

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Eine retrospektive Analyse von Antibiotikaresistenzen bei Patienten mit Cystischer
Fibrose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sina Otterbach (geb. Heidemann)

geboren am 30.05.1990 in Leer (Ostfriesland)

Betreuer: Prof. Dr. med. Bernd Schmidt

Gutachterin/Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Bernd Schmidt, Berlin
2. Prof. Dr. med. Patrick Michl, Halle (Saale)
3. Prof. Dr. med. Barbara Kahl, Münster

04.06.2019
24.02.2020

Referat

Die hier vorliegende Arbeit beschreibt retrospektiv die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei Patienten mit Cystischer Fibrose. Die vier Leitkeime *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia* und *S. maltophilia* wurden hinsichtlich ihrer Resistenzentwicklung untersucht. Es erfolgte eine anonymisierte Auswertung aller erwachsenen, ambulant behandelten Mukoviszidose-Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale), bei denen zwischen 2009 und 2013 regelmäßige mikrobiologische Sputumuntersuchungen durchgeführt wurden. Dabei wurde zum einen die Gesamtresistenz aller Keimnachweise in Prozent ermittelt, zum anderen wurde die Entwicklung des Resistenzverhaltens eines chronisch besiedelten Patientenkollektivs anhand individueller Resistenzwerte untersucht. Hierfür wurden 523 Keimnachweise von insgesamt 66 Patienten ausgewertet. Innerhalb des fünfjährigen Beobachtungszeitraumes von 2009 bis 2013 konnte teilweise eine deutliche Zunahme der Antibiotikaresistenzen bei *P. aeruginosa*, *B. cepacia* und *S. maltophilia* festgestellt werden. *S. aureus* hingegen zeigte eine weniger starke Resistenzzunahme. Zudem wurde retrospektiv der 3- und 4-MRGN-Status bei chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patienten analysiert. Dabei wurde die Anzahl der 3- und 4-MRGN-Erreger pro Patient im Jahr 2009 und 2013 erfasst und verglichen. Die Anzahl der nachgewiesenen 3- und 4-MRGN-*P. aeruginosa* pro Patient zeigte dabei einen deutlichen Anstieg. Insgesamt waren im zeitlichen Verlauf mehr Patienten aus dem untersuchten Kollektiv mit 3- und 4-MRGN-*P. aeruginosa* besiedelt. Des Weiteren erfolgte eine Analyse des gesamten Keimspektrums über den fünfjährigen Beobachtungszeitraum. Für diese Untersuchung wurden 2951 Keimnachweise von 94 verschiedenen Patienten analysiert. Die am häufigsten nachgewiesenen Isolate waren *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *P. fluorescens*, *H. influenzae* und *A. fumigatus*. Die Zahl an nachgewiesenen Isolaten zeigte sich weitestgehend stabil. Anhand einer graphischen Darstellung, die in Form eines Zeitstrahls gestaltet wurde, konnte die Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa* in Abhängigkeit von regelmäßiger, ambulant applizierter, intravenöser Antibiotikatherapie dargestellt werden. Hierbei zeigte sich ein möglicher Zusammenhang zwischen intravenöser Therapie und der Zunahme von resistenten *P. aeruginosa*-Stämmen. Auffällig war der Nachweis mehrerer Stämme mit zum Teil unterschiedlichen Sensibilitäten. Insgesamt ließen sich schneller wechselnde Sensibilitätszustände nach intravenöser Antibiotikatherapie mit einer Dominanz der resistenten *Pseudomonas*-Stämme gegen Ende des Beobachtungszeitraumes nachweisen. Durch die Zunahme der Antibiotikaresistenzen, bei vermehrtem Auftreten von multiresistenten Erregern, wird eine erfolgreiche Therapie bei CF-Patienten zunehmend erschwert.

Otterbach, Sina: Eine retrospektive Analyse von Antibiotikaresistenzen bei Patienten mit Cystischer Fibrose, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2019.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Keimbesiedelung bei Cystischer Fibrose	2
1.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
1.4 <i>Staphylococcus aureus</i>	6
1.5 <i>Burkholderia cepacia</i>	9
1.6 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9
1.7 MRGN	10
1.8 Resistenztestung	11
2. Zielstellung	12
3. Material und Methodik	13
3.1 Patientenkollektiv	13
3.2 Keimgruppen	13
3.3 Auswertung und Statistik	13
4. Ergebnisse	16
4.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
4.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	19
4.3 <i>Burkholderia cepacia</i>	22
4.4 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	25
4.5 MRGN- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28
4.6 Graphische Darstellung der Resistenzentwicklung	29
4.6.1 Patient I	29
4.6.2 Patient II	33
4.6.3 Patient III	35
4.6.4 Patient IV	37
4.6.5 Patient V	39
4.6.6 Patient VI	41
4.7 Entwicklung des Keimspektrums	43
4.7.1 Jahr 2009	43
4.7.2 Jahr 2010	43
4.7.3 Jahr 2011	44
4.7.4 Jahr 2012	45
4.7.5 Jahr 2013	45
5. Diskussion	46
6. Zusammenfassung	59
7. Literaturverzeichnis	62
8. Thesen	76
9. Anlagen	77

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

%	Prozent
®	Warenzeichen für eine registrierte Schutzmarke
<i>A. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A. niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Abb.	Abbildung
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>A. calcoaceticus</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>A. junii</i>	<i>Acinetobacter junii</i>
<i>A. lwoffii</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>A. kiliense</i>	<i>Acremonium kiliense</i>
<i>A. hydrophila</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
<i>A. xylooxidans</i>	<i>Alcaligenes xylooxidans</i>
ASL	Airway Surface Liquid
ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
<i>B. cenocepacia</i>	<i>Burkholderia cenocepacia</i>
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>B. multivorans</i>	<i>Burkholderia multivorans</i>
<i>Bcc</i>	<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CF	Cystische Fibrose
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator
<i>C. violaceum</i>	<i>Chromobacterium violaceum</i>
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
DNS	Desoxyribonukleinsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. vulneris</i>	<i>Escherichia vulneris</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
et al.	Und andere
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<i>E. dermatitidis</i>	<i>Exophiala dermatitidis</i>

<i>G. candidum</i>	<i>Geotrichum candidum</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
H ₂ O	Summenformel für Wasser
Hämoly.	Hämolysierend
i.v.	Intravenös
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Koagul. neg.	Koagulase negativ
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
<i>L. adecarboxylata</i>	<i>Leclercia adecarboxylata</i>
<i>M. avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>M. gordonae</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
MDR-PA	Multidrug-resistant- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MLS	Makrolid/ Lincosamid/ Streptogramin
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
MGRN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter- <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>N. mucosa</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>N. asteroides</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
<i>O. anthropi</i>	<i>Ochrobacterium anthropi</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. alcaligenes</i>	<i>Pseudomonas alcaligenes</i>
<i>P. fluorescens</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>P. luteola</i>	<i>Pseudomonas luteola</i>
<i>P. mendocina</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>
<i>P. putida</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>P. stutzeri</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>P. testosteroni</i>	<i>Pseudomonas testosteroni</i>
<i>P. agglomerans</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>
Pip/Taz	Piperacillin/Tazobactam
<i>R. pickettii</i>	<i>Ralstonia pickettii</i>
RKI	Robert Koch-Institut

<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
SCV	Small colony variants
<i>S. liquefaciens</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S. plumytica</i>	<i>Serratia plumytica</i>
<i>S. multivorum</i>	<i>Sphingobacterium multivorum</i>
<i>S. paucimobilis</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>T. cutaneum</i>	<i>Trichosporon cutaneum</i>
<i>T. mucoides</i>	<i>Trichosporon mucoides</i>
<i>V. vulnificus</i>	<i>Vibrio vulnificus</i>

1. Einleitung

1.1 Definition

Die Cystische Fibrose, kurz CF, ist eine Erbkrankheit, die durch eine Dysfunktion exokriner Drüsen gekennzeichnet ist. In Europa stellt sie mit einer Inzidenz zwischen 1/1600 und 1/2500 die zweithäufigste Erkrankung dar, die autosomal rezessiv vererbt wird. Die Erkrankungsursache ist eine durch die Mutation des Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-Gens bedingte Chlorid-Kanal-Funktionsstörung (Reinhard et al., 2001). Die Beeinträchtigung des Elektrolyttransports führt zu einer Veränderung der Sekretzusammensetzung aller exokrinen Drüsen des Körpers. Daraufhin kommt es zu einer Multiorganerkrankung, die sich auf die Funktionen von Lunge, Pankreas, Leber, Magen-Darm-Trakt, Haut, Schleimhaut, Geschlechtsorganen und Skelettsystem auswirkt (Kerem et al., 2005). In diesem Zusammenhang steht die Lungenbeteiligung meist im Vordergrund. Betroffene leiden oft unter chronisch produktivem Husten, rezidivierenden Infektexazerbationen, Bronchiektasien und Dyspnoe. Es entsteht eine respiratorische Insuffizienz, die sich aufgrund eines progredienten Lungenfunktionsverlustes manifestiert. Zusätzlich treten oftmals Hämoptysen und chronische Rhinosinitiden auf (Chaaban et al., 2013; Michels und Schneider, 2010). Die fortschreitende Lungenfunktionsstörung ist dabei für beinahe 85% der Sterbefälle verantwortlich (CFF 2005). Die intestinale Manifestation der Cystischen Fibrose äußert sich durch Mekoniumileus, Obstipation, exokrine Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhoe, Malabsorptionssyndrom und insulinpflichtigem Diabetes mellitus sowie einer biliären Leberzirrhose.

Bei einer Mehrheit der Patienten erfolgt die Diagnosestellung bereits in den ersten Lebensjahren. Dabei gilt, je früher eine sichere Diagnosestellung erfolgt, desto eher können Fehlfunktionen noch vor der Entstehung von Zell- und Organschäden behandelt werden (Elborn, 2016; Farrell et al., 2001). Zur Beurteilung des Schweregrades der Lungenbeteiligung erfolgen regelmäßig Lungenfunktions- und Röntgenuntersuchungen (Michels und Schneider, 2010). Die durchschnittliche Lebenserwartung der Betroffenen liegt heutzutage bei 42,7 Jahren (Stand 2016). Dank einer verbesserten medikamentösen Therapie, durch die Entwicklung neuer Medikamente, einer intensivierten Patientenedukation und einer Optimierung der klinischen Versorgung von CF-Patienten konnte in den letzten Jahrzehnten ein signifikanter Anstieg der Lebenserwartung erzielt werden (CFF, 2016; Marshall et al., 2009).

Vor allem die Betreuung in spezialisierten Zentren ist für eine krankheitsspezifische Versorgungsqualität von Patienten mit Cystischer Fibrose sowie für ein zufriedenstellendes klinisches Ergebnis entscheidend. Bedingt durch eine individuelle Behandlung in CF-Fachkliniken konnte eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gesteigerte Lebenserwartung nachgewiesen werden (Mahadeva et al., 1998).

Die Betreuung der Patienten umfasst dabei eine regelmäßige klinische Beurteilung durch Ärzte, Pfleger, Physiotherapeuten und Ernährungsberater sowie die Kontrolle krankheitsassoziierter Komplikationen. Eine intensive Therapie, sowohl prophylaktisch, als auch im Akutereignis, senkt die Morbiditätsrate und steigert Lebensqualität und Überleben (Kerem et al., 2005).

1.2 Keimbesiedelung bei Cystischer Fibrose

Die Cystische Fibrose ist gekennzeichnet durch eine chronische Keimbesiedelung der Lunge sowie einer Entzündungsreaktion der Atemwege (Sherrard et al, 2014). Ursächlich ist die Funktionsstörung von exokrinen Drüsen. Der Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator, kurz CFTR, ist ein Kanal, der für den Transport von Chlorid-Ionen von intrazellulär nach extrazellulär, unter anderem in den Sputum-produzierenden Epithelzellen, zuständig ist (Boucher, 2004). Durch die Verschiebung der Ionen in den Extrazellulärraum folgt Wasser automatisch entlang eines osmotischen Gradienten (Boucher, 2007). Aufgrund des CFTR-Defekts ist die Chlorid-Sekretion vermindert oder gar aufgehoben und der Aufbau des osmotischen Gefälles nicht mehr möglich. Eine weitere Funktion des CFTR ist die Blockade der intrazellulären Resorption von Natrium-Ionen. Durch den Funktionsverlust kommt es bei CF-Patienten daher zu einer gesteigerten intrazellulären Natrium- und H₂O-Aufnahme (Knowles et al., 1981). Sowohl die verminderte Chlorid-Sekretion, als auch die verstärkte Natrium-Resorption führen zu der Entstehung eines hochviskösen, zähen Sputums, welches schlecht abgehustet werden kann (Lubamba et al., 2012).

Der Selbstreinigungsmechanismus der Lunge, die mukoziliäre Clearance, ist durch die Volumenreduktion der Flüssigkeitsschicht der Lungenschleimhaut, der sogenannten Airway Surface Liquid (ASL) und der Verklebung der Kinozilien mit dehydriertem Sputum stark beeinträchtigt (Elborn, 2016; Sherrard et al., 2014). Zudem wird das Immunsystem in seiner Aktivität durch die erhöhte Viskosität des Sputums und der Verschiebung des Sputum-pH-Werts gebremst (Pezzulo et al., 2012). Die Akkumulation von extrazellulärer DNS und Aktin in den Atemwegen, bedingt durch die Zersetzung von Neutrophilen, trägt zur erhöhten Sputumviskosität bei (Konstan und Berger, 1997). Der defekte mukoziliäre Transport, die eingeschränkte Immunabwehr und die Retention des Sputums erhöhen die Anfälligkeit der Patienten für rezidivierende bronchopulmonale Infektionen (Sousa und Pereira, 2014). Die funktionellen Folgen des CFTR-Gendefekts führen im weiteren Verlauf zu einem circulus vitiosus. Durch die Depletion von Flüssigkeit in den Atemwegen und der reduzierten mukoziliären Clearance entsteht eine Mukusobstruktion. Diese pathologische Veränderung begünstigt Infektionen mit konsekutiver Entzündungsreaktion. Durch die Entzündung kommt es zu einer Narbenbildung, welche wiederum zu einer weiteren Mukusobstruktion führt (Courtney et al., 2004). Das hochvisköse Sputum ist zudem reich an Aminosäuren und stellt somit einen idealen Nährboden für Bakterien dar (Palmer et al., 2005).

Verschiedene Bakterien kolonisieren das Sputum und ermöglichen fortandauernde Entzündungen (Sherrard et al., 2014). Zu den häufig nachgewiesenen Keimen gehören *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, MRSA (Methicillin-resistenter-*Staphylococcus aureus*), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* und der *Burkholderia cepacia*-Komplex (*Bcc*). Die Besiedelung durch verschiedene Mikroorganismen zeigt altersabhängige Unterschiede, dargestellt in Abbildung 1.

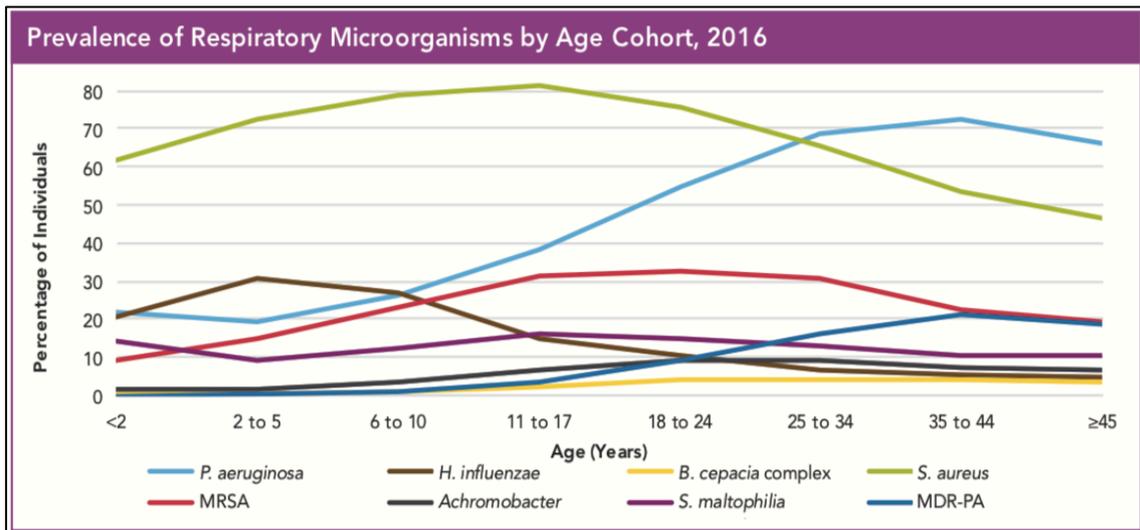


Abb. 1: Altersabhängige Prävalenz häufiger Pathogene in der CF-Lunge (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report 2016)

Bei den in Abb. 1 aufgezeigten Mikroorganismen handelt es sich um sogenannte Leitkeime der CF-Lunge. Im Laufe des Lebens erfährt die Mehrzahl der Mukoviszidose-Patienten eine Besiedelung oder Infektion mit diesen Keimen (Simon et al, 2012).

1.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Ein sehr häufig nachgewiesener Keim ist *P. aeruginosa*, ein gramnegatives Bakterium, das meist im feuchten Milieu zu finden ist (Döring et al., 2000). Es handelt sich um einen opportunistischen Keim, der überwiegend immungeschwächte oder immunsupprimierte Patienten besiedelt und zu schweren Infektionen, wie Pneumonien, Wundinfektionen und Infektionen des Urogenital- und Magen-Darm-Traktes führt (Silby et al., 2011). Schätzungsweise 80% der erwachsenen Patienten mit Cystischer Fibrose sind mit diesem Keim besiedelt. Besonders häufig ist sein Vorkommen in der zweiten und dritten Lebensdekade (Valenza et al., 2008). Seine Besiedelung ist mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, einer Zunahme der Morbidität und einer höheren Sterberate vergesellschaftet (Murray et al., 2007).

P. aeruginosa ist ein Bakterium, welches in verschiedenen Milieus überleben, wachsen und Infektionen hervorrufen kann (Rau et al, 2010).

Um eine Eradikation zu erzielen wird bei einem Erstdnachweis von *P. aeruginosa* bei CF-Patienten umgehend eine intensive Antibiotikatherapie aus einer Kombination von oral und/oder intravenös applizierten sowie inhalativen Antibiotika eingeleitet. Trotz antibiotischer Therapie ist es jedoch selten möglich, eine vollständige Keimelimination zu erreichen (Folkesson et al., 2012; Pitt et al., 2003).

P. aeruginosa ist bekannt für seine enorme Anpassungsfähigkeit. Durch sein großes Genom mit mehr als 6000 Genen besitzt dieser Keim die Fähigkeit Stoffwechselprozesse, Transportmechanismen und Chemotaxis zu beeinflussen und somit Nährstoffaufnahme und Fortpflanzungsprozesse an die gegebene Umgebung anzupassen (Stover et al 2000). Eine dauerhafte Besiedelung mit *P. aeruginosa* führt zu einer Adaptation an die vorherrschenden Konditionen in der CF-Lunge. Die große genetische Vielfalt dieses Keims erlaubt die Entstehung hochspezialisierter Phänotypen, die mit der geringen Sauerstoffverfügbarkeit, einer Kolonisation der Lunge mit weiteren Keimen, der Immunaktivität und dem oxydativen Stress in der CF-Lunge zurechtkommen (Folkesson et al., 2012).

Im chronischen Besiedlungsstadium liegt eine große phäno- und genotypische Variabilität von *P. aeruginosa* vor (Rau et al., 2010). Die milieuspezifischen Selektionsbedingungen führen zu der Entwicklung von genetisch stabilen CF-*P. aeruginosa*-Stämmen (Reinhard et al., 2001).

Es gibt verschiedene Gründe für die Beharrlichkeit und Therapieresistenz von *P. aeruginosa*. Zum einen zeigen viele *Pseudomonas*-Stämme eine natürliche Resistenz gegenüber *Pseudomonas*-spezifischen Antibiotika, zum anderen penetriert *P. aeruginosa* das hochvisköse Sputum in der CF-Lunge, weswegen dieser Keim unter hypoxischen Bedingungen überleben und sich vermehren kann. Viele *Pseudomonas*-spezifische Antibiotika zeigen in diesem sauerstoffarmen Milieu keine Wirkung. Im dichten Schleim der CF-Lunge bildet sich ein hypoxisches Gefälle aus. *P. aeruginosa* reagiert auf die sauerstoffarme Umgebung mit einer vermehrten Alginateproduktion. Es erfolgt eine Zunahme der lokalen Hypoxie wodurch eine ansteigende Besiedelung mit Anaerobiern ermöglicht wird. (Costerton, 2002; Worlitzsch et al., 2002; Yoshimura und Nikaido, 1982). Des Weiteren gruppiert sich *P. aeruginosa* zu dichten Kolonien. Durch die Produktion von Polysacchariden, Proteinen und DNS entsteht zudem ein mucoider Biofilm, der zu einer Einkapselung dieser Kolonien führt. Diese Biofilme zeigen eine Resistenz gegenüber der körpereigenen Immunabwehr und *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika. Die mucoiden, biofilmbildenden *Pseudomonas*-Stämme sind meist phagozytose-resistent. Zudem verhindert der Biofilm ein Durchdringen der Antibiotika an ihren Wirkort. Die Biofilmbildung führt letztendlich zu einer chronischen Infektion der Lunge mit einer starken Gewebsschädigung (Cabral et al., 1987; Høiby et al., 2010).

Abbildung 2 zeigt den Verlauf einer *P. aeruginosa*-Infektion in der CF-Lunge (Sousa und Pereira, 2014). *P. aeruginosa*, ausgestattet mit vielen Virulenzfaktoren, besiedelt das Sputum.

Im frühen Infektionsstadium erfolgt die Adaption an die Umgebung und gegebenen Konditionen in der CF-Lunge, wobei im chronischen Stadium bereits eine vollständige Anpassung mitsamt einer großen phäno- und genotypischen Vielfalt und der Fähigkeit der Biofilmformation vorliegt.

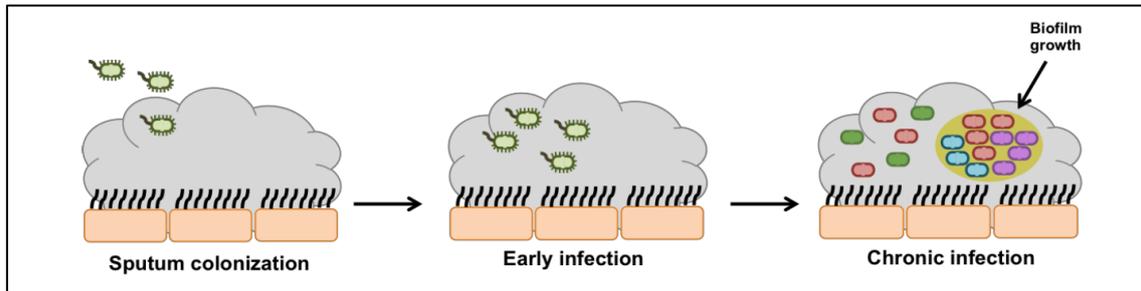


Abb. 2: Verlauf einer *P. aeruginosa*-Infektion (Sousa und Pereira, 2014)

Die Entdeckung einer *P. aeruginosa*-Besiedelung in einem frühen Infektionsstadium ist für die Eradikation entscheidend, da nur ein geringes Zeitfenster besteht, in dem *P. aeruginosa* als nicht-mucoider Phänotyp vorliegt, in geringer Dichte vorhanden ist und noch eine ausreichende Antibiotikasensibilität zeigt (Li et al., 2005). Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend, da nachgewiesen werden konnte, dass ein mucoider Phänotyp die Überlebensdauer bei CF-Patienten deutlich reduziert (Henry et al., 1992). Bei Patienten mit Cystischer Fibrose ist das Vorbeugen einer chronischen *P. aeruginosa*-Besiedelung daher von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang werden die sofortige Verabreichung von Antibiotika bei neu kolonisierten Patienten und intensive Hygienemaßnahmen empfohlen. Im weiteren Krankheitsverlauf ist eine chronische *P. aeruginosa*-Infektion jedoch oft nicht zu vermeiden. Daher stellt bei einer chronischen Lungenbesiedelung die Reduktion der Keimkonzentration in der Antibiotikatherapie der Cystischen Fibrose bereits ein relevantes Ziel dar (Döring, 2010; Reinhard et al., 2001).

Für die Therapie einer *P. aeruginosa*-Infektion stehen inhalative, orale und intravenöse Antibiotika zur Verfügung. Die inhalative Antibiotikagabe nimmt in der Therapie der Cystischen Fibrose einen hohen Stellenwert ein. Folgende Antibiotika stehen als zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: Monobactam-Antibiotika (Aztreonam), Aminoglykoside (Tobramycin) und Polymyxin E-Antibiotika (Colistin). Die orale Antibiotikatherapie, vor allem bei milden Exazerbationen, besteht aus Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin). Abhängig von der Schwere der Exazerbation kann entweder eine orale Monotherapie oder eine Kombination aus oraler und inhalativer oder oraler und intravenöser Therapie durchgeführt werden. Eine intravenöse Therapie kann als Suppressionstherapie zur Reduktion der Bakterienlast und zur Verzögerung des Lungenfunktionsabfalls oder als Exazerbationstherapie erfolgen.

Intravenös kommen folgende Antibiotika zum Einsatz: Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim), Carbapeneme (Imipenem, Meropenem), Aminoglykoside (Tobramycin, Amikacin, Gentamicin), Betalaktamase-Inhibitoren in Kombination mit Penicillinen (Tazobactam/ Piperacillin), Monobactam-Antibiotika (Aztreonam), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin), Polymyxin E-Antibiotika (Colistin) und Epoxid-Antibiotika (Fosfomycin) (Schwarz et al., 2017).

Je nach Schwere und Dauer einer *Pseudomonas*-Besiedelung stehen verschiedene Therapie-Modelle zur Verfügung. Man unterscheidet eine Eradikations- und eine Suppressionstherapie. Bei Patienten mit Cystischer Fibrose sollte mindestens sechsmal jährlich eine mikrobiologische Sputumuntersuchung erfolgen. Ein Erstdnachweis von *P. aeruginosa* liegt vor, wenn zum ersten Mal *P. aeruginosa* in einer Probe aus Atemwegssekreten isoliert werden kann. Ein Hinweis auf eine mögliche *P. aeruginosa*-Infektion kann ein positiver *P. aeruginosa*-Antikörpertiter sein (Müller et al., 2013). Eine chronische *P. aeruginosa*-Infektion liegt vor, wenn in mindestens 50 Prozent der mikrobiologisch untersuchten Sputumproben (mindestens sechs pro Jahr) *P. aeruginosa* nachweisbar ist (Müller et al., 2013). Durch eine Suppressionstherapie soll die Bakterienlast reduziert und eine chronische Lungeninfektion bekämpft werden, um Lungenstrukturschäden zu verhindern, beziehungsweise den Schädigungsprozess zu verlangsamen. Die Suppressionstherapie erfolgt als Kombination von inhalativer, oraler und/oder intravenöser Antibiotikaapplikation (Schwarz et al., 2017). Falls es trotz ausreichender antibiotischer Therapie nicht zu einer gewünschten Verbesserung des Gesamtzustandes kommt, sollte eine Infektion mit Aspergillus, atypischen Mykobakterien, *B. cepacia* sowie ein Cor pulmonale oder hyperreagible Atemwege als mögliche Ursachen ausgeschlossen werden (Reinhard et al., 2001).

Bei einer akuten pulmonalen Verschlechterung kann eine Exazerbationstherapie durchgeführt werden. Diese besteht in der Regel aus einer oralen oder intravenösen Antibiotikagabe und wird meist zusätzlich zu der bestehenden ganzjährlichen oder intermittierenden inhalativen Therapie angewendet (Schwarz et al., 2017).

Ein prophylaktischer Einsatz von *P. aeruginosa*-wirksamen Antibiotika wird aktuell nicht empfohlen. Tramper-Stranders et al. konnten in einer prospektiven Studie unter Verwendung von Ciprofloxacin und inhalativem Colistin keinen signifikanten Unterschied in der *P. aeruginosa*-Neubesiedelung im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (Tramper-Stranders et al., 2010).

1.4 *Staphylococcus aureus*

Neben *P. aeruginosa* lässt sich bei Patienten mit Cystischer Fibrose häufig auch eine Besiedelung mit *S. aureus* nachweisen.

Dieser Keim ist ein gram- und koagulasepositives, ubiquitäres Bakterium, welches endogene Infektionen wie Abszesse, Wundinfektionen, Osteomyelitis, Pneumonie und eine Sepsis hervorrufen kann.

Es wächst typischerweise unter aeroben Bedingungen, kann aber auch im anaeroben Milieu überleben (fakultativ anaerobes Wachstum). Dabei sind nicht nur immungeschwächte Patienten von einer *S. aureus*-Infektion betroffen. Bei circa 30 Prozent aller gesunden Personen lässt sich ebenfalls ein positiver Keimnachweis erbringen. Klassische Lokalisationen sind die Nasenvorhöfe, der Nasopharynx, die Axillae und die vaginale und perianale Region.

Mittels physiologischer Mikroaspiration verbreitet sich *S. aureus* im Respirationstrakt und kann dort aufgrund der eingeschränkten mukoziliären Clearance bei CF-Patienten nicht eliminiert werden. Gewebeschädigungen und chronische Lungenentzündungen sind die Folge (Groß, 2009; Reinhard et al., 2001). Eine Besiedelung mit *S. aureus* geht im Vergleich zu einer *P. aeruginosa*-Infektion mit einer eher milden Verschlechterung der Lungenfunktion einher (Ahlgren et al., 2015; Junge et al., 2016). Der Lungenfunktionsabfall wird jedoch bei simultan bestehender *P. aeruginosa*-Besiedelung deutlich beschleunigt (Rosenbluth et al., 2004). Wie *P. aeruginosa* besitzt auch *S. aureus* die Fähigkeit der Biofilmformation, welche ebenfalls mit einer erhöhten Antibiotikaresistenz einhergeht (Goss und Muhlebach, 2011; Molina et al., 2008). *S. aureus* ist ebenso bekannt für seine ausgeprägte Umweltresistenz und seine rapide Ausbreitungszeit, vor allem in Krankenhäusern, wo er häufig zu nosokomialen Infektionen führt. Die Expression vieler verschiedener Virulenzfaktoren, die der Bakterienzellwand anhaften oder sezerniert werden können, ist charakteristisch für *S. aureus*. Diese Faktoren bewirken antiphagozytäre Effekte, ermöglichen die Anhaftung an Gewebe und bilden Fibrinschutzwände, die den Keim vor Antikörpern und der zellulären Immunabwehr schützen. Zudem bildet *S. aureus* verschiedene Toxine wie Hämolsine, Exfoliatin-Toxine und Toxin-1. Die Toxinwirkung führt zu einer Inhibierung des Immunsystems, einer Entstehung von Dermonekrosen und Epidermolysen (Staphylococcal scaled skin syndrom) sowie zur unkontrollierten, lebensbedrohlichen Zytokin-Freisetzung aus Makrophagen (toxisches Schock-syndrom) (Groß, 2009).

Es existieren Varianten von *S. aureus*, mit einer sehr verlangsamten Stoffwechselrate, die bei einer Kultivierung kleine Bakterienkolonien bilden. Sie werden daher als *Small colony variants* (SCV) bezeichnet. SCV-*S. aureus* bilden sich meist bei chronisch persistierenden Infektionen und zeigen eine reduzierte Sensibilität gegenüber Antibiotika (Yagci et al., 2013). Auch bei Patienten mit Cystischer Fibrose können mithilfe spezieller Kulturmethoden vermehrt SCV-*S. aureus*-Stämme nachgewiesen werden. Eine Besiedelung mit SCV-*S. aureus* geht bei CF-Patienten mit einem signifikanten Lungenfunktionsverlust einher (Wolter et al., 2013).

Vor allem in der ersten Lebensdekade ist eine Kolonisation mit *S. aureus* bei Patienten mit Cystischer Fibrose häufig (Razvi et al., 2009). Laut dem Cystic Fibrosis Foundation- (CFF) Register sind insgesamt mehr als 50 Prozent der Patienten mit diesem Keim besiedelt.

In den letzten Jahren konnte ein deutlicher Prävalenzanstieg von *S. aureus*-Infektionen sowie von Methicillin-resistenten-*Staphylococcus aureus*- (MRSA) Infektionen verzeichnet werden (CFF 2006). Je nach CF-Zentrum sind circa 20 Prozent der nachgewiesenen *S. aureus*-Stämme der Gruppe der MRSA zuzuordnen (Reinhard et al., 2001). Seit 1960 zeigen circa 80 Prozent der *S. aureus*-Stämme eine Penicillin-Resistenz, worüber hinaus eine zunehmende Resistenzentwicklung seit der Einführung von Methicillin 1959 registriert werden konnte (Goss und Muhlebach, 2011).

Zudem zeigen MRSA häufig auch Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotika, wie Makroliden, Lincosamiden oder Cotrimoxazol. Der Grund hierfür ist die Expression extrazellulärer Betalaktamasen, die eine Resistenz gegenüber Penicillinen und Aminopenicillinen vermitteln (Reinhard et al., 2001). Wie *P. aeruginosa* ist *S. aureus* mit steigender Besiedelungsdauer einer verstärkten Selektion ausgesetzt: Die verstärkte Aktivität des Immunsystems, eine Antibiotikatherapie sowie die Beeinflussung durch weitere Mikroorganismen führen zu einer Anpassung des Keims an die vorliegenden Bedingungen. Durch Rekombination und Mutation entstehen Phänotypen, die metabolische und regulatorische Prozesse beeinflussen können. Diese heterogene *S. aureus*-Population zeigt eine verstärkte Resistenz gegenüber einer antibiotischen Therapie und exprimiert zudem Virulenzfaktoren, die zu einer Persistenz der Infektion beitragen (Goerke und Wolz, 2010).

Mehr als 90 Prozent der isolierten *S. aureus*-Stämme exprimieren extrazelluläre Betalaktamasen. Diese sorgen für eine Resistenz gegenüber Penicillinen und Aminopenicillinen. Cephalosporine sowie halbsynthetische Penicilline wie beispielsweise Oxacillin und Methicillin, werden von *Staphylococcus aureus* durch das Vorliegen der Betalaktamase nicht hydrolysiert. MRSA zeigen meist weitere Resistenzen, vor allem gegenüber Makroliden, Lincosamiden oder Cotrimoxazol (Reinhard et al., 2001).

Die Therapie bei milden bis moderaten Exazerbationen, hervorgerufen durch eine *S. aureus*-Infektion, besteht aus der Gabe von oralen Antibiotika. Bei schweren Exazerbationen kann zusätzlich eine intravenöse Antibiotikatherapie begonnen werden. Folgende Antibiotika werden verwendet: Fluorchinolone (Ciprofloxacin, oral), Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, oral), Lincosamid-Antibiotika (Clindamycin, oral), Makrolide (Clarithromycin, oral), Cephalosporine (Cefalexin oral, Cefuroxim i.v.), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Penicilline (Dicloxacillin, oral), Penicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren (Amoxicillin/Clavulansäure, oral) (Kirkby et al., 2009; McCabe, 2011).

Für die Therapie einer MRSA-Infektion empfiehlt sich die Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Tetracyclinen (Doxycyclin, Minocyclin), Fluorchinolonen (Levofloxacin), Lincosamiden (Clindamycin), Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin), Rifampicin und Fusidinsäure (Goss und Muhlebach, 2011; Reinhard et al., 2001).

Als wichtiger negativer Effekt der anti-*S. aureus*-Therapie ist die Zunahme von *P. aeruginosa*-Besiedelungen in der CF-Lunge zu nennen. Patienten, die dauerhaft *Staphylococcus*-wirksame Antibiotika erhalten, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko einer *Pseudomonas*-Infektion (Ratjen et al., 2001).

1.5 *Burkholderia cepacia*

Seit den achtziger Jahren ist bekannt, dass *Burkholderia cepacia*, ein opportunistischer Keim, bei Patienten mit Cystischer Fibrose zu schweren, lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. Es kommt noch schneller zu einem Lungenfunktionsabfall, als es bei *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen der Fall ist. Eine *B. cepacia*-Infektion ist mit einer zunehmenden Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Zudem kann es zur Entstehung eines sogenannten Cepacia-Syndroms kommen, das durch hohes Fieber, respiratorische Insuffizienz und bei fulminanten Krankheitsverläufen durch Sepsis charakterisiert ist (Isles et al., 1984; Muhi et al., 1996). In aktuellen Studien konnte herausgefunden werden, dass es sich bei *B. cepacia* nicht um einen einzelnen Keim handelt, sondern vielmehr um verschiedene, genetisch verwandte Bakterien, die zum sogenannten *Burkholderia cepacia*-Komplex (*Bcc*) zusammengefasst werden. Aus diesem Bakterienkomplex sind *B. cenocepacia* und *B. multivorans* am häufigsten bei CF-Patienten nachweisbar (Drevinek und Mahenthiralingam, 2010). Vor allem eine Infektion mit *B. cenocepacia* kann lebensbedrohlich sein. Dieser Subtyp ist mit einer höheren Sterberate und einer verkürzten Lebenszeit, verglichen mit einer *P. aeruginosa*-Infektionen, vergesellschaftet (Jones et al., 2004). Die Therapie einer *Burkholderia*-Infektion gestaltet sich als schwierig, da oftmals eine natürliche Antibiotikaresistenz vorliegt (Regan und Bhatt, 2014). Vor Therapiebeginn ist deswegen eine Sensibilitätstestung sinnvoll. Meropenem, Levofloxacin, Ceftazidim, Ticarcillin/Clavulansäure und Trimethoprim können laut CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) bei fehlender Resistenz als Therapie eingesetzt werden. Als absolutes Reserveantibiotikum kann Chloramphenicol verwendet werden (CLSI, 2006).

1.6 *Stenotrophomonas maltophilia*

Mit steigendem Lebensalter nimmt auch die pulmonale Besiedelung mit multiresistenten Mikroorganismen bei CF-Patienten zu (Amin und Waters, 2012). Als weiterer multiresistenter Keim kann *Stenotrophomonas maltophilia* genannt werden. *S. maltophilia* ist ein gramnegatives Bakterium, das überwiegend immungeschwächte Personen infiziert und den Auslöser nosokomialer Infektionen darstellen kann (Denton und Kerr, 1998).

Eine chronische *S. maltophilia*-Infektion führt zu Exazerbationen mit vermehrter stationärer Behandlung und einer intensiven antibiotischen Therapie (Amin und Waters, 2012). In den letzten Jahren konnte ein deutlicher Prävalenzanstieg von *S. maltophilia*-Infektionen verzeichnet werden (Steinkamp et al., 2005).

Als mögliche Risikofaktoren einer *S. maltophilia*- Infektion zählen häufige intravenöse Antibiotikaapplikationen, die Gabe von oralen Chinolonen sowie eine Einnahme von anti-*Pseudomonas*-Antibiotika (Denton et al., 1996; Graff und Burns, 2002).

Aufgrund der vielen Resistenzen gestaltet sich auch hier eine Antibiotikatherapie als schwierig. Weitgehende Resistenzen bestehen gegenüber Carbapenemen und Aminoglykosiden. Mögliche Therapieoptionen sind Cotrimoxazol, Makrolide, Fluorchinolone, Tetracycline, Cephalosporine der dritten Generation, Penicilline, Polymyxine oder Chloramphenicol. Zu beachten ist, dass es unter antibiotischer Behandlung zügig zu einer Resistenzbildung durch Mutation und Selektion kommen kann (Denton und Kerr, 1998; Reinhard et al., 2001). Die Rolle der antibiotischen Therapie gegen *S. maltophilia* ist zum aktuellen Zeitpunkt weitestgehend unklar. Zur Zeit besteht nicht genügend Evidenz über die Wirksamkeit einer anti-*Stenotrophomonas*-Therapie in der Cystischen Fibrose (Amin und Waters, 2012).

1.7 MRGN

Multiresistente gramnegative Stäbchen, kurz MRGN, stellen ein ernstzunehmendes Problem in der antibiotischen Therapie dar und können auch bei Patienten mit Cystischer Fibrose häufig nachgewiesen werden. Von diesen multiresistenten Stäbchen sind für CF-Patienten vorrangig *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* und der *B. cepacia*-Komplex relevant.

Es kann eine weitere Unterteilung in 3- oder 4-MRGN, je nach Anzahl an Resistenzen gegen bestimmte Antibiotikagruppen, vorgenommen werden. Es werden folgende Antibiotikagruppen untersucht: Acylureidopenicilline (Leitsubstanz: Penicillin), Cephalosporine der 3./4. Generation (Leitsubstanz: Cefotaxim/Ceftazidim), Carbapeneme (Leitsubstanz: Imipenem/Meropenem) und Fluorchinolone (Leitsubstanz: Ciprofloxacin). Liegen drei von vier möglichen Resistenzen gegen die oben genannten Antibiotikagruppen vor, wird der Keim als 3-MRGN klassifiziert, bei vier von vier Resistenzen als 4-MRGN. Intermediäre Resistenzzustände werden nach MRGN-Klassifikation als Resistenz gewertet (RKI 2012, 2016; Hogardt und Schwarz, 2016; Vonberg et al., 2006).

Wird bei einem Patienten mit Cystischer Fibrose ein MRGN nachgewiesen, zieht dies aufwendige Isolationsmaßnahmen mit sich. Bei einer 3-MRGN-Besiedelung empfiehlt die KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) eine Isolation des betroffenen Patienten, sofern er sich in Risikobereichen, beispielweise einer Intensivstation, aufhält. Liegt eine 4-MRGN-Besiedelung vor, so ist die Umsetzung von Isolationsmaßnahmen in allen Klinikbereichen umzusetzen.

Da Patienten mit Cystischer Fibrose ein erhöhtes Risiko einer *Pseudomonas aeruginosa*-Übertragung zeigen, sind an Orten der direkten oder indirekten Kontaktmöglichkeiten spezielle Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen durchzuführen.

Des Weiteren wird diskutiert, ob Patienten mit 3-MRGN-*Pseudomonas* von Patienten mit 4-MRGN-*Pseudomonas* isoliert werden sollten. Die KRINKO empfiehlt in diesem Fall eine Kohortenisolierung, wenn es sich um die gleiche MRGN-Spezies mit gleichem Resistenzmuster handelt (RKI 2016).

Neben den aufwendigen Isolationsmaßnahmen ist als Konsequenz bei 4-MRGN-Besiedelung das mangelnde Rehabilitationsangebot für betroffene Patienten zu nennen, da eine Isolation innerhalb der Klinik aufgrund des Mehraufwandes der geforderten Hygienemaßnahmen oft nicht umzusetzen ist (Hogardt und Schwarz, 2016).

1.8 Resistenztestung

Bakterien können als sensibel, intermediär resistent und als resistent klassifiziert werden. Diese Einteilung dient der Abschätzung, ob ein Mikroorganismus auf eine antimikrobielle Therapie anspricht oder nicht.

Um die Stärke (Potenz) eines Antibiotikums zu bewerten, wird die MHK (minimale Hemmkonzentration) genutzt. Dies ist die geringste Antibiotikakonzentration, bei der nach 24 Stunden auf einem beimpften Nährmedium kein sichtbares Bakterienwachstum mehr erkennbar ist (Jorgensen und Ferraro, 1998; MacGowan und Wise, 2001).

Der Hauptgrund einer in-vitro-Sensibilitätstestung ist herauszufinden, welche Antibiotikatherapie für den individuellen Patienten am besten geeignet ist, sei es für prophylaktische Zwecke oder als Therapie einer zugrundeliegenden Infektion. Bei der Resistenztestung ist es von großer Wichtigkeit einheitliche Standards einzuhalten, um eine gute Vergleichbarkeit zu erzielen. Es stehen verschiedene Normen zur Verfügung, die zur Auswertung der Antibiotikaresistenzen herangezogen werden können. Aktuell arbeiten die meisten mikrobiologischen Institute in Europa mit der EUCAST- (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing) Norm. Zuvor fand vor allem die amerikanische CLSI- (Clinical & Laboratory Standards Institute) Norm Verwendung. Die Umstellung auf eine europäische Norm mit einheitlichen Standards soll eine bessere Vergleichbarkeit von Resistenzstatistiken ermöglichen.

2. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei Cystischer Fibrose-typischen Erregern aus dem Jahr 2009 im Vergleich zu 2013. Bei Patienten, der Inneren Ambulanz für Pneumologie der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurde eine anonymisierte, retrospektive Analyse des Keimspektrums und den vorherrschenden Antibiotikaresistenzen durchgeführt. Hierbei wurde die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen über einen Fünfjahreszeitraum dargestellt. Dabei soll untersucht werden, ob es zu einer Zunahme, einer Abnahme oder einer ausbleibenden Veränderung von Resistenzen gegenüber Antibiotika in der CF-Therapie gekommen ist. Von großer Bedeutung ist das Aufzeigen der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, da die Resistenzlage eines Antibiotikums entscheidet, ob sich für die als relevant angesehenen Keime des Patienten eine geeignete Antibiotikatherapie findet. Da Patienten mit Cystischer Fibrose häufig bereits mit Keimen besiedelt sind, die eine natürlich Antibiotikaresistenz aufweisen, wird der Vermeidung von weiteren Resistenzen im klinischen Alltag eine besonders wichtige Rolle zugeschrieben. In dieser Arbeit soll daher zum einen die Gesamtresistenz aller ambulanten Keimnachweise in Prozent ermittelt werden, zum anderen soll die Entwicklung des Resistenzverhaltens anhand individueller Resistenzwerte bei einem chronisch besiedelten Patientenkollektiv dargestellt werden. Um die Resistenzentwicklung weiter zu verdeutlichen soll anhand eines kleinen, über den gesamten Beobachtungszeitraum chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientenkollektivs die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in Abhängigkeit von regelmäßiger, ambulant applizierter, intravenöser Therapie graphisch in Form eines Zeitstrahls dargestellt werden. Diese Darstellung soll Rückschlüsse über einen möglichen direkten zeitlichen Zusammenhang zwischen intravenöser Antibiotikagabe und dem vermehrten Nachweis von resistenten *Pseudomonas*-Stämmen erlauben.

Neben der Antibiotikaresistenzentwicklung soll in der vorliegenden Arbeit das Auftreten multiresistenter 3- und 4-MRGN-*P. aeruginosa* erfasst und eine Entwicklung aufgezeigt werden. Dieser Aspekt wurde unter anderem ausgewählt, um die Separation dieser Patienten im ambulanten und stationären Setting und den damit verbundenen Mehraufwand darzustellen.

Zudem soll gezeigt werden, ob und wie sich das Spektrum der der Routinediagnostik zugänglichen Keime in der Lunge von CF-Patienten im zeitlichen Verlauf verändert. Dafür wurden die Gesamtisolate aller CF-Patienten, die im Rahmen regelmäßiger ambulanter Sputumuntersuchungen bestimmt wurden, über einen Fünfjahresbeobachtungszeitraum von 2009 bis 2013 hinsichtlich ihrer Häufigkeit analysiert.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden die anonymisierten klinischen Daten von 94 Mukoviszidose-Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) erhoben. Es wurden Daten von Patienten verwendet, bei denen zwischen den Jahren 2009 und 2013 im Rahmen einer ambulanten Behandlung eine Resistenztestung durchgeführt wurde. Die Patienten der Mukoviszidose-Ambulanz werden an der Universitätsklinik langjährig und engmaschig betreut, weswegen von vielen Patienten Daten sowohl aus 2009, als auch aus 2013 vorliegen. Die verwendeten Daten wurden aus ambulanten Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Halle (Saale) entnommen. Der Keimnachweis und die Resistenztestung wurden im Rahmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen in der Inneren Ambulanz durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und anonymisiert. Eine Zuordnung der nachgewiesenen Keime zu dem jeweiligen Patienten ist somit ausgeschlossen. Auf die Erstellung einer Schlüsselliste wurde verzichtet. Bei dem untersuchten Material handelt es sich um Sputumproben. Die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgen außer Haus im Amedes Labor Halle/Leipzig GmbH. Die Übermittlung der Ergebnisse erfolgt dabei elektronisch oder per Papierausdruck.

3.2 Keimgruppen

Die Auswertung erfolgte für jeden der vier für Cystischen Fibrose typischen Leitkeime *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. maltophilia* und *B. cepacia*. Dabei erfolgt zum einen eine Auswertung der Gesamtresistenz aller ambulanten Keimnachweise in Prozent, zum anderen wurde das Resistenzverhalten eines chronisch besiedelten, ambulanten Patientenkollektivs anhand von individuellen Resistenzwerten ausgewertet. Bei dem chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientenkollektiv erfolgte zusätzlich eine nachträgliche Analyse bezüglich des Nachweises multiresistenter 3- und 4-MRGN-*P. aeruginosa*-Stämme anhand der KRINKO-Richtlinien. Die Resistenztestung erfolgte im Rahmen einer Klassifikation in sensibel, intermediär und resistent.

3.3 Auswertung und Statistik

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe von Microsoft® Excel® (für Mac, Version 14.6.6.) zusammengetragen und anonymisiert tabellarisch erfasst. Die Auswertung der erhobenen Daten wurde anhand von Excel® und SPSS® durchgeführt. Die graphische Darstellung der Resistenzentwicklung erfolgte durch das Programm Papers®. Die Auswertung wurde in zwei Schritten für die oben genannten Leitkeime durchgeführt.

Zum einen erfolgte eine Auswertung aller nachgewiesenen Leitkeime von allen Patienten, die im Jahr 2009 und im Jahr 2013 in der Inneren Ambulanz mikrobiologisch untersucht wurden samt Ermittlung der Gesamtresistenz in Prozent für die keimspezifischen Antibiotika.

Zum anderen erfolgte parallel dazu eine Auswertung von ambulanten Patienten, die sowohl 2009, als auch 2013 chronisch mit einem, oder mehreren Leitkeimen besiedelt waren.

Bei der Auswertung des chronisch infizierten, ambulanten Patientenkollektivs wurde die Sensibilität gegenüber eines Antibiotikums quantifiziert sowie ein intraindividueller Vergleich der Ergebnisse aus Jahr 2009 und 2013 angestrebt. Dazu wurden folgende Quantifizierung genutzt: Ist ein Keim gegenüber einem Antibiotikums resistent, wird das Ergebnis als 0 gewertet. Bei einer Sensibilität wird eine 1 dokumentiert. Bei intermediären Ergebnissen 0,5. Da viele Patienten engmaschig ambulant betreut werden und somit mehrmals im Jahr eine mikrobiologische Sputumuntersuchung erfolgt, flossen bei einigen Patienten mehrere Keimnachweise mit teilweise unterschiedlichem Resistenzmuster in die Auswertung ein. Um eine dadurch resultierende Überrepräsentation einiger Patienten zu vermeiden, wurde für jeden Patienten ein individueller Resistenzwert durch Addition der Resistenzergebnisse (0, 0,5 oder 1) und Berechnung eines arithmetischen Mittelwertes ermittelt. Jeder Patient wurde bei dieser Auswertungsmethode somit nur einmal in der tabellarischen Auswertung präsentiert. Liegt der individuelle Resistenzwert im Bereich von 1 ist dies als Sensibilität zu deuten. Bei Werten in der Nähe von 0 zeigt der Keim eine ausgeprägte Resistenz.

Die statistische Auswertung der individuellen Resistenzwert 2009 im Vergleich zu 2013 erfolgte anschließend mit SPSS®. Da es sich um eine Messwiederholung handelt liegen verbundene Stichproben ohne Normalverteilung vor. Die Auswertung erfolgt daher unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Bei diesem Test handelt es sich um einen nichtparametrischen, statistischen Test, der zwei abhängige Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz, also ihrer Mediane, vergleicht. Dieser Test kann auch bei kleinen Stichproben verwendet werden, um die Signifikanz der erhobenen Ergebnisse zu bestimmen (Zöfel 2000).

Für *P. aeruginosa* wurden Gentamicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Cotrimoxazol, Fosfomycin, Ceftazidim, Imipenem, Meropenem, Tobramycin, Colistin, Cefepim, Amikacin, Piperacillin und Cefotaxim getestet und für *S. aureus* Gentamicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin, Cotrimoxazol und Fosfomycin. Für *B. cepacia* und *S. maltophilia* wurden jeweils Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin, Fosfomycin, Imipenem, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxim, Ceftazidim und Cotrimoxazol untersucht.

Bei den chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten, ambulanten Patienten wurde zusätzlich der 3- und 4-MRGN-Status ausgewertet und verglichen. Hierfür wurde nachträglich eine Analyse der nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämmen durchgeführt und anhand der KRINKO-Richtlinien ermittelt, ob ein 3- oder 4- MRGN-*P. aeruginosa* vorliegt.

Dafür wurden die Antibiotikagruppen Acylureidopenicilline (Leitsubstanz: Penicillin), Cephalosporine der 3./4. Generation (Leitsubstanz: Cefotaxim/Ceftazidim), Carbapeneme (Leitsubstanz: Imipenem/Meropenem) und Fluorchinolone (Leitsubstanz: Ciprofloxacin) untersucht. Liegen drei von vier möglichen Resistenzen gegen die oben genannten Antibiotikagruppen vor, wird *P. aeruginosa* als 3-MRGN klassifiziert, bei vier von vier Resistenzen als 4-MRGN. Intermediäre Resistenzergebnisse werden nach MRGN-Klassifikation als Resistenz gewertet (RKI 2012, 2016).

Anhand einer Grafik, die in Form eines Zeitstrahls gestaltet wurde, konnte die Resistenzentwicklung bei einigen chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten, ambulant behandelten Patienten über einen Fünfjahreszeitraum dargestellt werden. Dabei wurde die Resistenzentwicklung gegenüber ausgewählten Antibiotika untersucht, die der Patient regelmäßig intravenös, über einen Zeitraum von 5 Jahren erhielt. Es wurde im weiteren Verlauf untersucht, ob ein direkter Zusammenhang zwischen intravenöser Antibiotikagabe und dem vermehrten Nachweis von resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen besteht.

Ein weiterer Punkt dieser Arbeit ist die Auswertung des Gesamtkeimspektrums. Hierfür wurden alle nachgewiesenen Pathogene von allen ambulant behandelten CF-Patienten während des fünfjährigen Beobachtungszeitraumes hinsichtlich ihrer Häufigkeit analysiert und graphisch dargestellt. Jeder Keim wurde dabei pro Patient nur einmal erfasst.

4. Ergebnisse

Für die Auswertung der Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia* und *S. maltophilia* wurden 523 Keimnachweise von 66 ambulant behandelten Patienten mit Cystischer Fibrose ausgewertet. In diesem Zusammenhang wurden die anonymisierten Daten von 31 männlichen und 35 weiblichen Patienten verwendet. Das Durchschnittsalter lag zum Auswertungszeitpunkt (01.01.2016) bei 35,47 Jahren mit einer Altersspanne von 21 bis 73 Jahren. In der Inneren Ambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurden im Jahr 2009 59 CF-Patienten behandelt, 2013 waren es 65 Patienten. Insgesamt wurden in diesen beiden Jahren 80 verschiedene CF-Patienten behandelt.

4.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Die Anzahl der positiven, ambulanten *P. aeruginosa*-Nachweise lag insgesamt bei 285, davon 105 Nachweise im Jahr 2009 und 180 Nachweise im Jahr 2013. Es wurden die Daten von 39 Patienten ausgewertet. Im Jahr 2009 waren 49,15% der Patienten mit *P. aeruginosa* besiedelt, im Jahr 2013 waren es 50,77%. Über die fünf Jahre zeigten 20 Patienten eine chronische *P. aeruginosa*-Besiedelung. Die folgende Tabelle zeigt die **Gesamtresistenz aller *P. aeruginosa*-Keimnachweise in Prozent** aus dem Jahr 2009 im Vergleich zu 2013.

Tbl. 1: Gesamtresistenz aller *P. aeruginosa*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

<i>P. aeruginosa</i>	Gesamtresistenz aller Keimnachweise in Prozent			
	2009	n 2009	2013	n 2013
Antibiotikum				
Gentamicin	46,7	105	66,7	180
Ciprofloxacin	16,2	105	22,7	181
Levofloxacin	29,5	105	39,6	154
Moxifloxacin	49,5	101	95,0	181
Piperacillin/Tazobactam	26,7	101	27,6	181
Cotrimoxazol	85,7	105	91,2	181
Fosfomycin	74,3	105	81,7	180
Ceftazidim	28,7	101	26,5	181
Imipenem	36,2	105	31,5	181
Meropenem	23,8	101	25,9	181
Tobramycin	21,2	104	34,6	156
Colistin	1,00	104	0,6	156
Cefepim	25,0	100	33,3	156
Amikacin	43,8	105	55,6	180
Piperacillin	26,7	105	34,3	178
Cefotaxim	56,7	104	81,4	156

n = Anzahl der *P. aeruginosa*-Nachweise, bei denen das Antibiotikum getestet wurde

Bei dem Vergleich der **Gesamtresistenz aller ambulant nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Keimnachweise in Prozent** 2009 zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Resistenzen. Gegenüber Moxifloxacin (+45,5%), Cefotaxim (+24,7%) und Gentamicin (+20,0%) ließ sich ein deutlicher Resistenzanstieg nachweisen. Bei Tobramycin (+13,4%), Amikacin (+11,8%), Levofloxacin (+10,1%), Cefepim (+8,3%), Piperacillin (+7,6%), Fosfomycin (+7,4%), Ciprofloxacin (+6,5%) und Cotrimoxazol (+5,5%) war ebenfalls eine Resistenzzunahme nachweisbar. Meropenem (+2,1%) und Piperacillin/Tazobactam (+0,9%) zeigten hingegen nur einen sehr dezenten Anstieg.

Eine geringfügige Abnahme ließ sich gegenüber Ceftazidim (-2,2%), Imipenem (-4,7%) und Colistin (-0,4 %) nachweisen. Die **Resistenzentwicklung in Prozent** ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

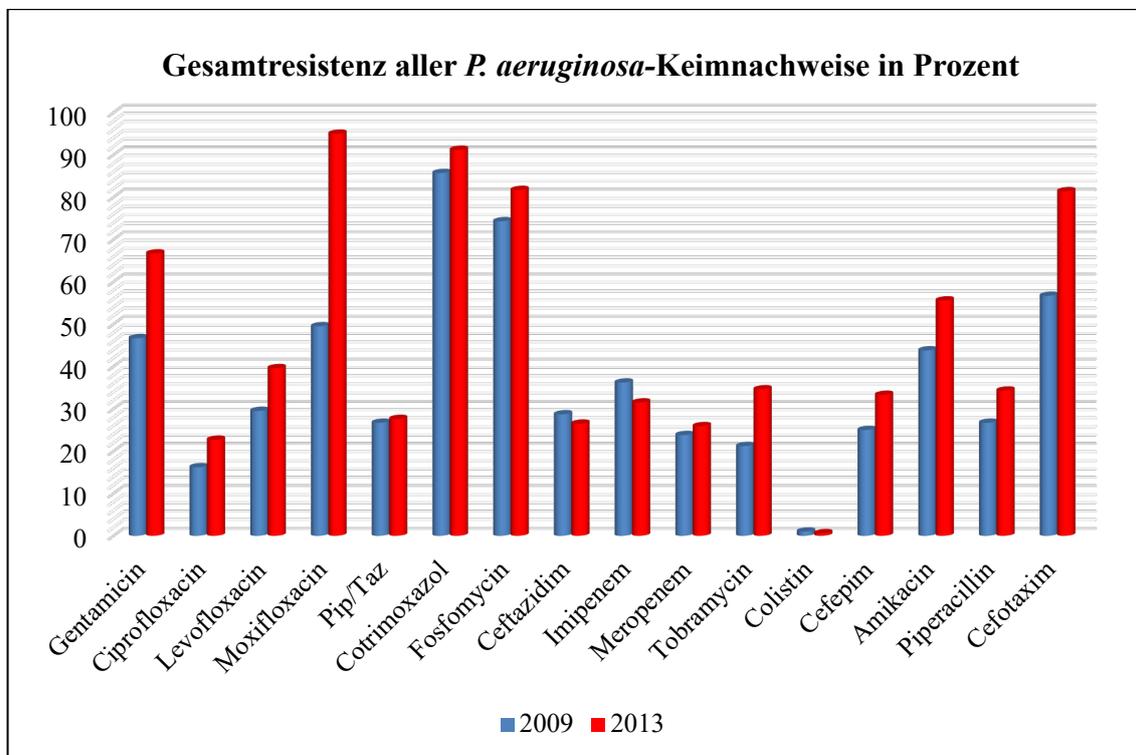


Abb. 3: Gesamtresistenz aller *P. aeruginosa*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

Die folgende Tabelle zeigt die **Resistenzentwicklung anhand individueller Resistenzwerte bei einem chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelten, ambulanten Patientenkollektiv**. Aufgrund der gewählten Zahlenverschlüsselung für resistent = 0 und sensibel =1, ist eine Zunahme der Antibiotikaresistenz mit einer Reduktion des Resistenzwertes und umgekehrt eine Abnahme der Resistenz mit einem Anstieg des Resistenzwertes verbunden.

Tbl. 2: Entwicklung des *P. aeruginosa*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

<i>P. aeruginosa</i>	Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten	
	2009 n=20	2013 n=20
Antibiotika		
Gentamicin	0,563	0,273
Ciprofloxacin	0,709	0,657
Levofloxacin	0,520	0,466
Moxifloxacin	0,442	0,084
Piperacillin/Tazobactam	0,689	0,753
Cotrimoxazol	0,097	0,087
Fosfomycin	0,152	0,176
Ceftazidim	0,709	0,734
Imipenem	0,638	0,612
Meropenem	0,686	0,636
Tobramycin	0,787	0,628
Colistin	0,983	1,000
Cefepim	0,693	0,678
Amikacin	0,554	0,419
Piperacillin	0,690	0,729
Cefotaxim	0,196	0,227

n= Anzahl der Patienten im untersuchten Patientenkollektiv

Bei der Auswertung des **Resistenzverhaltens des ambulanten Patientenkollektivs mit chronischer *P. aeruginosa*-Besiedelung** konnte anhand der individuellen Resistenzwerte eine Zunahme der Antibiotikaresistenz gegenüber Moxifloxacin (-0,358), Gentamicin (-0,29), Tobramycin (-0,159), Amikacin (-0,135), Levofloxacin (-0,054), Ciprofloxacin (-0,052), Meropenem (-0,05), Imipenem (0,026), Cefepim (-0,015) und Cotrimoxazol (-0,01) nachgewiesen werden. Eine Resistenzreduktion zeigte sich bei Piperacillin/Tazobactam (+0,064), Fosfomycin (+0,024), Ceftazidim (+0,025), Colistin (+0,017), Piperacillin (+0,039) und Cefotaxim (+0,031).

Das Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Eine Zunahme der Antibiotikaresistenz ist dabei durch eine Verringerung des Resistenzwerts gekennzeichnet.

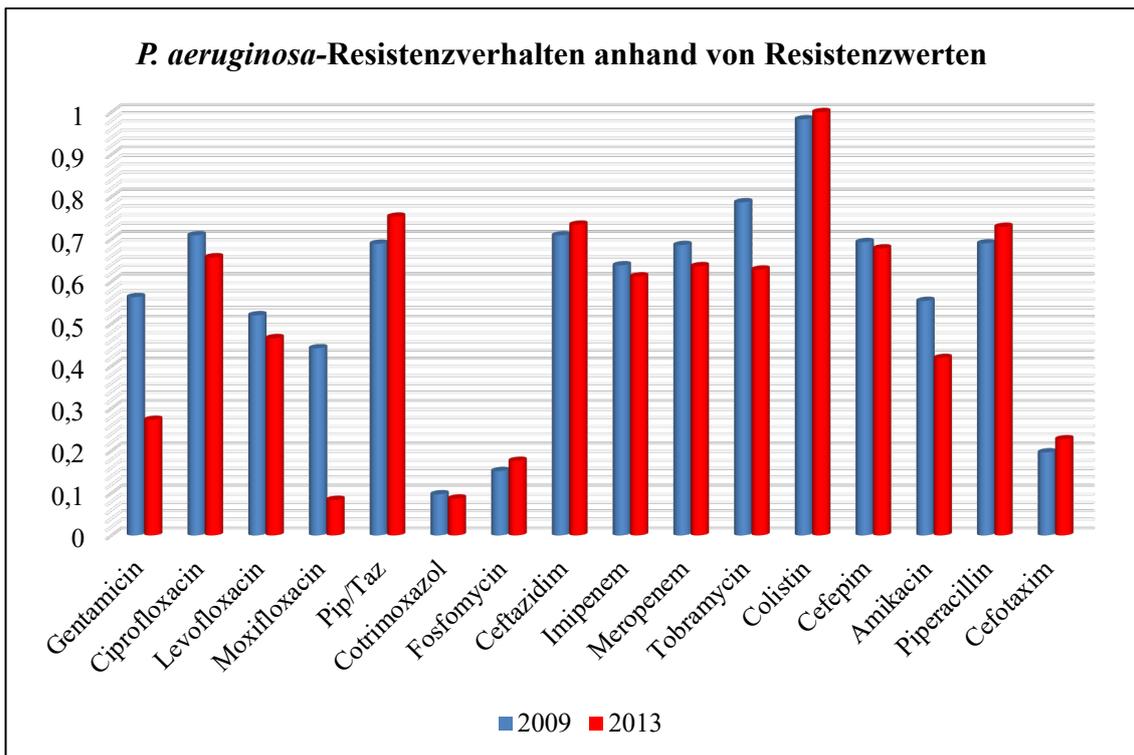


Abb. 4: Entwicklung des *P. aeruginosa*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

Die statistische Auswertung der **individuellen Resistenzwerte des chronisch besiedelten, ambulanten Patientenkollektivs** erfolgte mittels SPSS und dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Änderung der Resistenzwerte bei Gentamicin und Moxifloxacin (siehe Tabelle 9 im Anhang).

4.2 *Staphylococcus aureus*

Die Anzahl der positiven, ambulanten *S. aureus*-Nachweise belief sich auf insgesamt 182, davon 90 im Jahr 2009 und 92 im Jahr 2013. Es erfolgte die Auswertung der Daten von insgesamt 50 verschiedenen Patienten. Im Jahr 2009 wurde bei 44,06% der Patienten eine *S. aureus*-Besiedelung nachgewiesen, im Jahr 2013 bei 66,15%. Über den Fünfjahresbeobachtungszeitraum waren 16 Patienten chronisch mit *S. aureus* besiedelt. Die folgende Tabelle zeigt **die Gesamtresistenz aller *Staphylococcus aureus*-Keimnachweise in Prozent** aus dem Jahr 2009 im Vergleich zu 2013.

Tbl. 3: Gesamtresistenz aller *S. aureus*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

<i>S. aureus</i>	Gesamtresistenz aller Keimnachweise in Prozent			
	2009	n 2009	2013	n 2013
Antibiotikum				
Gentamicin	36,7	90	10,9	91
Ciprofloxacin	30,0	90	22,1	67
Levofloxacin	26,7	90	20,7	91
Moxifloxacin	12,2	90	14,1	91
Erythromycin	61,1	90	56,5	91
Cotrimoxazol	6,7	90	3,3	90
Fosfomycin	2,2	90	0,0	90

n= Anzahl der *S. aureus*-Nachweise, bei denen das Antibiotikum getestet wurde

Beim Vergleich der **Gesamtresistenz aller ambulanten *S. aureus*-Keimnachweise in Prozent** 2009 im Vergleich zu 2013 zeigte sich lediglich eine dezente Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber Moxifloxacin (+1,9%). Bei den anderen getesteten Antibiotika konnte eine Resistenzabnahme festgestellt werden: Gentamicin (-25,8%), Ciprofloxacin (-7,9%), Levofloxacin (-6,0%), Erythromycin (-4,6 %), Cotrimoxazol (-3,4%) und Fosfomycin (-2,2%).
Abbildung 5 stellt die **Resistenzentwicklung in Prozent** graphisch dar.

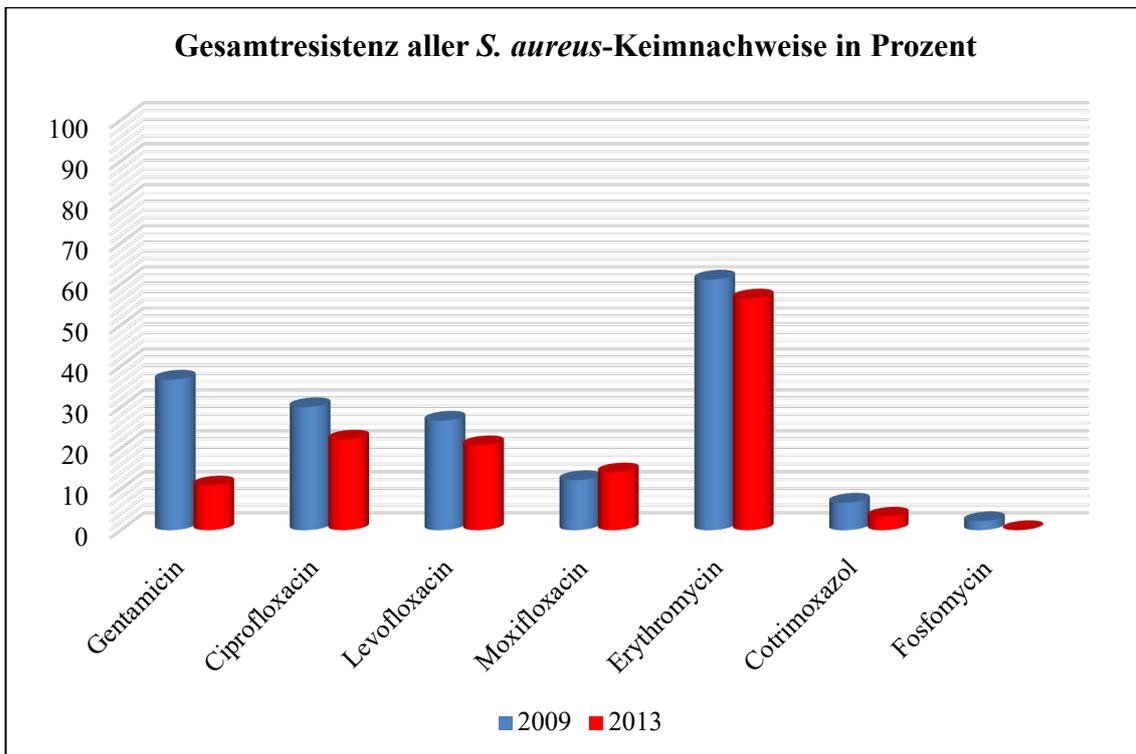


Abb. 5: Gesamtresistenz aller *S. aureus*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

In der folgenden Tabelle ist die **Resistenzentwicklung anhand individueller Resistenzwerte bei einem chronisch mit *Staphylococcus aureus* besiedelten, ambulanten Patientenkollektiv**

zu sehen. Aufgrund der gewählten Zahlenverschlüsselung für resistent = 0 und sensibel =1, ist eine Resistenzzunahme mit einer Verringerung des Resistenzwertes und umgekehrt eine Abnahme der Antibiotikaresistenz mit einem Anstieg des Resistenzwertes verbunden.

Tbl. 4: Entwicklung des *S. aureus*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

<i>S. aureus</i>	Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten	
	2009 n=16	2013 n=16
Antibiotikum		
Gentamicin	0,770	0,812
Ciprofloxacin	0,822	0,591
Levofloxacin	0,869	0,692
Moxifloxacin	0,946	0,739
Erythromycin	0,510	0,379
Cotrimoxazol	0,933	1,000
Fosfomycin	0,933	1,000

n= Anzahl der Patienten im untersuchten Patientenkollektiv

Bei der Auswertung des **Resistenzverhaltens des ambulanten Patientenkollektivs mit chronischer *S. aureus*-Besiedelung anhand individueller Resistenzwerte** konnten insgesamt mehr Resistenzen nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenz gegenüber Ciprofloxacin (-0,231), Levofloxacin (-0,177), Moxifloxacin (-0,207) und Erythromycin (-0,131). Eine Resistenzabnahme ließ sich gegenüber Gentamicin (+0,042), Cotrimoxazol (+0,067) und Fosfomycin (+0,067) feststellen. Das **Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten** ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Eine Zunahme der Antibiotikaresistenz ist dabei durch eine Reduktion des Resistenzwertes gekennzeichnet.

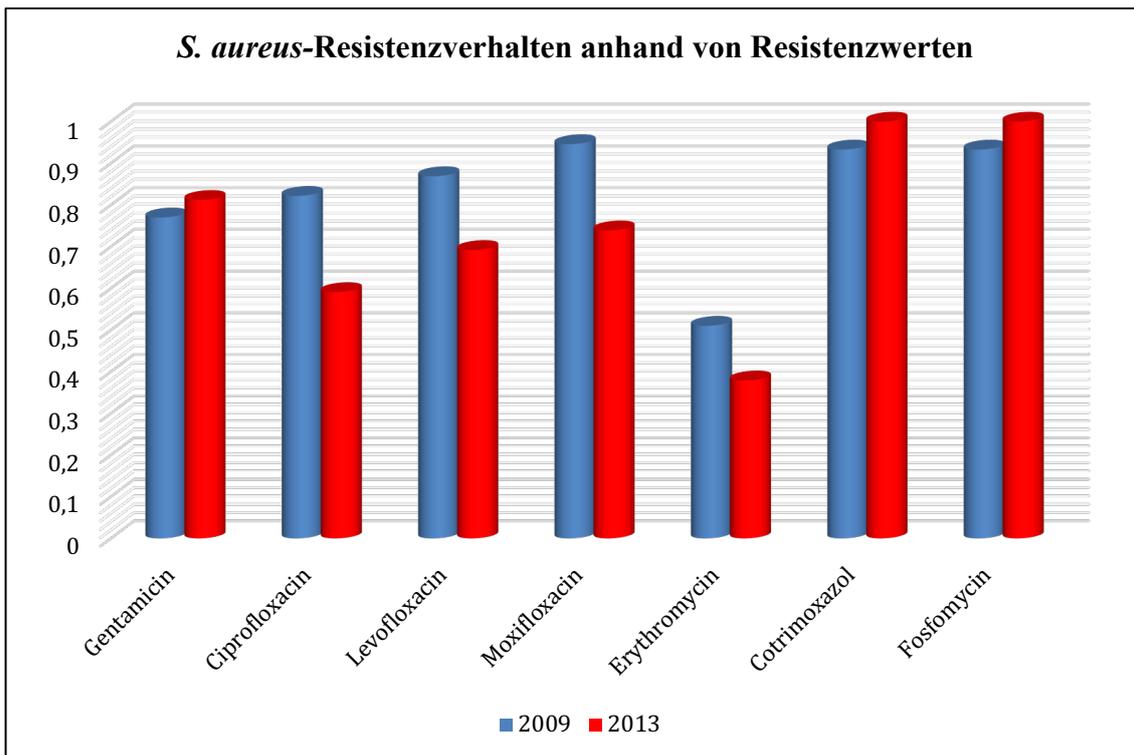


Abb. 6: Entwicklung des *S. aureus*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

Die statistische Auswertung der **Resistenzwerte des chronisch besiedelten, ambulanten Patientenkollektivs** erfolgt ebenfalls mittels SPSS unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Hier zeigte sich eine signifikante Veränderung der Resistenzwerte bei Levofloxacin und Moxifloxacin (siehe Tabelle 10 im Anhang).

4.3 *Burkholderia cepacia*

Die Anzahl der positiven, ambulanten *B. cepacia*-Nachweise lag insgesamt bei 22, davon 13 aus dem Jahr 2009 und 9 aus 2013. Es wurden die Daten von 4 verschiedenen Patienten ausgewertet. Im Jahr 2009 lag bei 6,77% der Patienten ein positiver *B. cepacia*-Nachweis vor, im Jahr 2013 bei 4,62%. Chronisch, über den fünfjährigen Beobachtungszeitraum besiedelt waren davon 3 Patienten. Aufgrund der geringen Keimnachweise wurde auf eine statistische Auswertung mit SPSS verzichtet und eine deskriptive Auswertung vorgenommen. Die folgende Tabelle zeigt die **Gesamtresistenz aller *Burkholderia cepacia*-Keimnachweise in Prozent** aus dem Jahr 2009 im Vergleich zu 2013.

Tbl. 5: Gesamtresistenz aller *B. cepacia*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

<i>B. cepacia</i>	Gesamtresistenz aller Keimnachweise in Prozent				
	Antibiotikum	2009	n 2009	2013	n 2013
Gentamicin		100,0	13	100,0	9
Amikacin		100,0	13	100,0	9
Ciprofloxacin		92,3	13	100,0	9
Moxifloxacin		92,3	13	100,0	9
Levofloxacin		92,3	13	100,0	7
Fosfomycin		100,0	13	100,0	9
Imipenem		53,8	13	77,7	9
Meropenem		23,0	13	44,4	9
Piperacillin/Tazobactam		7,69	13	44,4	9
Ceftazidim		7,69	13	44,4	9
Cotrimoxazol		92,3	13	88,8	9

n = Anzahl der *B. cepacia*-Nachweise, bei denen das Antibiotikum getestet wurde

Bei dem Vergleich der **Gesamtresistenz aller ambulanten *B. cepacia*-Keimnachweise in Prozent** 2009 zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam (+ 36,71%), Ceftazidim (+36,71%), Imipenem (+23,9%), Meropenem (+21,4 %), Ciprofloxacin (+ 7,7%), Moxifloxacin (+7,7%) und Levofloxacin (+7,7%). Unverändert zeigten sich Gentamicin, Amikacin und Fosfomycin. Eine Abnahme wurde gegenüber Cotrimoxazol (- 3,5%) beobachtet. Abbildung 7 stellt die **Resistenzentwicklung in Prozent** graphisch dar.

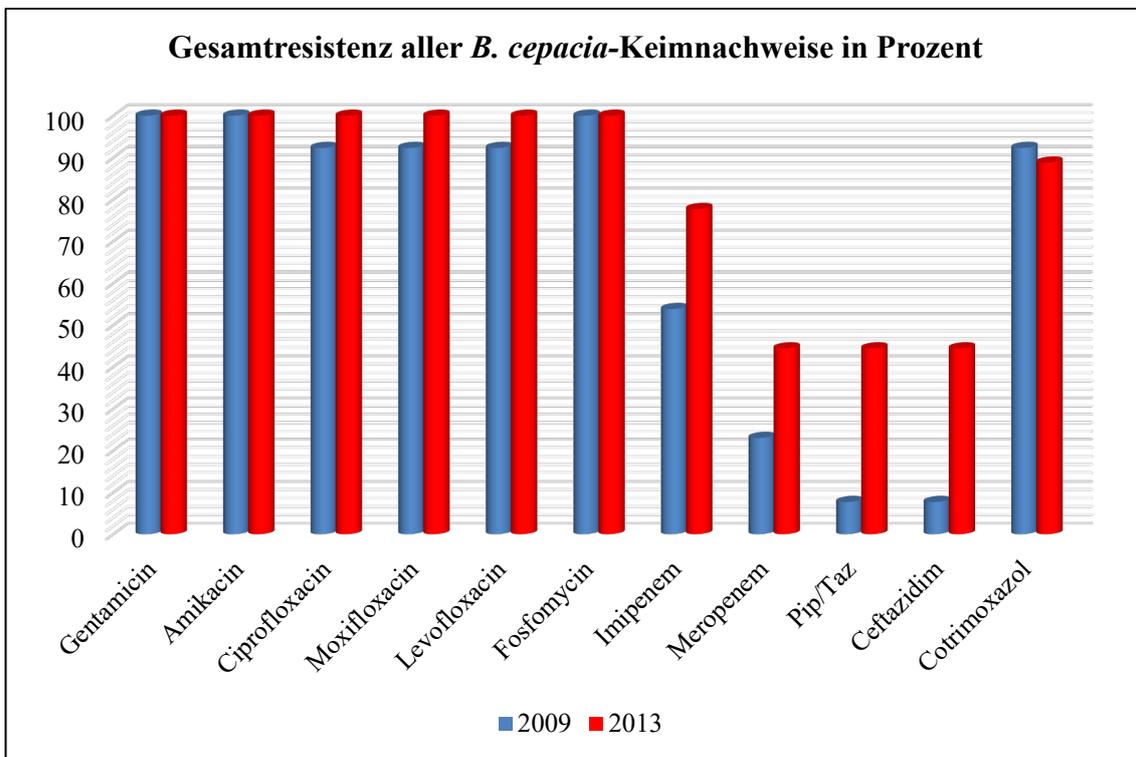


Abb. 7: Gesamtresistenz aller *B. cepacia*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

Die folgende Tabelle zeigt die **Resistenzentwicklung anhand individueller Resistenzwerte bei einem chronisch mit *Burkholderia cepacia* besiedelten, ambulanten Patientenkollektiv**. Aufgrund der gewählten Zahlenverschlüsselung für resistent = 0 und sensibel =1, ist eine Zunahme der Antibiotikaresistenz mit einer Abnahme des Resistenzwertes und umgekehrt eine Verringerung der Antibiotikaresistenz mit einem Anstieg des Resistenzwertes verbunden.

Tbl. 6: Entwicklung des *B. cepacia*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

<i>B. cepacia</i>	Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten	
	2009 n=3	2013 n=3
Antibiotikum		
Gentamicin	0,0	0,0
Amikacin	0,0	0,0
Ciprofloxacin	0,083	0,0
Moxifloxacin	0,083	0,0
Levofloxacin	0,083	0,0
Fosfomycin	0,0	0,0
Imipenem	0,233	0,125
Meropenem	0,550	0,417
Piperacillin/Tazobactam	0,883	0,375
Ceftazidim	1,0	0,417
Cotrimoxazol	0,083	0,333

n= Anzahl der Patienten im untersuchten Patientenkollektiv

Bei der Auswertung des **Resistenzverhaltens des ambulanten Patientenkollektivs mit chronischer *B. cepacia*-Besiedelung anhand der individuellen Resistenzwerte** zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenz gegenüber Ceftazidim (-0,583), Piperacillin/Tazobactam (-0,508), Meropenem (-0,133), Imipenem (-0,108), Ciprofloxacin (-0,083), Moxifloxacin (-0,083) und Levofloxacin (-0,083). Eine unveränderte, hundertprozentige Resistenz ließ sich gegenüber Gentamicin, Amikacin und Fosfomycin nachweisen. Eine Abnahme zeigte sich gegenüber Cotrimoxazol (+0,25). Das **Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten** ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Eine Resistenzzunahme ist dabei durch eine Reduktion des Resistenzwertes gekennzeichnet.

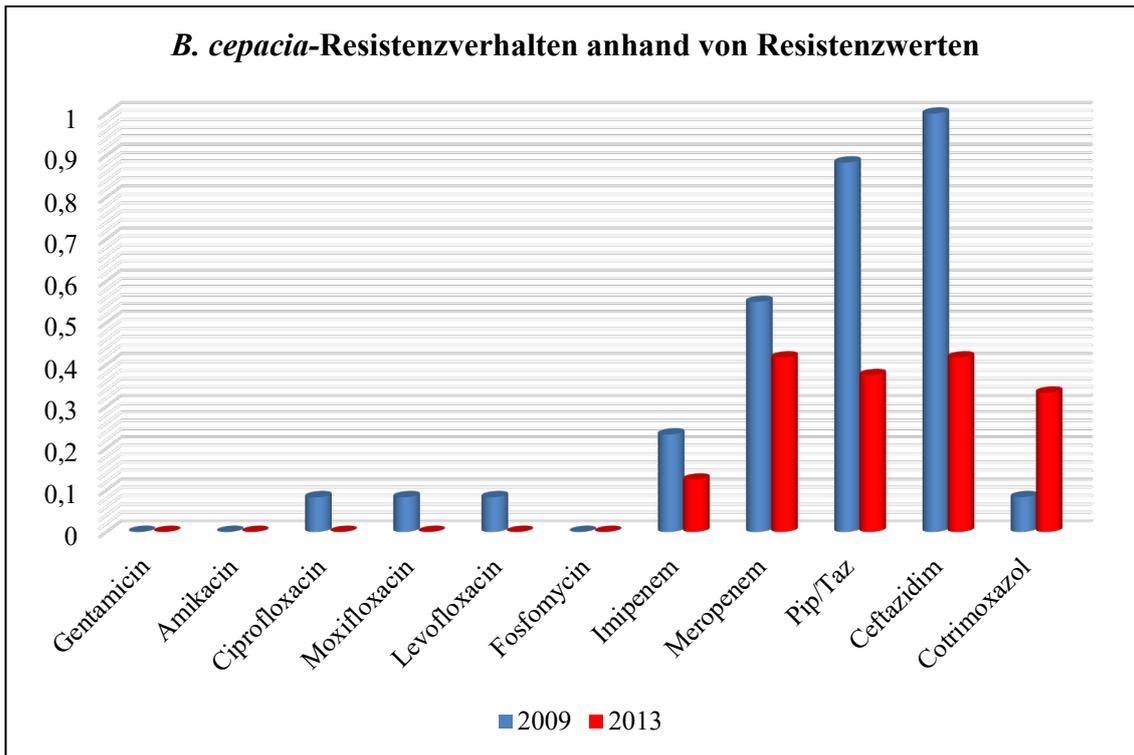


Abb. 8: Entwicklung des *B. cepacia*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

4.4 *Stenotrophomonas maltophilia*

Die Anzahl der positiven, ambulanten *S. maltophilia*-Keimnachweisen lag insgesamt bei 35, davon 22 im Jahr 2009, 13 im Jahr 2013. Es wurden die Daten von 12 verschiedenen Patienten ausgewertet. 2009 waren 15,25% mit *S. maltophilia* besiedelt, 2013 waren es 10,77%. Eine chronische Besiedelung zeigten 4 Patienten. Tabelle 7 zeigt die **Gesamtresistenz aller *S. maltophilia*-Keimnachweise in Prozent** aus dem Jahr 2009 im Vergleich zu 2013.

Tbl. 7: Gesamtresistenz aller *S. maltophilia*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

<i>S. maltophilia</i>	Gesamtresistenz aller Keimnachweise in Prozent			
	2009	n 2009	2013	n 2013
Antibiotika				
Gentamicin	59,0	22	100	3
Amikacin	59,0	22	100	2
Ciprofloxacin	63,6	22	92,4	13
Moxifloxacin	14,3	21	69,2	13
Levofloxacin	45,5	22	87,5	8
Fosfomycin	90,5	21	100	2
Imipenem	100	22	100	13
Meropenem	90,5	21	100	13
Piperacillin/Tazobactam	76,2	21	100	13
Ceftazidim	71,4	21	92,4	13
Cotrimoxazol	50,0	22	69,2	13

n= Anzahl der *S. maltophilia*-Nachweise, bei denen das Antibiotikum getestet wurde

Bei einem Vergleich der **Gesamtresistenz aller ambulanten *S. maltophilia*-Keimnachweise in Prozent** 2009 im Vergleich zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber Moxifloxacin (+54,9%), Levofloxacin (+42,0%), Gentamicin (+41,0%), Amikacin (+41,0%), Ciprofloxacin (+28,8%), Piperacillin/Tazobactam (+23,8%), Ceftazidim (+21,0%), Cotrimoxazol (+19,2%), Fosfomycin (+9,5%) und Meropenem (+9,5%). Eine unveränderte, hundertprozentige Resistenz zeigte Imipenem. Abbildung 9 stellt die **Resistenzentwicklung in Prozent** graphisch dar.

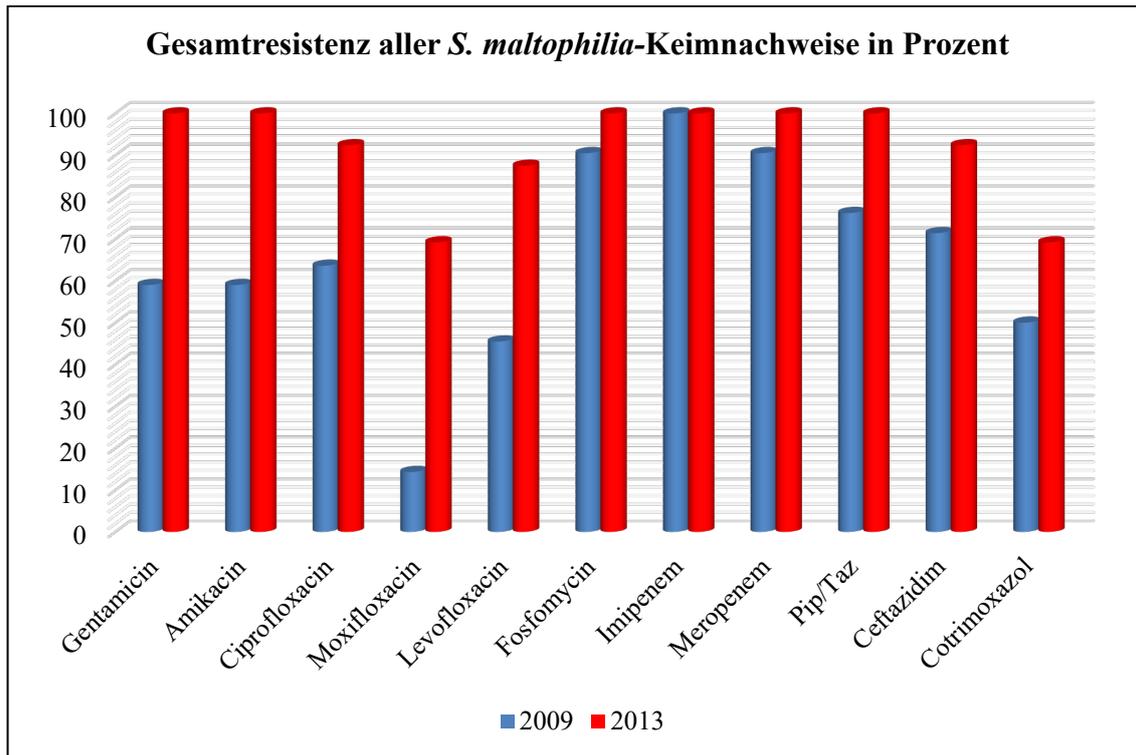


Abb. 9: Gesamtresistenz aller *S. maltophilia*-Keimnachweise in Prozent 2009 und 2013

In der folgenden Tabelle ist die **Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei einem chronisch mit *Stenotrophomonas maltophilia* besiedelten, ambulanten Patientenkollektiv unter Verwendung von individuellen Resistenzwerten** zu sehen. Aufgrund der gewählten Zahlenverschlüsselung für resistent = 0 und sensibel =1, ist eine Resistenzzunahme durch einen niedrigeren Resistenzwert gekennzeichnet.

Tbl. 8: Entwicklung des *S. maltophilia*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

<i>S. maltophilia</i>	Resistenzverhalten anhand von Resistenzwerten	
	2009 n= 4	2013 n= 4
Antibiotika		
Gentamicin	0,286	0,0
Amikacin	0,375	0,0
Ciprofloxacin	0,290	0,0
Moxifloxacin	0,714	0,375
Levofloxacin	0,321	0,125
Fosfomycin	0,018	0,0
Imipenem	0,0	0,0
Meropenem	0,036	0,0
Piperacillin/Tazobactam	0,143	0,0
Ceftazidim	0,500	0,125
Cotrimoxazol	0,179	0,550

n= Anzahl der Patienten im untersuchten Patientenkollektiv

Bei der Auswertung des **Resistenzverhaltens des chronisch besiedelten, ambulanten Patientenkollektivs anhand individueller Resistenzwerte** konnte eine Resistenzzunahme gegenüber Gentamicin (-0,286), Amikacin (-0,375), Ciprofloxacin (-0,29), Moxifloxacin (-0,339), Levofloxacin (-0,196), Fosfomycin (-0,018), Meropenem (-0,036), Piperacillin/Tazobactam (-0,143) und Ceftazidim (-0,375) beobachtet werden. Eine Abnahme zeigte Cotrimoxazol (+0,371). Unverändert zu 100% resistent war Imipenem, dargestellt in Abbildung 10.

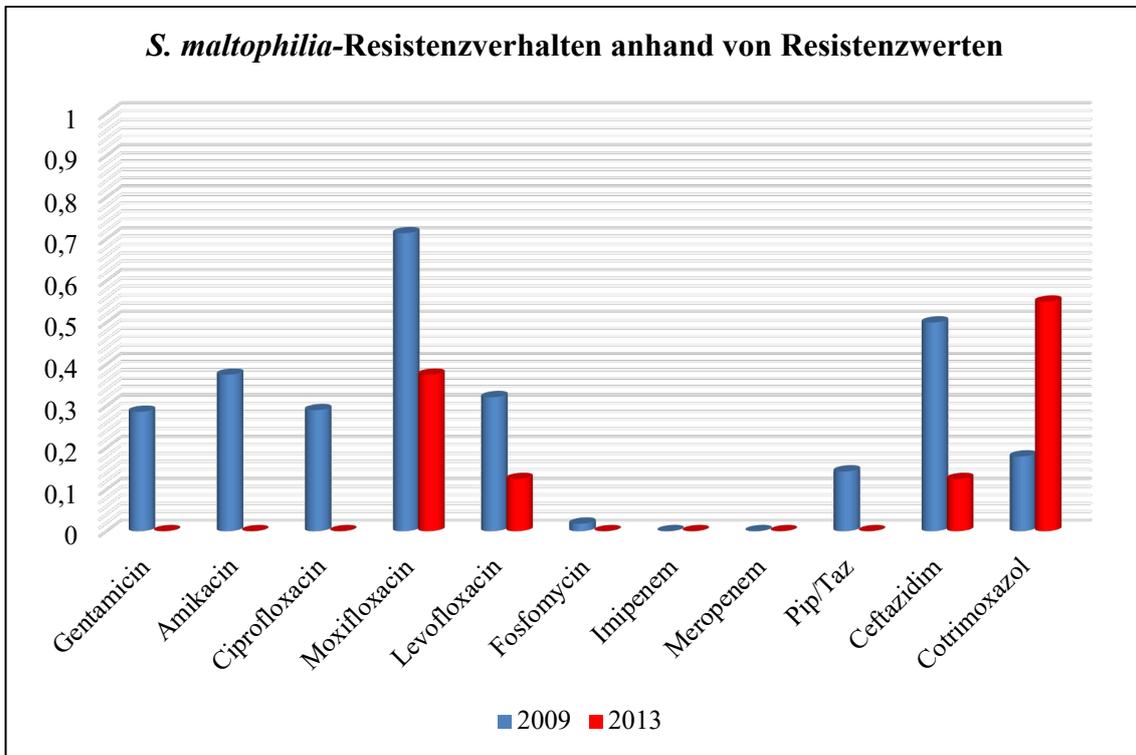


Abb. 10: Entwicklung des *S. maltophilia*-Resistenzverhaltens anhand von Resistenzwerten

4.5 MRGN-*Pseudomonas aeruginosa*

Bei zwanzig chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten, ambulanten CF-Patienten wurde der 3- und 4-MRGN-Status ermittelt und verglichen. Die folgende graphische Darstellung zeigt die positiven Nachweise pro Patient in den Jahren 2009 und 2013, aufgeteilt nach 3- und 4-MRGN.

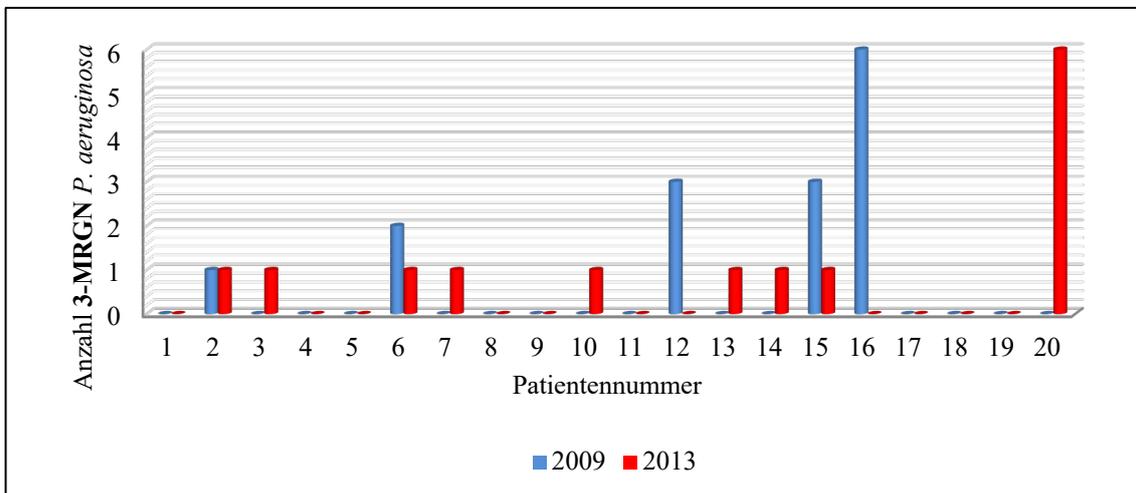


Abb. 11: Anzahl von 3-MRGN-*P. aeruginosa* pro Patient 2009 und 2013

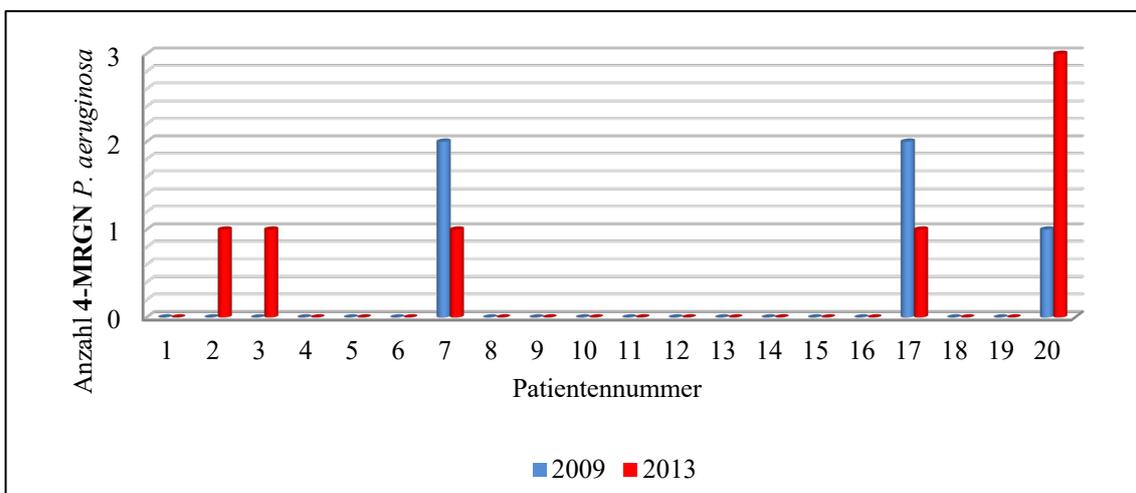


Abb. 12: Anzahl von 4-MRGN-*P. aeruginosa* pro Patient 2009 und 2013

Betrachtet man die Entwicklung des 3- und 4-MRGN-Status ist eine deutliche Zunahme zu erkennen: Mindestens einmal zeigte sich 2009 bei 25% dieser Patienten eine 3-MRGN-Positivität und bei 15% eine 4-MRGN-Positivität. Im Jahr 2013 betraf das 45% der Patienten für 3-MRGN- und 25% für 4-MRGN-Positivität. Insgesamt kann somit ein gehäuftes Auftreten von 3- und 4-MRGN-*P. aeruginosa* im Jahr 2013 im Vergleich zu 2009 beobachtet werden. In Abbildungen 11 und 12 ist die MRGN-Entwicklung verdeutlicht.

4.6 Graphische Darstellung der Resistenzentwicklung

Für die graphische Darstellung der Resistenzentwicklung wurde für ein, über den fünfjährigen Beobachtungszeitraum chronisch mit *P. aeruginosa* besiedeltes Patientenkollektiv die Resistenzentwicklung in Abhängigkeit von der intravenös applizierten Antibiose dargestellt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der i.v. Antibiose und dem vermehrten Nachweis von resistenten *P. aeruginosa*-Stämmen aufzuzeigen. Ergänzend erhaltene orale und inhalative Antibiotika wurden ebenfalls mit aufgeführt. Die Resistenzentwicklung ist in Form eines Zeitstrahls dargestellt. Grün markierte Areale entsprechen einer Sensibilität, rote einer Resistenz und gelbe stehen für eine intermediäre Resistenz. Die orangenen Rechtecke markieren die jeweiligen Sputumentnahmen mit positivem *P. aeruginosa*-Nachweis, die blauen Balken die ambulant i.v. Therapie. Zu sehen ist eine Auswahl an verschiedenen Wirkstoffen, die intravenös verabreicht wurden. Nicht jede applizierte Antibiose wurde in Form eines Zeitstrahls dargestellt.

4.6.1 Patient I

Ceftazidim:

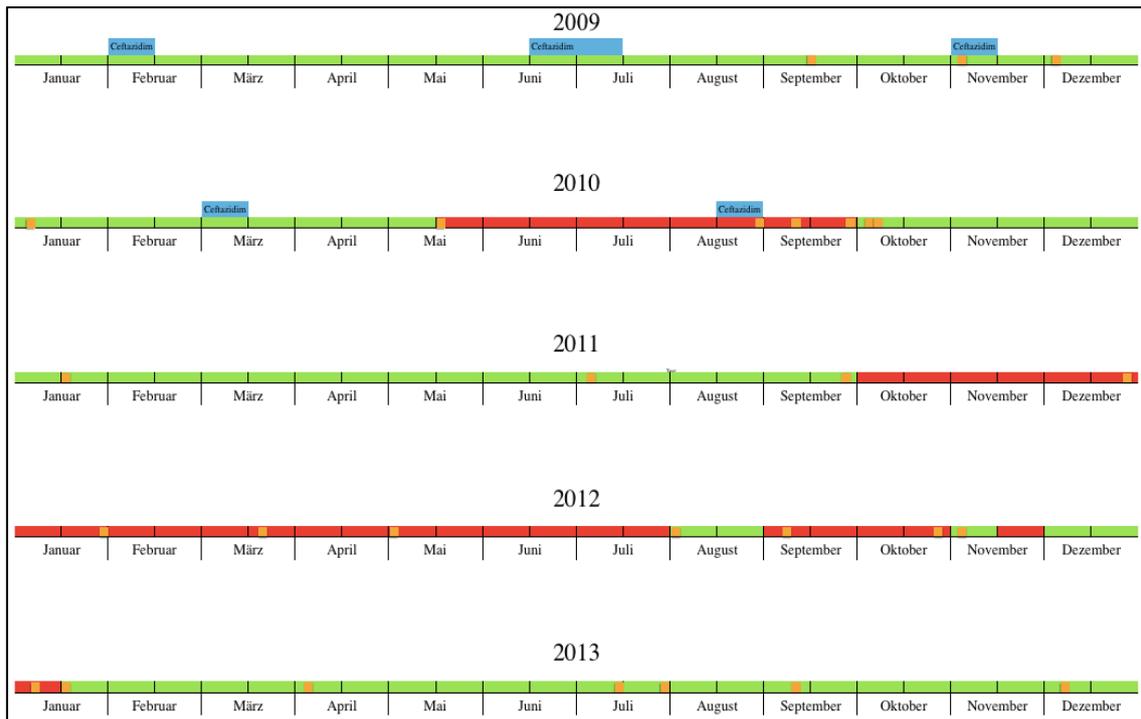


Abb. 13: Patient I - Resistenzentwicklung unter intravenöser Ceftazidim-Therapie

Bei Patient I ließen sich während des Beobachtungszeitraumes abwechselnd sensible und resistente *P. aeruginosa*-Stämme nachweisen.

Insgesamt wurde ambulant fünfmalig Ceftazidim intravenös appliziert, auch in Phasen mit nachgewiesener in-vitro-Resistenz. Die Antibiotikaapplikationen erfolgten nur bis 2011. Ab dann wurde Ceftazidim nicht mehr verabreicht.

Aus dieser graphischen Darstellung wird deutlich, dass resistente Stämme erst nach viermaliger ambulanter i.v. Applikation von Ceftazidim auftraten. Auch nach der letzten Ceftazidim-Gabe zeigten sich die *P. aeruginosa*-Stämme bezüglich ihres Resistenzverhaltens instabil. Die mehrmalige Ceftazidim-Applikation scheint in einem Zusammenhang mit dem vermehrten Nachweis resistenter Stämmen zu stehen.

Ciprofloxacin:

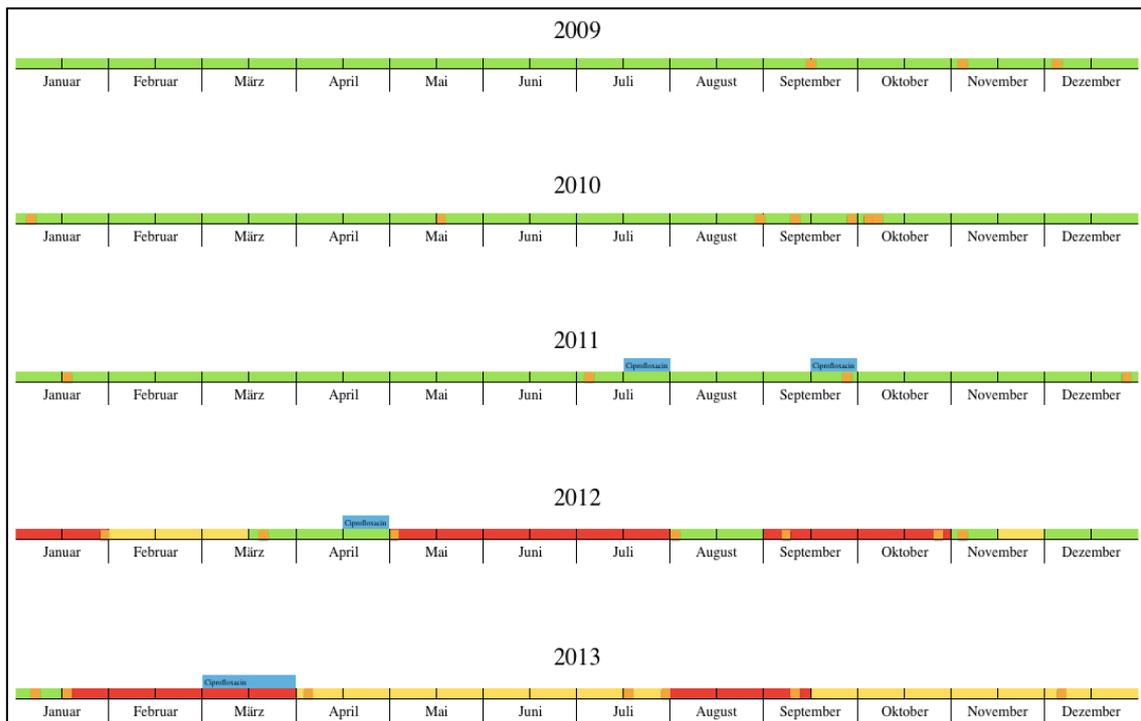


Abb. 14: Patient I - Resistenzentwicklung unter intravenöser Ciprofloxacin-Therapie

In den ersten drei Jahren des Beobachtungszeitraumes ließen sich bei Patient I sensible *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme nachweisen. Ab 2012 zeigte sich ein instabiles Resistenzverhalten mit abwechselnd resistenten, intermediären und sensiblen Stämmen. Patient I erhielt ab 2011 vier Mal eine ambulante intravenöse Ciprofloxacin-Therapie. In diesem Fall fällt auf, dass sich die Empfindlichkeit der nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme gegenüber Ciprofloxacin erst nach zweimaliger i.v. Gabe deutlich änderte. Vorher konnten lange Zeit sensible Stämme nachgewiesen werden, welche nach der Gabe des Antibiotikums in abwechselnd sensible, intermediäre und resistente Stämme wechselten.

Auch hier scheint ein Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe und dem vermehrten Nachweis von resistenten Stämmen vorzuliegen. Patient I erhielt jedoch zusätzlich zur ambulanten intravenösen Ciprofloxacin-Therapie auch eine intermittierende orale Ciprofloxacin-Therapie. Daher lässt dieser Zeitstrahl nur begrenzt Rückschlüsse auf einen möglichen Zusammenhang zwischen intravenöser Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung zu.

Meropenem:



Abb. 15: Patient I - Resistenzentwicklung unter intravenöser Meropenem-Therapie

Bis Ende September 2011 zeigten die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme von Patient I eine Sensibilität gegenüber Meropenem. In diesem Zeitraum erhielt Patient I zwei ambulante intravenöse Gaben von Meropenem, im April und September 2011. Darauf folgend zeigten sich die Stämme bis Ende 2013 nahezu durchgehend resistent gegenüber Meropenem, mit einem zwischenzeitigen Nachweis sensibler Stämme im Januar 2012 und intermediärer Stämme im August 2012. In diesem Zeitraum wurde Patient I sieben Mal ambulant Meropenem intravenös verabreicht, auch in Phasen einer bestehenden in-vitro-Resistenz.

In dieser graphischen Darstellung zeigten sich resistente Stämme nach zweimaliger intravenöser Meropenem-Gabe. Vor Beginn der Therapie waren die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme sensibel. Kurz nach Therapiebeginn konnten nahezu durchgehend resistente Stämme nachgewiesen werden.

Trotz in-vitro-Resistenz wurde die antibiotische Therapie mit Meropenem fortgesetzt. Auch in diesem Fall scheint ein Zusammenhang zwischen der Meropenem-Gabe und dem vermehrten Nachweis von resistenten Stämmen zu bestehen.

Tobramycin:

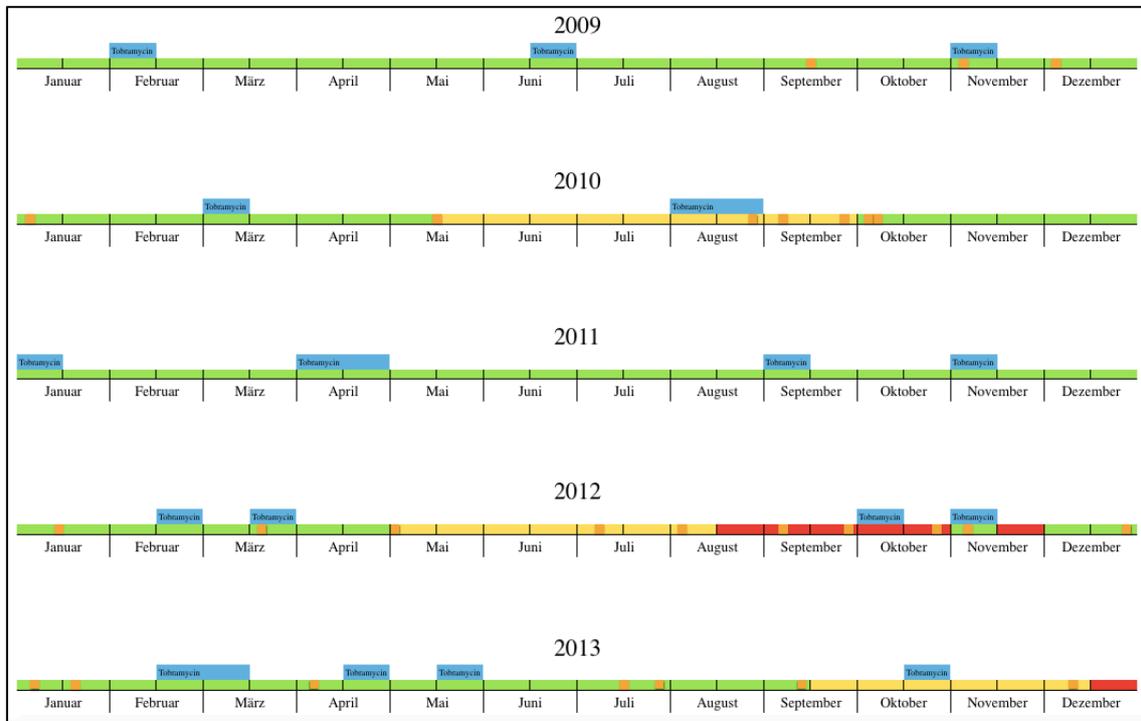


Abb. 16: Patient I - Resistenzentwicklung unter intravenöser Tobramycin-Therapie

Bis August 2012 zeigten die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme von Patient I eine Sensibilität gegenüber Tobramycin, mit zwischenzeitigem Nachweis von intermediären Stämmen. In diesem Zeitraum erfolgte elf Mal eine intravenöse Applikation von Tobramycin. Darauffolgend konnten die ersten resistenten Stämme in dem Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden mit abwechselnd sensiblen und intermediären Stämmen. Patient I erhielt in dieser Zeit noch sechsmalig Tobramycin intravenös. Resistente Stämme waren erst nach mehrmaliger Antibiotikaapplikation zu beobachten. Dennoch waren in diesem Fall die resistenten Stämme rückläufig und auch nach mehreren Monaten einer bestehenden in-vitro-Resistenz konnten wieder sensible Stämme nachgewiesen werden.

Auch hier zeigten sich vermehrt resistente Stämme, die scheinbar im Zusammenhang mit der intravenösen Antibiotikaapplikation stehen. Während des beobachteten Zeitraumes konnten bei Patient I nur einzelne *P. aeruginosa*-Stämme nachgewiesen werden (keine Genotypisierung).

Patient I erhielt während des Beobachtungszeitraumes folgende Medikamente als antibiotische Dauermedikation:

Inhalativ wurden Aztreonam, Colistin und Tobramycin im monatlichen Wechsel gegeben. Oral wurde Azithromycin als Langzeittherapie sowie intermittierend Ciprofloxacin, Cotrimoxazol verabreicht. Intravenös erhielt der Patient ambulant abwechselnd Tobramycin, Meropenem, Ceftazidim und Ciprofloxacin.

4.6.2 Patient II

Meropenem:



Abb. 17: Patient II - Resistenzentwicklung unter intravenöser Meropenem-Therapie

Während des fünfjährigen Beobachtungszeitraumes waren die nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme von Patient II durchgehend sensibel für Meropenem. Es erfolgte eine dreimalige ambulante i.v. Antibiotikaapplikation, ohne dass eine Resistenz nachgewiesen werden konnte.

Tobramycin:



Abb. 18: Patient II - Resistenzentwicklung unter intravenöser Tobramycin-Therapie

Die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme von Patient II zeigten zwischen 2009 und 2013 keine Resistenzen gegenüber Tobramycin. Es konnten drei Phasen mit intermediären Stämmen beobachtet werden. Insgesamt erhielt Patient II drei ambulante i.v. Tobramycin-Gaben, ohne dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe und Resistenzentwicklung festgestellt werden konnte. Während des Fünfjahreszeitraumes konnten bei Patient II nur einzelne *P. aeruginosa*-Stämme nachgewiesen werden (keine Genotypisierung).

Patient II erhielt folgende Medikamente als Dauermedikation: Inhalativ wurden Colistin und Tobramycin im monatlichen Wechsel verabreicht. Als orale Therapie erhielt Patient II intermittierend Ciprofloxacin. Eine intravenöse Therapie erfolgte abwechselnd mit Tobramycin und Meropenem.

4.6.3 Patient III

Ceftazidim:

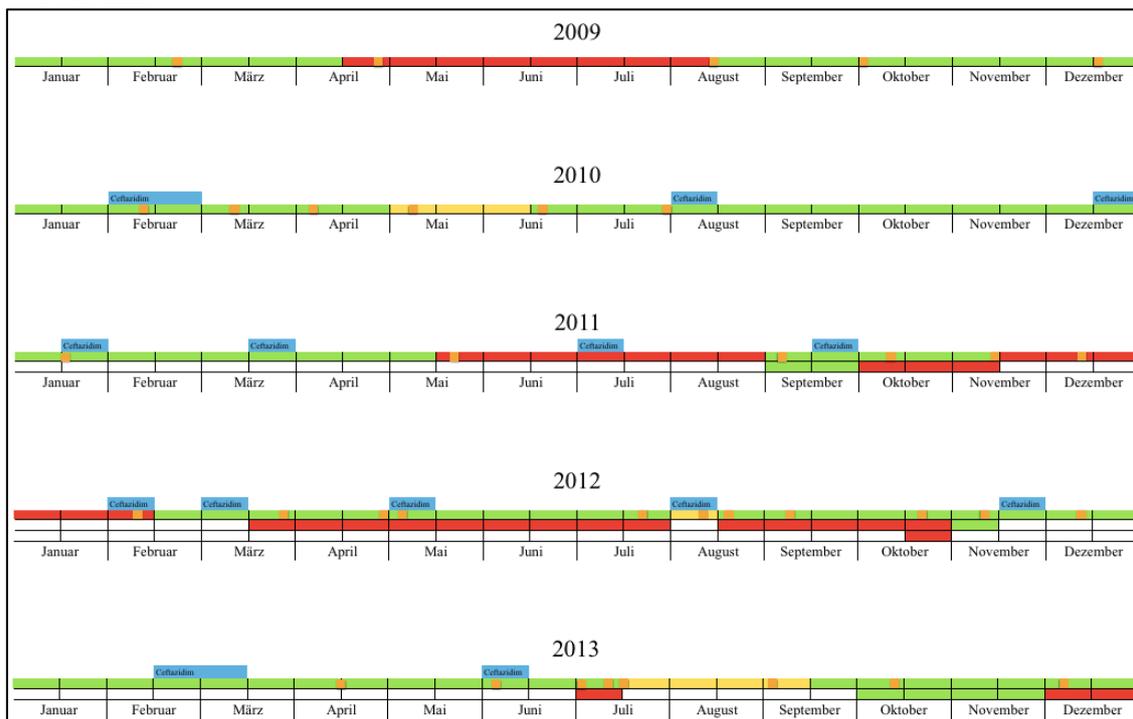


Abb. 19: Patient III - Resistenzentwicklung unter intravenöser Ceftazidim-Therapie

Patient III erhielt während des gesamten Beobachtungszeitraumes 14 Mal eine ambulante intravenöse Therapie mit Ceftazidim. Die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme zeigten sich abwechselnd sensibel, intermediär und resistent. Ab 2011 waren zwei *P. aeruginosa*-Stämme mit unterschiedlicher Sensibilität gegenüber Ceftazidim nachweisbar, ab 2012 sogar kurzzeitig drei Stämme (keine Genotypisierung).

In diesem Fall besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe und dem vermehrten Nachweis von resistenten Stämmen. Zwar waren bereits vor der ersten i.v. Ceftazidim-Applikation im Beobachtungszeitraum Ceftazidim-resistente *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme nachweisbar, jedoch zeigten sich erst nach wiederholter Ceftazidim-Gabe mehrere Stämme mit unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten (keine Genotypisierung). Zudem fällt auf, dass sich die Empfindlichkeitszustände nach mehrmaliger Antibiotikaapplikation häufiger und schneller abwechseln. Je öfter Patient III Ceftazidim erhielt, desto kürzer wurden die Phasen, in denen sensible Stämme nachgewiesen werden konnten und desto mehr Stämme mit unterschiedlichen Empfindlichkeiten zeigten sich. Möglicherweise hat Patient III bereits vor dem beobachteten Zeitraum Ceftazidim als i.v. Therapie erhalten.

Tobramycin:

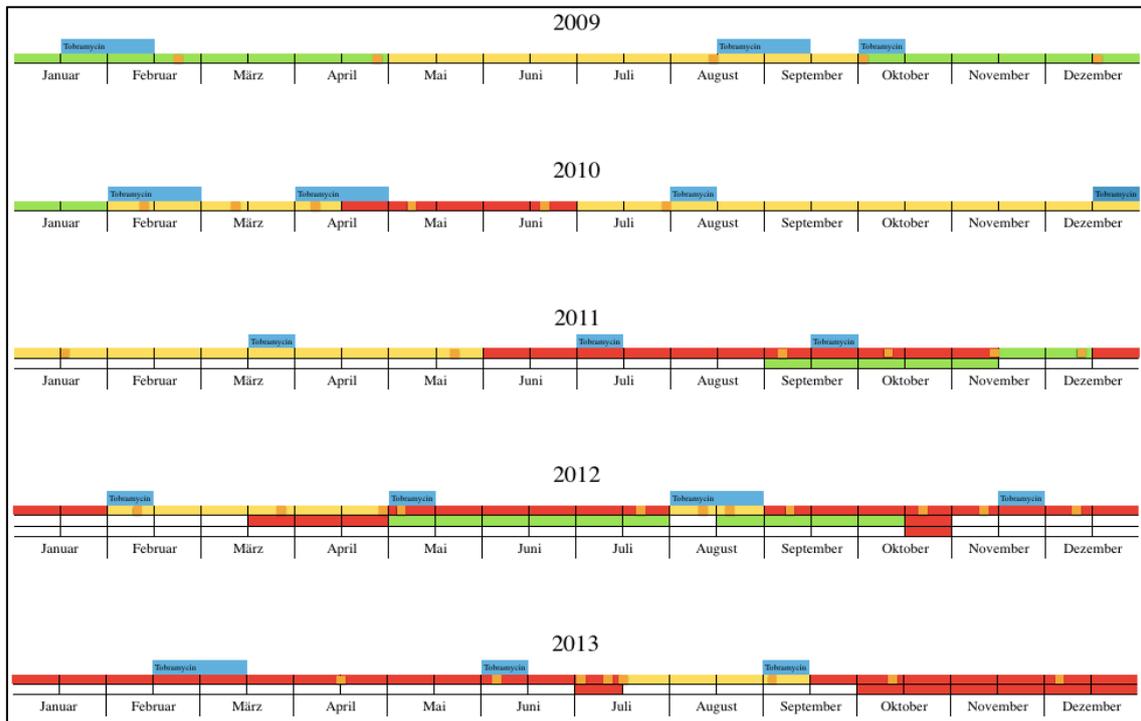


Abb. 20: Patient III - Resistenzentwicklung unter intravenöser Tobramycin-Therapie

Patient III erhielt 17 ambulante intravenöse Tobramycin-Applikationen in dem beobachteten Zeitraum. Ab April 2010 war der erste resistente Stamm nachweisbar, zuvor zeigten sich die Stämme sensibel oder intermediär gegenüber Tobramycin. Bis Mitte 2011 dominierten noch die intermediären Stämme, die gegen Ende in überwiegend resistente Stämme übergingen. Zudem waren ab September 2011 zwei Stämme mit unterschiedlicher Tobramycin-Empfindlichkeit nachweisbar, im Oktober 2012 sogar drei verschiedene (keine Genotypisierung).

In diesem Fall wird deutlich, dass mit zunehmender Antibiotikagabe die *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme von Patient III weniger sensibel waren und zunehmend intermediäre bis resistente Stämme dominierten. Zudem waren gegen Ende des Beobachtungszeitraumes mehrere *P. aeruginosa*-Stämme mit unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten nachweisbar. Es scheint ein Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und dem vermehrten Nachweis von resistenten *Pseudomonas*-Stämmen zu bestehen.

Der Patient erhielt während des Beobachtungszeitraumes folgende Medikamente als antibiotische Dauermedikation: Inhalativ wurden Aztreonam, Colistin und Tobramycin im monatlichen Wechsel verabreicht. Oral erhielt Patient III eine intermittierende Therapie mit Azithromycin. Die ambulante intravenöse Therapie bestand aus Cefprozid, Tobramycin, Meropenem und Piperacillin/Tazobactam im Wechsel.

4.6.4 Patient IV

Ceftazidim:

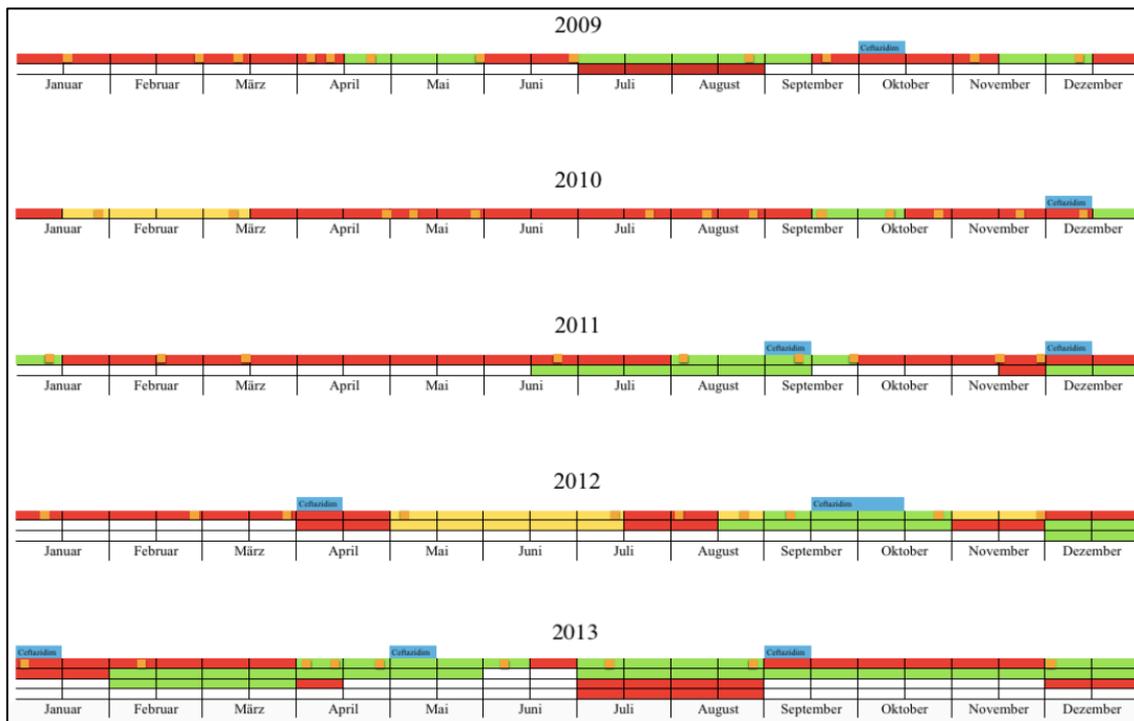


Abb. 21: Patient IV - Resistenzentwicklung unter intravenöser Ceftazidim-Therapie

Patient IV zeigte im Vergleich zu den vorherigen Patienten bereits zu Beginn ausgeprägte Antibiotikaresistenzen. Zudem konnten gegen Ende des Beobachtungszeitraumes zeitgleich bis zu vier *P. aeruginosa*-Stämme mit zum Teil unterschiedlicher Ceftazidim-Empfindlichkeit nachgewiesen werden (keine Genotypisierung). Bereits vor der ersten ambulanten i.v. Applikation von Ceftazidim im Beobachtungszeitraum waren resistente Stämme im Wechsel mit zwischenzeitig sensiblen Stämmen nachweisbar. Nach zweimaliger Gabe von Ceftazidim konnten zwei *Pseudomonas*-Stämme mit unterschiedlicher Antibiotikaempfindlichkeit nachgewiesen werden, nach der sechsten Ceftazidim-Therapie wurde parallel ein dritter *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm nachgewiesen und nach der achten Gabe ein weiterer, vierter Stamm. Alle Stämme zeigten zum Teil unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Ceftazidim mit wechselnden Resistenzzuständen. Eine weitere Differenzierung mittels Genotypisierung erfolgt nicht.

In diesem Fall fällt auf, je häufiger Patient IV ambulant Ceftazidim i.v. erhalten hat, desto größer war die Anzahl an parallel nachweisbaren *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen mit unterschiedlichem Resistenzverhalten.

Tobramycin:

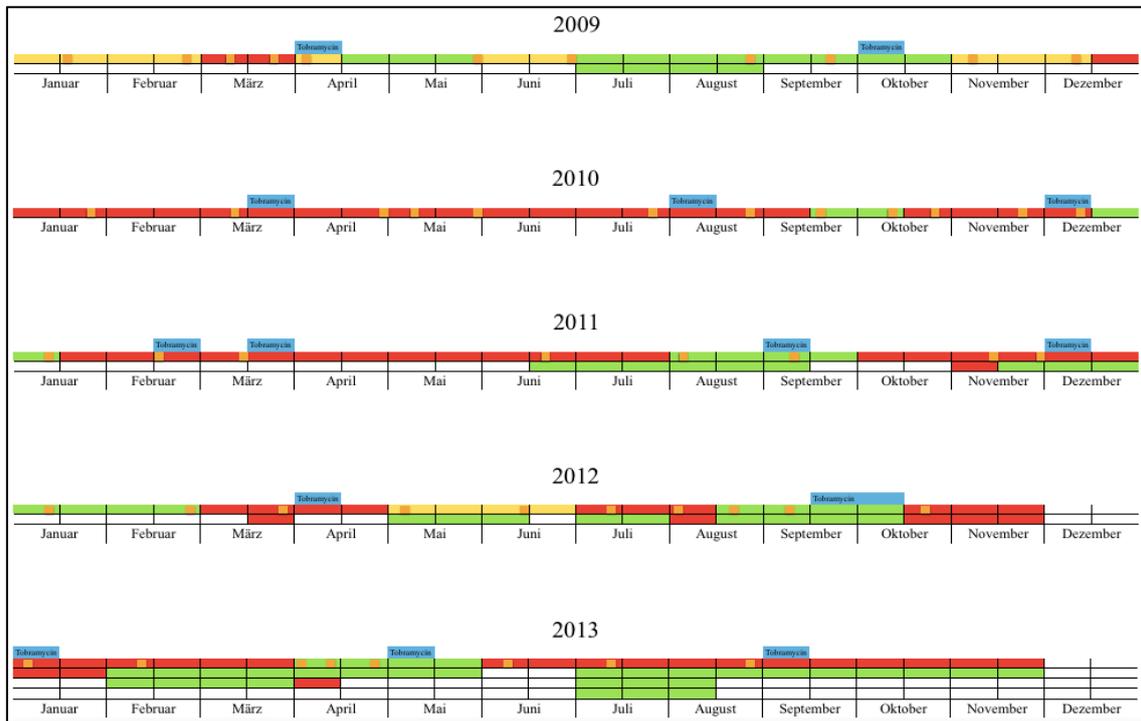


Abb. 22: Patient IV - Resistenzentwicklung unter intravenöser Tobramycin-Therapie

Wie bei Ceftazidim zeigten die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme von Patient IV bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes Resistenzen gegenüber Tobramycin. Nach der siebten ambulanten i.v. Gabe von Tobramycin konnte ein zweiter Stamm mit unterschiedlicher Antibiotikaempfindlichkeit nachgewiesen werden. Nach der zwölften Tobramycin-Applikation wurden parallel drei und nach der dreizehnten Gabe sogar vier Stämme nachgewiesen. Die Stämme unterschieden sich zum Teil in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Tobramycin. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes kam es zu häufig wechselnden Empfindlichkeiten von *P. aeruginosa* gegenüber Tobramycin, mit einer Dominanz der resistenten Stämme. Auch in diesem Fall wird deutlich, je öfter Patient IV Tobramycin erhielt, desto größer wurde die Anzahl an nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämmen mit unterschiedlicher Sensibilität.

Patient IV erhielt während des Beobachtungszeitraumes folgende Medikamente als antibiotische Dauermedikation: Inhalativ wurden Aztreonam, Colistin, und Tobramycin im monatlichen Wechsel gegeben. Oral wurde Azithromycin als Langzeittherapie gegeben. Intravenös erhielt Patient IV ambulant eine wechselnde Therapie mit Amikacin, Ceftazidim, Tobramycin, Meropenem und Piperacillin/Tazobactam.

4.6.5 Patient V

Ceftazidim:

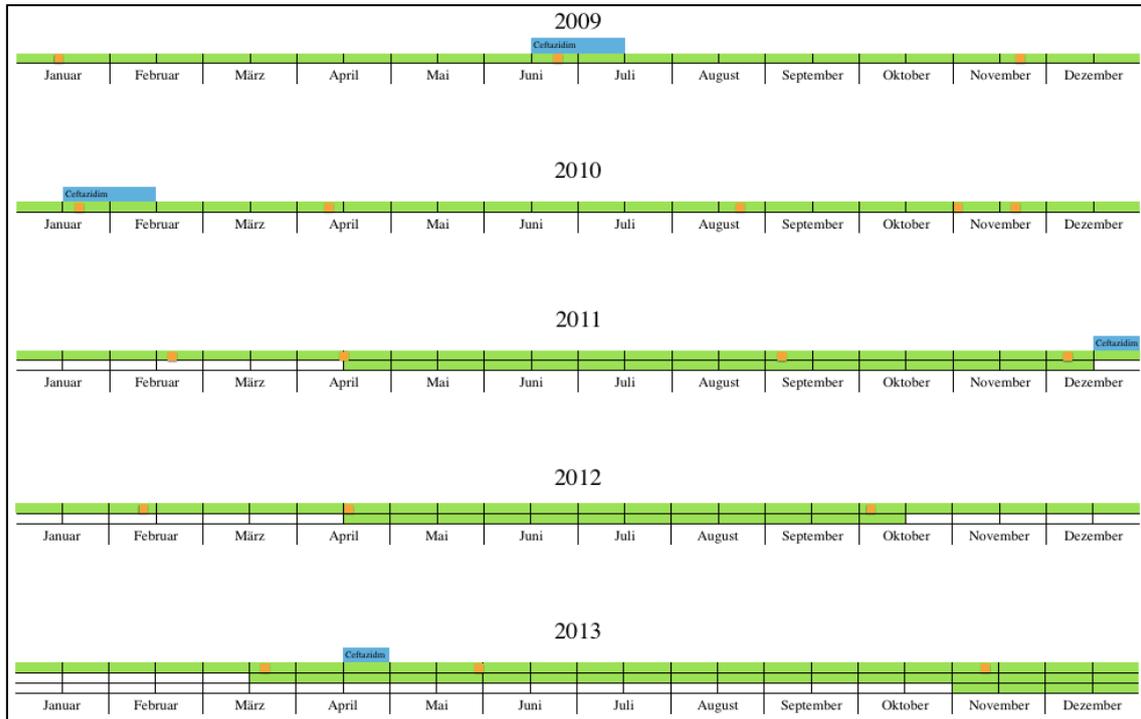


Abb. 23: Patient V - Resistenzentwicklung unter intravenöser Ceftazidim-Therapie

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes waren die nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme von Patient V sensibel gegenüber Ceftazidim. Ab 2011 konnten gleichzeitig zwei *Pseudomonas*-Stämme und gegen Ende des Beobachtungszeitraum sogar drei Stämme (keine Genotypisierung) nachgewiesen werden. Insgesamt wurde vier Mal ambulant eine intravenöse Ceftazidim-Therapie appliziert.

Hier lässt sich kein Zusammenhang zwischen mehrmaliger i.v. Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung feststellen, jedoch waren erst nach zweimaliger ambulanter i.v. Therapie zwei verschiedene Stämme und nach der vierten Gabe sogar drei Stämme nachweisbar.

Tobramycin:

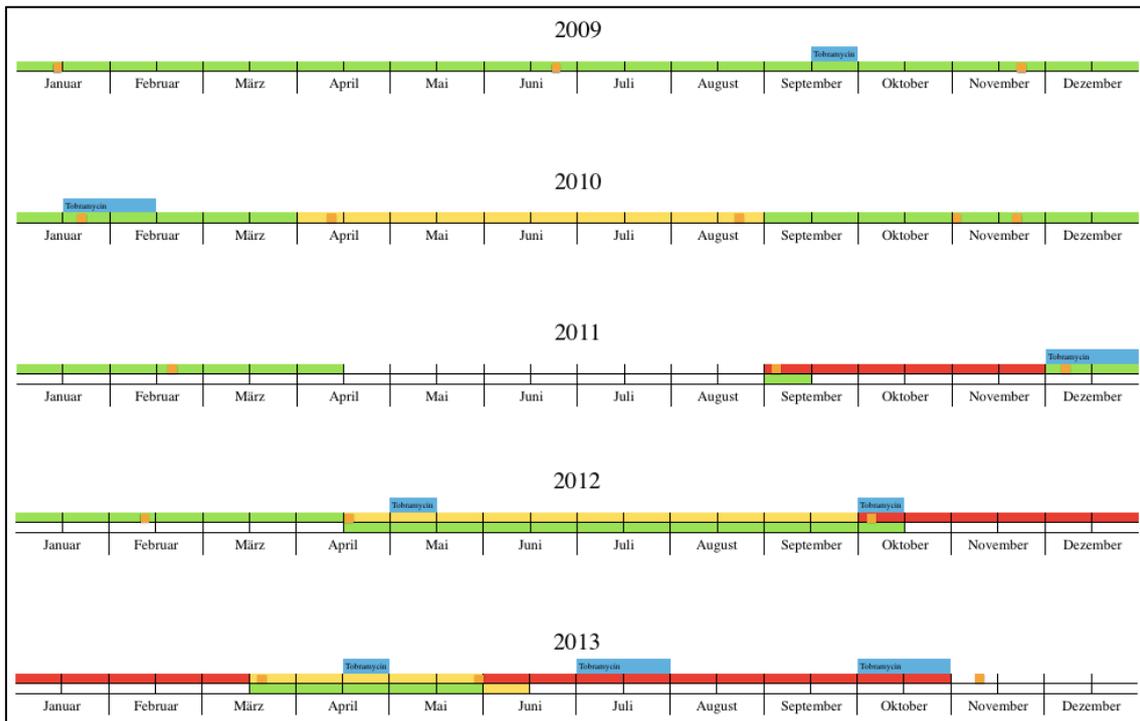


Abb. 24: Patient V - Resistenzentwicklung unter intravenöser Tobramycin-Therapie

Patient V erhielt acht Mal eine ambulante intravenöse Tobramycin-Therapie. Die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme von Patient V zeigten sich bis April 2011, mit einem kurzzeitigen Nachweis intermediärer Stämme, sensibel gegenüber Tobramycin. Für die nachfolgenden vier Monate erfolgten die mikrobiologischen Untersuchungen ohne Tobramycin-Testung. Ab September 2011 waren die ersten resistenten Stämme nachweisbar, inklusive darauffolgend nachweisbaren Stämmen mit wechselnden Empfindlichkeiten gegenüber Tobramycin. Zudem konnten im weiteren Verlauf zwischenzeitig parallel bis zu zwei Stämme mit unterschiedlichen Sensibilitäten gegenüber Tobramycin nachgewiesen werden. Gegen Ende dominierten resistente und intermediäre *Pseudomonas*-Stämme. Die letzten zwei Monate des Beobachtungszeitraumes waren erneut ohne Tobramycin-Testung. In diesem Fall zeigt sich, dass mehr resistente *P. aeruginosa*-Stämme nachweisbar waren, je öfter Tobramycin i.v. appliziert wurde. Zudem konnte das Vorhandensein mehrerer paralleler *P. aeruginosa*-Stämme (keine Genotypisierung) nach häufiger i.v. Gabe aufgezeigt werden. Hier scheint ein Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe und Resistenzentwicklung sichtbar zu sein.

Patient V erhielt während des Beobachtungszeitraumes folgende Medikamente als antibiotische Dauermedikation: Inhalativ wurden Colistin und Tobramycin im Wechsel gegeben. Oral erhielt Patient V eine intermittierende Therapie mit Ciprofloxacin. Die ambulante intravenöse Therapie bestand abwechselnd aus Ceftazidim, Tobramycin und Piperacillin/Tazobactam.

4.6.6 Patient VI

Ceftazidim:



Abb. 25: Patient VI - Resistenzentwicklung unter intravenöser Ceftazidim-Therapie

Bei diesem Patient zeigten sich die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme gegenüber Ceftazidim sensibel. Von April bis Juni 2012 ließen sich kurzzeitig zwei *Pseudomonas*-Stämme nachweisen (keine Genotypisierung). Erst nach siebenmaliger ambulanter i.v. Gabe zeigten sich kurzzeitig resistente Stämme. In dieser Zeit erfolgte trotz vorliegender in-vitro-Resistenz eine weitere Ceftazidim-Applikation.

Insgesamt erhielt Patient VI neun Mal ambulant Ceftazidim intravenös. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen i.v. Therapie und dem vermehrten Nachweis von resistenten *Pseudomonas*-Stämmen ist nicht direkt sichtbar, jedoch ist auffällig, dass die ersten resistenten Stämme erst nach mehrmaliger Antibiotikatherapie auftraten, ebenso wie die zwei kurzzeitig parallel nachweisbaren *Pseudomonas*-Stämme im Jahr 2012.

Tobramycin:



Abb. 26: Patient VI - Resistenzentwicklung unter intravenöser Tobramycin-Therapie

Auch gegenüber Tobramycin zeigten sich die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme von Patient VI weitestgehend sensibel. Im Jahr 2012 konnten intermediäre Stämme sowie das Vorhandensein eines zweiten *Pseudomonas*-Stammes mit unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber Tobramycin nachgewiesen werden (keine Genotypisierung). Ein dreimonatiger Zeitraum ohne mikrobiologische Tobramycin-Testung bestand gegen Ende 2012. Nach der sechsten Antibiotikagabe Anfang 2013 zeigten sich kurzzeitig resistente Stämme. Insgesamt erhielt Patient VI acht Mal Tobramycin intravenös.

Hier zeigt sich ein möglicher Zusammenhang zwischen i.v. Therapie und dem Nachweis von resistenten *Pseudomonas*-Stämmen: Nach fünfmaliger ambulanter i.v. Tobramycin-Gabe konnten erstmalig zwei parallele Stämme mit unterschiedlicher Tobramycin-Empfindlichkeit nachgewiesen werden. Nach der sechsten Gabe zeigten sich resistente *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme. Allerdings waren die letzten Monate des Beobachtungszeitraumes erneut unauffällig mit nur einzelnen sensiblen *Pseudomonas*-Stämmen.

Patient VI erhielt während des Beobachtungszeitraumes folgende Medikamente als antibiotische Dauermedikation: Inhalativ wurden Colistin und Tobramycin im Wechsel verabreicht. Oral wurde eine intermittierende Ciprofloxacin-Therapie durchgeführt. Die ambulante intravenöse Therapie bestand abwechselnd aus Ceftazidim, Tobramycin und Piperacillin/Tazobactam.

4.7 Entwicklung des Keimspektrums

Während des Beobachtungszeitraumes von 2009 bis 2013 erfolgte eine retrospektive, anonymisierte Auswertung aller nachgewiesenen Erreger von allen Patienten, bei denen eine ambulante mikrobiologische Testung durchgeführt wurde. Insgesamt wurden hierfür 2951 Keimnachweise von 94 verschiedenen Patienten ausgewertet. Für die Auswertung wurde, trotz teilweise mehrmaligem Nachweis, jeder Erreger pro Patient nur einmal erfasst, um eine Überrepräsentation einzelner Keime zu vermeiden und um einen Überblick der Häufigkeiten der jeweiligen Pathogene aufzuzeigen.

4.7.1 Jahr 2009

Bei der Auswertung im Jahr 2009 lag die Anzahl bei 272 positiven Nachweisen von 59 unterschiedlichen Patienten. Insgesamt wurden 42 verschiedene Spezies ermittelt. Jeder nachgewiesene Erreger wurde pro Patient nur einmal erfasst. Dabei waren *C. albicans* (15,07%), *P. aeruginosa* (11,0%), *H. influenzae* (11,00%), *S. aureus* (9,55%) und *H. parainfluenzae* (7,72%), die am häufigsten nachgewiesenen Spezies. Die Pathogene sind in Abbildung 27 dargestellt.

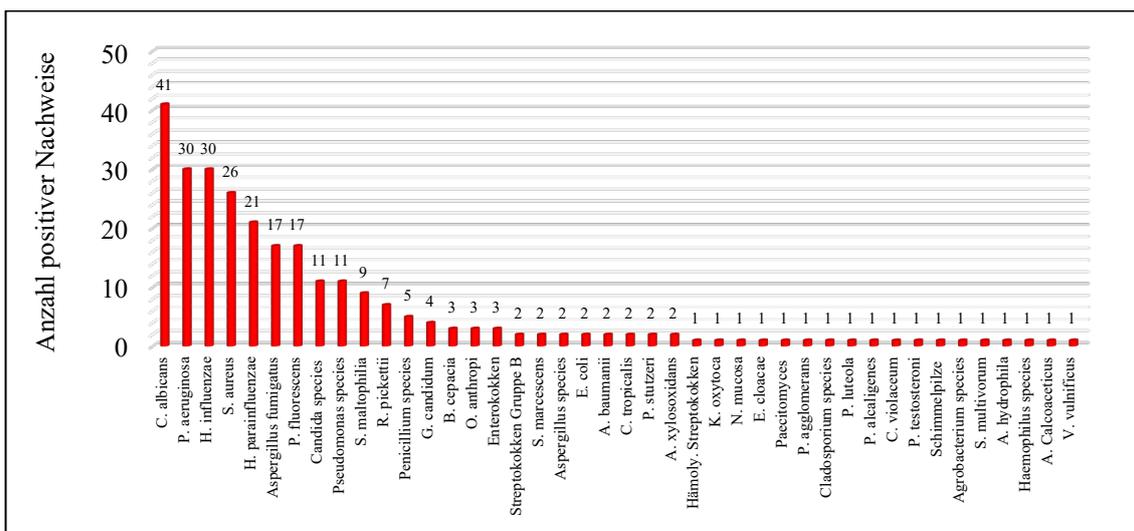


Abb. 27: Gesamtisolate aus dem Jahr 2009

4.7.2 Jahr 2010

Im Jahr 2010 wurden 265 Keimnachweise von 64 Patienten analysiert. Insgesamt wurden dabei 32 verschiedene Spezies ermittelt. Jeder nachgewiesene Erreger wurde pro Patient nur einmal erfasst. *C. albicans* (18,11%), *P. aeruginosa* (11,32%), *S. aureus* (10,94%), *H. influenzae* (8,30%) und *P. fluorescens* (8,30%) wurden in diesem Jahr am häufigsten nachgewiesen. Abbildung 28 zeigt die Keimnachweise aus dem Jahr 2010.

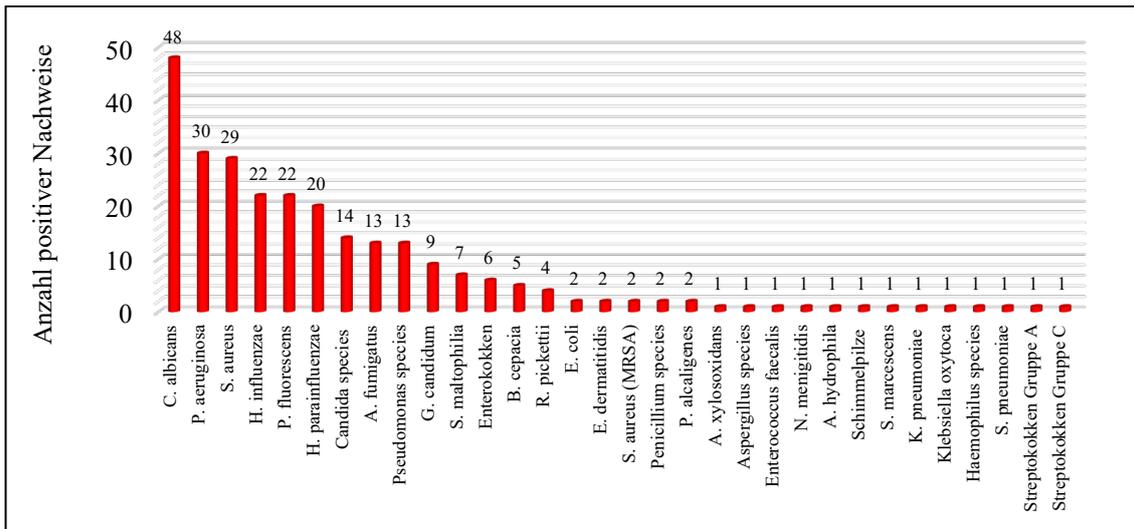


Abb. 28: Gesamtisolate aus dem Jahr 2010

4.7.3 Jahr 2011

In Jahr 2011 konnten 290 Keimnachweise von 62 Patienten analysiert werden. Insgesamt wurden 34 verschiedene Spezies im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung ermittelt. Jeder nachgewiesene Erreger wurde pro Patient nur einmal erfasst. Die fünf häufigsten Keime waren *C. albicans* (18,96%), *P. aeruginosa* (15,86%), *S. aureus* (15,17%), *Candida species* (7,24%) und *P. fluorescens* (6,55%). In Abbildung 29 ist die Verteilung aller nachgewiesenen Pathogene graphisch dargestellt.

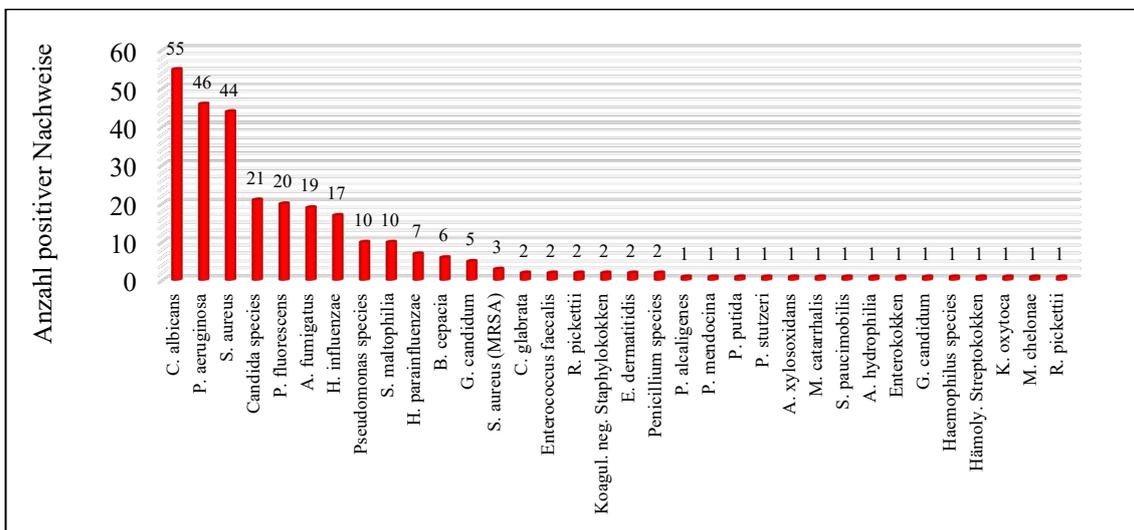


Abb. 29: Gesamtisolate aus dem Jahr 2011

4.7.4 Jahr 2012

In Jahr 2012 wurden 251 Keimnachweise von 65 Patienten analysiert. 45 verschiedenen Spezies wurden dabei ermittelt. Jeder nachgewiesene Erreger wurde pro Patient nur einmal erfasst. *C. albicans* (20,31%), *P. aeruginosa* (12,35%), *S. aureus* (12,35%), *A. fumigatus* (8,33%) und *Candida species* (6,77%) waren am häufigsten nachweisbar, dargestellt in Abbildung 30.

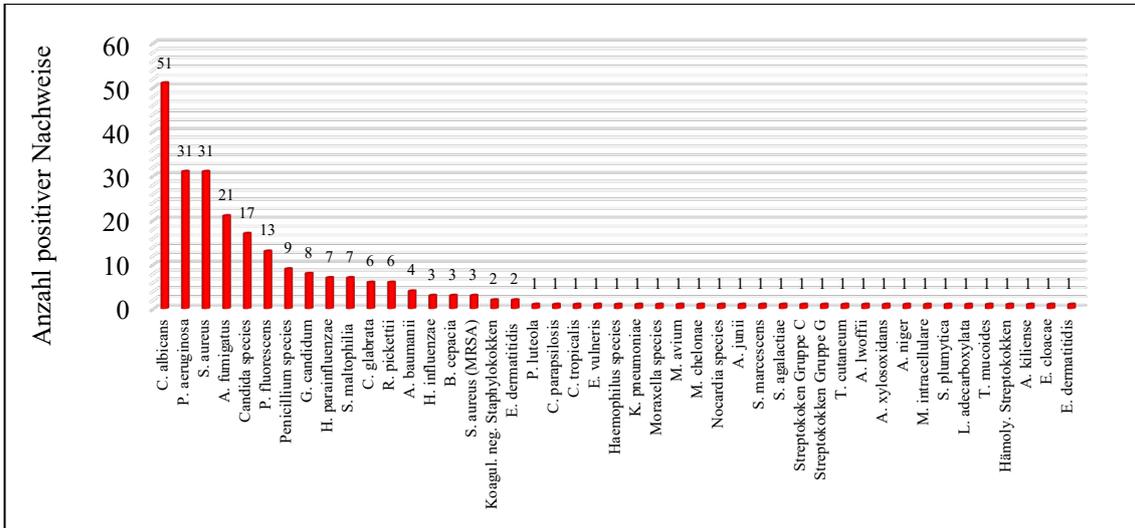


Abb. 30: Gesamtisolate aus dem Jahr 2012

4.7.5 Jahr 2013

In Jahr 2013 konnten 277 Keimnachweise von 65 Patienten nachgewiesen werden, davon 46 unterschiedliche Spezies. Jeder ermittelte Erreger wurde pro Patient nur einmal erfasst. Die häufigsten Keime waren *C. albicans* (17,32%), *S. aureus* (14,07%), *P. aeruginosa* (11,55%), *Candida species* (7,94%) und *A. fumigatus* (5,41%), dargestellt in Abbildung 31.

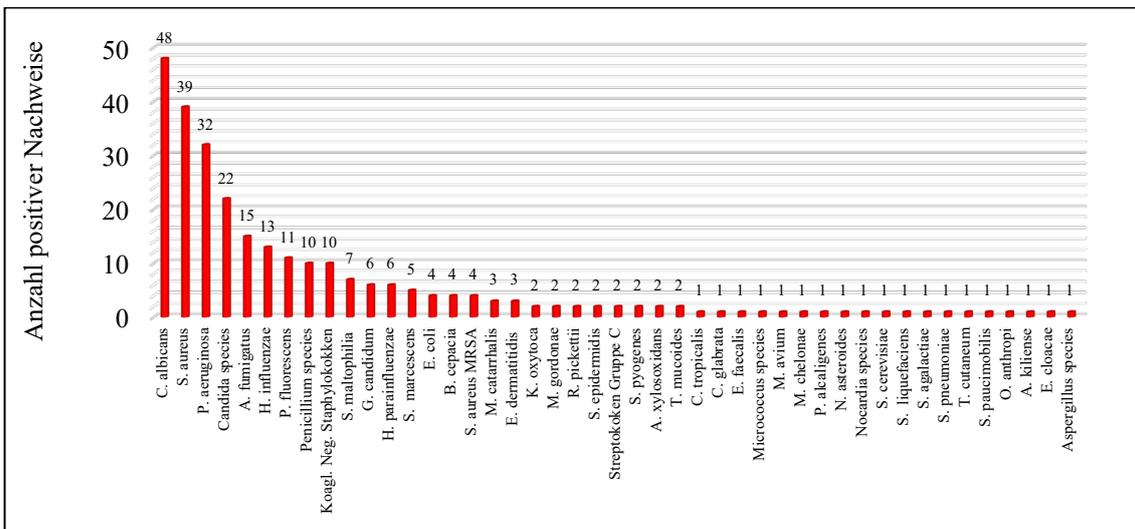


Abb. 31: Gesamtisolate aus dem Jahr 2013

5. Diskussion

Aus dieser Arbeit geht hervor, dass die Mehrzahl der CF-Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit verschiedenen pathogenen Keimen kolonisiert ist. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime in dem beobachteten Zeitraum waren *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *P. fluorescens*, *H. influenzae* sowie *A. fumigatus*. Neben Bakterien spielen auch verschiedene Pilze eine wichtige Rolle bei der Keimbesiedelung von Mukoviszidose-Patienten. Zudem konnte festgestellt werden, dass es bei *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* und *B. cepacia* zu zunehmenden Resistenzen gegenüber vielen in der CF-Therapie verwendeten Antibiotika gekommen ist. Dies gestaltet die Wahl der Therapie bei akuten Exazerbationen oder als Prophylaxe als äußerst schwierig. Zwar zeigte sich der Großteil der Zunahmen der Antibiotikaresistenzen als statistisch nicht signifikant, jedoch ist ein deutlicher Trend in Richtung Resistenzzunahme zu verzeichnen. Bei *S. aureus* zeigte sich die Resistenzentwicklung weniger stark ausgeprägt. Gegenüber einigen Antibiotika konnte sogar eine leichte Reduktion verzeichnet werden.

Bei dem Vergleich der Gesamtresistenzen aller ambulanten *P. aeruginosa*-Keimnachweise in Prozent 2009 zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber dreizehn von sechzehn getesteten Antibiotika. Da einige Patienten im Rahmen von Exazerbationen vermehrt in der Ambulanz behandelt wurden und somit mehr Sputumproben analysiert wurden, als bei anderen Patienten, errechneten wir für ein kleineres, chronisch kolonisiertes Patientenkollektiv einen speziellen Resistenzwert, um eine Überrepräsentation zu vermeiden. Resistenzwerte um 1 zeigen eine Sensibilität an, Werte um 0 beschreiben eine Resistenz. Im Vergleich des Resistenzverhaltens des chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientenkollektivs anhand der individuellen Resistenzwerte konnte eine ähnliche Entwicklung beobachtet werden. Diese war mit einer Resistenzzunahme bei zehn von sechzehn Antibiotika jedoch etwas weniger stark ausgeprägt. Eine Überrepräsentation einzelner Patienten in der primären Auswertung hat zu diesem kleinen Unterschied in den beiden untersuchten Gruppen geführt.

In anderen vergleichbaren Arbeiten mit CF-Populationen zeigten die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme gegenüber Gentamicin, einem Aminoglykosid-Antibiotikum, eine Resistenz von nahezu 50 Prozent (Pitt et al., 2003). Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes 2009 konnten bei den untersuchten Proben ähnliche Resistenzzahlen festgestellt werden. Fünf Jahre später kam es jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Resistenzen auf 66,7 Prozent, obwohl Gentamicin in der CF-Therapie eine untergeordnete Rolle einnimmt und nicht mehr häufig verwendet wird. Ein weiterer Vertreter aus der Gruppe der Aminoglykoside ist Tobramycin. Im Vergleich zu den beschriebenen 10 Prozent Resistenzanteil bei Pitt et al. wies *P. aeruginosa* gegenüber Tobramycin in dieser Auswertung höhere Resistenzen auf (Pitt et al., 2003).

Diese lagen zu Beginn zwischen 21,2 Prozent und stiegen im weiteren Verlauf auf 34,6 Prozent an. Viele Patienten aus dem untersuchten Patientenkollektiv erhielten Tobramycin inhalativ und/oder intermittierend als intravenöse Therapie.

Der häufige Einsatz des Tobramycins kann zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen beigetragen haben. Zudem sind die bei Pitt et al. erhobenen Antibiotikaresistenzen aus dem Jahr 2003 und somit etwas älter als die von uns generierten Resistenzdaten. Gegenüber Amikacin, ebenfalls ein Aminoglykosid-Antibiotikum, kam es im zeitlichen Verlauf auch zu einer Zunahme der resistenten *P. aeruginosa*-Stämme. In vergleichbaren Arbeiten mit CF-Patienten finden sich Resistenzen um 60 Prozent (Mustafa et al., 2016). Zu Beginn der Auswertung konnten niedrigere Prozentzahlen nachgewiesen werden, innerhalb von fünf Jahren glichen sich die Werte jedoch zunehmen an und stiegen auf 55,6 Prozent. Im Vergleich zu den deutschlandweiten, CF-unabhängigen Resistenzzahlen des Robert Koch-Instituts für Aminoglykoside von unter 10 Prozent, sowohl im ambulanten, als auch im stationären Setting in den Jahren 2009 und 2013, sind die von uns ermittelten Resistenzen deutlich höher (Robert Koch-Institut, ARS, 2017).

Die Hauptursache der Entstehung von Aminoglykosid-Resistenzen sind Aminoglykosid-modifizierende Enzyme, welche durch verschiedene Gene kodiert werden können: die Enzyme Aminoglykosid-Acetyltransferase (AAC), Aminoglykosid-Adenyltransferase (AAD) und die Aminoglykosid-Phosphotransferase (APH) spielen dabei eine tragende Rolle (Teixeira et al., 2016; Vaziri et al., 2011). Des Weiteren spielen Resistenzmechanismen wie etwa eine reduzierte Membranpermeabilität, Veränderungen der 30S-Ribosomen-Untereinheit und ein Antibiotikatransport durch Efflux-Pumpen eine Rolle in der Entwicklung von Aminoglykosid-Resistenzen (Gad et al., 2011). Ebenso tragen Kreuzresistenzen zur Resistenzentwicklung bei. Mc Neill et al. zeigten auf, dass *P. aeruginosa* unter Aminoglykosid-Therapie häufig Kreuzresistenzen gegenüber Tobramycin und Amikacin ausbildet (McNeill, 1984). Zudem führt die Biofilmbildung, welche bei CF-Patienten aufgrund der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung häufig vorhanden ist, zu einer Zunahme der Antibiotikaresistenz, da ein Durchdringen des Antibiotikums an seinen Wirkort verhindert wird (Cabral et al., 1987; Høiby et al., 2010). Ebenfalls erlaubt die große genetische Vielfalt von *P. aeruginosa* die Entstehung hochspezialisierter Phänotypen bei Mukoviszidose-Patienten, die an die gegebenen Bedingungen in der CF-Lunge adaptiert sind und zur Antibiotikaresistenz beitragen. (Folkesson et al., 2012). Der deutliche Anstieg der Gentamicin-Resistenz, trotz des selteneren Einsatzes im Vergleich zu Tobramycin und Amikacin, wird jedoch hierdurch nicht erklärt. Die Antibiotika-modifizierenden Enzyme, die Biofilmbildung, die Ausbildung von Kreuzresistenzen sowie die deutliche Zunahme dieser erschwert die Wahl wirksamer Antibiotika in der CF-Therapie deutlich (Jansen et al., 2016).

Drei Vertreter der Cephalosporine wurden in dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Resistenzentwicklung bei *P. aeruginosa* untersucht:

Ceftazidim, ein Cephalosporin der dritten Generation, zeigte während des Beobachtungszeitraumes Gesamtresistenzen ähnlich wie bei Pitt et al. angegeben zwischen 26,5 Prozent (2013) und 28,7 Prozent (2009) (Pitt et al., 2003). Gegenüber Cefepim, einem Cephalosporin der 4. Generation, geben Robinson et al. Resistenzwerte knapp unter 20 Prozent an (Robinson et al., 2001). Die ermittelten Resistenzzahlen lagen sowohl 2009 als auch 2013 mit 25,0 Prozent und 33,3 Prozent in dieser Arbeit somit leicht höher. Die Vergleichsarbeiten von Pitt et al. und Robinson et al. sind jedoch älter als die von uns erhobenen Daten. Die leicht höheren Cefepim-Resistenzen in unserem Kollektiv könnten hierdurch erklärt werden. Im Vergleich dazu lagen die deutschlandweiten, CF-unabhängigen Resistenzzahlen des Robert Koch-Instituts im ambulanten und stationären Bereich für Ceftazidim und Cefepim 2009 im niedrigen einstelligen Prozentbereich und stiegen 2013 bis auf knapp 10 Prozent an (Robert Koch-Institut, ARS, 2017). Deutlich zeigte sich dagegen eine Resistenzzunahme gegenüber Cefotaxim, einem Cephalosporin der 3. Generation. Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bestand bereits eine hohe Resistenz mit 56,7 Prozent, im weiteren Verlauf kam es zu einer deutlichen Zunahme der Resistenzen auf über 81,4 Prozent. Cefotaxim ist ein Antibiotikum, welches, CF-unabhängig, einen sehr häufigen Einsatz vor allem bei nosokomialen Pneumonien im stationären Umfeld findet. Möglicherweise ist der deutliche Anstieg der Cefotaxim-Resistenz hierdurch erklärbar (Shah und Stille, 1995). Die allgemeine Entwicklung von Cephalosporin-Resistenzen beruht unter anderem auf einem natürlichen Resistenzmechanismus von *P. aeruginosa*, der Genregulation: Durch die Aktivierung der chromosomalen AmpC β -Laktamase wird die Antibiotikasensibilität reduziert (Livermore, 1995). Zudem tragen Porine auf der äußeren Zellmembran sowie die Ausbildung von Efflux-Pumpen zur raschen Resistenzentstehung bei (Lister et al., 2009).

Die *P. aeruginosa*-Resistenzen gegenüber Piperacillin, einem Betalaktam-Antibiotikum, zeigten sich im Verlauf der Beobachtung relativ konstant. Die ermittelten Werte lagen, wie bei Pitt et al. Angegeben, bei 26,7 Prozent (2009) und 34,3 Prozent (2013) (Pitt et al., 2003). Etwas geringer als bei Pitt et al. beschrieben, zeigten sich die ermittelten *P. aeruginosa*-Resistenzen gegenüber dem Kombinationspräparat Piperacillin/Tazobactam mit 26,7 Prozent (2009) und 27,6 Prozent (2013). Kuti et al. verweisen in ihrer Arbeit auf eine Resistenz von 50 Prozent (Kuti et al., 2015). Das RKI gibt die deutschlandweiten Resistenzen im Jahr 2009 mit circa 10 Prozent an, welche 2013 auf bis zu 17 Prozent anstiegen. Auch hier zeigten sich die Resistenzen gegenüber dem Kombinationspräparat leicht geringer (Robert Koch Institut, ARS, 2017). Die bereits erwähnte Ausbildung der β -Laktamase, die Überexpression von Efflux-Pumpen sowie eine Porin-vermittelte Antibiotikaresistenz sind als Ursachen der Resistenzentwicklung zu nennen (Wolter und Lister, 2013).

Die vergleichsweise leicht geringeren Resistenzen gegenüber dem Kombinationspräparat sind möglicherweise durch einen eher seltenen Einsatz in dem untersuchten Patientenkollektiv erklärbar.

Ebenso spielen Fluorchinolone eine wichtige Rolle in der antibiotischen CF-Therapie. Häufig verwendet werden dabei Ciprofloxacin und Levofloxacin (oral). Ciprofloxacin, ein Fluorchinolon der zweiten Generation, wirkt hauptsächlich gegen gramnegative Keime, mit nur geringer Wirkung im grampositiven Bereich. Levofloxacin, ein Generation drei Fluorchinolon, wirkt gegen grampositive und negative Pathogene (Herdegen 2008). Moxifloxacin, ein Fluorchinolon aus der vierten Generation, zeigt eine gute Wirksamkeit gegen ein insgesamt größeres Erregerspektrum, jedoch wurde eine ungenügende Wirksamkeit gegenüber *P. aeruginosa* beobachtet. Es spielt daher weder in der CF-Therapie noch allgemein bei der Bekämpfung von akuten oder chronischen *P. aeruginosa*-Infektionen eine Rolle (Herdegen 2008, Higgins et al., 2002). Moxifloxacin wurde jedoch im Rahmen regelmäßiger mikrobiologischer Sputumuntersuchungen in dieser Arbeit getestet und ist daher mit aufgeführt.

In der Auswertung des Patientenkollektivs zeigten sich die bekannten, unterschiedlichen Sensibilitäten von *P. aeruginosa* gegenüber den einzelnen Fluorchinolonen: Pitt et al. verweisen auf *P. aeruginosa*-Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin, einem Fluorchinolon der zweiten Generation, von 30 Prozent. Bei Grillon et al., einer aktuelleren Arbeit, hingegen lagen diese etwas höher bei 35 Prozent (Grillon et al., 2016; Pitt et al., 2003). Die untersuchten *Pseudomonas*-Stämme zeigten in der Auswertung eine geringe Gesamtresistenz gegenüber Ciprofloxacin und lagen bei 16,2 Prozent (2009) und 22,7 Prozent (2013). Die *P. aeruginosa*-Gesamtresistenz gegenüber Levofloxacin, einem Fluorchinolon der dritten Generation, zeigte im Verlauf eine leichte Zunahme von 29,5 Prozent (2009) auf 39,6 Prozent (2013). Lee et al. beschreiben Resistenzen um 30 Prozent. In einer aktuelleren Arbeit von Grillon et al. werden die Resistenzzahlen mit knapp über 40 Prozent etwas höher angegeben und sind somit mit den in dieser Arbeit ermittelten Resistenzzahlen vergleichbar (Grillon et al., 2016; Lee et al., 2007). Das RKI gibt die deutschlandweiten Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin und Levofloxacin 2009 und 2013 im ambulanten und stationären Setting bis zu 22 Prozent an, mit stabilem Resistenzverhalten. Die Resistenzen für Moxifloxacin werden nicht angegeben (Robert Koch-Institut, ARS, 2017). Ciprofloxacin und Levofloxacin gehören beide zu den *Pseudomonas aeruginosa*-wirksamen Fluorchinolonen und werden als oral verfügbare Antibiose häufig in der CF-Therapie verwendet, wobei Ciprofloxacin im Vergleich zu Levofloxacin insgesamt eine höhere in-vitro-Wirksamkeit zeigt (MacGowan et al., 1999). Trotz vielfach beschriebener, ungenügender Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen *Pseudomonas aeruginosa* konnte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine 49,5 prozentige Resistenz ermittelt werden. Innerhalb von fünf Jahren kam es jedoch zu einem deutlichen Resistenzanstieg auf 95 Prozent, welcher statistisch signifikant war.

Grillon et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls eine Moxifloxacin-Wirksamkeit gegenüber *P. aeruginosa* nachweisen, mit Resistenzen von circa 60 Prozent (Grillon et al., 2016). Scheinbar besteht nicht immer eine vollständige Resistenz gegenüber Moxifloxacin. Der statistisch signifikante Resistenzanstieg hat jedoch keinen Einfluss auf den Einsatz von Moxifloxacin in der CF-Therapie, da es dort keine Verwendung findet.

Ursächlich für die Resistenzentwicklung gegenüber den Fluorchinolonen sind Mutationen der Zielgene, welche die DNS-Gyrase und die Topoisomerase IV kodieren. Ebenso spielen Mutationen im Bereich der Regulatorgene, welche für die Ausbildung von Efflux-Pumpen verantwortlich sind eine Rolle (Drlica und Zhao, 1997; Zhao et al., 1998).

Zudem wurde die Resistenzentwicklung von Imipenem und Meropenem aus der Gruppe der Carbapeneme untersucht. Beide gelten als Reserveantibiotika (Schölmerich 2007). Mustafa et al. geben Carbapenem-Resistenzen zwischen 37 Prozent und 52 Prozent an (Mustafa et al., 2016). Die ermittelten Resistenzzahlen stiegen bei Meropenem von 23,8 Prozent (2009) auf 25,9 Prozent (2013) und fielen bei Imipenem von 36,2 Prozent (2009) auf 31,5 Prozent (2013). Insgesamt zeigte sich das Resistenzverhalten über den beobachteten Zeitraum relativ stabil. Multifaktorielle Ursachen, verantwortlich für die Resistenz gegenüber Carbapenemen, sind inzwischen bekannt. Dazu zählen die Ausbildung von Efflux-Pumpen, reduzierte Porin-Expression, welche die Permeabilität für Carbapeneme reduziert sowie eine erhöhte Enzymaktivität der Carbapenemasen (El Amin et al., 2005; Meletis et al., 2012; Poole, 2011). Da beide Antibiotika als Reserveantibiotika in der CF-Therapie dienen, werden sie zwar regelmäßig, jedoch nur bei fehlender Wirksamkeit anderer Wirkstoffklassen verwendet. Möglicherweise ist das relativ stabile Resistenzverhalten hierdurch erklärbar.

Auffällig niedrig zeigten sich die Resistenzen gegenüber Colistin, einem Antibiotikum aus der Gruppe der Polymyxine. Bei Pitt et al. werden die Resistenzen im niedrigen einstelligen Bereich angegeben (Pitt et al., 2003). Die hier ausgewerteten *P. aeruginosa*-Stämme waren 2009 nur zu einem Prozent resistent und sanken im Jahr 2013 auf 0,6 Prozent.

Trotz aktuell niedriger Resistenzraten kann es auch hier aufgrund verschiedener, zum Teil noch nicht vollständig erforschter Resistenzmechanismen zu der Ausbildung einer Antibiotikaresistenz kommen. Dazu gehören Veränderung der Zellmembran des Bakteriums, die Reduktion oder Vermehrung spezifischer Membranproteine, eine Absenkung der Magnesium- und Calciumkonzentration in der äußeren Zellmembran und eine Überexpression von Efflux-Pumpen. In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten wurde bereits ein Resistenzanstieg gegenüber Colistin vermerkt (Falagas et al., 2005; Fernández et al., 2010; Goli et al., 2016). Aufgrund des vermehrten Aufkommens unerwünschter Arzneimittelwirkungen, vor allem bei systemischer Applikation, wird Colistin hauptsächlich als Inhalativum bei chronischer *Pseudomonas*-Besiedelung in der CF-Therapie verwendet (Heijerman et al, 2009).

Im Gegensatz dazu zeigte Fosfomycin, das bisher einzig verfügbare Epoxid-Antibiotikum, eine hohe Gesamtresistenz von 74,3 Prozent, mit weiterer Zunahme auf 81,7 Prozent. In einer vergleichbaren Arbeit von Meyer wurde bereits vor vielen Jahren von sehr hohen Resistenzraten von bis zu 90 Prozent gesprochen (Meyer, 1987). *P. aeruginosa* bildet Antibiotikamodifizierende Enzyme. Daraus resultieren die hohen Resistenzen gegenüber Fosfomycin. Zudem kann die Kombination aus Fosfomycin und Antibiotika aus anderen Wirkstoffklassen, wie Ceftazidim und Imipenem dazu führen, dass vermehrt *P. aeruginosa*-Stämme mit hoher Mutationsfrequenz nachweisbar sind (Rodríguez-Rojas et al., 2010). Diese Stämme mit hohen Mutationsraten beeinflussen die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei *P. aeruginosa* und spielen somit eine entscheidende Schlüsselrolle (Macia et al., 2005).

Cotrimoxazol ist ein Antibiotikum, welches aufgrund der hohen Resistenzraten keinen Einsatz in der *P. aeruginosa*-Therapie findet. Im Gegensatz dazu wird es sehr häufig im Rahmen von *S. aureus*-Infektionen als orale Medikation verabreicht (Cadena et al., 2011). Da es im Rahmen der Sensibilitätstestung bei einem *P. aeruginosa*-Nachweis berücksichtigt wurde, ist es in dieser Arbeit mit aufgeführt. Bei einer *Pseudomonas*-Infektion spielt dieses Antibiotikum keine Rolle.

S. aureus hingegen zeigte insgesamt eine weniger stark ausgeprägte Resistenzentwicklung. Im Vergleich der Gesamtresistenz aller ambulanten *S. aureus*-Keimnachweise in Prozent 2009 zu 2013 konnte bei sechs von sieben getesteten Antibiotika eine Resistenzabnahme festgestellt werden. Bei der Auswertung des Resistenzverhaltens des ambulanten Patientenkollektivs mit chronischer *S. aureus*-Besiedelung anhand individueller Resistenzwerte konnte eine gegensätzliche Entwicklung beobachtet werden: Hier zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenz gegenüber vier getesteten Wirkstoffen. Eine Resistenzabnahme ließ sich nur gegenüber drei Antibiotika feststellen. Die Problematik der Überrepräsentation einzelner Patienten aufgrund von häufigen Ambulanzbesuchen ist für diese unterschiedlichen Tendenzen verantwortlich. Entscheidend ist die Resistenzzunahme, die durch den individuellen Resistenzwert festgestellt werden konnte. Eine statistisch signifikante Zunahme der Antibiotikaresistenzen zeigte sich bei Levofloxacin und Moxifloxacin. Auffällig war zudem, dass 2013 insgesamt mehr Patienten mit *S. aureus* besiedelt waren als 2009.

Gegenüber Gentamicin zeigte *S. aureus* zu Beginn des Beobachtungszeitraumes zunächst relativ hohe Resistenzraten mit 36,7 Prozent (2009), welche jedoch im weiteren Verlauf auf 10,9 Prozent (2013) abnahmen. Die deutschlandweiten, CF-unabhängigen Gentamicin Resistenzwerte des RKI zeigten sich 2009 und 2013 stabil im unteren einstelligen Prozentbereich (Robert Koch-Institut, ARS, 2017). Bereits in den Sechzigerjahren wurden Resistenzen gegenüber Gentamicin beschrieben.

Ursächlich hierfür ist die Produktion eines Aminoglykosid-modifizierenden Enzyms (AME), welches die Bindungsfähigkeit des Aminoglykosid-Antibiotikums an die 30S-Ribosomen-Untereinheit reduziert (Reygaert, 2013).

Fluorchinolone, wie Moxifloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten bei der Auswertung der Gesamtresistenz in Prozent eine leichte Resistenzabnahme. Bei der Auswertung der individuellen Resistenzwerte des chronisch besiedelten, ambulanten Patientenkollektivs verhielt es sich genau gegensätzlich: Hier wurde bei allen drei Antibiotika eine Zunahme der Resistenz festgestellt (ersichtlich durch einen niedrigeren Resistenzwert). Ursächlich für diese unterschiedlichen Entwicklungstendenzen ist die bereits diskutierte Problematik der Überrepräsentation einzelner Patienten aufgrund häufiger Ambulanzbesuche.

Bei Moxifloxacin und Levofloxacin konnte bei der statistischen Auswertung der Resistenzwerte des chronisch besiedelten Kollektivs sogar eine signifikante Zunahme im Bezug auf ihre Resistenz festgestellt werden. Die deutschlandweiten, CF-unabhängigen Resistenzen des RKI zeigten 2009 und 2013 relativ konstante Resistenzwerte der drei Fluorchinolone um 30 Prozent (Robert Koch-Institut, ARS, 2017). In einer Arbeit von Vogel et al. wurde ebenfalls ein rapider und frühzeitiger Resistenzanstieg beschrieben. Entscheidend für die Entwicklung von Resistenzen ist zum einen die Ausbildung von Kreuzresistenzen, aber auch die genetische Modifikation der Antibiotikaangriffsorte wie die DNS-Gyrase und die Topoisomerase IV. Des Weiteren spielen ein erhöhter Antibiotika-Efflux, durch die Ausbildung von Efflux-Pumpen sowie ein reduzierter Antibiotika-Influx eine tragende Rolle bei der Resistenzentwicklung. Durch den intensiven Einsatz von Fluorchinolonen in der Antibiotikatherapie der letzten Jahrzehnte konnten immer wieder Zusammenhänge zwischen Antibiotikagabe und Resistenzentwicklung beschrieben werden (Vogel et al., 2005).

Ebenfalls eine vermehrte Resistenz zeigte *S. aureus* gegenüber Erythromycin, einem Makrolid-Antibiotikum. Phaff et al. konnten Erythromycin-Resistenzen von mehr als 50 Prozent aufzeigen (Phaff et al., 2006). Die in dieser Arbeit ausgewerteten Resistenzen sind mit 61,1 Prozent (2009) und 56,5 Prozent (2013) vergleichbar hoch. Weitere CF-relevante Vertreter aus der Gruppe der Makrolide sind Azithromycin und Clarithromycin, welche beide aufgrund sehr unregelmäßiger Resistenztestungen im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung in dieser Arbeit nicht ausgewertet wurde (Southern und Barker, 2004, Pukhalsky et al., 2004).

Ursächlich für Entwicklung von Resistenzen sind Plasmid-übertragende Gene, die bei den Resistenzphänotypen zu finden sind und durch Efflux-Mechanismen zu einer Makrolid-Resistenz führen. Man spricht hierbei von einer MLS- (Makrolide, Lincosamide, Streptogramin) Resistenz. Eine enzymatische Inaktivierung von Makrolid-Antibiotika spielt bei *S. aureus* eine untergeordnete Rolle (Neumeister et al., 2009).

Die Resistenzen gegenüber Cotrimoxazol, einem Kombinationspräparat aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol sowie gegenüber Fosfomycin, einem Epoxid-Antibiotikum, blieben während des gesamten Beobachtungszeitraumes im niedrigen einstelligen Bereich.

Burkholderia cepacia wurde in dieser Arbeit aufgrund der relativ geringen Keimnachweise ohne statistische Tests ausgewertet. Aufgrund der hohen Mortalitätsrate bei positivem Keimnachweis beeinflusst *B. cepacia* den Krankheitsverlauf von CF-Patienten deutlich und wurde aus diesem Grund in dieser Arbeit trotz geringer Nachweise in die Auswertung einbezogen (Fauroux et al., 2004). Auffällig bei diesem Keim ist die, seit Beginn des beobachteten Zeitraumes vorliegende, ausgeprägte Antibiotikaresistenz.

Wird die Gesamtresistenz aller ambulanten *B. cepacia*-Keimnachweise in Prozent aus den Jahren 2009 zu 2013 verglichen zeigte sich eine Zunahme gegenüber sieben von elf untersuchten Antibiotikawirkstoffen. Zum Ende des Auswertungszeitraumes zeigte *B. cepacia* gegenüber sechs verschiedenen Antibiotika eine hundertprozentige Antibiotikaresistenz. Bei der Auswertung des ambulanten Patientenkollektivs mit chronischer *B. cepacia*-Besiedelung anhand der individuellen Resistenzwerte konnte eine sehr ähnliche Entwicklung beobachtet werden. Durch die Ausbildung von Efflux-Pumpen erlangt *Burkholderia cepacia* eine hohe Resistenzrate gegenüber den meisten Antibiotika (Ramírez et al., 2005). Zudem wurde in anderen wissenschaftlichen Arbeiten die Bildung von Acetyltransferasen beschrieben, die zur Resistenzentwicklung beitragen, ebenso wie genetische Veränderungen im Bereich der Topoisomerase-kodierenden Gene (Tseng et al., 2014). Die steigende Inzidenz der *Burkholderia cepacia*-Komplex-Besiedelungen bei Patienten mit CF sowie die zeitgleich ansteigenden Antibiotikaresistenzen erschweren die prognostisch wichtige Eradikation dieses Keimes zunehmend. Das Fehlen aktueller Leitlinien für eine *Bcc*-Eradikation erschwert die Therapie zusätzlich (Horsley et al. 2016). Individuell auf die Patienten zugeschnittene Therapiekonzepte müssen durch die behandelnden Ärzte festgelegt werden.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass *Bcc*-Spezies unter CF-Patienten übertragbar sind. Eine Infektion nicht besiedelter Patienten kann die Folge sein (Biddick et al., 2003). Um dies zu vermeiden, ist eine strenge Isolation von besiedelten Patienten während stationärer und ambulanter Krankenhausaufenthalte sinnvoll, um die Übertragungsrate zu minimieren (Saiman und Siegel, 2004).

Ebenso wie *Burkholderia cepacia* ist auch *Stenotrophomonas maltophilia* ein relativ seltener Keim, der jedoch ebenfalls mit einer hohen Mortalitätsrate bei Lungenbesiedelung einhergeht (Valdezate et al., 2001).

Auch hier erfolgte die Auswertung der Ergebnisse ohne statistische Tests. *S. maltophilia* zeigte gegenüber nahezu allen getesteten Antibiotika eine zunehmende Resistenz.

Bei dem Vergleich der Gesamtresistenz aller ambulanten *S. maltophilia*-Keimnachweise in Prozent aus dem Jahr 2009 zu 2013 zeigte sich eine Resistenzzunahme gegenüber zehn der elf getesteten Wirkstoffe. Bei der Auswertung des Resistenzverhaltens des chronisch besiedelten, ambulanten Patientenkollektivs anhand der individuellen Resistenzwerte zeigte sich eine sehr ähnliche Tendenz.

Auch bei *S. maltophilia* konnte eine zunehmende Inzidenz bei Patienten mit Cystischer Fibrose vermerkt werden. Dieser Keim ist zudem ein wichtiger Prädiktor in Bezug auf Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte (Amin und Waters, 2012).

Die Rolle der Antibiotikatherapie bei einem positiven Keimnachweis verbleibt zunächst noch unklar. Amin und Waters konnten in ihrer Literaturarbeit keine ausreichende Evidenz bezüglich der antibiotischen Wirksamkeit im Falle einer *S. maltophilia*-Infektion feststellen. Zum aktuellen Zeitpunkt kann keine eindeutige Empfehlung für eine antibiotische Therapie bei einer *S. maltophilia*-Besiedelung ausgesprochen werden. Es obliegt dem betreuenden Arzt, ob eine antibiotische Therapie bei einem CF-Patienten angewendet werden soll (Amin und Waters, 2012).

Der zunehmende Nachweis von multiresistenten Pathogenen, insbesondere bei Patienten mit Cystischer Fibrose, ist bedenklich und hat multifaktorielle Ursachen. Neben den bereits genannten Resistenzmechanismen, wie die Ausbildung von Efflux-Pumpen, Porin-vermittelte Antibiotikaresistenzen, die Reduktion der Zellmembranpermeabilität, die Ausbildung von Plasmid-übertragenden Genen und einer erhöhten Mutationsfrequenz werden weitere, resistenzfördernde Ursachen diskutiert. Hierzu gehört der intensive Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin, der hohe Antibiotikaverbrauch im Bereich der ambulanten Patientenversorgung, die Antibiotikaproduktion in Niedriglohnländern, die frei verfügbaren Antibiotika im Ausland sowie die Belastung mit multiresistenten Keimen in Gewässern. Die intensive Erforschung und Entwicklung wirksamer Antibiotika und die Eindämmung der oben genannten Faktoren ist essentiell um eine weitere Verbreitung von resistenten Keimen zu verhindern.

Zusammenfassend sind die ermittelten Antibiotikaresistenzen in dieser Arbeit im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten ähnlich. Einige Abweichungen sowohl in Form von geringeren, als auch höheren Resistenzen sind jedoch vorhanden. Die zum Teil leicht abweichenden Ergebnisse sind am ehesten dadurch erklärbar, dass es sich bei dieser Arbeit nicht um eine klinische Studie, sondern um eine retrospektive Arbeit handelt, bei der es aufgrund von häufigen Besuchen einiger ambulanter Patienten mit mehreren Sputumentnahmen zu einer Überrepräsentation gekommen ist.

In vergleichbaren Resistenzanalysen wurde in der Regel nur eine Sputumprobe pro Patient ausgewertet. Den individuellen Antibiotikaresistenzwert, der eine Überrepräsentation einzelner Patientin verhindern soll, gibt es in anderen wissenschaftlichen Arbeiten nicht.

Daher ist ein direkter Datenvergleich nur eingeschränkt möglich. Entweder wird die Angabe der Gesamtresistenz in Prozent verwendet, oder die Gesamtsensibilität angegeben. Daher ließen sich nur die von uns ermittelten Gesamtresistenzen aller ambulanten Keimnachweise in Prozent vergleichen, bei denen zum Teil die bereits erwähnte Überrepräsentation einiger Patienten vorliegt.

Der von uns entwickelte Antibiotikaresistenzwert ist ein geeignetes Mittel, vor allem im Rahmen von retrospektiven Studien, um eine Resistenzentwicklung aufzuzeigen. Dies ist besonders interessant, wenn lange Beobachtungszeiträume gewählt werden und man auf bereits vorhandene Daten zurückgreifen möchte. Wählt man bewusst nur eine Probe von einem Patienten aus, dem in einem zu untersuchenden Beobachtungszeitraum jedoch mehrere Proben entnommen wurden, kann das Ergebnis und somit auch die statistische Auswertung hierdurch verfälscht werden.

Des Weiteren war es nicht möglich alle für die CF-Therapie relevanten Antibiotika hier aufzuführen und eine mögliche Resistenzentwicklung aufzuzeigen. Im Verlauf wurden zum Teil unterschiedliche Antibiotika für den gleichen Keim untersucht. Zudem wurden nicht immer von allen gängigen Antibiotika in der mikrobiologischen Untersuchung ein Antibiogramm angefertigt. Da somit bei diesen Wirkstoffen nur unregelmäßig Resistenzauswertungen vorliegen, wurden sie in dieser Arbeit aufgrund der zu geringen Datenmenge nicht berücksichtigt.

Teilweise kamen während des Beobachtungszeitraumes neue, CF-relevante Antibiotika auf den Markt, die ebenfalls aufgrund der unvollständigen Datenlage nicht in der Auswertung der Resistenzentwicklung berücksichtigt wurden. Hierzu zählt vor allem Aztreonam (Cayston®).

Zudem fällt bei der Auswertung der Sputumproben und Antibiogramme auf, dass 2009 deutlich weniger Proben entnommen und ausgewertet wurden als 2013. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Patienten mit zunehmendem Alter gegen Ende des Beobachtungszeitraumes einer höheren Keim- und Krankheitsbelastung ausgesetzt waren, als zu Beginn und aufgrund zunehmender Morbidität häufiger in der Ambulanz behandelt werden mussten. Es wäre jedoch auch möglich, dass die Abstände zwischen Routineuntersuchungen im Laufe der Zeit reduziert wurden, um akute Exazerbationen frühzeitig zu erkennen und diese möglichst zügig behandeln zu können.

Außerdem ist das untersuchte Patientenkollektiv durch eine relativ große Zu- und Abwanderung sowie mehrere Todesfälle gekennzeichnet. Um eine direkte Vergleichbarkeit der vorherrschenden Resistenzen zu erreichen, ist es günstig die selben Patienten zu vergleichen. Bei selteneren Keimen, wie *Stenotrophomonas maltophilia* oder *Burkholderia cepacia*, war es somit sehr schwierig genügend Daten zu erhalten, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Diese beiden Keime wurden aufgrund ihres starken Einflusses auf die Morbidität und Mortalität bei CF-Patienten jedoch in dieser Arbeit berücksichtigt und in Form einer beschreibenden und keiner statistischen Auswertung evaluiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zudem alle im Rahmen der ambulanten mikrobiologischen Sputumuntersuchung nachgewiesenen Keime bezüglich ihrer Häufigkeit analysiert. Die am häufigsten Pathogene im angegebenen Beobachtungszeitraum waren *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Haemophilus parainfluenzae* und *Aspergillus fumigatus*. Neben Bakterien spielen Pilze ebenfalls eine Rolle bei der Kolonisation einer CF-Lunge (Pihet et al., 2009).

Insgesamt zeigten sich leichte jährliche Unterschiede bezüglich der Anzahl verschiedener Keimspezies: In den Jahren 2010 und 2011 wurden weniger unterschiedliche Pathogene isoliert als in den Jahren 2009, 2012 und 2013. In diesen Jahren war das Keimspektrum mit mehr als vierzig verschiedenen Isolaten etwas größer. Die Anzahl nachgewiesener Isolate zeigte sich weitestgehend stabil, mit einem leicht erhöhten Nachweis von mehr als 300 Isolaten im Jahr 2011.

Ein weiterer Teil der hier vorliegenden Arbeit ist die graphische Darstellung von Antibiotikaresistenzen von *P. aeruginosa* in Abhängigkeit von intravenösen Antibiotikaapplikationen, welche prophylaktisch, meist aber im Rahmen akuter Exazerbationen durchgeführt wurden. Hier konnte bei fünf von sechs chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patienten ein möglicher Zusammenhang zwischen der Antibiotikagabe und dem vermehrten Nachweis von resistenten Stämmen beobachtet werden. Auffällig war zudem, dass bei vier von sechs Patienten nach mehrmaliger Antibiotikaapplikation mehrere *P. aeruginosa*-Stämme mit unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten nachweisbar waren (keine Genotypisierung). Außerdem zeigte *P. aeruginosa* häufig schneller wechselnde Empfindlichkeiten nach der intravenösen Antibiotikatherapie mit länger anhaltenden resistenten Intervallen. Einige Patienten erhielten trotz in-vitro-Resistenz eine Antibiotikatherapie mit eben diesem Antibiotikum. Eine nachgewiesene Resistenz bedeutet keinesfalls eine dauerhafte Resistenz. Anhand der graphischen Darstellung konnte gezeigt werden, dass nach einem Resistenznachweis auch wieder sensible Stämme nachgewiesen werden können.

Ob es sich jedoch um ein und denselben *P. aeruginosa*-Stamm handelt bleibt fraglich, solange nicht eine genomische Differenzierung der Bakterienstämme erfolgt. Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt war eine Stammanalyse rückblickend jedoch nicht möglich.

Zudem gab es bei zwei Patienten einen kurzen Zeitraum, in dem keine Daten aufgrund mangelnder Antibiotikatestung vorliegen. Dies schränkt die Beurteilbarkeit der beiden Graphiken leicht ein.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in dieser Arbeit beleuchtet wird, ist das Vorkommen von multiresistenten 3- und 4-MRGN-*Pseudomonas aeruginosa*. Hierfür wurde anhand der KRINKO-Richtlinien für die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme der 3- und 4-MRGN-Status ermittelt. Dabei konnte eine Zunahme sowohl des 3-MRGN, als auch des 4-MRGN-*P. aeruginosa* festgestellt werden.

Mindestens einmal zeigte sich 2009 bei 25% dieser Patienten eine 3-MRGN-Positivität und bei 15% eine 4-MRGN-Positivität. Im Jahr 2013 betraf das 45% der Patienten für 3-MRGN- und 25% für 4-MRGN-Positivität. Die meisten Patienten zeigten jedoch keine dauerhafte MRGN-Besiedelung. Oft waren nur kurzzeitig MRGN-*P. aeruginosa*-Stämme vorhanden, die in den darauffolgenden mikrobiologischen Untersuchungen nicht mehr nachweisbar waren. Da eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine reduzierte Lungenfunktion bei positiver MRGN-Besiedelung nachgewiesen werden konnte, beeinflusst die Zunahme dieser multiresistenten Erreger den Krankheitsverlauf von CF-Patienten deutlich (Vonberg et al., 2006). Patienten, die einen solchen Keim aufweisen, müssen in der Ambulanz oder im Rahmen eines stationären Aufenthalts aufgrund des hohen Übertragungsrisikos auf andere CF-Patienten separiert werden (Robert Koch-Institut 2016). Aufgrund reduzierter Zeit- und Raumressourcen ist eine räumliche Trennung oft schwierig durchführbar und stellt hohe Anforderungen an die ambulante und stationäre Patientenversorgung. In einer Zeit hoher Belegungszahlen stehen Krankenhäuser häufig vor einem Platzproblem. Durch eine Zunahme dieser multiresistenten Erreger sind Reinigungskräfte ebenfalls stärker beansprucht, um eine Keimübertragung möglichst gering zu halten. Der hierdurch entstehende Kostenmehraufwand soll hierbei nicht außer Acht gelassen werden. Die erfolgreiche 3- und 4-MRGN-Eradikation, vor allem bei Patienten mit Cystischer Fibrose, mit nachweisbar zunehmenden Besiedelungsraten stellt ein schwerwiegendes Problem dar.

Ein Faktor, welcher die Antibiotikaempfindlichkeit beeinflusst ist das Vorhandensein eines Alginatemantels. Bildet *P. aeruginosa* einen solchen Mantel aus spricht man von einem mucoiden *Pseudomonas* (Owlia et al., 2014). Für die Datenauswertung wäre es von Nutzen gewesen zu wissen, ob es sich bei den nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen um einen mucoiden oder nicht-mucoiden Typ handelt. Leider wurde dieser Status im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung nicht in ausreichender Regelmäßigkeit untersucht, um ihn in die statistische Auswertung mit einzubeziehen.

Der Beobachtungszeitraum beträgt in dieser Arbeit fünf Jahre. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre ebenfalls interessant gewesen und hätte gegebenenfalls eine deutlichere Entwicklung von Antibiotikaresistenzen aufzeigen können. Da ab dem Jahr 2014 die Labornormen des zuständigen Labors jedoch geändert wurden und statt der CLSI-Norm seitdem das EUCAST-System Verwendung findet, war eine Verlängerung des Beobachtungszeitraumes nicht möglich. Ebenso verhält es sich in dem Zeitraum vor 2009. Auch hier wurde eine andere Labornorm zur Resistenztestung verwendet.

Die Nutzung verschiedener Labornormen schränkt die Auswertung von Resistenzen und den Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten ein und führte in unserem Fall zu einem verkürzten Beobachtungszeitraum. Die Einführung der europaweiten Norm (EUCAST) soll eine bessere Vergleichbarkeit der Resistenzen verschiedener Länder ermöglichen.

Desweiteren wurden in dieser Arbeit nur die Daten der ambulant behandelten Patienten erfasst. Stationäre CF-Patienten wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da die Auswertung der stationär entnommenen Sputumproben über ein anderes Labor erfolgte.

In der vorliegenden Arbeit wurden Sputumproben analysiert. Eine eventuelle orale Kontamination ohne Kolonisation der Lunge kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Aus statistischer Sicht wäre ein größeres Patientenkollektiv wünschenswert gewesen. Teilweise zeigten die untersuchten Leitkeime deutliche Zunahmen der Antibiotikaresistenzen, welche aufgrund der geringen Gruppengröße jedoch häufig als nicht signifikant eingestuft wurden. Da es sich bei der Cystischen Fibrose um eine relativ seltene Erkrankung handelt, war es nicht möglich ein größeres Patientenkollektiv hinsichtlich der Resistenzentwicklung zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

Die Cystische Fibrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer chronischen Keimbesiedelung der Lunge und einer konsekutiven Entzündungsreaktion der Atemwege einhergeht. Eine Mutation im CFTR-Gen bewirkt eine defekte mukoziliäre Clearance, eine Retention von hochviskösem Sputum und eine eingeschränkte Immunabwehr. Patienten mit Cystischer Fibrose sind hierdurch anfällig für rezidivierende bronchopulmonale Infektionen und benötigen häufig eine intensive antibiotische Therapie.

Durch den häufigen Einsatz von Antibiotika bilden sich vermehrt Antibiotikaresistenzen. Die Pathogene, welche die Lunge von CF-Patienten besiedeln, verfügen über verschiedene natürliche und erworbene Resistenzmechanismen. Die Wahl eines geeigneten Antibiotikums gestaltet sich, sowohl für die prophylaktische, als auch für die akute Exazerbationstherapie als schwierig. Bei Patienten mit Cystischer Fibrose spielt das frühzeitige Erkennen einer Keimbesiedelung sowie neu erworbener Resistenzen eine wichtige Rolle.

Die vier Leitkeime der Cystischen Fibrose, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* und *Stenotrophomonas maltophilia* wurden in dieser Arbeit 2009 im Vergleich zu 2013 hinsichtlich ihrer Resistenzentwicklung untersucht. Es erfolgte eine anonymisierte Auswertung aller Mukoviszidose-Patienten der Inneren Ambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale), bei denen zwischen 2009 und 2013 regelmäßige mikrobiologische Sputumuntersuchungen durchgeführt wurden. Zum einen wurde die Gesamtresistenz aller ambulanten Nachweise der oben genannten Keime in Prozent ermittelt, zum anderen wurde die Entwicklung des Resistenzverhaltens eines chronisch besiedelten Patientenkollektivs anhand individueller Resistenzwerte dargestellt. Da viele CF-Patienten engmaschig ambulant betreut werden und somit mehrmals im Jahr eine mikrobiologische Sputumuntersuchung erfolgt, flossen bei einigen Patienten mehrere Keimnachweise mit teilweise unterschiedlichem Resistenzmuster in die Auswertung ein. Um eine dadurch resultierende Überrepräsentation einzelner Patienten zu vermeiden, wurde für ein chronisch besiedeltes Patientenkollektiv dieser patientenbezogene, individuelle Resistenzwert für die jeweiligen Antibiotika erstellt. Für die statistische Auswertung lag pro Patient nun nur noch, unabhängig von der Anzahl an Vorstellungen, ein Wert vor. Resistenzwerte um 1 zeigen eine Sensibilität an, Werte um 0 beschreiben eine Resistenz.

Insgesamt wurden für diese Auswertung 523 Keimnachweise von 66 Patienten anonymisiert analysiert. Die Anzahl der positiven *P. aeruginosa*-Nachweise lag bei 285, davon 105 im Jahr 2009 und 180 im Jahr 2013. Eine chronische *P. aeruginosa*-Infektion zeigten 20 Patienten. Bei dem Vergleich der Gesamtresistenzen aller ambulanten *P. aeruginosa*-Keimnachweise in Prozent 2009 zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber dreizehn von sechzehn getesteten Wirkstoffen.

Bei dem Vergleich des Resistenzverhaltens des chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientenkollektivs 2009 zu 2013 anhand der individuellen Resistenzwerte, ohne Überrepräsentation einzelner Patienten, konnte eine Resistenzzunahme bei zehn von sechzehn Antibiotika beobachtet werden.

Die Anzahl der positiven *S. aureus*-Nachweise belief sich auf insgesamt 182, davon 90 im Jahr 2009 und 92 im Jahr 2013. 16 Patienten zeigten eine chronische *S. aureus*-Besiedelung. Bei dem Vergleich der Gesamtresistenz aller ambulanten *S. aureus*-Keimnachweise in Prozent 2009 zu 2013 zeigte sich lediglich eine dezente Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber einem Antibiotikum (Moxifloxacin). Bei sechs von sieben getesteten Antibiotika konnte eine Resistenzabnahme festgestellt werden. Bei der Auswertung des Resistenzverhaltens des Patientenkollektivs mit chronischer *S. aureus*-Besiedelung anhand individueller Resistenzwerte konnten insgesamt mehr Resistenzen nachgewiesen werden: Hier zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenz gegenüber vier von sieben getesteten Wirkstoffen. Eine Resistenzabnahme ließ sich gegenüber drei Antibiotika feststellen.

Die Anzahl der positiven *B. cepacia*-Nachweise lag insgesamt bei 22, davon 13 im Jahr 2009 und 9 im Jahr 2013. Chronisch besiedelt waren davon 3 Patienten. Bei dem Vergleich der Gesamtresistenz aller ambulanten *B. cepacia*-Keimnachweise in Prozent 2009 zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber sieben von elf getesteten Wirkstoffen. Gegenüber Gentamicin, Amikacin und Fosfomycin bestand bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine hundertprozentige Antibiotikaresistenz. Eine leichte Abnahme der Resistenz konnte gegenüber einem Antibiotikum (Cotrimoxazol) beobachtet werden. Bei der Auswertung des Resistenzverhaltens des Patientenkollektivs mit chronischer *B. cepacia*-Besiedelung anhand der individuellen Resistenzwerte ohne Patientenüberrepräsentation zeigte sich eine sehr ähnliche Resistenzentwicklung.

Die Anzahl der positiven *S. maltophilia*-Keimnachweise lag insgesamt bei 35, davon 22 im Jahr 2009 und 13 im Jahr 2013. Es wurden die Daten von 12 verschiedenen Patienten ausgewertet. 2009 waren 9 Patienten besiedelt, 2013 7 Patienten. Eine chronische *S. maltophilia*-Besiedelung zeigten 4 Patienten. Bei dem Vergleich der Gesamtresistenz aller ambulanten *S. maltophilia*-Keimnachweise in Prozent 2009 zu 2013 zeigte sich eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen gegenüber zehn von elf getesteten Wirkstoffen. Gegenüber Imipenem bestand bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine hundertprozentige Antibiotikaresistenz. Bei der Auswertung des Resistenzverhaltens des chronisch besiedelten Patientenkollektivs anhand der individuellen Resistenzwerte konnte eine ähnliche Entwicklung beobachtet werden.

Vor allem bei *P. aeruginosa*, *B. cepacia* und *S. maltophilia* zeigte sich bei uns eine deutliche Zunahme der Antibiotikaresistenzen.

Bei den letzteren zwei Keimen lag bereits zu Beginn der Auswertung eine hohe Resistenzrate vor, welche sich gegen Ende des untersuchten Zeitraumes teilweise zu einer hundertprozentigen Antibiotikaresistenz entwickelte.

Diese Tatsache stellt die behandelnden Ärzte im klinischen Alltag vor große Herausforderungen. Des Weiteren konnte in den letzten Jahren eine allgemeine Zunahme von multiresistenten Erregern beobachtet werden. Auch Patienten mit Cystischer Fibrose sind von dieser Entwicklung vermehrt betroffen. Dies erschwert die Wahl eines wirksamen Antibiotikums ebenso und bedeutet eine strenge Patientenisolation um eine Übertragung dieser Keime zu verhindern. Ein gehäuftes Auftreten sowohl von 3- als auch von 4-MRGN-*P. aeruginosa* konnte 2013 im Vergleich zu 2009 nachgewiesen werden. Mindestens einmal zeigte sich 2009 bei 25% der chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patienten eine 3-MRGN-Positivität und bei 15% eine 4-MRGN-Positivität. Im Jahr 2013 betraf das 45% der Patienten für 3-MRGN- und 25% für 4-MRGN-Positivität.

In dieser Arbeit wurde zudem die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei einem kleinen, chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientenkollektiv anhand einer graphischen Darstellung verdeutlicht. Über einen Fünfjahresbeobachtungszeitraum wurden die Antibiotikaresistenzen in Abhängigkeit von der intravenösen Antibiotikagabe in Form eines Zeitstrahls dargestellt. Bei fünf von sechs analysierten Patienten konnte ein möglicher Zusammenhang in Bezug auf eine Resistenzentwicklung in Form von allgemein zunehmenden Resistenzen und schneller wechselnden Sensibilitäten von *P. aeruginosa* mit länger anhaltenden Resistenzintervallen festgestellt werden. Bei vier von sechs Patienten konnten nach häufigen Antibiotikaapplikationen mehrere *P. aeruginosa*-Stämme mit unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten nachgewiesen werden. Ungeklärt bleibt, ob es sich um ein und denselben *P. aeruginosa*-Stamm handelt, solange keine genomische Differenzierung der Bakterienstämme erfolgt.

Außerdem wurden in dieser Arbeit während des gesamten Beobachtungszeitraumes die Anzahl aller im Rahmen der ambulanten mikrobiologischen Sputumuntersuchung nachgewiesenen Keime hinsichtlich ihrer Häufigkeit analysiert. Insgesamt wurden hierfür 2951 Keimnachweise von 94 verschiedenen CF-Patienten anonymisiert ausgewertet. Am häufigsten waren dabei *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Haemophilus parainfluenzae* und *Aspergillus fumigatus* nachweisbar. Dabei ist in dem Fünfjahresbeobachtungszeitraum die Anzahl aller Isolate sowie die Häufigkeit der einzelnen Keime weitestgehend stabil geblieben.

Der in dieser Arbeit beobachtete vermehrte Nachweis von multiresistenten Erregern sowie die Zunahme von Antibiotikaresistenzen ist bedenklich und meist multifaktorieller Ursache. Die Erforschung der verantwortlichen Resistenzmechanismen und die Entwicklung von wirksamen Therapiestrategien ist essentiell.

7. Literaturverzeichnis

Ahlgren HG, Benedetti A, Landry JS, Bernier J, Matouk E, Radzioch D, Lands LC, Rousseau S, Nguyen D (2015) Clinical outcomes associated with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in adult cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med* 15:67.

Amin R, Waters V (2012) Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD009249.

Biddick R, Spilker T, Martin A, LiPuma JJ (2003) Evidence of transmission of *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia dolosa* among persons with cystic fibrosis. *FEMS Microbiol Lett* 228:57-62.

Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D (2005) The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 128:2336-2346.

Boucher RC (2004) Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. *Proc Am Thorac Soc* 1:66-70.

Boucher RC (2007) Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease *J Intern Med* 261:5-16.

Cabral DA, Loh BA, Speert DP (1987) Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* resists nonopsonic phagocytosis by human neutrophils and macrophages. *Pediatr Res* 22:429-431.

Cadena J, Nair S,³ Henao-Martinez AF, Jorgensen JH, Patterson JE, Sreeramoju PV (2011) Dose of Trimethoprim-Sulfamethoxazole To Treat Skin and Skin Structure Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 55:5430-5432.

Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA (2013) Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allergy* 27:387-395.

Clinical and Laboratory Standards Institute (2006) M2-A9 Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard, 9th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.

- Costerton JW (2002) Anaerobic biofilm infections in cystic fibrosis. *Mol Cell* 10:699-700.
- Courtney JM, Ennis M, Elborn JS (2004) Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 3:223-231.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report 2016, <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- Den Hollander JG, Horrevorts AM, Van Goor ML, Verbrugh HA, Mouton JW (1997) Synergism between tobramycin and ceftazidime against a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain, tested in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 41:95-100.
- Denton M, Todd NJ, Littlewood JM (1996) Role of anti-pseudomonal antibiotics in the emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15:402-405.
- Denton M, Kerr KG (1998) Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 11:57-80.
- Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw DJ (2000) Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 16:749-767.
- Döring G (2010) Prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Int J Med Microbiol* 300:573-577.
- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS (2012) Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 11:461-479.
- Drevinek P, Mahenthiralingam E (2010) *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect* 16:821-830.
- Drlica K, Zhao X (1997) DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 61:377-92.
- Drusano GL, Standiford HC, Plaisance K, Forrest A, Leslie J, Caldwell J (1986) Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 30:444-446.

El Amin N, Giske CG, Jalal S, Keijser B, Kronvall G, Wretling B (2005) Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: Alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. *APMIS* 113:187-196.

Elborn JS (2016) Cystic fibrosis. *Lancet* 388:2519-2531.

Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD (2005) Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 40:1333-1341.

Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffmann G, Laessing RH, Splaingard ML (2001). Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 107:1-13.

Fauroux B, Hart N, Belfar S, Boulé M, Tillous-Borde I, Bonnet D, Bingen E, Clément A (2004) *Burkholderia cepacia* Is Associated with Pulmonary Hypertension and Increased Mortality among Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol* 42:5537-5541.

Fernández L, Gooderham WJ, Bains M, McPhee JB, Wiegand I, Hancock REW (2010) Adaptive resistance to the “last hope” antibiotics polymyxin B and colistin in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by the novel two-component regulatory system ParR-ParS. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3372-3382.

Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen H K, Ciofu O, Hoiby N, Molin S (2012) Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol* 10:841-851.

Gad GF, Mohamed HA, Ashour HM (2011) Aminoglycoside Resistance Rates, Phenotypes, and Mechanisms of Gram-Negative Bacteria from Infected Patients in Upper Egypt. *PLoS ONE* 6:e17224.

Goerke C, Wolz C (2010) Adaptation of *Staphylococcus aureus* to the cystic fibrosis lung. *Int J Med Microbiol* 300:520-525.

Goli HR, Nahaei MR, Rezaee MA, Hasani A, Kafil HS, Aghazadeh M (2016) Emergence of colistin resistant *Pseudomonas aeruginosa* at Tabriz hospitals, Iran. *Iran J Microbiol* 8:62-69.

Goss CH, Muhlebach MS (2011) Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 10:298-306.

Graff GR, Burns JL (2002) Factors affecting the incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in cystic fibrosis. *Chest* 121:1754-1760.

Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, Jehl F (2016) Comparative activity of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* assessed by minimum inhibitory concentrations and time-kill studies. *PLoS ONE* 11:e0156690.

Groß U (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2009, S. 33 und 36.

Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G (2009) Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 8: 295-315.

Henry RL, Mellis CM, Petrovic L (1992) Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 12:158-161.

Herdegen T (2008) *Pharmakologie und Toxikologie*. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2008, S. 408.

Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, Verhoef J, Schmitz F-J (2002) Mutations in GyrA, ParC, MexR and NfxB in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 21:409-413.

Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T (2010) *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Future Microbiol* 5:1663-1674.

Horsley A, Jones AM, Lord R (2016) Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD009529.

Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P, Levison H (1984) *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: An emerging problem. *J Pediatr* 104:206-210.

Jansen G, Mahrt N, Tueffers L, Barbosa C, Harjes M, Adolph G, Friedrichs A, Krenz-Weinreich A, Rosenstiel P, Schulenburg H (2016) Association between clinical antibiotic resistance and susceptibility of *Pseudomonas* in the cystic fibrosis lung. *Evol Med Public Health* 2016:182-94.

Jones AM, Dodd ME, Govan JRW, Barcus V, Doherty CJ, Morris J, Webb AK (2004) *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax* 59:948-951.

Jorgensen JH, Ferraro MJ (1998) Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 49:1749-1755.

Junge S, Görlich D, den Reijer M, Wiedemann B, Tümmler B, Ellemunter H, Dübbers A, Küster P, Ballmann M, Koerner-Rettberg C, Große-Onnebrink, Heuer E, Sextro W, Mainz JG, Hammermann J, Riethmüller J, Graepler-Mainka U, Staab D, Wollschläger B, Szczepanski R, Schuster A, Tegtmeyer FK, Sutharsan S, Wald A, Nofer JR, van Wamel W, Becker K, Peters G, Kahl BC (2016) Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent *staphylococcus aureus*. *PLoS One* 11:e0166220.

Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Barreto C, Bilton D, Bush A, Campbell P, Castellani C, Cobos N, Colombo C, Conway S, Constantini D, De Boeck C, De Vries J, Duff A, Döring G, Elborn S, Gartner S, Götz M, Hjelte L, Hubert D, Høiby N, Johannesson M, Kashirskaya N, Kerem E, Littliwood, Madge S, Marshall B, Mc Elvaney G, Morton A, Munck A, Nousia-Arvanitakis S, Skalicka V, Stern M, Van Ginderdeuren F, Wagner T, Walkowiak J, Webb K (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 4:7-26.

Kirkby S, Novak K, McCoy K (2009) Update on antibiotics for infection control in cystic fibrosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:967-80.

Knowles M, Gatzky J, Boucher R (1981) Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 305:1489-1495.

Konstan MW, Berger M (1997) Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: Onset and Etiology. *Pediatr Pulmonol* 24:137-142.

Kuti JL, Pettit RS, Neu N, Cies JJ, Lapin C, Muhlebach MS, Novak KJ, Nguyen ST, Saiman L, Nicolau DP (2015) Microbiological activity of ceftolozane/tazobactam, ceftazidime, meropenem, and piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from children with cystic fibrosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 83:53-55.

Lee CKK, Boyle MP, Diener-West M, Brass-Ernst L, Noschese M, Zeitlin PL (2007) Levofloxacin pharmacokinetics in adult cystic fibrosis. *Chest* 131:796-802.

Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML (2005) Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 293:581-588.

Lister PD, Wolter DJ, Handson ND (2009) Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 22:582-610.

Livermore DM (1995) beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8:557-84.

Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T (2012) Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem* 45:1132-44.

MacGowan AP, Wootton M, Holt HA (1999) The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 43:345-349.

MacGowan AP, Wise R (2001) Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 48:17-28.

Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA (1998) Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 316:1771-1775.

Macía MD, Blanquer D, Togores B, Sauleda J, Pérez JL, Oliver A (2005) Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3382-3386.

Marshall BC, Penland CM, Hazle L, Ashlock M, Wetmore D, Campbell PW, Beall RJ (2009) Cystic fibrosis foundation: achieving the mission. *Respir Care* 54:788-795.

McCabe, D (2011) Antibiotic guideline in Adult Cystic Fibrosis, NHS Lothian-University Hospitals Division Antibiotic Prescribing Guidelines in Adults with Cystic Fibrosis-2011.

McNeill WF, John JF, Twitty JA (1984) Aminoglycoside resistance in *pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. *Am J Clin Pathol* 81:742-747.

Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E (2012) Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Hippokratia* 16:303-307.

Meyer H (1987) Fosfomycin in Cystic Fibrosis. In: Guggenbichler J-P (editor) *New Aspects for Treatment with Fosfomycin*. Springer, Vienna/New York, 1987, S.110-118.

Michels G, Schneider T (2010) *Klinikmanual Innere Medizin*, Springer Berlin Heidelberg, 2010, S.237

Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee (2013) Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 87:680-689.

Molina A, Del Campo R, Máiz L, Morosini MI, Lamas A, Baquero F, Cantón R (2008) High prevalence in cystic fibrosis patients of multiresistant hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST228-SCCmecI capable of biofilm formation. *J Antimicrob Chemother* 62:961-967.

Muhdi K, Edenborough FP, Gumery L, O'Hickey S, Smith EG, Smith DL, Stableforth DE (1996) Outcome for patients colonised with *Burkholderia cepacia* in a Birmingham adult cystic fibrosis clinic and the end of an epidemic. *Thorax* 51:374-377.

Müller FM, Bend J, Rietschel E, Abele-Horn M, Ballmann M, Bargon J, Baumann I, Bremer W, Bruns R, Brunsmann F, Fischer R, Geidel C, Hebestreit H, Hirche TO, Hogardt M, Huttegger I, Illing S, Koitschev A, Kohlhäufel M, Mahlberg R, Mainz JG, Möller A, Pfeiffer-Auler S, Puderbach M, Riedler J, Schulte-Hubbert B, Schwarz C, Sedlacek L, Sitter H, Smaczny Ch, Staab D, Tümmler B, Vonberg R-P, Wagner TOF, Zerlik J (2013) S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. *Monatsschr Kinderheilkd* 6:590-599.

Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI (2007) *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 19:83-88.

Mustafa MH, Chalhoub H, Denis O, Deplano A, Vergison A, Rodriguez-Villalobos H, Tunney MM, Elborn JS, Kahl BC, Traore H, Vanderbist F, Tulkens PM, Van Bambeke F (2016) Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients through Northern Europe. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6735-6741.

Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P. (2009). *Mikrobiologische Diagnostik Bakteriologie-Mykologie-Virologie-Parasitologie* 2. vollst. überarb. Aufl, Thieme, Stuttgart 2009, S. 287.

Owlia P, Nosrati R, Alaghebandan R, Lari AR (2014) Antimicrobial susceptibility differences among mucoid and non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *GMS Hyg Infect Control* 9:Doc13.

Palmer KL, Mashburn LM, Singh PK, Whiteley M (2005) Cystic fibrosis sputum supports growth and cues key aspects of *Pseudomonas aeruginosa* physiology. *J Bacteriol* 187:5267-5277.

Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV (2000) Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 406:959-964.

Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, Karp PH, Wohlford-Lenane CL, Haagsman HP, van Eijk M, Bánfi B, Horswill AR, Stoltz DA, McCray PB Jr, Welsh MJ, Zabner J (2012) Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature* 487:109-113.

- Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A (2006) Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 57:741-6.
- Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara J P (2009) Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis - A review. *Med Mycol* 47:387-397.
- Pitt TL, Sparrow M, Warner M, Stefanidou M (2003) Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* 58:794-796.
- Poole K (2011) *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance to the max. *Front Microbiol* 2:65.
- Pukhalsky AL, Shmarina GB, Kapranov NI, Kokarovtseva SN, Pukhalskaya D, Kashirskaja NJ (2004) Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm* 13:111-117.
- Ramírez MS, Vargas LJ, Cagnoni V, Tokumoto M, Centrón D (2005) Class 2 integron with a novel cassette array in a *Burkholderia cenocepacia* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 49:4418-4420.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL (1999) Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 340:23-30.
- Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TOF, Harms K (2001) Effect of continuous anti-staphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 31:13-16.
- Rau MH, Hansen SK, Johansen HK, Thomsen LE, Workman CT, Nielsen KF, Jelsbak L, Høiby N, Yang L, Molin S (2010). Early adaptive developments of *Pseudomonas aeruginosa* after the transition from life in the environment to persistent colonization in the airways of human cystic fibrosis hosts. *Environ Microbiol* 12:1643-1658.

Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L (2009) Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest* 136:1554-1560.

Regan KH, Bhatt J (2014) Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009876.

Reinhard D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (2001) *Cystische Fibrose*, 1. Aufl., Springer Berlin, 2001, S. 3-4, 76-77, 88, 90, 282 und 287.

Reygaert WC (2013) Antimicrobial resistance mechanisms of *Staphylococcus aureus*. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*, Vol. 1, Edition: 1, Publisher: Formatex Research Center, Editor: A. Nendez-Vilas, S.297-305.

Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel B, Sommerauer B, Schaad UB (1997) Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: Comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis J* 16:572-578.

Robert Koch-Institut (2012) Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). Simon A, Schmitt-Grohe S, Erdmann U, Vonberg R-P, Herr C, Bend J, Bruns R, Rose MA, Müller FM, Rietschel E. *Bundesgesundheitsblatt* 2010, 53:357-388.

Robert Koch-Institut (2012) Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) zu Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt* 2012, 55:1311-1354.

Robert Koch-Institut (2016) Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM): Empfehlung zu Hygienemaßnahmen und Risikominimierung einer möglichen Übertragung bei Mukoviszidose-Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* MRGN Nachweis im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme (zitiert am 16.09.2018).

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html

Robert Koch-Institut, ARS (2017) Antibiotika Resistenz Surveillance, Resistenzübersicht für *Pseudomonas aeruginosa*, Jahr 2009 und 2013, Stand: 11.08.2017 (zitiert am 24.07.2018).

<https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>

Robinson CA, Kuhn RJ, Craigmyle J, Anstead MI, Kanga JE (2001) Susceptibility of *pseudomonas aeruginosa* to cefepime versus ceftazidime in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 21:1320-1324.

Rodríguez-Rojas A, Couce A, Blázquez J (2010) Frequency of Spontaneous Resistance to Fosfomycin Combined with Different Antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4948-4949.

Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP (2004) Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 126:412-419.

Sabuda DM, Laupland K, Pitout J, Dalton B, Rabin H, Louie T, Conly J (2008) Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 19:413-418.

Saiman L, Siegel J (2004) Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 17:57-71.

Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Guenin K, Buehlmann U, Kraemer R (1989) Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:858-865.

Schölmerich J: (2007) *Medizinische Therapie 2007/2008*, 3. Aufl., Springer Heidelberg 2007, S. 53

Schwarz C, Düesberg U, Bend J, Schulte-Hubbert B, van Koningsbruggen-Rietschel S, Bremer W, Hammermann J, Illing S, Jung A, Mainz J, Rietschel E, Schmidt S, Sedlacek L, Smaczny C, Tümmler B, Wielpütz OM, Abele-Horn M, Baumann I, Brunsmann F, Dieninghoff D, Eickmeier O, Ellemunter H, Fischer R, Grosse-Onnebrink J, Hebestreit H, Hogardt M, Hügel C, Hug M, Kahl B, Koitschev A, Lübke M, Mahlberg R, Mattner F, Mehl A, Möller A, Muche-Borowski C, Nüßlein T, Puderbach N, Renner S, Ringshausen F, Sitter H, Vonberg R, Wollschläger B, Wilkens H, Zerlik J (2017) S3-Leitlinie:

Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. *Pneumologie* 72:347-392

Shah, PM und Stille W (1995) Cefotaxime versus ceftriaxone for the treatment of nosocomial pneumonia results of a multicenter study. *Diagn Microbiol Infec Dis.* 22:171-172.

Sherrard LJ, Tunney MM, Elborn JS (2014) Antimicrobial resistance in the respiratory microbiota of people with cystic fibrosis. *Lancet* 384:703-713.

Silby MW, Winstanley C, Godfrey SA, Levy SB, Jackson RW (2011) *Pseudomonas* genomes: Diverse and adaptable. *FEMS Microbiol Rev* 35:652-80.

Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, Williams-Warren J, Weber A, Gore EJ, Redding GJ (1989) Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 7:265-271.

Smyth AR, Bhatt J (2014) Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 15:CD002009.

Southern und Barker (2004) Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 24:834-838.

Sousa AM, Pereira MO (2014) *Pseudomonas aeruginosa* Diversification during Infection Development in Cystic Fibrosis Lungs-A Review. *Pathogens* 3:680-703.

Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Bärmeier H, Ratjen F (2005) Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 4:41-48.

Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, Ampofo K. (2013). Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol* 48:211-220.

Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E., Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z (2000): Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 406:959-64.

Teixeira B, Rodolfo H, Carreño N, Guzmán M, Salazar E, De Donato M (2016) Aminoglycoside resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Cumana, Venezuela. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 58:13.

Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, van Haren Noman S, van Aalderen WMC, Nagelkerke AF, Nuijsink M, Kimpen JL, van der Ent CK (2010). Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Thorax* 65:915-920.

Tseng SP, Tsai WC, Liang CY, Lin YS, Huang JW, Chang CY, Tyan YC, Lu PL (2014) The contribution of antibiotic resistance mechanisms in clinical *Burkholderia cepacia* complex isolates: an emphasis on efflux pump activity. *PloS One*, 9:e104986.

Valdezate S, Vindel A, Maiz L, Baquero F, Escobar H, Cantón R (2001) Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. *Emerg Infect Dis* 7:113-122.

Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M (2008) Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 7:123-7.

Vaziri F, Peerayeh SN, Nejad QB, Farhadian A (2011) The prevalence of aminoglycoside-modifying enzyme genes (*aac* (6')-I, *aac* (6')-II, *ant* (2'')-I, *aph* (3')-VI) in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinics (Sao Paulo)* 66:1519-1522.

Vogel F, Naber KG, Adam D, Bodmann KF, Lebert C, Rodloff A, Sörgel F (2005) Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone. *Arzneimitteltherapie* 23:131–136.

Vonberg R-P, Wolter A, Ziesing S, Gastmeier P (2006) Surveillance of cystic fibrosis patients with multi-drug resistant Gram-negative rods. *Int J Hyg Environ Health* 209:333-336.

Waters, V., & Smyth, A. (2015). Cystic fibrosis microbiology: Advances in antimicrobial therapy. *J Cyst Fibros* 14:551-560.

Wolter DJ, Emerson JC, McNamara S, Buccat AM, Qin X, Cochrane E., Houston LS, Rogers GB, Marsh P, Prehar K, Pope CE, Blackledge M, Déziel E, Bruce KD, Ramsey BW, Gibson RL, Burns JL, Hoffman LR (2013)

Staphylococcus aureus small-colony variants are independently associated with worse lung disease in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 57:384-91.

Wolter DJ, Lister PD (2013) Mechanisms of β -lactam Resistance Among *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Pharm Des* 19:209-222.

Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G (2002) Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 109:317-325.

Yagci S, Hascelik G, Dogru D, Ozcelik U, Sener B (2013) Prevalence and genetic diversity of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 19:77-84.

Yoshimura F, Nikaido H (1982) Permeability of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane to hydrophilic solutes. *J Bacteriol* 152:636-642.

Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG (2013) Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol* 48:1047-1061.

Young DC, Zobell JT, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG (2013) Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. colistimethate sodium. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jan;48(1):1-7.

Zhao Q, Li XZ, Srikumar R, Poole K (1998) Contribution of outer membrane efflux protein OprM to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* independent of MexAB. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1682-1688.

Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Cash J, Marshall BC, Olson J, Chatfield BA (2011) A survey of the utilization of anti-pseudomonal beta-lactam therapy in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 46:987-990.

Zöfel, P (2000) Statistik verstehen: ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung, 1. Aufl. Addison-Wesley, München, S. 111

8. Thesen

1. Die Cystische Fibrose ist in Europa die zweithäufigste, autosomal-rezessive Erbkrankheit, die durch eine Dysfunktion exokriner Drüsen gekennzeichnet ist. Im Vordergrund steht dabei die Lungenbeteiligung.
2. Sie ist gekennzeichnet durch eine chronische Keimbesiedelung der Lunge, die mit einer konsekutiven Entzündungsreaktion der Atemwege einhergeht.
3. Bei der Untersuchung der Resistenzentwicklung zeigte vor allem *Pseudomonas aeruginosa* einen deutlichen Anstieg der Antibiotikaresistenzen. Bei der Auswertung der individuellen Resistenzwerte konnte eine Resistenzzunahme gegenüber zehn von sechzehn getesteten Antibiotika 2009 im Vergleich zu 2013 festgestellt werden.
4. *S. aureus* zeigte eine weniger stark ausgeprägte Resistenzentwicklung. Teilweise konnte sogar ein dezenter Rückgang der Resistenzen beobachtet werden.
5. Bei *Stenotrophomonas maltophilia* und *Burkholderia cepacia* ließen sich bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes hohe Resistenzraten nachweisen, welche sich im weiteren Verlauf zum Teil bis zu einer hundertprozentigen Antibiotikaresistenz entwickelten.
6. In dem untersuchten Zeitraum konnte Zunahme von 3- und 4-MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Cystischer Fibrose nachgewiesen werden. Durch den vermehrten Nachweis von multiresistenten Erregern ergeben sich für die Planung der ambulanten und stationären Behandlungsabläufe mit den erforderlichen hygienischen Separationsmaßnahmen hohe Ansprüche an das gesamte Behandlungsteam einerseits und an die Akzeptanz und verantwortliche Umsetzung durch den Patienten andererseits.
7. Anhand einer graphischen Darstellung ließ sich ein Zusammenhang zwischen der intravenösen Antibiotikaapplikation und dem vermehrten Nachweis resistenter *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme feststellen: Vermehrte intravenöse Antibiotikatherapie führte zu schneller wechselnden Empfindlichkeitszuständen von *Pseudomonas aeruginosa* mit länger anhaltenden resistenten Phasen und dem Nachweis mehrerer *Pseudomonas*-Stämme mit zum Teil unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten.
8. Die am häufigsten nachgewiesenen Pathogene waren *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Haemophilus parainfluenzae* und *Aspergillus fumigatus*.
9. Das Keimspektrum in der Lunge von Patienten mit Cystischer Fibrose zeigte sich während des Beobachtungszeitraumes weitestgehend stabil.
10. Durch die deutliche Zunahme der Antibiotikaresistenz wird die erfolgreiche antibiotische Therapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose zunehmend erschwert.

9. Anlagen

Tabelle 9: Statistische Auswertung *P. aeruginosa*

Antibiotikum	Jahr	Arithmetischer Mittelwert	Median	Standardabweichung	Signifikanz
Gentamicin	2009	0,56	0,66	0,38	0,009
	2013	0,27	0,20	0,32	
Ciprofloxacin	2009	0,71	0,9	0,39	0,442
	2013	0,66	0,78	0,36	
Levofloxacin	2009	0,52	0,53	0,40	0,602
	2013	0,47	0,52	0,34	
Moxifloxacin	2009	0,44	0,42	0,39	0,003
	2013	0,08	0,0	0,23	
Pip/Taz	2009	0,69	0,89	0,39	0,349
	2013	0,75	0,94	0,36	
Cotrimoxazol	2009	0,09	0	0,24	0,929
	2013	0,09	0	0,18	
Fosfomycin	2009	0,15	0	0,20	0,706
	2013	0,18	0	0,26	
Ceftazidim	2009	0,70	1	0,43	0,900
	2013	0,73	0,87	0,34	
Imipenem	2009	0,64	1	0,46	0,833
	2013	0,61	0,84	0,44	
Meropenem	2009	0,69	1	0,35	0,844
	2013	0,64	0,86	0,42	
Tobramycin	2009	0,79	1	0,35	0,088
	2013	0,63	0,75	0,34	
Colistin	2009	0,98	1	0,07	0,180
	2013	1,0	1,0	0	
Cefepim	2009	0,69	1	0,41	0,844
	2013	0,68	0,82	0,39	
Amikacin	2009	0,55	0,61	0,38	0,171
	2013	0,42	0,4	0,34	
Piperacillin	2009	0,69	0,89	0,39	0,877
	2013	0,73	0,88	0,34	
Cefotaxim	2009	0,19	0,1	0,21	0,643
	2013	0,23	0,25	0,20	

Tabelle 10: Statistische Auswertung *S. aureus*

Antibiotikum	Jahr	Arithmetischer Mittelwert	Median	Standardabweichung	Signifikanz
Gentamicin	2009	0,78	1,0	0,39	0,414
	2013	0,81	1,0	0,40	
Ciprofloxacin	2009	0,82	0,92	0,26	0,062
	2013	0,59	0,8	0,47	
Levofloxacin	2009	0,87	1,0	0,25	0,045
	2013	0,69	1,0	0,43	
Moxifloxacin	2009	0,95	1,0	0,15	0,017
	2013	0,74	1,0	0,40	
Erythromycin	2009	0,51	0,5	0,47	0,301
	2013	0,38	0	0,5	
Cotrimoxazol	2009	0,93	1,0	0,15	0,109
	2013	1,0	1,0	0	
Fosfomycin	2009	0,93	1,0	0,26	0,317
	2013	1,0	1,0	0	

Erklärung zur Selbstständig und zu früheren Promotionsverfahren

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Sina Otterbach

Oldenburg, den 07.03.2019

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Sina Otterbach

Oldenburg, den 07.03.2019

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Sina Otterbach

Oldenburg, den 07.03.2019

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sina Otterbach (geb. Heidemann)
Adresse: Achtersteven 5, 26122 Oldenburg
Telefon: 0151-26043610
E-Mail: sina.otterbach@gmail.com
Geburtsdatum: 30.05.1990
Geburtsort: Leer (Ostfriesland)
Nationalität: Deutsch
Familienstand: verheiratet

Ausbildung

1996-2000 Grundschule Eichenwallschule Leer
2000-2002 Orientierungsschule Möörkensschule Leer
2002-2009 Ubbo-Emmius-Gymnasium Leer mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife
2006-2007 Internationales Internat Kent College Canterbury (England)
2010-2016 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
seit 2014 Promotion an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin
I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg „Eine retrospektive Analyse
von Antibiotikaresistenzen bei Patienten mit Cystischer Fibrose“
02-10/2017 Assistenzarztausbildung in der Augenheilkunde des Pius Hospitals Oldenburg
seit 01/2018 Assistenzarztausbildung in der Augenheilkunde im MVZ Zentrum Gesundheit
Oldenburg

Famulaturen

2013 Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Leer
2013 Innere Medizin - Pneumologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
2014 Augenheilkunde, Universitätsklinikum Halle (Saale)
2014 Innere Medizin - Pneumologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
2014 Augenheilkunde, Prof. Duncker Halle (Saale)
2015 Augenheilkunde, Tagesklinik Leer

Praktisches Jahr

16.11.2015-06.03.2016: Innere Medizin, Elisabeth Krankenhaus Halle (Saale)
07.03.2016-26.06.2016: Augenheilkunde, Universitätsklinikum Halle (Saale)
27.06.2016-16.10.2016: Chirurgie, Elisabeth Krankenhaus Halle (Saale)

Sprachkenntnisse

Englisch, Deutsch

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben. Frau Dr. med. Bettina Wollschläger möchte ich für die Themenfindung danken. Durch regelmäßige Diskussionen, Anregungen und Tipps wurde eine intensive Auseinandersetzung mit dem Thema der Resistenzentwicklung erst ermöglicht. Sie stand mir jederzeit mit gutem Rat zur Seite und half mir das Thema aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu betrachten. Durch neue Ideen und Betrachtungsweisen ihrerseits war die Arbeit an dieser Dissertation interessant und aufregend.

Ich möchte meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Bernd Schmidt danken, der mich zu Beginn meiner Promotionsfindung sehr herzlich empfangen hat und der mich bei der Suche nach einem spannenden Promotionsthema unterstützt hat.

Ich bedanke mich außerdem sehr herzlich bei Frau Behl, die mich bei statistischen Fragen ausführlich beraten hat.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir ebenfalls jederzeit stützend zur Seite gestanden hat.