

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Mikrobiologie
- Direktor: Prof. Dr. med. G. Peters -

**Erregerspektrum, Resistenzmuster und
kalkulierte Initialtherapie
bei bakteriellen Infektionen
am Albert-Schweitzer-Hospital in
Lambaréné**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Frielinghaus, Lisa Dorothee
aus Bochum

2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Barbara Kahl
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Domagk

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2014

Aus dem Institut für Mikrobiologie
- Direktor: Prof. Dr. med. G. Peters -
Referentin: Prof. Dr. med. Barbara Kahl
Koreferent: Prof. Dr. med. Dirk Domagk

ZUSAMMENFASSUNG

Erregerspektrum, Resistenzmuster und kalkulierte Initialtherapie bei bakteriellen Infektionen am Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné

Lisa Dorothee Frielinghaus

In ressourcenarmen und tropischen Ländern machen bakterielle Infektionskrankheiten noch immer einen großen Anteil an der medizinischen Versorgung aus. Gleichzeitig sind die finanziellen Mittel knapp, sodass Krankenhäuser auf eine kostengünstige Therapie angewiesen sind.

In den letzten Jahrzehnten haben bakterielle Erreger immer mehr Resistenzmechanismen gegen Antibiotika ausgebildet. In Subsahara-Afrika fehlen die Mittel zur systematischen Erfassung und Überwachung bakterieller Resistenzen, wie sie in den Industrienationen auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene existieren. Um für Lambaréné in Gabun (Zentralafrika) eine evidenzbasierte Grundlage zur Antibiotikatherapie zu schaffen, wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit retrospektiv das Spektrum und die Resistenzlage von Erregern bakterieller Infektionen am Albert-Schweitzer-Krankenhaus betrachtet. Grundlage für die Bewertung der Resistenzlage sind mikrobiologische Befunde von 2009 bis 2012 der sechs Haupttypen bakterieller Infektionen: Blutstrom-, Haut-, Weichgewebe-, Harnwegs-, Ohr- und Wundinfektionen.

Das Erregerspektrum war für die meisten bakteriellen Infektionskrankheiten sehr heterogen. Jedoch war der am häufigsten isolierte Erreger in mit Haut- und Weichgewebe assoziierten Infektionen *Staphylococcus aureus*. Von allen *S. aureus*-Isolaten waren 4% ($n = 13$) methicillinresistent. Der Anteil von ESBL-produzierenden Stämmen an allen isolierten Enterobacteriaceae war 13% ($n = 87$). In der Pädiatrie war jeder fünfte Erreger unter den Enterobakterien ESBL-Produzent (22%, $n = 40$). Aufgeschlüsselt nach Probenart war die höchste Rate an ESBL-Stämmen unter Isolaten der Blutkulturen (27%, $n = 39$).

Die hohe Diversität an Pathogenen und die hohen Resistenzraten insbesondere bei gramnegativen Bakterien erschweren die kalkulierte Antibiotikatherapie. Deswegen ist eine kontinuierliche landesweite Überwachung dringend notwendig.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2014

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Erregerspektrum, Resistenzmuster und kalkulierte Initialtherapie bei bakteriellen Infektionen am Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné

im Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Münster
unter der Anleitung von
Prof. Dr. med. Barbara Kahl und
Dr. med. Frieder Schaumburg

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 3. Juni 2015

Lisa Frielinghaus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bedeutung von bakteriellen Infektionen und der Gesundheitszustand in ressourcenarmen Ländern wie Gabun	1
1.2	Zur aktuellen Resistenzlage in Subsahara-Afrika	5
1.3	Entwicklung der Resistenzlage	7
1.4	Bedeutung der Kenntnis über das erwartete Erregerspektrum und kalkulierte Initialtherapie	9
2	Material und Methoden	12
2.1	Das Albert-Schweitzer-Hospital	12
2.2	Mikrobiologische Diagnostik	13
2.3	Großgeräte	14
2.4	Kultivierung	15
2.5	Isolation	17
2.6	Nachweisverfahren	17
2.6.1	Gramfärbung	17
2.6.2	Identifizierung von Enterobacteriaceae	18
2.6.3	Identifizierung von Pseudomonadaceae	19
2.6.4	Identifizierung von <i>Haemophilus</i> sp.	20
2.6.5	Identifizierung von <i>Neisseria</i> sp. und <i>Moraxella catarrhalis</i>	21
2.6.6	Identifizierung von Streptokokken und Enterokokken	22
2.6.7	Identifizierung von Staphylokokken	24
2.6.8	Exklusion von Kommensalen und Kontaminanten	25
2.7	Resistenztestung	25
2.7.1	Diffusionstest nach Kirby-Bauer	25

2.7.2	Antibiotikaauswahl	27
2.8	Auswertung	29
2.9	Datenverarbeitung	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Probengröße	30
3.2	Probenart	30
3.3	Demographische Charakteristika	32
3.4	Probenhäufigkeiten	32
3.5	Infektionshäufigkeiten und Resistenzmuster	34
3.5.1	Pädiatrie	34
3.5.2	Forschungslabor (CERMEL)	38
3.5.3	Chirurgie	40
3.5.4	Innere Medizin	42
3.5.5	Ambulanz	43
3.6	MRSA	45
3.7	ESBL	46
4	Diskussion	49
4.1	Bewertung der Resistenzlage am Albert-Schweitzer-Hospital	49
4.1.1	Bewertung der Resistenzlage in der Pädiatrie	49
4.1.2	Bewertung der Resistenzlage im Forschungslabor (CERMEL)	56
4.1.3	Bewertung der Resistenzlage in der Chirurgie	59
4.1.4	Bewertung der Resistenzlage in der Inneren Medizin	62
4.1.5	ESBL-produzierende <i>K. pneumoniae</i> und <i>E. coli</i>	63
4.1.6	<i>S. aureus</i> als ein Haupterreger von Hautinfektionen	68
4.1.7	Gegenüberstellung der Antibiotikatherapie in der Pädiatrie mit den Ergebnissen dieser Arbeit	70
4.2	Grenzen der Arbeit	72
4.2.1	Genauigkeit, Vergleichbarkeit und Reliabilität der Ergebnisse	72
4.2.2	Einzugsgebiet des Albert-Schweitzer-Hospitals	74
4.3	Ausblick	74
5	Tabellenverzeichnis	76

6	Abkürzungsverzeichnis	84
7	Literaturverzeichnis	86

1 Einleitung

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse über das Spektrum und die Resistenzlage von Erregern bakterieller Infektionen am Albert-Schweitzer-Hospital (ASH) in Gabun (Zentralafrika). Informationen zu den Resistenzhäufigkeiten bakterieller Erreger gewann ich im Zuge meiner zehnmonatigen Forschungsarbeit im mikrobiologischen Labor des Albert-Schweitzer-Krankenhauses. Es ist ein Krankenhaus der Primär- und Sekundärversorgung und liegt im semi-urbanen Lambaréné, der mit knapp 30.000 Einwohnern¹ fünftgrößten Stadt Gabuns.

1.1 Bedeutung von bakteriellen Infektionen und der Gesundheitszustand in ressourcenarmen Ländern wie Gabun

Bakterielle Infektionen haben eine erhebliche Bedeutung im Gesundheitswesen auf der ganzen Welt. Ein besonders großes Problem stellen sie in einigen afrikanischen

¹ In dieser Arbeit stehen die männlichen Formen der Personen- und Berufsbezeichnungen stets für beide Geschlechter.

Ländern dar, darunter Gabun, weil diese einerseits weltweit die größte Last an Infektionskrankheiten tragen, andererseits jedoch die geringsten Mittel haben, um sie zu bekämpfen und zu therapieren [72]. Infektionskrankheiten haben in Gabun laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen Anteil von 67 % (2014) an der Krankheitslast nach DALY ² [63], in Deutschland hingegen sind es nur 5 % [62]. Die häufigsten Infektionskrankheiten in Gabun sind Malaria (24.892 Erkrankte pro 100.000 Einwohnern [2013]) und mit einem Anteil von 19 % die führende Todesursache bei unter fünfjährigen Kindern [2012]), HIV (2,5 % [2013]), Tuberkulose (563 von 100.000 Einwohnern [2013]) und verschiedene bakterielle Infektionen (es liegen keine Angaben zur Häufigkeit vor) [63]. Die Erforschung von Therapieoptionen und von Möglichkeiten zur Eindämmung dieser Erkrankungen kann für afrikanische Länder von großem Nutzen sein und die Krankheitslast stark reduzieren.

Einige Gründe sprechen dafür, dass bei Bewohnern ressourcenarmer und tropischer Länder im Vergleich zu Einwohnern der Industrienationen eine erhöhte Infektanfälligkeit vorliegen kann. Dazu gehören eine kalorische Mangelernährung [61, 96] und Defizite in der Aufnahme von Spurenelementen wie Eisen [60], Vitamin A [51], Vitamin C [20] und Folsäure [2]. Folgen davon sind, neben Untergewicht, ein geschwächtes Immunsystem und Anämien [48]. Weitere häufige Ursachen für Anämien in Subsahara-Afrika und den daraus möglicherweise resultierenden Einschränkungen der Immunfunktion sind Wurminfektionen [12, 48] und vererbte Hämoglobinopathien wie die Sichelzellenanämie, die im afrikanischen Raum gehäuft vorkommt [9, 10, 48]. Vor dem Hintergrund einer erhöhten Infektanfälligkeit ist es umso

² DALY = „Disability-Adjusted Life Year“ = „behinderungsbereinigtes Lebensjahr“; ein durch die Weltbank eingeführtes Maß für die „Lebensqualität“.

wichtiger, möglichst genaue Kenntnisse über diese Pathogene zu haben, um im Falle eines Infekts eine optimale Therapie anwenden zu können.

Aussagekräftig für die Gesundheitslage in Gabun ist die vergleichsweise hohe Mortalitätsrate von 6 % der unter fünfjährigen Kinder (Deutschland: 4 ‰ [62]). Zu den fünf Haupttodesursachen dieser Altersgruppe zählen Pneumonien (12 %) und Gastroenteritiden (7 %) [63]. Beide Infektionen können bakteriellen Ursprungs sein. Ihr tödlicher Verlauf könnte durch die richtige Wahl und die rechtzeitige Gabe von Antibiotika vermieden werden. Die Mortalitätsraten von bakteriellen Infektionen sind in Afrika extrem hoch. Ein Beispiel hierfür ist die Sterblichkeitsrate von 28,2 % von Kindern mit ambulant erworbener Bakteriämie im ländlichen Kenia [5].

Die Gesundheitsversorgung in Gabun ist im Vergleich zu der in den Industrienationen mit weniger personellen und finanziellen Mitteln ausgestattet. Das Verhältnis von Ärzten zur Einwohnerzahl liegt bei 2,6 zu 10.000 [63] (Deutschland: 36 zu 10.000 [62]), von Krankenpflegepersonal zur Einwohnerzahl bei 12 zu 10.000 [63] (Deutschland: 111 zu 10.000 [62]). Parallel zu einem geringen Personalstand sind die Materialien zur medizinischen Versorgung knapp. Medikamentenvorräte müssen mit Vorsicht verwaltet werden. Zum Teil sind Versorgungsstationen von Spendengeldern abhängig. Zahlungsunfähige Patienten sind auf eine kostengünstige Behandlung angewiesen. Diese Zustände lassen deutlich werden, wie wichtig es für die gabunische Gesundheitsversorgung ist, die Therapien von Infektionskrankheiten in Zukunft noch effizienter und dadurch kostengünstiger zu gestalten.

Gabun liegt zwar in der wasserreichen tropischen Klimazone, jedoch ist die Versorgung der Haushalte mit Trinkwasser unzureichend. Lediglich 90 % der städtischen Wohnhäuser und nur 36 % der ländlichen Bevölkerung haben Zugang zu sauberem

Trinkwasser [4]. In der Stadt haben 43 % der Menschen keine Toilette oder verfügen nur über eine einfache Grube als Ersatz für Sanitäranlagen. Auf dem Land sind dies 88 % der Bevölkerung. Die daraus resultierende mangelnde Hygiene begünstigt insbesondere die Ausbreitung von fäkal-oral übertragbaren bakteriellen Infektionen wie Gastroenteritiden. Weiterhin wird das Einhalten einer adäquaten Hygiene durch einige sozioökonomische Faktoren erschwert, wie dem Zusammenleben von Menschen und Tieren auf engem Raum und die Arbeit in der Land-, Forst- und Fischwirtschaft, die die Haupterwerbstätigkeiten der Landbevölkerung darstellen. Diese Faktoren verstärken die Exposition der Menschen mit potentiellen Krankheitserregern, sodass die Infektionsgefahr erhöht ist. Außerdem wird ein Austausch von Bakterien zwischen Menschen und Tieren wahrscheinlicher.

In Subsahara-Afrika ist der medizinische Forschungsstand niedrig und es fehlt an Überwachungssystemen zur Erfassung von Häufigkeiten und Resistenzraten bakterieller Erreger [44]. Für Gabun liegen keine systematischen Informationen über Antibiotikaresistenzen vor. In Deutschland hingegen wird jedes größere Krankenhaus dazu aufgefordert, über Erregerspektren und Resistenzmuster Statistik zu führen, gerade weil Bakterien lokalspezifische Charakteristika aufweisen können. In den Industrienationen existieren neben regionalen und nationalen auch internationale Überwachungssysteme zur Erfassung von Antibiotikaresistenzen wie das europäische Netzwerk „European Antimicrobial Resistance Surveillance Network“ (EARS-Net) [15]. Die digitale Datenbank über bakterielle Erreger am ASH, die ich im Zuge dieser Arbeit begonnen habe, könnte der Beginn eines solchen Überwachungssystems in Lambaréné sein.

1.2 Zur aktuellen Resistenzlage in Subsahara-Afrika

Über die Resistenzlage und das Erregerspektrum von bakteriellen Infektionen in Subsahara-Afrika wurden nur vereinzelte Studien publiziert. Dadurch ist die Bewertung der Resistenzlage in dieser Region erschwert.

In einem Übersichtsartikel begutachteten Vlieghe *et al.* Publikationen über die Resistenzlage in Zentralafrika [94]. Aus häufigen Berichten über Multiresistenzen bei *Shigella* sp. und *Salmonella* sp., über das Aufkommen von „Methicillin-resistentem *S. aureus*“ (MRSA) und über hochgradige Penicillinresistenzen in *S. pneumoniae*-Isolaten schlossen sie, dass auch in Zentralafrika der weltweite Trend zunehmender bakterieller Resistenzen besteht. Bezüglich des Resistenzmusters von klinisch isolierten Enterobacteriaceae fällt bei einem Vergleich einer Studie aus Kamerun gegenüber Daten aus den USA auf, dass die in Kamerun isolierten Erreger durchschnittlich eine höhere Resistenz aufwiesen als die Isolate aus den USA [22,34]. Dies legt die Vermutung nahe, dass allgemein in Entwicklungsländern im Vergleich zu Industrienationen eine erhöhte Resistenzlage besteht.

Diese Aussage kann durch eine nähere Betrachtung von Studien über die Häufigkeit von MRSA bestätigt werden. In Subsahara-Afrika (insbesondere Nigeria, Kenia, Kamerun und Südafrika) wurde unter klinischen *S. aureus*-Isolaten eine Rate von 21-30 % Methicillin-resistenten Stämmen gefunden [35,84]. Nach Daten des EARS-Net wurde in Gesamteuropa eine geringere durchschnittliche MRSA-Rate (20 %) festgestellt [87]. Allerdings war der Unterschied zwischen den europäischen Ländern sehr groß, von unter 1 % in den Niederlanden, Schweden, Dänemark und Island bis über 40 % in Großbritannien, Irland, Italien und Griechenland [87]. Auch zwischen den Krankenhäusern innerhalb eines Landes unterschieden sich laut EARS-Net die

Resistenzraten deutlich [87]. Dies ist ein Hinweis darauf, wie wichtig und effektiv die lokale „Antibiotikapolitik“ für die Resistenzentwicklung sein kann. Bei „Extended-Spectrum Beta-Lactamase“-Produzenten³ (ESBL) wurde in klinischen Isolaten in Kamerun eine Rate von 12-16 % festgestellt [21, 43], wohingegen in großangelegten europäischen Studien eine Rate von nur 5-6 % [54, 88] gefunden wurde.

Die Gefahr von multiresistenten Bakterien geht nicht nur von klinischen Isolaten aus. Asymptomatische Träger – insbesondere unter dem Krankenhauspersonal – können ein infektiologisch bedeutsames Reservoir sein. Die ESBL-Rate in Stuhlproben von ambulanten Nicht-Diarrhoe-Patienten eines Krankenhauses in Kamerun betrug 23,1 % [43] und in Niger bis zu 31 % [96]. Am ASH wurden in der Pädiatrie Kolonisierungsraten mit ESBL von 34 % zum Zeitpunkt der Aufnahme und 94 % am Ende der Hospitalisation gefunden [75]. Diese Werte überragen die ESBL-Kolonisierungsraten in Industrienationen um ein Vielfaches: In einer Studie in Spanien etwa wurde eine ESBL-Rate von 5 % in Stuhlproben von ambulanten Patienten gefunden [43]. Insbesondere multiresistente Erreger wie MRSA und ESBL-produzierende Stämme stellen das Gesundheitssystem in Gabun vor eine große Herausforderung, weil die für die Therapie dieser Organismen benötigten Antibiotika teurer und in ressourcenarmen Ländern weniger verfügbar sind (zum Beispiel die „second-line“ Antibiotika Vancomycin und die Gruppe der Carbapeneme).

Aufgrund einer vermutlich erhöhten Resistenzlage in Entwicklungsländern ist es umso wichtiger, diesem Trend in Zukunft durch evidenzbasierte kalkulierte Therapien entgegenzuwirken.

³ „Extended-Spectrum Beta-Lactamasen“ sind Beta-Lactamasen, die Resistenzen gegenüber Penicillinen, Aztreonam und Cephalosporinen der ersten, zweiten und dritten Generation durch Hydrolyse dieser Antibiotika vermitteln. [67].

1.3 Entwicklung der Resistenzlage

In den letzten Jahrzehnten entwickelten Mikroorganismen immer mehr Resistenzen gegen antibiotische Wirkstoffe [42]. Diese Erhöhung der Resistenzlage hat viele Gründe. Eine Hauptursache ist der falsche Gebrauch von Antibiotika, der dazu führt, dass durch die unzureichende Behandlung resistente Pathogene überleben und somit selektiert werden [17]. Antibiotika gehören in Entwicklungsländern zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten [36]. Sie werden aus Unkenntnis oft extensiv, das heißt umfassend und auch ohne Indikation, eingesetzt, was das Aufkommen von resistenten Stämmen begünstigt. Weiterhin kommt es vor, dass Ärzte aus Unwissenheit oder wegen mangelnder Informationen unnötige Verschreibungen vornehmen [59]. Zusätzlich gibt es viele Ursachen für eine schlechte Compliance der Patienten bei der Antibiotikatherapie: zu kurze und schlechte Arzt-Patienten-Kontakte, Patienten, die die Nachsorge aufgrund weiter Anfahrtswege und knapper finanzieller Mittel nicht wahrnehmen können, eine zu kurze Antibiotikaeinnahme, um Kosten zu sparen, Sprachbarrieren oder Analphabetismus [13,68].

Medikamentenmissbrauch kann auch außerhalb ärztlichen Handelns gefunden werden: Zum Beispiel werden nicht selten von unterqualifizierten Verkäufern anstatt der verschriebenen Medikamente unpassende und weniger wirksame Alternativprodukte verkauft. Außerdem werden in einigen Ländern Antibiotika frei verkauft, selbst wenn sie laut Gesetz verschreibungspflichtig sind. In Afrika werden etwa ein Drittel der Antibiotika ohne Rezept gekauft [93]. Dadurch werden oftmals Diagnose und Medikation von medizinischen Laien festgelegt. Das geschieht besonders häufig in

ländlichen Gebieten, wo die Gesundheitsversorgung unzureichend ist. Es ist zu beobachten, dass Antibiotika immer mehr Einzug in die Kultur gefunden haben und die Hemmschwelle zur Einnahme niedriger geworden ist [59].

Zusätzlich kann auch die schlechte Qualität der Antibiotika zu einer unzureichenden Behandlung führen: Gründe hierfür sind ungesicherte Quellen (in Afrika werden 26-100 % der Antibiotika von nicht offiziellen Verkaufsständen erworben [52, 93]), lange Transportwege mit unterbrochener Kühlkette, nicht beachtete Grenzwerte für die Luftfeuchtigkeit bei der Lagerung oder Antibiotika mit abgelaufenem Haltbarkeitsdatum. Dies alles kann dazu führen, dass die Antibiotika *in vivo* nur in sub-inhibitorischer Konzentration vorliegen [56]. Allgemein begünstigt nicht nur ein feuchtwarmes tropisches Klima, wie es in vielen Entwicklungsländern herrscht, die Verbreitung bestimmter Bakterien, sondern es tragen auch die Lebensbedingungen dazu bei. Migration in die Städte, das Zusammenleben auf engstem Raum, eine unzulängliche Abwasserentsorgung und geringe sanitäre Standards führen zu einem erhöhten Austausch von (pathogenen, resistenten) Organismen innerhalb der Bevölkerung [41]. Anschließend können die Resistenzgene zwischen den Bakterien über Konjugation ausgetauscht werden. Die Konjugation ist eine der vier bekannten Möglichkeiten der bakteriellen Paarung, um DNA zu übertragen. Dazu bildet eine Spenderzelle einen Sexpilus aus, der einen Zell-Zell-Kontakt zu einer Empfängerzelle ermöglicht. Über diesen Sexpilus kann eine geschützte Übertragung von DNA stattfinden [86]. Folge dieses horizontalen Gentransfers ist eine Verbreitung von Antibiotikaresistenzen unter den Bakterien und der Bedarf an neuen, effektiveren Medikamenten.

Die Problematik der Resistenzentwicklung ist bereits seit Jahrzehnten bekannt [59]. Es haben besonders die Resistenzen gegenüber günstigen und einfacher verfügbaren Basis- und Breitspektrumantibiotika zugenommen, wie beispielsweise gegenüber Ampicillin, Tetracyclin, Cotrimoxazol und Chloramphenicol [59]. Das wird gerade dann zum Problem, wenn in ressourcenarmen Ländern wie Gabun der Zugang zu den in der Regel teureren Antibiotika der Reservetherapie eingeschränkt ist.

1.4 Bedeutung der Kenntnis über das erwartete Erregerspektrum und kalkulierte Initialtherapie

Die gezielte Therapie einer Infektionskrankheit setzt die Kenntnis des Erregers voraus. In der Praxis benötigen Isolation, Analyse und Testung der antibiotischen Empfindlichkeit eines Pathogens aus einer Probe mindestens 2-3 Tage. In dieser Zeit kann sich der noch unbehandelte Keim im Organismus des Patienten vermehren, diesen weiter schwächen und mitunter zum Tod des Patienten führen, ehe das mikrobiologische Ergebnis vorliegt. Um die Genesung zu beschleunigen, wird auf kalkulierter, empirischer Grundlage eine Therapie vorgeschlagen, mit der bereits initial, das heißt sofort nach der Diagnose der Krankheit, gehandelt werden kann.

Eine kalkulierte Initialtherapie ist besonders bei lebensbedrohlichen Infektionen wichtig. In Spanien wurden die Überlebenschancen von Patienten mit Sepsis unter adäquater und inadäquater empirischer Initialtherapie verglichen [23]. Die Mortalität betrug 67,8% unter inadäquater Therapie und 28,7% bei adäquat behandelten Patienten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine in Deutschland durchgeführte Studie mit Patienten mit sekundärer Peritonitis ($n = 425$) [40]. Von den Patienten mit

adäquater Antibiose verbesserte sich in 78,6% der Fälle das klinische Bild bereits unter der Initialtherapie bei einer durchschnittlichen stationären Verweildauer von 13,9 Tagen, während es bei Patienten mit einer inadäquaten antibiotischen Therapie nur bei 53,4% zu einem klinischen Erfolg bei einem statistisch signifikant längeren Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 19,8 Tagen kam [40].

Ebenso wurde an einem Lehrkrankenhaus in den USA bei einer Untersuchung von 2.000 Intensivpatienten festgestellt, dass bei empirisch inadäquat therapierten Patienten mit bakteriellen Infektionen eine Mortalität von 52,1% gegenüber einer Mortalität von 23,5% bei adäquat therapierten Patienten bestand [39]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer adäquaten empirischen Antibiotikatherapie. Grundvoraussetzung für eine adäquate Therapie ist die Kenntnis des Erregerspektrums und der Resistenzraten.

In ressourcenarmen Ländern sind in vielen Versorgungsstationen die personellen und finanziellen Mittel so knapp, dass es oft keine Laboratorien und keine ausgebildeten Labortechniker und Mikrobiologen gibt, um die Erreger zu isolieren und antibiotische Sensitivitätstests durchzuführen. Folglich haben die versorgenden Ärzte keine andere Wahl, als die Infektionen empirisch zu behandeln. Da sich Bakterien je nach geographischer Lage unterscheiden können, ist es für eine effiziente Therapie wichtig, regionale Daten zu Erregerspektren und Resistenzen zu haben. Diese Daten fehlen zur Zeit in ganz Gabun.

Um für das Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné eine wissenschaftliche Grundlage für die kalkulierte Initialtherapie zu liefern, werden in dieser Arbeit die Empfindlichkeiten von Erregern der sechs Haupttypen bakterieller Infektionen (Blutstrom-,

Haut-, Weichgewebe-, Harnwegs-, Ohr- und Wundinfektionen) analysiert. Diese Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

1. Welche Erreger waren Ursache für welche Infektionskrankheiten?
2. Wie ist die aktuelle Resistenzlage der bakteriellen Infektionen am Albert-Schweitzer-Hospital?

2 Material und Methoden

2.1 Das Albert-Schweitzer-Hospital

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Erregerisolate stammen aus Patientenproben, die in der Zeit vom 01.01.2009 bis 30.06.2012 (3,5 Jahre) in das mikrobiologische Labor des Albert-Schweitzer-Hospitals (ASH) in Lambaréné (Gabun) zur Analyse eingeschendet wurden. Es handelt sich sowohl um Isolate von ambulanten als auch von hospitalisierten Patienten.

Gegründet wurde das Krankenhaus im Jahr 1913 durch Dr. Albert Schweitzer. Zuletzt wurde es im Jahr 1981 maßgeblich umgebaut und vergrößert und verfügte während der Zeit der Untersuchung über fünf Stationen: Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie und Notfallambulanz. Insgesamt gab es circa 150 Betten. Im Beispieljahr 2010 nahmen insgesamt 30.872 Patienten eine ambulante Konsultation wahr, hospitalisiert wurden 9.764 (Tab. 2.1).

Außer dem ASH gibt es in Lambaréné ein weiteres (öffentliches) Krankenhaus und eine Ambulanz, in der insbesondere HIV-infizierte Patienten behandelt werden. Außerhalb dieser Einrichtungen praktizieren in Lambaréné und im Umkreis von circa 80 km keine Schulmediziner. Das ASH unterscheidet sich insofern von den anderen

Tabelle 2.1: Albert-Schweitzer-Hospital: Anzahl von Konsultationen (Konsult.), Hospitalisationen (Hospit.), Todesfällen (†) und Betten pro Station im Jahr 2010

Station	Innere Medizin	Chirurgie	Pädiatrie	Gynäkologie	Ambulanz	Σ
Konsult.	11.899	2.464	7.494	5.010	4.005	30.872
Hospit.	1.984	2.526	2.972	2.282	–	9.764
†	73	26	64	4	–	167
Betten	26	32	75	– *	–	133

* – = keine Angabe

beiden Einrichtungen, als dass hier nach der Ethik Albert Schweitzers jeder Patient behandelt wird, selbst wenn dieser die anfallenden Kosten nicht vollständig selbst tragen kann. Dies ist nur möglich, weil das Krankenhaus neben staatlichen Geldern auch finanzielle Unterstützung von Privatpersonen und Stiftungen bekommt.

2.2 Mikrobiologische Diagnostik

Ort der Probenanalyse und Erregerisolation war das mikrobiologische Labor des Albert-Schweitzer-Hospitals. Es wurde 2008 in Kooperation mit dem benachbarten Forschungszentrum „Centre de Recherches Médicales de Lambaréné“ (CERMEL) gegründet. Direktor dieser Forschungsstation ist der Tübinger Universitätsprofessor Dr. Peter Kremsner. Seine Forschung ist auf Malaria fokussiert, jedoch werden auch viele Studien im Bereich der Bakteriologie durchgeführt. Für das mikrobiologische Labor des ASH bedeutet diese Kooperation, dass ein Großteil der Kosten vom CERMEL übernommen wird. Außerdem bestimmt und verfolgt die Forschungsstation die Qualitätsstandards und Leitlinien des Krankenhauslabors und stellt die Konformität

sämtlicher Arbeitsschritte über verschriftlichte „Standard Operating Procedures“ (SOP) sicher. Das Labor unterliegt einem zweimal jährlich durchgeführten Auditverfahren. Zur Überwachung aller Medien, Reagenzien und Geräte erfolgt eine wöchentliche beziehungsweise monatliche Qualitätskontrolle. Die übergeordneten Richtlinien der mikrobiologischen Diagnostik beziehen sich auf die Vorgaben des „Clinical and Laboratory Standards Institute“ (CLSI) [14]. Als Standard-Referenzstämme werden „American Type Culture Collection“-Stämme (ATCC-Stämme) verwendet.

2.3 Großgeräte

Das Labor verfügte während der Untersuchungszeit über drei Inkubatoren mit unterschiedlichen Bedingungen: einem Inkubator mit einer Temperatur von 36,5 – 38°C und ansonsten atmosphärischen Bedingungen, einem CO₂-Inkubator (T = 36,5 – 38°C, CO₂-Konzentration 5 – 10 %) und einem Brutschrank mit ständig rotierenden Kompartimenten zur Inkubation von Blutkulturen (T = 36,5 – 38°C). Weiterhin wurden eine Zentrifuge, ein Autoklav und diverse Kühl- und Gefrierschränke mit einer Temperaturspanne von –30°C bis +8°C zum Konservieren von Isolaten und zur Lagerung von Reagenzien und Medien verwendet. Die Temperatur in den Inkubatoren und Kühlschränken wurde zweimal täglich kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

2.4 Kultivierung

Die für die Diagnostik benötigten Agarplatten wurden hauptsächlich im Labor selbst hergestellt. Verwendet wurden die Nährmedien Columbia Blood Agar¹ (CBA), Kochblutagar¹ (Choc), MacConkey-Agar¹ (Mac), Müller-Hinton-Agar¹ (MHA), ein Selektivagar für Salmonellen und Shigellen¹ (S&S), Hektoen Agar¹ (Hekt), die Bouillon zur Anreicherung Brain-Heart-Infusion¹ (BHI), eine chromogene Platte zur Identifizierung von Hefen (CAN2, Bio-Mérieux, Marcy l'Etoile Inc., Frankreich) und eine chromogene Platte zur Identifizierung und Quantifizierung von Harnwegsinfektionserregern (CPS ID3 Agar, Bio-Mérieux, Marcy l'Etoile Inc., Frankreich).

Die eingehenden Proben waren direkte Materialentnahmen (vor allem Blut, Urin, Stuhl und Liquor) oder Abstriche auf kommerziellen Abstrichtupfern in Amies Transportmedium (vor allem Wund- und Vaginalabstriche). Nach Ankunft in der Mikrobiologie wurden sie unverzüglich auf den Medien ausgestrichen und unter Umständen zusätzlichen Tests unterzogen (Tab. 2.2). Dann wurden die Medien 18-24 Stunden bebrütet. Kochblutagar-Platten inkubierten unter CO₂-Bedingungen, um *Haemophilus* sp., Meningokokken und Gonokokken optimal anzüchten zu können.

¹Hersteller: BD BBL, USA

Tabelle 2.2: Prozessierung der eingegangenen Proben

Probenart	direkt ¹	Gram ²	Medium	zusätzlich
Abstrich	ja	ja	CBA, Choc, Mac	Vaginalabstriche → Whiff-Test ³
Blutkultur	nein	nein	CBA, Choc, Mac	Gram falls Keimwachstum flüssiger Stuhl bei Kindern
Stuhl	ja	nein	Hekt, S&S, Mac	→ Pastorex Rotavirus ⁴ Hefen → CAN2
Urin	ja	ja	CPS ID3	Urin-Teststreifen
Liquor	ja	ja	CBA, Choc, Mac, BHI	Pastorex Meningitis ⁴ Zellzählung

¹ Gemeint ist die direkte Betrachtung des Nativmaterials unter dem Lichtmikroskop.

² Beschreibung der Gramfärbung siehe Kap. 2.6.1.

³ Liegt eine bakterielle Vaginose (ausgelöst zum Beispiel durch *Gardnerella vaginalis*) oder eine Trichomoniasis (durch den Befall der Vagina von *Trichomonas vaginalis*) vor, entsteht nach Zugabe von 10%iger Kaliumhydroxid-Lösung (KOH) ein unangenehmer Fischgeruch [47].

⁴ Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Frankreich

2.5 Isolation

Die phänotypischen Eigenschaften der Kolonien wurden dokumentiert und potentiell pathogene Keime isoliert. Dabei wurden grampositive Bakterien auf Blut- und gramnegative Keime auf MacConkey-Agar subkultiviert. Ausnahmen bildeten *Haemophilus* sp., Meningokokken und Gonokokken, welche auf Kochblutagar ausgestrichen und im CO₂-Inkubator bebrütet wurden.

2.6 Nachweisverfahren

Sämtliche zu testenden Bakterien wurden zunächst lichtmikroskopisch auf ihre Form, Größe, Mobilität und ihr Färbeverhalten hin untersucht und anschließend mittels Enzymtests und Agglutinationstests identifiziert.

2.6.1 Gramfärbung

Um eine erste diagnostische Aussage treffen zu können, wurden Proben wie Abstriche und Liquor bereits nach Probeneingang nach Gram gefärbt [25]. Für Blutkulturen wurde erst nach bestätigtem Bakterienwachstum durch Detektoren im Inkubator eine Gramfärbung durchgeführt. Zunächst wurde die Probe auf einen Objektträger gegeben. Nicht-flüssige Proben wie Abstriche wurden mit einem Tropfen 0,85 %iger Kochsalzlösung in eine homogene Suspension gebracht. Diese wurde an der Luft getrocknet und durch schnelles Ziehen durch die gelbe Flamme des Bunsenbrenners auf dem Objektträger fixiert. Anschließend wurde die Probe 1 Minute lang mit Gentianaviolett gefärbt, unter fließendem Wasser gewaschen, 1 Minute lang mit Iod gefärbt, erneut unter fließendem Wasser gewaschen, für 2 Sekunden mit 95 %igem Ethanol

entfärbt, über 1 Minute mit Safranin gegengefärbt und zuletzt wieder mit Wasser gewaschen. Der Objektträger wurde getrocknet und das Resultat mithilfe einer Paraffinimmersion unter dem Mikroskop bei 1.000-facher Vergrößerung betrachtet.

2.6.2 Identifizierung von Enterobacteriaceae

Zur Familie der Enterobacteriaceae zählen alle gramnegativen, oxidasenegativen, nicht-sporenbildenden und beweglichen Stäbchenbakterien. Im mikrobiologischen Labor des ASH wurden sie durch die Identifikationssysteme BD BBL Enterotube II (BD BBL, Sparks, USA) oder API E20 (Bio-Mérieux Inc., Marcy l'Etoile, Frankreich) analysiert. Dies sind industriell hergestellte Testsysteme, die über biochemische Tests das spezifische Enzymmuster einer Spezies in einem Farbumschlag sichtbar machen. Zur weiteren Speziesdifferenzierung von Shigellen, Salmonellen und *E. coli* wurden Agglutinations-Testseren verwendet, die im Folgenden näher erläutert werden.

API-Systeme Für die Identifizierung der Bakterien durch die API-Systeme wurden zunächst so viele Bakterienkolonien suspendiert, bis die Keimdichte im McFarland-Densitometer eine Absorption von 0,5-0,6 McFarland hatte. Diese Lösung wurde mit einer Pipette in die Taschen des Systems gefüllt.

Enterotube-Systeme Die Beimpfung der Enterotube-Systeme (BD BBL, Sparks, USA) erfolgte durch die Berührung eines Endes des Inokulationsdrahtes mit einer Bakterienkolonie. Anschließend wurde der Draht durch das System gezogen, sodass alle Kompartimente beimpft wurden.

Agglutinations-Testsets und Testseren Die Agglutinations-Tests (SIFIN GmbH, Berlin, Deutschland) wurden zur Serotypisierung von *Shigella* sp., *Salmonella* sp. und *E. coli* nach vorhergegangener biochemischer Speziesdifferenzierung eingesetzt. Hierbei handelt es sich um Immunsereen von Kaninchen, welche Antikörper entweder gegen somatische Merkmale der Erreger oder gegen von ihnen sezernierte Toxine enthalten. Zur Testung wurden auf einem Objektträger wenige Bakterienkolonien im Serum verrieben. Die Antigen-Antikörperreaktion war positiv, wenn innerhalb von bis zu zwanzig Schwenkungen eine Agglutination sichtbar war.

Zur Identifikation der Salmonellen wurde zunächst das Testserum „Anti-Salmonella A-67, omnivalent“ (SIFIN GmbH, Berlin, Deutschland) eingesetzt, eine Mischung aus 48 monoklonalen Antikörpern. Dies diente als orientierende Untersuchung, um nachzuweisen, dass der vorliegende Erreger zur Familie der Salmonellen gehörte. Anschließend folgte eine Zuordnung in die Gruppen A-E. In der Serotypisierung der *Salmonella enterica* ging es vor allem um die Unterscheidung zwischen den Serovar Enteritidis und Typhi.

2.6.3 Identifizierung von Pseudomonadaceae

Pseudomonaden sind gramnegativ, nicht fermentierend und oxidasepositiv. Identifiziert als Familie wurden sie zunächst optisch als farblose Kolonien auf beige verfärbtem MacConkey-Agar (ursprünglich rötlich). Anschließend wurde mit der „DrySlide Oxidase“ (BD BBL, USA) ein Oxidase-Test durchgeführt. Die weitere Speziesdifferenzierung erfolgte durch API NE20 oder Oxi/Ferm II (BD BBL, Sparks, USA). Das Beimpfen dieser Testsysteme entspricht den in Kapitel 2.6.2 beschriebenen Verfahren.

2.6.4 Identifizierung von *Haemophilus* sp.

Haemophilus sp. wachsen auf Kochblutagarplatten ohne Zusatz von Wachstumsfaktoren. Sie wurden neben der Gramfärbung durch das Identifikationssystem API NH identifiziert. Die Beimpfung der Teststreifen erfolgte ähnlich wie die der bereits beschriebenen API-Systeme. Einziger Unterschied war die erhöhte Konzentration der Bakteriensuspension (4 McFarland). Alternativ wurden die Bakterienart durch das „Ammonphenomen“ und die Spezies durch die „X- und V-Faktorscheiben-Methode“ ermittelt, die im Folgenden ausgeführt werden.

Ammon- oder Satellitenphänomen

Um auf normalem, nicht hämolysiertem Blutagar wachsen zu können, benötigen *Haemophilus* sp. die Wachstumsfaktoren X (= Häm) und V (= NAD oder NADP). Auf normalem Blutagar sind diese für ihn nicht erschließbar. Häm kann aber unter anderem von *S. aureus* als „Amme“ durch dessen hämolytische Eigenschaften aus den Erythrozyten freigelegt werden. Gleichzeitig sezerniert *S. aureus* NADP. Folglich kann *Haemophilus* in direkter Nachbarschaft von *S. aureus* (in dessen Hämolysezone) wachsen. Zum kulturellen Nachweis wird eine Blutagarplatte mit der verdächtigen *Haemophilus*-Spezies komplett beimpft. Anschließend wird quer über die Platte ein Streifen eines *S. aureus*-Stamms ausgestrichen. Nach Inkubation wächst *Haemophilus* (ausschließlich) in der Hämolysezone des *S. aureus* als glatte und leicht durchsichtige Kolonien.

X- und V-Faktorscheiben-Methode

Verschiedene *Haemophilus* sp. benötigen die Faktoren X und V in unterschiedlichen Kombinationen (Tab. 2.3). Um zwischen den Spezies zu differenzieren, wird ihr Bedarf an einem oder beiden Faktoren überprüft. Dazu wird zunächst eine MH-Agarplatte mit *Haemophilus* beimpft. Anschließend wird ein mit Faktor V, ein mit Faktor X und ein mit Faktor V und Faktor X getränktes Plättchen auf die Agarplatte gesetzt. Die Faktoren diffundieren in einem bestimmten Umkreis in den Agar. Je nach Wachstum kann nun unterschieden werden zwischen Spezies, die entweder nur den einen oder nur den anderen oder beide Faktoren benötigen.

Tabelle 2.3: Differenzierung von *Haemophilus* sp. anhand ihres Bedarfs an X- und V-Faktor

Spezies	XV	V ¹	X ²
<i>H. influenzae</i>	+	-	-
<i>H. aegypticus</i>	+	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	+	+	-
<i>H. parahaemolyticus</i>	+	+	-
<i>H. haemolyticus</i>	+	-	-

+ = Testergebnis positiv; - = Testergebnis negativ

¹ V = NAD oder NADP

² X = Häm

2.6.5 Identifizierung von *Neisseria* sp. und *Moraxella catarrhalis*

Die gramnegativen Kokken *Neisseria* sp. (hauptsächlich Meningo- und Gonokokken) und *Moraxella catarrhalis* wachsen auf Blut- und Kochblutagar. Zur Identifikation

diente das Identifikationssystem API NH. Die Bakteriensuspension hatte eine Konzentration von 4 McFarland.

2.6.6 Identifizierung von Streptokokken und Enterokokken

Die erste Differenzierung der *Streptococcus* sp. basierte auf dem Hämolyseverhalten auf Blutagar (α -, β - und γ -Hämolyse). Zur Abgrenzung von den Staphylokokken und Listerien wurden die Streptokokken auf Abwesenheit von Katalaseaktivität getestet. Danach wurde das Agglutinations-Testset „Streptocard Enzyme Latex Test“ (BD BBL, Sparks, USA) zur Gruppierung nach Lancefield verwendet. Grundlage dieses Tests ist die Aufteilung der pathogenen Streptokokken in verschiedene Gruppen aufgrund von spezifischen Kohlenhydrat-Antigenen aus der Zellwand. Zum Nachweis dieser Antigene mit dem oben genannten Testset wurden Latexpartikel mit gruppenspezifischen Kaninchen-Antikörpern beladen. Wird die passende Streptokokken-spezies mit dem Reagenz verrieben, findet eine Antigen-Antikörper-Reaktion statt. Diese ist innerhalb von 1 Minute als Agglutination zu erkennen. Zur Bestätigung der Spezies wurden das Wachstum auf aesculinhaltigen Nährmedien, der Empfindlichkeitstest gegen Optochin, der Test auf Anwesenheit von CAMP-Faktor (nach dem Christie-Atkins-Munch-Petersen Prinzip), der Bacitracin-Agardiffusionstest und der Nachweis von Pyrrolidon-Aryl Amidase (Pyr-Test) durchgeführt (Tab. 2.4).

Tabelle 2.4: Identifizierung von Streptokokken und Enterkokken anhand ihrer Hämolyse, ihrer Empfindlichkeit auf Bacitracin und Optochin, der Anwesenheit von CAMP-Faktor, ihrer Aesculinspaltung und dem Nachweis von Pyrrolidon-Aryl Amidase

Lancefield-Gruppe	Spezies	Hämo-lyse	Baci-tracin ¹	CAMP-Test	Aes-culin ²	Opto-chin ³	Pyr-Test ⁴
A	<i>S. pyogenes</i>	β	+	-	-	-	-
B	<i>S. agalactiae</i>	β	-	+	-	-	-
C u. G	<i>S. canis</i>	β	-	-	-	-	-
D	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	α/γ	-	-	+	-	+
Viridans	<i>S. mutans</i> <i>S. sanguis</i>	α/γ	-	-	-	-	-
NA	<i>Pneumococcus</i> sp.	α	-	-	-	+	-

+ = Testergebnis positiv; - = Testergebnis negativ

NA = nicht zutreffend

¹ Bacitracin-Empfindlichkeit

² Wachstum auf aesculinhaltigen Nährmedien (Aesculinspaltung)

³ Bei dem Wachstum von Pneumokokken auf einer Blutagarplatte entsteht um ein mit Optochin getränktes Plättchen ein Hemmhof.

⁴ Nachweis von Pyrrolidon-Aryl Amidase

2.6.7 Identifizierung von Staphylokokken

Nach einem positiven Katalasetest erfolgte die Bestimmung einzelner Staphylokokkenspezies zunächst über die Auswertung der Koloniefarbe und der Hämolyse auf Blutagar (Tab. 2.5). Anschließend wurde der Agglutinationstest „Pastorex *S. aureus*“ (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Frankreich) durchgeführt. Mithilfe dieses Tests können verschiedene *S. aureus*-spezifische Pathogenitätsfaktoren nachgewiesen werden. Diese sind die Polysaccharidkapsel, das Protein A und der Clumping-Faktor. Zur Agglutination führen Antigen-Antikörper-Reaktionen von *S. aureus*-spezifischen Polysaccharid-Antigenen oder von Protein A mit monoklonalen Antikörpern aus der Latex-Testsubstanz sowie die Reaktion von Clumping-Faktor mit Fibrinogen aus dem Latextest. Zur weiteren Analyse folgte der Nachweis des Enzyms Koagulase (BD BBL, Sparks, USA), welches ebenfalls ein Pathogenitätsfaktor von *S. aureus* ist. Hierbei wird als Testsubstanz antikoaguliertes Kaninchenplasma verwendet. Ist Koagulase vorhanden, bindet sie nach Kontakt mit dem Kaninchenplasma innerhalb von 10 Sekunden Plasmafibrinogen und katalysiert dessen Reaktion zu Fibrin. Dies ist als Agglutination mit dem bloßen Auge erkennbar. Als letzter Analyseschritt wurde bei koagulasenegativen Staphylokokken der Test auf Empfindlichkeit auf Novobiocin durchgeführt. Bei Verdacht auf Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) wurde mittels Latexagglutinationstest („MRSA-Screen“, Denka Seiken Company, Tokyo, Japan) auf Vorhandensein des Penicillin-bindenden-Proteins (PBP 2) geprüft (Tab. 2.5).

Tabelle 2.5: Identifizierung von Staphylokokken anhand ihrer Koloniefarbe, Katalase- und Koagulase-Aktivität, dem Agglutinationstest „Pastorex *S. aureus*“ und ihrer Empfindlichkeit auf Novobiocin

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saproph.</i> ¹	<i>S. haemol.</i> ²
Koloniefarbe	gold/ grau/ weiß	weiß	weiß	weiß
Katalase	+	+	+	+
Koagulase	+	-	-	-
Pastorex	+	-	-	-
Novobiocin	NA	sensibel	resistent	sensibel

+ = Testergebnis positiv; - = Testergebnis negativ

NA = nicht zutreffend

¹ *S. saprophyticus*

² *S. haemolyticus*

2.6.8 Exklusion von Kommensalen und Kontaminanten

Nicht pathogene *E. coli* aus Stuhlproben sowie koagulase-negative Staphylokokken (KNS) und Mikrokokken aus Blutkulturen wurden als Kommensale (Stuhl) oder als Kontaminanten (Blutkulturen) gewertet. Diese Keime wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

2.7 Resistenztestung

2.7.1 Diffusionstest nach Kirby-Bauer

Zur Resistenztestung wurde der Diffusionstest nach Kirby-Bauer angewandt [3]. Auf eine beimpfte Agarplatte wird ein mit einem Antibiotikum getränktes Plättchen gesetzt. Das Antibiotikum diffundiert so in das Nährmedium, dass seine Konzentration

Tabelle 2.6: Resistenztestung mit erregerspezifischen Besonderheiten

	McFarland Trübung	Lösung	Nährmedium¹	Inkubations- Temperatur/ Bedingungen
Nicht anspruchsvolle Bakterien				
obligat und fakultativ aerobe	0,5 ± 0,02	0,85 % NaCl	MHA	36,5 – 38°C/ atmosphärisch
<i>S. aureus</i>	0,5 ± 0,02	0,85 % NaCl	MHA	36,5 – 38°C/ atmosphärisch
Anspruchsvolle Bakterien				
Streptokokken			CBA	36,5 – 38 °C/ atmosphärisch
Enterokokken			MHA	36,5 – 38°C/ atmosphärisch
<i>Haemophilus</i> sp.	0,5 ± 0,02	0,85 % NaCl	Choc	36,5 – 38°C/ atmosphärisch
<i>N. meningitidis</i>			Choc	5 – 10 % CO ₂

¹ Die Erklärungen zu den Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis (Kap. 6).

logarithmisch abnimmt. Der Durchmesser des Hemmhofs repräsentiert die Sensibilität des Pathogens gegenüber dem getesteten Antibiotikum.

Zunächst wurden in einem Reagenzglas so viele Bakterien in 0,3 ml sterile 0,85 %ige Natriumchloridlösung gebracht, bis im McFarland-Densitometer eine Absorption von $0,5 \pm 0,02$ McFarland erreicht war. Die Lösung musste homogen sein und wurde bei Bedarf geschüttelt. Sie wurde mit einem Wattestäbchen gleichmäßig auf der Agarplatte verteilt. Für sämtliche nicht anspruchsvolle Bakterien wurden Müller-Hinton-Agar-Platten verwendet, für Streptokokken Blutagar- und für *Haemophilus* sp. und *N. meningitidis* Kochblutagar-Platten (Tab. 2.6). Nach Antrocknen der Bakteriensuspension (3-15 Minuten) wurden auf das Medium die mit einem Antibiotikum getränkten Plättchen gesetzt (maximal neun Plättchen pro 90 mm-Petrischale). Die beimpfte Platte wurde für 18-24 Stunden inkubiert und anschließend der Hemmhofdurchmesser abgelesen.

2.7.2 Antibiotikaauswahl

Die „Standard Operating Procedures“ (SOPs) gaben die Antibiotika vor, auf die die Erreger getestet wurden (Tab. 2.7). Die Auswahl war auf die in Gabun verfügbaren Antibiotika abgestimmt. In den Fällen, in denen die Patienten bereits eine antibiotische Therapie erhielten, wurde der entsprechende Wirkstoff zu der Resistenztestung hinzugefügt, wenn er nicht schon standardmäßig getestet wurde. Über die Auswahl der bei den verschiedenen Erregern getesteten Antibiotika gibt die Tabelle 2.7 Auskunft.

Tabelle 2.7: Antibiotikaauswahl

	PEN	FOX	AMP	AMX	CRO	GEN	CIP	CHL	CLI	ERY	SXT	TCY
Gramnegative Bakterien												
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-	x	x	x	x	x	x	-	-	x	-
<i>Pseudomonadaceae</i> ¹	-	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-
<i>Neisseria</i> sp.	x	-	-	-	x	-	x	x	-	x	x	x
<i>Haemophilus</i> sp.	-	-	x	-	x	-	x	x	-	-	x	x
Grampositive Bakterien												
<i>Enterococcus</i> sp.	x	-	x	x	-	x	x	x	-	x	x	x
<i>Staphylococcus</i> sp.	x	x	x	x	-	x	-	-	x	x	x	x
<i>Streptococcus</i> sp. ²	x	-	x	-	x	x	-	x	-	x	-	x
<i>S. pneumoniae</i>	x	-	x	-	x	x	-	x	-	x	-	x
<i>S. viridans</i>	x	-	x	-	x	x	-	x	-	x	-	x

- = nicht zutreffend

x = getestet

¹ außerdem: Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim

² β -hämolytierend

Erläuterung: PEN = Penicillin, FOX = Cefoxitin, AMP = Ampicillin, AMX = Amoxicillin/Clavulansäure, CRO = Ceftriaxon, GEN = Gentamicin, CIP = Ciprofloxacin, CHL = Chloramphenicol, CLI = Clindamycin, ERY = Erythromycin, SXT = Cotrimoxazol, TCY = Tetracyclin

2.8 Auswertung

Die Ergebnisse der Erregerdiagnostik wurden dokumentiert und in Papierform archiviert. Die identifizierten Erreger und ihre Resistenzen wurden schnellstmöglich dem behandelnden Arzt gemeldet und gegebenenfalls die sich ergebenden antibiotischen Therapien diskutiert.

2.9 Datenverarbeitung

Alle Daten wurden in eine einzige Excel-Datei eingegeben. Die Analyse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms „R“, Version 2.14.1 (<http://www.cran.r-project.org>), und dem Paket „Epicalc“.

3 Ergebnisse

3.1 Probengröße

In der Zeit vom 01.01.2009 bis 30.06.2012 (3,5 Jahre) wurden im mikrobiologischen Labor 4.844 Proben von Patienten des Albert-Schweitzer-Hospitals (ASH) und dem angegliederten Forschungszentrum „Centre de Recherches Médicales de Lambaréné“ (CERMEL) verarbeitet und ausgewertet. Aus diesen 4.844 Proben wurden 1.223 Erreger identifiziert.

Sowohl die Anzahl der Proben als auch die Anzahl der Isolate vergrößerte sich mit jedem Jahr. Dabei blieb das Verhältnis zwischen isolierten Erregern und eingegangenen Proben in etwa konstant: In jedem Jahr wurde aus ungefähr jeder fünften Probe ein Pathogen isoliert (Tab. 3.1: Erregeranzucht/ Probenanzahl).

3.2 Probenart

Über die Hälfte (52 %) der eingegangenen Proben, von denen ein oder mehrere Keime isoliert wurden, waren Wund- und Abszessabstriche (Tab. 3.2). Zweithäufigste Probenart waren Blutkulturen (18,5 %, $n = 226$) und dritthäufigste Urinproben (12 %, $n = 147$).

Tabelle 3.1: Absolute Häufigkeiten von eingegangenen Proben und identifizierten Erregern.

Jahr	Probenanzahl	Anzahl der Isolate			Σ	Erregeranzucht/ Probenanzahl
		1.Halbj.	2.Halbj.			
2009	976	169	77 ¹	246	(174 / 976) = 18 %	
2010	1097	84 ¹	205	289	(240 / 1097) = 22 %	
2011	1693	217	191	408	(342 / 1693) = 20 %	
2012 ²	1078	280	–	280	(240 / 1078) = 22 %	

¹ Schließung des Labors von 25.12.2009 bis 15.03.2010 wegen eines Brandes

² bis 30.06.2012

$n = 149$). Dann folgten Vaginalabstriche (8 %, $n = 93$), Stuhlproben (6 %, $n = 71$), Urethralabstriche (1 %, $n = 12$) und Liquorproben (0,5 %, $n = 6$).

Tabelle 3.2: Häufigkeiten nach Probenart bezogen auf alle positiven Proben ($n = 1223$).

Probenart	n	[%]
Wund- und Abszessabstrich	635	52
Blutkultur	226	18,5
Urinprobe	149	12
Vaginalabstrich	93	8
Stuhlprobe	71	6
Urethralabstrich	12	1
Liquor	6	0,5
andere	31	2
Σ	1.223	100

3.3 Demographische Charakteristika

Die Einsenderscheine zu den Proben lieferten Informationen über das Alter und das Geschlecht der Patienten (Tab. 3.3). Der Altersmedian in der Pädiatrie betrug 2 Jahre und im CERMEL 2,1 Jahre. Bei den nicht-pädiatrischen Stationen lag er bei 34,3 Jahren.

Von der Inneren Medizin und der Ambulanz wurden deutlich mehr Proben von Frauen als von Männern eingesandt (60 %, $n = 56$ beziehungsweise 70 %, $n = 46$).

3.4 Probenhäufigkeiten

Die größte Anzahl an Erregern wurde aus Proben von der Pädiatrie ($n = 297$), dem CERMEL ($n = 392$) und der Chirurgie ($n = 314$) isoliert (Tab. 3.3).

Die sechs Haupttypen von bakteriellen Infektionen waren am ASH Blutstrom-, Haut-, Weichgewebe-, Harnwegs-, Ohr- und Wundinfektionen. Auf allen Stationen mit Ausnahme der Pädiatrie hatten Harnwegsinfektionen einen hohen Anteil. Der Anteil an Blutstrominfektionen war in der Pädiatrie (37 %) und der Inneren Medizin (59 %) besonders hoch. Besonders viele Erreger wurden in der Chirurgie von Abstrichen von Operationswundinfektionen und anderen Wundinfektionen (56 %) und im CERMEL aus Abstrichen von Otitiden (33 %) isoliert. Die drei häufigsten Infektionsarten in der Inneren Medizin und der Ambulanz waren identisch: Harnwegsinfektionen, Blutstrominfektionen und Vaginalinfektionen (Tab. 3.3).

Tabelle 3.3: Absolute Häufigkeiten von Infektionen und Antibiotikatherapie je Station¹

Station	Pädiatrie	[%]	n	CERMEI	[%]	n	Chirurgie	[%]	n
Probenanzahl <i>n</i>	297			392			314		
Geschlecht [F %] ²	51,2			47			48,7		
Alter ³ in Jahren	2 (0 - 15,3)			2,1 (0,03- 59)			34,7 (0,65 - 89,7)		
Infektion	1. Blutstrominfektion	37	110	1. Otitis	33	128	1. OP-Wundinfektion ⁴	39	123
	2. Gastroenteritis	16	49	2. Harnwegsinfektion	13	51	2. Wundinfektion	17	52
	3. Hautinfektion	11	33	3. Wundinfektion	13	51	3. Harnwegsinfektion	9	29

Station	Innere Medizin	[%]	n	Ambulanz	[%]	n
Probenanzahl <i>n</i>	101			66		
Geschlecht [F %] ²	59,6			69,7		
Alter ³ in Jahren	36,8 (3 - 78)			27 (0,4 - 81)		
Infektion	1. Blutstrominfektion	59	60	1. Vaginalinfektion	38	25
	2. Harnwegsinfektion	15	15	2. Harnwegsinfektion	27	18
	3. Vaginalinfektion	13	13	3. Blutstrominfektion	11	7

¹ Genannt werden der Reihenfolge nach die drei häufigsten Infektionen auf der jeweiligen Station

² F % = Anteil der Proben von Frauen bezogen auf alle eingegangenen Proben der jeweiligen Station

³ Angabe als Median (Spannweite)

⁴ OP-Wundinfektion = Operationswundinfektion

3.5 Infektionshäufigkeiten und Resistenzmuster

Im Folgenden werden – getrennt nach Stationen – die jeweils häufigsten Erreger und deren Resistenzmuster betrachtet. Dies soll eine Empfehlung für die individuelle empirische Antibiotikatherapie an jeder Station erlauben. Anschließend folgt eine Aufstellung über die am häufigsten verabreichten Antibiotika. Dies kann Aufschluss über die Effizienz und Berechtigung der bisherigen Antibiotikagabe geben.

3.5.1 Pädiatrie

Eine Übersicht der in diesem Kapitel angegebenen Daten findet sich im Anhang in der Tabelle 5.1 auf Seite 77.

Die häufigsten Infektionen in der Pädiatrie waren durch Enterobacteriaceae ausgelöste Blutstrominfektionen (37 %, $n = 110$) und Gastroenteritiden (16 %, $n = 49$), durch grampositive Kokken (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) bedingte Hautinfektionen (11 %, $n = 33$) und Abszesse (7 %, $n = 20$), sowie Harnwegsinfektionen (6 %, $n = 18$).

Der Haupterreger der Blutstrominfektionen war *Klebsiella pneumoniae* (19 %, $n = 21$). Andere häufige Erreger waren *Salmonella* sp. (10 %, $n = 11$) und *Pantoea agglomerans* (9 %, $n = 10$). Die *K. pneumoniae*-Isolate wiesen viele Antibiotikaresistenzen auf; 90 % der isolierten *K. pneumoniae* produzierten ESBL. Von allen getesteten Antibiotika zeigten die *K. pneumoniae*-Stämme die wenigsten Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin und Chloramphenicol (für beide Antibiotika 48 %). *Salmonella* sp. und *P. agglomerans* wiesen wenige Antibiotikaresistenzen auf, insbesondere gegenüber Amoxicillin, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Cotrimoxazol (jeweils unter 9 %). Unter den Salmonellen waren vier *Salmonella* Typhi-Isolate.

Als Erreger von Gastroenteritiden wurden *Shigella flexneri* (37 %, $n = 18$), weitere *Shigella* sp. (33 %, $n = 16$) und *Salmonella* sp. (8 %, $n = 4$) isoliert. Alle Keime waren empfindlich gegenüber Ceftriaxon, Gentamicin und Ciprofloxacin. Die Resistenzrate bei *Shigella* sp. gegenüber Cotrimoxazol, Ampicillin und Amoxicillin hingegen war stets hoch (jeweils über 60 %). Unter den Erregerisolaten der Gastroenteritiden fanden sich keine ESBL-produzierenden Stämme. Unter den Salmonellen waren keine *Salmonella* Typhi-Isolate.

Hauptverantwortlich für Harnwegsinfektionen waren *Escherichia coli* (56 %, $n = 10$) und *Klebsiella* sp. (22 %, $n = 4$). Dabei zeigten die isolierten *E. coli*-Stämme eine hohe Resistenzrate gegenüber Ampicillin (100 %) und Cotrimoxazol (90 %). Die Hälfte ($n = 2$) der *Klebsiella* sp. waren ESBL-produzierende Stämme. Alle Klebsiellen waren empfindlich gegenüber Ciprofloxacin.

Die Haupterreger für Hautinfektionen waren *S. aureus* (76 %, $n = 25$) und *S. pyogenes* (24 %, $n = 8$). Für Abszesse war *S. aureus* mit Abstand der am häufigsten isolierte Keim (80 %, $n = 16$). Die sowohl bei Hautinfektionen als auch bei Abszessen isolierten *S. aureus*-Stämme zeigten keine Resistenzen gegenüber Chloramphenicol und Clindamycin. Mit unter 10 % war die Resistenzrate gegenüber Gentamicin, Erythromycin und Cotrimoxazol ebenfalls gering. Viele Resistenzen wiesen sie gegenüber Penicillin (über 94 %) und Tetracyclin (über 50 %) auf. Unter den Isolaten der Hautinfektionen waren keine Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA).

Die *S. pyogenes*-Isolate zeigten eine hohe Resistenzrate gegenüber Cotrimoxazol und Tetracyclin (jeweils 67 %). Alle *S. pyogenes* waren sensibel gegenüber Penicillin, Cefoxitin, Ampicillin und Erythromycin.

Von den 110 Patienten mit Blutstrominfektion wurden 53 % ($n = 58$) bereits zum Zeitpunkt der Probenentnahme mit einem Antibiotikum behandelt (Tab. 3.4). An erster Stelle standen hier Ampicillin und Amoxicillin (38 %), gefolgt von Gentamicin (32 %) und Ceftriaxon (24 %). Von den Patienten mit Gastroenteritis wurde etwa die Hälfte vor der Probenentnahme bereits mit einem Antibiotikum behandelt (51 %, $n = 25$). Dies war zu 50 % Ciprofloxacin und zu je 21 % Metronidazol oder Cotrimoxazol. Von den Patienten mit Hautinfektion oder Abszess wurden 28 % ($n = 15$) vorbehandelt. In 80 % der Fälle wurde Cloxacillin oder Flucloxacillin verabreicht.

Tabelle 3.4: Antibiotikagabe in der Pädiatrie

Blutstrominfektion ($n = 110$)			
ohne Vorbehandlung:	52 Pat. ¹ (47%)		
mit Vorbehandlung ² :	58 Pat. (53%):	1. AMP/AMX:	22 Pat. (38%)
		2. GEN:	19 Pat. (32%)
		3. CRO:	14 Pat. (24%)
Gastroenteritis ($n = 49$)			
ohne Vorbehandlung:	25 Pat. (51%)		
mit Vorbehandlung ² :	24 Pat. (49%):	1. CIP:	12 Pat. (50%)
		2. MTR:	5 Pat. (21%)
		3. SXT:	5 Pat. (21%)
Hautinfektion & Abszess ($n = 53$)			
ohne Vorbehandlung:	38 Pat. (72%)		
mit Vorbehandlung ² :	15 Pat. (28%):	1. CLX/FLC:	12 Pat. (80%)
Harnwegsinfektion ($n = 18$)			
ohne Vorbehandlung:	11 Pat. (61%)		
mit Vorbehandlung ² :	7 Pat. (39%):	1. SXT:	3 Pat. (43%)

¹ Pat. = Patient

² Folgende Erklärung gilt auch für die weiteren Tabellen dieses Kapitels mit dem Titel „Antibiotikagabe“ (Tab. 3.5, Tab. 3.6 und Tab. 3.7):

In den Tabellen „Antibiotikagabe“ werden nicht alle Antibiotika, sondern nur die am häufigsten verabreichten aufgeführt. Dies erklärt, warum sich die Prozentangaben in der rechten Spalte meist nicht zu hundert Prozent addieren lassen.

In den Fällen, in denen bei der Addition der Prozentangaben hundert Prozent überschritten werden, handelt es sich um Mehrfachtherapien. Ein Patient, der zwei Antibiotika erhielt, wird in dieser Tabelle als zwei Patienten gezählt. Dieses Vorgehen war unumgänglich, um die Menge an Informationen zu bündeln. Die Auswertung der Ergebnisse wurde dadurch nicht eingeschränkt.

3.5.2 Forschungslabor (CERMEL)

Eine Übersicht der in diesem Kapitel angegebenen Daten findet sich im Anhang in der Tabelle 5.2 auf Seite 79.

Die häufigsten Infektionen im CERMEL waren Otitiden (33 %, $n = 128$), Harnwegsinfektionen (13 %, $n = 51$), Wundinfektionen (13 %, $n = 51$) und Hautinfektionen (12 %, $n = 47$).

Die Haupterreger der Otitiden waren *Pseudomonas* sp. (24 %, $n = 31$), gefolgt von *S. aureus* (20 %, $n = 25$), *Streptococcus* sp. (11 %, $n = 14$) und *Proteus* sp. (10 %, $n = 13$). Fast die Hälfte der Pseudomonaden waren *Pseudomonas aeruginosa* (45 %, $n = 14$). Ein Großteil der Pseudomonaden wies eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol (83 %) auf. Fast alle Pseudomonaden waren sensibel gegenüber Ciprofloxacin (3 %), Ceftazidim (0 %) und Piperazillin/Tazobactam (0 %). Die *S. aureus*-Isolate zeigten eine hohe Sensibilität gegenüber Gentamicin (9 %), Clindamycin (0 %) und Chloramphenicol (0 %). Jeder fünfte *S. aureus* war ein MRSA (Cefoxitinresistenz 20%). Alle Streptokokken waren gegenüber Penicillin und Ampicillin sensibel. Von den isolierten *Proteus* sp. waren weniger als ein Drittel gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Ceftriaxon resistent (jeweils unter 31 %).

Der häufigste Erreger der Harnwegsinfektionen war *E. coli* (43 %, $n = 22$). Die weiteren Erreger waren sehr heterogen, jedoch hauptsächlich Enterobakterien (37 %, $n = 19$). Die häufigsten Resistenzen der *E. coli*-Isolate lagen gegenüber Cotrimoxazol (81 %) vor. Wenige Resistenzen zeigten die Stämme gegenüber Ceftriaxon und Gentamicin (für beide Antibiotika 5 %). Unter den *E. coli* war ein einziger ESBL-produzierender Stamm.

Als Erreger von Wund- und Hautinfektionen wurden hauptsächlich *S. aureus* (59 % ($n = 30$) der Wundinfektionen und 68 % ($n = 32$) der Hautinfektionen) und *S. pyogenes* (29 % ($n = 15$) der Wundinfektionen und 26 % ($n = 12$) der Hautinfektionen) isoliert. Die Penicillinresistenz der *S. aureus*-Isolate lag bei über 90 %. Unter den *S. pyogenes*-Stämmen wurde bei den Isolaten der Hautinfektionen eine Resistenzhäufigkeit gegenüber Penicillin von 17 % gefunden. Unter den Isolaten der Hautinfektionen lagen bei beiden Erreger keine Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin, Chloramphenicol und Clindamycin vor. Es wurden keine Methicillin-resistente *S. aureus* gefunden.

Im CERMEL erhielten nur 15 % ($n = 19$) der Patienten mit Otitis zum Zeitpunkt der Probenentnahme bereits eine Antibiotikatherapie (Tab. 3.5). Diese bestand vor allem aus Amoxicillin (37 % / $n = 7$) oder Erythromycin (21 %, $n = 4$). Von den Patienten mit Haut- oder Wundinfektion wurden 48 % ($n = 13$) mit Cloxacillin oder Flucloxacillin und 41 % ($n = 11$) mit Erythromycin behandelt.

Tabelle 3.5: Antibiotikagabe im CERMEL

Otitis ($n = 128$)			
ohne Vorbehandlung:	109 Pat. (85 %)		
mit Vorbehandlung:	19 Pat. (15 %):	1. AMX:	7 Pat. (37 %)
		2. ERY:	4 Pat. (21 %)
Haut- und Wundinfektionen ($n = 98$)			
ohne Vorbehandlung:	71 Pat. (72 %)		
mit Vorbehandlung:	27 Pat. (28 %):	1. CLX/FLC:	13 Pat. (48 %)
		2. ERY:	11 Pat. (41 %)

3.5.3 Chirurgie

Eine Übersicht der in diesem Kapitel angegebenen Daten findet sich im Anhang in der Tabelle 5.3 auf Seite 81.

Die häufigsten Infektionen in der Chirurgie stellten postoperative Wundinfektionen dar (39 %, $n = 123$), gefolgt von ambulant erworbenen Wundinfektionen (17 %, $n = 52$) und Harnwegsinfektionen (9 %, $n = 29$).

Bei den Operationswundinfektionen war der am häufigsten isolierte Erreger *S. aureus* (31 %, $n = 38$). Weitere häufige Erreger waren *E. coli* (14 %, $n = 18$) und *Pseudomonas* sp. (10 %, $n = 12$). Die isolierten *S. aureus*-Stämme wiesen eine hohe Resistenzlage gegenüber Penicillin (95 %) auf. Ansonsten lagen wenige Resistenzen gegenüber den meisten getesteten Antibiotika vor (Gentamicin, Ciprofloxacin, Chloramphenicol, Clindamycin und Cotrimoxazol alle < 10 %). Unter den *S. aureus*-Isolaten wurden drei MRSA gefunden (Cefoxitinresistenz 8 %). Bei den *E. coli* fanden sich die wenigsten Antibiotikaresistenzen gegenüber Ceftriaxon und Ciprofloxacin (für beide Antibiotika 23 %). Jedes fünfte *E. coli*-Isolat war ein ESBL-Produzent (22 %, $n = 4$). Drei Viertel der bei den Operationswundinfektionen isolierten Pseudomonaden waren *P. aeruginosa* (75 %, $n = 9$). Gegenüber Gentamicin lagen bei nur 25 % der Isolate eine Resistenz vor. Gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin waren alle *Pseudomonas*-Stämme sensibel.

Bei den ambulant erworbenen Wundinfektionen war ebenfalls *S. aureus* der am häufigsten isolierte Erreger (23 %, $n = 12$), gefolgt von *Pseudomonas* sp. (23 %, $n = 12$) und *Proteus* sp. (14 %, $n = 7$). Alle *S. aureus*-Stämme waren sensibel gegenüber Gentamicin und Clindamycin und resistent gegenüber Penicillin. Vier

Stämme hatten eine Methicillinresistenz (30%). Über die Hälfte der Pseudomonaden waren *P. aeruginosa* (58%, $n = 7$). Von den *Pseudomonas* sp. waren alle Isolate sensibel gegenüber Piperazillin/Tazobactam und Ceftazidim. Ein Viertel der Stämme zeigte eine Resistenz gegenüber Gentamicin (25%) oder Chloramphenicol (25%). Bei den *Proteus* sp. lagen wenige Resistenzen gegenüber den Antibiotika Amoxicillin, Ceftriaxon und Gentamicin vor (jeweils 15%). Alle *Proteus*-Isolate waren gegenüber Ciprofloxacin sensibel.

Von den häufigsten Erregern der Harnwegsinfektionen, *E. coli* (31%, $n = 9$), waren vier Stämme (44%) ESBL-Produzenten. Etwa die Hälfte der *E. coli* war resistent gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (56%), Ceftriaxon (44%), Gentamicin (44%) und Ciprofloxacin (44%).

Tabelle 3.6: Antibiotikagabe in der Chirurgie

(Operations-)Wundinfektionen ($n = 151$)			
ohne Vorbehandlung:	74 Pat. (49%)		
mit Vorbehandlung:	77 Pat. (51%):	1. AMP/AMX:	36 Pat. (47%)
		2. CLX/FLC:	21 Pat. (27%)
		3. MTR:	13 Pat. (17%)

Auf der chirurgischen Station waren die am häufigsten verabreichten Antibiotika bei Wundinfektionen und Operationswundinfektionen Ampicillin oder Amoxicillin (47%, $n = 36$), Cloxacillin oder Flucloxacillin (27%, $n = 21$) und Metronidazol (17%, $n = 13$) (Tab. 3.6).

3.5.4 Innere Medizin

Eine Übersicht der in diesem Kapitel angegebenen Daten findet sich im Anhang in der Tabelle 5.4 auf Seite 82.

In der Inneren Medizin überwogen Blutstrominfektionen (59 %, $n = 60$). Es folgten Harnwegsinfektionen (15 %, $n = 15$) und Vaginalinfektionen (13 %, $n = 13$).

Haupterreger der Blutstrominfektionen war *S. aureus* (25 %, $n = 15$), gefolgt von *Salmonella* sp. (18 %, $n = 11$) und *Streptococcus pneumoniae* (17 %, $n = 10$). Unter den Salmonellen waren sechs *Salmonella* Typhi-Isolate. Alle *S. aureus*-Stämme waren sensibel gegenüber Gentamicin, Chloramphenicol und Clindamycin. Die Resistenz gegenüber Penicillin lag bei 93 %. Es wurden ausschließlich Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA-Isolate) isoliert. Alle *Salmonella* sp. zeigten sich gegenüber den getesteten Antibiotika Gentamicin, Ciprofloxacin und Cotrimoxazol sensibel. Bei den *S. pneumoniae*-Stämmen lagen keine Resistenzen gegenüber Cefoxitin und Erythromycin vor.

Von den Patienten mit Harnwegsinfektion wurde aus einem Viertel der Urinproben *E. coli* (27 %, $n = 4$) isoliert. Alle Isolate waren resistent gegen Cotrimoxazol. Die Ampicillin- und Amoxicillinresistenz lag bei 75 %, die Ciprofloxacinresistenz bei 25 %. Gegen Ceftriaxon und Gentamicin lagen keine Resistenzen vor.

Bei einem Großteil der Vaginalabstriche wurde eine Kolonisierung mit Streptokokken der Lancefield-Gruppe B (54 %, $n = 7$) festgestellt. Diese waren stets sensibel gegenüber Ampicillin, Ceftriaxon und Chloramphenicol. Die häufigste Resistenz zeigte sich gegenüber Erythromycin und lag bei 14 %.

Von den 60 Patienten mit Blutstrominfektion wurden 55 % ($n = 33$) zum Zeitpunkt der Probenentnahme nicht mit einem Antibiotikum behandelt (Tab. 3.7). Von

den übrigen 45 % ($n = 27$) bekamen über die Hälfte Cotrimoxazol, oft in Kombination mit Ampicillin oder Amoxicillin. Dritthäufigstes Antibiotikum war Ciprofloxacin.

Tabelle 3.7: Antibiotikagabe in der Inneren Medizin

Blutstrominfektionen ($n = 60$)			
ohne Vorbehandlung:	33 Pat. (55 %)		
mit Vorbehandlung:	27 Pat. (45 %):	1. SXT:	14 Pat. (52 %)
		2. AMP/AMX:	12 Pat. (44 %)
		3. CIP:	6 Pat. (22 %)

3.5.5 Ambulanz

Eine Übersicht der in diesem Kapitel angegebenen Daten findet sich im Anhang in der Tabelle 5.5 auf Seite 83.

Aus der Ambulanz liegen Informationen über Vaginalkolonisierungen (38 %, $n = 25$) und Harnwegsinfektionen (27 %, $n = 18$) vor.

Wie schon bei den Proben aus der Inneren Medizin wurden von den Vaginalabstrichen hauptsächlich Streptokokken der Lancefield-Gruppe B (40 %, $n = 10$) isoliert. Zweithäufigstes Isolat war *S. aureus* (28 %, $n = 7$). Alle *Streptococcus*-Stämme waren sensibel gegenüber Ceftriaxon. Im Unterschied zur Inneren Medizin zeigte jedes fünfte *Streptococcus agalactiae*-Isolat eine Resistenz gegen Chloramphenicol (20 %). Von den *S. aureus*-Isolaten wurden zwei Stämme als MRSA identifiziert. Dies erklärt die Cefoxitinresistenz von 14 %. Wie in den meisten vorangegangenen Analysen waren alle *S. aureus*-Isolate gegenüber Penicillin resistent. Gegenüber Clindamycin und Cotrimoxazol waren je 43 %, gegenüber Erythromycin 29 % und gegenüber Gentamicin 14 % der Stämme resistent.

Die Harnwegsinfektionen wurden zur Hälfte (50 %, $n = 9$) von *E. coli* ausgelöst, wovon ein Stamm ESBL-Bildner war (11 %). Alle Isolate wiesen eine Ampicillin- und keines eine Gentamicinresistenz auf. Gegen Amoxicillin und Cotrimoxazol waren 78 % der *E. coli* resistent.

In der Ambulanz wurden nur acht von 66 Patienten zum Zeitpunkt der Probenentnahme bereits mit Antibiotika behandelt. Aufgrund dieser geringen Anzahl an Daten ist eine nähere Analyse der bisherigen Antibiose nicht sinnvoll.

3.6 MRSA

Im Beobachtungszeitraum wurden über alle Stationen verteilt bei den verschiedenen Infektionsarten von 303 Proben *S. aureus* isoliert (Tab. 3.8). Davon waren 13 Isolate (4 %) Methicillin-resistente Stämme (MRSA). Die meisten MRSA wurden von (Operations-)Wundinfektionen von der Chirurgie isoliert (53 %, $n = 7$), gefolgt von Abstrichen von eitrigen Otitiden vom CERMEL (39 %, $n = 5$). Ein Isolat kam von einem Patienten mit einem Abszess aus der Pädiatrie (8 %, $n = 1$). Die MRSA-Stämme wiesen im Vergleich zu den anderen *S. aureus*-Isolaten eine deutlich höhere Resistenz gegenüber Erythromycin (83 % gegenüber 13 %) auf. Mäßig erhöht war die Resistenz der MRSA-Stämme gegenüber Ciprofloxacin (20 % gegenüber 7 %), Clindamycin (22 % gegenüber 1,5 %) und Cotrimoxazol (27 % gegenüber 7 %).

Tabelle 3.8: Resistenzhäufigkeiten von *S. aureus*- und MRSA-Isolaten in [%]

	<i>S. aureus</i>	MRSA
<i>n</i>	290	13
PEN	93	100
FOX	0	100
GEN	1	8
CIP	7	20
CHL	0	NA
CLI	1,5	22
ERY	13	83
SXT	7	27
TCY	63	nicht getestet

3.7 ESBL

Im Beobachtungszeitraum wurden 689 Enterobacteriaceae isoliert. Davon wurden 87 (13%) Isolate als „Extended-Spectrum Beta-Lactamase“- (ESBL) produzierende Stämme identifiziert. Im Vergleich der Stationen untereinander war der Anteil von ESBL-Produzenten an allen gramnegativen Erregern am höchsten in der Pädiatrie (22%, $n = 40$), gefolgt von der Chirurgie (15%, $n = 26$) und der Inneren Medizin (11%, $n = 6$) (Tab. 3.9).

Tabelle 3.9: ESBL-Isolate ($n = 87$) nach Station

Station	Pädiatrie	Chirurgie	Innere Medizin	CERMEL	Gynäkologie	Ambulanz	Σ
n (GN) ¹	186	179	56	196	33	39	689
n (ESBL)	40	26	6	9	1	5	87
[%] $\frac{ESBL}{GN}$ ²	22	15	11	7	3	13	13

¹ GN = Anzahl der gramnegativen Isolate je Station

² $\frac{ESBL}{GN}$ = Anteil der ESBL-Produzenten an allen gramnegativen Erregern je Station

Aufgeschlüsselt nach der Probenart war der Anteil von ESBL-Produzenten an allen gramnegativen Erregern am höchsten in Blutkulturen (27%, $n = 39$), gefolgt von Urinproben (14%, $n = 18$) und Abstrichen (8%, $n = 24$) (Tab. 3.10).

Von allen *K. pneumoniae*, die in der Datenbank erfasst sind, waren über die Hälfte ESBL-Produzenten (52%, $n = 48$) (Tab. 3.11). Der Anteil an *E. coli*, die als ESBL eingestuft wurden, betrug 14% ($n = 18$). Unter den *Enterobacter cloacae* waren 39% ESBL-Produzenten. Insgesamt waren 13% ($n = 87$) der Enterobakterien ESBL-produzierende Stämme (Tab. 3.11).

Tabelle 3.10: ESBL-Isolate ($n = 87$) nach Probenart

Probenart	Blutkultur	Urinprobe	Abstrich	andere	Σ
n (GN) ¹	147	128	286	128	689
n (ESBL)	39	18	24	6	87
[%] $\frac{ESBL}{GN}$ ²	27	14	8	5	13

¹ GN = Anzahl der gramnegativen Isolate je Probenart

² $\frac{ESBL}{GN}$ = Anteil der ESBL-Produzenten an allen gramnegativen Erregern je Probenart

Tabelle 3.11: Anteil von ESBL-produzierenden Isolaten an den Spezies

Spezies	Gesamtanzahl der Isolate	Anzahl an ESBL	ESBL/ Gesamtanzahl
<i>K. pneumoniae</i>	92	48	52 %
<i>E. coli</i>	125	18	14 %
<i>E. cloacae</i>	18	7	39 %
weitere Enterobacteriaceae	454	14	3 %
alle Enterobacteriaceae	689	87	13 %

Erwartungsgemäß waren alle ESBL-produzierenden Stämme gegen das Cephalosporin der dritten Generation Ceftriaxon resistent. Gegenüber Ampicillin und dem Kombinationspräparat Cotrimoxazol waren ebenfalls fast alle Stämme resistent (Tab. 3.12). Unter den *K. pneumoniae*-Isolaten wurde die geringste Resistenz mit 48 % gegenüber Ciprofloxacin getestet. Von den Isolaten waren 93 % gegen Gentamicin resistent, 77 % gegen Amoxicillin/Clavulansäure und 76 % gegen Chloramphenicol. Die geringste Resistenz der *E. coli*-Stämme wurde mit 50 % gegen Gentamicin entdeckt. Gegen Ciprofloxacin waren 83 % der Stämme resistent. Eine Chloramphenicolresistenz lag bei 64 % und eine Amoxicillin/Clavulansäure-Resistenz bei 72 % der *E. coli* vor. Aufgrund der zu geringen Probenanzahl von sieben *Enterobacter cloacae*-Isolaten wurden diese nicht in der Resistenztafel aufgeführt.

Tabelle 3.12: Resistenzhäufigkeiten der ESBL-produzierenden *K. pneumoniae* und *E. coli* in [%]

	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
<i>n</i>	48	18
AMP	100	100
CRO	100	100
GEN	93	50
CIP	48	83
CHL	76	64
SXT	96	100

4 Diskussion

4.1 Bewertung der Resistenzlage am Albert-Schweitzer-Hospital

Diese Arbeit hatte zum Ziel, retrospektiv das Erregerspektrum der bakterienbedingten Infektionskrankheiten am Albert-Schweitzer-Hospital (ASH) in Lambaréné, Gabun, zu erfassen und zu bewerten. Weiterhin wurden die Resistenzmuster der häufigsten Erreger analysiert. Auf dieser Grundlage können Empfehlungen für eine evidenzbasierte Antibiotikatherapie ausgesprochen werden.

4.1.1 Bewertung der Resistenzlage in der Pädiatrie

Bewertung der Blutstrominfektionen

Das Erregerspektrum der Blutstrominfektionen war in der Pädiatrie sehr heterogen. Die drei häufigsten Spezies machten weniger als 50 % der Isolate aus (Tab. 5.1/S. 77). Die Haupterreger waren verschiedene Enterobacteriaceae: *Klebsiella pneumoniae* (19 %, $n = 21$), *Salmonella* sp. (10 %, $n = 11$) und *Pantoea agglomerans* (10 %, $n = 9$). Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von den Resultaten einer großen

Metaanalyse über Blutstrominfektionen in Subsahara-Afrika und einer Studie aus Ghana: Gemäß der Metaanalyse waren die am häufigsten isolierten Pathogene bei Blutstrominfektionen von Kindern *Streptococcus pneumoniae* (23 %) und *Salmonella* Enterica (21 %); in der Studie aus Ghana machte den größten Anteil der Isolate mit 69 % *Salmonella* Enterica aus [26, 70]. In Tansania wurde unter Neugeborenen im Alter von 0 bis 28 Tagen mit Sepsis *S. aureus* als Haupterreger (37 %, $n=27$) gefunden [50]. Zweithäufigstes Isolat waren Klebsiellen (30 %, $n = 22$) [50]. Ein Grund für das veränderte Erregerspektrum am ASH könnte eine Selektion aufgrund der Prämedikation durch Cotrimoxazol oder Ciprofloxacin sein. Die Resistenzrate von *Salmonella* Enterica war für diese Antibiotika gering (9 % für Cotrimoxazol und 0 % für Ciprofloxacin). Möglicherweise wurde ein Teil der Blutstrominfektionen mit *Salmonella* Enterica durch die vorangegangene Therapie erfolgreich behandelt und war somit nicht mehr detektierbar.

Unter den Haupterregern der Bakteriämien in der Pädiatrie des ASH, *K. pneumoniae*, fällt ein hoher Anteil (90 %, $n = 19$) an ESBL-produzierenden Stämmen auf. Dieser Anteil ist ungewöhnlich hoch, wie ein Vergleich zu einer prospektiven Studie über pädiatrische Blutstrominfektionen in Tansania zeigt, bei der nur 17 % ($n = 9$) der isolierten *Klebsiella* sp. ESBL-Produzenten waren [6, 7]. Auf die beunruhigend hohe Rate an ESBL-produzierenden Stämmen wird an anderer Stelle gesondert eingegangen (Kap. 4.1.5/S. 63).

Die zweithäufigste Erregergruppe der Bakteriämien, *Salmonella* sp., zeigte eine Resistenzrate von weniger als 9 % gegenüber allen getesteten Antibiotika außer Gentamicin, gegen das 27 % der Stämme resistent waren. Die drei *Salmonella*

Typhi-Isolate waren gegenüber allen getesteten Antibiotika sensibel. Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von den Resultaten einer Studie aus der Demokratischen Republik Kongo, bei der 30 % ($n = 61$) der *Salmonella* Typhi-Isolaten aus Blutkulturen eine Mehrfachresistenz für die „first-line“ Antibiotika Ampicillin und Chloramphenicol hatten und 15 % eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin aufwiesen [45]. Auch wenn eine derartige Resistenzlage wie in der vorliegenden Studie im Kongo noch nicht am ASH nachgewiesen wurde, müssen mögliche Resistenzentwicklungen auch in Zukunft überwacht werden. Wegen der Gefahr einer Übertragung von Resistenzmechanismen aus geographisch nahe liegenden Gebieten wie dem Kongo sind solche Ergebnisse für das ASH alarmierend.

Die Möglichkeiten der Antibiotikatherapie der Blutstrominfektionen in der Pädiatrie wurden aufgrund der hohen Rate an ESBL-produzierenden Stämmen erheblich eingeschränkt, denn es bestanden bei diesen Stämmen neben den erwarteten Parallelresistenzen für Ampicillin (100 %), Amoxicillin/Clavulansäure (93 %) und Ceftriaxon (100 %) zusätzliche Resistenzen gegenüber Gentamicin (92 %), Cotrimoxazol (100 %) und Ciprofloxacin (50 %) (eigene Angaben aus der Datenbank). Doch auch bei den nicht-ESBL-produzierenden Stämmen ist aufgrund einer erhöhten Resistenzlage die Antibiotikaauswahl eingeschränkt: Resistenzen unter 15 % lagen nur für Gentamicin (15 %) und Ciprofloxacin (9 %) vor (eigene Angaben aus der Datenbank).

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) macht zur parenteralen Therapie der Sepsis bei Kindern über drei Monaten zwei Vorschläge: Als Mittel der Wahl nennt sie ein Cephalosporin der Gruppe 3 oder 4 in Kombination mit Ampicillin oder als Alternative ein Cephalosporin der Gruppe 2 in Kombination mit einem Aminoglykosid [81].

Aufgrund der relativ hohen Resistenzlage gegenüber Ampicillin wäre am ASH die von der PEG ausgeschriebene Alternative zu empfehlen. Gegen diese Kombination (Gentamicin und Ceftriaxon) waren am ASH 18 % ($n = 20$) der Erreger resistent (eigene Angaben aus der Datenbank). Eine niedrigere Resistenzrate von 9 % ($n = 10$) lag für die Kombination aus Ceftriaxon und Ciprofloxacin vor.

Eine adäquate Therapie bei dieser Infektionsart ist insbesondere deswegen wichtig, weil die Letalität von Kindern mit Bakteriämien in Afrika weiterhin hoch ist [5]. Eine weitere Gefahr besteht in der Verwechslung von Blutstrominfektionen mit Malaria aufgrund der ähnlichen Fiebersymptomatik. Dadurch kann es zu einer inadäquaten Versorgung von nicht durch Malaria verursachten Blutstrominfektionen kommen, was die Mortalitätsraten weiter steigert [71]. Möglicherweise ist eine schwere (zerebrale) Malaria wegen ihrer Pathophysiologie (Immunsuppression und Hämolyse) sogar ein prädisponierender Faktor für eine bakterielle Blutstrominfektion [69]. Es wird diskutiert, bei begründetem Verdacht auf Malaria in jedem Fall auch eine antibakterielle Therapie zu beginnen [71].

Bewertung der Gastroenteritiden

Die häufigsten Erreger von Gastroenteritiden waren am ASH Salmonellen und Shigellen (zusammen 78 %, $n = 38$) (Tab. 5.1/S. 77). In anderen Ländern wie in Kenia wurden pathogene *E. coli* als Haupterreger (63 %/ $n = 13$) gefunden [73]. Die pathogenen *E. coli* konnten erst durch molekularbiologische Methoden (PCR, ELISA) von nicht-pathogenen, zur physiologischen Darmflora gehörenden *E. coli*, unterschieden werden. Weil aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten am ASH die PCR und ELISA bislang nicht in die Routinediagnostik aufgenommen werden

konnten, wurden pathogene *E. coli* als Erreger der Gastroenteritis nicht in die Untersuchung aufgenommen. Insofern kann die Relevanz der Gastroenteritiden durch pathogene *E. coli* in dieser Studie nicht angegeben werden. Interne Vergleichsuntersuchungen haben gezeigt, dass *E. coli*, die mit der Serumagglutination in Lambaréné als „enteropathogen“ identifiziert wurden, nicht mittels PCR-Analysen in Münster bestätigt werden konnten (persönliche Mitteilung, Dr. med. F. Schaumburg).

Die Resistenzlage der Shigellen und Salmonellen des ASH ähnelte derjenigen von Isolaten aus anderen Ländern wie beispielsweise Kenia: Sowohl am ASH als auch in Kenia waren über 60 % der Shigellen gegen Ampicillin und/oder Cotrimoxazol resistent [73]. Eine Ceftriaxon-, Gentamicin- oder Ciprofloxacinresistenz lag an beiden Orten sowohl für *Shigella* sp. als auch für *Salmonella* sp. nie oder sehr selten ($\leq 9\%$) vor. Unter den Salmonellen waren keine *Salmonella* Typhi.

Eine Antibiotikatherapie wird bei der unkomplizierten Gastroenteritis nicht empfohlen [27,37,64]. Gründe dafür sind die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, das Risiko von Superinfektionen wegen der Zerstörung der physiologischen Darmflora und die Gefahr der Entwicklung von Multiresistenzen [27]. Insbesondere der Einsatz von Fluorchinolonen in der Therapie von Gastroenteritiden kann zur Freisetzung von Shiga-Toxin bei EHEC und Shigellen führen und mit Komplikationen bis zum hämolytisch-urämischem Syndrom einhergehen [97]. Weiterhin zeigten Sirinavin *et al.* in einem Übersichtsartikel über salmonellenbedingte intestinale Infektionen, dass die Rate an Dauerausscheidern von Salmonellen in Patientengruppen, die mit einem Antibiotikum behandelt wurden (insbesondere mit einem Fluorchinolon), größer war als in denen, die kein Antibiotikum erhielten [85]. Außerdem kann

eine Antibiotikatherapie die Resistenzentwicklung unter gastrointestinalen Pathogenen beschleunigen [85]. Asymptomatische Träger von gastrointestinalen Pathogenen stellen eine gefährliche Infektionsquelle dar. Somit sollte die Behandlung einer unkomplizierten Gastroenteritis symptomorientiert erfolgen. Der wichtigste Aspekt ist hierbei die orale Rehydratation [27, 37, 64]. Dies ist eine einfache, kostengünstige und adäquate Therapie und kann auch in ressourcenarmen Ländern ohne großen Aufwand eingesetzt werden.

In den Industriestaaten wird nur bei wenigen Arten der Durchfallerkrankung die Gabe von Antibiotika empfohlen. Dazu zählt die Reisediarrhoe, für deren Behandlung von manchen Fachgesellschaften bei Erwachsenen zur Gabe von Fluorchinolonen und bei Kindern zu Cotrimoxazol geraten wird [27]. In Entwicklungsländern wird für die Behandlung einer komplizierten Gastroenteritis bei Kindern erregerabhängig ein Cephalosporin der dritten Generation bei einer Infektion mit nichttyphösen Salmonellen, ein Makrolid bei einer Shigelleninfektion oder sogar ein Fluorchinolon bei nichttyphösen Salmonellen und Shigellen vorgeschlagen [64]. In der Pädiatrie des ASH wurde ein Viertel der Patienten mit Gastroenteritis zum Zeitpunkt der Probenanalyse mit dem Fluorchinolon Ciprofloxacin behandelt (Tab. 3.4/S. 37). Die Erreger der Gastroenteritiden waren zwar zum allergrößten Anteil gegenüber Ciprofloxacin sensibel, jedoch konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine ebenso effektive Therapie die Gabe eines Cephalosporins der dritten Generation in Kombination mit Gentamicin gewesen wäre. Für diese Antibiotika wird das Risiko von gefährlichen Nebenwirkungen geringer eingeschätzt als für Fluorchinolone. Diese sind in Deutschland aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere wegen der Gefahr von irreversiblen Knorpelschäden [81], für Kinder unter 16 Jahren nicht zugelassen.

Bewertung der Hautinfektionen und Abszesse

Die isolierten Erreger der Hautinfektionen und Abszesse in der Pädiatrie waren ausschließlich *S. aureus* und *S. pyogenes* (Tab. 5.1/S. 77). Weil diese Erreger auch in anderen Stationen Hauptpathogene der Weichgewebeeinfektionen waren, wird ihnen ein gesondertes Kapitel gewidmet (Kap. 4.1.6/S. 68).

Bewertung der Harnwegsinfektionen

Der Haupterreger der Harnwegsinfektionen in der Pädiatrie des ASH war *E. coli* (Tab. 5.1/S. 77). Dieser ist auch in westlichen Ländern wie den USA eine Hauptursache von ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen [24]. Überraschend hoch war die Resistenzlage der *E. coli* gegenüber Cotrimoxazol (ASH: 90 %; USA: 20 %). Weiterhin waren am ASH alle *E. coli* gegenüber Ampicillin resistent (100 %), in den USA wies diese Resistenz nur jeder zweite *E. coli* auf (50 %). Die hohe Cotrimoxazolresistenz könnte darin begründet sein, dass dieses Antibiotikum das Mittel erster Wahl für Harnwegsinfektionen in der Pädiatrie des ASH war (Tab. 4.1/S. 71) und es dadurch zu einer Selektion der resistenten Stämme kam. Jedoch wurden in der Pädiatrie lediglich drei von achtzehn Patienten mit Harnwegsinfektion (17 %) mit Cotrimoxazol vorbehandelt (Tab. 3.4/S. 37). Wegen der hohen Cotrimoxazolresistenz erscheint eine Anpassung der Therapie nach den Ergebnissen dieser Arbeit notwendig. Am ASH hätte die Therapie mit einem Cephalosporin der dritten Generation bei 61 % der Patienten und die Behandlung mit Gentamicin bei 75 % der Patienten Erfolg gehabt (Tab. 5.1/S. 77). Über die Effektivität einer Behandlung mit einem Cephalosporin der zweiten Generation kann keine Aussage getroffen werden. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) empfiehlt zur kalkulierten initialen Therapie

einer unkomplizierten Harnwegsinfektion die Gabe eines Cephalosporins der zweiten oder dritten Generation [80].

4.1.2 Bewertung der Resistenzlage im Forschungslabor (CERMEL)

Auch wenn die Patienten des CERMEL (Tab. 5.2/S. 79) in der Altersstruktur denen der Pädiatrie ähnelten (Altersmedian im CERMEL 2,1 Jahre und in der Pädiatrie 2 Jahre; Tab. 3.3), waren die behandelten Infektionen sehr unterschiedlich. Das hängt damit zusammen, dass im CERMEL hauptsächlich ambulant gearbeitet wird und somit weniger hospitalisationsbedürftige Patienten behandelt werden als in der Pädiatrie.

Bewertung der Otitiden

Die meisten Probeneingänge aus dem CERMEL dienten der Diagnostik der Otitis (33 %, $n = 128$; Tab. 5.2/S. 79). Es ist zu beachten, dass bei der Einsendung der Proben weder ein Unterschied zwischen chronischer und akuter Otitis noch zwischen Otitis externa und media gemacht wurde. Das Erregerspektrum deutet darauf hin, dass unter den Otitiden im CERMEL sowohl Mittel- als auch Außenohrentzündungen und unter diesen sowohl akute als auch chronische Formen zu finden waren: In einem Drittel der Fälle wurden *Pseudomonas* sp. (24 %, $n = 31$) und *Proteus* sp. (10 %, $n = 13$) isoliert. Diese Erreger finden sich hauptsächlich in Außenohr- oder chronischen Mittelohrentzündungen [46, 81]. Ein weiteres Drittel der Isolate waren

S. aureus (20 %, $n = 25$) und *Streptococcus* sp. (11 %, $n = 14$). Diese sind – zusammen mit *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* – typische Erreger der akuten Mittelohrentzündung [31, 92].

Ein ähnliches Erregerspektrum wie am ASH mit *Pseudomonas* sp., *S. aureus* und *Proteus* sp. in über der Hälfte (71 %) der Proben fand sich in einer Studie aus dem klimatisch vergleichbaren Indien wieder [46]. An beiden Orten ähnelte sich auch die Resistenzlage der Haupterreger: Alle Pseudomonaden waren gegenüber Ceftazidim sensibel, etwa jeder fünfte Keim zeigte eine Gentamicinresistenz und die Resistenz der Pseudomonaden gegenüber Ciprofloxacin war unter 8 %. Fast alle *Proteus* sp. waren sowohl in der indischen Studie als auch am ASH nicht resistent gegenüber Ciprofloxacin (0 %) und Ceftriaxon (≤ 3 %). Unter den *S. aureus*-Isolaten war die Resistenz gegenüber Chloramphenicol in der Studie aus Indien auffällig höher als am ASH (100 % vs. 58 %). Alle Streptokokken waren sowohl in der indischen Studie als auch am ASH sensibel gegenüber Penicillin und Ampicillin.

Am CERMEL wurden die Otitiden mit Amoxicillin oder Erythromycin behandelt (Tab. 3.5/S. 39). Zu der Behandlung mit Erythromycin kann insbesondere deswegen nicht geraten werden, weil sie für ein Drittel der Erreger (*Pseudomonas* sp. oder *Proteus* sp.) nicht wirksam gewesen wäre und die Resistenz des zweithäufigsten Erregers, *S. aureus*, bei 46 % lag. Die PEG empfiehlt zur Behandlung der Otitis externa eine lokale antientzündliche Therapie. Bei schwereren Verläufen wird zur parenteralen Gabe der Cephalosporine Ceftazidim oder Cefepim in Kombination mit dem Aminoglykosid Tobramycin geraten [81]. Diese Antibiotikawahl ist vor allem auf die Therapie von *P. aeruginosa* abgestimmt und wird ebenso für die Behandlung der chronischen Otitis media empfohlen [81]. Die Behandlung mit Aminoglykosiden wie

Tobramycin in Kombination mit einem Chinolon oder einem Betalactamase-stabilen Betalactam-Antibiotikum kann nach den Ergebnissen dieser Arbeit empfohlen werden, weil eine Aminoglykosidresistenz bei nur 19% aller Erreger vorlag (getestet wurde Gentamicin) und dieses Antibiotikum somit zu den effektivsten bei dem getesteten Erregerspektrum zählte. Allerdings ist zu beachten, dass Aminoglykoside und die Cephalosporine Ceftazidim und Cefepim in diesen Fällen parenteral gegeben werden müssen. Diese Applikationsart ist in Versorgungsstellen wie dem CERMEL, das fast ausschließlich ambulant arbeitet, nur schwer möglich.

Die akute Otitis media hat eine hohe Selbstheilungsrate, sodass bei unkomplizierten Verläufen auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden kann [81]. Bei schweren Formen, Komplikationen, Koexistenz einer schweren Grundkrankheit und bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren sollte hingegen immer antibakteriell behandelt werden [81]. Hierzu empfiehlt die PEG ein orales Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor oder ein orales Cephalosporin [81].

Bewertung der Harnwegsinfektionen

Bei den Harnwegsinfektionen im CERMEL war wie auch in der Pädiatrie *E. coli* der Haupterreger (43%, $n = 22$; Tab. 5.2/S. 79). Es fiel auf, dass die Isolate aus dem CERMEL gegenüber allen getesteten Antibiotika weniger Resistenzen aufwiesen als in der Pädiatrie. Dazu zählen unter anderem eine geringere Resistenzentwicklung gegenüber Ceftriaxon (5% vs. 20%), Gentamicin (5% vs. 21%) und Cotrimoxazol (81% vs. 90%). Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte erneut die üblicherweise ambulante Behandlung im CERMEL mit in der Regel weniger komplizierten

Verläufen und somit weniger pathogenen Erregern als in der Pädiatrie sein. Weiterhin wurden die Erreger der Harnwegsinfektionen im CERMEL vermutlich ausschließlich ambulant erworben, während sich die Patienten in der Pädiatrie auch mit nosokomialen, resistenteren Erregern infiziert haben könnten.

Bewertung der Haut- und Wundinfektionen

Die isolierten Erreger der Haut- und Wundinfektionen im CERMEL waren – wie auch in der Pädiatrie – *S. aureus* und *S. pyogenes* (Tab. 5.2/S. 79). Sie werden als Hauptpathogene der Weichgewebeeinfektionen in einem gesonderten Kapitel behandelt (Kap. 4.1.6/S. 68).

4.1.3 Bewertung der Resistenzlage in der Chirurgie

Bewertung der Wundinfektionen

Den größten Anteil der Proben in der Chirurgie machten Abstriche von postoperativen Wundinfektionen ($n = 123$) und ambulant erworbenen Wundinfektionen ($n = 52$) aus (Tab. 5.3/S. 81). Der Haupterreger war *S. aureus* (31 % und 23 %), was für Wundinfektionen typisch ist [49, 66].

In Subsahara-Afrika wurden nur wenige und geographisch vereinzelte Studien über mikrobiologische Isolate von Wundinfektionen veröffentlicht. Dies erschwert die Bewertung des Erregerspektrums und des Resistenzmusters am ASH im geographischen Kontext. Ohalete *et al.* führten eine Studie in Nigeria durch, bei der jedoch Operationswundinfektionen und ambulant erworbene Infektionen nicht voneinander getrennt wurden [58]. Aus diesem Grund werden diese beiden Infektionsarten auch in dieser Arbeit gemeinsam betrachtet und als „Wundinfektion“ bezeichnet.

Die Erregerspektren von Wundinfektionen am ASH und in der Studie von Ohaleté *et al.* waren sich sehr ähnlich: Aus über der Hälfte der Infektionen wurden sowohl am ASH als auch in der nigerianischen Studie *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas* sp. oder *Proteus* sp. isoliert. Die Resistenzlage war in der nigerianischen Studie insbesondere für *S. aureus*, *E. coli* und *Proteus* sp. deutlich höher als am ASH: Alle *S. aureus*-Isolate in Nigeria waren resistent gegenüber Cotrimoxazol, wohingegen die Resistenzentwicklung am ASH bei 3 % lag. Fast alle in der nigerianischen Studie betrachteten *E. coli*-Isolate waren gegenüber Amoxicillin (96 %), Cotrimoxazol (100 %) und Chloramphenicol (100 %) resistent. Am ASH lag die Amoxicillinresistenz bei 56 %, die Cotrimoxazolresistenz bei 86 % und die Chloramphenicolresistenz bei 40 %. Die Gentamicinresistenzrate der Pseudomonaden war in der nigerianischen Studie mehr als doppelt so hoch wie am ASH (51 % vs. 25 %). Eine starke Resistenzentwicklung unter den Pseudomonadaceae ist unter anderem deswegen beunruhigend, weil diese Spezies in Südafrika als wichtiges Reservoir für multiresistenzvermittelnde Integrons und Betalactamase-vermittelte Resistenzen (*bla_{TEM}*) erkannt wurde [30].

Etwa die Hälfte der Patienten mit (Operations-)Wundinfektionen waren bei Probenentnahme bereits vorbehandelt (Tab. 3.6/S. 41). Häufigste Antibiotika waren Ampicillin und Amoxicillin/Clavulansäure (47 %, $n = 36$). Da gegen die Aminopenicilline bei den meisten Erregern dieser Infektionen hohe Resistenzen vorlagen, erscheint die Behandlung mit dieser Antibiotikagruppe nicht sinnvoll zu sein. An zweiter Stelle stand das „Staphylokokkenpenicillin“ Flucloxacillin (27 %, $n = 21$). Dies ist bei allen Methicillin-sensiblen Staphylokokken (MSSA) grundsätzlich wirksam. Bei 8 % der Patienten mit Operationswundinfektion und 30 % der Patienten mit den übrigen Wundinfektionen wäre diese Antibiose nicht effektiv gewesen, da ihre Wunde mit MRSA infiziert war. Laut PEG ist eine antibiotische Therapie der

postoperativen Wundinfektionen – abgesehen von perioperativ eingesetzten Antibiotika – nur in Ausnahmefällen und bei der Häufung von Risikofaktoren indiziert. In diesen Fällen werden ein Acylaminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor, ein Cephalosporin der Gruppe 3 oder ein Fluorchinolon der Gruppen 2, 3 oder 4 empfohlen. Diese Therapie wäre – bis auf die Acylaminopenicilline – auch am ASH sinnvoll gewesen [8]. In einem Übersichtsartikel über Präventionsmaßnahmen von Operationswundinfektionen in Subsahara-Afrika betonen die Autoren Aiken *et al.*, dass die Infektionsrate nach chirurgischen Eingriffen in Subsahara-Afrika durch eine präoperativ eingesetzte Antibiotikaphylaxe deutlich gesenkt werden könnte [1]. Weiterhin raten Aiken *et al.* zur alkoholbasierten Händedesinfektion der Chirurgen anstatt der bislang hauptsächlich praktizierten traditionellen Händewaschung mit Wasser und Seife.

Bewertung der Harnwegsinfektionen

Die Harnwegsinfektionen in der Chirurgie des ASH wiesen im Verhältnis zur geringen Probenanzahl ein sehr breites Erregerspektrum auf (sieben verschiedene Spezies in 29 Fällen; Tab. 5.3/S. 81). Weil etwa ein Viertel der Erreger ESBL-Produzenten waren (24 %, $n = 7$), waren die Resistenzen gegenüber allen Antibiotika so hoch (die geringste Resistenz mit 38 % der Erreger lag gegenüber Ciprofloxacin vor), dass keines der getesteten Antibiotika für eine Initialtherapie empfohlen werden kann.

4.1.4 Bewertung der Resistenzlage in der Inneren Medizin

Bewertung der Blutstrominfektionen

Die häufigsten Infektionen in der Inneren Medizin des ASH waren Blutstrominfektionen ($n = 60$; Tab. 5.4/S. 82). Hierbei waren die meistosolierten Erreger *S. aureus* (25 %, $n = 15$), *Salmonella* sp. (18 %, $n = 11$) und *S. pneumoniae* (17 %, $n = 10$). Unter den Salmonellen waren sechs *Salmonella* Typhi-Isolate. Die Dominanz von *S. aureus* bei Patienten mit Blutstrominfektion am ASH steht im Kontrast zu einer großen Metaanalyse von Studien über ambulant erworbene Blutstrominfektionen in Afrika, unter denen *S. aureus* nur einen Anteil von 5 % ($n = 111$) der Fälle bei Erwachsenen ausmachte [70]. Die Ursache des hohen Anteils am ASH könnte eine Selektion aufgrund einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie mit „first-line“ Antibiotika (zum Beispiel Ampicillin oder Cotrimoxazol) sein, gegenüber denen *S. aureus* in Gabun resistent ist [77]. In der oben genannten Metaanalyse von Reddy *et al.* waren Salmonellen mit 42 % der Fälle das häufigste Isolat, gefolgt von *S. pneumoniae* (10 %). Diese Erreger standen am ASH an zweiter (*Salmonella* sp.) und dritter (*S. pneumoniae*) Stelle.

Die Resistenzlage der Erreger der Blutstrominfektionen am ASH war in den anderen afrikanischen Krankenhäusern, die Reddy *et al.* betrachteten, ähnlich ausgeprägt: Der Großteil der *S. aureus*-Stämme war sowohl am ASH als auch bei Reddy *et al.* gegenüber Ampicillin resistent (≥ 91 %) und gegen Gentamicin kaum resistent (≤ 7 %). Deutliche Unterschiede gab es bei den Resistenzen von *S. aureus* gegenüber Chloramphenicol, Cotrimoxazol und Erythromycin, die bei Reddy *et al.* deutlich höher lagen im Vergleich zum ASH (35-53 % vs. 0-14 %) [70]. Die Häufigkeit von Resistenzen von *Salmonella*-Isolaten am ASH war vergleichbar mit der anderer

Krankenhäuser in Afrika mit einer extrem geringen Resistenzlage gegenüber Cotrimoxazol, Gentamicin und Ciprofloxacin (alle $\leq 11\%$) [70]. Die sechs *Salmonella* Typhi-Isolate wiesen gegenüber allen getesteten Antibiotika keine Resistenzen auf. Unter den *S. pneumoniae*-Isolaten am ASH lag wie auch bei Reddy *et al.* keine Erythromycinresistenz vor, eine Cotrimoxazolresistenz hingegen trat in beiden Studien häufig auf (60% und 39%). Informationen über die Empfindlichkeit der *S. pneumoniae* gegenüber Penicillinen liegen für die Innere Medizin am ASH nicht vor. Im Übersichtsartikel von Reddy *et al.* wies jedes zehnte Isolat der Pneumokokken eine Ampicillinresistenz (10%) auf. Bei der Behandlung von *S. pneumoniae* muss auf eine erhöhte Penicillinresistenz geachtet werden, weil auch in Afrika erhöhte Raten Penicillin nicht-empfindlicher *S. pneumoniae* gefunden wurden, wie zum Beispiel eine Trägerrate von 18% in entlegenen Regionen von Gabun [76].

Zu knapp der Hälfte der Patienten der Inneren Medizin mit Blutstrominfektion wurden Angaben zur Antibiotikagabe gemacht (Tab. 3.7/S. 43). Die am häufigsten verabreichten Medikamente waren Cotrimoxazol, ein Aminopenicillin oder Ciprofloxacin. Eine Kombination aus Cotrimoxazol und einem Aminopenicillin erscheint aufgrund der Resistenzlage sinnvoll, nicht jedoch eine Monotherapie [8]. Die Antibiotikatherapie am ASH sollte sich nicht an den an Deutschland gerichteten Leitlinien der PEG orientieren, weil diese beispielsweise keine Blutstrominfektionen durch Salmonellen berücksichtigen.

4.1.5 ESBL-produzierende *K. pneumoniae* und *E. coli*

Ein klinisch und therapeutisch besonders wichtiges Ergebnis der Analyse ist das stark gehäufte Vorkommen von ESBL-Bildnern bei Enterobacteriaceae (13%, $n = 87$;

3.7/S. 46). Dies ist beunruhigend, weil der Anteil an ESBL-Produzenten am höchsten in Blutkulturen (27 %, $n = 39$), Urinproben (14 %, $n = 18$) und Abstrichen (8 %, $n = 24$) war (Tab. 3.10/S. 47), und daher meist eine Therapieindikation bestand [81]. Die Mehrzahl der Abstriche wurde von Wundinfektionen ($n = 13$) oder von Otitiden ($n = 3$) genommen. Es gibt nur wenige Veröffentlichungen über ESBL im subsaharischen Raum. Eine dem ASH sehr ähnliche ESBL-Rate mit 12 % ($n = 31$) aus allen klinisch isolierten Enterobakterien wurde in einem Krankenhaus im Nachbarland Kamerun gefunden [21].

Aufgeschlüsselt nach Erregern fanden sich in der Studie in Kamerun und der vorliegenden Studie aus Gabun ähnliche Resistenzhäufigkeiten bei ESBL-produzierenden *E. coli* mit einem Anteil an allen klinisch isolierten *E. coli* von je 14 %. Ebenfalls hohe ESBL-Raten unter *E. coli* wurden im Rahmen des „European Antimicrobial Resistance Surveillance Network“ (EARS-Net) für die meisten ost- und südeuropäischen Länder (unter anderem Polen, Ungarn, Italien, Spanien) ermittelt [19]. In Deutschland lag laut „Antibiotika-Resistenz-Surveillance“ (ARS) die ESBL-Rate bei *E. coli* durchschnittlich unter 10 %. Nur auf Intensivstationen lag die Rate im Jahr 2011 in Deutschland bei 14 % [55].

Grundsätzlich scheinen ESBL-produzierende Stämme bei Klebsiellen häufiger vorzukommen als bei anderen Arten der Enterobakterien wie beispielsweise *E. coli* (Kamerun: 19 % [21]; Deutschland: 11-18 % [55]; Italien: 25-50 % [19]). Der Anteil von ESBL-produzierenden *K. pneumoniae* an allen Isolaten dieser Spezies war mit 52 % ($n = 48$) am ASH dennoch alarmierend (Tab. 3.11). Allerdings wurden diese hohen ESBL-Raten von über 50 % auch in sechs süd- und osteuropäischen Ländern (unter

anderem Ungarn und Griechenland) vorgefunden [19]. Dieses Problem ist somit nicht auf Subsahara-Afrika begrenzt, sondern findet sich auch in europäischen Ländern.

Die möglichen Gründe für die hohe ESBL-Rate bei Klebsiellen am ASH sind vielfältig. Zunächst gelten Klebsiellen als extrem umweltresistente Organismen, die auf Händen und Oberflächen mehrere Tage überleben können [95]. Am ASH spielt vermutlich die nosokomiale Verbreitung von ESBL-produzierenden Organismen eine wichtige Rolle. Es wurde gezeigt, dass die Kolonisierungsrate von ESBL-produzierenden Stämmen – insbesondere von *K. pneumoniae* – in Analabstrichen von Kindern während des stationären Aufenthalts im Albert-Schweitzer-Hospital alle 48 Stunden um etwa 20 % anstieg [75]. Dass in die Gebäude eingebrachte Erreger nicht abgetötet werden, könnte an einer mangelhaften Hygiene liegen. Zum Beispiel werden Patientenbetten zwischen zwei Belegungen nicht hygienisch aufgearbeitet und desinfiziert (eigene Beobachtungen). Zu den typischen Übertragungswegen von Infektionserregern in Krankenhäusern gehören das Pflegepersonal – insbesondere durch eine mangelnde Händehygiene – und gemeinsam genutzte Gegenstände wie Seifen und Handtücher [67]. Es wurde herausgefunden, dass eine alkoholbasierte Händehygiene zwischen den Patientenkontakten die nosokomiale Infektionsrate um 40 % senken könnte [33]. Am ASH werden Händedesinfektionsmittel nur wenig eingesetzt. Sie werden vom Krankenhaus nicht den Patienten, sondern nur den Ärzten und dem Pflegepersonal angeboten, von denen sie wiederum kaum genutzt werden (eigene Beobachtungen). Ein weiteres wichtiges Infektionsrisiko besteht in der Patient-zu-Patient-Übertragung [28]. Dies geschieht über gemeinsam genutzte Gegenstände und Oberflächen. Am ASH werden von Patienten und deren Angehörigen die Wasch- und Kochgelegenheiten gemeinsam genutzt, denn erstens sind in den Patientenzimmern

keine eigenen Badezimmer vorhanden und zweitens gibt es keine zentrale Essensausgabe, sodass die Angehörigen der Patienten auf dem Gelände selbst kochen. Ein weiterer hygienisch ungünstiger Faktor ist, dass die Patientenzimmer vom Flur nur durch einen Vorhang getrennt werden. Diese offene Struktur begünstigt die soziale Interaktion und macht den Austausch von Mikroorganismen wahrscheinlicher. Weiterhin laufen auf dem Gelände des ASH streunende Hunde herum, die nicht selten selbst infektiöse Wunden haben und ein Reservoir für multiresistente Bakterien sein könnten. Sie werden auch innerhalb der Gebäude toleriert. Aufgrund dieser Zustände können Erreger am ASH möglicherweise länger überleben und untereinander Multiresistenzgene austauschen. Das ist möglich, weil ESBL-Resistenzen hauptsächlich plasmidvermittelt sind [16, 95]. Weil der horizontale Gentransfer vermutlich ein Hauptfaktor in der Verbreitung von ESBL ist, ist die Infektionskontrolle ein wichtiges Mittel zur Eindämmung von ESBL [29].

Risikofaktoren für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Erregern, die auch am ASH eine Rolle gespielt haben könnten, sind Immundefizienz und ein schlechter Ernährungszustand, der Schweregrad der Krankheit, ein langer Krankenhausaufenthalt und (Dekubitus-)Ulcera [67]. Auch ist die Einnahme einiger Antibiotika mit einer ESBL-Infektion assoziiert. Dazu gehören an erster Stelle Cephalosporine der dritten Generation [67]. Außerdem korrelierte eine Behandlung mit Chinolonen, Cotrimoxazol, Aminoglykosiden oder Metronidazol mit einer nachfolgenden Infektion mit ESBL [67]. Chinolone, Cotrimoxazol, Aminoglykoside und Metronidazol sind am ASH vielfach verwendete Antibiotika. Bei der Einnahme von Carbapenemen, Penicillin oder der Kombination aus Betalactam-Antibiotikum mit Betalactamaseinhibitor wurde bislang keine erhöhte Infektionsgefahr durch ESBL-Enterobacteriaceae

belegt [67]. Zur Therapie von schweren Infektionen mit ESBL werden Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) angeraten, die gegen die Hydrolyse durch ESBL stabil sind. Cephalosporine der dritten Generation sollten nach Möglichkeit vermieden werden [67].

Um einer weiteren Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte der Einsatz von Antibiotika evidenzbasiert erfolgen. Daten für den evidenzbasierten Antibiotikaeinsatz liefert diese Arbeit. Weiterhin sollte auf eine konsequente Basishygiene geachtet werden und jegliche Möglichkeit einer Transmission unterbunden werden. In den Industriestaaten bewirkte die Einführung von Überwachungssystemen wie in Deutschland die Projekte durch das „Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System“ (KISS) eine Verringerung nosokomialer Infektionen um bis zu 24 % [83]. Untersuchungen durch das KISS auf Neugeborenenstationen in Deutschland zeigten, dass bereits die Umstellung von einem freiwilligen auf ein obligatorisches Meldesystem zu einem Rückgang der nosokomialen Infektionen auf den Stationen führte [82]. Durch eine konsequente Erfassung der Infektionen, begleitet durch Schulungen des Personals, könnte das Problembewusstsein gestärkt werden und Verhaltensänderungen initiiert werden. Auf diese Weise könnten möglicherweise auch am ASH die Infektionsraten gesenkt werden.

ESBL-produzierende Organismen wurden in den 1980er Jahren zuerst in Europa entdeckt [67]. Wichtige Faktoren für die Übertragung von ESBL-Produzenten in Länder wie Gabun könnten die Globalisierung des Marktes und der internationale Handel sein, denn ein sehr großer Anteil an Waren, insbesondere Milch- und Fleischprodukte, wird nach Gabun aus Europa oder Nordamerika importiert (eigene Beobachtungen). Studien in Europa zeigten eine Kolonisierung von Hühnerfleisch

in Supermärkten mit ESBL von 44 % in Deutschland [38] und mehr als 80 % in den Niederlanden [65, 91]. Die Genotypisierung der Isolate in den Niederlanden zeigte, dass der Großteil der ESBL-Gene im Hühnerfleisch mit Isolaten aus Stuhlproben asymptomatischer Träger sowie klinischen Isolaten aus Blutkulturen identisch war [65]. Diese Ergebnisse legen die Möglichkeit der Übertragung von ESBL über die Nahrungskette nahe [91]. Somit könnte nach Gabun importiertes Hühnerfleisch ein Vehikel für eine Infektion mit ESBL sein. Weiterhin nimmt der globale Tourismus in jedem Jahr zu, auch in afrikanischen Ländern [53]. Der internationale Reiseverkehr wurde in der weltweiten Ausbreitung von antibiotikaresistenten Enterobacteriaceae als wichtigster Faktor identifiziert [89, 90].

Das Vorkommen von multiresistenten Erregern ist bereits für industrialisierte Länder eine Herausforderung. In ressourcenarmen Ländern wie Gabun ist erstens die mikrobiologische Diagnostik nicht in allen Krankenhäusern vorhanden und zweitens der Einsatz von teuren und weniger verfügbaren „second-line“ Antibiotika (wie zum Beispiel Carbapenemen) kaum möglich.

4.1.6 *S. aureus* als ein Haupterreger von Hautinfektionen

Bei sämtlichen mit Haut- und Weichgewebe assoziierten Infektionen wie Wundinfektionen, Operationswundinfektionen und Abszessen war *S. aureus* der Haupterreger auf allen Stationen [Pädiatrie (Tab. 5.1/S. 77), CERMEL (Tab. 5.2/S. 79), Chirurgie (Tab. 5.3/S. 81)]. Zweithäufigster Erreger war *S. pyogenes*. Aufgrund der Dominanz dieser beiden Erreger ist eine empirisch gestützte Initialtherapie möglich und sinnvoll und kann durch diese Arbeit begründet werden.

Alle getesteten *S. aureus*-Isolate waren sensibel gegenüber Chloramphenicol und Clindamycin. Die Resistenzrate gegenüber Gentamicin betrug maximal 4% und gegenüber Cotrimoxazol maximal 15%. Aufgrund dieser Ergebnisse kann eine Empfehlung für Clindamycin oder ein Cephalosporin, gegebenenfalls kombiniert mit Gentamicin, bei *S. aureus*-bedingten Weichgewebeeinfektionen ausgesprochen werden. Cotrimoxazol ist nicht zu empfehlen, weil hierbei hohe Resistenzen unter den *S. pyogenes*-Isolaten vorliegen (57-100%). Als Antibiotikum der ersten Wahl käme Clindamycin in Frage, weil dieses zusätzlich die Produktion der *S. aureus*-Toxine, insbesondere des Panton-Valentine Leukozidins (PVL) reduziert. Der Pathogenitätsfaktor PVL ist, wie andere Studien gezeigt haben, in Gabun erhöht (41-57%) und kann mit Abszessen in Verbindung gebracht werden [18, 79].

Die MRSA-Rate von 4% ($n = 13$; Tab. 3.8/S. 45) war relativ niedrig im Vergleich zu anderen Studien in Subsahara-Afrika. Am höchsten war die MRSA-Rate in der Chirurgie mit 30% ($n = 4$) der isolierten *S. aureus* bei Wundinfektionen und 8% ($n = 3$) der *S. aureus* bei Operationswundinfektionen. In einem Übersichtsartikel wurde auf MRSA-Raten von 20-30% in Kamerun, Kenia und Nigeria aufmerksam gemacht [94]. Aufgrund methodischer Schwächen sind diese Studien jedoch nur unter Vorbehalt zu sehen, denn häufig wurde keine Bestätigung der Spezies *S. aureus* durchgeführt (zum Beispiel *nuc*-PCR) [11]. Da die Methicillinresistenz in der Regel bei koagulasenegativen Staphylokokken häufiger ist als bei *S. aureus*, kann eine falsche Erregeridentifizierung zu einer Verzerrung der Resistenzrate führen. Zudem wurde meist die Methicillinresistenz nicht durch einen zweiten Test bestätigt (zum Beispiel *mecA*-PCR, PBP2a Agglutinationstest).

Unter den *S. pyogenes*-Isolaten von Wundinfektionen aus dem CERMEL wurde eine Penicillinresistenz von 17% gefunden. Über penicillinresistente Streptokokken der Gruppe A wurde aus Subsahara-Afrika noch nicht berichtet. Weltweit wurde lediglich in einer Studie aus Japan über *S. pyogenes*-Isolate von Pharyngitispatienten bei zwei Isolaten eine Resistenz gegenüber Penicillin G gefunden [57]. Die Resistenztestung wurde mittels Mikrodilution durchgeführt, aber nicht durch weitere Tests (Agardiffusion, E-Test) bestätigt. Auch am ASH wurde nur eine Testform (Agardiffusionstest) durchgeführt. Eine Bestätigung der Ergebnisse durch weitere Tests wie die Mikrodilution oder den E-Test konnte nicht erfolgen, weil die Isolate in den ersten Jahren des Labors nicht konserviert wurden. Sollten tatsächlich penicillinresistente Streptokokken der Gruppe A aufgekommen sein, wäre dieses Ergebnis sehr beunruhigend, weil Penicillin bislang als Standardtherapie bei Infektionen mit *S. pyogenes* gilt [32].

4.1.7 Gegenüberstellung der Antibiotikatherapie in der Pädiatrie mit den Ergebnissen dieser Arbeit

Für die Pädiatrie des ASH liegen Leitlinien zur Antibiotikatherapie der häufigsten Infektionen vor (Tab. 4.1). Diese Vorgaben sind zum einen Teil durch die Erfahrungen der Pädiater und zum anderen Teil durch die Verfügbarkeit der Antibiotika in Lambaréné bestimmt. Insbesondere die Behandlungen der Harnwegsinfektionen (Cotrimoxazolresistenz 88,2%) und der Otitiden (Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure 44,4%) erwiesen sich durch die Ergebnisse dieser Arbeit als inadäquat. Auf welche Antibiotika in diesen Fällen umgestellt werden sollte, wurde in den Kapiteln „Bewertung der Harnwegsinfektionen“ (Kap. 4.1.1/S. 55) und

Tabelle 4.1: Bisherige Antibiotikatherapie in der Pädiatrie

Erkrankung (Anzahl der Fälle)	Antibiotika- Empfehlung	Durchschnittliche Resistenzlage aller Isolate
Hautinfektionen/ Abszesse (<i>n</i> = 55)	Cloxacillin	2,3 %
	Erythromycin	5,8 %
Gastroenteritis (<i>n</i> = 42)	Ciprofloxacin	11,9 %
	Metronidazol	–
Harnwegsinfektionen (<i>n</i> = 18)	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim ¹	88,2 %
Otitiden ² (<i>n</i> = 17)	Amoxicillin/ Clavulansäure	44,4 %

¹ Sulfamethoxazol/Trimethoprim = Cotrimoxazol

² Angaben vom CERMEL, da in der Pädiatrie keine Abstriche von Otitiden genommen wurden

„Bewertung der Otitiden“ (Kap. 4.1.2/S. 56) bereits erläutert. Zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen kann auf Grundlage dieser Arbeit ein Cephalosporin der dritten Generation (Ceftriaxonresistenz 31 %; Tab. 3.4/S. 37) und Gentamicin (Gentamicinresistenz 25 %; Tab. 3.4/S. 37) empfohlen werden.

Für Hautinfektionen, Abszesse und Gastroenteritiden in der Pädiatrie muss aufgrund der Resistenzlage der Erreger keine Änderung der bisherigen antibiotischen Therapie erfolgen. Allerdings sollte anstatt der bisherigen Standardtherapie für Gastroenteritiden, Ciprofloxacin, aufgrund der Gefahr der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zukunft besser ein Cephalosporin der dritten Generation und Gentamicin gegeben werden. In allen Fällen sollte der Antibiotikaeinsatz bei Gastroenteritiden stets kritisch hinterfragt und eine Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden.

4.2 Grenzen der Arbeit

Diese Arbeit kann als empirische Grundlage für eine verbesserte pathogen-, krankheits- und patientenspezifische antibiotische Behandlung in Gabun dienen. Allerdings sind der Interpretation der Ergebnisse auch Grenzen gesetzt.

4.2.1 Genauigkeit, Vergleichbarkeit und Reliabilität der Ergebnisse

Erstens ist in einigen Fällen die Probengröße sehr gering. Dies schwächt die Aussagekraft über die Resistenzlage der jeweiligen Erreger. Auch macht es die Heterogenität des Erregerspektrums teilweise schwierig, eine Empfehlung zur initialen Therapie zu geben. Darauf wurde in den jeweiligen Kapiteln bereits hingewiesen.

Zweitens wäre es für eine möglichst passende Therapie hilfreich, wenn die Angaben, die die behandelnden Ärzte auf den Anforderungsscheinen ausgefüllt haben, differenzierter wären: Mit Ausnahme von postoperativen Wundinfektionen wurde nicht zwischen nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen unterschieden, sodass die Quelle der Infektion unbestimmt ist. Ebenso wäre es für die gezielte Antibiotikatherapie hilfreich gewesen, den Schweregrad der Krankheit zu kennen. Beispielsweise hätte man bei einer ausreichend großen Probenanzahl zwischen einer salmonellenbedingten Gastroenteritis und einer Hämatochezie (Blutstuhl) aufgrund einer Shigellenruhr unterscheiden können. Bei der Antibiotikatherapie wurde nicht unterschieden, ob sie oral oder intravenös appliziert wurde und es wurden selten Angaben zur Dosierung und zum Beginn der Medikamentengabe gemacht. Dadurch war es für die Mitarbeiter im mikrobiologischen Labor unmöglich zu unterscheiden,

ob die Antibiotikatherapie bereits stattgefunden hatte oder nun einsetzen würde. Oft waren die Anforderungsscheine nachlässig ausgefüllt, sodass das Alter, das Geschlecht oder die Krankheit der Patienten teilweise unklar blieben.

Drittens war die Probensammlung nicht systematisch und folgte keinen expliziten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Entscheidung zur mikrobiologischen Untersuchung und die Auswahl des eingeschickten Materials wurden vom behandelnden Arzt getroffen.

Viertens sind die Informationen über Infektionen und die Gesundheitslage in Subsahara-Afrika knapp. Die Bedingungen, unter denen Studien durchgeführt werden, sind zum Teil weniger standardisiert als in Studien in den Industriestaaten, unter anderem aufgrund knapper finanzieller und organisatorischer Ressourcen. Dies erschwerte den Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit im geographischen Kontext.

Fünftens ist es möglich, dass eine Verzerrung der Resistenzlage hin zu resistenteren Erregern vorliegt. Durch eine antibiotische Therapie vor Probenentnahme kann eine Selektion von resistenten Erregern stattgefunden haben. Für diese These spricht, dass häufige Resistenzen insbesondere gegen viel verwendete „first-line“ Antibiotika (z.B. Ampicillin, Amoxicillin, Cotrimoxazol) vorlagen. Weiterhin wurden nicht von allen bakteriellen Infektionskrankheiten Proben genommen: Um materialschonend zu arbeiten, wurden oft nur Erreger von schweren Krankheitsfällen mikrobiologisch analysiert.

4.2.2 Einzugsgebiet des Albert-Schweitzer-Hospitals

Das Einzugsgebiet des ASH umfasst nicht nur städtische, sondern auch ländliche Regionen. Infolgedessen können Ergebnisse dieser Arbeit landesweit auf Gabun übertragen werden. Die Patienten kommen aus fast allen Provinzen Gabuns, darunter Moyen-Ogooué (circa 79 % der Patienten), Estuaire (circa 4 %) und andere Provinzen (circa 17 %) [77]. Jedoch müssen geringe Einschränkungen gemacht werden: Auch wenn die Behandlungskosten am ASH extrem niedrig sind und nach den Prinzipien des Gründers möglichst jedem Kranken ungeachtet seiner finanziellen Mittel eine Behandlung ermöglicht werden soll, können die ärmsten Bewohner Gabuns oft nicht von der Versorgung profitieren, weil sie beispielsweise die Anreise zum Krankenhaus nicht finanzieren können. Damit stehen auch die in Afrika häufig praktizierten alternativen, traditionellen Heilmethoden in Zusammenhang: Es wurde festgestellt, dass ein geringeres Einkommen mit herkömmlichen Heilungsmethoden assoziiert ist, während Menschen in besseren Einkommenverhältnissen eher die moderne westliche Medizin bevorzugen [74]. Es ist davon auszugehen, dass einige ethnische Gruppen wie die Pygmäen ausschließlich auf traditionelle Heilungsmethoden zurückgreifen, weil sie auch in anderen Lebensbereichen vollständig nach althergebrachten Regeln leben. Die geringere Antibiotikaresistenz unter kolonisierenden *S. aureus* bei diesen in Gabun lebenden indigenen Völkern unterstützt diese Annahme [78].

4.3 Ausblick

Die Bereitstellung dieser Daten soll dazu dienen, eine empirische Grundlage für die Infektionsepidemiologie am Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné zu schaffen

und damit die Antibiotikatherapie zu verbessern. Im Zuge meines Aufenthaltes in Lambaréné und dieser Arbeit habe ich damit begonnen, alle vorliegenden Informationen über die bakteriellen Infektionen am ASH in einer digitalen Datenbank zusammenzutragen. Die Fortführung dieser Datenbank kann in Zukunft mit geringem Aufwand erfolgen. Jährliche Analysen der Resistenzmuster der isolierten Pathogene können fortan den Trend der Resistenzentwicklung mitzeichnen.

Die optimale initiale Antibiotikatherapie soll dazu beitragen, einer weiteren Resistenzentwicklung der Pathogene am ASH vorzubeugen. Ein weiterer verbesserungswürdiger Parameter am ASH sind die hygienischen Bedingungen, die – zum Beispiel im Rahmen zukünftiger Studien – ausgearbeitet werden müssen.

Die Daten dieser Arbeit sind nicht nur für Patienten in Gabun interessant, sondern auch für Tropenmediziner in den Industriestaaten, die zurückkehrende Reisende behandeln, die in einem tropischen Land an dort heimischen Infektionen erkrankt sind.

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 5.1: Erregerspektrum und Resistenzmuster der fünf häufigsten Infektionsarten in der Pädiatrie

Pathogen	<i>n</i>	[%]	PEN	FOX	AMP	AMX	CRO	GEN	CIP	CHL	CLI	ERY	SXT	TCY	ESBL [%]
Blutstrominfektion (37%, <i>n</i> = 110)															
<i>K. pneumoniae</i>	21	19	-	-	100	81	81	76	48	48	-	-	90	-	90
<i>Salmonella</i> sp. ¹	11	10	-	-	9	9	9	27	0	-	-	-	9	-	0
<i>P. agglomerans</i>	9	10	-	-	100	8	8	4	2	-	-	-	8	-	7
andere ²	67	61	55	8	63	58	25	21	18	30	44	48	66	-	18
Gastroenteritis (16%, <i>n</i> = 49)															
<i>S. flexneri</i>	18	37	-	-	78	78	0	0	0	-	-	-	83	-	0
<i>Shigella</i> sp.	16	33	-	-	86	63	0	0	0	-	-	-	100	-	0
<i>Salmonella</i> sp. ³	4	8	-	-	50	50	0	0	0	-	-	-	25	-	0
andere ⁴	11	22	-	-	90	80	20	18	18	-	-	-	60	-	18
Hautinfektion (11%, <i>n</i> = 33)															
<i>S. aureus</i>	25	76	96	0	-	-	-	4	-	0	0	4	8	64	-
<i>S. pyogenes</i>	8	24	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0	-	67	-
Abszess (7%, <i>n</i> = 20)															
<i>S. aureus</i>	16	80	94	6	-	-	-	0	-	0	0	12	6	50	-
andere ⁵	4	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Harnwegsinfektion (6%, <i>n</i> = 18)															
<i>E. coli</i>	10	56	-	-	100	50	20	21	20	-	-	-	90	-	20
<i>Klebsiella</i> sp.	4	22	-	-	100	75	50	50	0	-	-	-	75	-	50
andere ⁶	4	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Erläuterung: Die Bedeutungen der Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis (s. Kap. 6). Die Resistenzhäufigkeiten gegenüber den Antibiotika sind stets in [%] angegeben. Die Legende zur Tabelle befindet sich auf der folgenden Seite.

Legende zu Tab. 5.1

– = nicht zutreffend

¹darunter vier *Salmonella* Typhi-Isolate

²weitere Erreger der Blutstrominfektionen: Enterobacteriaceae ($n = 30$), Neisseriaceae ($n = 3$), Nichtfermentierer ($n = 6$), *Pasteurella* ($n = 3$), Pseudomonadaceae ($n = 1$), Staphylokokken ($n = 9$), Streptokokken ($n = 15$)

³darunter keine *Salmonella* Typhi-Isolate

⁴weitere Erreger der Gastroenteritiden: Enterobacteriaceae ($n = 7$), Morganella sp. ($n = 2$), Pseudomonadaceae ($n = 2$)

⁵weitere Erreger der Abszesse: Enterobacteriaceae ($n = 3$), Streptokokken ($n = 1$)

⁶weitere Erreger der Harnwegsinfektionen: Enterobacteriaceae ($n = 1$), Staphylokokken ($n = 1$), Streptokokken ($n = 2$)

Tabelle 5.2: Erregerspektrum und Resistenzmuster der vier häufigsten Infektionsarten im CERMEEL

Pathogen	<i>n</i>	[%]	PEN	FOX	AMP	AMX	CRO	GEN	CIP	CHL	CLI	ERY	SXT	TCY	ESBL [%]
Otitis (33%, <i>n</i> = 128)															
<i>Pseudomonas</i> sp. ¹	31	24	-	-	-	-	-	19	3	83	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	25	20	79	20	-	-	-	9	-	-	0	46	18	-	-
<i>Streptococcus</i> sp.	14	11	0	-	0	-	0	-	-	17	-	17	-	-	-
<i>Proteus</i> sp.	13	10	-	-	23	31	0	8	0	-	-	-	50	-	0
andere ²	59	46	53	62	65	68	17	22	15	36	16	39	47	-	6
Harnwegsinfektion (13%, <i>n</i> = 51)															
<i>E. coli</i>	22	43	-	-	57	50	5	5	18	-	-	-	81	-	5
andere ³	29	57	50	29	70	69	19	26	24	-	20	45	52	-	11
Wundinfektion (13%, <i>n</i> = 51)															
<i>S. aureus</i>	30	59	93	0	-	-	-	0	-	-	0	24	0	-	-
<i>S. pyogenes</i>	15	29	17	-	17	-	0	-	-	13	-	21	-	-	-
andere ⁴	6	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hautinfektion (12%, <i>n</i> = 47)															
<i>S. aureus</i>	32	68	100	0	-	-	-	3	0	0	0	24	7	29	-
<i>S. pyogenes</i>	12	26	0	0	0	-	0	-	0	0	-	0	-	-	-
andere ⁵	3	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Erläuterung: Die Legende zur Tabelle befindet sich auf der folgenden Seite.

Legende zu Tab. 5.2

- = nicht zutreffend

¹ darunter 14 *P. aeruginosa*; Cefprozidim: 0 %; Piperazillin/Tazobactam: 0 %

² weitere Erreger der Otitiden: Enterobacteriaceae ($n = 34$), Neisseriaceae ($n = 1$), Nonfermenter ($n = 3$), *Pasteurella* sp. ($n = 6$)

³ weitere Erreger der Harnwegsinfektionen: Enterobacteriaceae ($n = 19$), Neisseriaceae ($n = 1$), Nonfermenter ($n = 6$), *Staphylococcus* sp. ($n = 6$), *Streptococcus* sp. ($n = 4$)

⁴ weitere Erreger der Wundinfektionen: Enterobacteriaceae ($n = 2$), Pseudomonadaceae ($n = 1$), *Streptococcus* sp. ($n = 3$)

⁵ weitere Erreger der Hautinfektionen: *Streptococcus* sp. ($n = 3$)

Tabelle 5.3: Erregerspektrum und Resistenzmuster der drei häufigsten Infektionsarten in der Chirurgie

Pathogen	<i>n</i>	[%]	PEN	FOX	AMP	AMX	CRO	GEN	CIP	CHL	CLI	ERY	SXT	TCY	ESBL [%]
Operationswundinfektion (39%, <i>n</i> = 123)															
<i>S. aureus</i>	38	31	95	8	100	6	8	3	7	0	0	17	3	-	-
<i>E. coli</i>	18	14	100	-	65	56	24	28	28	40	-	-	86	-	22
<i>Pseudomonas</i> sp. ¹	12	10	-	-	-	-	-	25	0	100	-	-	-	-	-
andere ²	55	45	84	-	51	33	49	45	43	52	43	77	74	-	11
Wundinfektion (17%, <i>n</i> = 52)															
<i>S. aureus</i>	12	23	100	30	-	-	-	0	-	-	0	20	10	-	-
<i>Pseudomonas</i> sp. ³	12	23	-	-	-	-	-	25	17	25	-	-	-	-	-
<i>Proteus</i> sp.	7	14	-	-	29	15	15	0	0	-	-	-	43	-	0
andere ⁴	21	40	-	-	72	53	21	18	11	-	-	-	53	-	11
Harnwegsinfektion (9%, <i>n</i> = 29)															
<i>E. coli</i>	9	31	-	-	89	56	44	44	44	-	-	-	-	-	44
<i>K. pneumoniae</i>	7	24	-	-	100	71	43	57	29	-	-	-	75	-	49
andere ⁵	13	45	-	-	42	50	67	55	40	44	-	-	50	-	0

- = nicht zutreffend

¹darunter neun *P. aeruginosa*

²weitere Erreger der Operationswundinfektionen: Enterobacteriaceae (*n* = 41), Nonfermenter (*n* = 5), *Streptococcus* sp. (*n* = 9)

³darunter sieben *P. aeruginosa*; Ceftazidim: 0%; Piperazillin/Tazobactam: 0%

⁴weitere Erreger der Wundinfektionen: Enterobacteriaceae (*n* = 16), Nonfermenter (*n* = 2), *Streptococcus* sp. (*n* = 3)

⁵weitere Erreger der Harnwegsinfektionen: Enterobacteriaceae (*n* = 3), Nonfermenter (*n* = 4), *Streptococcus* sp. (*n* = 6)

Tabelle 5.4: Erregerspektrum und Resistenzmuster der drei häufigsten Infektionsarten in der Inneren Medizin

Pathogen	<i>n</i>	[%]	PEN	FOX	AMP	AMX	CRO	GEN	CIP	CHL	CLI	ERY	SXT	TCY	ESBL [%]
Blutstrominfektion (59%, <i>n</i> = 60)															
<i>S. aureus</i>	15	25	93	0	100	-	-	0	-	0	0	7	14	-	-
<i>Salmonella</i> sp. ¹	11	18	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	0	-	0
<i>S. pneumoniae</i>	10	17	-	0	-	1	-	-	-	-	-	0	-	-	-
andere ²	24	40	-	-	67	57	38	38	17	56	-	-	71	-	18
Harnwegsinfektion (15%, <i>n</i> = 15)															
<i>E. coli</i>	4	27	-	-	75	75	0	0	25	-	-	-	100	-	0
andere ³	11	73	-	-	63	29	22	29	25	-	-	40	75	-	11
Vaginalkolonisierung (13%, <i>n</i> = 13)															
<i>Streptococcus</i> Gr. B	7	54	-	-	0	-	0	-	-	0	-	14	-	-	-
andere ⁴	6	46	-	-	83	60	-	0	20	-	-	-	80	-	0

- = nicht zutreffend

¹darunter sechs *Salmonella* Typhi-Isolate ²weitere Erreger der Blutstrominfektionen: Enterobacteriaceae (*n* = 19), Listeriaceae (*n* = 1), Nonfermenter (*n* = 3),

Streptococcus sp. (*n* = 1)

³weitere Erreger der Harnwegsinfektionen: Enterobacteriaceae (*n* = 6), Neisseriaceae (*n* = 2), *Streptococcus* sp. (*n* = 3)

⁴weitere Erreger der Vaginalkolonisierungen: Enterobacteriaceae (*n* = 4), Nonfermenter (*n* = 1), *Staphylococcus* sp. (*n* = 1)

Tabelle 5.5: Erregerspektrum und Resistenzmuster der zwei häufigsten Infektionsarten in der Ambulanz

Pathogen	<i>n</i>	[%]	PEN	FOX	AMP	AMX	CRO	GEN	CIP	CHL	CLI	ERY	SXT	TCY	ESBL [%]
Vaginalkolonisierung (38%, <i>n</i> = 25)															
<i>Streptococcus</i> Gr. B	10	40	-	-	10	-	0	-	-	20	-	11	-	-	-
<i>S. aureus</i>	7	28	100	14	-	-	-	14	-	-	43	29	43	-	-
andere ¹	8	32	-	-	33	20	14	17	0	-	-	-	83	-	13
Harnwegsinfektion (27%, <i>n</i> = 18)															
<i>E. coli</i>	9	50	-	-	100	78	11	0	33	-	-	-	78	-	11
andere ²	9	50	-	-	75	38	22	20	0	-	-	-	50	-	11

- = nicht zutreffend

¹weitere Erreger der Vaginalkolonisierungen: Enterobacteriaceae (*n* = 6), *Streptococcus* sp. (*n* = 2)

²weitere Erreger der Harnwegsinfektionen: Enterobacteriaceae (*n* = 5), Neisseriaceae (*n* = 2), Nonfermenter (*n* = 1),

Streptococcus sp. (*n* = 1)

6 Abkürzungsverzeichnis

AMP	= Ampicillin
AMX	= Amoxicillin/Clavulansäure
ARS	= Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ASH	= Albert-Schweitzer-Hospital
ATCC	= American Type Culture Collection
BD	= Becton, Dickinson and Company
BS	= Blutstrom
CAMP	= Christie-Atkins-Munch-Petersen Prinzip
CAN2	= Chromogene Platte für <i>Candida</i> sp.
CAZ	= Ceftazidim
CBA	= Columbia-Blutagar
CERMEL	= Centre de Recherches Médicales de Lambaréné
CHL	= Chloramphenicol
Choc	= Schokoladen-Agar = Kochblutagar
CIP	= Ciprofloxacin
CLI	= Clindamycin
CLSI	= Clinical and Laboratory Standards Institute
CLX	= Cloxacillin
CPS3	= Chromogene Platte für Harnwegsinfektionserreger
CRO	= Ceftriaxon
DALY	= Disability-Adjusted Life Year
EARS-Net	= European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ELISA	= Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERY	= Erythromycin
ESBL	= Extended-Spectrum Beta-Lactamase
EHEC	= Enterohämorrhagische <i>E. coli</i>
ETEC	= Enterotoxische <i>E. coli</i>
FLC	= Flucloxacillin
FOX	= Cefoxitin
GEN	= Gentamicin
GN	= gramnegativ
Hekt	= Hektoen-Agar
KISS	= Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

KNS	=	Koagulase-negative Staphylokokken
KOH	=	Kaliumhydroxid
Mac	=	MacConkey-Agar
MHA	=	Müller-Hinton-Agar
MHK	=	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	=	Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i>
MSSA	=	Methicillin-sensibler <i>S. aureus</i>
MTR	=	Metronidazol
<i>n</i>	=	Anzahl
NA	=	nicht zutreffend
NAD	=	Nikotin-Adenin-Dinukleotid
NADP	=	Nikotin-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaCl	=	Natriumchlorid
NCCLS	=	National Committee for Clinical Laboratory Standards
PBP	=	Penicillin-bindendes-Protein
PCR	=	Polymerase Chain Reaction
PEG	=	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PEN	=	Penicillin
PVL	=	Panton-Valentine Leukozidin
Pyr-Test	=	Pyrrolidon-Aryl Amidase-Test
S&S	=	Agar für Salmonella & Shigella
SOP	=	Standard Operating Procedure
sp.	=	species
SXT	=	Sulfamethoxazol/Trimethoprim = Cotrimoxazol
T	=	Temperatur
TCC	=	Ticarcillin-Clavulansäure
TCY	=	Tetracyclin
TZP	=	Piperacillin/Tazobactam
WHO	=	Weltgesundheitsorganisation

7 Literaturverzeichnis

- [1] A. M. Aiken, D. M. Karuri, A. K. Wanyoro, and J. Macleod. Interventional studies for preventing surgical site infections in sub-Saharan Africa - a systematic review. *Int J Surg*, 10(5):242–249, 2012.
- [2] L. H. Allen, J. M. Peerson, and M. M. S. S. Group. Impact of multiple micronutrient versus iron-folic acid supplements on maternal anemia and micronutrient status in pregnancy. *Food Nutr Bull*, 30(4 Suppl):S527–S532, Dec 2009.
- [3] A. W. Bauer, W. M. Kirby, J. C. Sherris, and M. Turck. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*, 45(4):493–496, Apr 1966.
- [4] H. Bengobsane, J. N. Nkogo, N. Moussavou, and M. Barrère. Enquête démographique et de santé du Gabon 2000.
- [5] J. A. Berkley, B. S. Lowe, I. Mwangi, T. Williams, E. Bauni, S. Mwarumba, C. Ngetsa, M. P. E. Slack, S. Njenga, C. A. Hart, K. Maitland, M. English, K. Marsh, and J. A. G. Scott. Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med*, 352(1):39–47, Jan 2005.
- [6] B. Blomberg, R. Jureen, K. P. Manji, B. S. Tamim, D. S. M. Mwakagile, W. K. Urassa, M. Fataki, V. Msangi, M. G. Tellevik, S. Y. Maselle, and N. Langeland. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol*, 43(2):745–749, Feb 2005.
- [7] B. Blomberg, K. P. Manji, W. K. Urassa, B. S. Tamim, D. S. M. Mwakagile, R. Jureen, V. Msangi, M. G. Tellevik, M. Holberg-Petersen, S. Harthug, S. Y. Maselle, and N. Langeland. Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 7:43, 2007.
- [8] K.-F. Bodmann and B. Grabein. Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV (2010) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen—Update 2010. *Chemother J*, 19:179–255, 2010.
- [9] M. K. Bouyou-Akotet, A. Dzeing-Ella, E. Kendjo, D. Etoughe, E. B. Ngoun-gou, T. Planche, J. Koko, and M. Kombila. Impact of *Plasmodium falciparum*

- infection on the frequency of moderate to severe anaemia in children below 10 years of age in Gabon. *Malar J*, 8:166, 2009.
- [10] M. K. Bouyou-Akotet, S. Nzenze-Afène, D. P. Mawili-Mboumba, M. Owono-Medang, V. Guiyedi, and M. Kombila. Trends in the prevalence of malaria and anemia at delivery in Libreville from 1995 to 2011. *Sante*, 21(4):199–203, 2011.
- [11] O. G. Brakstad, K. Aasbakk, and J. A. Maeland. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene. *J Clin Microbiol*, 30(7):1654–1660, Jul 1992.
- [12] A. L. Bustinduy, I. M. Parraga, C. L. Thomas, P. L. Mungai, F. Mutuku, E. M. Muchiri, U. Kitron, and C. H. King. Impact of polyparasitic infections on anemia and undernutrition among Kenyan children living in a *Schistosoma haematobium*-endemic area. *Am J Trop Med Hyg*, 88(3):433–440, Mar 2013.
- [13] D. K. Byarugaba. A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *Int J Antimicrob Agents*, 24(2):105–110, Aug 2004.
- [14] Clinical Laboratory Standards Institute. *CLSI: Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-first Informational Supplement M100-S21.*, Wayne, 2011.
- [15] M. E. A. de Kraker, V. Jarlier, J. C. M. Monen, O. E. Heuer, N. van de Sande, and H. Grundmann. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect*, Oct 2012.
- [16] Y. Doi, J. M. Adams-Haduch, A. Y. Peleg, and E. M. C. D’Agata. The role of horizontal gene transfer in the dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in an endemic setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 74(1):34–38, Sep 2012.
- [17] S. R.-G. u. U. G. Doris Hillemann. Epidemiologie und Therapie der mehrfachresistenten Tuberkulose. *Chemother J*, 18:119–25, 2009.
- [18] O. Dumitrescu, C. Badiou, M. Bes, M.-E. Reverdy, F. Vandenesch, J. Etienne, and G. Lina. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect*, 14(4):384–388, Apr 2008.
- [19] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*, 2011.
- [20] S. M. Fishman, P. Christian, and K. P. West. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr*, 3(2):125–150, Jun 2000.

- [21] J. Gangoue-Pieboji, B. Bedenic, S. Koulla-Shiro, C. Randegger, D. Adiogo, P. Ngassam, P. Ndumbe, and H. Hachler. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Yaounde, Cameroon. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7):3273–3277, July 2005.
- [22] J. Gangoue-Pieboji, S. Koulla-Shiro, P. Ngassam, D. Adiogo, and P. Ndumbe. Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon. *Afr Health Sci*, 6(4):232–235, Dec 2006.
- [23] J. Garnacho-Montero, C. Ortiz-Leyba, I. Herrera-Melero, T. Aldabó-Pallás, A. Cayuela-Dominguez, J. A. Marquez-Vacaro, J. Carbajal-Guerrero, and J. L. Garcia-Garmendia. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*, 61(2):436–441, Feb 2008.
- [24] R. J. Gaspari, E. Dickson, J. Karlowsky, and G. Doern. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*, 26(4):267–271, Oct 2005.
- [25] H.-C. Gram. *Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten*, volume 2. Fortschritte der Medicin, 1884.
- [26] U. Gross, S. K. Amuzu, R. de Ciman, I. Kassimova, L. Gross, W. Rabsch, U. Rosenberg, M. Schulze, A. Stich, and O. Zimmermann. Bacteremia and antimicrobial drug resistance over time, Ghana. *Emerg Infect Dis*, 17(10):1879–1882, Oct 2011.
- [27] R. L. Guerrant, T. V. Gilder, T. S. Steiner, N. M. Thielman, L. Slutsker, R. V. Tauxe, T. Hennessy, P. M. Griffin, H. DuPont, R. B. Sack, P. Tarr, M. Neill, I. Nachamkin, L. B. Reller, M. T. Osterholm, M. L. Bennish, L. K. Pickering, and I. D. S. of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*, 32(3):331–351, Feb 2001.
- [28] G. Hedin, A. Blomkvist, M. Janson, and A. Lindblom. Occurrence of potentially pathogenic bacteria on the hands of hospital patients before and after the introduction of patient hand disinfection. *APMIS*, 120(10):802–807, Oct 2012.
- [29] E. P. Hyle, A. D. Lipworth, T. E. Zaoutis, I. Nachamkin, N. O. Fishman, W. B. Bilker, X. Mao, and E. Lautenbach. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis*, 40(9):1317–1324, May 2005.
- [30] I. H. Igbinosa, U. U. Nwodo, A. Sosa, M. Tom, and A. I. Okoh. Commensal *Pseudomonas* species isolated from wastewater and freshwater milieus in the Eastern Cape Province, South Africa, as reservoir of antibiotic resistant determinants. *Int J Environ Res Public Health*, 9(7):2537–2549, Jul 2012.
- [31] M. R. Jacobs, R. Dagan, P. C. Appelbaum, and D. J. Burch. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917

- children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(3):589–595, Mar 1998.
- [32] F. Kahn and M. Rasmussen. Penicillin-resistant *Streptococcus pyogenes*? *FEMS Microbiol Lett*, 326(1):1, Jan 2012.
- [33] G. Kampf, H. Löffler, and P. Gastmeier. Hand hygiene for the prevention of nosocomial infections. *Dtsch Arztebl Int*, 106(40):649–655, Oct 2009.
- [34] J. A. Karlowsky, M. E. Jones, C. Thornsberry, I. R. Friedland, and D. F. Sahn. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(5):1672–1680, May 2003.
- [35] C. Kesah, S. B. Redjeb, T. O. Odugbemi, C. S.-B. Boye, M. Dosso, J. O. N. Achola, S. Koulla-Shiro, M. Benbachir, K. Rahal, and M. Borg. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clinical Microbiology and Infection*, 9:153–156, Feb. 2003.
- [36] A. N. Kimang’a. A situational analysis of antimicrobial drug resistance in Africa: are we losing the battle? *Ethiop J Health Sci*, 22(2):135–143, Jul 2012.
- [37] C. K. King, R. Glass, J. S. Bresee, C. Duggan, C. for Disease Control, and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*, 52(RR-16):1–16, Nov 2003.
- [38] A. Kola, C. Kohler, Y. Pfeifer, F. Schwab, K. Kühn, K. Schulz, V. Balau, K. Breitbach, A. Bast, W. Witte, P. Gastmeier, and I. Steinmetz. High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother*, 67(11):2631–2634, Nov 2012.
- [39] M. H. Kollef, G. Sherman, S. Ward, and V. J. Fraser. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 115(2):462–474, Feb 1999.
- [40] K. Krobot, D. Yin, Q. Zhang, S. Sen, A. Altendorf-Hofmann, J. Scheele, and W. Sendt. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(9):682–687, Sep 2004.
- [41] E. Larson. Community factors in the development of antibiotic resistance. *Annu Rev Public Health*, 28:435–447, 2007.
- [42] S. B. Levy and B. Marshall. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 10(12 Suppl):S122–S129, Dec 2004.
- [43] C. M. Lonchel, C. Meex, J. Gangoué-Piéboji, R. Boreux, M.-C. O. Assoumou, P. Melin, and P. D. Mol. Proportion of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Ngaoundere, Cameroon.

- BMC Infectious Diseases*, 12:53, 2012.
- [44] Y. Lubell, E. A. Ashley, C. Turner, P. Turner, and N. J. White. Susceptibility of community-acquired pathogens to antibiotics in Africa and Asia in neonates—an alarmingly short review. *Trop Med Int Health*, 16(2):145–151, Feb 2011.
- [45] O. Lunguya, V. Lejon, M.-F. Phoba, S. Bertrand, R. Vanhoof, J. Verhaegen, A. M. Smith, K. H. Keddy, J.-J. Muyembe-Tamfum, and J. Jacobs. Salmonella typhi in the Democratic Republic of the Congo: fluoroquinolone decreased susceptibility on the rise. *PLoS Negl Trop Dis*, 6(11):e1921, 2012.
- [46] J. Madana, D. Yolmo, R. Kalaiarasi, S. Gopalakrishnan, and S. Sujatha. Microbiological profile with antibiotic sensitivity pattern of cholesteatomatous chronic suppurative otitis media among children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 75(9):1104–1108, Sep 2011.
- [47] P. Madhivanan, K. Krupp, J. Hardin, C. Karat, J. D. Klausner, and A. L. Reingold. Simple and inexpensive point-of-care tests improve diagnosis of vaginal infections in resource constrained settings. *Trop Med Int Health*, 14(6):703–708, Jun 2009.
- [48] R. J. S. Magalhães and A. C. A. Clements. Mapping the risk of anaemia in preschool-age children: The contribution of malnutrition, malaria, and helminth infections in West Africa. *PLoS Med*, 8, 2011.
- [49] A. J. Mangram, T. C. Horan, M. L. Pearson, L. C. Silver, and W. R. Jarvis. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. hospital infection control practices advisory committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20(4):250–78; quiz 279–80, Apr 1999.
- [50] T. V. Mhada, F. Fredrick, M. I. Matee, and A. Massawe. Neonatal sepsis at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania; aetiology, antimicrobial sensitivity pattern and clinical outcome. *BMC Public Health*, 12:904, 2012.
- [51] M. M. Miguel Sanjoaquin. Malaria and vitamin A deficiency in African children: a vicious circle? *Malaria Journal*, 8:134, Jun 2009.
- [52] D. J. Morgan, I. N. Okeke, R. Laxminarayan, E. N. Perencevich, and S. Weisberg. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 11(9):692–701, Sep 2011.
- [53] U. N. W. T. O. Network. Unwto world tourism barometer: International tourism to continue robust growth in 2013. <http://mkt.unwto.org/en/barometer>, 26.Jan. 2013. Accessed: 14.03.2013.
- [54] S. Nijssen, A. Florijn, M. J. M. Bonten, F. J. Schmitz, J. Verhoef, and A. C. Fluit. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents*, 24(6):585–591, Dec 2004.

- [55] I. Noll, B. Schweickert, M. A. Sin, M. Feig, H. Claus, and T. Eckmanns. Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55(11-12):1370–1376, Nov 2012.
- [56] C. V. Nweneka, N. Tapha-Sosseh, and A. Sosa. Curbing the menace of antimicrobial resistance in developing countries. *Harm Reduct J*, 6:31, 2009.
- [57] T. Ogawa, Y. Terao, H. Sakata, H. Okuni, K. Ninomiya, K. Ikebe, Y. Maeda, and S. Kawabata. Epidemiological characterization of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with multiple onsets of pharyngitis. *FEMS Microbiol Lett*, 318(2):143–151, May 2011.
- [58] C. Ohalete, R. Obi, and M. EmeaKoroha. Bacteriology of different wound infection and their antimicrobial susceptibility patterns in Imo state, Nigeria. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2012.
- [59] I. N. Okeke, A. Lamikanra, and R. Edelman. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis*, 5(1):18–27, 1999.
- [60] S. J. Oppenheimer. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*, 131(2S-2):616S–633S; discussion 633S–635S, Feb 2001.
- [61] W. H. Organization. Gabon: Health statistics profile 2010. Atlas of Health Statistics, 2010, WHO-AFRO, 2010.
- [62] W. H. Organization. Germany: Health Profile, May 2012.
- [63] W. H. Organization. Gabon: Health Profile, May 2014.
- [64] M. O’Ryan, V. Prado, and L. K. Pickering. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis*, 16(2):125–136, Apr 2005.
- [65] I. Overvest, I. Willemsen, M. Rijnsburger, A. Eustace, L. Xu, P. Hawkey, M. Heck, P. Savelkoul, C. Vandenbroucke-Grauls, K. van der Zwaluw, X. Huijsdens, and J. Kluytmans. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands0. *Emerg Infect Dis*, 17(7):1216–1222, Jul 2011.
- [66] C. D. Owens and K. Stoessel. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*, 70 Suppl 2:3–10, Nov 2008.
- [67] D. L. Paterson and R. A. Bonomo. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 18(4):657–686, Oct 2005.
- [68] M. B. Planta. The role of poverty in antimicrobial resistance. *J Am Board Fam Med*, 20(6):533–539, 2007.
- [69] J. Prada, S. A. Alabi, and U. Bienzle. Bacterial strains isolated from blood cultures of Nigerian children with cerebral malaria. *Lancet*, 342(8879):1114, Oct 1993.

- [70] E. A. Reddy, A. V. Shaw, and J. A. Crump. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 10(6):417–432, Jun 2010.
- [71] H. Reyburn, R. Mbatia, C. Drakeley, I. Carneiro, E. Mwakasungula, O. Mwerinde, K. Saganda, J. Shao, A. Kitua, R. Olomi, B. M. Greenwood, and C. J. M. Whitty. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ*, 329(7476):1212, Nov 2004.
- [72] M. M. Rweyemamu, J. Paweska, D. Kambarage, and F. Namuba. Towards one Africa, one health: The Southern African Centre for Infectious Disease Surveillance One Health focus on infectious diseases. *Onderstepoort J Vet Res*, 79(2):E1–E2, 2012.
- [73] W. K. Sang, V. Oundo, and D. Schnabel. Prevalence and antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from childhood diarrhoea in four provinces of Kenya. *J Infect Dev Ctries*, 6(7):572–578, 2012.
- [74] A. Sato. Does socio-economic status explain use of modern and traditional health care services? *Soc Sci Med*, 75(8):1450–1459, Oct 2012.
- [75] F. Schaumburg, A. Alabi, C. Kokou, M. P. Grobusch, R. Köck, H. Kaba, K. Becker, A. A. Adegnika, P. G. Kremsner, G. Peters, and A. Mellmann. High burden of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Gabon. *J Antimicrob Chemother*, May 2013.
- [76] F. Schaumburg, A. Alabi, C. von Eiff, A. Flamen, H. Traore, M. P. Grobusch, G. Peters, P. G. Kremsner, and M. van der Linden. Streptococcus pneumoniae colonization in remote African Pygmies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 107(2):105–109, Feb 2013.
- [77] F. Schaumburg, B. Biallas, E. N. Feugap, A. S. Alabi, B. Mordmüller, P. G. Kremsner, M. P. Grobusch, B. Lell, M. van der Linden, G. Peters, and A. A. Adegnika. Carriage of encapsulated bacteria in Gabonese children with sickle cell anaemia. *Clin Microbiol Infect*, 19(3):235–241, Mar 2013.
- [78] F. Schaumburg, R. Köck, A. W. Friedrich, S. Soulanoudjingar, U. A. Ngoa, C. von Eiff, S. Issifou, P. G. Kremsner, M. Herrmann, G. Peters, and K. Becker. Population structure of Staphylococcus aureus from remote African Babongo Pygmies. *PLoS Negl Trop Dis*, 5(5):e1150, 2011.
- [79] F. Schaumburg, U. A. Ngoa, K. Kösters, R. Köck, A. A. Adegnika, P. G. Kremsner, B. Lell, G. Peters, A. Mellmann, and K. Becker. Virulence factors and genotypes of Staphylococcus aureus from infection and carriage in Gabon. *Clin Microbiol Infect*, 17(10):1507–1513, Oct 2011.
- [80] H. Scholz, M. Abele-Horn, D. Adam, B. H. Belohradsky, W. Handrick, H. L. Ulrich Heining, R. Noack, R. Roos, and F. Vogel. Rationaler Einsatz oraler

- Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen: Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemother J*, 11:59–70, 2002.
- [81] H. Scholz, M. Abele-Horn, D. Adam, B. H. Belohradsky, W. Handrick, H. L. Ulrich Heininger, R. Noack, R. Roos, and M. Weiß. Parenterale Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemother J*, 13:115–133, 2004.
- [82] F. Schwab, P. Gastmeier, B. Piening, and C. Geffers. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. *Antimicrob Resist Infect Control*, 1(1):24, 2012.
- [83] F. Schwab, C. Geffers, S. Bärwolff, H. Rüden, and P. Gastmeier. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect*, 65(4):319–325, Apr 2007.
- [84] A. O. Shittu and J. Lin. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. *BMC Infectious Diseases*, 6:125, July 2006.
- [85] S. Sirinavin and P. Garner. Antibiotics for treating salmonella gut infections. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD001167, 2000.
- [86] S. Suerbaum, H. Hahn, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann, and T. F. Schulz. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer-Verlag, 7. edition, 2012.
- [87] E. W. Tiemersma, S. L. A. M. Bronzwaer, O. Lyytikäinen, J. E. Degener, P. Schrijnemakers, N. Bruinsma, J. Monen, W. Witte, H. Grundman, and E. A. R. S. S. Participants. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*, 10(9):1627–1634, Sep 2004.
- [88] P. J. Turner. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 60(2):185–192, Feb 2008.
- [89] T. Tängdén, O. Cars, A. Melhus, and E. Löwdin. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(9):3564–3568, Sep 2010.
- [90] A. K. van der Bij and J. D. D. Pitout. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, 67(9):2090–2100, Sep 2012.
- [91] M. A. L. van Hall, C. M. Dierikx, J. C. Stuart, G. M. Voets, M. P. van den Munckhof, A. van Essen-Zandbergen, T. Platteel, A. C. Fluit, N. van de Sande-Bruinsma, J. Scharinga, M. J. M. Bonten, D. J. Mevius, and N. E. surveillance

- group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect*, 17(6):873–880, Jun 2011.
- [92] M. J. P. van Kempen, M. Vaneechoutte, G. Claeys, G. L. C. Verschraegen, J. Vermeiren, and I. J. Dhooge. Antibiotic susceptibility of acute otitis media pathogens in otitis-prone Belgian children. *Eur J Pediatr*, 163(9):524–529, Sep 2004.
- [93] C. E. Vialle-Valentin, R. F. Lecates, F. Zhang, A. T. Desta, and D. Ross-Degnan. Predictors of antibiotic use in African communities: evidence from medicines household surveys in five countries. *Trop Med Int Health*, 17(2):211–222, Feb 2012.
- [94] E. Vlieghe, M. F. Phoba, J. J. M. Tamfun, and J. Jacobs. Antibiotic resistance among bacterial pathogens in Central Africa: a review of the published literature between 1955 and 2008. *Int J Antimicrob Agents*, 34(4):295–303, Oct 2009.
- [95] S. L. Warnes, C. J. Highmore, and C. W. Keevil. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: implications for public health. *MBio*, 3(6), 2012.
- [96] P.-L. Woerther, C. Angebault, H. Jacquier, H.-C. Hugede, A.-C. Janssens, S. Sayadi, A. E. Mniai, L. Armand-Lefèvre, E. Ruppé, F. Barbier, L. Raskine, A.-L. Page, N. de Rekeneire, and A. Andremont. Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis*, 53(7):677–685, Oct 2011.
- [97] X. Zhang, A. D. McDaniel, L. E. Wolf, G. T. Keusch, M. K. Waldor, and D. W. Acheson. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis*, 181(2):664–670, Feb 2000.

