

Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern

Mikrobiologisch-epidemiologische Aspekte

Zusammenfassung

In den vergangenen zehn Jahren traten bei bakteriellen Infektionserregern weltweit neue Resistenzeigenschaften auf (z. B. gegen Glykopeptide, Chinolone, Carbapeneme). Es kam zu einer Zunahme mehrfachresistenter Bakterienstämme. Dies betrifft zum einen Erreger von Krankenhausinfektionen (*S. aureus*, Enterokokken, Enterobacteriaceae, Nonfermenter) sowie auch von ambulant erworbenen Infektionen (z. B. *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. typhimurium*). Die Möglichkeit, daß neuartige Resistenzeigenschaften bei weiteren Erregergruppen auftreten und diese gegen zusätzliche antibakterielle Chemotherapeutika resistent werden (z. B. Glykopeptidresistenz bei Staphylokokken, Carbapenemase bei gram-negativen Bakterien, Resistenz gegen neue Chinolone bei *S. pneumoniae*), erfordert besondere Aufmerksamkeit. Die Auswirkungen der Resistenzentwicklung auf die Veränderung von Chemotherapieregimen, auf Morbidität und Behandlungskosten sind gut dokumentiert. Für begründete Aussagen hinsichtlich der Mortalität fehlen jedoch oft weiterführende Studien an vergleichbaren Patientengruppen. Für die Prävention haben ein zurückhaltender und rationaler Antibiotikaeinsatz sowie Hygienemaßnahmen, die an die jeweilige Situation angepaßt sind, eine vorrangige Bedeutung.

Die Resistenzentwicklung bakterieller Infektionserreger gegen Antibiotika wird durch zwei Hauptkomponenten bestimmt: dem genetischen Potential zur Resistenzentwicklung und dem Selektionsdruck durch therapeutischen und paratherapeutischen Antibiotikaeinsatz. Das genetische Potential besteht zum einen im Vorhandensein übertragbarer Resistenzgene, zum anderen in der Akkumulation von Resistenzmutationen (z. B. unempfindliche Targets, bessere Expression und/oder erweitertes Substratspektrum für Efflux-Systeme oder β -Laktamasen [1]; in Tabelle 1 sind die molekularen Strategien der Resistenz gegen antibakterielle Chemotherapeutika zusammengefaßt). Ein wesentliches Zentrum der Resistenzentwicklung sind Krankenhäuser, wo Erregerstämme, die an dieses Milieu angepaßt sind, mit einem vielfältigen Selektionsdruck und einem infektionsempfänglichen Patientengut zusammentreffen. Daneben gibt es auch eine Selektion der Antibiotikaresistenz bei bestimmten Infektionserregern im ambulanten Bereich.

In den letzten 20 Jahren haben sich die betroffenen Patientengruppen erheblich verändert: Es werden sehr viel mehr alte Menschen behandelt und in Verbindung mit dem medizinischen Fortschritt auch mehr immunsupprimierte Patienten in der Nephrologie, Hämatologie, Onkologie und Transplan-

tationschirurgie. Die unvermeidbare Folge ist ein entsprechender Antibiotikaeinsatz.

Ein weiteres beträchtliches Reservoir der Antibiotikaresistenz besteht in den Tierhaltungen, wo Masttiere unter Infektions- und Leistungsstreß stehen und Infektketten sich ungeheuer schnell ausbreiten. Neben der aus technischen Gründen oft für ganze Bestände durchgeführten Therapie und Prophylaxe werden große Mengen bestimmter antibakterieller Wirkstoffe als „Leistungsförderer“ eingesetzt. Die vorliegende Übersicht behandelt aktuelle Aspekte zu folgenden Schwerpunkten: Definition von Resistenz und Methoden der Resistenzbestimmung, wesentliche Trends der Resistenzentwicklung weltweit und die Situation in Deutschland, medizinische Bedeutung der Antibiotikaresistenz, Präventivstrategien.

Definition der Resistenz

Ein bakterieller Infektionserreger gilt dann als resistent gegen ein antibakterielles Chemotherapeutikum, wenn dessen Konzentration am Infektionsort nicht ausreicht, um seine Vermehrung zu hemmen oder um ihn abzutöten. Diese Definition schließt mehrere Kompo-

Dr. Wolfgang Witte,
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, D-38855 Wernigerode

W. Witte · I. Klare

Antibiotic resistance in bacterial pathogens: microbiological and epidemiological aspects

Summary

During the past ten years new resistance traits have emerged in bacterial pathogens (e. g. against glycopeptides, quinolones, carbapenems), and the frequency of emergence of multiresistant isolates has increased. This is concern for nosocomial pathogens (*S. aureus*, enterococci, Enterobacteriaceae, nonfermenters) and also for infections in the community (e. g. *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. typhimurium*). The possibility of the emergence of new resistance characters in other groups of pathogens and against further substances (e. g. glycopeptid resistance in staphylococci, carbapenemase in gram-negative bacteria, resistance to the new fluoroquinolones in *S. pneumoniae*) requires special attention. The consequences of resistance development for changes of treatment regimes, for morbidity and treatment expenditures are well documented, there is however a lack of robust data with regard to mortality obtained by studies on comparable patient groups. Priority for prevention have a rational and prudent antibiotic usage as well as situation adapted measures of infection control.

nenten ein: die erhöhte minimale Hemmkonzentration (MHK) des Chemotherapeutikums für den Erreger, die Pharmakokinetik der Substanz und das klinische Ergebnis.

Idealerweise sollten die für die Klassifizierung eines Erregerstammes als empfindlich, intermediär oder resistent festgelegten Grenzkonzentrationen diese drei Aspekte berücksichtigen. In der Realität können Grenzkonzentrationen in den Peaks der natürlichen Häufigkeitsverteilung von Stämmen mit MHK im resistenten Bereich liegen und Resultate zum klinischen Ergebnis nur spärlich vorhanden sein. Dies mag eine Ursache für unterschiedliche Grenzkonzentrationen bestimmter Antibiotika und die gleichen Erregerspezies in den Laboratoriumsstandards verschiedener Länder (z. B. NCCLS, USA; BSAC, England; DIN, Deutschland) sein [2].

Zumeist wird Antibiotikaresistenz aufgrund der In-vitro-Resistenzbestimmung definiert, die die In-vivo-Verhältnisse naturgemäß nur unzureichend widerspiegelt. Dabei sind *Dilutionsmethoden* weitgehend reproduzierbar und ihre Ergebnisse international vergleichbar. Für den *Agardiffusionstest* trifft dies in nur geringem Maße zu; bei einigen Substanzgruppen (z. B. Glykopeptide) ist er überhaupt ungeeignet. Mit dieser Methode läßt sich auch nicht ein stufenweiser Anstieg des Resistenzniveaus verfolgen (wichtig für das Erkennen von *Staphylococcus aureus* mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide oder für *Salmonella typhimurium* DT 104 mit therapeutisch relevanter Reduktion der Chinolonempfindlichkeit).

„Zumeist wird Antibiotikaresistenz aufgrund der In-vitro-Resistenzbestimmung definiert, die die In-vivo-Verhältnisse naturgemäß nur unzureichend widerspiegelt.“

Auch der mittels PCR einfach durchzuführende Nachweis relevanter Resistenzgene (und -mechanismen), z. B. *mecA* für die Oxacillinresistenz bei *S. aureus* oder *vanA*, *vanB* für die Glykopeptidresistenz bei Enterokokken hat einen ho-

hen Aussagewert, vor allem für die Interpretation des Ergebnisses in Bezug auf Kreuzresistenz gegen mehrere Vertreter einer Substanzgruppe.

Aus den genannten Gründen sind Ergebnisse von Studien zur Resistenzentwicklung nur dann verlässlich und vergleichbar, wenn sie auf der Bestimmung minimaler Hemmkonzentrationen beruhen und bei einer qualitativen Aussage gleiche Grenzkonzentrationen zugrunde liegen. Sicherlich ist es nicht realisierbar, eine Reihe Organ- und Erreger-spezifischer Grenzkonzentrationen in die Praxis einzuführen. Für einige klinisch bedeutsame Infektionen und bestimmte Organsysteme sollten aber entsprechende Kenntnisse berücksichtigt werden (Beispiel: die Möglichkeit der Behandlung von pulmonalen Infektionen mit *S. pneumoniae* mit höheren Penicillin- oder Amoxycillin-Konzentrationen, nicht aber von Meningitiden [3, 4]).

Einschätzung der weltweit wichtigsten Resistenzprobleme bei Infektionserregern des Menschen

Die Resistenzentwicklung betrifft nicht in gleicher Weise alle Erreger und auch nicht alle Substanzgruppen. Ebensov wenig sind alle Krankenhäuser gleichmäßig vom Auftreten resistenter Bakterienstämme betroffen. Im folgenden soll auf die wichtigsten Entwicklungen in den letzten zehn Jahren eingegangen werden.

Erreger von Hospitalinfektionen

Weltweit wurde in den vergangenen fünf Jahren eine Zunahme der Mehrfachresistenz gegen antibakterielle Chemotherapeutika festgestellt, die bisher noch gut wirksame „Reserveantibiotika“ (z. B. Glykopeptide) und erst gegen Ende der achtziger Jahre in die therapeutische Praxis eingeführte Neuentwicklungen (Fluorchinolone, Carbapeneme, Cephalosporine der 3. Generation) einschließt.

Die Resistenzentwicklung beginnt mit der Selektion von Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit oder Resistenz sowie der Selektion von Bakterienstämmen, die Resistenzgene durch Aufnahme mobiler Elemente (Plasmide,

Tabelle 1

Molekulare Strategien der Resistenzentwicklung gegen antibakterielle Chemotherapeutika (detaillierte Darstellung bei [1])

Strategie	Wichtige Beispiele
1. Mutationen:	
1.1. Zur Veränderung des Wirkortes zur Unempfindlichkeit durch Mutationen	Resistenz gegen Tuberkulostatika, Rifampicinresistenz, bei <i>N. meningitidis</i> und anderen Erregern; Chinolonresistenz (<i>gyrA</i> , <i>grlA</i>)
1.2. Zur besseren Expression bzw. zur Erweiterung des Substratspektrums von natürlicherweise vorhandenen Efflux-Mechanismen oder von β -Laktamasen	Mehrfachresistenz bei <i>P. aeruginosa</i> ; ABC-porter mit erweitertem Substratspektrum (Makrolide, z. T. Fluorchinolone) Breitspektrum- β -Laktamasen (BSBL) bei <i>Enterobacteriaceae</i>
1.3. Verhinderung der Aufnahme in die Zelle	Fehlen der Expression eines Porins zur Aufnahme von Carbapenemen in <i>P. aeruginosa</i>
2. Aufnahme von Resistenzgenen und von Nukleotidsequenzen für:	
2.1. Unempfindliche Wirkorte	β -Laktamresistenz (alle β -Laktame!) bei Staphylokokken und bei Pneumokokken
2.2. Efflux-Mechanismen	Tetrazyklinresistenz, Streptograminresistenz bei Staphylokokken (<i>vga</i>)
2.3. Enzymatische Modifikation des Wirkortes	Tetrazyklinresistenz (<i>tetM</i>); Makrolid (Linkosamidin-Streptogramin B) Resistenz bei gram-positiven Bakterien
2.4. Enzymatische Detoxifizierung	β -Laktamase, Aminoglykosid-modifizierende Enzyme, Azetyltransferasen (Chloramphenicol, Streptogramin A-Substanzen)
3. Realisierung eines unempfindlichen Stoffwechselweges	Sulfonamid- und Trimethoprimresistenz (Biosynthese von Tetrahydrofolsäure)

Transposons) erworben haben. Diese Bakterien (z. B. *Escherichia coli*, Enterokokken, Staphylokokken) treten zunächst oft als Besiedler in der Körperflora von Patienten (und Personal) auf, wo sie die „normalen“ Florenbestandteile ersetzen. Bei einer die Infektion begünstigenden Prädisposition können sie beim gleichen Patienten oder auch infolge Übertragung bei anderen Patienten Infektionen verursachen. Für das Verständnis der Resistenzentwicklung ist es wichtig festzuhalten, daß der Selektionsdruck nicht nur den jeweils zu eliminierenden Infektionserreger betrifft, sondern immer auch die Besiedlungsflora als ständiges Reservoir.

„Der Selektionsdruck betrifft nicht nur den jeweils zu eliminierenden Infektionserreger, sondern immer auch die Besiedlungsflora als ständiges Reservoir.“

Besonders auffällig ist die Resistenzentwicklung für mehrfach- und gegen Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), dem häufigsten Erreger von Wundinfektionen und Septikämien bei Patienten im Krankenhaus. Dabei gibt es beträchtliche Unterschiede für verschiedene Länder (Tabelle 2). Die überregionalen Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) wiesen für Deutschland einen Anstieg des Auftretens von MRSA von 1,7% (1990) auf durchschnittlich 8,7% im Jahr 1995 aus [5].

MRSA sind oft resistent gegen alle Staphylokokken-wirksamen Antibioti-

ka, die Glykopeptide weitgehend ausgenommen. Der in Deutschland beobachtete Anstieg der Inzidenz ist im wesentlichen auf die überregionale Ausbreitung bestimmter, epidemisch-virulenter Stämme zurückzuführen. Daneben gibt es einen ständigen „Import“ aus Ländern mit hoher MRSA-Inzidenz sowie auch einen horizontalen Transfer des *mecA*-Gens (verantwortlich für β -Laktam-Mehrfachresistenz) in klonale Gruppen von *S. aureus*, die diesbezüglich bisher empfindlich waren [6]. Die „klassischen“ multiresistenten Hospitalstämme bilden eine Verwandtschafts-

Tabelle 2
Häufigkeit des Auftretens von MRSA in verschiedenen Ländern [6]

Deutschland	1990:	1,7%	1995:	8,4%
Italien	1981:	6,0%	1996:	26%
Frankreich, Belgien, Portugal			1995:	>30%
USA	1975:	2,4%	1996:	35%
Dänemark	1965:	10,0%	1996:	< 1%
Niederlande			1996:	< 0,6%

gruppe innerhalb der Spezies *S. aureus*, die sich offenbar nicht in der Bevölkerung ausbreitet [7]. Anders ist dies bei den „neuartigen“ MRSA; deren bisher empfindliche Ausgangsformen haben die Fähigkeit zur weiten Ausbreitung als natürliche Besiedler und bedürfen daher der Überwachung. Bei einer weiteren Ausbreitung besteht die Gefahr, daß sie über ambulant aufgenommene Patienten in Krankenhäuser gelangen [6, 8].

Aus den angelsächsischen Ländern gibt es mehrere Berichte über Alten- und Pflegeheime als Reservoir, aus denen MRSA immer wieder in Krankenhäuser gelangen können [9]. Für Deutschland liegen vereinzelt Beobachtungen vor [10]; das wirkliche Ausmaß ist gänzlich unbekannt.

„Gegenwärtig verdienen MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide besondere Aufmerksamkeit.“

Gegenwärtig verdienen MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide (sog. Vancomycin-intermediäre *S. aureus*, VISA) besondere Aufmerksamkeit. Bei diesen Stämmen wird infolge vermehrter Synthese einer Zellwandvorstufe als natürliches Target der Glykopeptide ein trapping-Effekt („Wegfangen“ von Antibiotika-Molekülen) erzielt, der zu verminderter Empfindlichkeit führt. Nach Berichten über ein erstes Auftreten von VISA in Japan [11] wurden auch Infektionen in den USA bekannt [12], bei letzteren wurde ein Fall des Versagens der Glykopeptidbehandlung bei einem neutropenischen Patienten bekannt [12]. Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken hat über einen Ausbruch von Infektionen mit VISA in einem deutschen Krankenhaus zu Beginn des Jahres 1997 berichtet [13]. Bei zwei Patienten mit Septikämie war die Behandlung mit Glykopeptiden dabei aber erfolgreich. Im Falle einer aus pharmakokinetischer Sicht ungünstigen Infektlokalisation (z. B. Lunge oder Knochen) besteht allerdings die Gefahr, daß die verfügbaren Glykopeptidspiegel nicht zur Behandlung ausreichen.

Im Laboratorium wurde bereits die konjugative Übertragung der Glykopeptidresistenz (*vanA*-Genotyp) auf *Staphylococcus aureus* nachgewiesen [14]. Nach wie vor besteht die Befürchtung, daß diese Übertragung auch unter natürlichen Verhältnissen stattfindet, und daß sich der Glykopeptid-Resistenzmechanismus stabil in Staphylokokken etabliert.

Infektionen mit glykopeptidresistenten Enterokokken (GRE; in der Literatur oft auch als vancomycinresistente Enterokokken, VRE, bezeichnet), sind im Falle der durch *E. faecium* (GREF bzw. VREF) bedingten Infektionen zu etwa 60% mit der sonst üblichen, synergistisch und bakterizid wirkenden Antibiotika-Kombination aus einem Penicillin (z. B. Ampicillin) und einem Aminoglykosid (Gentamicin, Streptomycin) nicht mehr zu behandeln (Werte für Deutschland; [15]). Infektionen mit VRE betreffen vor allem immungeschwächte Patienten in der Hämatologie (Leukämie), Onkologie und Transplantationschirurgie; sie gefährden damit den medizinischen Fortschritt in diesen sich schnell entwickelnden Teildisziplinen.

In den USA stieg der Anteil von GREF in Krankenhaus-Normalstationen innerhalb weniger Jahre von 0,3% (1989), über 7,9% (1993) auf 12% (1997); in Intensivstationen im gleichen Zeitraum von 0,4%, über 13,6% auf 16,0% (in einigen Zentren bis 42%, [16]). Ursache dafür ist die schnelle und weite Verbreitung der Resistenzgene in Verbindung mit einseitigem und unangepasstem Antibiotikaeinsatz. Eine internationale Studie weist auch für West- und Mitteleuropa einen Anstieg aus (1996: 11% für *E. faecium* [17]). In Deutschland lag die Häufigkeit der Glykopeptidresistenz in *E. faecium* 1995 bei 3,8% [5]. Das Verfolgen der Resistenzgene bei den Enterokokken hat die Problematik einer Übertragung von Resistenzen aus dem Bereich der Landwirtschaft für bestimmte Bakterien und definierte Resistenzgene erneut hervorgehoben. Untersuchungen am Robert Koch-Institut sowie in Dänemark haben gezeigt, daß auch durch den Einsatz des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin als Leistungsförderer in der Tiermast ein beträchtliches Reservoir von glykopeptidresistenten Enterokok-

ken geschaffen wurde und daß über Fleischprodukte eine Übertragung auf den Menschen erfolgt [18–20].

„Durch den Einsatz des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin als Leistungsförderer in der Tiermast wird ein beträchtliches Reservoir von glykopeptidresistenten Enterokokken geschaffen. Über Fleischprodukte kann eine Übertragung auf den Menschen erfolgen.“

Nach dem Verbot der Avoparcin-Anwendung in der kommerziellen Tiermast in Dänemark und Norwegen im Jahre 1995 wurde ein solches Verbot 1996 in Deutschland ausgesprochen. Europaweit (EU und Schweiz) erfolgte dies im April 1997. Das Beenden des Avoparcineinsatzes zeigt bereits Auswirkungen: glykopeptidresistente Enterokokken wurden Ende 1997 nur bei etwa 25% des untersuchten und im Handel angebotenen Schlachtgeflügels gefunden (1995 noch bei 100%). Außerdem war 1997 (gegenüber 1994) bei allen Proben eine sehr starke Reduktion der GRE-Konzentrationen im Auftauwasser des tiefgefrorenen Geflügelfleisches festzustellen. Der Nachweis von GRE im Stuhl gesunder, nichthospitalisierter Probanden ging in Sachsen-Anhalt von 12% (1994) über 6% (1996) auf 3,3% (1997) nach dem Avoparcin-Stop zurück [21]. Damit besteht in geringem Ausmaß die Gefahr eines Einschleppens von GRE in Krankenhäuser.

Eine mit der Situation vor dem Verbot von Avoparcin für die Tiermast vergleichbare Lage ist auch bei anderen Antibiotika anzutreffen. Eine Resistenz gegenüber Streptograminantibiotika wurde beispielsweise bei Enterokokken aus Infektionen beim Menschen gefunden, noch bevor sie dort überhaupt zum Einsatz kamen. Das Streptograminantibiotikum Virginiamycin wird aber seit 1974 als Wachstumsförderer in der Tiermast eingesetzt. Das entsprechende Resistenzgen wurde auch bei Enterokokken aus Masttieren und Fleischprodukten nachgewiesen [22]. Streptogramin-Antibiotika können bei der Behandlung

von Infektionen mit glykopeptidresistenten Enterokokken (*E. faecium* und verwandte Spezies) lebensrettend sein; sie wirken jedoch nicht auf *E. faecalis*.

Auch bei weiteren Erregern von Krankenhausinfektionen hat die Mehrfachresistenz zugenommen und erfaßt nahezu alle wesentlichen Substanzgruppenantibakterieller Chemotherapeutika.

Dies betrifft vor allem *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Insbesondere sind Intensivtherapieeinheiten von Infektionen mit diesen Erregergruppen betroffen. So zeigte eine aktuelle Studie in europäischen Krankenhäusern, daß 23% der Klebsiellen b-Laktamasen mit erweitertem Substratspektrum (Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) bilden, die durch Plasmide determiniert werden [23]. Es gibt eine Reihe von Fallbeschreibungen für Infektionen mit gram-negativen Bakterien, die nahezu gegen alle gegenwärtig verfügbaren antibakteriellen Chemotherapeutika resistent sind [24–26]. Dies schließt auch die Carbapeneme ein, offenbar werden bei ausreichend lange anhaltendem Selektionsdruck Mutanten mit Fehlen des für die Aufnahme verantwortlichen Außenmembranproteins sowie erhöhter Expression der chromosomalen Klasse-b-Laktamase selektiert. Dadurch werden auch Berichte über die Polyklonalität multiresistenter *P. aeruginosa* in davon betroffenen Einrichtungen erklärbar [27]. Inzwischen wurde auch eine nosokomiale Übertragung multiresistenter *Mycobacterium bovis* bei HIV-Patienten beschrieben [28].

Wichtige Erreger außerhalb der Krankenhäuser

***Mycobacterium tuberculosis* und andere Mykobakterien.** Eine Resistenz wird hier durch unsachgemäßen Chemotherapeutikaeinsatz selektiert (Durchbrechen des Prinzips der Kombinationstherapie). Die höchste Rate (über 30%) nennt die WHO für New York City, Nepal und Indien [29]; nicht genau erfaßt, aber wahrscheinlich gleichwohl brisant ist die Situation in den Nachfolgestaaten der GUS. Insgesamt gesehen hat die Häufig-

keit der Tuberkulose in Deutschland von 1990 bis 1995 nicht zugenommen, auch nicht die von Infektionen mit resistenten *M. tuberculosis*-Stämmen (Angaben des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien am Forschungsinstitut Borstel). Durch Aussiedler und Asylbewerber besteht aber ständig die Gefahr der Einschleppung solcher Stämme. Die in der Regel praktizierte pulmologische Untersuchung dieses Personenkreises, zu der auch im Verdachtsfall eine mikrobiologische Untersuchung gehören muß, ist schon deshalb unerlässlich!

Penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae*. Diese Erreger sind oft auch gegen weitere Antibiotika resistent. Traditionell waren penicillinresistente *S. pneumoniae* in Südafrika, Island, Spanien und Ungarn (30 bis 40%) eher häufig und in Nordamerika und Mitteleuropa (in Deutschland unter einem Prozent) seltener zu finden [30]. Das epidemische Auftreten in mehreren Regionen der USA verdeutlicht, daß sich auch hier die epidemiologischen Verhältnisse ändern können [31].

***Streptococcus pyogenes*.** Infektionen mit diesem Erreger gehören zu den häufigsten in der ambulanten Praxis. Mittel der 1. Wahl ist Benzylpenicillin, gegen das eine Resistenz bei *S. pyogenes* bisher nicht bekannt ist. Alternative sind Makrolide; hier war allerdings in den letzten Jahren eine deutliche Resistenzentwicklung zu beobachten (Australien 18%, Finnland 18–24%, Japan 60%, Italien 81%, Großbritannien 23%, Spanien 19%, [32–34]).

***Neisseria meningitidis*.** Für diesen wichtigen Erreger der bakteriellen Meningitis ist Benzylpenicillin das Mittel der 1. Wahl; weltweit wird über die Entwicklung einer verminderten Empfindlichkeit berichtet (MHK > 0,16 bis 1,25 mg/l). In Spanien stieg die Häufigkeit von 0,4% (1985) auf 67% (1997) an, in Großbritannien 1995 auf 11%, in Belgien 1998 auf 6%, dagegen blieb sie in Holland bei 2% [35]. Die klinische Bedeutung dieser Entwicklung ist weitgehend unklar, gegen Alternativen (Fluorchinolone) ist eine Resistenz nicht bekannt, gegen Rifampi-

cin (wichtig für Prophylaxe) ist sie noch selten.

Erreger von gastrointestinalen Infektionen. In den letzten fünf Jahren tritt mit zunehmender Häufigkeit der mehrfachresistente *Salmonella typhimurium*-Stamm DT 104 in Nordeuropa auf. In England nahm die Empfindlichkeit gegen Chinolone bei diesem Stamm parallel mit dem steigenden Einsatz des Chinolons Enrofloxacin in der Veterinärmedizin ab. Da Infektionen mit Enteritis-Salmonellen reine Zoonosen sind, ist dies kaum auf den Chinoloneinsatz in der Humanmedizin zurückzuführen [36, 37]. Bei *S. typhimurium* DT 104 mit verminderter Empfindlichkeit gegen Fluorchinolone liegen die MHK (0,125 bis 0,25 mg/l) noch im empfindlichen Bereich der üblichen Laboratoriumsstandards (NCCLS; DIN). Von Infektionen mit *S. typhi*-Stämmen, die vergleichbare MHK für Fluorchinolone zeigen, ist aber ein therapeutisches Versagen dieser Substanzen bekannt. Im Sinne der Vorsorge-Argumentation wurden auch die oben genannten *S. typhimurium*-DT-104-Stämme als therapieresistent für Chinolone eingeschätzt; inzwischen gibt es einzelne Fallberichte.

Enteritis-Salmonellen. Wenngleich die meisten Patienten mit Enteritis-Salmonellen keine antibiotische Behandlung benötigen, so kann diese bei älteren und immunschwachen Patienten jedoch lebensrettend sein! Für Deutschland haben chinolonresistente *S. typhimurium* DT 104 bisher noch keine Bedeutung.

Resistenzeigenschaften bei durch Tourismus und Migration eingeschleppten Erregern

***Neisseria gonorrhoeae* (Tripper).** Bereits seit Jahren werden hohe Resistenzwerte in den südostasiatischen Staaten für Penicillinase-bildende Stämme der Gonokokken beschrieben. Sie erreichen für Südostasien bis zu 70% [38].

***Corynebacterium diphtheriae* (Diphtherie).** In Vietnam und Thailand liegt die Häufigkeit der Resistenz gegen die klassi-

Tabelle 3

Rechtzeitiges Erkennen von Resistenzentwicklungen

Bereits jetzt selten aufgetretene und mögliche zukünftige Ereignisse der Resistenzentwicklung, für die ein rechtzeitiges Erkennen erforderlich ist

Erreger	Resistenzeigenschaft
Alle Erreger	Resistenz gegen alle verfügbaren Chemotherapeutika
Alle Erreger	Übertragbare Fluorchinolone-resistenz
<i>S. aureus</i>	Glykopeptide
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenemase
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillinase, Fluorchinolone der 4. Gruppe, Glykopeptide
Gr. A, C oder G Streptokokken	Penicillin G
<i>C. difficile</i>	Glykopeptide

schen Antibiotika bei diesen Erregern zwischen 15 und 25% [39].

Salmonella typhi (Typhus). Mehrfachresistente Stämme sind in Thailand, Laos, Vietnam nur noch zu 50% empfindlich gegen Fluorchinolone. Bei Patienten mit solchen Infektionen sollte nicht mehr mit oralen Präparaten behandelt werden [40].

Yersinia pestis (Pest). Das Pasteur-Institut Paris erhielt ein Isolat aus Madagaskar mit Mehrfachresistenz gegen alle herkömmlichen gegen *Y. pestis* eingesetzten Chemotherapeutika [41].

Therapeutische Möglichkeiten

Insgesamt gesehen sind bei multiresistenten bakteriellen Infektionserregern

die therapeutischen Möglichkeiten bereits jetzt begrenzt. In Tabelle 3 sind die Resistenzeigenschaft zusammengefaßt, die Substanzgruppen mit hoher therapeutischer Bedeutung erfassen, für die aber eine Resistenz bisher noch selten ist oder nicht nachgewiesen wurde. International befindet sich ein Warnsystem für das rechtzeitige Auftreten von Resistenz in diesen Fällen im Aufbau (INSPEAR-Initiative; International Nosocomial Surveillance Programme for Emerging Antimicrobial Resistance).

Medizinische Bedeutung der Antibiotikaresistenz

Eine kalkulierte Chemotherapie erfolgt immer für lebensbedrohliche und schwere, oft auch für leichtere Infektionen (aus zeitlichen Gründen vor dem

Vorliegen des Ergebnisses der in-vitro-Empfindlichkeitsprüfung). Es gibt dafür empirisch begründete Behandlungsregime.

Ob der verbreitete Einsatz von antibakteriellen Chemotherapeutika mit breitem Wirkungsspektrum (z. B. Cephalosporine, Fluorchinolone und Carbapeneme) immer erforderlich ist, wird gegenwärtig zum Teil kontrovers diskutiert. Ein weiteres aktuelles Beispiel ist die Frage der antibiotischen Behandlung der Otitis media. In den Niederlanden erfolgt sie weitestgehend überhaupt nicht, in den USA beträgt der Behandlungszeitraum zehn Tage [42]. Für eine Reihe von Fällen leichterer Infektionen (z. B. unkomplizierte Harnwegsinfektionen) wurden kurze Behandlungszeiten (Drei-Tages-Regime) als ausreichend beschrieben [43].

Tabelle 4

Beispiele für den Einfluß der Antibiotikaresistenzentwicklung auf verschiedene Behandlungsregime*

Art der Infektion	Verändertes Behandlungsregime
Harnwegsinfektion	Sulfonamide → Trimethoprim/Sulfonamid → Chinolone
Gallenwegsinfektion	Ampicillin → Cephalosporine der 2. und 3. Gruppe
Shigellose (falls behandlungsbedürftig)	Tetracycline → Trimethoprim/Sulfonamid → Chinolone
Salmonella-Enteritiden (falls behandlungsbedürftig)	Ampicillin → Chinolone
Gonorrhoe	Benzylpenicillin → Spectinomycin/Cephalosporine der 2. und 3. Gruppe
Staphylokokken-Infektionen	Benzylpenicillin → Isoxazolylpenicilline und Cephalosporine der 1. Gruppe → Glykopeptide

* auch andere Behandlungsalternativen möglich

„Ob der verbreitete Einsatz von antibakteriellen Chemotherapeutika mit breitem Wirkungsspektrum immer erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert.“

Die Resistenzentwicklung hat in der Vergangenheit zu deutlichen Veränderungen der Behandlungsregime geführt (Tabelle 4). In den meisten Fällen sind die Folgepräparate teurer; nicht immer besitzen sie eine bessere molare antibakterielle Wirksamkeit (z. B. Isoxazolylpenicilline oder Glykopeptide im Vergleich zu Benzylpenicillin).

Ohne Zweifel führen Auftreten und Ausbreitung multiresistenter Erreger von Krankenhausinfektionen zu erhöhter Morbidität, verlängerten Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten (Ausbrüche mit MRSA als Beispiele [44–46]). Da multiresistente Erreger zu meist in intensivmedizinischen Bereichen und bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auftreten, ist ihre Bedeutung hinsichtlich der Mortalität oft schwer einzuschätzen. Dies trifft besonders für Erregergruppen mit an sich geringer Pathogenität zu, deren Bedeutung im wesentlichen auf immunsupprimierte Patienten begrenzt bleibt (z. B. *E. faecium*). Daß zu dieser Frage nur wenig belastbare Daten vorliegen, liegt vor allem daran, daß ungleiche Patientengruppen verglichen wurden. Ein Beispiel dafür zeigt Vergleich von Infektionen mit Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) in einem spanischen Krankenhaus ([47],

Tabelle 5). Insgesamt gesehen wurde bei Patienten mit MRSA eine höhere Mortalität festgestellt, zum Teil geht dies aber auf Todesfälle infolge der schweren Grunderkrankung zurück.

Zukünftige Studien zur Antibiotikaresistenzentwicklung sollten auch klinische Ergebnisse berücksichtigen und stratifizierte Patientengruppen einschließen. Dies erfolgte gegenwärtig für GREF durch Studien in den USA und hat zu einer Relativierung im Hinblick auf Befürchtungen einer erhöhten Mortalität geführt [48, 49].

Prävention

Maßnahmen zur Verlangsamung der Resistenzentwicklung haben zwei Schwerpunkte: die Verhinderung der Ausbreitung (Infektionskontrolle) und die Verminderung des Selektionsdruckes.

Im Falle des Auftretens von MRSA hat sich ein Maßnahmenkomplex von Isoliertpflege der betroffenen (infizierten oder besiedelten) Patienten, Sanierung des Trägertums und Verbesserung der allgemeinen Hygiene (Händehygiene) sehr gut bewährt [50]. Sind multiresistente Erreger erst einmal in einer Einrichtung endemisch und weit verbreitet, dann kann eine Isoliertpflege nicht mehr wirksam realisiert werden. Hier sollte eine schrittweise Verminderung der MRSA-Häufigkeit vorgenommen werden (für ein belgisches Universitätsklinikum erfolgreich praktiziert [51]). Im Vordergrund steht dabei die Vermeidung von Schmierinfektionen (Hände-

hygiene).

Um die Ausbreitung multiresistenter Erreger zwischen Krankenhäusern wirksam zu verhindern, sollte bei Verlegung eines mit diesen Erregern infizierten oder besiedelten Patienten eine Information der Zieleinrichtung erfolgen, um dort rechtzeitig Präventivmaßnahmen treffen zu können. Die weite überregionale Verbreitung bestimmter, epidemisch-virulenter MRSA-Klone in Deutschland [6] sowie auch zwischen verschiedenen Ländern [52] weist darauf hin, daß es diesbezüglich noch erhebliche Defizite gibt.

„Um die Ausbreitung multiresistenter Erreger zwischen Krankenhäusern wirksam zu verhindern, sollte bei Verlegung eines mit diesen Erregern infizierten Patienten eine Information der Zieleinrichtung erfolgen.“

Resistenzentwicklung infolge des Selektionsdruckes ist durch eine Reihe von Beispielen gut belegt (z. B. Fehlen der Chinolonresistenz bei MRSA aus Polen, wo Fluorchinolone nicht zugelassen waren [53]; Auftreten und Ausbreitung der Makrolidresistenz im Zusammenhang mit der Makrolidtherapie der Acne [54]).

Auch dafür, daß bei Ausbleiben des Selektionsdruckes die Inzidenz der Resistenz zurückgeht, gibt es Beispiele. Mit der Zunahme der ambulant erfolgten Verschreibung von Erythromycin stieg

Tabelle 5

Mortalität bei Patienten in einem spanischen Krankenhaus, die an einer nosokomialen Septikämie mit Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) und Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) erkrankten (Daten aus [47])

Variable	Septikämie		p-Wert
	mit MSSA	mit MRSA	
Gesamt-Mortalität	32 (32%)	49 (58,3%)	<0,1
Todesfälle bei Patienten mit <i>S. aureus</i> -Infektion	22 (22%)	53 (41,7%)	<0,1
Tod innerhalb von 48 Stunden nach Feststellen der Infektion	10	17	
Ausbleiben des therapeutischen Erfolges	12	18	
Tod infolge des Grundleidens	10 (10%)	14 (16,7%)	0,12

in Finnland die Häufigkeit der Erythromycinresistenz bei *S. pyogenes* im Jahr 1990 auf 13%, parallel mit einem zurückhaltenden Einsatz ging auch die Resistenzhäufigkeit zurück [34].

Im Jahr 1983 wurde in der ehemaligen DDR Oxytetracyclin als „Leistungsförderer“ landesweit durch das Streptothricinantibiotikum Nourseothricin ersetzt (nur hier eingesetzt, keine anderen Einsatzgebiete) mit der Folge der Ausbreitung der übertragbaren Streptothricinresistenz auf Infektionserreger des Menschen. Parallel gab es bei gleichbleibender Menge des Einsatzes von Oxytetracyclin in der Humanmedizin einen Rückgang der Häufigkeit der Oxytetracyclinresistenz bei *Enterobacteriaceae* aus Infektionen des Menschen (bei *E. coli* aus Harnwegsinfektionen von 46% auf 29% im Jahr 1988 [55]).

Diese Beispiele sind sicherlich nicht allgemeingültig. Ergebnisse von In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß der Besitz von Resistenzplasmiden für Bakterien zunächst nachteilig sein kann (längere Vermehrungsdauer). Chromosomale Mutationen können später dazu führen, daß bestimmte Resistenzplasmide (für Tetracyclin-Efflux) einen Vermehrungsvorteil bieten [56].

Man sollte auch nicht annehmen, daß die Resistenzentwicklung durch Nachlassen des Selektionsdrucks völlig auf den „Nullpunkt“ zurückgeführt werden kann (F. Bacquero, 1998: „Bacteria never forget“). Es gibt immer Populationsanteile von Bakterien, die ihre übertragbaren Resistenzdeterminanten behalten und damit Ausgangspunkt einer erneuten Resistenzentwicklung sein können.

Nicht immer läßt sich bei multiresistenten Erregern von Hospitalinfektionen eine Koinzidenz zwischen Ausmaß des Antibiotikaeinsatzes und Resistenzentwicklung erkennen, wie am Beispiel von Cefotaxim-resistenten *Enterobacteriaceae* bei einer Studie in den USA [57] deutlich wurde. Hier ist an eine Komplexität infolge Koselektion durch andere antibakterielle Chemotherapeutika zu erinnern.

Bisherige Richtlinien zur Verhinderung der Ausbreitung sowie zu Chemotherapieregimen beruhen mehr auf analytischen und deskriptiven Untersuchungen und auf Expertenmeinungen als auf kontrollierten Studien, die prospektiv schwer zu etablieren sind. Man muß davon ausgehen, daß abgesehen von einem unterschiedlichen Patientengut und unterschiedlichen Behandlungsverfahren auch die Resistenzsituation in jedem Krankenhaus verschieden sein kann. Wie im Entwurf des Infektionsschutzgesetzes gefordert, sollte deshalb jedes Krankenhaus eine abteilungsspezifische Erreger- und Resistenzstatistik führen, um rechtzeitig Auftreten und Verbreitung multiresistenter Erreger zu erkennen. Wünschenswert ist eine parallel dazu durchgeführte Verbrauchsanalyse antibakterieller Chemotherapeutika, um die Folgen eines einseitigen Selektionsdruckes (z. B. Imipenem und *Xanthomonas maltophilia* bei immunsupprimierten Patienten; Glykopeptidprophylaxe von shunt-Infektionen in der Nephrologie oder orale Vancomycin-Gabe bei Antibiotika-assoziiertes Enterocolitis (*C. difficile*) und vermehrtes Auftreten von GREF) richtig einzuschätzen.

Daß eine Infektionskontrolle in Verbindung mit einem zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz die Resistenzentwicklung deutlich begrenzen kann [58], ist durch die niedrigen Häufigkeiten von MRSA in Dänemark und in den Niederlanden gut belegt.

Literatur

1. Davies J (1997) **Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants. In: Antibiotic resistance: Origins, evolution, selection, and spread.** Chichester, New York; Wiley & Sons, S. 15–35
2. Wiedemann B (1996) **Epidemiology, control, and treatment of multiresistant Gram-negative rods.** Drugs 52 Suppl. 2:95–100
3. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH (1993) **Infection due to penicillin-resistant pneumococci: clinical, epidemiological, and microbiologic features.** Arch Intern Med 153: 1301–1306
4. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Mannes R, Valdrich PF (1995) **Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain.** New Engl J Med 3:474–480

5. Kresken M, Hafner D (1996) **Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz“ in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1995.** Chemother J 5:225–230
6. Witte W, Kresken M, Braulke C, Cuny C (1997) **Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in Central Europe with special reference to German hospitals.** Clin Microbiol Infect 3: 414–422
7. Flaherty JP, Weinstein RA (1996) **Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit.** Infect Control Hosp Epidemiol 17:236–248
8. Witte W, Cuny C, Halle E, Wagner J (1993) **Methicillin resistance in an epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with genomic fingerprints corresponding to those of a sensitive strain in the community.** Med Microbiol Lett 3:388–395
9. Fraise AP, Mitchell K, O'Brien SJO, Oldfield K, Wise R (1997) **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nursing homes in a major UK city: an anonymized point prevalence study.** Epidemiol Infect 118:1–5
10. Robert Koch-Institut (1998) **Zum Auftreten von MRSA in einem Alten- und Pflegeheim.** Epidemiol Bull. 33:236
11. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda, Y, Hori, S, Fukuchi Y, Kobayashi I (1997) **Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin.** Lancet 350:1670–1673
12. Centers for Disease Control Update (1997) ***Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. United States 1997.** Morbid Mortal Wkly Rep 46:813
13. Robert Koch-Institut (1998) **Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz in Deutschland nachgewiesen.** Epidemiol Bull 17:123
14. Noble WC, Virani Z, Cree RGA (1992) **Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*.** FEMS Microbiol Let 92:195–198
15. Klare I, Witte W (1997) **Glykopeptidresistente Enterokokken: Auftreten, Verbreitung, Resistenzübertragung, Bedeutung.** Wien Klin Wschr 109:294–300
16. Tenover JC, Gaynes R (1998) **Dissemination of vancomycin-resistant enterococci in the United States.** In: Brun-Buisson C, Eliopoulos G, Leclercq R (eds) Bacterial resistance to glycopeptides. Paris: Flammarion, S. 101–110
17. Goossens H (1998) **Clinical epidemiology and diffusion of glycopeptide resistant enterococci in Europe.** In: Brun-Buisson C, Eliopoulos G, Leclercq R (eds) Bacterial resistance to glycopeptides. Paris: Flammarion, S. 111–118

18. Aarestrup FM, Ahrens P, Madsen M, Pallesen LV, Poulsen RL, Westh H (1996) **Glycopeptide susceptibility among Danish Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis of animal and human origin and PCR identification of genes within the vanA gene cluster.** Antimicrob Agents Chemother 40: 1938–1940
19. Klare I, Heie, H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W (1995) **vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from animal husbandry.** FEMS Microbiol Lett 125: 165–172
20. Klare I, Heier H, Claus H, Böhme G, Marin S, Seltmann G, Hakenbeck R, Antanassova V, Witte W (1995) **Enterococcus faecium strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community.** Microb Drug Resist 1: 265–272
21. Klare I, Badstübne, D, Konstabel C, Böhme G, Witte W (1998) **Decreased incidence of VanA type VRE isolated from poultry meat and from faecal samples of humans in the community after stop of avoparcin in animal husbandry.** Microb Drug Resist, in press
22. Werner G, Klare I, Witte W (1998) **Association between quinupristin/dalfopristin resistance in glycopeptide-resistant Enterococcus faecium and the use of additives in animal feed.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17: 401–402
23. Livermore DM, Yuan M (1996) **Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β -lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe.** J Antimicrob Chemother 38: 409–424
24. De Gheldre Y, Maes N, Rost F, De Ryck R, Clevenbergh P, Vincent JL, Struelens MJ (1997) **Molecular epidemiology of an outbreak of multidrug-resistant Enterobacter aerogenes infections and in vivo emergence of imipenem resistance.** J Clin Microbiol 35: 152–160
25. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H (1994) **Pseudomonas aeruginosa outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains.** J Infect Dis 170: 377–383
26. Towner KJ (1997) **Clinical importance and antibiotic resistance of Acinetobacter spp.** J Med Microbiol 46: 721–746
27. Grundmann HM, Schneider C, Hartung D, Daschne, FD, Pitt TC (1995) **Discriminatory power of three DNA based typing techniques for Pseudomonas aeruginosa.** J Clin Microbiol 33: 528–534
28. Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A, Cañón J, Blazquez J, Gómez-Mampaso E (1997) **Nosocomial transmission of Mycobacterium bovis resistant to 11 drugs in people with advance HIV-1 infection.** Lancet 350: 1738–1742
29. Pablos-Mendez A, Raviglione M (1997) **Global surveillance of drug resistant tuberculosis. In: Antibiotic Resistance – the threat to international health.** Abstract of a workshop, The Wellcome Trust
30. Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Dellamonica P (1997) **Pneumococcal resistance in Europe.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 16: 644–647
31. Barnes DM, Whittie, S, Gilligan PH, Soares S, Tomasz A, Henderson FW (1995) **Transmission of multidrug-resistant serotype 23F Streptococcus pneumoniae in group day care: evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain in-vivo.** J Infect Dis 171: 890–896
32. Borzani M, De Luca M, Varatto F (1997) **A survey of susceptibility to erythromycin amongst Streptococcus pyogenes isolates in Italy.** J Antimicrob Chemother 40: 457–458
33. Garcia-Bermejo I, Cacho J (1998) **Emergence of erythromycin-resistant, clindamycin-susceptible Streptococcus pyogenes isolates in Madrid, Spain.** Antimicrob Agents Chemother 42: 989–990
34. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Hoovinen P (1997) **Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland.** New Eng J Med 337: 441–446
35. Goossens H, Sprengel, M (1998) **Community acquired infections and bacterial resistance.** Brit Med J 317: 654
36. Frost JA, Kelleher A, Rowe B (1996) **Increasing ciprofloxacin resistance in salmonellas in England and Wales 1991–1994.** J Antimicrob Chemother 37: 85–91
37. Glynn MK, Bopp C, Dewitt W, Dabney P, Mokhtar M, Angelo FJ (1998) **Emergence of multi-drug-resistant Salmonella enterica serotype typhimurium DT104 infections in the United States.** New Engl J Med 338: 1333–1338
38. Ische C, Dillon JR, Tapsall JW (1998) **The epidemiology of global antibiotic resistance among Neisseria gonorrhoeae and Haemophilus ducreyi.** Sex Transm Dis 351: 8–11
39. White N (1998) pers. Mitteilung
40. Parry C, Wain J, Chinh NT, Virch H, Fanar JJ (1998) **Quinolone-resistant Salmonella typhi in Vietnam.** Lancet 351: 1289
41. Courvalin P (1998) pers. Mitteilung
42. Froom J, Culpeppe L, Jacobs M, De Melker RA, Green LA, Van Bucher L (1997) **Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary care Network.** Brit Med J 315: 98–102
43. Norrby SR (1990) **Short term treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women.** Rev Infect Dis 12: 458–467
44. Li LY, Wang SQ (1990) **Economic effects of nosocomial infections in cardiac surgery.** J Hosp Infect 16: 339–341
45. French GL, Cheng AF (1991) **Measurement of the costs of hospital infection by prevalence surveys.** J Hosp Infect 17: 65–72
46. Schweitzer M, Walther T, Juraske J, Osswald PM (1997) **Infektionsmanagement in der operativen Intensivmedizin.** Intensivmed 34: 778–789
47. Romero-Vivas J, Rubio M, Picazo JJ (1995) **Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** Clin Infect Dis 21: 1417–1423
48. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR (1995) **Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections.** J Infect Dis 172: 993–1000
49. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Fexner CW, Moore RD (1998) **Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome.** Clin Infect Dis 26: 1127–1133
50. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL (1993) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management.** Am J Med 94: 313–328
51. Struelens MJ, Ronveaux O, Jans B, Mertens R, Groupement pour le Dépistage, l'Etude et la Prévention des Infections Hospitalières (1996) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus epidemiology and control in Belgian hospitals, 1991 to 1995.** Infect Control Hosp Epidemiol 17: 503–508
52. Deplano A, Witte W, Van Leeuwen WJ, Brun J, Struelens M (1999) **Clonal dissemination of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Belgium and neighboring countries.** J Clin Microbiol 37: in press
53. Trzcinski K, Hryniewicz W, Claus H, Witte W (1994) **Characterization of two different clusters of clonally related methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains by conventional and molecular typing.** J Hosp Infect 28: 113–126
54. Miller YW, Eady AE, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ (1996) **Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on skin of contacts.** J Antimicrob Chemother 38: 829–837
55. Trollidenier H, Witt, W, Briedigkei, H (1991) **Sinkende Oxytetracyclinresistenz bei Enterobacteriaceae im Veterinär- und Gesundheitswesen nach Austausch dieses Wirkstoffes in der Tierernährung.** Zbl Hyg 192: 264–278
56. Lenski R (1997) **The cost of antibiotic resistance – from the perspective of a bacterium. In: Antibiotic resistance: origins, evolution, selection, and spread.** Chichester, New York: Wiley & Sons, S. 131–151
57. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan Jr. JE., Gaynes RP, Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project, National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Hospitals (1998) **Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling.** Infect Control Hosp Epidemiol 19: 388–394
58. Vandembroucke-Grauls C (1998) **Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Netherlands.** Rev Med Microbiol 9: 109–116