

**„Mikrobiologische und molekulargenetische Untersuchungen zu
bakteriellen Resistenzen in Abwasserproben verschiedener
Herkunft“**

**Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und
Naturwissenschaften der RWTH Aachen University zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
gehemigte Dissertation**

vorgelegt von

Master of Science RWTH Biologie

Robert Johannes Hönings

aus Heinsberg

Berichter: Privatdozentin Dr. med. Heidrun Peltroche-Llacsahuanga

Universitätsprofessor Dr. -Ing. Lars Blank

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Wolfgang Dott

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2016

**Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online
verfügbar**

*„In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern, die am
Rande des Wissens hier und da einen Kiesel aufheben, während
sich der weite Ozean des Unbekannten vor unseren Augen
erstreckt.“*

Sir Isaac Newton (04.01.1643 – 31.03.1727)

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY	1
1. EINLEITUNG	3
1.1. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	3
1.2. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen	9
1.2.1. Geschichte und zeitliche Entwicklung der Antibiotikaforschung	9
1.2.2. Aktueller Einsatz und Verbrauch von Antibiotika in der Humanmedizin	12
1.2.3. Bakterielle Resistenzentwicklung und Resistenzmechanismen	16
1.2.3.1. Allgemeine genetische Grundlagen der Resistenzentwicklung und Übertragungsmechanismen	16
1.2.3.2. Spezielle bakterielle Resistenzmechanismen	17
1.2.4. Resistenztypen und Bakterienspezies mit hohem Gefährdungspotential für den Menschen	18
1.2.4.1. Bakterien mit Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBL-bildende Bakterien)	18
1.2.4.2. Carbapenem-resistente Bakterien (CRB)	23
1.2.4.3. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	26
1.2.4.4. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)	29
1.3. Gefährdung aus und in der Umwelt durch antibiotikaresistente Bakterien in verschiedenen Abwässern	33
1.3.1. Abwässer aus Krankenhäusern	33
1.3.2. Knotenpunkt Kläranlage	35
1.3.2.1. Die Kläranlage als Hotspot für Antibiotika-resistente Bakterien	37
1.3.2.2. Risikobewertung	40
2. MATERIAL UND METHODEN	43
2.1. Material	43
2.1.1. Probenart, Datum und Probennahmeorte	43
2.1.2. Chemikalien	44
2.1.3. Nährmedien	44
2.1.4. Antibiotika-Testblättchen und Testkits	52
2.1.5. Antibiotogramm-Mikrodilutionsverfahren	53
2.1.6. Referenz-Bakterienstämme	53
2.1.7. Oligonukleotide	54
2.1.8. Geräte und Materialien	55
2.2. Methoden	56
2.2.1. Mikrobiologische Methoden	56
2.2.1.1. Ermittlung der Kolonien-bildenden Einheiten (KBE)	56

2.2.1.2.	Ansetzen der Selektivanreicherungen	57
2.2.1.3.	Kultivierungsbedingungen	58
2.2.1.4.	Anlage bakterieller Dauerkulturen.....	58
2.2.1.5.	Phänotypische Resistenztestung mittels Agardiffusionstest.....	58
2.2.1.6.	Phänotypische Resistenztestung mittels Mikrodilutionsverfahren	62
2.2.2.	Molekularbiologische Methoden	64
2.2.2.1.	Isolierung von DNA.....	64
2.2.2.2.	Reinigung von DNA- und PCR-Produkten.....	64
2.2.2.3.	Amplifikation von DNA mittels Polymerasekettenreaktion.....	64
2.2.2.4.	DNA-Gel-Elektrophorese	67
2.2.2.5.	Check-Points Array	68
2.2.3.	MALDI-TOF Massenspektrometrie zur Speziesidentifizierung	71
3.	ERGEBNISSE	72
3.1.	Übersicht über die Menge aeroben mikrobiellen Wachstums bei 37°C in den untersuchten Abwasserproben	72
3.2.	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu <i>Enterobacteriaceae</i> und ESBL-produzierenden Bakterien in den untersuchten Abwässern	74
3.2.1.	Mikrobiologische Bestimmung der Konzentrationen der Gesamt- <i>Enterobacteriaceae</i> in den jeweiligen Abwasserproben	74
3.2.2.	Identifizierungsergebnisse von kultivierten Bakterien vom Lactose-TTC-Agar und deren Speziesverteilung	75
3.2.3.	Mikrobiologische Bestimmung der Konzentrationen an ESBL-produzierenden Bakterien in den untersuchten Abwasserproben	79
3.2.4.	Speziesverteilung der ESBL-produzierenden <i>Enterobacteriaceae</i> anhand der Koloniemorphologien auf chromID™ ESBL-Agar	81
3.2.5.	Konzentrationen an ESBL-produzierenden <i>Enterobacteriaceae</i> und Speziesverteilung unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse mittels MALDI-TOF MS	83
3.2.6.	Speziesverteilung innerhalb der KESC-Gruppe anhand der Identifizierungsergebnissen mittels MALDI-TOF MS	85
3.2.7.	Phänotypische Resistenz-Testung und -Bestätigung der identifizierten <i>Enterobacteriaceae</i> vom Lactose-TTC-Agar und chromID™ ESBL-Medium	87
3.2.7.1.	Phänotypische Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate mittels Agardiffusionstest	87
3.2.7.2.	Phänotypische Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate mittels Mikrodilution	91
3.2.7.3.	Phänotypische Resistenzbestätigung der chromID™ ESBL-Isolate mittels Agardiffusionstest und Mikrodilutionsverfahren	94
3.2.8.	Genotypische Resistenztestung ausgewählter <i>Enterobacteriaceae</i> -Isolate vom chromID™ ESBL-Agar zum Nachweis der vorliegenden Resistenzgene	97
3.3.	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu Carbapenem-resistente Mikroorganismen in den untersuchten Abwasserproben	101

3.3.1.	Bestimmung der KBE-Konzentrationen an Carbapenem-resistenten Mikroorganismen unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse mittels MALDI-TOF MS	101
3.3.2.	Phänotypische und genotypische Resistenztestung ausgewählter <i>Enterobacteriaceae</i> - und <i>A. baumannii</i> -Isolate mit Verdacht auf Carbapenemresistenz.....	105
3.4.	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu Enterokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in den untersuchten Abwasserproben .	113
3.4.1.	Mikrobiologische Bestimmung der Konzentration an Gesamt- <i>Enterococcaceae</i> und deren Speziesverteilung in verschiedenen Abwasserproben	113
3.4.1.1.	Speziesverteilung innerhalb der Enterokokken-Isolate vom SB-Agar	114
3.4.2.	Phänotypische und genotypische Resistenztestung der Enterokokken-Isolate vom Slanetz-Bartley-Agar.....	115
3.4.3.	Mikrobiologische Bestimmung der Konzentration an Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und deren Speziesverteilung in verschiedenen Abwasserproben	117
3.4.4.	Phänotypische und genotypische Resistenztestung der VRE-Isolate vom chromVRE-Agar	119
3.5.	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu Staphylokokken und Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> in den untersuchten Abwasserproben	123
3.5.1.	Mikrobiologische Bestimmung der Konzentration an Gesamt- <i>Staphylococcaceae</i> und deren Speziesbestimmung in verschiedenen Abwasserproben	123
3.5.2.	Phänotypische und genotypische Resistenztestung der Staphylokokken-Isolate vom Mannitol-Salz-Agar	125
3.5.3.	Mikrobiologische Suche und Anreicherung von Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in den untersuchten Abwasserproben	128
3.5.4.	Phänotypische und genotypische Resistenztestung von Staphylokokken-Isolaten vom chromID™ MRSA-Agar	131
3.5.5.	Kulturunabhängiger molekulargenetischer Nachweis von <i>S. aureus</i> - und MRSA-spezifischen Genen (<i>mecA</i>) in den untersuchten Abwasserproben	134
4.	DISKUSSION	138
4.1.	Nachweis und Quantifizierung ausgewählter Mikroorganismengruppen der mikrobiellen Flora in Abwässern verschiedener Herkunft	138
4.1.1.	Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von <i>Enterobacteriaceae</i> und der Gesamtmenge aeroben Wachstums in Abwässern unterschiedlicher Herkunft ...	138
4.1.1.1.	Selektivität des Enterobacteriaceae-Nachweises und Effektivität der Quantifizierung in verschiedenen Abwässern	140
4.1.2.	Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von ESBL-produzierenden <i>Enterobacteriaceae</i> in Abwässern unterschiedlicher Herkunft	142
4.1.2.1.	Selektivität des ESBL-Nachweises und Effektivität der ESBL-Quantifizierung in verschiedenen Abwässern	144

4.1.3.	Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von Bakterien mit Carbapenem-Resistenz in verschiedenen Abwässern	148
4.1.4.	Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von Enterokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in verschiedenen Abwässern	150
4.1.4.1.	Selektivität und Effektivität des Slanetz-Bartley-Agars und chromVRE-Selektivnährbodens.....	152
4.1.5.	Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von Staphylokokken und MRSA in verschiedenen Abwässern	154
4.1.5.1.	Nachweis von Staphylokokken über Mannitol-Salz-Agar	154
4.1.5.2.	Nachweis von MRSA über chromID™ MRSA-Agar	155
4.1.5.3.	Kulturunabhängiger Nachweis von <i>S. aureus</i> - und MRSA-spezifischen Genen.....	157
4.2.	Phänotypische und genotypische Resistenzlage der untersuchten Organismengruppen	159
4.2.1.	<i>Enterobacteriaceae</i> vom Lactose-TTC-Agar und chromID™ ESBL-Medium.....	159
4.2.1.1.	Phänotypische Resistenzen in <i>Enterobacteriaceae</i> -Isolaten (Lactose-TTC-Agar) ..	159
4.2.1.2.	Phänotypische Resistenzen in <i>Enterobacteriaceae</i> -Isolaten (chromID™ ESBL).....	160
4.2.1.3.	Genotypisch detektierte Resistenzmechanismen in <i>Enterobacteriaceae</i> -Isolaten	161
4.2.2.	Isolate mit Verdacht auf Carbapenem-Resistenz (CRB) vom MacConkey-Agar	163
4.2.3.	Enterokokken und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).....	165
4.2.3.1.	Enterokokken vom Slanetz-Bartley-Agar	165
4.2.3.2.	<i>E. faecium</i> -Isolate vom chromVRE-Selektivnährboden	166
4.2.4.	Staphylokokken und Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	168
4.2.4.1.	Kultur-abhängiger MRSA-Nachweis vs. Kultur-unabhängiger MRSA-Nachweis.....	169
4.3.	Risikobewertung verschiedener Abwässer und deren Gefährdungspotential in Bezug auf ARB	170
5.	ZUSAMMENFASSUNG	173
6.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	179
7.	TABELLENVERZEICHNIS	182
8.	LITERATURVERZEICHNIS	186
9.	ANHANG	207

Abkürzungsverzeichnis

° C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µM	Mikromolar
a	anno (Jahr)
Abb.	Abbildung
AmpC	Ampicillin-Resistenz vermittelnde β-Lactamase
ARB	Antibiotika-resistente Bakterien
ARG	Antibiotika-Resistenzgen
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical index
BDEW	Bundesverband der Energie- und Wasserwirtschaft
<i>bla</i>	Gen, das für eine β-Lactamase codiert
bp	Basenpaare
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CASO	Casein-Soja-Pepton-Agar
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRB	Carbapenem-resistente Bakterien
CTX	aktiv gegen Cefotaxim
CTX-M	aktiv gegen Cefotaxim; zuerst isoliert in München
DDD	Defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DWA	Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V.
EARS(-NET)	European Antimicrobial Resistance Surveillance (-Network)
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
ESBL	Extended-Spectrum-β-Lactamase
<i>et al.</i>	<i>et altera</i> (und andere)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
h	hour (Stunde)
IHU	Institut für Hygiene und Umweltmedizin, UK Aachen
KA	Kläranlage
KBE	Kolonie-bildende Einheit
KESC-Gruppe	<i>Klebsiella/Enterobacter/Serratia/Citrobacter</i> -Gruppe
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW
<i>mecA</i>	Gen, das für Methicillin-Resistenz codiert
mg	Milligramm

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
min.	Minute
ml	Milliliter
MRGN	Multi-resistente gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSA	Mannitol-Phenolrot-Kochsalz-Medium
NDM	New-Dehli-Metallo-β-Lactamase
NRW	Nordrhein-Westfalen
NRZ	Nationales Referenz-Zentrum
OXA	Oxacillin-Resistenz vermittelnde Carbapenemase
p	Wahrscheinlichkeit
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität
p.A.	per Analyse
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
RKI	Robert-Koch-Institut
rpm.	Rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
RT	Raumtemperatur
SB	Slanetz und Bartley-Agar
SHV	Sulfhydryl reagent variable
sp.	Spezies
STAWAG	Stadtwerke Aachen AG
Tab.	Tabelle
TEM	Temonheira (ESBL)
U/min.	Umdrehungen pro Minute
UBA	Umweltbundesamt
UKA	Universitätsklinikum Aachen
van	Gen, das für eine Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken codiert
VIM	Verona-integron-encoded Metallo-β-Lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WT	Wildtyp
WVER	Wasserverband Eifel-Rur
MALDI-TOF	Matrix-associated Laser-Desorption/Ionisation time-of-flight

Zusammenfassung

Antibiotika-resistente Bakterien (ARB) stellen ein gravierendes Problem für die Gesundheit von Mensch und Tier dar. Antibiotika-Resistenzgene (ARG) und ARB, die aus anthropogenen Quellen wie klinischen Abwässern und Kläranlagen emittiert werden, sowie der hohe Verbrauch an Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin, werden mittlerweile als ernste Bedrohung für die (aquatische) Umwelt angesehen und stark diskutiert. Allerdings reichen aktuelle Untersuchungen bisher nicht für eine aussagekräftige Risikobewertung aus und es mangelt vor allem an einheitlichen Methoden. Über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren wurden daher in dieser Arbeit verschiedene Abwässer mittels modifizierten mikrobiologischen und molekulargenetischen Methoden, die ursprünglich aus der klinischen Diagnostik stammen, miteinander verglichen und eine umfangreiche Risikobewertung angestrebt. Die Konzentrationen ausgewählter resistenter Erregergruppen mit hoher klinischer Relevanz wurden bestimmt und die Resistenzlagen von mehr als 4000 identifizierten Isolaten phänotypisch und genotypisch analysiert. Die untersuchten Abwässer stammten aus zwei kommunalen Aachener Kläranlagen, von denen nur eine klinische Abwässer aufnimmt, sowie dem zentralen Ablauf des Uniklinikums Aachen und dem Wohngebiet Aachen-Kullen.

Die Konzentrationen der Gesamtmenge an kultivierbaren Bakterien und Enterobakterien waren über den gesamten Zeitraum nahezu konstant; höchste Konzentrationen fanden sich in den Zuläufen beider Kläranlagen. *Enterobacteriaceae* wiesen dabei jederzeit eine 10-fache geringere Konzentration auf. Durch den Klärprozess beider Kläranlagen kam es zu einer signifikanten Reduktion der Bakterienmenge um drei bis vier Zehnerpotenzen. Auch ESBL-bildende Enterobakterien wurden mit Ausnahme der Kläranlagenabläufe jederzeit nachgewiesen und lagen in geringeren Konzentrationen als die Menge an Gesamt-*Enterobacteriaceae* vor. Nahezu alle Isolate wurden molekulargenetisch als CTX-M1-Produzenten detektiert. Carbapenem-resistente Bakterien (CRB) wurden nur nach vorheriger Selektivanreicherung isoliert, die Abläufe hingegen wiesen auch nach Anreicherung keinerlei CRB auf. Verschiedene Genotypen wurden in den untersuchten Isolaten nachgewiesen (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC}). VRE konnten ausschließlich in den Zuläufen beider Kläranlagen sowie dem Abwasser des Klinikums in vergleichbaren Konzentrationen nachgewiesen werden. Entsprechende Isolate wurden allesamt als *E. faecium* mit *vanA*-Geno- und Phänotyp identifiziert. Die Konzentrationen von *S. aureus* und MRSA lagen dagegen zu jedem Zeitpunkt auch nach Anreicherung unter der kulturellen Nachweisgrenze.

Die in dieser Arbeit etablierte neue Methodik liefert repräsentative, reproduzierbare und detaillierte Ergebnisse sowie genauere Einblicke in die Resistenzlage und Gefährdungspotentiale verschiedener Abwässer, so dass vor allem klinische und aus Kläranlagen-stammende Abwässer tatsächlich Hotspots für ARB und ARG darstellen, während die Prävalenz der untersuchten resistenten Erregergruppen in häuslichen Abwässern deutlich geringer ist. Außerdem scheinen die Mengen und die Quellen des in Kläranlagen eingeleiteten Abwassers keinen Einfluss auf die Resistenzlage und Bewertung des Gefährdungsrisikos der Zuläufe zu haben, da beim Vergleich beider Kläranlagen keine signifikanten Unterschiede in der Resistenzsituation feststellbar sind. Durch die hohe Übereinstimmung zu bekannten Daten klinischer Isolate scheint zudem eine indirekte Ableitung der lokalen Resistenzsituation auch über Abwässer möglich zu sein. Der dreistufige Klärmechanismus verläuft darüber hinaus unspezifisch und für beide Kläranlagen hoch effektiv, so dass die Konzentrationen der untersuchten Erregergruppen jederzeit unter der mikrobiologischen Nachweisgrenze liegen und somit eine Gefährdung der angeschlossenen aquatischen Umwelt am Beispiel der beiden Aachener Kläranlagen als sehr gering bzw. unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Summary

Antibiotic-resistant bacteria (ARB) are a serious problem for the health of humans and animals. Antibiotic resistance genes (ARG) and ARB, which are emitted from anthropogenic sources such as clinical wastewaters and wastewater treatment plants (WWTP), as well as the high consumption of antibiotics in human and veterinary medicine, are now regarded as a serious threat to the (aquatic) environment. However, current investigations are not sufficient for a meaningful risk assessment and there is a lack of uniform methods. Therefore, different wastewaters were compared over a period of more than three years by modified microbiological and molecular genetic methods, which were originally derived from clinical diagnostics, and a comprehensive risk assessment was attempted. The concentrations of different resistant pathogens with high clinical relevance were determined and the resistance patterns of more than 4000 identified isolates were analyzed phenotypically and genotypically. The investigated wastewaters came from two municipal WWTPs, only one of which received clinical effluents, as well as the central sewer of the Aachen University Hospital and the residential area of Aachen-Kullen.

The concentrations of the total number of cultivable bacteria and overall enterobacteria were nearly constant over the entire period; highest concentrations were found in the inflows of both WWTPs. *Enterobacteriaceae* exhibited a 10-fold lower concentration at all times. The treatment process of both WWTPs resulted in a significant reduction in the quantity of bacteria. ESBL-producing enterobacteria were also detected at all times, with the exception of the WWTP effluents, and were present in lower concentrations than the counts of overall *Enterobacteriaceae*. Almost all isolates were detected as CTX-M1 producers. Carbapenem-resistant bacteria (CRB) were only isolated after previous selective enrichment, whereas no CRB were detected in the effluents of both WWTPs even after enrichment. Different genotypes were detected in the examined isolates (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC}). VRE could be detected exclusively in the inflows of both WWTPs and the sewage of the hospital in comparable concentrations. Corresponding isolates were all identified as *E. faecium* with *vanA* genotype and phenotype. In contrast, the concentrations of *S. aureus* and MRSA were below the cultural detection limit at all times.

The new methodology provides representative, reproducible and detailed results as well as more detailed insights into the resistance situation and potential hazards of different wastewaters so that primarily wastewaters from WWTPs and the clinical setting are actually hotspots for ARB and ARG, while the prevalence of the investigated resistant bacteria is significantly lower in domestic effluents. Furthermore, the quantities and the sources of the incoming sewage in WWTPs do not seem to have any influence on the resistance situation and risk-assessment of the inflows, since no significant differences could be observed when comparing both WWTPs. Due to the high correlation with published data from clinical isolates, an indirect derivation of the local resistance situation also appears to be possible via wastewaters. The three-stage clarification mechanism is also unspecific and effective for both WWTPs so that the concentrations of the investigated groups of resistant bacteria are always below the microbiological detection limit, and thus a threat to the connected aquatic environment by both WWTPs in Aachen can be regarded as very low or unlikely.

1. Einleitung

1.1. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Mit dem Beginn der Antibiotikaforschung und vor allem seit der Großproduktion antimikrobieller Substanzen wurde es möglich bakterielle Infektionskrankheiten effektiv zu behandeln. Eine Vielzahl an verschiedenen Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wurde in der Folgezeit erforscht und entwickelt, um verschiedene Infektionskrankheiten wirksam und nachhaltig zu bekämpfen. Immer mehr Antiinfektiva wurden verfügbar und begleitend stieg auch der Antibiotikaverbrauch in den letzten Jahren und Jahrzehnten weltweit deutlich an. Mit dem vermehrten Einsatz von Antibiotika in der Therapie ergab sich allerdings schnell das Problem von Mikroorganismen, die Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika entwickelten oder deren Resistenzmechanismen aktiviert bzw. selektioniert wurden. Somit verloren mit der Zeit eine Vielzahl antimikrobieller Substanzen ihre Wirkung (Pitout *et al.*, 2005). Die Mechanismen der entwickelten Erreger-Resistenzen sind vielfältig (Groß, 2009) und können auf unterschiedliche Weise zwischen verschiedenen Bakterienarten und Gattungen transferiert und ausgetauscht werden. So wird die Akkumulation von Resistenzgenen deutlich beschleunigt und die Gefahr der Entwicklung von multiresistenten Erregern potenziert. Man war und ist somit gezwungen neue antimikrobielle Substanzen zu entwickeln, um Infektionen mit Antibiotika-resistenten Mikroorganismen weiterhin erfolgreich behandeln zu können. Die Forschung an wirksamen Antibiotika ist zwar (noch) nicht an ihre Grenzen gestoßen; dennoch muss befürchtet werden, dass es in näherer Zukunft zur Entstehung von Antibiotika-resistenten bakteriellen Erregern kommen kann, gegen die es keine Strategien für eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie mehr gibt. Daher ist es wichtig, die Resistenzentwicklung verschiedener Erreger genau zu verfolgen. Außerdem muss auch der Einsatz von Antibiotika strengstens überwacht werden, um unsachgemäße Medikationen zu minimieren und die Menge an eingesetzten antimikrobiellen Substanzen in Grenzen zu halten.

In den letzten Jahren traten bestimmte resistente Erregergruppen in den Vordergrund, die ein besonders hohes Gefährdungspotential für den Menschen darstellen. Vor allem in der Klinik stellen diese Bakterien als nosokomiale Erreger ein großes Problem in der Krankenversorgung dar. Die IDSA (Infectious Diseases Society of America) benennt nach dem Leitwort „ESKAPE“ die sechs wichtigsten resistenten Krankenhauserreger: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter spp.*. Gerade für diese Erreger besteht die große Gefahr, dass Behandlungsmöglichkeiten in Zukunft knapp werden können (Boucher *et al.*, 2009). Gram-positive Bakterien wie zum Beispiel Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Glykopeptid-resistente Enterokokken, vor allem Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* und *faecalis* (VRE) standen lange Zeit im Vordergrund der Resistenzforschung (Pantosti und Vendetti, 2009) (Klare *et al.*, 2011). Gram-negative Bakterienspezies, vor allem *Enterobacteriaceae* und Non-Fermenter (z.B. *A. baumannii*, *P. aeruginosa* oder *Stenotrophomonas maltophilia*), stellen eine weitere zunehmende Bedrohung dar. Neben einer Vielzahl an Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen, weisen letztere Mikroorganismen vor allem Resistenzen gegenüber antimikrobiellen Substanzen aus der Gruppe der β -Lactame auf und werden als Gruppe der MRGN (multiresistente gram-negative Erreger) zusammengefasst (Schröppel und Riessen, 2013). Das Robert-Koch-Institut schlägt eine weitere für die epidemiologische Zwecke

praktikablere Unterteilung dieser Mikroorganismen nach der Menge an vorliegenden Resistenzen bezogen auf vier Substanzklassen vor: Demnach wird zwischen 3MRGN (Penicillin-, Cephalosporin- und Fluorchinolonresistenz) und 4MRGN (zusätzlich resistent gegen Carbapeneme) unterschieden (RKI, 2012). Zu den 3MRGN zählen solche Mikroorganismen, die in der Lage sind eine Extended-Spectrum- β -Lactamase (ESBL) zu produzieren. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Spezies aus der Familie der *Enterobacteriaceae* (RKI, 2007). 4MRGN, also solche Erreger, die eine zusätzliche Carbapenem-Resistenz aufweisen, sind eine therapeutische Herausforderung, da Carbapeneme meist als Mittel der Wahl bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Organismen herangezogen werden (Paterson, 2006). Da davon ausgegangen wird, dass bakterielle Resistenzen vor allem dort entstehen, wo Selektionsdruck durch die Anwesenheit von Antibiotika gegeben ist und die bakterielle Populationsdichte hoch ist, muss der menschliche Körper als Ursprungsort für solche Resistenzen angesehen werden (Davison, 1999). Durch unsachgemäße Anwendung oder die falsche Verschreibung von Antibiotika in der Therapie wird diese Tatsache begünstigt. Der menschliche Darm stellt dabei wohl die hauptsächliche Quelle für die Entwicklung von Resistenzen dar. Folglich könnten humane Abwässer als ein Haupteintragspfad bakterieller Resistenzen in die Umwelt angesehen werden. Vor allem klinische Abwässer wären hier als Reservoir anzusehen.

Resultierend aus diesen Erkenntnissen müssen auch Kläranlagen als Hotspots für die Verbreitung von Resistenzgenen und resistenten Mikroorganismen angesehen werden, da sich hier verschiedene Abwässer sammeln, die mit beträchtlichen Mengen Bakterien und so auch Antibiotika-resistenten Erregern und entsprechenden Resistenzgenen belastet sein können. Auch in der Kläranlage kann die Entstehung und der Austausch von Resistenzgenen durch die hohe Zelldichte und dem Eintrag von Antibiotika begünstigt werden (Schlüter *et al.*, 2007). Eine Kläranlage reduziert zwar die Bakterienmenge im Abwasser beträchtlich; eine vollständige Eliminierung findet in der Regel aber nicht statt. Somit besteht die Gefahr, dass solche Resistenzgene und resistente Erreger in die angeschlossene aquatische Umwelt eingeleitet werden und eine Gefahr für Menschen darstellen können (Kümmerer, 2009).

Die Gefährdung von Mensch und Tier durch Antibiotika-resistente Mikroorganismen und die Verbreitung entsprechender Resistenzgene in der Umwelt ist ein vieldiskutiertes Thema. Die Aktualität dieser Problematik spiegelt sich daher auch darin wieder, dass eine große Anzahl an Arbeitsgruppen sich mittels verschiedener Methoden und unterschiedlichen Fragestellungen mit der Thematik Antibiotikaresistenzen (und resistente Erreger) befasst. Das derzeitige Wissen ist allerdings noch nicht ausreichend um eine umfassende Analyse und Risikobewertung von Kläranlagen in Bezug auf die Verbreitung von Resistenzen durchzuführen. Es mangelt vor allem an systematischen und aussagekräftigen Studien zu den Effekten, die Kläranlagenmechanismen auf Bakterienpopulationen und die Selektion von resistenten Erregern bzw. deren genetischem Material haben können. Daten und standardisierte Methoden zu klinisch-resistenten Bakterienspezies sind vielfach vorhanden. Für Umweltproben (Abwässer) sind diese Informationen immer noch fragmentiert. Vor allem müssen einheitliche Methoden entwickelt werden, um den Resistenz-Hotspot Kläranlage besser bewerten zu können. Kulturabhängige (mikrobiologische) und Kultur-unabhängige (molekularbiologische) Methoden müssen entwickelt bzw. miteinander vereint werden, um solche Umweltproben einheitlich analysieren zu können und um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Eine aussagekräftige Risikobewertung wird erst dann möglich, wenn dies gelingt (Rizzo *et al.*, 2013).

In dieser Arbeit sollen daher Abwässer verschiedener Herkunft mikrobiologisch und molekularbiologisch bezüglich nachweisbarer resistenter Mikroorganismen miteinander verglichen werden. Die jeweiligen Abwasserproben wurden vom zentralen Abwasserablauf des Uniklinikums Aachen, dem nahegelegenen Wohngebiet Kullen, dem Zu- und Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers sowie dem Zu- und Ablauf der Kläranlage Aachen-Horbach genommen. Die Beprobung fand jeweils innerhalb eines Tages über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren und zu unterschiedlichen Jahreszeiten statt, um eventuelle klimatische Einflüsse auf die Bakterienmenge und die Zusammensetzung der mikrobiellen Population zu berücksichtigen. Die Beprobung und mikrobiologisch-molekularbiologische Analyse des Probenmaterials wurde sechsmal durchgeführt (siehe auch Tabelle 1-1). Die Methodik der Probenverarbeitung wurde dabei stets beibehalten oder um bestimmte mikrobiologische Medien erweitert. Der Vollständigkeit sei erwähnt, dass an jedem Termin auch der zentrale Trinkwasserzulauf des Klinikums beprobt wurde. Da aber in allen Proben keinerlei bakterielles Wachstum nachgewiesen werden konnte, werden diese Werte im folgenden Ergebnisteil nicht mehr einzeln erwähnt.

Tabelle 1-1 Probestermine und Probenorte der vorliegenden Arbeit

Datum	Probennahmeorte
10.07.2012	• Zentraler Abwasserablauf des Uniklinikums Aachen • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Soers (nach der Rechenanlage) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen-Soers (vor dem Vorfluter)
18.10.2012	• Zentraler Abwasserablauf des Uniklinikums Aachen • Abwasserkanal aus dem Wohngebiet Aachen Kullen • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Soers (nach der Rechenanlage) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen-Soers (vor dem Vorfluter)
05.03.2013	• Zentraler Abwasserablauf des Uniklinikums Aachen • Abwasserkanal aus dem Wohngebiet Aachen Kullen • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Soers (nach der Rechenanlage) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen-Soers (vor dem Vorfluter)
27.08.2013	• Zentraler Abwasserablauf des Uniklinikums Aachen • Abwasserkanal aus dem Wohngebiet Aachen Kullen • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Soers (nach der Rechenanlage) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen-Soers (vor dem Vorfluter)
25.03.2014	• Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Soers (nach der Rechenanlage) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen-Soers (vor dem Vorfluter) • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Horbach (nach dem Rechen) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen Horbach (vor dem Vorfluter)
21.04.2015	• Zentraler Abwasserablauf des Uniklinikum Aachen • Abwasserkanäle aus dem Wohngebiet Aachen Kullen • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Soers (nach der Rechenanlage) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen-Soers (vor dem Vorfluter) • Abwasserzulauf der Kläranlage Aachen-Horbach (nach dem Rechen) • Abwasserablauf der Kläranlage Aachen Horbach (vor dem Vorfluter)

Das Universitätsklinikum Aachen ist mit 1.200 Betten und knapp 45.000 Patienten, die jährlich stationär behandelt werden, eines der größten Krankenhäuser in ganz Europa. Es produziert jährlich circa 420.000 m³ Abwasser, die vollständig in die Kanalisation abgegeben werden. Durch die hohe Anzahl an stationären Patienten und Mitarbeitern sollen diese Abwässer als Indikator dafür dienen, ob klinische Abwässer tatsächlich höher mit Antibiotika-resistenten

Erregern belastet sind als häusliche Abwässer. Daher werden über den kompletten Zeitraum der Arbeit Proben vom zentralen Abwasserablauf des Uniklinikums gezogen und sowohl mikrobiologisch als auch molekularbiologisch untersucht. Um Vergleichswerte zu häuslichen Abwässern zu erhalten, werden ab der 2. Probennahme auch Proben eines Abwasserkanals gezogen, in den die Abwässer eines Teiles des Wohngebiets Aachen-Kullen entleert werden. Das Wohngebiet befindet sich in unmittelbarer Nähe des Uniklinikums Aachen und der Kanal führt Abwässer von Haushalten, die insgesamt eine Personenzahl von ca. 300-400 Individuen aufweisen. Diese Abwässer sind ausschließlich humanen Ursprungs und dienen als Vergleichswert für die klinischen Abwässer, da man hier davon ausgehen kann, dass vor allem „gesunde“ Anwohner erfasst werden und Abwässer produzieren. Um den Weg des klinischen Abwassers weiter zu verfolgen, werden darüber hinaus Proben vom Zu- und Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers gezogen, die vom Wasserverband Eifel-Rur betrieben wird. Es handelt sich hierbei um die größte Kläranlage Aachens mit Abwasserwerten von 24.450.118 m³ pro Jahr. Die Menge an geklärten Abwasser, das in den Vorfluter Wurm eingeleitet wird, ist dabei dem genannten Wert in etwa gleichzusetzen. Die Kläranlage weist einen EW-Wert von 458.000 auf und reinigt das Abwasser von circa 198.000 angeschlossenen Einwohnern. Interessant ist vor allem, dass sich das Volumen des Vorfluters Wurm bei trockenem Wetter um bis zu 100% vergrößern kann, nachdem das geklärte Abwasser eingeleitet wurde. Die Abwassermenge stellt also eine beträchtliche anteilige Menge der angeschlossenen aquatischen Umwelt dar. Die Kläranlage in der Soers wird dreistufig betrieben, d.h. das Abwasser wird durch eine mechanische und biologische Reinigungsstufe geklärt und anschließend in der dritten Stufe vor Einleitung in die Wurm abschließend filtriert. Außerdem wird während der biologischen Stufe simultan mit Eisen(II)-Chloridsulfat (Grünsalz) und vor der abschließenden Filtration nachträglich mit Eisen(III)-Chlorid chemisch gefällt, um dem Abwasser Phosphor in Form von Phosphat zu entziehen. Entscheidend für die Auswahl dieser Kläranlage war der Umstand, dass das Abwasser des Uniklinikums in diese Kläranlage eingeleitet und behandelt wird. Um die Effektivität der Klärung und den möglichen Eintrag von Bakterien in die aquatische Umwelt, vor allem in Bezug auf Antibiotika-resistente Mikroorganismen zu untersuchen, werden daher ab der ersten Probennahme durchgehend Proben vom Zu- und Ablauf genommen, um diese mikrobiologisch miteinander vergleichen zu können. Zur 5. Probennahme wird das Beprobungsschema einmalig abgewandelt. Zu diesem Termin werden nur die Kläranlage Aachen-Soers und zusätzlich die Kläranlage Aachen-Horbach beprobt. Dies dient vor allem dazu einen Vergleich zwischen diesen beiden Kläranlagen zu ziehen, da es sich bei der zusätzlichen Kläranlage um eine solche handelt, die keinerlei Abwässer klinischen Ursprungs erhält. Die Kläranlage Aachen-Horbach wird ebenfalls vom WVER betrieben, weist einen EW-Wert von 38.000 auf (Stand: Juli 2015) und reinigt im Jahr circa 2.000.000 m³ Abwasser. Die Entleerung erfolgt in den Amstelbach, der schließlich in die Wurm mündet. Auch diese Kläranlage wird dreistufig betrieben und eine chemische Fällung findet ebenfalls statt. Zur abschließenden 6. Probennahme werden dann alle Orte wieder aufgegriffen und gleichzeitig beprobt. Insgesamt werden also 6 Probennahmen durchgeführt. Die Proben sollten zunächst auf ihre mikrobiologische Zusammensetzung und Konzentration an verschiedenen Bakteriengruppen (Koloniebildenden Einheiten = KBE) überprüft werden. Besonderes Augenmerk liegt vor allem auf Gruppen Antibiotika-resistenter Mikroorganismen mit hoher klinischer Relevanz: Extended-Spectrum- β -Lactamase bildende Erreger (ESBL), Carbapenemase-produzierende Bakterien, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

(MRSA), die über spezielle, teilweise chromogene Selektivmedien und spezifische Anreicherungen detektiert werden sollen. Für diese Gruppen sollen KBE-Bestimmungen und weitergehende Resistenztestungen durchgeführt werden. Vor der phänotypischen (mittels Agardiffusionstests und automatisierten Resistenztestung über Mikrodilutionsverfahren) und genotypischen Resistenztestungen (mittels verschiedener PCR-Protokolle und DNA-Microarrays) wird eine repräsentative Auswahl der jeweiligen Mikroorganismen mittels MALDI-TOF MS Fingerprinting (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Biotyper®, Bruker Daltronics, Bremen, Germany) eindeutig identifiziert und eine Reinkultur und Stammsammlung angelegt. Die angewendeten mikrobiologischen und molekularbiologischen Methoden stammen ursprünglich aus der klinisch-mikrobiologischen Diagnostik und sollen so angepasst werden, dass auch eine Aussage über die Gesamt-Resistenzlage der ausgewählten Erreger in den jeweiligen Abwasserproben möglich ist. So soll auch eine Bewertung der angewendeten Methodik angestrebt werden.



Abbildung 1-1 Modell der dieser Arbeit zugrundeliegenden mikrobiologischen und molekularbiologischen Methodik

Mittels der erhobenen Werte und gewonnenen Informationen soll dann analysiert werden, inwiefern sich die einzelnen Abwässer in ihrer mikrobiologischen Zusammensetzung voneinander unterscheiden, insbesondere im Vorkommen Antibiotika-resistenter Mikroorganismen. Außerdem sollen genauere Einblicke in die Problematik von Krankenhausabwässern und Kläranlagen als Hotspots für die Weiterverbreitung bakterieller Resistenzen gewonnen werden. Neben der Etablierung mikrobiologischer Methodik an Abwasserproben ist das Hauptziel der Arbeit die Beantwortung nachfolgender Fragen: Sind Abwässer klinischen Ursprungs stärker mit resistenten Bakterien belastet als häusliche Abwässer? Finden sich in Kläranlagen mit

1 - Einleitung

eingeleiteten Krankenhausabwässern höhere Konzentrationen an resistenten Erregern als in kommunalen Kläranlagen ohne klinisches Abwasser? Besteht die Gefahr der Einleitung von resistenten Erregern in die aquatische Umwelt und somit auch die Gefährdung für Mensch und Tier nach der Abwasserreinigung?

1.2. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen

1.2.1. Geschichte und zeitliche Entwicklung der Antibiotikaforschung

Zum Ende des neunzehnten Jahrhunderts entdeckte der Arzt Gosio eine Substanz, die von einem Pilz der Gattung *Penicillium* produziert wurde und erkannte ihre Fähigkeit die Vermehrung von *Bacillus anthracis* zu unterdrücken. Bei dieser Substanz handelte es sich um Mycophenolsäure, deren Wirkung später auch gegenüber weiteren pathogenen Pilzen und *Staphylococcus aureus* gezeigt werden konnte. Gosios Untersuchungen und Rückschlüsse können als Fundament der Forschung an Antibiotika angesehen werden (Florey *et al.*, 1946 zitiert nach Wenzel, 2011). Nach Waksman werden Antibiotika (antibiotikos = gegen das Leben gerichtet) allgemein als „niedermolekulare Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, die in geringen Konzentrationen das Wachstum anderer Organismen hemmen oder sie abtöten“ definiert (Dingermann *et al.*, 2002). Lüllmann *et al.* (2006, S. 434) definieren Antibiotika als Wirkstoffe, die von Mikroorganismen gebildet und gegen „Lebendes“ gerichtet sind. Weiterhin wird hervorgehoben, dass das Antibiotikum, auch wenn es synthetisch hergestellt wird, von einem Chemotherapeutikum abgegrenzt werden muss, das zellschädigende Wirkungen aufweist, aber aus der „Retorte eines Chemikers“ stammt. Heutzutage werden unter dem erweiterten Sammelbegriff Antibiotika auch chemisch oder biosynthetische gewonnene Derivate sowie antimikrobiell aktive Wirkstoffe von Pflanzen und Tieren erfasst (Alexy, 2003). Basierend auf diesen Erkenntnissen kam es in der Folgezeit zu weiteren Untersuchungen, Entdeckungen und Synthesen von Substanzen, die von Organismen produziert werden und wachstumshemmende Effekte auf bakterielles Wachstum haben. So arbeitete beispielsweise Paul Ehrlich zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts an arsenhaltigen Substanzen, die das bakterielle Wachstum hemmen konnten. Erstmals konnte hier beschrieben werden, wie sich verschiedene Derivate einer Substanz in ihrer Wirkung verhalten und voneinander unterscheiden (Ehrlich, 1913 zitiert nach Menzel, 2011). Resultierend aus diesen Arbeiten wurde die effektivste Substanz „Salvarsan“ zur Behandlung von Syphilis eingesetzt, die positive Effekte bei aktiven Läsionen verschiedener Stadien aufwies, auch wenn die Substanz arsenhaltig war (Montgomery, 1911). Somit gilt Salvarsan als erstes Chemotherapeutikum, dass effektiv gegen eine bakterielle Infektion eingesetzt werden konnte. Mitte der dreißiger Jahre dann wurden Sulfonamide als erste „echte“ Antibiotika, die antimikrobielle Wirkungen zeigen, in der medizinischen Versorgung zur Behandlung von Pneumonien angewendet (siehe Abbildung 1-2). Plummer und Ensworth (1939) berichteten erstmals, dass die Substanz Sulfapyridin in der Lage ist eine erfolgreiche Behandlung von Pneumokokken-Infektionen zu gewährleisten, auch wenn damals der genaue Wirkmechanismus unbekannt und die klinische Erfahrung relativ gering waren. Die therapeutische Wirkung von Sulfonamiden beruht auf der Hemmung der Dihydrofolsäuresynthese bei Bakterien. Diese produzieren Folsäure über einen spezifischen Stoffwechselweg selbst während der Mensch Folsäure ausschließlich als Vitamin über die Nahrung aufnehmen kann, so dass die bakteriostatisch wirkenden Sulfonamide keinerlei Schaden im menschlichen Organismus hervorrufen. Auch wenn die therapeutische Anwendungshäufigkeit dieses Wirkstoffs mittlerweile stark gesunken ist, werden auch heute noch bestimmte Substanzen dieser Gruppe in der antibakteriellen Therapie verwendet, vor allem Sulfamethoxazol und Trimethoprim, die als Kombinationspräparate verabreicht werden. Diese hemmen die bakterielle Dihydrofolsäurereduktase und somit die Synthese von Tetrahydrofolsäure (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 445-448).

1 - Einleitung

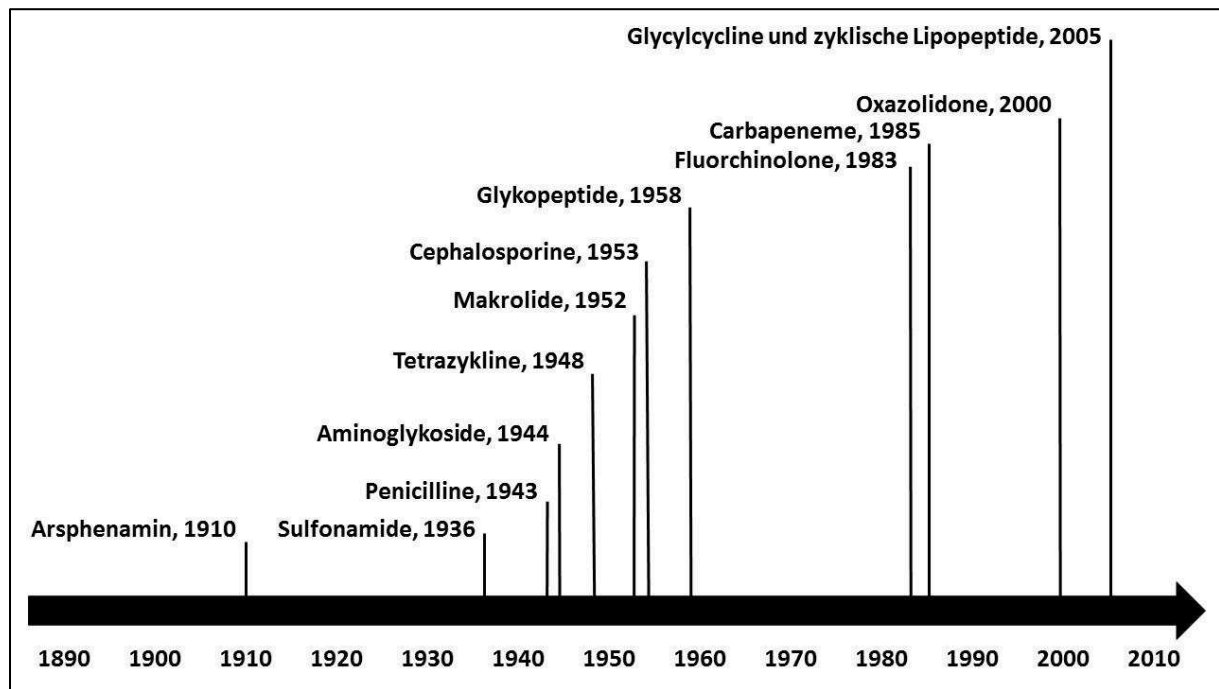


Abbildung 1-2 zeitlicher Verlauf der Einführung verschiedener Antibiotikaklassen (abgeändert nach <http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-027-2011-attachments>)

Die Zufalls-Entdeckung des Penicillins durch den schottischen Bakteriologen Alexander Fleming im Jahr 1928 wird gemeinhin als Geburtsstunde der Antibiotikaära angesehen (Fleming, 1929). Penicillin ist ein β -Lactam-Antibiotikum, das wie alle β -Lactame in der Lage ist, die Zellwandsynthese von Bakterien zu hemmen. β -Lactame greifen eine bakterielle Zellwandstruktur an, die in tierischen Zellen nicht vorkommt (Park und Strominger, 1957). Penicillin G war das erste Antibiotikum der Gruppe der β -Lactame und wurde 1943 kommerziell eingeführt (siehe Abbildung 1-2). Zu Beginn wurde Penicillin G aus Nährböden gewonnen, auf denen geeignete Schimmelpilzarten (z.B. *Penicillium notatum*) angezüchtet wurden, die das Antibiotikum in das Medium sezernieren (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 436-440). Der Wirkmechanismus aller β -Lactame beruht auf dem viergliedrigen β -Lactam-Ring, der an die D-Alanin-Transpeptidase bindet und dieses bakterielle Enzym dadurch inhibiert. Dies hat zur Folge, dass proliferierende bakterielle Zellen keine intakten Zellwände (Peptidoglykannetz) mehr ausbilden können, da durch die Enzyminaktivierung keine Quervernetzungen in der Peptidoglycan-Schicht ausgebildet werden können und das Bakterium somit abstirbt (Autolyse) (Köhler *et al.*, 1991). β -Lactame weisen somit eine bakterizide Wirkung auf. Da eukaryotische Zellen einen anderen Membranaufbau besitzen, haben diese Substanzen keinen Einfluss auf den menschlichen Organismus. Die Klasse der β -Lactam-Antibiotika wurde in der Folge um sehr viele weitere antimikrobielle Substanzklassen erweitert, so dass sie heute eine große Diversität aufweist. Hier sind vor allem β -Lactame aus der Gruppe der Penicilline (mit und ohne Enzyminhibitoren), Cephalosporine und Carbapeneme zu nennen, die heutzutage den Großteil aller antimikrobiell wirksamen Substanzen umfassen und sich dabei vor allem im Erregerspektrum, das mit dem jeweiligen Wirkstoff erfasst wird, unterscheiden. Neben der Substanzklasse der β -Lactame greifen auch andere in die Synthese bzw. Integrität bakterieller Zellwände ein. Beispielsweise Glykopeptide u.a. Vancomycin und Teicoplanin, die zur Behandlung von Infektionen mit gram-positiven Erregern eingesetzt werden (Davis *et al.*, 1958), welche Resistenzen gegen-

über β -Lactame aufweisen, bilden Komplexe mit den D-Alanyl-D-Alanin-Gruppen grampositiver bakterieller Zellwände. Die Quervernetzung innerhalb der Peptidoglycanschicht wird verhindert, die Zellwand wird instabil, hält dem osmotischen Druck nicht mehr stand und dies führt schließlich zum Platzen der Zellen (Perkins, 1969).

Auch intrazelluläre Strukturen können Ziele für Antibiotika sein. Neben Antibiotikagruppen, die in die Zellwandsynthese eingreifen oder die Integrität dieser stören, können beispielsweise Tetracykline in die Proteinbiosynthese bakterieller Zellen eingreifen. Der Wirkmechanismus liegt in der Beeinträchtigung der bakteriellen Proteinbiosynthese: die tRNA kann nicht mehr an den mRNA-Ribosomen-Komplex binden und eine bakterio-statische Wirkung stellt sich ein (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 454-455). Die Gruppe der Aminoglykoside (seit circa 1944) bindet ebenfalls intrazellulär an die 30S-Untereinheit der Ribosomen; hier kommt es durch die Bindung zu mRNA-Ablesefehlern und zur fehlerhaften Produktion von Proteinen, die dadurch nicht funktionstüchtig sind. Niedrige Konzentrationen des Antibiotikums führen zu bakterio-statischen, hohe Konzentrationen zu bakteriziden Effekten. Typische Vertreter sind hier die Substanzen Gentamicin, Kanamycin und Streptomycin. Eine weitere intrazellulär wirksame Substanzklasse sind Makrolide, wie Erythromycin und Clarithromycin. Diese binden hingegen an die 50S Untereinheit bakterieller Ribosomen und unterbinden das Weiterrücken des Ribosoms und somit auch der wachsenden Polypeptidkette. Dies führt zum Abbruch der Protein-synthese (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 452-454). Eine neuere Substanzklasse, die in die mikrobielle Produktion der Proteine eingreift, sind die Oxazolidinone. Der Wirkmechanismus von Vertretern dieser Gruppe beruht auf der Unterbindung der Zusammenlagerung der ribosomalen Untereinheiten zu aktiven Ribosomen. Es entsteht somit kein Komplex aus Ribosom und m-RNA sowie t-RNA, was eine bakterio-statische Wirkung zur Folge hat. Ein typischer Vertreter dieser Gruppe ist das Reserveantibiotikum Linezolid, das seit dem Jahr 2000 verfügbar ist (Clement und Markham, 2000) und zur Therapie bei Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken eingesetzt wird (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 458-459).

Gyrase-Hemmer stellen eine weitere Antibiotikagruppe dar und greifen in die Replikation der bakteriellen DNA ein. Die Targets solcher Substanzen sind die bakterielle DNA-Gyrase (Topoisomerase II) und weitere Topoisomerasen, die für die Replikation der DNA essentiell sind (Wolfson und Hooper, 1989). „Die DNA-Gyrase hat die Aufgabe den langen DNA-Faden [...] zu verknäulen, damit dieser im Bakterium Platz findet“ (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 448-450). Diese Funktion wird durch die Gyrasehemmer inhibiert und es kommt zum Zelltod. Zu den Gyrasehemmern zählen neben den Aminocumarinen und Nitroimidazolen auch die Fluorchinolone, die den größten Anteil an Gyrasehemmern stellen. Hier sind Ciprofloxacin (gegen Gram-negative und einige Grampositive Erreger, wirkt bei vielen Infektionskrankheiten (Zeiler und Grohe, 1984)), Levofloxacin (breites Wirkspektrum im Grampositiven Bereich) und Moxifloxacin (nochmals erweitertes Spektrum, auch bei anaeroben Erregern anwendbar (Aldridge und Ashcraft, 1997)) zu nennen.

Die Antibiotika Rifampicin und Daptomycin greifen in die bakterielle RNA-Synthese ein. Rifampicin weist eine bakterizide Wirkung auf, in dem es die DNA-abhängige RNA-Polymerase hemmt, so dass die Erreger keine mRNA synthetisieren und dadurch keine Proteine mehr pro-

duzieren können (Lüllmann *et al.*, 2006, S. 461-462). Der Wirkmechanismus der neueren Substanz Daptomycin ist bisher noch nicht vollständig auf molekularer Ebene geklärt. Es konnte aber gezeigt werden, dass dieses Antibiotikum in die Zellmembran eingebaut wird, dort in Verbindung mit Kalzium als Ionenkanal fungiert und einen Ionenaustrom aus dem Zellinneren bewirkt, so dass es zu einer Depolarisation der Zellmembran kommt und der Mikroorganismus letztendlich abstirbt (Silverman *et al.*, 2003).

1.2.2. Aktueller Einsatz und Verbrauch von Antibiotika in der Humanmedizin

Da vor allem ab Mitte der 1940er Jahre die großtechnische Produktion von Antibiotika möglich und durch den zweiten Weltkrieg nötig wurde, wuchsen die Anzahl der verschiedenen antibiotischen Wirkstoffe und die eingesetzte Menge in der Humanmedizin beträchtlich. Seitdem stellen Antibiotika einige der wichtigsten Instrumente zur Behandlung von Infektionskrankheiten in der Human- und mittlerweile auch Veterinärmedizin dar (GERMAP 2012). Am 04.08.2011 trat das „Gesetz zur Änderung des Infektionsschutzgesetzes und weiterer Gesetze“ (§ 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG) in Kraft, dass unter anderem eine sichergestellte dokumentierte Erfassung von Daten zu Art und Umfang von Antibiotika-Verbräuchen unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituationen vorschreibt, so dass daraus eine Ableitung hinsichtlich des zukünftigen Antibiotikaeinsatzes erfolgen kann. Zur Erhebung solcher Daten wurde basierend auf dem von der WHO entwickelten ATC/DDD-Klassifikationssystem (WHO, 2013) für Deutschland vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ein angepasstes System zur Erfassung der Daten erstellt (RKI, 2013). Die wichtige Zielgröße ist dabei die Antibiotika-Verbrauchsichte, die sich aus dem Verbrauch des Antibiotikums in DDD (defined daily dose) bezogen auf 100 Patiententage bzw. 100 Patientenfälle über eine bestimmte Zeitperiode errechnet. Die Anzahl der Tagesdosen ergibt sich dabei aus der Gesamtmenge des Wirkstoffes in Gramm bezogen auf die DDD in Gramm für den entsprechenden Wirkstoff.

$$\text{Antibiotika-Verbrauchsichte} = \frac{\text{Anzahl der Tagesdosen in DDD}}{100 \text{ Patiententage (Fälle)}}$$

Wichtig ist dabei, dass der DDD-Wert als angenommene mittlerer tägliche Erhaltungsdosis eines Wirkstoffes definiert ist und somit eine Hilfsgröße zum einheitlichen Vergleich darstellt. Er ist allerdings nicht mit der empfohlenen, zugelassenen und individuellen Dosierung eines Präparats gleichzusetzen (DIMDI, 2015). Aus dem GERMAP-Bericht von 2012, der sich mit dem Antibiotikaverbrauch und der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin beschäftigt, geht hervor, dass die Antibiotikaverbrauchsichte in deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung 2011 bei ungefähr 57 DDD/100 Patiententage lag (DDD = defined daily dose oder definierte verschriebene Tagesdosen) lag. Im Vergleich mit Daten, die im Jahr 2004 erhoben wurden, ergibt sich somit ein Anstieg von 50 auf 57 DDD/100 Patienten-

Tage. Verglichen mit Werten in anderen europäischen Ländern liegt Deutschland hier im Mittelfeld der stationären Verbrauchsdichte und auch der Anstieg der täglichen verordneten Dosen korreliert mit Ergebnissen aus anderen Ländern (siehe Tabelle 1-2).

Tabelle 1-2 Europäische Studien zur Antibiotikaanwendungsdichte in Krankenhäusern (abgeändert nach GERMAP, 2012)

Kontinent/Land (n= Anzahl untersuchter Krankenhäuser)	DDD/100 Pflegetage
Europa 2004 (n=139)	50
Schweden 2006-2011 (n=80)	53-59
Dänemark 2006-2011 (n=66)	64-91
Niederlande 2004-2009 (n=86)	54-71
Deutschland 2004 (n=184) -2011 (n=75)	50-57
Frankreich 2007 (n=360)	38-59
Frankreich 2000-2010	42-43
Frankreich 2010 (n=1.115)	37
USA 2002-2003 (n=130)	79

Interessanter Weise stellt der Verbrauch von Antibiotika im Krankenhaus allerdings nicht den Großteil des Gesamtverbrauchs von Antibiotika in der Humanmedizin dar. Lediglich circa 14% der Gesamtmenge, die in Deutschland verbraucht wird, werden in Krankenhäusern verabreicht. Es ist allerdings zu beachten, dass verschiedene Substanzklassen unterschiedlich häufig eingesetzt werden: Während beispielsweise 21% aller in Deutschland eingesetzten Fluorchinolone-Präparate im Krankenhaus verbraucht werden, sind es für Cotrimoxazol lediglich 7%, für Makrolide wie Clindamycin 5% und nur 1% für Tetracycline, die für antibakterielle Therapie im Krankenhaus eingesetzt werden (GERMAP, 2012). Außerdem zeigt die Studie auch, dass universitäre Krankenhäuser einen deutlich höheren Verbrauch an Antibiotika aufweisen als nicht-universitäre Hospitäler.

Die am häufigsten eingesetzten Antibiotika-Klassen zur Behandlung von Infektionskrankheiten im klinischen Bereich waren im Jahr 2011 Antibiotika aus der Substanzklasse der β -Lactame (35 DDD/100Patienten-Tage) und Fluorchinolone (7 DDD/100Patienten-Tage), während Glykopeptid- und Aminoglykosid-Antibiotika nur bei circa 5 DDD/100Patienten-Tage lagen. Alle anderen Klassen machten insgesamt einen Anteil von unter 50% im Jahresverbrauch aus. Diese Daten haben sich auch im Vergleich zu 2004 nicht wesentlich geändert. Bei den β -Lactamen waren es an erster Stelle Intermediärspektrum- β -Lactame (hier vor allem Cefuroxim) und Ampicillin- β -Lactamase-Inhibitoren-Kombinationen, die verschrieben wurden, gefolgt von Breitbandantibiotika, deren Verbrauch auf Intensivstationen deutlich höher als auf Normalstationen ist (allerdings insgesamt nur 10-12% des Gesamtverbrauchs eines Krankenhauses ausmachen). Beliebteste Präparate waren 2011 Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine (28% aller eingesetzten β -Lactam-Antibiotika), dicht gefolgt von Penicillin-Präparaten mit 25% aller verabreichten β -Lactam-Antibiotika. Aus der Gruppe der Fluorchinolone machten Ciprofloxacin und Levofloxacin den weitaus größten Anteil aus (GERMAP, 2012).

Das Universitätsklinikum Aachen ist ein Krankenhaus der universitären Maximalversorgung und besteht aus 34 Kliniken, 25 Instituten und 5 fachübergreifenden Einrichtungen. Im Jahr 2008 wurden im Uniklinikum 44.768 Patienten stationär und 225.727 Personen ambulant me-

1 - Einleitung

dizinisch versorgt. Alleine anhand dieser Zahlen muss davon ausgegangen werden, dass jährliche Antibiotikaverbrauchszahlen für den Standort Aachen im Vergleich zu anderen Krankenhäusern deutlich erhöht sind. Die in Tabelle 1-3 dargestellten jährlichen DDD-Werte zu Verbräuchen von antimikrobiellen Substanzen wurden anhand der TOP75-Einkaufsliste der Krankenhaus-Apotheke errechnet (für die genaue Berechnung siehe Tabellen 9-1 bis 9-3 im Anhang). Auch wenn die Einkaufszahlen nicht uneingeschränkt mit den tatsächlichen Verbräuchen gleichzusetzen sind, lassen sich dennoch Trends zu den einzelnen Stoff-Gruppen und Klassen ableiten, da die angeforderten Präparate der Apotheke kontinuierlich bestellt und zeitnah verbraucht wurden, so dass keine großen Lagerbestände entstanden sind. Außerdem ist zu beachten, dass die DDD-Werte für das Jahr 2015 lediglich aus den Zahlen für die Monate Januar bis Juli berechnet wurden, so dass daraus größere Schwankungen resultieren konnten.

Tabelle 1-3 jährliche DDD-Werte des Uniklinikum Aachen von ausgewählten Antibiotika (errechnet aus Einkaufszahlen der Apotheke)

AB-Gruppe	Substanz	DDD 2013	DDD 2014	DDD 2015
Cephalosporine	Cefuroxim	74550	82563	69114
	Ceftriaxon	3537	3360	1143
	Cefoxitin	Keine Werte	Keine Werte	114
	Ceftazidim	Keine Werte	3277	3665
	Cefepime	40	125	303
Penicilline	Ampicillin-Sulb.	33495	39751	43507
	Piperacillin-Tazo.	18974	13883	12119
	Ampicillin	7077	7838	4862
	Benzylpenicillin	58	133	88
Carbapeneme	Meropenem	9308	13165	18330
	Imipenem	Keine Werte	4683	4779
	Ertapenem	164	341	348
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	6880	6308	8610
	Levofloxacin	Keine Werte	4330	5201
	Moxifloxacin	1224	1402	Keine Werte
Glykopeptide	Vancomycin	8720	8453	7706
	Teicoplanin	170	60	Keine Werte
Oxazolidone	Linezolid	1660	1424	2452
Glycylcycline	Tigecyclin	1340	1500	940
Zykl. Lipopeptide	Daptomycin	1046	1178	1182

Für das Uniklinikum Aachen zeigt sich, dass β -Lactam-Antibiotika in den letzten drei Jahren den weitaus größten Anteil der genutzten Antibiotika ausmachten. 92-93% der genutzten antimikrobiellen Präparate stammten aus dieser Antibiotika-Gruppe. Lediglich 4-5% entfielen auf Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin (98-100% aller verbrauchten Glykopeptid-Präparate) und seltener Teicoplanin (maximal 1 Prozent). Die übrigen Antibiotika-Gruppen und somit auch neuere und Reserveantibiotika wie Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin machten zu jedem Zeitpunkt prozentuale Anteile von unter 5% an der Gesamt-Verbrauchsmenge aus.

Unter den β -Lactam-Antibiotika wurden am häufigsten Cephalosporin-Präparate genutzt (43-50%), vor allem solche mit dem Antibiotikum Cefuroxim, einem Cephalosporin der zweiten Generation. Dritt-Generations-Cephalosporine wie Ceftriaxon und Ceftazidim wurden weit weniger häufig eingesetzt. Antibiotika aus der Substanzklasse der Penicilline standen in den

letzten Jahren stets an zweiter Stelle der verwendeten β -Lactam-Antibiotika (insgesamt 34-38%): dabei kamen weitaus mehr Kombinationspräparate (87-91%), also solche mit einem Penicillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor, zum Einsatz als Mono-Präparate. Vor allem Ampicillin-Sulbactam-Kombinations-Präparate machten den größten Anteil aus, unabhängig vom betrachteten Jahr. Carbapenem-Antibiotika standen in den letzten drei Jahren jeweils an dritter Stelle der insgesamt verbrauchten β -Lactam-Antibiotika. Dabei zeigte sich allerdings, dass der prozentuale Anteil dieser Antibiotika-Klasse zwischen 2013 und 2015 kontinuierlich von sechs auf 13 Prozent angestiegen ist. Das meist-verwendeteste Antibiotikum war dabei Meropenem mit 73-98%, Imipenem (20-26%) und Ertapenem (1-2%) kamen weit weniger häufig zum Einsatz. Auf Fluorchinolone entfielen basierend auf den Einkaufszahlen der Apotheke lediglich fünf bis acht Prozent. Ciprofloxacin-Präparate stellen dabei den größten Anteil mit 52-85% den größten Anteil. Die Antibiotika Levofloxacin und Moxifloxacin folgten keinem eindeutigen Trend: Während im Jahr 2013 keinerlei Levofloxacin-Präparate bestellt wurden, waren es 2014 36% und 2015 38%. Moxifloxacin kam im Jahr mit 15% zum Einsatz, 2014 waren es nur noch 12%, während im letzten Jahr keine Moxifloxacin-Präparate verbraucht wurden.

Ein deutlicher Anstieg der Gesamtverbrauchsmenge an Antibiotika im Uniklinikum Aachen kann nicht gezeigt werden. Die einzelnen Antibiotika-Gruppen stellen zumeist konstante prozentuale Anteile an der Gesamtmenge. Lediglich für Carbapenem-Antibiotika zeigt sich, dass es hier auch im Zeitraum von drei Jahren zu einem Anstieg des Verbrauchs gekommen ist. Die allgemeinen Trends, die aus dem GERMAP-Bericht von 2012 hervorgingen, können auch für das Uniklinikum Aachen wiedergespiegelt werden.

1.2.3. Bakterielle Resistenzentwicklung und Resistenzmechanismen

1.2.3.1. Allgemeine genetische Grundlagen der Resistenzentwicklung und Übertragungsmechanismen

Mit Beginn der Möglichkeit Antibiotika als Behandlungsmittel für bakterielle Infektionen zu nutzen, richtete sich schnell auch der Blick auf Mikroorganismen, die Resistenzstrategien gegen die jeweiligen antibakteriellen Substanzen aufwiesen. Vor allem durch den auftretenden Selektionsdruck, der während der Behandlung mit Antibiotika im menschlichen Organismus herrscht, kann die Resistenzentwicklung forciert werden. Die Ursachen für die Entwicklung und Ausprägung können vielfältig sein. Einen entscheidenden Einfluss hat sicherlich die unsachgemäße Anwendung von Antibiotika in der Therapie. Werden Antibiotikapräparate eingesetzt, die nicht gegen die ursächlichen Erreger wirken oder Dosierungen und Therapiedauer unsachgemäß gehandhabt, kann dies zur Selektion und/oder Resistenzbildung des Erregers führen.

Nach Witte und Klare (1999) gilt ein bakterieller Erreger in der Klinik allgemein als resistent gegenüber einem Antibiotikum, wenn die Konzentration dieser Substanz nicht ausreicht, um den Mikroorganismus in seinem Wachstum am Ort der gewünschten Wirkung zu hemmen (bakteriostatisch) oder abzutöten (bakterizid). „Diese Definition schließt mehrere Faktoren ein: eine erhöhte minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers gegenüber dem Antibiotikum, die Pharmakokinetik und –Dynamik der Substanz und das klinische Ergebnis“ (Witte und Klare, 1999). Erreger werden daher oftmals außer in die Kategorie „resistent“ oder „sensibel“ auch in die Kategorie „intermediär“ eingeordnet, letztere ist mit einer unsicheren klinischen Wirksamkeit verbunden. Mikrobiologische Methoden und Grenzwerte zur Bestimmung und Beurteilung von MHK-Werten werden in Europa vom „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) angegeben und in Deutschland durch die DIN 58940 aufgegriffen, während in den USA das Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) entsprechende Grenzwerte ausgibt, die sich von europäischen Daten unterscheiden können. Gründe dafür sind u.a., dass sich EUCAST stärker auf Dosis-Wirkungsbeziehungen (bestimmte antimikrobielle Substanzen werden in den USA anders dosiert) sowie Pharmako-Kinetik und -Dynamik konzentriert. Zusätzlich werden teilweise auch andere Methoden verwendet, die in einer anderen Resistenzverteilung resultieren (Rodloff *et al.*, 2008).

Bei Resistenzen muss genetisch grundsätzlich zwischen einer primären („intrinsischen“) Resistenz (alle Isolate einer Spezies / eines Stammes sind von Natur aus resistent gegenüber dem Wirkstoff) und einer sekundären („erworbenen“) Resistenz, die während der Antibiotikaawendung durch Spontanmutationen oder Erwerb von Resistenzgenen unter dem vorherrschenden Selektionsdruck entsteht, unterschieden werden (Färber *et al.*, 2001 zitiert nach LANUV, 2006). Primäre Resistenzen sind u.a. dadurch charakterisiert, dass der Angriffsort des Antibiotikums nicht vorhanden oder stark verändert ist, die Substanz nicht in die Zellen eindringen kann (Impermeabilität oder Porinverlust) (Witte und Wilke, 2003) oder effektive Effluxpumpen das Antibiotikum nach außen abtransportieren (Pornillos *et al.*, 2005). Sekundäre Resistenzen entstehen u.a. durch spontane Mutationen und Aufnahme genetischen Materials wie beispielsweise Plasmiden, die durch Antibiotikaawesenheit (vor allem unterhalb der MHK) selektiert werden (LANUV, 2006).

Faktoren für die Entstehung von Mutationen können vielfältig sein: Bei hoher Zelldichte beispielsweise (wie im menschlichen Darm oder einer Kläranlage) können sogenannte Mutatorzellen auftreten. Es handelt sich hierbei um Zellen, die eine erhöhte Mutationsfrequenz aufweisen, da Gene für die DNA-Reparatur bei fehlerhafter DNA-Replikation fehlen (LeClerc *et al.* 1996), entsprechende genetische Veränderungen können anschließend in der Bakterienpopulation verbreitet werden. Darüber hinaus wird angeführt, dass die Modifikation eines bestehenden Resistenzgens durch nur wenige Punktmutationen zu völlig neuen Resistenzspektren führen kann (Davies, 1994). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass dieser Umstand vor allem bei β -Lactamase-codierenden Genen zur schnellen Verbreitung von neuen Enzymtypen führt, die sich nur gering in ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden (Witte und Mielke, 2003).

Anstelle von Mutationen können sekundäre Resistenzen auch durch den Transfer von Genen zwischen Mikroorganismen ausgetauscht werden. Dies geschieht durch DNA-Vehikel (mobile genetic elements (MGE)) wie Plasmide, Phagen, Chromosomenkassetten oder Transposons oder aber durch direkte Aufnahme freier DNA-Fragmente. Die Übertragung von DNA zwischen Zellen wird allgemein als lateraler oder horizontaler Gentransfer bezeichnet und spielt eine entscheidende Rolle bei der Evolution von bakteriellen Resistenzen. Der Transfer kann erfolgen durch Konjugation (Plasmidübertragung), Transduktion (durch Bakteriophagen) und Transformation (Aufnahme freier DNA aus der Umgebung) (Fuchs, 2007). Antibiotikaresistenzen sind häufig auf Plasmiden lokalisiert und werden daher vor allem durch Konjugation und Transformation verbreitet.

1.2.3.2. Spezielle bakterielle Resistenzmechanismen

Neben einer Vielzahl spezieller Resistenzmechanismen gegen bestimmte Antibiotika, können allgemeine Mechanismen für die Antibiotikaresistenz voneinander abgegrenzt werden (Groß, 2009): So besteht bei Bakterien die Möglichkeit das Antibiotikum aktiv enzymatisch zu zerstören (Inaktivierung) bzw. so zu modifizieren, dass dieses nicht mehr seiner Wirkung nachgehen kann (Derivatisierung). Ein Beispiel hierfür ist die Resistenz gegen β -Lactame. β -Lactamasen öffnen hydrolytisch den β -Lactam-Ring der Antibiotika, so dass diese nicht mehr an die Transpeptidasen, welche die bakterielle Zellwand vernetzen, binden können.

Eine weitere Möglichkeit ist die Veränderung bakterieller Zielstrukturen der Antibiotika durch genetisch determinierte Veränderungen über Mutationen (z.B. bei bakteriellen Proteinen und Nukleinsäuren). Diese Veränderung führt zu einer verminderten Bindeaffinität oder gar zu einer vollständigen Inhibierung der Bindung an die Zielstruktur. Hier ist beispielsweise die Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika durch Veränderung der Penicillin-Bindeproteine zu nennen, die zu einer Resistenz, insbesondere gegen Penicilline und Cephalosporine führt.

Ein weiterer grundlegender Mechanismus besteht in der reduzierten bis gänzlich unterbundenen Aufnahme des Antibiotikums in die Zelle, so dass die antibakterielle Substanz nicht mehr zu seinem eigentlichen Wirkungsort gelangt. Entweder das intrazellulär wirksame Antibiotikum dringt überhaupt nicht in die Zelle ein oder wird durch spezielle Effluxpumpen aktiv aus dem Bakterium ausgeschleust bevor es seine Wirkung entfalten kann (Li *et al.*, 1994). Ein gutes Beispiel hierfür ist die Fluorchinolon-Resistenz von *Staphylococcus aureus*. Die resistente Va-

riante weist die Effluxpumpe NorA auf, die unter Energieverbrauch Fluorchinolone in den extrazellulären Raum abtransportiert. Die Antibiotika können somit nicht mehr wirken (keine Hemmung der DNA-Gyrase bzw. Topoisomerasen) (Kaatz *et al.*, 1993). Auch der Transporter EmrE bei *E. coli*-Stämmen ist ein Prototyp für eine Effluxpumpe, der Antibiotika aus der Zelle abtransportiert (Pornillos *et al.*, 2005).

Weitere spezifischere Mechanismen sind: das Abfangen von Antibiotika durch Bindung dieser an ein Protein (beschrieben für β -Lactame (Witte und Mielke, 2003)), Bindung an ein spezielles Immunitätsprotein oder die Überproduktion der Zielstruktur (LANUV, 2006). Viele Erreger weisen gegenüber einzelnen Antibiotika verschiedene Resistenzmechanismen auf und gleichzeitig Resistenzmechanismen gegenüber unterschiedlichen Antibiotikagruppen. So gibt es beispielsweise für die Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika verschiedene Möglichkeiten eine phänotypische Resistenz auszuprägen: Zum einen kann die Unempfindlichkeit auf der Expression einer Carbapenemase beruhen, also durch eine spezifische Enzymaktivität wie sie vor allem in *A. baumannii*-Isolaten beschrieben ist, zum anderen aber auch aus der Kombination verschiedener Resistenzmechanismen entstehen. Hier ist vor allem die Produktion einer Extended-Spectrum- β -Lactamase (ESBL) oder AmpC- β -Lactamase bei gleichzeitigem Porinverlust zu nennen, was zu einer Resistenz gegen Carbapeneme führt, wie sie bei über 50% aller *Enterobacteriaceae* mit Carbapenem-Resistenz vorzufinden ist (RKI, 2011). Die Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum beruht also nicht immer nur auf einem einzigen speziellen Mechanismus, der zur Unempfindlichkeit führt. Dies hat zur Folge, dass das Wirkspektrum antimikrobieller Substanzen eingeschränkt wird und teilweise nur noch wenige Erregerspezies erfasst.

1.2.4. Resistenztypen und Bakterienspezies mit hohem Gefährdungspotential für den Menschen

1.2.4.1. Bakterien mit Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBL-bildende Bakterien)

In den letzten Jahren standen gram-positive Erreger im Vordergrund der Resistenzforschung wie zum Beispiel Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Glykopeptid-resistente Enterokokken (VRE). Mittlerweile haben gram-negative Erreger an Bedeutung gewonnen, die neben anderen Antibiotikagruppen vor allem Resistenzen gegenüber den Vertretern der Substanzklasse der β -Lactam-Antibiotika aufweisen. Von klinischer Bedeutung sind vor allem 3MRGN (gramnegative Stäbchen mit Resistenzen gegen 3 der 4 Gruppen) und 4MRGN (Resistenzen gegen alle 4 Gruppen). Während der 3MRGN-Phänotyp meist durch das gleichzeitige Vorhandensein einer Fluorchinolonresistenz sowie Resistenz gegen Cephalosporine der dritten und vierten Generation (durch ESBL-Produktion oder Überexpression einer AmpC- β -Lactamase) charakterisiert wird, beruht der 4MRGN-Phänotyp hauptsächlich auf einer Kombination aus Fluorchinolon- (Mutationen in der Topoisomerase) und einer Carbapenem-Resistenz (durch Kombination aus intrinsischen oder erworbenen β -Lactamasen wie ESBL oder plasmidcodierten AmpC- β -Lactamasen zusammen mit einem Porinverlust oder durch die Expression von Carbapenemasen) (Schröppel und Riessen, 2013).

Im humanmedizinischen Bereich stellen, wie bereits in 1.1.2. beschrieben, die β -Lactam-Antibiotika die am häufigsten verwendeten Antibiotikaklasse dar. β -Lactame lassen sich in vier

Hauptgruppen einteilen: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactam. Gemeinsam ist allen die Struktur des β -Lactam-Rings. Dieser kann aus einem einzelnen (Monobactame) oder einem bizyklischen Ring bestehen (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme). Auch die Seitenketten können von Vertreter zu Vertreter teilweise deutlich variieren (Köhler *et al.*, 2001). Der Wirkmechanismus der β -Lactam-Antibiotika (Hemmung der Quervernetzung von Peptidsträngen in der Bakterienzellwand) wurde bereits in 1.1.1. hinreichend beschrieben. Diese Gruppe von Antibiotika kann ihrerseits von einer Gruppe von Enzymen, den β -Lactamasen gespalten (Hydrolyse des β -Lactam-Ring) und inaktiviert werden (Maidigan *et al.*, 2006). Diese bakteriellen Enzyme werden vornehmlich über horizontalen Gentransfer, vor allem über genetische Elemente, verbreitet (siehe 1.2.3.1.). Entsprechende Gene können sowohl chromosomal als auch auf Plasmiden lokalisiert sein (Paterson und Bonomo, 1995). Durch diese Spaltung wird das Molekül inaktiviert und kann nicht mehr an das Zielenzym (PBP) binden.

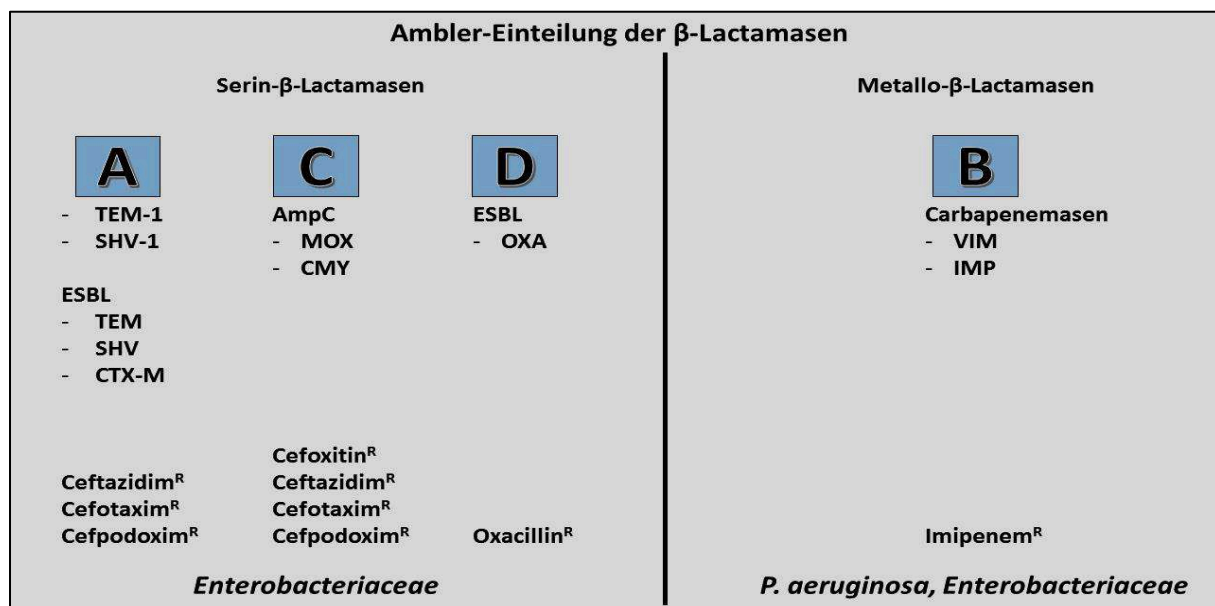


Abbildung 1-3 Einteilung der β -Lactamasen nach Ambler (abgeändert nach Epidemiologisches Bulletin Nr. 28, 2007)

Die Einteilung der verschiedenen β -Lactamasen kann nach zwei verschiedenen Systemen erfolgen. Das System nach Ambler (Ambler, 1980) ist in Abbildung 1-3 dargestellt. In diesem Klassifizierungssystem werden keine phänotypischen Eigenschaften berücksichtigt (Substratspezifität oder Inhibitorspezifität); lediglich der Vergleich der Aminosäuresequenzen findet hier Anwendung: je ähnlicher die Sequenzen untereinander, desto höher ist der Verwandtschaftsgrad zwischen den verschiedenen Enzymen. Der Vergleich beruht hier also auf molekularen Homologien. Nach Ambler werden die β -Lactamasen dementsprechend in vier Klassen (A-D) eingeteilt: A, C und D beinhalten Serin- β -Lactamasen, während die Klasse B ausschließlich Metallo- β -Lactamasen (Zink als Co-Faktor) aufführt.

Das zweite Klassifizierungssystem (Bush *et al.*, 1995) hingegen ordnet die einzelnen Enzymtypen nach ihrem Substratspektrum und Inhibitorspezifität. Es handelt sich also um eine funktionelle Analyse der verschiedenen β -Lactamasen und weist eine höhere diagnostische Relevanz als das System nach Ambler auf.

Extended-Spectrum- β -Lactamasen (im Folgenden: ESBL) müssen von den übrigen β -Lactamasen abgegrenzt werden. Allgemein sind ESBL als Plasmid-übertragene β -Lactamasen definiert, die β -Lactam-Antibiotika mit einer Oxyimino-Gruppe hydrolysieren. Zu diesen antimikrobiellen Substanzen zählen Penicilline, Cephalosporine der ersten bis vierten Generation wie Cefepim, Ceftazidim und Ceftriaxon sowie Aztreonam. Carbapenem-Antibiotika und Cephamycine (z.B. Cefmetoxazol oder Cefoxitin) sind dagegen auch bei einer ESBL-Expression weiterhin wirksam. Auch die Enzym-inhibierende Clavulansäure hemmt die Aktivität dieser ESBL-Enzyme (Paterson *et al.*, 2005). Beide Klassifizierungssysteme können ESBL-Enzyme nicht eindeutig einer Gruppe zuweisen. Mit der Einführung von Cephalosporinen der dritten Generation wurde außerdem festgestellt, dass bestimmte *Enterobacteriaceae*-Spezies natürlicherweise ein chromosomal-codiertes β -Lactamase-Gen (*ampC*) besitzen, das auch in anderen Erregern gefunden werden kann (hier plasmidcodiert), die dieses Gen natürlicherweise nicht besitzen. Außerdem werden Bakterien mit *ampC*- β -Lactamasen im Gegensatz zu ESBL-bildenden Mikroorganismen nicht durch Clavulansäure im Wachstum gehemmt. AmpC- β -Lactamasen sind so zwar von ESBL phänotypisch unterscheidbar, da eine erhöhte AmpC-Produktion durch den Einsatz von Clavulansäure induziert wird, besteht allerdings die Gefahr, dass die Ko-Expression einer ESBL in solchen Mikroorganismen maskiert wird und es bei der Diagnostik zu falsch-negativen Ergebnissen beim ESBL-Screening kommen kann (RKI, 2007).

Die Einteilung der ESBL kann auch nach der entsprechenden Familie erfolgen, aus der die Enzyme stammen (TEM-ESBL, SHV-ESBL oder CTX-M-ESBL) (Livermore, 2008). Generell unterscheidet man drei vor allem klinisch relevante ESBL-Klassen, die nach unterschiedlichen Anhaltspunkten definiert worden sind:

- TEM-Familie: benannt nach Patient namens **Temoneira** (Datta *et al.*, 1965)
- SHV-Familie: **Sul**fhydryl reagent **variable** (Heritage *et al.*, 1999)
- CTX-M Familie: aktiv gegen **Cefotaxim**, erstmals isoliert in München

Zusätzlich erhalten die einzelnen Vertreter der Klassen Zahlen, um einzelne Mutanten voneinander zu unterscheiden (z.B. CTX-M 1 und CTX-M 15) (Jacoby, 2006). Phänotypisch drückt sich diese Einteilung in unterschiedlichen Substratspektren der verschiedenen ESBL-Enzyme für die verschiedenen Cephalosporine der dritten Generation aus, wobei Cefpodoxim noch von den meisten ESBL-Varianten hydrolysiert werden kann.

Die hohe klinische Relevanz von ESBL-bildenden Bakterien ist nicht zu unterschätzen. Erreger mit ESBL-Aktivität können in Krankenhäusern leicht weiterverbreitet werden. Die entsprechenden ESBL-bildenden Erreger stammen überwiegend aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und sind gram-negative, fakultativ anaerobe Stäbchen als Bestandteil der normalen Darmflora. Sie können abhängig von der Ausstattung mit Virulenzmerkmalen als Infektionserreger bei Magen-Darm- und extraintestinalen Infektionen in Erscheinung treten. Vor allem in der Familie der *Enterobacteriaceae* ist eine Vielzahl von ESBL-bildenden Spezies bekannt, die für nosokomiale Infektionen verantwortlich sein können (RKI, 2007). So wurde erstmals in den 1980er Jahren berichtet, dass vor allem *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* aber auch andere Vertreter innerhalb der Enterobakterien zu schweren im Krankenhaus erworbenen Infektionen geführt haben (Pitout *et al.*, 2005). Vor allem klinische Isolate, die als *K. pneumoniae* und *Serratia marcescens* identifiziert werden konnten, besitzen transferierbare Resistenzen

gegen Cephalosporine der dritten Generation (Knothe *et al.*, 1983). Zudem konnte gezeigt werden, dass zunächst fast ausschließlich ESBL-Enzyme der Familie SHV und TEM gehäuft auftraten. Inzwischen sind über 190 und mehr als 140 verschiedene Mutationen im *bla*_{TEM}- und *bla*_{SHV}-Gen beschrieben (Ditzen, 2010). Diese Verteilung änderte sich im Laufe der 90er Jahre (GERMAP 2012): Der CTX-M-Typ gewann zunehmend an Bedeutung und ist heute in Deutschland der prävalenteste Typ in klinischen Isolat und die am häufigsten beschriebene Ursache für Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation (in *E. coli* und *K. pneumoniae*) (Pfeifer *et al.*, 2010). Zurzeit sind über 100 CTX-M-Varianten bekannt (Bonnet, 2004) und sind unterteilt in fünf phylogenetische Gruppen (CTX-M1, 2, 8, 9, 25) unter denen einzelne Varianten zusammengefasst sind. Ursprünglich stammen die CTX-M-Enzyme aus *Kluyvera*-Spezies, die chromosomal-codierte β -Lactamasen tragen (Pfeifer *et al.*, 2010).

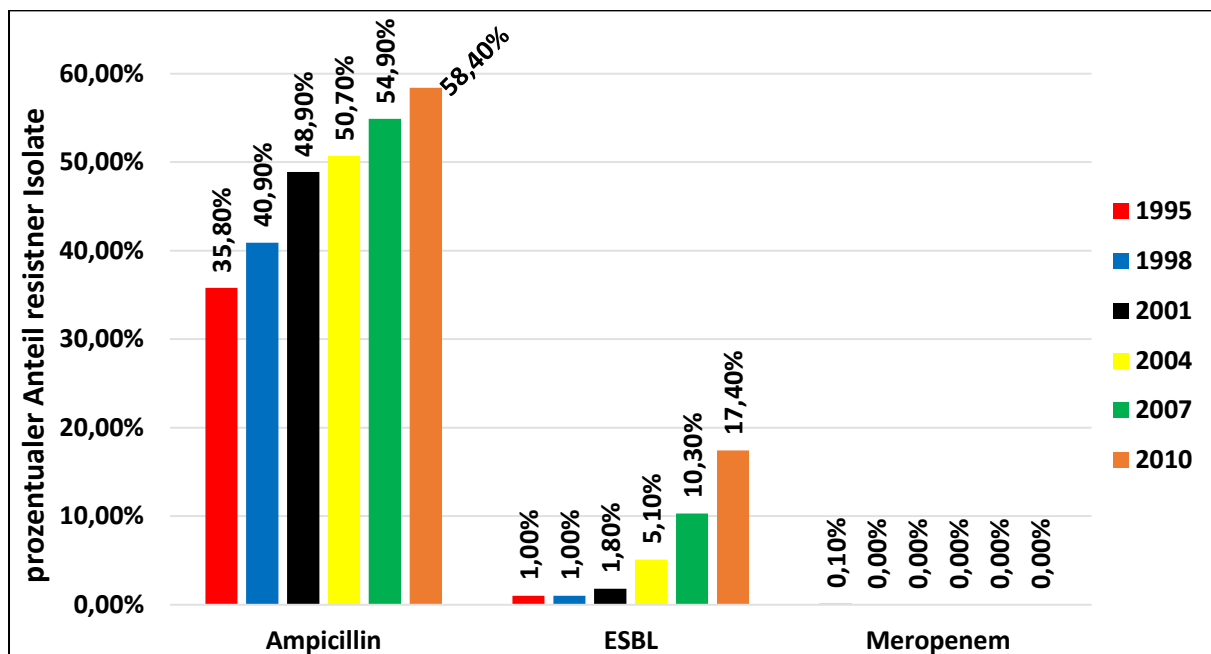


Abbildung 1-4 zeitlicher Verlauf der prozentualen Anteile resistenter *E. coli*-Stämme aus der Klinik (abgeändert nach GERMAP, 2012)

Aus dem GERMAP-Bericht von 2012 geht weiter hervor, dass der Anteil an klinischen ESBL-produzierenden *E. coli*-Isolaten im Vergleich zu allen untersuchten *E. coli*-Isolaten zwischen 1995 und 2010 stetig gestiegen ist (von 1% auf über 17%, siehe Abbildung 1-4). Dagegen zeigten Carbapeneme (z.B. Meropenem) unverändert hohe Empfindlichkeitsraten von über 99% bei den untersuchten Isolat. Da die Anzahl an ESBL-bildenden Erregern, die nicht mehr mit Cephalosporinen und zukünftig auch Fluorchinolonen therapiert werden können, steigt, ist davon auszugehen, dass der Verbrauch von Carbapenemen und damit in Zukunft möglicherweise auch die Häufigkeit von Carbapenem-Resistenzen deutlich ansteigen wird. Molekulare Charakterisierungen in *E. coli* konnten zeigen, dass mehr als 90% aller ESBL-Isolate ein Enzym der CTX-M-Familie exprimieren: der häufigste Typ in Deutschland mit über 51,4% ist hier CTX-M-15, gefolgt von CTX-M-1 mit 23,9% (siehe Abbildung 1-5) (GERMAP, 2012). Letztere Familie kann häufig auch in veterinärmedizinischen Isolat und detektiert werden (hier vor allem aus Geflügel). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass dieser Typ möglicherweise vor allem von Geflügel auf den Menschen übertragen werden kann. Ähnliche Ergebnisse präsentierte die GERMAP-Studie auch für weitere Vertreter der *Enterobacteriaceae*.

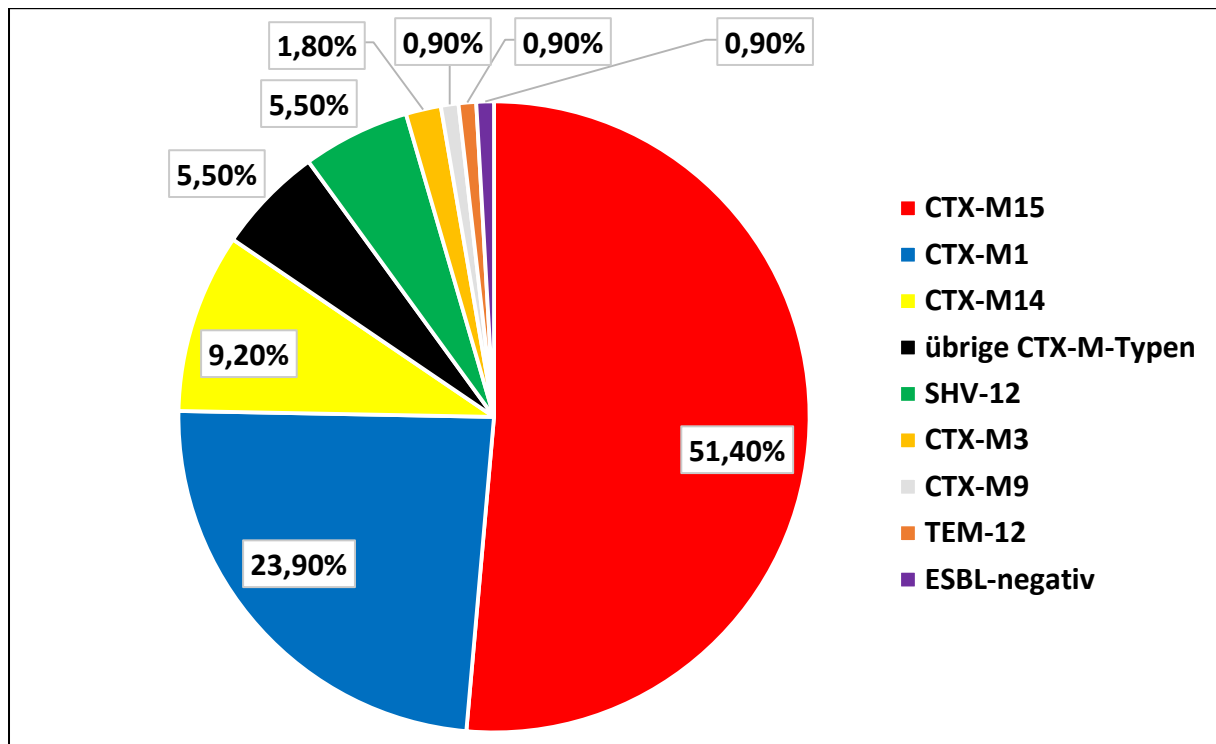


Abbildung 1-5 Prozentuale Anteile an ESBL-Varianten in *E. coli* (abgeändert nach GERMAP, 2012)

Auch hier wuchs der Anteil von ESBL-produzierenden Isolaten auf circa 15% (vor allem bei *Klebsiella pneumoniae*, bei denen 2010 erstmals auch ein Anteil von 2% in Bezug auf Carbapenem-Resistenz festgestellt wurde). Ausnahme ist hier *Proteus mirabilis*, bei dem der ESBL-Phänotyp weiterhin unter 2% liegt. Auch die Verteilung der ESBL-Familien korreliert weitestgehend mit der der *E. coli*-Isolate, wobei die Familie CTX-M-15 einen noch größeren Anteil von circa 75% ausmacht.

Im internationalen Vergleich für die Prävalenz von Resistenzen gegen 3. Generation Cephalosporine für das Jahr 2013 (aus TESSy: The European Surveillance System, 2013) zeigt sich, dass Deutschland mit 10-25% dritt-Generation-Cephalosporin-resistenter Isolate im europäischen Mittelfeld liegt. Allgemein lässt sich ein West-Ost- und Nord-Süd-Gefälle in Europa ausmachen. Skandinavische Länder weisen nur einen geringen Anteil resistenter Isolate auf (1-5%), in Ost- und Südeuropa ist die Lage hingegen deutlich dramatischer. Länder wie Rumänien, Griechenland und Italien weisen Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation von über 50% auf. Natürlich müssen diese Daten kritisch begutachtet werden, da Teilnahmehäufigkeiten schwanken und immer nur vorübergehende Situationen erfasst werden können. Dennoch ist ein prozentualer Anstieg an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* nicht von der Hand zu weisen, was viele Studien belegen (Witte und Mielke, 2003) (Kiritisin *et al.* 2008). Demnach ist auch in Zukunft mit einem deutlichen Anstieg an therapeutischen Problemen, verursacht durch Infektionen mit resistenten Erregern, zu rechnen.

1.2.4.2. Carbapenem-resistente Bakterien (CRB)

Die zunehmende Problematik von ESBL-produzierenden Enterobakterien in der Infektionstherapie führt dazu, dass Carbapeneme mittlerweile als Mittel der Wahl bei schweren invasiven Infektionen verabreicht werden. Daher ist es nicht überraschend, dass in jüngster Zeit Carbapenemasen, die sich auf mobilen genetischen Elementen wie Plasmiden oder Transposons befinden, zu hoch-resistenten Bakterienstämmen geführt haben, die ein weiteres infektiologisches und krankenhaushygienisches Problem darstellen (Paterson, 2006). Die Zunahme Carbapenem-resistenter Isolate ist allerdings nicht nur die Folge des steigenden Verbrauchs dieser Antibiotika in der Humanmedizin in Deutschland, sondern basiert auch auf dem Erwerb von multiresistenten Erregern in ausländischen Krankenhäusern und dem Import dieser nach Deutschland (Higgins *et al.*, 2010).

Tabelle 1-4 Carbapenemresistenzen in Enterobacteriaceae (abgeändert nach Logan, 2012)

Mechanismus	Ambler-Einteilung	Genetische Quelle	Enzymtypen
Carbapenemasen			
Serin-Carba.	A	Plasmid	KPC
		Chromosomal	SME, IMI, NMC-A
	D	Plasmid	OXA
Metallo-Carba.	B	Plasmid	VIM, IMP, NDM
Andere Mechanismen			
AmpC-Überproduktion mit Porinverlust oder Strukturänderung	C	Chromosomal	
		Plasmid	CMY, FOX, ACT
ESBL mit Porinverlust oder Strukturänderung	A	Plasmid	TEM, SHV, CTX-M

Gram-negative Bakterien weisen zwei Hauptmechanismen auf, die zu einer phänotypischen Resistenz gegen Carbapenem-Antibiotika führen: Zum einen die Produktion von Carbapenemasen und zum anderen Kombinationen aus strukturellen Veränderungen und Produktion anderer β -Lactamasen (Logan, 2012) (Tabelle 1-4). Solche Mikroorganismen, die in der Lage sind Carbapenemasen zu produzieren, sind zusätzlich in der Lage andere β -Lactame (Penicilline, Cephalosporine und Monobactame) zu hydrolysieren. ESBL- und AmpC-produzierende Bakterien, die gleichzeitig veränderte Porine oder gar einen kompletten Verlust von Porinen aufweisen, zeigen ebenfalls Resistenzen gegen Carbapeneme (Charrel *et al.*, 1996). Carbapenemase-Produktion kann chromosomal- oder plasmidcodiert erfolgen (Bush und Jacoby, 2009). Die Klassifizierungen nach Ambler zeigen, dass auch diese Enzyme nicht einheitlich einer Klasse angehören: Klasse A und D Carbapenemasen weisen Serin im aktiven Zentrum (Serin-Carbapenemasen) auf während Klasse-B-Carbapenemasen zink-abhängig sind (Metallo- β -Lactamasen). Typische Vertreter der Klasse A sind KPC, IMI, SMS, GES und NMC-A-Enzyme wobei die KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) die häufigste Variante darstellt. Die KPC ist plasmidcodiert und kann innerhalb der Enterobakterien transferiert werden (Yigit *et al.*, 2001) (Queenan und Bush, 2007). OXA-Carbapenemasen zählen zur Klasse D. OXA-Enzyme (benannt

1 - Einleitung

nach der Fähigkeit Oxacillin zu hydrolysieren) wurden zwar auch in *Enterobacteriaceae* gefunden, sind aber typische Carbapenemasen von Bakterien aus der Gruppe der Nonfermenter wie *Acinetobacter spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* (Patel und Bonomo, 2011).

Zur Klasse B zählen VIM- und IMP-Carbapenemasen. In letzter Zeit gewann diese Klasse stark an Bedeutung, da ihr die plasmidvermittelte New-Delhi-Metallo- β -Lactamase (NDM) hinzugefügt wurde, die sich rasant und global in verschiedenen Enterobakterien verbreitet (Struelens *et al.*, 2010). NDM-1 wurde erstmals in einem schwedischen Patienten nach seiner Rückkehr aus Indien identifiziert und verbreitet sich vor allem über Individuen und „medizinische“ Touristen, die medizinische Versorgung auf dem indischen Subkontinent wahrgenommen haben (Yong *et al.*, 2009) (Castanheira *et al.*, 2011). NDM-1-Carbapenemasen verbreiten sich dort nicht selten ausgehend vom Krankenhaus in der Bevölkerung und konnten des Weiteren in Trinkwasser- und Abwasserproben nachgewiesen werden, so dass eine noch schnellere Ausbreitung wahrscheinlich ist (Walsh *et al.*, 2011).

ESBL- und Carbapenemase-produzierende Bakterien weisen oft zusätzliche plasmidcodierte Resistenzgene auf, die für Resistenzen gegen Aminoglykoside und Sulfonamide, Tetracycline sowie Fluorchinolone codieren (Paterson, 2006). In vielen Fällen sind nur noch Colistin und Tigecyclin wirksam (RKI, 2011). Allerdings stehen neue Antibiotika gegen Carbapenem-resistente Erreger vor der Markteinführung, so zum Beispiel das Fluorocyclin Eravacyclin, das antimikrobielle Wirkung gegenüber gram-positiven und vor allem auch gram-negativen Carbapenem-resistenten Erregern zeigt oder auch das neue Carbapenem-Antibiotikum Biapenem, das in Kombination mit einem Bor-haltigen β -Lactamase-Inhibitor wirken soll und zukünftig zur Behandlung von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern wie *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* und *Acinetobacter* zur Verfügung stehen wird (VfA, 2015).

Tabelle 1-5 Prozentuale Anteile Carbapenem-resistenter klinischer gram-negative Isolate (abgeändert nach: NRZ, 2013)

	Isolat-Menge	Mit Carbapenemase-Aktivität	
		Absolut	Prozentual
Enterobacteriaceae Gesamt	1500	599	39,90%
<i>E. coli</i>	181	50	27,60%
<i>K. pneumoniae</i>	782	435	55,60%
<i>E. cloacae</i>	232	44	19,00%
<i>E. aerogenes</i>	111	0	00,00%
sonstige	194	70	36,10%
Non-Fermenter Gesamt	1228	592	48,21%
<i>P. aeruginosa</i>	786	172	21,90%
<i>A. baumannii</i>	442	420	95,00%

Aus einem Bericht des NRZ (nationales Referenzzentrum) für gram-negative Erreger aus dem Jahr 2013 geht hervor, dass die Anzahl an in Deutschland eingesendeten Carbapenemase-tragender Erregern vor allem innerhalb der Familie der *Enterobacteriaceae* deutlich angestiegen ist. Insgesamt konnten in nahezu 1200 Isolaten entsprechende Enzyme nachgewiesen werden. OXA-48- und OXA-23-Carbapenemasen wurden dabei am häufigsten detektiert (562 Isolate), gefolgt von VIM-1 und VIM-2-Enzymen (227 Isolate) sowie KPC-2 und KPC-3-Carbapenemasen (219 Isolate). Die Anzahl an NDM-produzierenden Bakterien dagegen ist in Deutschland weiterhin sehr niedrig (41 Isolate).

Die prozentualen Anteile an Carbapenemase-produzierenden Erregern unterscheiden sich je nach Spezies teilweise recht deutlich (siehe auch Tabelle 1-5): So zeigten fast alle *A. baumannii*-Isolate mit Carbapenemresistenz auch die Expression einer Carbapenemase; lediglich etwas mehr als ein Fünftel aller eingesendeten *P. aeruginosa*-Stämme hingegen exprimierten ein entsprechendes Enzym. Diese Spezies ist durch z.B. verminderte Porinexpression oder erhöhte Produktion von Effluxpumpen in der Lage gegen nahezu alle Antibiotika Resistenzen auszuprägen ohne ein spezifisches Enzym zu produzieren. Bei circa 40% aller eingesendeten *Enterobacteriaceae* wurde die Produktion einer Carbapenemase detektiert (vor allem in der Spezies *K. pneumoniae*, circa 60%), die übrigen Isolate erlangen ihre Resistenz durch die Kombination aus ESBL- und/oder AmpC-Produktion und gleichzeitiger verminderter Aufnahmefähigkeit entsprechender Substanzen. Molekularbiologische Analysen zeigen, dass sich die Epidemiologie Carbapenemase-tragender *Enterobacteriaceae* in Deutschland deutlich von der Situation in anderen Länder unterscheidet: Der häufigste Genotyp hierzulande ist OXA-48 (34,9%), der erstmals 2004 in der Türkei nachgewiesen wurde (in *K. pneumoniae*) und sich in der Folge im Mittelmeerraum verbreitet hat (Poirel *et al.*, 2004) (Carrer *et al.*, 2008). Dieser Carbapenemase-Typ tritt häufig in Kombination mit einer CTX-M- und TEM-ESBL auf, nur selten finden sich dagegen Isolate mit Empfindlichkeiten gegen Cephalosporine der dritten Generation. Die zweithäufigste Gruppe in Deutschland sind KPC-Carbapenemasen (KPC-2 und KPC-3), die vor allem in den USA, Griechenland und Israel die häufigsten Carbapenemasen sind. Danach folgen Enzyme vom Typ VIM-1 (Verona-Integron-Metallo- β -Lactamase, höchste Prävalenz in Griechenland). NDM-1-Carbapenemasen konnten in Enterobakterien hingegen nur selten detektiert werden.

Unter den Enterobakterien mit Carbapenemase-Produktion ist *K. pneumoniae* die Spezies, in der die entsprechenden Gene KPC oder OXA-48 am häufigsten gefunden worden sind (82%). VIM-1 hingegen spielt bei dieser Spezies eine untergeordnete Rolle, sondern ist vor allem in der Spezies *Enterobacter cloacae* anzutreffen (32% aller gefundenen VIM-1-Gene). VIM-2 ist die typische Carbapenemase, die in Non-Fermentern wie *P. aeruginosa* zu finden ist. In *A. baumannii*, einem Non-Fermenter mit besonders ausgeprägter Fähigkeit zum Resistenzerwerb (Peleg *et al.*, 2008), ist vor allem die Carbapenemase OXA-23 anzutreffen. Lediglich bei 6 Carbapenemase-tragenden Isolaten (entspricht 2,1%) wurden NDM-Gene nachgewiesen. Dennoch muss die weitere Entwicklung aufmerksam beobachtet werden. Außerdem ist auch die Transferrate dieses Gens in andere Spezies nicht zu unterschätzen.

1.2.4.3. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Enterokokken wurden bis 1984 zu den fäkalen Streptokokken gezählt, seitdem aber als eigenständige Gattung *Enterococcus* zusammengefasst (Schleiffer und Klipper-Balz, 1984). Von den gram-positiven, Katalase-negativen, fakultativ anaeroben Enterokokken sind bisher 35 verschiedene Spezies bekannt. Die Vertreter *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* weisen die höchste klinische Relevanz auf. Sie sind natürliche Besiedler des Intestinaltrakts und gehören somit zur normalen Darmflora von Mensch und Tier. Enterokokken können des Weiteren im Boden, im Wasser oder auch auf Pflanzen und Lebensmitteln zu finden sein (Klare *et al.*, 2012). Sie sind in der Lage bei verschiedensten Umweltbedingungen zu wachsen: im pH-Bereich von 4,9-9,9, bei Temperaturen von 5-50°C oder erhöhten Salzkonzentrationen (Kochsalzkonzentration bis 6,5%, Gallensalzkonzentration bis 40%) (Fisher und Phillips, 2009) (Arias und Murray, 2012) und weisen somit eine höhere Umweltpersistenz als die meisten gram-negativen Erreger auf. Enterokokken sind assoziiert mit verschiedenen Infektionsarten z.B. Harnwegs- und Wundinfektionen bis hin zu Septikämien und Endokarditiden (Suerbaum *et al.*, 2012, S. 215).

Enterokokken zählen zu den zweit- bis dritthäufigsten Erregern für nosokomiale Infektionen, wobei *E. faecalis* ursächlich für 60-95% und *E. faecium* für 5-40% sind. Die großen prozentualen Schwankungen beruhen dabei auf den unterschiedlichen klinischen Disziplinen eines Krankenhauses sowie dem Patientenkontext. Eine Problematik für die nosokomiale Infektion durch Enterokokken stellt die sogenannte „Enterokokkenlücke“ (Klare *et al.* 2012) bei der Behandlung mit Antibiotika dar. Enterokokken weisen eine Vielzahl natürlicher (genetisch-bedingter; intrinsischer) Antibiotikaresistenzen auf und werden daher unter Antibiotikatherapie häufiger selektioniert, z.B. bei Cephalosporingabe. Ein weiteres Beispiel ist die antibakterielle Therapie von anaeroben Infektionserregern mit dem Wirkstoff Metronidazol. Durch die Behandlung kommt es zur Unterdrückung der anaeroben Darmflora während Enterokokken sich ungehindert weitervermehren können, so dass ein erhöhtes Risiko für eine folgende *E. faecium* Infektion vorhanden ist (Kolar *et al.*, 2006).

Die große Menge intrinsischer und erworbenen Resistenzen (Arias und Murray, 2012), ist ein großes Problem, was die Therapiemöglichkeiten gravierend einschränken kann; vor allem bei Infektionen mit *E. faecium* (Stille *et al.* 2005, S. 413-414). Natürlicherweise sind Enterokokken resistent gegenüber allen Cephalosporinen, semisynthetische Penicillinen und Monobactamen sowie Polymyxinen, Streptograminen und Lincosaminen. Außerdem weisen sie eine low-level Resistenz gegen Aminoglykoside und einige Vertreter (*E. gallinarum* und *E. casseliflavus*) auch low-level Resistenzen gegen Vancomycin auf. Erworbene Resistenzen liegen vor allem im Bereich von Ampicillin, Makroliden, Aminoglykosiden (hier dann high-level Resistenz) Chloramphenicol, Fluorchinolonen und Glykopeptiden (vor allem bei *E. faecium*). Bei der Behandlung von Infektionen durch Enterokokken, die Resistenzen gegenüber Standardsubstanzen wie Ampicillin/ Amoxicillin (mittlerweile über 90% aller Isolate) und Aminoglykosiden aufweisen, gelten Glykopeptidpräparate wie Vancomycin oder Teicoplanin als Mittel der Wahl (Klare *et al.*, 2011). Liegt auch eine Glykopeptidresistenz (VRE) vor werden Substanzen wie Linezolid, Tigecyklin oder Daptomycin eingesetzt. Daptomycin und Tigecyklin gelten bisher (noch) als sehr wirksame Präparate und Resistenzen treten bisher nur sehr selten -vor allem aber während der Therapie- auf (Seedat *et al.*, 2006). Linezolid-Resistenzen bei Enterokokken sind

ebenfalls selten; dennoch sind steigende Einsendungen von Enterokokken-Isolaten mit Linezolid-Resistenzen zu verzeichnen (Epidemiologisches Bulletin Nr. 33, 2013). Mittlerweile gelten 94-95% aller klinischen *E. faecium*-Isolate als resistent gegenüber Ampicillin/ Amoxicillin (bei *E. faecalis* unter 1%), so dass vor allem die Resistenzlage in Bezug auf Glykopeptide einer genauen Überwachung unterliegen muss (<https://ars.rki.de>, Resistenzübersicht *E. faecium* und *E. faecalis*). Bei Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) ist das terminale D-Alanin-D-Alanin durch D-Alanin-D-Lactat (z.B. VanA und VanB bei *E. faecium*/ *E. faecalis*) oder D-Alanin-D-Serin (z.B. VanC₁ VanC₂ bei *E. gallinarum*/ *E. casseliflavus*) ersetzt. In letzterem Fall handelt es sich um intrinsische Resistenzen, die chromosomal codiert vorliegen, nicht übertragbar sind und somit nur eine geringe klinische Relevanz bezüglich einer Weiterverbreitung aufweisen (low-level Vancomycinresistenz) (Toye *et al.*, 1997). Im Falle des VanA-Typ führt die Resistenz zu einer verminderten Bindungsaffinität an das D-Alanin-D-Alanin-Pentapeptid und somit zur Resistenz gegen Vancomycin und einer Kreuzresistenz gegen Teicoplanin. Der VanB-Typ äußert sich in einer Resistenz gegen Vancomycin, während das Bakterium für Teicoplanin vermindert empfindlich bleibt. In einigen Fällen kann hier eine phänotypische Bestätigung der Resistenz mittels Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) dazu führen, dass das Isolat als nicht-resistent eingestuft wird, da die MHK unter dem vorgegebenen klinischen Grenzwert liegt. Genotypische Nachweise des entsprechenden Resistenzgens *vanB* über PCR zeigen aber oftmals positive Ergebnisse, so dass solche Isolate in der klinischen Bewertung sicherheitshalber als potentiell Vancomycin-resistent angesehen werden sollten (Klare *et al.*, 2012).

Die *vanA*- und *vanB*-Gene sind oftmals auf Plasmiden und Transposons zu finden und können daher leicht zwischen Enterokokken-Spezies ausgetauscht werden. Problematisch ist allerdings vor allem, dass diese Elemente experimentell auch auf andere gram-positive Erreger übertragen werden können (z.B. auf *Staphylococcus aureus*, Entstehung von VRSA siehe 1.1.4.4.). Ganz vereinzelt wurden bereits klinische *S. aureus*-Isolate beschrieben, die Resistenzen vom Typ VanA tragen und somit ebenfalls eine Glykopeptidresistenz ausprägen (Noble *et al.*, 1992) (Center for Disease Control CDC, 2002). Neben den bereits beschriebenen *vanA*, *vanB* (und *vanC*)-vermittelten Resistenzmustern, sind bis heute noch 6 weitere Resistenztypen gefunden worden: VanD, VanE, VanG, VanL, VanM und VanN), die zu einer Vancomycin- und/oder Teicoplaninresistenz führen können. Allerdings haben diese Typen (bisher) keinerlei klinische oder epidemiologische Bedeutung (Werner, 2012).

Das typische Reservoir für die Typen VanA und VanB ist *E. faecium*; entsprechende Resistenztypen treten bei *E. faecalis* nur in unter 1% aller untersuchten Isolate auf (Werner, 2012). Ähnliches trifft auch auf die Situation in anderen europäischen Ländern zu – nahezu alle VRE sind *E. faecium*. Die Rate der Vancomycin-Resistenz bei klinischen Enterokokken-Isolaten in Deutschland liegt derzeit zwischen 8-15%. VRE-Raten für Europa variieren ebenso mit unter 1% in Skandinavien und hohen Raten wie in Irland (siehe Abbildung 1-6). Aus Studien des RKI zwischen 2000 und 2011 geht weiterhin hervor, dass der VanB-Typ bis 2003/2004 nur sehr selten anzutreffen war, in letzter Zeit allerdings beide Typen (VanA und VanB) nahezu gleich häufig auftreten (vergleichbar auch in anderen europäischen Ländern wie Schweden (Söderblom *et al.*, 2010), Frankreich (Bourdon *et al.*, 2011) oder Polen). Diese starke Häufung wird dadurch bestätigt, dass ein deutlicher Anstieg der Vancomycinresistenz bei allen getesteten

1 - Einleitung

Isolaten zu verzeichnen ist, während die Rate für eine Teicoplaninresistenz nur schwach anstieg (<https://ars.rki.de>). Gründe hierfür sind vielschichtig: Der gestiegene Verbrauch von Penicillinen mit und ohne β -Lactamase-Inhibitoren, Fluorchinolonen, Cephalosporinen, Carbapenemen und vor allem Glykopeptiden wie Vancomycin seit 2001 bewirken einen hohen Selektionsdruck auf Enterokokken und fördern die Etablierung Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) (GERMAP-Bericht 2012) (With *et al.*, 2011). Außerdem wurden im Jahre 2012 von der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) erstmals reduzierte MHK-Grenzwerte für Vancomycin herausgegeben, die die Detektion von *vanB*-vermittelten Resistenzen mit niedrig-exprimierter Vancomycinresistenz indirekt gesteigert haben. Auch die Weiterverbreitung der diagnostischen Nutzung eines molekularbiologischen Resistenz-Nachweises über PCR führte zum prozentualen Anstieg des VanB-Typs bei *E. faecium* (Werner *et al.*, 2011).

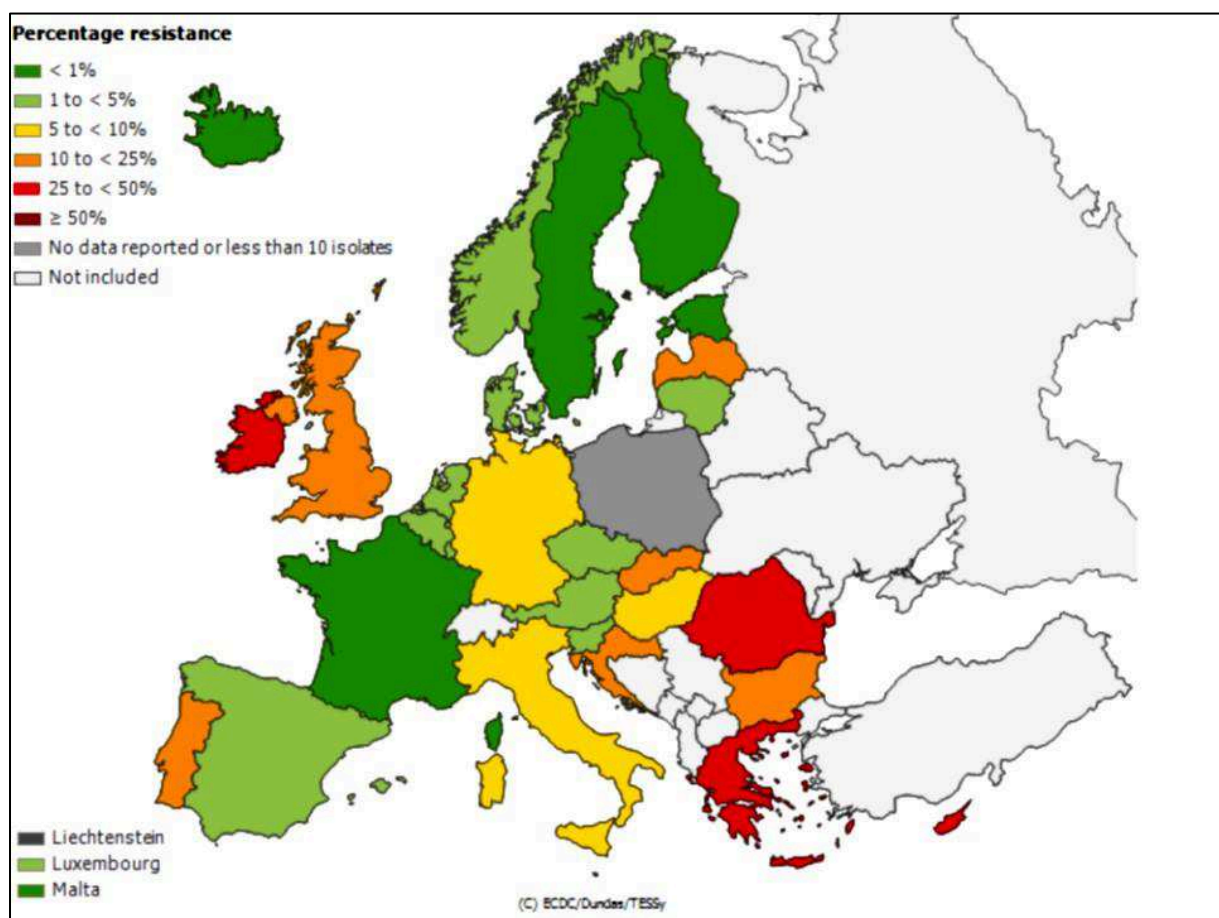


Abbildung 1-6 Anteil der klinischen Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolate in teilnehmenden europäischen Ländern für das Jahr 2014 (abgeändert nach EARS-Net, Stand: 12.01.2016)

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die beiden Enterokokken-Arten *E. faecium* und *E. faecalis* die klinisch relevantesten intrinsischen und erworbenen Resistenzen aufweisen. Nahezu alle klinischen *E. faecium*-Isolate zeigen mittlerweile eine Resistenz gegenüber Ampicillin und das Reservoir an übertragbaren Vancomycin-Resistenzen (vor allem VanA und VanB) ist fast ausschließlich der Art *E. faecium* zuzuweisen. Eine Verschiebung vom VanA- zum VanB-Resistenztyp ist in den letzten Jahren zu erkennen.

1.2.4.4. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Staphylococcus aureus ist ein ubiquitär vorkommender, gram-positiver Mikroorganismus, der physiologisch die Nasen- und Rachenschleimhäute sowie andere Hautabschnitte gesunder Individuen besiedeln kann. Circa 50% aller Erwachsenen ist dauerhaft oder zumindest temporär mit *S. aureus* kolonisiert (Wertheim *et al.*, 2005). Der Erreger ist ein vielseitiges Pathogen, das eine große Anzahl unterschiedlicher Infektionserkrankungen verursachen kann: Die Liste reicht von typischen eitrigen Hautinfektionen (z.B. Furunkel) über Wundinfektionen bis hin zu systemischen Blutstrominfektionen (Sepsis), Endokarditis, Osteomyelitis oder nosokomialen Pneumonien und Toxinerkrankungen (Enterotoxine, Exfoliatine, Toxic Shock Syndrom Toxin) (Biedenbach *et al.*, 2004) (Wisplinghoff *et al.*, 2004) (Suerbaum *et al.*, 2012, S. 187).

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) gelten heute als der Prototyp multiresistenter Pathogene und sind Hauptverursacher von nosokomialen Infektionen weltweit (Pantosti und Venditti, 2009). Schätzungen zufolge ist von jährlich 170.000 MRSA-Infektionen mit mehr als 5.000 Todesfällen in europäischen Gesundheitseinrichtungen auszugehen (Köck *et al.*, 2010). Seit der Entdeckung und Einführung des Antibiotikums Penicillin, galt dieses als das Mittel der Wahl zur Behandlung von Staphylokokken-Infektionen. Schon vor der Markteinführung dieses Antibiotikums wurde in einem *S. aureus*-Stamm eine Penicillinresistenz detektiert, nach der Einführung konnten dann nach kurzer Zeit vermehrt *S. aureus*-Isolate nachgewiesen werden, die in der Lage waren, das Antibiotikum durch Ausbildung einer Penicillinase zu hydrolysieren (Lyon und Skurry, 1987). Das codierende Gen befand sich auf Plasmiden, so dass die Resistenz rasch zwischen verschiedenen *S. aureus*-Stämmen transferiert wurde. Als neues Antibiotikum der Wahl wurde 1959 in den USA Methicillin (entsprechende Nachfolgesubstanz in Deutschland war das Oxacillin) eingeführt. Dieses Penicillinase-feste Antibiotikum ermöglichte die Behandlung von Staphylokokken-Infektionen, die nicht mehr mit Penicillin therapierbar waren. Lediglich zwei Jahre später wurde der erste klinische Fall von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* dokumentiert, wobei auch hier gezeigt werden konnte, dass die Resistenz schon vor dem Einsatz von Methicillin in natürlich resistenten Stämmen vorhanden war und durch den Gebrauch des neuen Antibiotikums die Anzahl resistenter Isolate ansteigt (Cetin und Ang, 1962). Hierbei handelte es sich beim Resistenzmechanismus nicht um die Aktivität eines Enzyms, das für die neuerliche Resistenz gegen Methicillin verantwortlich ist, sondern um ein strukturell verändertes Penicillin-Bindeprotein (PBP2a), an das das Methicillin (wie alle anderen Antibiotika der Gruppe der Penicilline) nicht mehr binden kann (Malachowa und De Leo, 2010). Die Zellwandsynthese wird nicht inhibiert und der Erreger kann sich ungehindert weiter vermehren. Das PBP2a wird durch das *mecA*-Gen codiert, das chromosomal in der sogenannten Staphylococcal Chromosome Cassette *SCCmec* lokalisiert ist (Katayama, 2000). Es ist davon auszugehen, dass die *SCCmec*-Kassette ursprünglich aus *Staphylococcus sciuri* stammt und *S. aureus* diese akquiriert hat (Severin *et al.*, 2005) (Wu *et al.*, 1996). Von diesem DNA-Element sind mittlerweile elf unterschiedliche Varianten beschrieben (Petersdorf *et al.*, 2015). Durch diese veränderten Zielproteine ist MRSA nicht nur gegen Methicillin resistent, sondern klinisch therapeutisch auch gegen alle anderen β -Lactam-Antibiotika. Bis zum Ende der 1980er Jahre verursachte MRSA nur sehr selten Ausbrüche nosokomialer Infektionen, mit Beginn der 1990er hingegen wurde dieses Bakterium mehr und mehr zu einem sich in Krankenhäusern verbreitenden Erreger (Panlilio *et al.*, 1992).

1 - Einleitung

In den letzten Jahren konnten bereits – wenn auch sehr selten – *S. aureus*-Stämme isoliert und nachgewiesen werden, die intermediäre (VISA) oder gar vollständige (VRSA) klinische Resistenzen gegenüber dem Antibiotikum Vancomycin aufweisen. Vancomycin ist weiterhin ein Antibiotikum, dass bis heute zur Behandlung von MRSA-Infektionen eingesetzt wird (Chambers, 1991) (Hiramatsu *et al.*, 1997) (Tenover *et al.*, 2001). Erste VRSA-Isolate wurden allesamt in den USA identifiziert. Man konnte zeigen, dass diese klinischen MRSA-Stämme mit zusätzlicher Vancomycin-Resistenz, die chronische Infektionen verursachten, mit einer Ko-Kolonisation von Vancomycin-resistenten Enterokokken assoziiert waren (Sievert *et al.*, 2008). Unter einer Vancomycin-Therapie könnten durch horizontalen Gentransfer, vermutlich über Plasmidaustausch, Gene für die Vancomycin-Resistenz (vor allem *vanA* und dazugehörige Gene) der Enterokokken auf MRSA übertragen werden, was biochemische und molekulargenetische Studien belegen (Severin *et al.*, 2004) (Pantosti *et al.*, 2007). Momentan kommen zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten *Staphylococcus aureus* antimikrobielle Substanzen wie beispielsweise Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin zum Einsatz. Dennoch wurden auch hier schon erste klinische Isolate beschrieben, die Resistenzen gegen diese Wirkstoffe aufweisen (Peeters und Sarria, 2005). Die im Oktober 2012 bzw. Oktober 2014 zugelassene Breitbandspektrum-Cephalosporine Ceftarolin-Fosamil und Ceftobiprol bieten weitere Möglichkeiten zur Behandlung von MRSA-Infektionen (File *et al.*, 2010) (Kresken *et al.*, 2015). Einiges deutet darauf hin, dass MRSA-Isolate auch gegen die neuesten Antibiotika Resistenzen entwickeln und diese verbreiten werden.

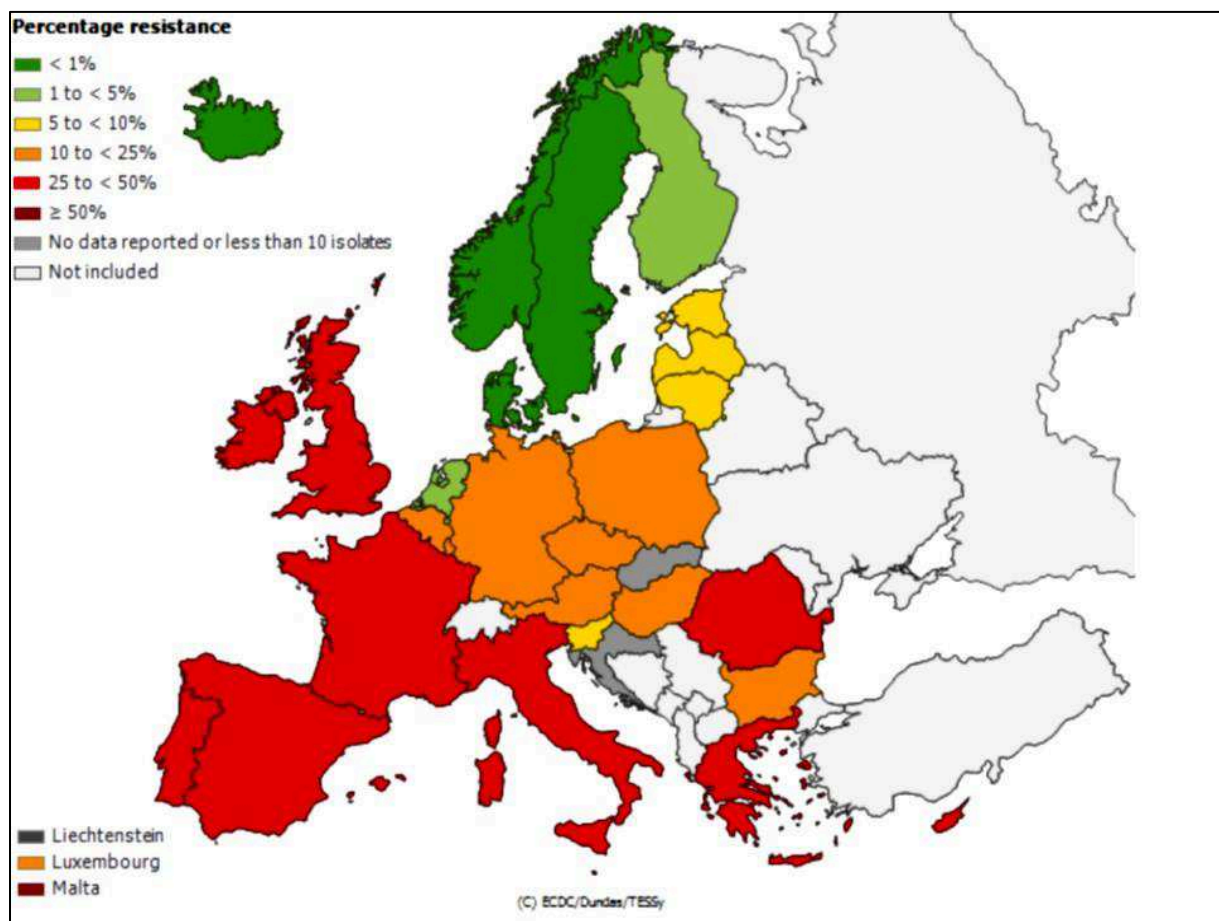


Abbildung 1-7 prozentuale MRSA-Anteile an invasiven *S. aureus*-Isolaten in Europa 2007 (abgeändert nach EARS-Net, Stand: 12.01.2016)

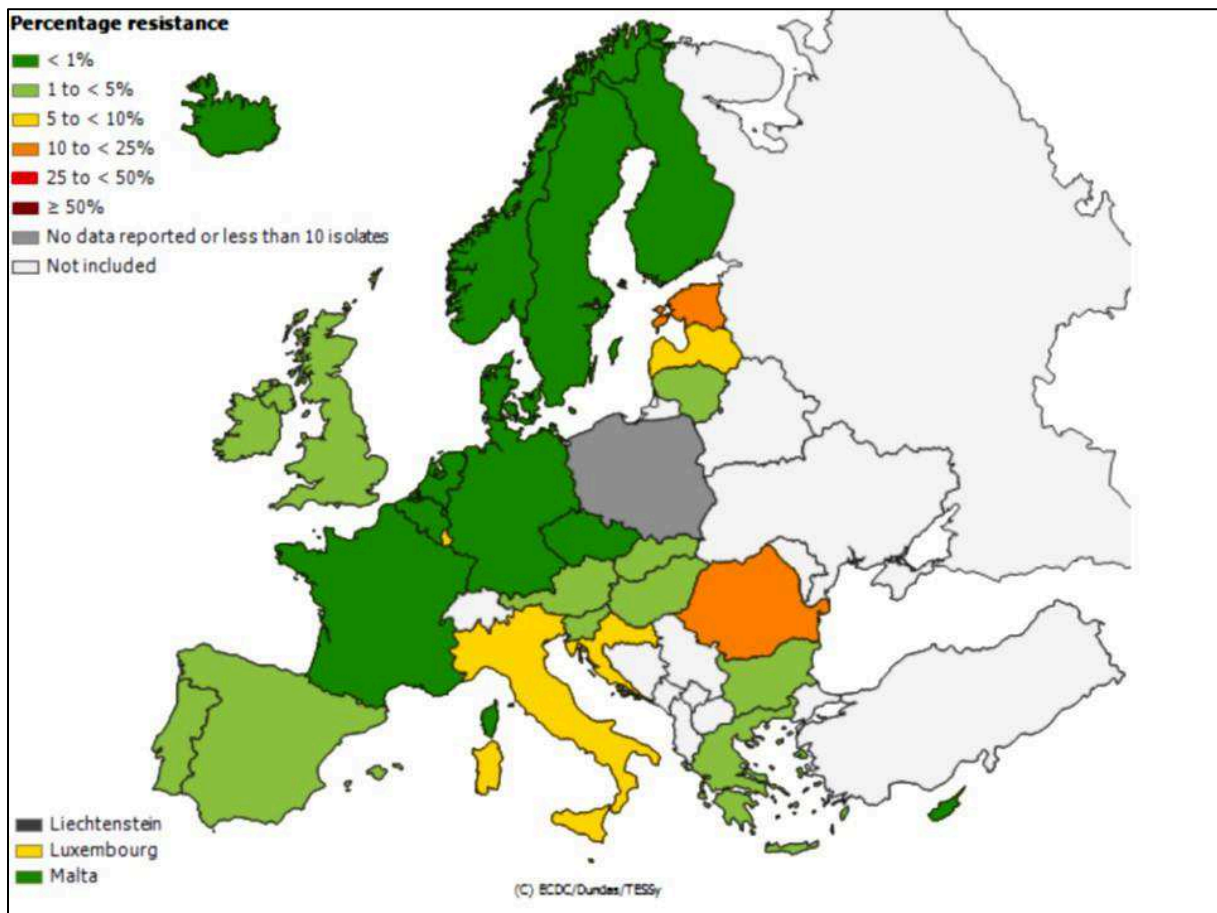


Abbildung 1-8 prozentuale MRSA-Anteile an invasiven *S. aureus*-Isolaten in Europa 2014 (abgeändert nach EARS-Net, Stand: 12.01.2016)

Die Anzahl an invasiven MRSA-Infektionen in Krankenhäusern ist seit den 1980er Jahre konstant gestiegen, so dass MRSA mittlerweile ein weltweites Problem in Groß- und Krankenhäusern darstellt (Speller *et al.*, 1997). Daten des European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARS; ausschließlich Isolate aus Blutkulturen) zeigen einen klaren Trend im Auftreten von MRSA bis 2013. Dieser Trend variiert stark zwischen Nord- und Südeuropa: In Skandinavien und den Niederlanden zeigten zwischen 0-5% aller klinischen *S. aureus*-Isolate eine Resistenz gegenüber Methicillin während in südeuropäischen 10-50% aller Isolate als MRSA getestet wurden. Länder wie Portugal, Italien und auch Griechenland weisen entsprechende Raten von bis zu 50% auf, Spanien, Frankreich, Belgien und auch Deutschland liegen bei bis zu 25% und somit im europäischen Mittel. Vergleicht man die Werte aus dem Jahr 2007 und 2014 ist zu erkennen, dass es in den letzten Jahren wieder zu einer signifikanten Abnahme von MRSA-Isolaten kommt, in Ländern, die eine hohe MRSA-Prävalenz aufweisen (Spanien, Frankreich und Großbritannien) und einer gleichzeitigen leichten Zunahme in den nordeuropäischen Ländern (siehe Abbildung 1-7 und 1-8).

Gleiches gilt laut der GERMAP-Studie aus dem Jahr 2012 auch für Deutschland: Im Vergleich zu 2007 und einem prozentualen Anteil von 20,3% MRSA-Isolaten an Gesamt-*S. aureus*-Isolaten sank die Anzahl 2010 auf 16,7%. Dennoch ist weiterhin diesbezüglich ein deutliches Gefälle zwischen Nordeuropa und Süd- sowie Westeuropa zu erkennen. Dies ist vermutlich durch Unterschiede im Antibiotika- Verbrauch und - Gebrauch sowie im Umgang mit der Kontrolle der MRSA-Ausbreitung in den verschiedenen Ländern zu erklären (Tiemersma *et al.*, 2004).

Im letzten Jahrzehnt hat sich die Epidemiologie von MRSA deutlich geändert. Neue MRSA-Varianten treten in den Vordergrund: Community-acquired MRSA-Stämme (CA-MRSA) führen zu Infektionen in gesunden Individuen innerhalb der Bevölkerung (vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen) während hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) Infektionen meist auf das Krankenhaus beschränkt sind (David *et al.*, 2008). Durch kürzere Krankenhausverweilzeiten können im Krankenhaus erworbene MRSA häufig erst nach der Entlassung als Besiedler oder Infektionserreger in Erscheinung treten. Da hier der Ursprung dennoch im Krankenhaus liegt, sollte diese Gruppe (hospital associated community onset MRSA, HACO-MRSA) von CA-MRSA abgegrenzt werden. Die einzelnen MRSA-Gruppen weisen dennoch typische Charakteristika auf (David *et al.*, 2008). CA-MRSA-Isolate sind meist empfindlich gegenüber Nicht- β -Lactam-Antibiotika (Naimi *et al.*, 2003) und das Resistenz-codierende Element *SCCmec* ist nahezu immer vom Typ IV, V oder VII (Higuchi *et al.*, 2008). Dennoch sind auch hier schon Isolate bekannt, die Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen, Tetrazyklinen und Fusidinsäure aufweisen (Witte *et al.*, 2005). HA-MRSA-Stämme hingegen weisen Resistenzen gegenüber β -Lactamen und anderen Antibiotikagruppen auf und besitzen vorzugsweise Genkassetten vom Typ I, II oder III. CA-MRSA ist weltweit verbreitet und die Prävalenz innerhalb der Bevölkerung variiert deutlich zwischen verschiedenen Regionen: Auch, wenn die Prävalenz in Europa niedriger verglichen mit den USA ist, ist doch zu erkennen, dass sie auch in Europa zunimmt (Del Guidice *et al.*, 2006) (Bartels *et al.*, 2007). Neben CA-MRSA-Stämmen sind mittlerweile auch Haus- und Nutztiere (vor allem in Schweinen (Tenhagen *et al.*, 2009) aber auch in Vieh und Geflügel (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2009)) sowie die Personen, die mit diesen Tieren in Kontakt stehen (Landwirte etc.), als Reservoir für MRSA anzusehen. Man spricht hier von livestock-associated MRSA (LA-MRSA).

MRSA zeichnet sich also durch eine enorme Anpassungsfähigkeit in Bezug auf die Entwicklung neuer Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen aus und der Erreger stellt weiterhin das meist gefürchtetste multiresistente Pathogen im Krankenhausbereich dar, wobei vor allem CA-MRSA-Infektionen bedeutender werden und zu Problemen in der Behandlung führen können. Es ist daher wichtig bei der Therapie darauf zu achten, ob es sich um HA- oder CA-MRSA-Stämme handelt, um die möglichen Behandlungsmethoden zu wählen. In den letzten Jahren konnten vor allem in der US-Bevölkerung CA-MRSA-Stämme nachgewiesen werden, die einen weiteren Virulenzfaktor aufweisen (Köck *et al.*, 2011). Es handelt sich hierbei um das Panton-Valentine-Leukozidin (PVL), einem Toxin, das sich über Prophagen in das Genom vieler CA-MRSA-Stämme integriert hat (Boyle-Vavra und Daum, 2007) und dem Erreger durch Porenbildung die Abtötung von Granulozyten und Makrophagen ermöglicht, somit das Immunsystem stark beeinträchtigt und dadurch die Phagozytose des Erregers verhindert wird (Otto, 2012). Anfänglich lediglich in Methicillin-empfindlichen Stämmen gefunden, konnte dieser cytotoxische Effekt nun auch vermehrt in CA-MRSA-Stämmen nachgewiesen werden, so dass es hier zu einer erhöhten Pathogenität kommt, da auch immunkompetente, gesunde Individuen schwere rezidivierende Infektionen mit MRSA manifestieren können, die eine hohe Letalität aufweisen (Shrestha, 2013). Auch wenn die Häufigkeit solcher CA-MRSA mit PVL in Deutschland bisher relativ gering ist und die Eigenschaft des PVL als Virulenzfaktor der Pathogenese von CA-MRSA-Stämmen weiterhin diskutiert wird (Voyich *et al.*, 2006), muss die weitere Entwicklung einer genauen Überwachung unterliegen, vor allem, weil eine Übertragung solcher

Stämme in klinische Einrichtungen befürchtet werden muss (Köck *et al.*, 2011). Eine Differenzierung zwischen HA- und CA-MRSA-Stämmen muss daher diagnostisch vor allem durch die Detektion des PVL-Gens ergänzt werden.

1.3. Gefährdung aus und in der Umwelt durch antibiotikaresistente Bakterien in verschiedenen Abwässern

Antibiotika resistente Bakterien (ARB) und entsprechende Antibiotika-Resistenzgene (ARG) gelangen über verschiedenen Pfade (hier sind vor allem klinische, aber auch häusliche und landwirtschaftliche Abwässer zu nennen) in die Umwelt, können sich dort verbreiten und schließlich zurück zu Mensch und Tier gelangen (Feuerpfeil *et al.*, 1999). Von Bedeutung sind hier vor allem solche Mikroorganismen, die ein Gesundheitsrisiko für Mensch und Tier und ein zunehmendes Problem in Krankenhäusern darstellen.

Antibiotika, die in Gewässerökosysteme eingetragen werden, können die Entwicklung, die Zusammensetzung dieser Systeme und die ökologische Funktion nachhaltig verändern (Aminov *et al.*, 2007; Kotzerke *et al.*, 2008). Unabhängig von der direkten chemischen Verschmutzung durch die Antibiotika, können diese auch zur verstärkten Entstehung von Antibiotikaresistenzen und Antibiotika-Resistenzgenen führen, die Gesundheitsrisiken für Mensch und Tier darstellen können (Thiele-Bruhn und Beck, 2005) (Kemper, 2008). Große Mengen an Antibiotika gelangen direkt oder nach unvollständiger Metabolisierung in kommunale Abwässer und somit in die Kläranlagen. Somit müssen Kläranlagen erst einmal als Emittent von antimikrobiellen Substanzen in die Umwelt angesehen werden. Entsprechendes gilt auch für den Eintrag von ARB und ARG in die Umwelt (Kümmerer, 2009) (Ferreira da Silva *et al.*, 2006). Die Kontamination von (Ab-)Wasser und der Umwelt sollte und muss daher einer verstärkten Kontrolle unterliegen.

1.3.1. Abwässer aus Krankenhäusern

Abwässer aus Krankenhäusern entstammen aus verschiedenen Teilbereichen: Stationäre Abwässer entstehen vor allem durch Waschen und Toilettenspülungen, Abwässer aus dem Versorgungsbereich fallen vor allem in Küchen, Wäschereien, Wasseraufbereitungsanlagen, Kühlsystemen, bei der Dampf- und Heißwassererzeugung und Feuerungsanlagen an. Hinzu kommen Abwässer aus speziellen Krankenhausbereichen wie Operationssälen, Intensiv- und Infektionsstationen, Radiologie, Laboratorien oder der Apotheke (Mauer, 2011). Die Problematik von Krankenhausabwässern ist vielschichtig: Rückstände von Arzneimitteln und Antibiotika-resistente Bakterien, gelangen in die aquatischen Systeme (Chitins *et al.*, 2000) (Schwartz und Kohnen, 2007). Krankenhausabwässer in Deutschland werden meist ohne eine vorherige gesonderte Behandlung über das kommunale Abwassersystem direkt in Kläranlagen eingeleitet. Eine zuverlässige Elimination von Antibiotikarückständen und multiresistenten Erregern findet dort nicht immer statt (Joss *et al.*, 2006). Je nach Auslastung einer Kläranlage darf auch unbehandeltes Mischwasser direkt in die Gewässer eingeleitet werden, was einen weiteren Risikofaktor für den Eintrag von ARB und ARG in die Umwelt darstellt. Allein deswegen erscheint eine separate Vorbehandlung von Krankenhausabwässern bereits sinnvoll (Schwartz

und Kohnen, 2007). Die „Verordnung über Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer“ (Abwasserverordnung – AbwV, 2009) stuft Krankenhausabwässer als häusliche Abwässer ein. Ausnahmen bilden dabei solche Abwasseranfallstellen mit spezifischen Inhaltsstoffen, an die andere Anforderungen gestellt werden (DWA-Merkblatt 775, 2010). Bereiche, in denen vor allem ARB/ARG auftreten können, sind dabei nicht erwähnt und müssen keiner gesonderten Behandlung unterliegen. Laut DVGW (2008) muss mit einem spezifischen Wasserbedarf von 130 Liter pro Tag und Bett (L/Bett×d) bei einem Krankenhaus der Grundversorgung und bis 1200 L/Bett×d für ein Klinikum der Maximalversorgung gerechnet werden. Hieraus ergibt sich ein Mittelwert von 500 L/Bett×d. Der Wasserverbrauch ist zwar nicht mit dem Abwasseranfall gleichzusetzen, dennoch geht aus einer Studie von Flöser (1995) hervor, dass ein Krankenhaus mit 400 Betten einen jährlichen Abwasseranfall von 47.000 bis 84.000 m³/a (je nach Bettenauslastung) aufweist. Dabei stellen Abwässer aus dem Pflegebereich mit 45-55% den weitaus größten Anteil dar (Daschner, 1998). Es lässt sich also festhalten, dass eine große Menge an Krankenhausabwässern in Teilbereichen entsteht, in denen es zur Einleitung von ARB/ARG in aquatische Umwelt kommen kann.

Während die Belastung in klinischen Abwässern aus dem Indirekteinleiter Krankenhaus mit den in der Abwassertechnik gebräuchlichen chemischen Parametern, wie CSB (Chemischer Sauerstoffbedarf), Stickstoff und Phosphor vergleichbar zu kommunalen Abwässern ist (Reineke und Schlömann, 2007, S. 310-311) (Gartiser und Brinker, 1995), stellen Krankenhausabwässer ein Hauptreservoir von ARB/ARG für die Umwelt dar (Schwartz und Kohnen, 2007). Die mikrobielle Gesamtbelastung hingegen ist wiederum mit der aus häuslichen Abwässern vergleichbar (Kümmerer, 2009). Es wird angenommen, dass gerade Krankenhäuser Orte darstellen, in denen der Transport und die Selektion klinisch-relevanter resistenter Mikroorganismen oder genetischer Komponenten potenziert wird (Kümmerer und Henninger, 2003). Auch nach Bendt *et al.* (2002) sind Krankenhäuser als Hauptemittent von multiresistenten Bakterien in das Abwassersystem zu nennen während häusliche Abwässer nur einen geringen Anteil ausmachen, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass Krankenhausabwässer in dieser Studie lediglich einen Abwasservolumenanteil von 1% ausmachten; 70% des Abwassers stammte dagegen aus häuslichen Bereichen. Resistenzgene Vancomycin-resistenter Enterokokken (Varela *et al.*, 2013), Methicillin-resistenter Staphylokokken und auch β -Lactam-resistenter *Enterobacteriaceae* konnten vorwiegend in Biofilmen detektiert werden, die aus Krankenhäusern stammen (Schwartz *et al.*, 2003) und darüber hinaus zeigten Chitnis *et al.* (2000), dass resistente Erreger zu Anteilen von 0,58% bis 40% je nach untersuchten klinischen Abwässern anzutreffen waren während die prozentualen Anteile in Wohngebiets-Abwässern bei lediglich 0,00002% bis 0,025% lagen. Arbeiten von Prado *et al.* (2007) und Galvin *et al.* (2010) konnten am Beispiel von *Klebsiella pneumoniae* bzw. *Escherichia coli* zeigen, dass klinische Abwässer als Reservoir für ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* fungieren. Auch für MRSA konnten höhere Konzentrationen in klinischen Abwässern festgestellt werden als in Abwasserproben, die aus nachgeschalteten kommunalen Kläranlagen stammten. Zudem wiesen die klinischen *S. aureus*-Isolate mehr Resistenzen gegen weitere Antibiotika auf (Thompson *et al.* 2013). Zu Carbapenem-resistente Mikroorganismen in Krankenhausabwässern liegen derzeit nur wenige Arbeiten vor. Dennoch ist auch hier zu erkennen, dass solche Bakterien (*Acinetobacter baumannii* und *Klebsiella sp.*) in Krankenhausabwässern durchaus nachweisbar sind (Zhang *et al.*, 2013) (Skariyachan *et al.*, 2013).

Es ist davon auszugehen, dass der Eintrag von ARB (mit erworbenen Resistenzen innerhalb des Therapiezeitraum im Krankenhaus) in die Umwelt durch Krankenhausabwässer um den Faktor 2 bis 10 erhöht ist im Vergleich zu Abwässern, die aus privaten Haushalten stammen (Pauwels und Verstraete, 2006) (Kümmerer, 2009) (Amador *et al.*, 2014). Außerdem können Resistenzen auch direkt im klinischen Abwasser entstehen. Dies soll vor allem daran liegen, dass in solchen Abwässern die Konzentrationen an Antibiotika im inhibitorischen Bereich liegen und somit Resistenzen selektiert werden (Farnleitner und Mach, 2004). Inwieweit subinhibitorische Antibiotika-Konzentrationen in Krankenhausabwässern die Resistenzbildung tatsächlich fördern ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt bzw. von Spezies zu Spezies unterschiedlich beschrieben (Obst, 2004) (Ohlsen *et al.*, 2003). Aus den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation WHO (1999) geht hervor, dass „[...]Abwasser aus Krankenhäusern ohne Vorbehandlung einer öffentlichen Kanalisation zugeführt werden“ darf, solange eine effizient betriebene Kläranlage angeschlossen ist (95%-ige Elimination von Bakterien), der Klärschlamm einer anaeroben Behandlung unterzogen werden kann, bestimmte Ausscheidungen von Patienten separat gesammelt und entsorgt werden können und das jeweilige Krankenhaus über ein hochstandardisiertes Abfallmanagementsystem aufweist, durch das bestimmte Chemikalien nicht über das Abwasser entsorgt werden. Diese Anforderungen werden in deutschen Krankenhäusern normalerweise eingehalten, so dass es auch von der DWA (Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft Abwasser und Abfall e.V.) keine konkreten Richtlinien zum Umgang mit der Belastung durch ARB/ARG (und Antibiotikarückstände) gibt und eine separate Behandlung von klinischen Abwässern eine Ausnahme darstellt (Mauer, 2011).

Durch die nachgewiesene stärkere Belastung durch ARB und Arzneimittelrückstände könnte eine separate Erfassung und Behandlung von Krankenhausabwässern eine von mehreren sinnvollen Methoden sein, um eine Weiterverbreitung über Gewässer zu verhindern.

1.3.2. Knotenpunkt Kläranlage

Nach dem Jahresbericht des Bundesverbands für Energie- und Wasserwirtschaft BDEW 2010 fällt jährlich eine Gesamtabwassermenge von ca. 10 Milliarden m³ in Deutschland an. Davon entfallen circa 50% auf Schmutzwasser, 26,8% auf Regenwasser und 23,2% auf Fremdwasser, die in Kläranlagen eingeleitet werden. Stand 2010 waren 9.632 Abwasserbehandlungsanlagen in Betrieb. Von diesen Anlagen wiederum stellten solche, die nur über eine mechanische Reinigung des Abwassers verfügen einen Anteil von 1,1% (110 Anlagen insgesamt) während Anlagen mit einer mindestens zwei-stufigen Klärung (mechanisch und biologisch) 98,9% ausmachen. Von den mechanisch-biologischen Kläranlagen beinhalten 63,9% weitere Abwasserreinigungsverfahren wie Nitrifikation oder Filtration (in diesem Fall spricht man auch von dreistufig betriebenen Anlagen, siehe Tabelle 1-6).

Die Abwasserbehandlung erfolgt meist dezentral. Von den genannten 9.632 Anlagen stellen 38,5% mit Abwassermengen unter 50.000m³/a den größten Anteil dar gefolgt von Anlagen mit jährlichen Abwassermengen von 100.000-500.000m³ (24,9%). Anlagen mit Werten von über 6 Mio. Kubikmeter pro Jahr stellen mit lediglich 3,0% den kleinsten Anteil an Kläranlagen in Deutschland dar.

1 - Einleitung

Tabelle 1-6 Mengen und prozentuale Anteile der verschiedenen Kläranlagentypen in Deutschland 2010 (abgeändert nach BDEW, 2010)

Öffentliche Abwasserbehandlungsanlagen	Anzahl	prozentualer Anteil
Insgesamt	9.632	
einstufig betriebene Anlagen	110	1,10%
zweistufig betriebene Anlagen	9.522	98,90%
zweistufig mit weiterer Abwasserbehandlung (dreistufig)	6.153	63,90%
- davon mit Nitrifikation	6.012	62,40%
- davon mit Denitrifikation	4.880	50,70%
- davon mit Phosphorelimination	3.623	37,60%
- davon mit Denitrifikation und Phosphorelimination	3.327	34,50%
- davon mit Filtration	342	3,60%

Für den Anteil an geklärtem Abwasser lässt sich eine genau umgekehrte Verteilung erkennen. Großkläranlagen (3,0% aller Kläranlagen) reinigen mit 51,6% den Großteil des anfallenden Abwassers, während Kläranlagen in der Größenordnung von 50.000m³/a nur einen Anteil von 0,5% pro Jahr klären. Der Wasserverband Eifel-Rur (WVER) umfasst das in Nordrhein-Westfalen gelegene oberirdische Einzugsgebiet der Rur. Der WVER betreibt zurzeit 44 Kläranlagen mit einer Gesamtausbaukapazität von 2,1 Mio. Einwohnerwerten EW (inklusive Industrieanteil). „Der EW stellt eine Rechengröße für die Abwasserreinigung dar. Er ist ein Maß für die Belastung gewerblich-industriell genutzten Abwassers mit organisch abbaubaren Stoffen[...]. Er gibt an, welcher Einwohnerzahl diese Belastung entspricht. Er dient also dem Vergleich von industriellen, gewerblichen und häuslichen Abwasser und wird unter anderem als Maß für die Berechnung der Größe von Kläranlagen (Abwasserreinigung) benutzt“ (Reineke und Schlömann, 2007, S. 311). Ein EW ist definitionsgemäß die tägliche Menge an abgegebenen organischen Schadstoffen pro Einwohner.

Die Zielsetzung einer jeden Kläranlage ist die Minimierung von organischen und anorganischen Materialien im Abwasser, so dass das mikrobielle Wachstum nicht länger unterstützt wird. Die konventionelle Reinigung von Abwasser beinhaltet daher meist zwei bis drei Stufen: die primäre, sekundäre und tertiäre Behandlung. In der ersten physikalischen Stufe werden Feststoffe (grobe und sperrige Stoffe, Öle, Fette, Sand und andere absetzbare Stoffe) im Abwasser entfernt. Dieser Schritt verläuft vollständig mechanisch durch Filtration (mittels Rechen) und Sedimentation (Sandfang) und ist typisch für nahezu alle Kläranlagen (Madigan und Martinko, 2006, S. 1041-1042). Während der sekundären Stufe führen biologische und chemische Prozesse zur Entfernung des Großteils von organischen Komponenten, Nährstoffen (Kohlenstoffverbindungen) und Stickstoffverbindungen sowie Phosphaten durch anaerobe und aerobe Systeme. Dies geschieht meist durch die Zugabe von Belebtschlamm (WVER, 2015). Die anschließende tertiäre Reinigungsstufe und eventuelle weitere Prozesse dienen der Beseitigung von Komponenten, die durch die zweite Reinigungsstufe nicht reduziert oder beseitigt wurden. Meist werden hier durch Ausfällung Phosphat und über Filtration restliche Partikel entfernt (Batt *et al.*, 2007). In einigen Kläranlagen wird zudem abschließend eine Desinfektion des geklärten Abwassers durchgeführt, typischerweise durch UV-Bestrahlung oder Chlorierung. Während der gesamten Reinigung kommt es zu deutlichen Änderungen der Zusammensetzung innerhalb der bakteriellen Population (Wagner und Loy, 2002) und einer signifikanten

Reduktion der Bakterienkonzentration nach abgeschlossener Abwasserbehandlung. Diese Reduktion erstreckt sich auch auf die eingetragenen resistenten Mikroorganismen (Huang *et al.*, 2012). Kommunale mechanisch-biologische Abwasserbehandlungsanlagen ohne zusätzliche Desinfektion dienen also in der Regel der Entfernung bzw. Minimierung chemischer Abwasserinhaltsstoffe, im Wesentlichen der Begrenzung von Kohlenstoff, Stickstoff und Phosphor. Es ist hier nicht das Ziel pathogene Mikroorganismen zu eliminieren und es gibt keine verbindlichen wasserrechtlichen Anforderungen zur Verminderung der Bakterienzahlen für kommunale Kläranlagen.

Tabelle 1-7 Mikrobiologische Parameter zur Bewertung der Badewasserqualität für Binnengewässer (abgeändert nach EU-Richtlinie Badegewässerqualität)

Parameter	Ausgezeichnete Qualität (in KBE/ml)	Gute Qualität (in KBE/ml)	Ausreichende Qualität (in KBE/ml)
Enterokokken	200	400	330
<i>E. coli</i>	500	1000	900

Die im Abwasser enthaltenen Indikatorbakterien *E. coli* und intestinale Enterokokken sowie potentiell pathogene Mikroorganismen werden mit konventionellen Abwasserbehandlungsmethoden um ca. 2 Zehnerpotenzen reduziert, aber nicht eliminiert, so dass die Qualität des (Ab-) Wassers direkt nach der Einleitung in den Vorfluter keine Badewasserqualität erreicht (UBA, 2011 und 2015). In der Regel wird Ablaufwasser aus Kläranlagen dennoch nach der Badewasserverordnung untersucht (EU-Richtlinie 2006/7/EG), in der lediglich *E. coli* und intestinale Enterokokken als Indikatororganismen als Qualitätsmaßstab dienen (siehe Tabelle 1-4). Daher erscheint es interessant die Untersuchung auch auf weitere Mikroorganismengruppen, vor allem solchen mit höherem Pathogenitätspotential, auszuweiten, um eine mögliche Gefährdung für die angeschlossene aquatische Umwelt und letztlich auch für den Menschen abzuleiten.

1.3.2.1. Die Kläranlage als Hotspot für Antibiotika-resistente Bakterien

Kläranlagen stellen bedeutende Reservoirs für verschiedene Abwässer und große Mengen an Bakterien dar. Hier sammeln sich somit auch bedeutende Mengen an antibiotikaresistenten Mikroorganismen und entsprechenden Resistenzgenen. Davison (1999) beschrieb, dass der menschliche Darm eine Quelle für Resistenzen ist, diese über Fäkalien ausgeschieden werden und schließlich in Kläranlagen gelangen. Durch die hohe Dichte und Diversität an Mikroorganismen wird der Austausch und die Neukombination von genetischen Elementen begünstigt (Schlüter *et al.*, 2007) und durch die gleichzeitige Anwesenheit von Antibiotika im Abwasser kann dies zu einer Selektion von antibiotikaresistenten Bakterien innerhalb der Kläranlage führen, die anschließend über den Vorfluter in die Umwelt abgegeben werden (Kümmerer, 2003) und zum anderen die autochthone bakterielle Gemeinschaft nachhaltig stören (Novo *et al.*, 2013). Ein solcher Genaustausch kann nicht nur intraspezifisch zwischen Bakterien einer Art erfolgen, sondern auch interspezifisch. Dies kann zur Folge haben, dass Resistenzgene von weitestgehend für den Menschen apathogenen Organismen auf potentiell pathogene Arten transferiert werden (Blake *et al.*, 2003). Die Frage, inwieweit Antibiotikaresistenzen direkt in der Kläranlage entstehen, wird weiterhin wissenschaftlich diskutiert. Bisher gibt es noch keine klaren Verbindungen zwischen der Anwesenheit von Antibiotika (vor allem

in sub-inhibitorischen Konzentrationen) in kommunalen Kläranlagen und der Favorisierung der Entstehung von Resistenzen während des Klärungsprozess. Der derzeitige Kenntnisstand über solche Effekte ist (noch) nicht ausreichend und wird sogar gegensätzlich beschrieben (Auerbach *et al.*, 2007) (Kümmerer, 2009). Die Anwesenheit von ARB und ARG korrespondiert nicht mit den Konzentrationen und Aktivitätsspektren von Antibiotika, die in Kläranlagen gefunden werden. Während beispielsweise β -Lactame in nur sehr geringen Konzentrationen gefunden werden und leicht hydrolysiert werden können (Helland *et al.*, 2010), sind dennoch resistente Bakterien und Resistenzgene gegen β -Lactame in Kläranlagen zu finden (Kümmerer, 2009) (Oberle *et al.*, 2012). Andere Arbeiten besagen sogar, dass Bakterien, die bereits vor der Kläranlage Resistenzen tragen, keinen Selektionsvorteil besitzen und auch Antibiotikaanwesenheit keinen Vorteil für diese Organismen darstellt (Al-Ahmad *et al.*, 2009) (Wiethan *et al.*, 2000). Außerdem ist auch der vermehrte Transfer von Resistenzgenen noch nicht hinreichend belegt, vor allem bei solch geringen Antibiotikakonzentrationen wie sie in Umweltproben detektiert werden. Auf der anderen Seite zeigen verschiedene Arbeiten, dass Abwässer und sogar gereinigte Abwässer im Vergleich zu Oberflächengewässern höhere Konzentrationen an verschiedenen resistenten Bakterienpopulationen aufweisen (Goni-Urriza *et al.*, 2000; Iwane *et al.*, 2001; Guardabassi und Dalsgaard, 2002; Schwartz *et al.*, 2003; Huang *et al.*, 2012). Basierend auf diesen Arbeiten kann davon ausgegangen werden, dass die Proliferation von antibiotikaresistenten Bakterien und somit auch der Austausch von Resistenzgenen zumindest in Abwasserbehandlungsanlagen begünstigt wird (Davies, 2012).

In den letzten Jahren ist das Interesse an Resistenzphänotypen in Kläranlagen deutlich gestiegen. Der Hauptfokus liegt dabei vor allem auf tierischen und humanen Kommensalen, da diese einfach zu isolieren und identifizieren sind (Sabate *et al.*, 2008). Coliforme Bakterien und Enterokokken sind daher die meist untersuchten Gruppen, zumal diese auch als Indikator für fäkale Kontaminationen fungieren (Reinthal *et al.*, 2003). Einige neuere Studien befassen sich nun mit der Suche nach speziellen Erregern, die gegen spezifische Reserveantibiotikagruppen resistent sind, vor allem um Beziehungen zwischen der therapeutischen Verwendung dieser Antibiotika und dem Vorkommen resistenter Erreger in der Umwelt herzustellen (Araujo *et al.*, 2010) (Czekalski *et al.*, 2012) (Figuera *et al.*, 2011) (Gajan *et al.*, 2008) (Szcepanowski *et al.*, 2009). Zu den Erregern zählen insbesondere MRSA, VRE und auch ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae*, eben solche Mikroorganismengruppen, die auch ursächlich für schwer therapierbare systemische Infektionen im Krankenhausbereich sein können. Interessant ist aber auch die Tatsache, dass die Menge der resistenten Bakterien, die kontinuierlich von Kläranlagen in den Vorfluter abgegeben werden, beträchtlich sein kann (Ferreira da Silva *et al.*, 2007). Diese Arbeiten unterstreichen die Bedeutung von Kläranlagen für die Akkumulation und Verbreitung von resistenten Bakterien in der Umwelt, zumal hier nur die kultivierbare Fraktion erfasst wird, die lediglich circa 1% der gesamten Bakterienpopulation ausmacht. Die übrigen 99% können Unmengen an weiteren Resistenzgenen aufweisen. In Studien wurde gezeigt, dass in einer Vielzahl von Abwasserproben große Mengen an Resistenzgenen verschiedener resistenter Organismengruppen zu finden sind, die auch in klinischen Isolaten anzutreffen sind (Zhang *et al.*, 2009) (Szcepanowski *et al.*, 2009). Dies belegt die rasche Verbreitung von ARB und ARG im Abwasser. Am Beispiel von Vancomycin-resistenten Enterokokken konnte gezeigt werden, dass Kläranlagen ein Hotspot für solche Mikroorganismen sein können, die vergleichbare Resistenzprofile zu klinischen Isolaten aufweisen (Araujo *et al.*, 2010).

Des Weiteren zeigten mehrere Arbeiten, dass ESBL-produzierende Bakterien auch nach dem Klärprozess noch nachweisbar sind, entsprechende Resistenz-Gene und –Plasmide transferierbar sind und dass der Genotyp gefundener Bakterien vergleichbar mit denen eines Krankenhauses ist, dass seine Abwässer in die beprobte Kläranlage entleert (Korzeniewska *et al.*, 2013a, 2013b, 2013c). Auch MRSA-Isolate konnten in Krankenhausabwässern nachgewiesen werden und ihr Weg in die Kläranlage wurde nachverfolgt. Sogar im Ablauf der Kläranlage konnten MRSA-Stämme detektiert werden, wenn auch in deutlich geringeren Konzentrationen (Thompson *et al.*, 2013). Weitere Arbeiten stellen Kläranlagen als Reservoir für MRSA dar (Börjesson *et al.*, 2010), während frühere Arbeiten darauf hinwiesen, dass die Prävalenz von MRSA im Abwasser sehr gering ist oder solche Stämme überhaupt nicht zu finden sind (Schwartz *et al.*, 2003) (Volkmann *et al.*, 2004). Zudem weisen entsprechende Isolate eine hohe genetische Ähnlichkeit zu klinischen Isolaten auf. Diese Arbeiten liefern interessante Daten zu typischen klinischen Erregern, weitere Untersuchungen müssen aber für ein besseres Verständnis angestrebt werden.

Momentan gibt es (noch) keine standardisierten Methoden um Antibiotikaresistenzen in Umweltproben zu untersuchen. Daher sind Vergleiche in Bezug auf die Prävalenz von ARB und ARG nur schwer möglich. Dennoch lassen sich einige Trends für bestimmte Bakteriengruppen ableiten. Für Enterokokken konnte gezeigt werden, dass zwar die gesamte Menge an Enterokokken während der Abwasserreinigung reduziert werden konnte (1,0-1,5 log-Stufen, es handelte sich hierbei um eine zweistufige Kläranlage), diese Reduktion aber nicht für die Rate von Antibiotika-resistenten Enterokokken (für das Antibiotikum Ciprofloxacin) galt (Ferreira da Silva *et al.*, 2006). Ähnliches konnte auch in einer weiteren Studie gezeigt werden: Hier wurde sogar ein prozentualer Anstieg von resistenten Enterokokken in Bezug auf die Gesamtmenge an Enterokokken nach der Klärung beschrieben (Luczkiewicz *et al.*, 2010). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Enterokokken (und auch Coliforme) in der Lage sind Klärprozesse zu überstehen (Vilanova *et al.*, 2004). Basierend auf diesen und weiteren Studien ist anzunehmen, dass resistente Enterokokken in der Kläranlage akkumulieren und nicht effektiv eliminiert werden. Es ist allerdings zu beachten, dass es sich hierbei nicht um Vancomycin-resistente, sondern anderweitig resistente Enterokokken handelt. Dennoch kann ähnliches für die Vancomycinresistenz angenommen werden. Ein vergleichbarer Trend ist auch für *Enterobacteriaceae*, hier vor allem *E. coli* zu beobachten. Verschiedene Arbeiten beschreiben einen leichten Anstieg von Resistenzraten in Bezug auf die Antibiotikagruppen Penicilline, Sulfonamide und Tetrazykline nach der Abwasserbehandlung (Galvin *et al.*, 2008) (Luczkiewicz *et al.*, 2010) (Figuera *et al.*, 2011). Auch wenn für klinisch bedeutsame Antibiotika wie Carbapeneme solche Raten bisher nicht beschrieben sind, muss davon ausgegangen werden, dass es sich nur um eine Frage der Zeit handelt bis sich derartige Anstiege der Resistenzraten ebenfalls beobachtet lassen (Luczkiewicz *et al.*, 2010). Zhang *et al.* (2009) zeigten am Beispiel von *Acinetobacter spp.*, dass die Konzentration an resistenten Bakterien im Vorfluter nach Einleitung der geklärten Abwässer deutlich erhöht war im Vergleich zu Vorfluterproben, die vor der Einleitung genommen wurden. Allerdings ist auch hier anzumerken, dass die getesteten Isolate eine höhere Antibiotikaempfindlichkeit aufweisen als vergleichbare klinische Isolate. Kulturunabhängige Studien zeigen darüber hinaus, dass genetische Elemente und Resistenzgene für alle Antibiotikaklassen in Kläranlagen akkumulieren. Allerdings kann hier nicht zwischen neu durch

Mutation-erworbenen Resistenzen und den vorhandenen Resistenzgenen unterschieden werden (Szczepanowski, 2007).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass kultur-abhängige und -unabhängige Methoden sowie Arbeiten zum Transfer von genetischen Elementen innerhalb der Kläranlage (Schwartz *et al.*, 2003) (Volkmann *et al.*, 2004) verschiedene und nützliche Einblicke in die Diversität von Antibiotikaresistenzen Antibiotika-resistenten Mikroorganismen geben. Auch Arbeiten, die sich mit Effekten von biologischen Prozessen, Technologien und unterschiedlichen Betriebsparametern in kommunalen Kläranlagen befassen, liefern wertvolle Hinweise, um die Dynamik von Antibiotikaresistenzen besser zu verstehen (Kim *et al.*, 2007) (Munir *et al.*, 2011). Funktionelle Metagenom-Studien könnten noch weitere Merkmale des bakteriellen Resistoms in Kläranlagen liefern. Auch wenn die aktuelle Datenlage immer noch nicht ausreichend ist, kann man daraus schließen, dass Kläranlagen als Reservoir und „Umweltversorger“ förderlich für die Verbreitung und Selektion von ARB und ARG sein können, zumal humanrelevante Bakterien mit Resistenzen isoliert werden können und alle bekannten Resistenztypen in der Kläranlage vorhanden sind. Klar scheint, dass Bakterien weiterhin Antibiotikaresistenzen durch Mutationen oder Gentransfer während der Therapie und im Abwasser akkumulieren werden. Die Frage bleibt, ob dies explizit für spezielle Kläranlagen gilt und vor allem für welche Bakterien und Antibiotikaklassen? Zusätzliche Behandlungsmethoden und Desinfektionsprozesse werden als mögliche Optionen angesehen, um die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu kontrollieren, weil nachgewiesen werden konnte, dass solche Verfahren die Menge an Antibiotika-resistenten Erregern effektiv verringern. Weitere Studien sind aber auch hier noch notwendig, um die genauen Effekte besser zu verstehen. Während einige Arbeiten zeigen, dass Desinfektionsmethoden die Mengen bestimmter resistenter Bakteriengruppen bis zu 99% reduzieren (Duong *et al.*, 2008) und es keinen Unterschied zwischen resistenten und nicht-resistenten Bakterien in der Reduktionseffizienz gibt (Wiethan *et al.*, 2001), führten andere Studien zu dem Ergebnis, dass bestimmte Desinfektionsmethoden wie Chlorierung abhängig von Chlormenge und Chlorierungsbedingungen sogar zu einem prozentualen Anstieg von resistenten Bakterien oder gar zu einer Entwicklung von Resistenzen nach der Behandlung führen kann (Armstrong *et al.*, 1982) (Staley *et al.*, 1988). Ähnliches zeigten auch Arbeiten zur Desinfektion durch UV-Bestrahlung (Meckes, 1982).

1.3.2.2. Risikobewertung

Wie bereits in 1.3.2.1. beschrieben, ist das Interesse am besseren Verstehen der Mechanismen innerhalb von kommunalen Kläranlagen, vor allem in Bezug auf die Entstehung, Selektion und Verbreitung von ARB und ARG, sehr hoch. Verschiedene Arbeitsgruppen forschen in unterschiedlichsten Teilbereichen und mit unterschiedlichsten Methoden, um das Ökosystem Kläranlage und seine Gefährdung für die Umwelt zu charakterisieren und um daraus eventuelle Handlungsrichtlinien für den nachhaltigen Umweltschutz abzuleiten. Das derzeitige Wissen ist noch nicht ausreichend, vor allem fehlen systematische und aussagekräftige Studien zu den Effekten, die einzelne Kläranlagenmechanismen auf Bakterienpopulationen, vor allem auf resistente Mikroorganismen, haben. Während in den letzten Jahren vieles in Bezug auf die Standardisierung und Organisation von Daten zu Antibiotikaresistenzen klinischen Ursprungs

(ARS, EARS, ECDC) getan wurde, sind Informationen zur Umweltrelevanz noch sehr fragmentiert. Weiterhin bleiben einige entscheidende Fragen für die Risikobewertung von Kläranlagen offen und bedürfen weiterer Klärung. Die Reduktion der Verbreitung von klinisch-relevanten ARB und ARG über Kläranlagen ist eines der Hauptziele. Dafür müssen allerdings kulturabhängige und molekularbasierte standardisierte Methoden entwickelt und definiert werden, um die geklärten Abwässer hinsichtlich des Vorkommens von Antibiotika-resistenten Bakterien und deren Gene zu überwachen und um die Verbreitung in der Umwelt zu verfolgen. Beide Ansätze weisen Vor- und Nachteile auf; eine Kombination aus dem mikrobiologischen Indikatorsystem und der Kultur-unabhängigen Detektion und Quantifizierung von Resistenzgenen in Umweltproben ist daher erstrebenswert. Kulturabhängige Methoden sind weltweit hochstandardisiert, sind aber vor allem auf Proben klinischen Ursprungs ausgelegt.

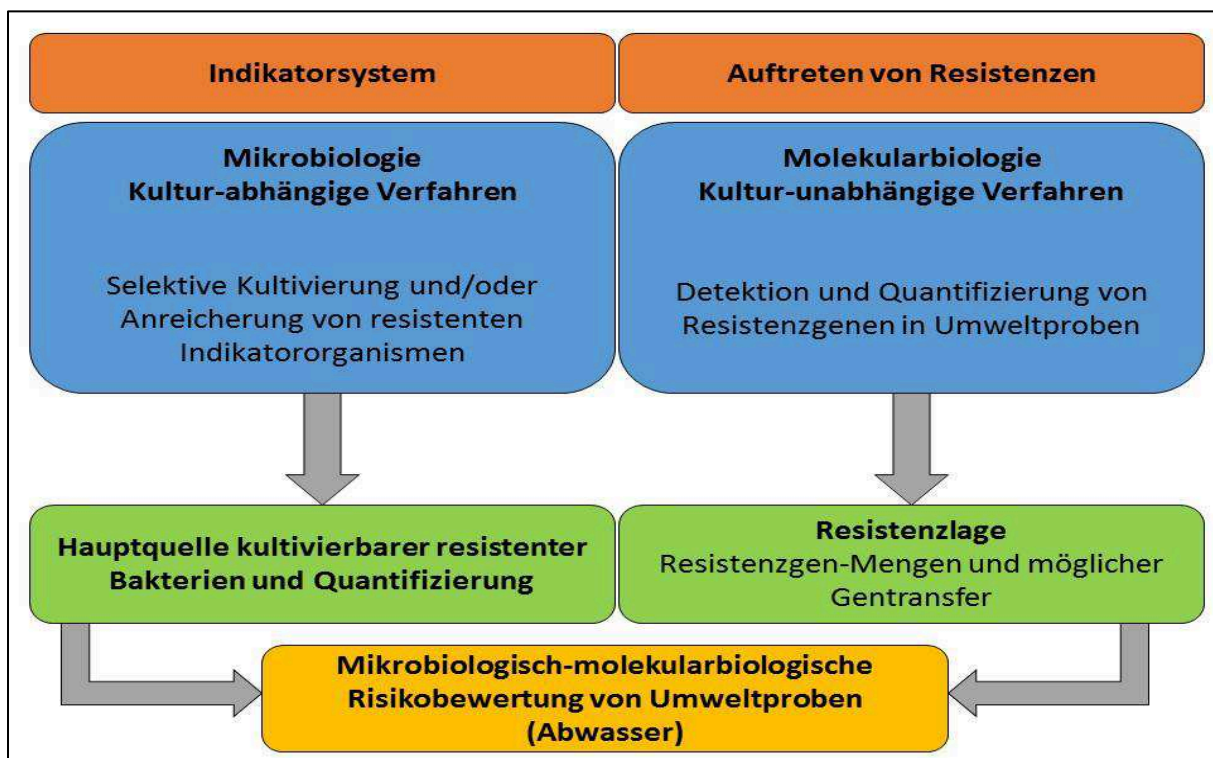


Abbildung 1-9 Modell für eine mikrobiologisch-molekularbiologische basierte Risikobewertung von Umweltproben (geändert nach Rizzo et al., 2013)

Um mit solchen Methoden Umweltproben analysieren zu können, müssen diese an das zu untersuchende Material angepasst werden, haben allerdings den Vorteil, dass Richtlinien zur klinischen Wertung und Interpretation der Resistenztestung vorliegen (EUCAST, CLSI). Selektivmedien erlauben die Quantifizierung und Isolierung von verschiedenen Bakteriengruppen, so dass nach dem Anlegen von Reinkulturen eine Identifizierung und Resistenztestung abgeschlossen werden kann. Allerdings sind solche Methoden zeitintensiv und arbeitsaufwendig. Molekularbiologische Methoden hingegen bieten den Vorteil, dass auch nicht-kultivierbare Organismen detektiert werden können und die epidemiologische Verbreitung von Resistenzgenen besser beschrieben werden kann. Nachteilig ist hier aber vor allem, dass solche Methoden (noch) nicht standardisiert und validiert sind und daher von Fall zu Fall unterschiedliche Ergebnisse liefern können (Rizzo et al., 2013). Zurzeit können molekularbiologische Methoden klassisch-mikrobiologische Analysen (noch) nicht ersetzen, sondern vielmehr ergänzen. Eine Kombination aus beiden Bereichen ist daher derzeit der Goldstandard für eine umfassende

Risikobewertung (siehe Abbildung 1-9). Eine grundlegende Frage ist außerdem, ob die Detektion von Resistenzgenen in Umweltproben alleine schon ein Risiko darstellt oder ob man dafür nicht auch immer einen „passenden“ Mikroorganismus detektieren muss, der solche Gene trägt und als Pathogen fungiert. Eine Vielzahl an Arbeiten hat sich bereits mit diesen Themen beschäftigt. Dennoch fällt es teilweise schwer die Ergebnisse miteinander zu vergleichen, da Methodik und somit auch die Resultate sehr unterschiedlich ausfallen können. Während kultivierungs-abhängige Arbeiten teilweise ergeben, dass die Zahl an resistenten Bakterien deutlich reduziert wird, zeigen andere Forschungsgruppen, dass die Anzahl an Resistenzgenen im Ablauf von Kläranlagen deutlich steigt. Das Vereinen der Ergebnisse für eine umfängliche Risikobewertung ist sehr schwer und es bedarf in Zukunft einheitlich vorgegebenen Richtlinien zur Methodik, um eine Risikobewertung anzustreben. Next Generation Sequencing ist ein mögliches Mittel um konventionelle PCR-Methoden zu ergänzen, aber auch hier müssen die vorhandenen Genom-Datenbanken deutlich mit umweltrelevanten Bakterien erweitert werden, um genauere Aussagen über Gefährdungspotentiale zu machen. Des Weiteren beschäftigen sich derzeit die meisten Untersuchungen mit der Selektion und Prävalenz von Antibiotika-resistenten Bakterien und Resistenzgenen ohne Berücksichtigung der biologischen Prozesse, Technologien und Betriebsparameter innerhalb der Kläranlage. Es gibt bisher noch keine zuverlässigen Daten darüber, ob Antibiotika alleine in einer Kläranlage für die Übertragung und Verbreitung von Resistenzen verantwortlich sind. Vor allem zusätzliche Behandlungsmethoden und Desinfektion von Abwässern sollten untersucht werden, um weitere Erkenntnisse über die Kontrolle, Verbreitung und Resistenzgentransfer solcher Organismen zu erlangen und um eine vollständige Elimination resistenter Bakterien anzustreben. Von großer Bedeutung sind auch weitergehende Informationen zur Größenordnung von Gentransferraten und konkrete Aussagen zu den Effekten auf die angeschlossenen Ökosysteme und letztlich auf die Gesundheit von Mensch und Tier. Eine öffentliche Datenbank wäre hilfreich, in der zentral Informationen gesammelt werden über beispielsweise Antibiotika-resistente Bakterien und ihre phylogenetischen Linien, Antibiotika-Resistenzgene und entsprechende DNA-Sequenzen und Probennahmeorte und deren Hauptcharakteristika (Rizzo *et al.*, 2013). All dies würde für ein besseres Verständnis der Antibiotikaresistenz-Ökologie und zur Entwicklung von Kontrollmaßnahmen beitragen und ein effektives Risikomanagement erleichtern. Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen erscheint eine umfängliche Risikobewertung von Kläranlagen in Bezug auf bakterielle Resistenzen aber immer noch schwer.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Probenart, Datum und Probennahmeorte

Im Folgenden werden alle untersuchten Proben mit Datum und Entnahmeort aufgelistet (detaillierte Beschreibung der Probennahmeorte siehe Abschnitt 1.1.).

Tabelle 2-1 Proben die mikro- und molekularbiologisch untersucht werden

Probenbezeichnung	Art des Probenmaterials	Probenherkunft	Datum Probennahmen
UKA_ZU	Trinkwasser	Zentraler Trinkwasserzulauf des Uniklinikum Aachen	10.07.2012 18.10.2012 05.03.2013 27.08.2013 21.04.2015
UKA_AB	Rohabwasser	Zentraler Abwasserablauf des Uniklinikum Aachen	10.07.2012 18.10.2012 05.03.2013 27.08.2013 21.04.2015
Kullen	Rohabwasser	Abwasserkanal des Wohngebiet Kullen	18.10.2012 05.03.2013 27.08.2013 21.04.2015
KA SOERS_ZU	Rohabwasser	Kläranlagenzulauf (nach der Rechenanlage) Kläranlage Aachen-Soers	10.07.2012 18.10.2012 05.03.2013 27.08.2013 25.03.2014 21.04.2015
KA_SOERS_AB	Geklärtes Abwasser	Kläranlagenablauf (nach der Filtration) Kläranlage Aachen-Soers	10.07.2012 18.10.2012 05.03.2013 27.08.2013 25.03.2014 21.04.2015
KA_HORBACH_ZU	Rohabwasser	Kläranlagenzulauf (nach der Rechenanlage) Kläranlage Aachen-Horbach	25.03.2014 21.04.2015
KA_HORBACH_AB	Geklärtes Abwasser	Kläranlagenablauf (nach der Filtration) Kläranlage Aachen-Horbach	25.03.2014 21.04.2015

2.1.2. Chemikalien

Sämtliche Chemikalien und Medien, die in der gesamten Untersuchung verwendet wurden, stammen von den Firmen bioMérieux (Nürtingen), Boehringer-Ingelheim (Heidelberg), Difco Laboratories (Detroit, Michigan, USA), Fluka (Neu-Ulm), Merck (Darmstadt), Oxoid (Wesel), Roth (Karlsruhe), Serva (Heidelberg) und Sigma Aldrich (Seelze).

Zur Isolation von bakterieller DNA wurden Extraktionskits von den Firmen Qiagen (Hilden) und Invitex (STRATECH Molecular, Berlin) verwendet. Chemikalien, die sich in diesen Kits befinden, entsprechen den allgemeinen Reinheitsgraden, die zu Analysen geeignet sind.

Biochemisch-aktive Substanzen und Enzyme, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, wurden von den Firmen Promega (Fitchburg, Wisconsin, USA) (Go-Taq® Green Mastermix 2x für PCR-Ansätze) und Fermentas GmbH (St. Leon-Roth) (DNA-Marker für die Gelelektrophorese).

2.1.3. Nährmedien

Die Nährmedien (wenn nicht als Fertigplatten bestellt) werden nach Vorschrift hergestellt und anschließend bei 121°C 21 Minuten autoklaviert. Der Agar wird in 1-L-Duranflaschen eingewogen und autoklaviert. Jedes Agar-Ansatzgefäß enthält einen Rührfisch um ein gleichmäßiges Abkühlen auf Magnetrührern nach dem Autoklavieren zu gewährleisten. Bei einer Temperatur von ca. 55°C werden die Platten gegossen. Jede Platte enthält ca. 25 ml Agar.

CASO-Agar und –Bouillon (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland)

Dieses Nährmedium ist ein Universalmedium für das Wachstum von aeroben Bakterien und besteht im Wesentlichen aus Casein-Pepton und Soja-Pepton und dient der Primärisolation und Anzucht sämtlicher anspruchsloser Bakterien und Pilze. Typische Anwendungsgebiete sind (Ab-)Wasseruntersuchung und Kosmetika (Hawkey *et al.*, 1986). Mittels dieses Agars soll die Gesamtzellzahl aerober Bakterien bei 37°C der Abwasserproben bestimmt werden. Die Zusammensetzung von Caso-Bouillon entspricht der des Agars und dient der Anreicherung bzw. selektiven Anreicherung von Bakterien in einem flüssigen Medium als Übernachtskultur (mit und ohne supplementierte Antibiotika). Des Weiteren wird dieses Medium zum Anlegen von Dauerkulturen und zur erneuten Subkultivierung von Dauerkulturen verwendet.

CASO-Agar

Pepton aus Casein	15 g
Pepton aus Sojamehl	5 g
Natriumchlorid	5 g
Agar	15 g
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Chocolat-PolyViteX-Agar (PVX) (Fa. bioMérieux, Nürtingen, Deutschland)

Chocolat PolyViteX Agar ist ein Medium, das besonders nährstoffreich ist und vor allem für die Anzucht anspruchsvoller Keime verwendet wird. Dieses Medium besteht aus einem nährstoffreichen Grundsubstrat, das durch den Zusatz von Hämoglobin und PolyViteX mit den Wachstumsfaktoren X (Hämin) und V (NAD) angereichert wurde (Martin *et al.*, 1967). In der Arbeit sollen Reinkulturen von Enterokokken und VRE auf diesem Medium angezüchtet werden, da diese nach dem Klärungsprozess eventuell schwerer zu kultivieren sind und somit auf diesem Medium höhere Materialausbeuten erreicht werden sollen.

Chocolat-PolyViteX-Agar

Caseinpepton (Rind)	7,5 g
Fleischpepton (Rind oder Schwein)	7,5 g
Maisstärke	1 g
Dikaliumphosphat	4 g
Natriumchlorid	5 g
Hämoglobin (Rind)	10 g
Agar	10 g
PolyViteX	10 ml
pH 7,2	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

chromID™ ESBL-Agar (Fa. bioMérieux, Nürtingen, Deutschland)

Hierbei handelt es sich um ein chromogenes Selektivmedium, dass in der Klinik dem Nachweis von ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* aus Patientenproben dient. Das Medium gibt lediglich einen ersten Hinweis auf eine ESBL-Aktivität, die allerdings im Anschluss durch weitere Empfindlichkeitsprüfungen bestätigt werden muss (Glupczinski *et al.*, 2007). Der Agar ist zusammengesetzt aus einer reichhaltigen Nährstoffgrundlage, verschiedenen Peptonen und verschiedenen Selektionsfaktoren:

- eine Antibiotikamischung mit u.a. Cefpodoxim, zur Selektion von ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* und gleichzeitigem Unterdrücken des Wachstums möglicher Begleitflora (Paterson und Bonomo, 2005)
- zwei chromogene und ein weiteres Substrat zur Identifizierung der häufigsten ESBL-Bildner
 - *Escherichia coli*: spontane (rosa bis dunkelrote) Färbung von β -Glucuronidase-bildenden Stämmen (Kilian und Bulow, 1979).
 - *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* (KESC): spontane grüne, braun-grüne oder blaue Färbung von β -Glucosidase-bildenden Stämmen.
 - *Proteeae* (*Proteus*, *Providencia*, *Morganella*): spontane hell- bis dunkelbraune Färbung von Desaminase-bildenden Stämmen.

2 - Material und Methoden

In der Arbeit soll dieser Agar genutzt werden, um die Zellzahl von ESBL-bildenden Stämmen in den verschiedenen Abwasserproben zu bestimmen. Um das Ergebnis zu bestätigen, werden ausgewählte Kolonien anschließend einem speziellen Resistenztest unterzogen.

chromID™ ESBL-Agar (Firma bioMérieux)

Peptone (Schwein oder Rind)	17,2 g
L. Tryptophan	0,9 g
Hepes Puffer	0,4 g
Chromogene Mischung	6,87 g
Selektivmischung	0,38 g
Agar	18 g
pH 7,3	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

chromID™ MRSA (Fa. bioMérieux, Nürtingen, Deutschland)

Hierbei handelt es sich um ein chromogenes Medium, dass in der Klinik zur Detektion von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) aus Patientenproben genutzt wird. Das Medium gibt lediglich einen ersten Hinweis auf eine MRSA-Anwesenheit, die allerdings im Anschluss durch weitere Empfindlichkeitsprüfungen bestätigt werden muss. Der Agar ist zusammengesetzt aus einer reichhaltigen Nährstoffgrundlage, verschiedenen Peptonen und verschiedenen Selektionsfaktoren: ein chromogenes α -Glucosidase Substrat und eine Antibiotika-Mischung, darunter Cefoxitin (Davies *et al.*, 2004) (Muto *et al.*, 2003). Diese ermöglichen:

- das Wachstum Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA, MRSE) einschließlich der hetero-resistenten Stämme.
- den direkten Nachweis von *S. aureus* durch den Nachweis der α -D-Glucosidase (eingetragenes Patent): grüne Kolonien.
- Die Selektivmischung hemmt die meisten nicht zur Gattung *Staphylococcus* gehörenden Bakterien und Hefen.

Der Agar wird in dieser Arbeit zur Bestimmung der Gesamtkonzentration an MRSA in den jeweiligen Proben (vor/nach Anreicherung) eingesetzt.

chromID™ MRSA (Fa. BioMérieux)

Tierische und pflanzliche Peptone	20,1g
Tris	0,65g
Chromogene Mischung	0,4g
Selektivmischung	4,1g
Agar	13g
pH 7,4	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

VRE-Selektionsnährboden (Fa. Oxoid, Wesel, Deutschland)

Der Einsatz von VRE-Agar entspricht einer Empfehlung des Center for Disease Control and Prevention (CDC) zur frühzeitigen Detektion von VRE-Infektionen (CDC, 1994). Resistente Enterokokken können entweder direkt, durch Inokulation des klinischen Materials auf supplementiertem VRE-Agar, oder indirekt, durch selektive Anreicherung in VRE-Bouillon und nachfolgender Inokulation auf supplementiertem VRE-Agar, nachgewiesen werden. Der Agar beinhaltet ein spezifisches Indikator-System zur Detektion Äsculin-hydrolysierender Organismen. Enterokokken bilden schwarze Zonen im umgebenden Medium, die aus Komplexen von Äsculin-Hydrolyseprodukten mit Eisenionen herrühren. Der Agar enthält 2 Supplemente zur selektiven Isolierung antibiotikaresistenter Populationen innerhalb der Enterokokken:

- Vancomycin-Selektiv-Supplement zur selektiven Isolierung von VRE eingesetzt.
- Meropenem-Selektiv-Supplement zur Unterdrückung der Begleitflora, insbesondere gramnegativer Organismen

Im Versuch sollen mit diesem Agar vorzugsweise Vancomycin-resistente *E. faecalis* und *E. faecium* aus den Proben isoliert werden und die Konzentration (vor/nach Anreicherung) bestimmt werden.

VRE-Selektivnährboden

Caseinpepton	20 g
Hefeextrakt	5 g
Natriumchlorid	5 g
Natriumcitrat	1 g
Äsculin	1 g
Eisen(III)ammoniumcitrat	0,5g
Natriumazid	0,15g
Meropenem	0,001g
Vancomycin	0,006g
Agar	10 g
pH 7,0 ± 0,2	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Columbia-Agar mit Schafsblut (ColSB) (Fa. Oxoid, Wesel, Deutschland)

Columbia-Agar ist ein spezieller, steriler nährstoffreicher Agar, der mit defibriniertem tierischem Blut (5-10%) versetzt ist. Er ermöglicht den Nachweis und die Beurteilung der hämolysierenden Eigenschaften. Er wird genutzt um eine Vielzahl anspruchsvoller und nicht anspruchsvoller Mikroorganismen aus klinischen und nicht-klinischen Materialien zu isolieren.

- **α-Hämolyse** (Vergrünung): Die Kolonien sind auf dem Blutagar von einer grünen Zone umgeben. Hier liegt keine vollständige Hämolyse vor, sondern eine Oxidation des Hämoglobins zu Methämoglobin bzw. eine Umwandlung zum grünlichen Sulfhämoglobin. Es finden sich noch intakte Erythrozyten (z.B. *Streptococcus pneumoniae*).

- **β -Hämolyse:** Die Kolonien sind von einem großen, klaren bis gelblichen Hämolysehof umgeben. In diesem Bereich sind alle Erythrozyten durch bakterielle Enzyme (Streptolysin O oder Streptolysin S) vollständig hämolysiert. (z.B. *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens* bei anaerober Bebrütung Doppelzonenhämolysen).
- **γ -Hämolyse:** Es besteht keine Hämolyse.

In dieser Arbeit dient das Nährmedium vor allem zu der Erstisolation von Mikroorganismen von den verschiedenen Medien, auf die die jeweiligen Proben ausplattiert wurden. Außerdem wurden ausgewählte Kolonien zur Identifizierung mittels Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS, Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight Mass Spectrometrie) auf diesem Medium kultiviert, um diesen ein gutes Wachstum zu ermöglichen. Die nährstoffreichen Bedingungen gewährleiten eine gute Ausprägung des Proteinbiosyntheseapparates. Dies wiederum ist ein wichtiger Faktor für die erfolgreiche Identifizierung mittels MALDI-TOF (genaue Beschreibung der Methode siehe Kapitel 2.2.3.).

Lactose-Bouillon (Fa. Roth, Karlsruhe, Deutschland)

Lactose-Bouillon dient dem Nachweis von Lactose-fermentierenden Bakterien (*E. coli* und Coliforme). Die Anwesenheit von *E. coli* oder anderen coliformen Bakterien zeigt sich durch den Farbumschlag des Mediums von violett nach gelb durch die Ansäuerung des Mediums. In dieser Arbeit wird eine doppelkonzentrierte Bouillon angesetzt. Von dieser werden 100ml in einen 300ml Erlenmeyerkolben abgefüllt und mit 100ml Abwasserprobe beimpft. Man erhält eine 1-fach konzentrierte Anreicherungs-Bouillon. Von der Anreicherung wird anschließend eine definierte Menge auf Lactose-TTC-Agar in einer Verdünnungsreihe ausplattiert.

Lactose-Bouillon

Fleischpepton	10 g
Fleischextrakt	3 g
Natriumchlorid	5 g
Lactose	10 g
Bromcresolpurpur	0,02 g
pH-Wert	7,2 $\pm$ 0,2
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Lactose-TTC-Agar (Tergitol-7-Agar mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC), Fa. Oxoid)

Das Medium dient der Isolierung und separaten Erfassung von *E. coli* und coliformen Bakterien. Der Abbau von Lactose zu Säure wird durch den pH-Indikator Bromthymolblau angezeigt, der die Farbe des Mediums unter der Bakterienkolonie nach gelb ändert. Die Selektivität des Mediums für gram-negative Mikroorganismen basiert auf dem Zusatz von Natriumheptadecylsulfat (Tergitol-7) (Pollard *et al.*, 1946) und 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) (Chapman, 1951), wodurch das Wachstum der meisten gram-positiven Keime gehemmt wird. Darüber hinaus wird TTC auch zur Differenzierung eingesetzt. Lactose-negative Bakterien reduzieren TTC unter Bildung von dunkelroten Kolonien: die Lactose-positiven *E. coli* und coliformen Bakterien reduzieren TTC nur schwach; ihre Kolonien sind deshalb gelb-orange gefärbt.

In dieser Arbeit wird dieses Medium zur Konzentrationsbestimmung von Coliformen und *E. coli* in den jeweiligen Proben (vor/ nach Anreicherung) zu bestimmen. Außerdem soll zwischen den beiden Indikatoren unterschieden werden.

Tergitol-7-Agar mit TTC

Pepton	10 g
Hefeextrakt	6 g
Fleischextrakt	5 g
Lactose	20 g
Tergitol-7	0,1 g
Bromthymolblau	0,05 g
Agar	13 g
pH 7,2±0,2	

MacConkey-Agar (Fa. Oxoid, Wesel, Deutschland) (mit Meropenem)

MacConkey-Agar dient der Kultivierung von gram-negativen Enterobakterien und zur Bestimmung von *Escherichia coli*. Gram-positive Organismen werden durch die Gallensalze und das Kristallviolett inhibiert. Die Lactose fermentierenden Enterobakterien erniedrigen den pH des Mediums, was durch den Neutralrot-Indikator angezeigt wird, und erzeugen rote oder rosa Kolonien. Die nicht Lactose-fermentierenden Organismen erzeugen transparente, farblose oder bernsteinfarbene Kolonien. Andere Organismen, die nicht zu den Enterobakterien zählen, wie *Pseudomonas*, *Aeromonas* und *Acinetobacter* wachsen auf MacConkey Agar.

In dieser Arbeit wird nach dem Ausplattieren der jeweiligen Proben zusätzlich ein Meropenem-Blättchen (Konzentration: 10µg) in das Zentrum der Agarplatte gelegt. Es werden nur solche Kolonien gezählt und isoliert, die im Hemmhof wachsen. Somit dient dieser Agar zur Bestimmung der Konzentration an Carbapenem-resistenten Bakterien (sowohl Enterobakterien als auch andere Organismen, die im Hemmhof wachsen, vor allem auch Non-Fermenter wie *Acinetobacter spp.*).

MacConkey-Agar

Pepton aus Gelatine	17g
Casein/Pepton	3g
Lactose-Monohydrat	10g
Natriumchlorid	5g
Gallensalze (Cholat)	1,5g
Neutralrot	0,03g
Kristallviolett	0,001g
Agar	13,5g
pH 7,3 ± 0,2	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Mannitol-Kochsalz-Agar (MSA-Agar; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland)

Bei diesem Medium handelt es sich um einen Agar, der zur Selektion von Staphylokokken aus klinischem und nicht-klinischem Probenmaterial dient. Der hohe Kochsalzanteil von 7,5% führt zu einer Hemmung der meisten anderen Mikroorganismen (teilweise bis vollständig) (Koch, 1942). Salz-tolerante Staphylokokken werden hingegen nicht in ihrem Wachstum gehemmt und somit kann in dieser Arbeit durch diesen Agar die Konzentration an Gesamtstaphylokokken (vor/nach Anreicherung) in den jeweiligen Proben bestimmt werden. Zusätzlich dient der Indikator Phenolrot zur Unterscheidung von Staphylokokken, die in der Lage sind Mannitol zu fermentieren (z.B. *S. aureus*) und solchen, die dies nicht können (Chapman, 1945). Die Senkung des pH-Wertes in Folge der Mannitol-Fermentation führt zu einem Farbumschlag des Indikators von pink-rot nach gelb. Fermentierende Staphylokokken weisen daher einen gelben Hof um das Koloniematerial auf.

Mannitol-Kochsalz-Agar (Fa. Merck)

Casein	5g
Verdautes Tiergewebe	5g
Pepton	1g
Kochsalz	75g
D-Mannitol	10g
Phenolrot	0,025g
Agar	12g
ph 7,4±0,2	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Slanetz-Bartley-Agar (SB-Agar, Fa. Accumedica, Lansing, Minnesota, USA)

Slanetz und Bartley entwickelten diesen Nährboden zum Nachweis und zur Koloniezahlbestimmung von Enterokokken mittels der Membranfiltermethode; er ist aber auch zur direkten Inokulation geeignet. Auf dem Slanetz-Bartley-Nährboden wachsen nach Bebrütung bei 37°C meist ausschließlich Enterokokken als rote oder rotbraune Kolonien. In dieser Arbeit soll mittels dieses Agars die Gesamtkonzentration an Enterokokken in den jeweiligen Proben (vor/nach Anreicherung) bestimmt werden.

Slanetz-Bartley-Agar

Tryptose	20 g
Hefeextrakt	5 g
Glucose	2 g
Dikaliumhydrogenphosphat	4 g
Natriumazid	0,4 g
2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid	0,1 g
Agar	10 g
pH 7,2 ± 0,2	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Müller-Hinton-Agar (Fa. Oxoid, Wesel, Deutschland) und Müller-Hinton-II-Bouillon (Fa. Becton, Dickinson and Company, Heidelberg, Deutschland)

Müller-Hinton Agar ist ein sehr nährstoffreiches Medium, das ursprünglich zur Isolation von pathogenen Neisserien eingesetzt wurde (Müller und Hinton, 1941) und wird heute vor allem zur Sensitivitätstestung (Agardiffusionstest mit Antibiotikablättchen) von Mikroorganismen verwendet.

In dieser Arbeit soll dieser Agar genutzt werden, um die Empfindlichkeit/Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika zu testen. Es wird ein Agardiffusionstest durchgeführt. Außerdem wird Müller-Hinton-II-Bouillon (vergleichbare Zusammensetzung ohne Agar) zur selektiven Anreicherung und zur Resistenztestung mittels Mikrodilution von gram-negativen und gram-positiven Bakterien benutzt.

Müller-Hinton-Agar

Rinder-Infus	2 g
Maisstärke	1,5 g
Pepton aus Casein (saures Hydrolysat)	17,5 g
Agar	17 g
pH 7,4 ± 0,2	
Wirkstoffe auf einem Liter.	

Müller-Hinton-II-Bouillon

Fleischextrakt	3,0 g
Säurehydrolysat aus Casein	17,5 g
Stärke	1,5 g
Wirkstoffe auf einem Liter.	

H-Medium (Fa. Merlin Diagnostika, Bornheim-Hersel, Deutschland)

Diese besonders nährstoffreiche Bouillon wurde zur Resistenztestung für anspruchsvolle Bakterien genutzt (Enterokokken). Es enthält Hematin, Natriumhydroxid, Tween-80, Pyridoxal, β -Nicotinamid-Adenindinukleotide, Columbia-Bouillon-Basis, Glucose, Hefeextrakt, Neopepton und Agarose vom Typ II A, so dass auch Mikroorganismen mit hohen Wachstumsansprüchen kultiviert und auf ihre Resistenz getestet werden können.

2.1.4. Antibiotika-Testblättchen und Testkits

In der Tabelle 2-2 sind zur Übersicht alle Antibiotika-Testblättchen, Antibiotika- ϵ -Teststreifen und Antibiotika-Testkits aufgeführt. Auch die Testblättchen die zum Supplementieren von Selektivanreicherungen genutzt wurden, sind aufgeführt.

Tabelle 2-2 Antibiotika und Testkits

Antibiotikum	Konzentration	Zweck	Firma
Vancomycin	30 μ g (pro Blättchen)	VRE-Anreicherung	Mast Diagnostica
Aztreonam	75mg/L (Pulverform)	MRSA-Anreicherung	Alfa Aesar (Karlsruhe)
Aztreonam	75mg/L (Pulverform)	MRSA-Anreicherung	Tokyo Chemical Industry
Cefoxitin	3,5mg/L (Pulverform)	MRSA-Anreicherung	Roth (Karlsruhe)
Cefpodoxim	10 μ g (pro Blättchen)	ESBL-Anreicherung	Mast Diagnostika
Ertapenem	10 μ g (pro Blättchen)	CRB-Anreicherung	Mast Diagnostika
Meropenem	10 μ g (pro Blättchen)	CRB-Selektion	Mast Diagnostika
Meropenem Trihydrat	Pulverform	CRB-Selektion	Tokyo Chemical Industry
Vancomycin (ϵ -Test)	0,015mg/L – 256mg/L	VRE-Detektion	Oxoid
Teicoplanin (ϵ -Test)	0,015mg/L – 256mg/L	VRE-Detektion	Oxoid
AmpC & ESBL Testkit	Variable Konzentration	ESBL-Detektion	Mast Diagnostika
Carbapenemase-Set	Variable Konzentration	CRB-Detektion	Mast Diagnostika
KPC/MBL-Testkits	Variable Konzentration	CRB-Detektion	Rosco Diagnostika

2.1.5. Antibiotogramm-Mikrodilutionsverfahren

Neben der Resistenztestung über verschiedene Agardiffusionstests (E-Tests und Breakpoint-Testkits) (siehe Abschnitt 2.1.4.), wurden alle Isolate auch über Wachstumstests in verschiedenen Mikrotiterplatten untersucht, die mit verschiedenen Antibiotika und Antibiotikakonzentrationen beladen worden sind. Im Folgenden (Tabelle 2-3) sind die verschiedenen Mikrotiter-Platten aufgelistet. Auf die genaue Methodik wird in Abschnitt 2.2.1.6. eingegangen. Alle Platten stammen von der Firma Merlin Diagnostika GmbH (Bornheim-Hersel).

Tabelle 2-3 Mikrotiterplatten zur Resistenztestung

Plattenname	Detektion von
Micronaut-S MRSA / GP	MRSA und VRE
Micronaut-S β -Lactamase VII	ESBL, KPC, MBL, Amp-C

2.1.6. Referenz-Bakterienstämme

Die nachfolgend aufgelisteten Bakterienstämme (Tabelle 2-4) werden als Referenzen für den molekularbiologischen Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* verwendet. Alle Stämme wurden als Dauerkulturen bei -70°C gelagert. Diese Stämme wurden mittels Sequenzierung vom Laborpartner eindeutig identifiziert.

Tabelle 2-4 Referenzstämme

Stamm	Genotyp	Ursprung
<i>Enterococcus faecium</i> 2569.1.	<i>vanA</i>	Labor-interner Standard IHU
<i>Enterococcus faecium</i> 2570.1.	<i>vanA</i>	Labor-interner Standard IHU
<i>Staphylococcus aureus</i> 4549	<i>mecA</i> (MRSA)	Labor-interner Standard (Prof. Schmitz, Minden)
<i>Staphylococcus aureus</i> 4550	<i>mecA</i> (MRSA)	Labor-interner Standard (Prof. Schmitz, Minden)
<i>Staphylococcus aureus</i> 4797	MSSA	Labor-interner Standard (Prof. Schmitz, Minden)
<i>Escherichia coli</i> 788	Wildtyp	Labor-interner Standard IHU

2 - Material und Methoden

2.1.7. Oligonukleotide

In Tabelle 2-5 und 2-6 werden alle Oligonukleotidprimer aufgelistet, die in der Arbeit verwendet werden. Sämtliche Primer wurden von der Firma Eurofins MWG Operon (Ebersberg) bestellt und dort synthetisiert. Geliefert wurden diese in lyophilisierter Form und im Anschluss auf die Gebrauchskonzentration von 10µM verdünnt.

Tabelle 2-5 Primer für VRE-Multiplex-PCR

Name	Sequenz (5' → 3')	Zielgen	Größe des Amplicons (bp)	Referenz
vanA for	CATGACGTATCGGTAAAATC	vanA	885 bp	Labor-internes Standardprotokoll
vanA rev	ACCGGGCAGRGTATTGAC			
vanB for	ATGGGAAGCCGATAGTC	vanB	730 bp	
vanB rev	GATTCGTTCTCTCGACC			
ddl faecium for	GCAAGGCTTCTTAGAGA	ddl faecium	550 bp	
ddl faecium rev	CATCGTGTAAGCTAACTTC			
ddl faecalis for	ATCAAGTACAGTTAGTCTT	ddl faecalis	941 bp	
ddl faecalis rev	ACGATTCAAAGCTAACTG			

Tabelle 2-6 Primer für MRSA-Multiplex-PCR

Name	Sequenz (5´ → 3´)	Zielgen	Größe des Amplicons (bp)	Referenz
mecA-1	GGGATCATAGCGTCATTATTC	mecA	527 bp	DTU Food – National Food Institute (Community Reference Laboratory – Antimicrobial Resistance)
mecA-2	AACGATTGTGACACGATAGCC			
nuc-1	TCAGCAAATGCATCACAAACAG	nuc (S. aureus)	255 bp	
nuc-2	CGTAAATGCACTTGCTTCAGG			
16S-1	GTGCCAGCAGCCGCGGTAA	DNA-control	886 bp	
16S-2	AGACCCGGAACGTATTAC			

2.1.8. Geräte und Materialien

Nachfolgende Geräte und Materialien werden während der durchgeführten Arbeit benutzt:

Tabelle 2-7 Geräte und Materialien der vorliegenden Arbeit

Gerät/ Material	Hersteller / Modell
Autoklaven	Systec DX 150
Array-Reader	Checkpoints Tube Reader (Fa. Checkpoints)
Agarosegelkammer(n)	Biometra Compact M
	Biometra Compact L/XL
Digitalkamera	Canon Power Shot G10
Freezer	New Brunswick Scientific -85°C Ultra low Freezer
Geldokumentation	Biometra Biodoc Analyse
Heizrührer	IKAMAG RETbasic / RCTbasic
Inkubatoren	Heraeus BK 5060 E
	Heraeus BK 6160
Massenspektrometer	MALDI-TOF Biotyper (Firma Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland)
Pipetten	Eppendorf Research Plus 0,1-2,5µl / 0,1-10µl / 0,5µl-10µl / 2,0µl-20,0µl / 10µl-100µl / 20µl-200µl
	Eppendorf Research Plus 3-300µl (12-Kanal)
	Eppendorf Reference 100-1000µl / 200-1000µl / 1000µl-5000µl
Pipettenspitzen	Sarstedt 10µl, Sartstedt 200µl, Biozym Safe Seal Tips Premium 10µl, Eppendorf 1000µl, Gilson Diamond Easy Pack Precision Tips 5000µl
pH-Meter	Merck Eurolab QpH70
Photometer	Micronaut Skan (Merlin Diagnostika, Mikrotitrationsplatten-Photometer)
Power Supplier	Biometra Standard Power Pack P25
Software Array-Reader	Check-Points E-Ads Software (Fa. Checkpoints)
Software Photometer	MCN6 (Stand 27.05.2014) (Merlin Diagnostika)
Sterilbank	HERASafe KS (Thermo Scientific)
Sterilfilter	Nalgene Supor mach V
Schüttelinkubator	Infors HT Multicron
Thermoblock	Eppendorf Thermomixer 5436
Thermocycler	Biometra Professional Trio Thermocycler
	Biometra T-Gradient Thermocycler
Waagen	Sartorius BL 3100
	Sartorius TE 3102 S
	Sartorius 2004 MP (Feinwaage)
Zentrifuge	Eppendorf Centrifuge 5415C
	Thermo Scientific HERaeus Multifuge 3SRT
	Thermo Scientific Hereaus Fresco17 Centrifuge

2.2. Methoden

2.2.1. Mikrobiologische Methoden

2.2.1.1. Ermittlung der Kolonien-bildenden Einheiten (KBE)

Alle Abwasserproben wurden am selben Tag der Probennahme (in einem Zeitraum von maximal drei Stunden) gezogen und gleichermaßen verarbeitet. Zur Bestimmung der Gesamtkonzentration an aeroben Bakterien bei 37°C (CASO-Agar), Gesamt-*Enterobacteriaceae* (Lactose-TTC-Agar), ESBL-produzierenden Bakterien (ESBL auf chromID™ ESBL-Agar), Carbapenem-resistenten Mikroorganismen (CRB auf MacConkey-Agar mit Meropenem), Gesamt-Enterokokken (ab der 5. Probennahme auf Slanetz-Bartley-Agar), Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE auf chromVRE Selektivnährboden) sowie Gesamt-Staphylokokken (ab der 5. Probenahme auf Mannitol-Salz-Agar) und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA auf chromID™ MRSA-Agar) wird eine dezimale Verdünnungsreihe der jeweiligen Abwasserproben erstellt: Ein Röhrchen mit 9ml einer sterilen 0,9%-igen physiologischen Kochsalz-Lösung wird mit einem 1 Milliliter der gut geschüttelten Abwasserproben beimpft und anschließend durch Vortexen kräftigem Überkopfschütteln und mehrmaligem Auf- und Abpipettieren homogenisiert. Die Verdünnung erfolgt bis zur Verdünnungsstufe 10^{-7} . Die Selektivanreicherungen werden ebenfalls in einer dezimalen Verdünnungsreihe bis 10^{-9} verdünnt und anschließend ausplattiert.

Tabelle 2-8 Agar-Platten zur Bestimmung der Koloniebildenden Einheiten einer Probe

Medium	Platten pro Verdünnungsstufe (nach Anreicherung)	Gesamtzahl pro Probe (nach Anreicherung)
Caso-Agar	3	24
Lactose-TTC-Agar	3 (3)	24 (30)
chromID™ ESBL-Agar	1 (1)	8 (10)
MacConkey + Meropenem	1 (1)	8 (10)
Slanetz-Bartley-Agar	1	8
Chrom VRE-Agar	1 (1)	8 (10)
Mannitol-Salz-Agar	1	8
chromID™ MRSA-Agar	1 (1)	8 (10)
Gesamt	12 (7)	96 (70) = 166 Platten insg.

Im Anschluss wird jede Verdünnungsstufe einer Probe auf jedes Medium ausplattiert (Dreifachansatz oder Einfachansatz). Es werden jeweils 100µl pro Verdünnungsstufe mittels Pipette auf das Medium gegeben und mit einem sterilen Glasspatel gleichmäßig auf der Agarplatte verteilt bis kein Flüssigkeitsfilm mehr auf dem Medium zu erkennen ist. Nach 24 bzw. 48 Stunden Medien für Enterokokken nach 48h) werden alle Kolonien (Caso-Agar) bzw. die Kolonien mit der für das jeweilige Selektivmedium typische Wachstumsform gezählt und die Konzentration der Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) pro Milliliter Probenmaterial für jedes Medium bestimmt (siehe Formel):

$$X_w = \frac{\sum k_i}{(\sum n_i * v_i)}$$

$\sum k_i$ = Summe aller Kolonien

n_i = Anzahl der Platten je Verdünnungsstufe

v_i = Verdünnungsstufe

Von jedem Medium (mit Ausnahme vom Caso-Agar) werden im Anschluss 20-40 Kolonien pro Probe isoliert, identifiziert und für weitergehende Untersuchungen in Dauerkulturen überführt.

2.2.1.2. Ansetzen der Selektivanreicherungen

Zusätzlich zu den unbehandelten Abwasserproben, werden auch selektive Anreicherungen hergestellt und nach Bebrütung auf entsprechende Medien ausplattiert. Dies dient dazu die Begleitflora, die teilweise auch auf selektiven Medien wächst, zu minimieren bzw. gänzlich zu unterdrücken und somit das anschließende Isolieren von charakteristischen Kolonien zu erleichtern. Die Antibiotikakonzentration wird so gewählt, dass die minimale Hemmkonzentration (Beurteilung nach EUCAST s.u.) für die einzelnen Organismengruppen erreicht oder leicht überschritten wird und eine Selektion der jeweiligen Resistenzen gewährleistet ist. Eine KBE-Bestimmung ist hier nicht mehr aussagekräftig, da sich die gewünschten Mikroorganismen während der Inkubation vermehren und so eine Aussage über die Ausgangs-KBE-Zahl nicht mehr möglich ist. Außerdem soll eine Selektivanreicherung für MRSA angelegt werden. Diese wird zum einen ausplattiert, zum anderen aber vor allem genutzt, um aus dieser die gesamte DNA zu isolieren. Der kulturelle Nachweis von MRSA aus Abwasserproben ist nur schwer möglich, da mögliche Selektionsmedien von der Begleitflora überwachsen werden und so keine MRSA-Kolonien zu finden sind bzw. sich *S. aureus* auf diesen Medien im Wachstum nicht durchsetzen kann. Daher wird ausgehend von der Selektivanreicherung eine DNA-Isolierung und anschließende Multiplex-PCR durchgeführt, um *S. aureus*- bzw. MRSA-spezifische Gene nachweisen zu können, wenn *S. aureus* in der Probe vorhanden ist.

Anreicherungen, die zur Selektion Antibiotika-resistenter Mikroorganismen dienen, werden mittels Caso- bzw. Müller-Hinton-Bouillon hergestellt. Je nach „gewünschten“ Resistenzen, werden verschiedene Antibiotika in Form von Antibiotikablättchen oder Stammlösungen zur Bouillon hinzugeben:

- **VRE:** Caso-Bouillon (9ml) mit zwei Vancomycin-Blättchen (2x30µg entspricht 6µg/ml (MHK= 4µg/ml für Enterokokken)) + 1ml Probe (24 Stunden bei 37°C schüttelnd inkubiert) → ausplattiert auf chromVRE-Agar
- **ESBL:** Caso-Bouillon (9ml) mit zwei Cefpodoxim-Blättchen (2x10µg entspricht 2µg/ml (MHK= 1µg/ml für Enterobakterien)) + 1ml Probe (24 Stunden bei 37°C schüttelnd inkubiert) → ausplattiert auf chromID™ ESBL-Agar
- **CRB:** Caso-Bouillon (9ml) mit zwei Ertapenem-Blättchen (2x10µg entspricht 2µg/ml (MHK= 1µg/ml für Enterobakterien, für Non-Fermenter nicht angegeben)) + 1ml Probe (24 Stunden bei 37°C schüttelnd inkubiert) → ausplattiert auf MacConkey-Agar mit Meropenem
- **Enterobacteriaceae:** 100ml doppelkonzentrierte Lactose-Bouillon + 100ml Probe (24 Stunden bei 37°C schüttelnd inkubiert) → ausplattiert auf Lactose-TTC-Agar und Chromocult Coliformen Agar ES (6. Probennahme)
- **MRSA:** 100ml Probe in 300ml Erlenmeyerkolben überführt + 100µl Stammlösung Aztreonam (75mg/l) und 100µl Stammlösung Cefoxitin (3,5mg/l) (24 Stunden bei 37°C schüttelnd inkubiert). Aus diesem Ansatz wird nach 24 Stunden 1ml in 9ml Müller-Hinton-Bouillon (mit 6%-iger Kochsalzkonzentration) überführt und jeweils 10µl der bei-

den Antibiotikastammlösungen hinzugegeben. Dieser Ansatz wird weitere 24h schüttelnd bei 37°C inkubiert. Aztreonam dient hier zur Hemmung der gram-negativen Begleitflora, Cefoxitin dient dem Ausschluss von Penicillinase-bildenden *Staphylococcus aureus*, da dieses Antibiotikum Penicillinase-fest ist.

Nach der Bebrütung werden alle Anreicherungen auf die jeweiligen Medien ausplattiert und am Folgetag die KBE gezählt (siehe Abschnitt 2.2.1.1.) bzw. die Gesamt-DNA der MRSA-Anreicherungen isoliert.

2.2.1.3. Kultivierungsbedingungen

Die Kultivierung aller Mikroorganismen wird, soweit nicht anders angegeben, bei 37°C durchgeführt. Flüssigkulturen werden ebenfalls bei 37°C schüttelnd (130-150 UPM) inkubiert. Die verwendeten Chromagar-Medien werden entsprechend den Herstellerangaben verwendet und vor Sonnenlicht geschützt aufbewahrt und inkubiert. Die Auswertungen werden nach 24-48 Stunden vorgenommen (je nach Art des Mediums). Abweichende Inkubationsbedingungen werden separat an entsprechender Stelle vermerkt.

2.2.1.4. Anlage bakterieller Dauerkulturen

Zur Anlage von bakteriellen Dauerkulturen (Kryokulturen) werden die jeweiligen Mikroorganismen bis hin zur Reinkultur auf Blut- und/oder Caso-Agar kultiviert. Liegt eine Reinkultur vor wird eine Caso-Agar-Platte mit einer großen Menge an Koloniematerial großflächig beimpft und über Nacht bei 37°C inkubiert. Am Folgetag wird mithilfe einer 1µl Impföse (Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich) das gesamte Zellmaterial von der Platte abgelöst und in ein Kryoröhrchen (Nalgene Nunc International Corporation, Rochester, NY, USA), das mit 1ml Caso-Glycerin-Bouillon (drei Teile Caso-Bouillon, ein Teil Glycerin, Sambrook *et al.*, 1989) befüllt ist, überführt und homogenisiert. Die Lagerung erfolgt bei -70°C.

2.2.1.5. Phänotypische Resistenztestung mittels Agardiffusionstest

Der Agardiffusionstest ist ein Überbegriff für immunologische und mikrobiologische Verfahren, bei denen sich die zu untersuchenden biologischen Agenzien in einem Agarmedium durch Diffusion ausbreiten. In dieser Arbeit wird der Plattendiffusionstest (Hemmhoftest) durchgeführt, um zu untersuchen, ob das verwendete Antibiotikum eine wachstumshemmende Wirkung auf den jeweiligen Mikroorganismus hat. Dazu wird erregerehaltiges Material gleichmäßig auf ein Agarmedium ausgestrichen. Anschließend werden Antibiotikablättchen, die mit dem gewünschten Antibiotikum beschickt sind (Konzentration des Antibiotikums ist dabei genau definiert), auf das Medium gelegt. Die Wirkstoffe diffundieren daraufhin, in Abhängigkeit von der Konzentration, der relativen Molekülmasse und der Temperatur, in das Medium während die Mikroorganismen im definierten Inkubationszeitraum wachsen. Ist das getestete Bakterium empfindlich gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum, zeigen sich deutlich sichtbare Hemmhöfe um das Testblättchen. Der Hemmhof ist der Durchmesser des „klaren“ Bereichs um das Test-Blättchen herum. Gibt es keinen Hemmhof oder ist dieser besonders klein, spricht

man von einer Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum. Für jedes Antibiotikum, dessen Konzentration und den getesteten Organismus gib es genau definierte Grenzwerte (Breakpoints), die festlegen, ob ein Organismus als resistent oder empfindlich anzusehen ist. Die Beurteilung dieser Agardiffusionstests erfolgt gemäß den Richtlinien des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility“ (EUCAST, 2015b).

Während beim Agardiffusionstest lediglich Grenzwerte für eine Antibiotikaresistenz getestet werden, bietet der sogenannte ϵ -Test die Möglichkeit der Überprüfung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) eines Antibiotikums für ein zu untersuchendes Bakterium. Der Test besteht aus einem Kunststoffstreifen, welcher auf einer Seite mit einem Antibiotikum versehen ist. Die Konzentration dieses Antibiotikums steigt vom unteren zum oberen Ende des Streifens exponentiell in Stufen an, was auf dem Streifen mit Graduierungen gekennzeichnet ist. Der Streifen wird auf eine Bakterienkultur gelegt, die als Rasen ausgestrichen ist. Meist erfolgt dann eine Inkubation bei 37°C für 24 Stunden. Das Antibiotikum diffundiert dabei in den Agar und hemmt das bakterielle Wachstum in einer bestimmten Zone. Anhand dieser Zone und den Graduierungen lässt sich ablesen, welche MHK benötigt wird um eine effektive Hemmung durchzuführen. Der Test liefert also im Vergleich zum Agardiffusionstest genauere Aussagen über das Resistenzverhalten eines Bakteriums (Kolbert und Shah, 2002) (Geis *et al.*, 2003) (Witte *et al.*, 2004) (NCCLS, 1998, 2000a/b).

Agardiffusions-Test zur Überprüfung der ESBL-Aktivität

In dieser Arbeit soll mittels dem „ESBL and AmpC Detection SET D68C“ der Firma Mast Diagnostika (Reinfeld) die ESBL- und/oder AmpC-Aktivität von Isolaten, die von chromID™ ESBL-Agar und Lactose-TTC-Agar isoliert wurden, detektiert werden. Das Kit besteht aus vier verschiedenen Testblättchen, die jeweils mit einem Antibiotikum beschickt sind in oder ohne Kombination mit spezifischen Inhibitoren. Es handelt sich hierbei um das Antibiotikum Cefpodoxim (Konzentration 10µg), ein Cephalosporin der dritten Generation. Liegt eine ESBL- oder AmpC-Resistenz vor, wird dieses Antibiotikum inaktiviert und das Wachstum des Bakteriums reicht bis an das Blättchen heran. Um zu klären, um welchen Enzymtyp es sich handelt, werden auch Blättchen mit dem Antibiotikum und den jeweiligen Enzyminhibitoren aufgelegt. Als Kontrolle dient ein viertes Blättchen mit Antibiotikum und sowohl ESBL- als auch AmpC-Inhibitor. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer mitgelieferten Auswertesoftware der Firma Mast Diagnostika. Lediglich die Hemmhofdurchmesser müssen abgemessen werden.

Für den Test werden zwei bis drei einzeln liegende Kolonien mit einer sterilen Impföse vom Medium abgenommen und in 5ml 09%-iger NaCl-Lösung resuspendiert, so dass eine Trübung entsteht. Diese sollte einem MacFarland von 1 entsprechen. Anschließend wird ein steriler Tupfer (Firma Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich) ausreichend mit der Bakteriensuspension durchfeuchtet und gleichmäßig dreimal ohne erneutes Eintauchen durch Drehen der Platte um jeweils 60° auf Müller-Hinton-Agar ausgestrichen. Die vier Testblättchen werden dann nach kurzem Trocknen der Agarplatten in einem ausreichenden Abstand voneinander und vom Plattenrand auf das Nährmedium gelegt werden. Dies geschieht mithilfe einer sterilen Kanüle. Die Platten werden dann bei 37°C für 18-24h inkubiert.

Abschließend werden dann die Hemmhofdurchmesser mittels Lineal ausgemessen und durch die Software beurteilt.

Agardiffusionstest-Test zur Überprüfung der Carbapenemase-Aktivität

Der Anstieg von Carbapenem-Resistenzen bei *Enterobacteriaceae* ist in letzter Zeit zu einem wichtigen Thema geworden. In dieser Arbeit werden *Enterobacteriaceae* (der 6. Probenahme) die vom entsprechenden Medium MacConkey+Meropenem isoliert wurden, auf Carbapenemase-Aktivität mit der Carbapenemase-Set D70C der Firma Mast Diagnostika (Reinfeld) getestet werden. Das Prinzip des Tests beruht auf dem Vergleich von Hemmhofdurchmessern, der eine Detektion von KPC- oder MBL-Enzymen, sowie AmpC-Produktion in Kombination mit Porinverlust zulässt. Im Test werden vier Antibiotikablättchen eingesetzt: Meropenem 10µg (zur Testung der Resistenz gegen Carbapeneme), Meropenem 10µg + MBL-Inhibitor (MBL-Enzym-Detektion), Meropenem 10µg + KPC-Inhibitor (KPC-Detektion) und Meropenem 10µg + AmpC-Inhibitor (Detektion AmpC (vermutlich kombiniert mit Porinverlust)). Die Hemmhöfe werden verglichen und je nach Unterschieden im Durchmesser erfolgt die Bewertung. Die Durchführung des Tests entspricht ansonsten der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Methode für die ESBL-Aktivitätsprüfung (ESBL und AmpC Detection Set D68C der Firma Mast Diagnostika).

Alternativ wird die Resistenztestung für Enterobakterien auch mit dem KPC/MBL Confirm Kit der Firma Rosco Diagnostica (Taastrup, Dänemark) durchgeführt. Hierbei werden Antibiotikablättchen mit oder ohne entsprechende Inhibitoren eingesetzt, um verschiedene Carbapenemase-Typen zu detektieren: Meropenem 10µg, Meropenem 10µg + Dipicolinsäure (Inhibitor für MBL-Carbapenemase), Meropenem 10µg + Boronsäure (Inhibitor für KPC-Carbapenemase und AmpC-β-Lactamase) und Meropenem 10µg + Cloxacillin (Inhibitor nur für AmpC-β-Lactamase, zur Unterscheidung zwischen MBL-Aktivität oder AmpC in Kombination mit Porinverlust). Auch hier werden die Hemmhofdurchmesser miteinander verglichen, um eine Aussage des vorliegenden Resistenzmechanismus des jeweiligen Isolats zu treffen. Die Durchführung entspricht ansonsten der bereits beschriebenen Methode im vorherigen Abschnitt. Dieser Test wurde für als Enterobakterien identifizierte Isolate vom MacConkey-Agar der 1.-5. Probennahme verwendet. Für entsprechende Isolate der 6. Probennahme fand der zuvor beschriebene D70C Test Anwendung.

Zur Überprüfung einer Carbapenem-Resistenz bei Isolaten, die als *A. baumannii* identifiziert wurden, wird ein weiterer Agardiffusionstest durchgeführt. Es handelt sich hierbei um das KPC/MBL Confirm Kit der Firma Rosco Diagnostika zur Detektion einer möglichen Carbapenem-Resistenz in *P. aeruginosa* und *Acinetobacter*. Auch hier werden, ähnlich wie beim KPC/MBL Confirm Kit für *Enterobacteriaceae* der Firma Rosco Diagnostika, werden verschiedene Antibiotikablättchen eingesetzt: Meropenem (10µg), Meropenem + Boronsäure, Meropenem + Cloxacillin (in diesem Test ist die Konzentration an Cloxacillin allerdings höher als im vergleichbaren Test für Enterobakterien, damit AmpC-Produzenten von KPC-positiven Isolaten unterschieden werden können). Zusätzlich werden Testblättchen mit Imipenem (10µg) und Dipicolinsäure aufgelegt. Es ist darauf zu achten, dass das Blättchen mit Dipicolinsäure

zwischen das Meropenem- und Imipenemblättchen gelegt wird, um einen synergistischen Effekt zwischen der Säure und Imipenem und/oder Meropenem zu beobachten. Ein solcher Effekt deutet dann auf eine MBL-Aktivität hin, da Metallo- β -Lactamasen durch Dipliconsäure gehemmt werden. Die Durchführung des Tests entspricht ansonsten der des KPC/MBL Confirm Kit für *Enterobacteriaceae*; allerdings soll hier MacConkey-Agar für die Resistenztestung verwendet werden (Yong *et al.*, 2012).

ϵ -Test zur MHK-Bestimmung Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE)

Mittels des ϵ -Tests sollen in dieser Arbeit Isolate vom chromVRE-Agar auf ihre Vancomycin- und Teicoplaninresistenz getestet werden. Dieser Test erlaubt die Bestimmung der MHK für beide Antibiotika und lässt somit auch Rückschlüsse auf die genetische Situation (*vanA*: Vancomycin- und Teicoplanin-Resistenz oder *vanB*: Vancomycin-Resistenz und Teicoplanin-Empfindlichkeit) der getesteten Enterokokken zu. Für diesen Test werden M.I.C.E. Evaluator Strips der Firma Oxoid verwendet. Dieses System liefert einen Gradienten eines auf einem Plastikstreifen stabilisierten Antibiotikums (Vancomycin und Teicoplanin) mit 29 Abstufungen, um eine exakte MHK im Bereich von 256mg/ml – 0,0016 μ g/ml zu geben.

Für den Test werden 4-5 Enterokokken-Kolonien in 0,9%-iger NaCl-Lösung mit einer Impföse resuspendiert (entspricht einem MacFarland von 0,5). Anschließend wird ein steriler Tupfer ausreichend mit der Bakteriensuspension durchfeuchtet und gleichmäßig dreimal ohne erneutes Eintauchen durch Drehen der Platte um jeweils 60° auf Müller-Hinton-Agar ausgestrichen (zwei Platten pro Inokulum). Nach kurzem Trocknen des Mediums wird mittels einer sterilen Pinzette der M.I.C.E. Streifen aus dem Beutel entnommen und mit der Skala nach oben auf das Medium aufgelegt, so dass ein lückenloser Kontakt entsteht. Die Platten werden dann bei 37°C über Nacht inkubiert.

Die Auswertung erfolgt am Folgetag. Dabei entspricht die MHK dem Wert der Skala, bei dem der Wachstumsrand des Organismus den Streifen berührt. Berührt der Rand den Streifen an einer Linie zwischen zwei Werten, wird der niedrigere Wert der MHK angegeben. Zeigt sich über die gesamte Länge des Streifens Wachstum (keine Hemmung), wird die MHK mit größer als der höchste Wert des M.I.C.E. angegeben. Ist die Inhibitionszone so groß, dass der Streifen nicht berührt wird, wird die MHK mit kleiner als der niedrigste Wert der Skala angegeben. Die Bewertung der gemessenen Werte erfolgt nach den Angaben der EUCAST- Richtlinie (2015). Für Enterokokken gelten dabei folgende Werte:

Tabelle 2-9 MHK-Breakpoint für Vancomycin und Teicoplanin bei Enterokokken (Quelle: EUCAST 2015)

Antibiotikum	MIC-Breakpoint (mg/L)	
	S $\leq$	R>
Vancomycin	4	4
Teicoplanin	2	2

2.2.1.6. Phänotypische Resistenztestung mittels Mikrodilutionsverfahren

Reihenverdünnungstests werden unter Verwendung von flüssigen Medien in Röhrchen (Makrodilution) und Mikrotiterplatten (Mikrodilution) durchgeführt werden. Dabei wird ein definiertes Bakterieninokulum in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen des betreffenden Wirkstoffs inkubiert. Als minimale Hemmkonzentration wird die niedrigste Wirkstoffkonzentration bezeichnet, bei der kein sichtbares Wachstum der Bakterien mit bloßem Auge mehr feststellbar ist. Als Grad für die Empfindlichkeit von Bakterien liefern Reihenverdünnungsverfahren ein quantitatives Ergebnis, welches auch den Vergleich von Wirkstoffkonzentrationen im Zielgewebe behandelter Individuen zulässt (Kolbert und Shah, 2002) (Schwarz *et al.*, 2003) (Wallmann *et al.*, 2003). Die Empfindlichkeitsprüfung über Mikrotiterplatten (Mikrodilution) beruht auf der Rehydratisierung von Antibiotika durch die Zugabe einer standardisierten Bakteriensuspension (EUCAST, 2015c).

In dieser Arbeit sollen alle Isolate, die von den Medien Lactose-TTC, chromID™ ESB, MacConkey mit Meropenem, chromVRE und chromID™ MRSA gewonnen wurden, auf ihre Resistenzlage mittels verschiedenen antimikrobiellen Substanzen (genaue Belegung siehe Anhang Tabelle 9-18 und 9-19) getestet werden. Dafür werden verschiedene Mikrotiterplatten der Firma Merlin Diagnostika genutzt:

- Lactose-TTC-Agar, chromID™ ESB, MacConkey-Meropenem: β -Lactamase-VII-Platte
- Slanetz-Bartley-Agar, chromVRE: GP/MRSA-Platten
- Mannitol-Salz-Agar, chromID™ MRSA: GP/MRSA-Platten

Mit der Standardplatte Micronaut-S β -Lactamase VII können verschiedene Resistenztypen detektiert werden. ESB-Produzenten (sekundäre TypA- β -Lactamasen) zeigen klinisch relevante Resistenzen gegen Breitspektrum-Cephalosporine, also Cephalosporine der dritten und vierten Generation. Die Zusammensetzung ist so gewählt, dass verschiedene Cephalosporine (Cefpodoxim, Ceftazidim, Cefotaxim (alle 3. Generation) und Cefepim (4. Generation)) in Konzentrationsgradienten eingesetzt werden, um eine mögliche ESB-Aktivität zu detektieren. Um diese zu bestätigen, werden diese Antibiotika zusätzlich mit dem β -Lactamase-Inhibitor Clavulansäure getestet, da ESB-Enzyme grundsätzlich durch Clavulansäure hemmbar sind. Aus Unterschieden in den Verdünnungsstufen ergibt sich dann eine phänotypische Bestätigung der ESB-Resistenz. Mit diesem Plattentyp kann außerdem die Aktivität einer Metallo- β -Lactamase nachgewiesen werden. Dieser Enzymtyp kann neben Penicillinen und Cephalosporinen auch Carbapeneme hydrolysieren. Dieser Typ kann nicht durch Clavulansäure gehemmt werden. Chelatisierende Agenzien wie EDTA hingegen sind in der Lage die Enzyme zu inaktivieren. Dies findet in der Platte Anwendung, da hier die MHK-Werte zwischen Wachstum bei Meropenem-Anwesenheit und Meropenem+EDTA-Anwesenheit miteinander verglichen werden, um eine MBL-Aktivität zu detektieren. KPC-Enzyme (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) können ebenfalls mit diesem Plattentyp nachgewiesen werden. Diese Enzyme sind genau wie MBL-Enzyme in der Lage Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme zu hydrolysieren, sind ebenfalls nicht durch Clavulansäure hemmbar, allerdings wird dieser Enzymtyp auch nicht durch die Anwesenheit von EDTA gehemmt, Borsäure hingegen (hier 3-Amino-Phenyl-Borat, 3-APB) hemmt die KPC-Aktivität. So werden bei diesem Mikrotiterplattentyp die MHK-Werte von Meropenem und Meropenem+3-APB miteinander verglichen, um eine Aussage über die

KPC-Aktivität zu machen. Auch eine AmpC-Resistenz kann mit dieser Antibiotogramm-Platte erkannt werden. Die meist chromosomal-codierten AmpC- β -Lactamasen sind in der Lage Penicilline und Cephalosporine zu hydrolysieren. Im Gegensatz zu ESBL-Enzymen können diese β -Lactamasen nicht durch Clavulansäure oder EDTA gehemmt werden. 3-APB hingegen zeigt eine inaktivierende Wirkung auf AmpC- β -Lactamasen. Daher wird bei dieser Platte die MHK-Werte von Ceftazidim und/oder Cefotaxim mit den Werten von Ceftazidim+3-APB und/oder Cefotaxim+3-APB verglichen, um eine Aussage über eine AmpC-Aktivität zu treffen. Allerdings kann dieser Test nur bestätigt werden, wenn der KPC-Test negativ ausgefallen ist (Plattenbelegung siehe Anhang).

Die Konfiguration der Micronaut-S MRSA/GP-Platte ist so gewählt, dass eine gezielte Erfassung von klinisch-relevanten Einzel- und Multiresistenzen bei gram-positiven klinisch-relevanten Infektionserregern möglich ist. Durch die Empfindlichkeitsprüfung mit hoch-wirksamen Reserveantibiotika bestehen Alternativen bei ausgeprägter Multiresistenz. Die Auswahl der Antibiotika erlaubt die Detektion sämtlicher dokumentationspflichtiger Resistenzphänotypen von Staphylokokken und Enterokokken (sowie Pneumokokken). Dies beinhaltet bei Staphylokokken die Detektion von Staphylokokken-Penicillinasen (durch Penicillin-G MHK-Bestimmung), Oxacillin- und Cefoxitin-Resistenz (durch Oxacillin-MHK-Bestimmung indirekter Hinweis auf MRSA direkte Bestätigung über Cefoxitin-MHK-Bestimmung), der phänotypischen Resistenzmuster epidemischer MRSA-Stämme (durch MHK-Bestimmung gegen Antibiotika Ciprofloxacin, Erythromycin, Doxycyclin, Rifampicin, Cotrimoxazol etc.) sowie der Resistenzdetektion gegen Reserveantibiotika wie Tigecyclin, Daptomycin und Ceftarolin. Zusätzlich können mit diesem Plattentyp auch Enterokokken auf ihre Resistenzlage getestet werden: Ampicillin-Resistenz (Ampicillin-MHK-Bestimmung), Glycopeptid-Resistenz (MHK-Bestimmung von Vancomycin und Teicoplanin, Rückschluss auf Genotyp möglich), Unterscheidung zwischen *E. faecium* und *E. faecalis* (durch MHK-Bestimmung von Synercid) sowie die Testung auf Resistenz gegen die Reserveantibiotika Tigecyclin, Daptomycin und Ceftarolin (Plattenbelegung siehe Anhang).

Zur Resistenztestung wird Koloniematerial einer Reinkultur in 5ml 0,9%-iger NaCl-Lösung resuspendiert bis die Trübung einem MacFarland von 0,5 entspricht. Bei gram-negativen Erregern werden von dieser Suspension 50 μ l (bei Gram-positiven Erregern 100 μ l) in 11ml Müller-Hinton-II-Bouillon überführt und gut homogenisiert. Handelt es sich bei den zu testenden Erregern um Enterokokken werden 200 μ l der Suspension in 11ml H-Bouillon überführt. Ausgehend von der beimpften Kultur werden dann mithilfe einer 8-Kanal Pipette jeweils 100 μ l in jede Öffnung der Mikrotiterplatten gefüllt. Die beimpften Platten werden anschließend mit einer Klebefolie verschlossen (bei Müller-Hinton-Bouillon) oder mit einer weiteren Platte abgedeckt (bei H-Bouillon). Die Bebrütung erfolgt dann bei 37°C für 18-24 Stunden für gram-negative Isolate (bei Enterokokken und Staphylokokken 22-24 Stunden). Die Messwerte werden anhand einer photometrischen Messung (Photometer Micronaut MultiSkan) bei einer definierten Wellenlänge ermittelt. Diese werden dann mithilfe der Micronaut Software MCN6 (Fa. Merlin Diagnostika) ausgewertet, interpretiert und auf ihre Plausibilität überprüft; die Wachstumskontrolle muss bewachsen, ansonsten werden die Testergebnisse nicht angezeigt. Die Auswertung erfolgt auch hier nach Vorgaben der EUCAST (Stand: Januar 2015). Bei unklarer Interpretation der Ergebnisse kann die Platte nachträglich visuell validiert werden (Stock *et al.*, 2001) (CLSI, 2009) (DIN EN ISO 20776-1).

2.2.2. Molekularbiologische Methoden

2.2.2.1. Isolierung von DNA

Isolierung von Plasmid-DNA aus Einzelisolaten

Die Isolierung von Plasmid-DNA erfolgte mithilfe des QIAprep Spin Miniprep Kit der Firma Qiagen (Hilden). Bakterielle Zellen werden zunächst mit verschiedenen Pufferkomponenten gemischt und unter alkalischen Bedingungen lysiert (Birnboim und Doly, 1979) (Mülhardt, 2009, S. 16-18). Die Zelltrümmer werden anschließend im Gemisch separiert und die verbleibende DNA-haltige Lösung wird auf eine Säule aufgetragen. Diese Säule enthält eine Silikamembran, an die die zu isolierende DNA bindet. Anschließend werden über mehrere Waschschrte Verunreinigungen wie Proteine ausgewaschen und schließlich die DNA von der Säule eluiert. In dieser Arbeit wird die Vorgehensweise des Herstellers beibehalten. Es werden hier immer bakterielle Zellen verwendet, die aus einer Übernachtskultur (37°C schüttelnd) mit 5ml Caso- oder Müller-Hinton-Bouillon stammen oder aber auf entsprechenden Medien über Nacht bei 37°C gewachsen sind.

Isolierung von genomischer DNA aus Einzelisolaten und Anreicherungskulturen

Die Isolierung genomischer DNA aus bakteriellen Zellen erfolgt mithilfe des RTP Bacteria DNA Mini Kit der Firma STRATEC Molecular Berlin). Auch dieses Kit basiert auf der Lyse bakterieller Zellen. Allerdings dienen hier vor allem verschiedene Temperaturen zur Lyse der Zellen. Die Bindung der DNA erfolgt ebenfalls an spezielle Säulen, Verunreinigungen werden ausgewaschen und die DNA schließlich von der Säule eluiert. Alle DNA-Isolierungen werden nach dem Arbeitsprotokoll für gram-positive Bakterien durchgeführt, um zu gewährleisten, dass auch bei stabilen Zellwandstrukturen eine Lyse der Zellen erfolgt, unabhängig vom tatsächlichen Gram-Verhalten des jeweiligen Isolats. Auch hier wird das bakterielle Zellmaterial aus 5ml Übernachtskulturen (37°C schüttelnd inkubiert) in Caso- oder Müller-Hinton-Bouillon (mit 6% NaCl im Falle der MRSA-Anreicherung) gewonnen.

2.2.2.2. Reinigung von DNA- und PCR-Produkten

Die Reinigung von DNA erfolgt mit QIAquick PCR Purification Kit von Qiagen (Hilden). Das Kit wird zur Reinigung von PCR-Produkten und isolierte DNA verwendet, bevor diese für weitere molekularbiologische Untersuchungen oder Sequenzierungen verwendet werden. Die DNA wird von Salzen und anderen Verunreinigungen befreit, die vor allem bei PCR-Reaktionen störend wirken können (Mülhardt, 2009, S. 29-35). Bei der Nutzung des Kits wird stets nach Anleitung des Herstellers vorgegangen.

2.2.2.3. Amplifikation von DNA mittels Polymerasekettenreaktion

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ist eine Methode zur gezielten Amplifikation von DNA-Sequenzen. Mit Hilfe einer bakteriellen DNA-Polymerase und zweier (oder mehr) synthetisch erstellter Oligonukleotid-Primer wird die entsprechende DNA-Sequenz *in vitro* vervielfältigt. Die Primer sind dabei komplementär zu Sequenzen der Ziel-DNA, die den Zielbereich direkt flankieren, so dass nur der gewünschte Bereich amplifiziert wird. Zu Beginn einer PCR erfolgt die Denaturierung der DNA durch Erhitzen. Im Anschluss daran wird die Temperatur so weit

verringert, dass sich die Primer an die jeweiligen Bereiche der Ziel-DNA (an den komplementären Bereich) anlagern können. Diesen Schritt bezeichnet man als Annealing. Nach erneuter Temperaturerhöhung kann die bakterielle hitzestabile DNA-Polymerase von den Primern ausgehend mit der Synthese an den beiden Einzelsträngen, die als Matrizen dienen, mit der DNA-Verlängerung beginnen (Elongation). Über mehrere Zyklen werden diese Schritte wiederholt, so dass es zu einer exponentiellen Vermehrung des Amplifikats kommt. Da die DNA-Polymerase hitzestabil ist, kann dies automatisiert ablaufen, ohne dass nach jeder Denaturierung neue Polymerase hinzugegeben werden muss (Mülhardt, 2009, S. 84-95).

In dieser Arbeit werden für alle PCR-Ansätze der Professional Trio Thermocycler oder T-Gradient Thermocycler (beide Biometra, Göttingen) verwendet. Alle Reaktionsgemische werden in 0,2ml Mikroreaktionsgefäßen (8-er Softstrips, Biozym Scientific GmbH, Hessisch Oldendorf) angesetzt. Für die PCR-Ansätze wird ausschließlich der GoTaq® Green Master Mix (2x konzentriert) der Firma Promega GmbH (Mannheim) genutzt. Dieser enthält neben einem Nukleotidmix auch die benötigte DNA-Polymerase. Außerdem ist dieser Mastermix bereits mit Ladebuffer versetzt, so dass dieser für einen anschließenden Gennachweis mittels Gelelektrophorese nicht mehr hinzugegeben werden muss. Die Oligonukleotide wurden von der Firma Eurofins MWG Operon (Ebersberg) synthetisiert.

Molekularbiologischer Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE)

Alle VRE-verdächtigen Enterokokken-Isolate werden neben einer phänotypischen Resistenztestung auch über einen molekularbiologischen Resistenzgennachweis auf den vorliegenden Resistenzmechanismus untersucht. Dazu wird im Vorfeld die genomische DNA von Enterokokken isoliert und in der PCR als template-DNA eingesetzt. Der Nachweis von VRE-Resistenzgenen erfolgt hier mittels Multiplex-PCR, d.h. es werden mehrere Primerpaare einem PCR-Ansatz eingesetzt, so dass auch mehrere Gene gleichzeitig nachgewiesen werden können (Mülhardt, 2009, S. 100). Die Resistenztestung von Enterokokken gegen Vancomycin per MHK oder mittels E-Test liefert bei Vancomycin resistenten Enterokokken oftmals grenzwertige und in unabhängigen Tests variable Ergebnisse. Darum sollten alle Enterokokken, die nicht eindeutig sensibel gegen Vancomycin und Teicoplanin getestet sind, auf das Vorhandensein der Vancomycin Resistenz vermittelnden Gene mittels PCR untersucht werden. Die beiden Resistenzgene *vanA* und *vanB*, sowie die beiden Enterokokken-Spezies *E. faecium* (über *ddl faecium*) und *E. faecalis* (über *ddl faecalis*) sollen durch die nachfolgenden Primer, das Mastermixprotokoll und PCR-Programm nachgewiesen werden:

Tabelle 2-10 VRE Multiplex PCR Primer

Primer	Sequenz	Amplikon
vanA for	5'-CATGACGTATCGGTAAAATC-3'	885 bp
vanA rev	5'-ACCGGGCAGRGTTAGAC-3'	
vanB for	5'-ATGGGAAGCCGATAGTC-3'	730 bp
vanB rev	5'-GATTTCGTTCTCGACC-3'	
ddl faecium for	5'-GCAAGGCTTCTTAGAGA-3'	550 bp
ddl faecium rev	5'-CATCGTGTAAGCTAACTTC-3'	
ddl faecalis for	5'-ATCAAGTACAGTTAGTCTT-3'	941 bp
ddl faecalis rev	5'-ACGATTCAAAGCTAACTG-3'	

2 - Material und Methoden

Tabelle 2-11 GoTaq Green Mastermix Protokoll

Bestandteil	Volumen	Finale Konzentration
GoTaq® Green Master Mix, 2X	7,5 µl	1 X
PCR Wasser	4,65 µl	
5 µM vanA for Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM vanA rev Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM vanB for Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM vanB rev Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM ddl faecium for Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM ddl faecium rev Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM ddl faecalis for Primer	0,15 µl	0,5 µM
5 µM ddl faecalis rev Primer	0,15 µl	0,5 µM
20 mg/ml BSA	0,15 µl	2 mg/ml
template DNA	1,5 µl	
Totales Volumen	15 µl	

Tabelle 2-12 PCR-Programm VRE Multiplex-PCR

Step	T	Zeit	
1. Enzymaktivierung	95 °C	10 min	
2. Denaturierung	95 °C	1 min	30 Zyklen
3. Annealing	54 °C	1,5 min	
4. Elongation	72 °C	1,5 min	
5. Finale Elongation	72 °C	10 min	

Molekularbiologischer Nachweis von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA)

Für den Nachweis von MRSA wird in dieser Arbeit die extrahierte Gesamt-DNA der MRSA-Anreicherung (aus dem 300ml Erlenmeyerkolben und 10ml Müller-Hinton-Bouillon) eingesetzt. Einzelne Staphylokokken-Isolate (nur solche, die nicht bereits per Massenspektrometrie als *S. aureus* identifiziert wurden) werden ebenfalls getestet. Als Positivkontrollen dienen hier MRSA- und MSSA-Referenzstämme.

Zur Detektion von MRSA wird ebenfalls eine Multiplex-PCR verwendet. Dabei wird gleichzeitig auf das Vorhandensein von *mecA*, *nuc* und 16S getestet. Das *mecA*-Gen codiert für das modifizierte Penicillinbindeprotein, das eine geringe Bindeaffinität zu β -Lactam-Antibiotika (Malachowa und De Leo, 2010). Eine *S. aureus* spezifische Nuklease ist in *nuc* codiert. Die Verwendung des 16S-Primerpaars dient der Positivkontrolle. Diese Resistenzgene sollen durch folgende Primerpaare, Mastermix-Protokoll und PCR-Programm nachgewiesen werden:

Tabelle 2-13 MRSA Multiplex PCR Primer

Primer	Sequenz	Amplikon	Konzentration im Primermix
mecA-1	5'-GGGATCATAGCGTCATTATTC-3'	527 bp	130 µg/ml
mecA-2	5'-AACGATTGTGACACGATAGCC-3'		130 µg/ml
nuc-1	5'-TCAGCAAATGCATCACAACAG-3'	255 bp	130 µg/ml
nuc-2	5'-CGTAAATGCACTTGCTTCAGG-3'		130 µg/ml
16S-1	5'-GTGCCAGCAGCCGCGGTAA-3'	886 bp	130 µg/ml
16S-2	5'-AGACCCGGGAACGTATTAC-3'		130 µg/ml

Tabelle 2-14 GoTaq Green Master Mix-Protokoll

Bestandteil	Volumen	Finale Konzentration
GoTaq® Green Master Mix, 2X	7,5 µl	1 X
PCR Wasser	4,2 µl	
Primermix (130µg/ml each)	0,15 µl	13 µg/ml each
20 mg/ml BSA	0,15 µl	2 mg/ml
template DNA	3,0 µl	
Totales Volumen	15 µl	

Tabelle 2-15 PCR-Programm MRSA Multiplex PCR

Step	T	Zeit	
1. Enzymaktivierung	95 °C	5 min	
2. Denaturierung	95 °C	30 s	32 Zyklen
3. Annealing	55 °C	30 s	
4. Elongation	72 °C	1 min	
5. Finale Elongation	72 °C	10 min	

2.2.2.4. DNA-Gel-Elektrophorese

Zum Nachweis von gesuchten Amplicons aus der PCR wird die DNA-Gelelektrophorese genutzt. Gelelektrophorese ist eine analytische Methode zur Trennung verschiedenartiger Moleküle. DNA zum Beispiel wandert in einer Mischung aus zu trennenden Molekülen unter Einfluss eines elektrischen Felds durch die Gelmatrix, welche in einer ionischen Pufferlösung liegt. Je nach Größe der DNA-Fragmente bewegen sich diese unterschiedlich schnell durch das Gel. Dabei wandern kleine Moleküle, aufgrund ihrer negativen Ladung, am schnellsten in Richtung der positiv geladenen Anode. Die Bestandteile des Gels (Agarose) bilden ein engmaschiges Netzwerk, das die zu trennenden Moleküle bei ihrer Wanderung im elektrischen Feld behindert. Agarose-Gele sind relativ großporig (150 nm bei 1%-igen, 500 nm bei 0,16%-igen Gelen) und eignen sich gut zur Trennung hochmolekularer DNA. Die klassische Gelelektrophorese wird als Zonenelektrophorese durchgeführt. Eine Methode zur Erzielung einer höheren Auflösung ist die diskontinuierliche Elektrophorese. Bei der Gelelektrophorese entsteht Wärme. Diese muss abgeführt werden um optimale Bedingungen zu gewährleisten. Deswegen sollte die Gelelektrophorese in gekühlten Apparaturen bei konstanten Temperaturen durchgeführt werden um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Im Idealfall wird die Elektrophorese beendet, wenn die kleinsten bzw. mobilsten Moleküle das untere Drittel des Gels erreicht haben. Das garantiert die höchstmögliche Auftrennung der Moleküle. Zur Auswertung des Gels nach der Elektrophorese werden die zu trennenden Fragmente mit Farbstoffen (z.B. Ethidiumbromid, MidoriGreen, RotiStain) gefärbt und unter UV-Licht betrachtet. Eine Bestimmung der Menge und Länge eines DNA-Fragments in einer Bande ist nach der Färbung des Gels durch den Vergleich mit einem Molekulargewichtsstandards möglich (Mülhardt, 2009, S. 58-66).

In dieser Arbeit wird immer 300ml einer 2,0 %-igen Agaroselösung in 1X TAE-Puffer hergestellt. Die Lösung wird unter stetigem Rühren bei Raumtemperatur bis auf ca. 60°C abgekühlt. 15µl MidoriGreen Advance (Biozym) werden zu den 300ml 2% Agaroselösung hinzugefügt. Dann werden zwei Kämme (á 52 Geltaschen) in das Gel eingesteckt (werden nach Erhärtung des Geles entfernt). Das Gel wird mit der Gelgießkammer so in die Laufkammer gelegt, dass die Geltaschen nahe der negativen Elektrode der Kammer ausgerichtet sind. Der Deckel der Laufkammer wird unter Berücksichtigung der Orientierung des elektrischen Feldes aufgesetzt und an den *power supply* angeschlossen. Das Gel läuft bei einer Spannung von 5,5 V/cm Kammerlänge (120V) bis die kleinere Farbbande das untere Drittel des Gels erreicht hat (ca. 45 min). Um die Banden sichtbar zu machen wird das Gel auf der Gelgießkammer aus der Laufkammer entnommen, Pufferreste mit Papiertüchern abgetupft, in die Fotokammer überführt und bei 100% UV-Bestrahlung fotografiert. Die Detektion der Resistenzgen-Fragmente erfolgt anhand der Amplikongrößen in den Tabellen 14 und 17. Es werden stets 5µl der PCR Reaktionen in die Geltaschen gefüllt. Als Größenstandard dient der GeneRuler™ 1kb Plus DNA Ladder der Firma Fermentas GmbH (St. Leon-Rot).

2.2.2.5. Check-Points Array

Die Check-MDR CT-Kits der Firma Check-Points (Wageningen, Niederlande, deutscher Vertrieb: Hain Lifescience GmbH, Nehren) dienen dem molekulargenetischen Nachweis von ESBL, AmpC- β -Lactamasen und Carbapenemasen in entsprechenden verdächtigen bakteriellen Isolaten. Der Nachweis unterteilt sich in drei große Abschnitte, so dass abschließend Resistenzgene und teilweise einzelne Mutationen nachgewiesen werden können.

Die Detektion beginnt mit einem Ligationsschritt. Das Reaktionsgemisch enthält eine Vielzahl an DNA-Sondenarmen für die zu detektierenden Resistenzgene. Von einer DNA-Ligase werden zwei Sondenarme zu einer vollständigen DNA-Sonde ligiert. Dies geschieht allerdings nur, wenn die eingesetzte DNA eine komplementäre Zielsequenz enthält. Diese Sequenz muss also für eines der mit dem Array detektierbaren Resistenzgene codieren. Ist dieses vorhanden binden zwei spezifische Sondenarme, die dann durch die Ligase miteinander verbunden werden. Die Sonden müssen dafür zu 100% komplementär zur entsprechenden Sequenz sein damit eine Ligation stattfinden kann. Ein von der Firma vorgegebenes Thermocycler-Programm bewirkt diese Verknüpfung. Zunächst wird die DNA für drei Minuten bei 95°C denaturiert, dann folgen 24 Zyklen, in denen sich eine fünf-minütige Anlagerungsphase (Ligation) und 30 sekündige Denaturierungsphase abwechseln. Abschließend folgt eine letzte Denaturierung bei 98°C für zwei weitere Minuten.

Im zweiten Schritt erfolgt dann die Amplifikation der ligierten Sonden. Die einzelnen Sondenarme einer jeden ligierten Sonde besitzen nur eine Primerbindungsstelle, so dass auch nur ligierte Sonden amplifiziert werden können. Auch dieser zweite Schritt läuft nach einem vorgeschriebenen Cycler-Programm ab: 1. Initiale Denaturierung bei 95°C für zehn Minuten. 2. 35 Zyklen von Denaturierung (95°C, fünf Sekunden), Primeranlagerung (55°C, 30 Sekunden) und Elongation der Zielsequenz (72°C, 30 Sekunden). 3. Finale Denaturierung bei 98°C für zwei Minuten.

Der dritte Schritt stellt die eigentliche Detektion der Resistenzgene dar. Dazu werden mitgelieferte Reaktionsgefäße, den Array-Tubes, genutzt. Diese Tubes weisen ein Volumen von 1,5ml und ein flachen Boden auf. In diesem abgeflachten Boden befindet sich das Micro-Array. Dieses weist verschiedene Analysepositionen auf, an die nur jeweils eine der amplifizierten Sonden binden kann. Somit kann jeder Position eindeutig ein bestimmtes Resistenzgen zugewiesen werden. In den Array-Tubes werden drei Proben gleichzeitig untersucht, da die Analysepositionen in dreifacher Ausführung mit unterschiedlichen Bindungsstellen ausgestattet sind. Nach dem zweiten Schritt werden die Proben zusammen mit einem Puffer in die Array-Tubes überführt. Ist eine entsprechende DNA-Sonde vorhanden, die zuvor aus den beiden einzelnen Armen ligiert und amplifiziert wurde, kann diese nun an die entsprechende Analyseposition binden. Nach mehreren Waschschritten werden die gebundenen Sonden danach mit einer Färbelösung sichtbar gemacht. Abschließend werden die Array-Tubes in den Array-Reader eingelegt. Mit einer zugehörigen Software können so Bilder des entsprechenden Array-Layouts erzeugt und das Färbungsmuster der einzelnen Analysepositionen interpretiert werden, so dass Aussagen über das Vorhandensein von verschiedenen Resistenzgenen getroffen werden können. In dieser Arbeit werden zwei verschiedene Kits der Firma Check-Points genutzt: Das Check-MDR CT 101 Kit und das Check-MDR CT 102 Kit.

Check-MDR CT 101

Dieses Kit ist in der Lage die häufigsten und klinisch-relevantesten ESBL-Familien SHV, TEM und CTX-M zu detektieren. Das genutzte Array ist zum einen in der Lage zwischen diesen Gruppen zu unterscheiden und zum anderen zwischen verschiedenen Mutationen innerhalb der einzelnen Gruppen, die zu erweiterten Substratspektren führen, zu differenzieren: Innerhalb der TEM-Gruppe kann so zwischen dem Wildtyp-Gen (TEM_all), und den klinisch relevantesten Mutationen dieses Gens E104K, R164S/H und G238S (je nach Position der Punktmutation in der Ausgangssequenz) unterschieden werden. Des Weiteren lassen sich der Wildtyp des SHV-Gens (SHV_all) und die relevantesten Mutanten dieses Gens nachweisen (G238S/A und E240K). Innerhalb der CTX-M-Gruppe, kann mittels dem Check-MDR Array CT101 zwischen weiteren Untergruppen unterschieden werden: der CTX-M1, CTX-M2, CTX-M9, CTX-M8 und CTX-M25-Untergruppe. Diese Untergruppen ergeben sich wiederum aus Aminosäuresequenz-Unterschieden. Die fünf Untergruppen umfassen jeweils einzelne CTX-M-Mutanten, die eine hohe Ähnlichkeit in ihrer Aminosäuresequenz aufweisen. Die Untergruppe CTX-M1 beispielsweise beinhaltet die CTX-M-Enzyme CTX-M1, -3, -10, -15, -22 und 23 während zur Untergruppe CTX-M2 die CTX-M-Enzyme CTX-M-2, -4, -5, -6, -7, -20, -76 und -77 zählen. Unter der Untergruppe CTX-M9 werden die CTX-M-Mutanten -9, -14, -16, -17, -18 und -19 zusammengefasst. Es handelt sich hierbei nur um einige Beispiele, insgesamt sind bisher 291 CTX-M-Enzyme bekannt. Das Array ist zwar in der Lage zwischen den einzelnen Untergruppen zu unterscheiden, ein molekularbiologischer Nachweis einzelner Mutanten ist hingegen nicht möglich.

Dieses Kit wird in der vorliegenden Arbeit vor allem für die molekulargenetische Resistenztestung ausgewählter ESBL- und/oder AmpC-produzierender Isolate genutzt (für das detaillierte Layout des Arrays siehe Abbildung 9-13 im Anhang).

2 - Material und Methoden

Tabelle 2-16 Differenzierung der ESBL-, AmpC- und Carbapenemase-Gene im Testsystem Check-MDR CT 101

Resistenztyp	Gen	Familie / Mutanten
ESBL	CTX-M	CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8-, CTX-M9- und CTX-M25-Familie
	TEM	TEM-all (allgemeines Vorhandensein von Genen aus der TEM-Familie) TEM-E104K, TEM-R164S/C/H, TEM-G238S
	SHV	SHV-all (allgemeines Vorhandensein von Genen aus der SHV-Familie) SHV-G238S/A, SHV-E240K
AmpC	CMY, DHA, FOX, MOX, ACC, MIR, ACT	
Carbapenemase	KPC und NDM	

Check-MDR CT 102

Das Check MDR CT102 Kit der Firma Check-Points dient dem genotypischen Nachweis von möglichen Resistenzgenen, die für eine Carbapenemase codieren. Analog zum CT101 Kit können auch mit diesem Kit ESBL-Gene der Gruppen TEM, SHV und CTX-M detektiert werden. Zusätzlich besteht hier aber vor allem die Möglichkeit auch verschiedene Gene nachzuweisen, die für Carbapenemasen codieren. Neben den beiden Serin- β -Lactamasen KPC und OXA-48, können auch verschiedene Metallo- β -Lactamasen molekulargenetisch nachgewiesen werden. Detektiert werden dazu die Gene *bla*_{NDM-1}, *bla*_{VIM} und *bla*_{IMP}. Bei letzterer handelt es sich um eine Gruppe von Carbapenemase-Genen, von der momentan 38 Varianten bekannt sind. Eine Unterscheidung zwischen diesen Varianten kann mit dem CT102-Array nicht erreicht werden. Außerdem ist auch eine Detektion von AmpC- β -Lactamase-Genen nicht möglich (für das detaillierte Layout des Arrays siehe Abbildung 9-13 im Anhang).

Tabelle 2-17 Differenzierung der ESBL- und Carbapenemase-Gene im Testsystem Check-MDR CT 102

Resistenztyp	Gen	Familie / Mutanten
ESBL	CTX-M	CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8-, CTX-M9- und CTX-M25-Familie
	TEM	TEM-all (allgemeines Vorhandensein von Genen aus der TEM-Familie) TEM-E104K, TEM-R164S/C/H, TEM-G238S
	SHV	SHV-all (allgemeines Vorhandensein von Genen aus der SHV-Familie) SHV-G238S/A, SHV-E240K
Carbapenemasen	KPC, VIM, IMP, OXA-48, NDM	

2.2.3. MALDI-TOF Massenspektrometrie zur Speziesidentifizierung

Das MALDI-TOF-MS Fingerprinting (**m**atrix-**a**ssisted **l**aser **d**esorption/ionization **t**ime-**o**f-**f**light) zur Identifizierung von Mikroorganismen auf Speziesebene ist ein massenspektrometrisches Verfahren. Ribosomale Proteinbestandteile der zu identifizierenden Bakterien werden ionisiert und anschließend in einem elektrischen Feld beschleunigt. Die einzelnen Bestandteile der jeweiligen Proben werden ihrer Masse und Ladung entsprechend im Flugrohr aufgetrennt und führen so zu einer zeitlich versetzten Detektion im Massenspektrum. Daraus ergibt sich ein speziesspezifisches Spektrum und führt somit zur Identifizierung nach Abgleich mit einer dynamischen Spektrendatenbank.

Für die Identifizierung wird eine kleine Menge an bakteriellen Zellmaterial (Reinkultur erforderlich) auf eine Position des MALDI-Targets mittels Zahnstocher aufgetragen und mit 1µl einer Matrix-Lösung überschichtet. Die Lösung besteht zu 50% aus Acetonitril, zu 47,5% aus destilliertem Wasser und zu 2,5% aus Trifluoressigsäure. Das Gemisch der genannten Komponenten bezeichnet man als Organic Solvent (OS-Lösung). In dieser OS werden 2,5mg α -Cyano-4-Hydroxy-Zimtsäure (HCCA) gelöst, um die gebrauchsfertige Matrix-Lösung zu erhalten. Nach der Überschichtung findet eine Cokristallisation von Bakterienmaterial und der Matrixlösung statt, so dass die Probe auf dem Targt fixiert wird. Zur Identifizierung wird das Massenspektrometer „Microflex“ (Fa. Bruker Daltonics, Bremen) verwendet. Es werden MALDI-Targets mit 96 Auftragsstellen benutzt. Jede Probe wird doppelt aufgetragen, so dass mit einem Target 48 Isolate identifiziert werden können.

Die Identifikation im Gerät läuft wie folgt ab: Zunächst wird im Gerät ein Hochvakuum angelegt und anschließend das fixierte Probenmaterial mit einem fokussierten Laser beschossen. Durch den Beschuss kommt es zu einer explosionsartigen Verdampfung des Materials und die zu untersuchenden ribosomalen Proteine werden ionisiert. Die geladenen Proteine werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und treffen anschließend auf den Detektor des Massenspektrometers. Die Flugzeit dieser Proteinbestandteile kann im Hochvakuum genau gemessen werden. Die Massen lassen sich als Gesamtspektrum darstellen. Der weitaus größte Teil der beschleunigten Masse besteht aus positiv-geladenen ribosomalen Proteinen (Ryzhov und Fenselau, 2001) und dieses stellen den Fingerabdruck der zu identifizierenden Bakterien dar (Barbuddhe *et al.*, 2008). Die ermittelten Spektren werden mit einer Datenbank abgeglichen und Identifizierungsergebnisse angegeben. Dies geschieht innerhalb weniger Minuten. Die Genauigkeit der Identifizierungsergebnisse wird durch einen Scorewert angegeben: je höher der jeweilige Score, desto höher ist die Qualität der Identifizierung. Der Wert wird von der Software errechnet und gibt den Übereinstimmungsgrad der identifizierten Proteinmassen eines Massenspektrums und den in der Datenbank vorhandenen bekannten Spektren verschiedener Mikroorganismen.

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht über die Menge aeroben mikrobiellen Wachstums bei 37°C in den untersuchten Abwasserproben

Zur mikrobiologischen Ermittlung der Menge aeroben mikrobiellen Wachstums bei 37°C wurden die Konzentrationen von Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) des Probenmaterials durch Kultivieren von dezimalen Verdünnungsreihen auf CASO-Agar bestimmt. Eine Unterscheidung nach Koloniemorphologien und eine weitergehende Identifizierung einzelner Kolonien wurden nicht durchgeführt.

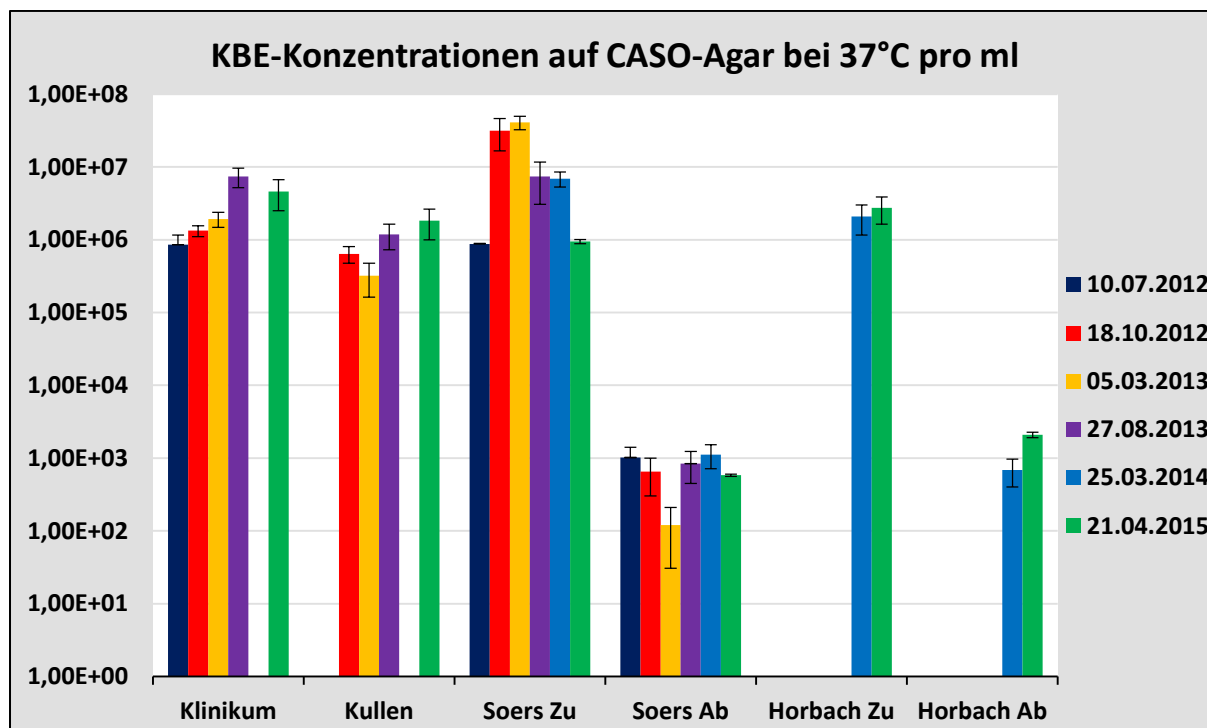


Abbildung 3-1 KBE-Konzentrationen auf CASO-Agar bei 37°C

Wie man anhand von Abbildung 3-1 erkennen kann, konnte in allen Proben bakterielles Wachstum nachgewiesen werden. Dies galt auch für die Abläufe der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach. Eine vollständige Elimination der bakteriellen Population fand also nicht statt. Es zeigte sich aber, dass es in beiden Kläranlagen zu einer deutlichen Abnahme der Bakterienkonzentration während des Klärprozess gekommen ist. Vergleicht man die Zuläufe beider Kläranlagen, die im Falle der KA Soers KBE-Konzentrationen von 1×10^6 bis 5×10^7 KBE/ml (je nach Beprobungstermin) bzw. $2-5 \times 10^6$ KBE/ml in der Kläranlage Horbach aufwiesen, mit den Abläufen zeigte sich zu allen Probestermen und in beiden Kläranlagen eine Reduktion der Bakterienzahl mit Abnahmen im Bereich von 4-5 Zehnerpotenzen in der Kläranlagen Soers und eine Abnahme von 3 Zehnerpotenzen in der Kläranlage Horbach. Prozentual ergab sich somit eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$ bei $\alpha = 0,05$) der kultivierbaren bakteriellen aeroben Population von über 99% (für vollständige Auflistung der Signifikanztestung aller Proben siehe auch Tabelle 9-11 im Anhang). Die klimatischen Witterungsverhältnisse zum jeweiligen Proben-Termin hatten dabei keinen großen Einfluss auf die Bakterienkonzentrationen in den Zu- und Abläufen. Alle Konzentrationen der Zuläufe lagen in derselben Größenordnung

unabhängig von der jeweiligen Jahreszeit. Die höchsten Bakterien-Konzentrationen aller Proben wurden im Zulauf der KA Soers im Oktober 2012 und März 2013 gefunden. An beiden Tagen war kein Niederschlag zu verzeichnen und die durchschnittlichen Temperaturen zu den jeweiligen Terminen lagen bei 17°C (18.10.2012) und 8,3°C (05.03.2013).

Betrachtet man die Konzentrationen im Abwasser des Klinikums zeigte sich, dass die Konzentrationen vergleichbar mit denen der beiden Kläranlagen-Zuläufe waren ($p > 0,05$), mit Ausnahme der beiden Probentermine 18.10.2012 und 05.03.2013: Zu diesen Zeitpunkten ergaben sich geringere Konzentrationen für das Abwasser des Klinikums im Bereich von einer Zehnerpotenz. Eine weitere Ausnahme stellte die Probenahme am 21.04.2015 dar. Hier lag die KBE-Menge des Krankenhausabwassers überhalb der Konzentrationen, die für die Eingänge der KA Soers und Horbach bestimmt wurden. Außerdem ließ sich feststellen, dass sich die Konzentrationen des UKA im Vergleich zum Abwasser des Wohngebiet Kullen nicht stark unterschieden: Eine halbe bis ganze Zehnerpotenz lag zwischen den jeweiligen Probennahmeorten ($p > 0,05$). Zusammenfassend ließ sich also sagen, dass die Konzentrationen an kultivierbaren KBE bei 37°C mit leichteren Schwankungen konstante Größen für die verschiedenen Beprobungsorte darstellten. Höchste Konzentrationen wurden dabei in den Kläranlagenzuläufen detektiert und es kam zu einer deutlichen Reduktion während des Klärprozess. Die KBE-Werte für das Aachener Klinikum lagen dabei zumeist nur geringfügig unter denen der beiden Zuläufe und auch das Wohngebiet Kullen wies nur geringfügig niedrigere Konzentrationen als das Uniklinikum auf.

3.2. Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu *Enterobacteriaceae* und ESBL-produzierenden Bakterien in den untersuchten Abwässern

3.2.1. Mikrobiologische Bestimmung der Konzentrationen der Gesamt-*Enterobacteriaceae* in den jeweiligen Abwasserproben

Die Konzentrationen an Gesamt-*Enterobacteriaceae* in den jeweiligen Abwasserproben wurden durch das Auszählen von charakteristisch-gewachsenen Kolonien auf dem Selektivmedium Lactose-TTC bestimmt.

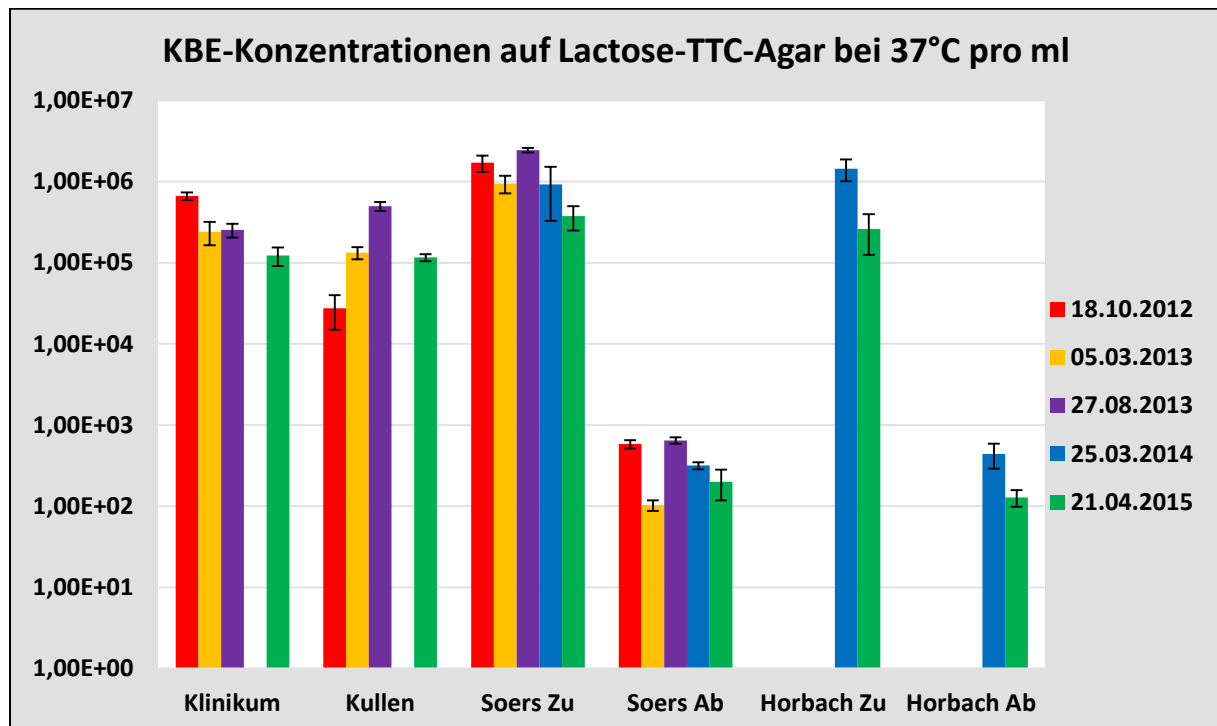


Abbildung 3-2 KBE-Konzentrationen von *Enterobacteriaceae* auf Lactose-TTC-Agar

Wie man anhand von Abbildung 3-2 erkennen kann, konnte auch für die Familie der *Enterobacteriaceae* im Speziellen in allen analysierten Abwasserproben mikrobielles Wachstum festgestellt werden. Die Konzentrationen an Enterobakterien im Abwasser des Uniklinikums Aachen lagen dabei im Bereich von $1-8 \times 10^5$ KBE/ml und unterlagen nur kleineren Schwankungen, die weniger als eine Zehnerpotenz ausmachten. Die höchste Konzentration wurde dabei im Oktober 2012 detektiert, während das Probenmaterial vom April 2015 die geringste Konzentration an Enterobakterien-KBE aufwies. Vergleicht man diese Werte mit denen der Abwasserproben aus dem Wohngebiet Kullen konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen zu jedem Zeitpunkt vergleichbar waren und sich nicht signifikant unterschieden ($p > 0,05$). Eine Ausnahme stellte hier allerdings die Beprobung im Oktober 2012 dar, bei der sich die Konzentrationen um mehr als eine Zehnerpotenz unterschieden, wobei die Abwasserprobe des Wohngebiets die geringere Menge an *Enterobacteriaceae* aufwies. In Bezug auf die einzelnen Termine unterlagen die KBE-Mengen im Wohngebiet stärkeren Schwankungen als im Abwasser des Klinikums. Während beispielsweise im Oktober 2012 eine Enterobakterien-Konzentration von circa 5×10^4 KBE/ml detektiert wurde, ergaben sich im August 2013 Werte im Bereich von 7×10^5 KBE/ml.

Die höchsten Konzentrationen an *Enterobacteriaceae* aller Proben wurden in den beiden Kläranlagen-Zuläufen festgestellt: circa 4×10^5 – $2,5 \times 10^6$ KBE/ml für die Kläranlage Aachen-Soers und circa 3×10^5 – $1,5 \times 10^6$ KBE/ml für die Kläranlage in Aachen-Horbach. Wie man erkennen konnte, unterlagen auch hier die Werte Schwankungen, befanden sich aber dennoch in vergleichbaren Größenordnungen. In beiden Kläranlagen kam es darüber hinaus nach der Abwasserklärung zu einer signifikanten Reduktion (jeweils $p < 0,05$) der Enterobakterien-Menge um 3-4 Zehnerpotenzen, so dass im Kläranlagen-Ablauf der KA Aachen-Soers noch Konzentrationen von 1 – $6,5 \times 10^2$ KBE/ml und im entsprechenden Ablauf der KA Aachen-Horbach $1,3$ – $4,4 \times 10^2$ KBE/ml in den jeweiligen Abwasserproben detektiert werden konnten. Leichte Schwankungen der emittierten Enterobakterien-Konzentrationen waren also auch in den Abläufen festzustellen, dennoch wiesen beide geklärten Abwässer vergleichbare Mengen an *Enterobacteriaceae* auf ($p > 0,05$). Eine Abhängigkeit der Konzentrationen von klimatischen Verhältnissen schien auch in Bezug auf die Konzentration an Enterobakterien nur bedingt vorhanden. Da die Konzentrationen, vor allem die der beiden Kläranlagen, zu verschiedenen Jahreszeiten nicht deutlich voneinander abwichen, waren Wetter-bedingte Einflüsse auf die Bakterienkonzentrationen als gering anzusehen. Ähnliches zeigte sich auch für die Gesamtmenge an kultivierbaren Bakterien bei 37°C. Lediglich für die Kläranlage Aachen-Soers konnte eine leichte Tendenz ausgemacht werden: Die Konzentrationen im Oktober 2012 (17°C) und August 2013 (17°C) lagen über denen der Probennahmen im März 2013 (8,3°C) und April 2015 (8,5°C). Zu keinem Termin kam es zu Niederschlägen, so dass ein Verdünnungseffekt ausgeschlossen werden konnte.

Vergleicht man die Konzentrationen für das allgemeine bakterielle Wachstum bei 37°C mit den festgestellten Werten für die Konzentrationen an Enterobakterien, fiel auf, dass die Mengen an *Enterobacteriaceae* in den Abwasserproben vom Klinikum ($p = 0,0392$), dem Wohngebiet Kullen ($p = 0,0425$) und den beiden Kläranlagen-Zuläufen (jeweils $p < 0,05$) signifikant 0,5 bis 2 log-Stufen unterhalb der Konzentrationen lagen, die auf CASO-Agar ermittelt worden sind. Für die Konzentrationsverhältnisse in den Abläufen der Kläranlagen ergab sich ein anderes Bild: im Ablauf der Kläranlage Soers waren die ermittelten Konzentrationen auf Lactose-TTC- und CASO-Agar vergleichbar, im entsprechenden Ablauf der Kläranlage in Horbach unterschieden sich die Werte um maximal eine log-Stufe (siehe auch Abbildungen 9-12 und 9-13 im Anhang). Signifikante Unterschiede traten daher nicht auf (siehe Tabelle 9-11 im Anhang).

3.2.2. Identifizierungsergebnisse von kultivierten Bakterien vom Lactose-TTC-Agar und deren Speziesverteilung

Die detektierten Konzentrationen an Bakterien, die auf dem Lactose-TTC-Agar gewachsen sind, konnten nicht mit der Menge an Enterobakterien gleichgesetzt werden. Es handelt sich beim Lactose-TTC-Agar zwar um ein Selektivmedium für *E. coli* und andere Coliforme (orange Kolonien, Begleitflora violette KBE), dennoch musste ausgeschlossen werden, dass bei der KBE-Bestimmung nicht auch Kolonien der Begleitflora mitgezählt wurden und die KBE-Mengen beeinflussten und eventuell verfälschten. Um dies zu überprüfen, wurde eine große Menge an Kolonien der verschiedenen Abwasserproben von diesem Selektivmedium isoliert, in Reinkulturen subkultiviert und anschließend über MALDI-TOF MS identifiziert. Außerdem

3 - Ergebnisse

wurden anschließend mit den eindeutig identifizierten Isolaten phänotypische Resistenztestungen durchgeführt.

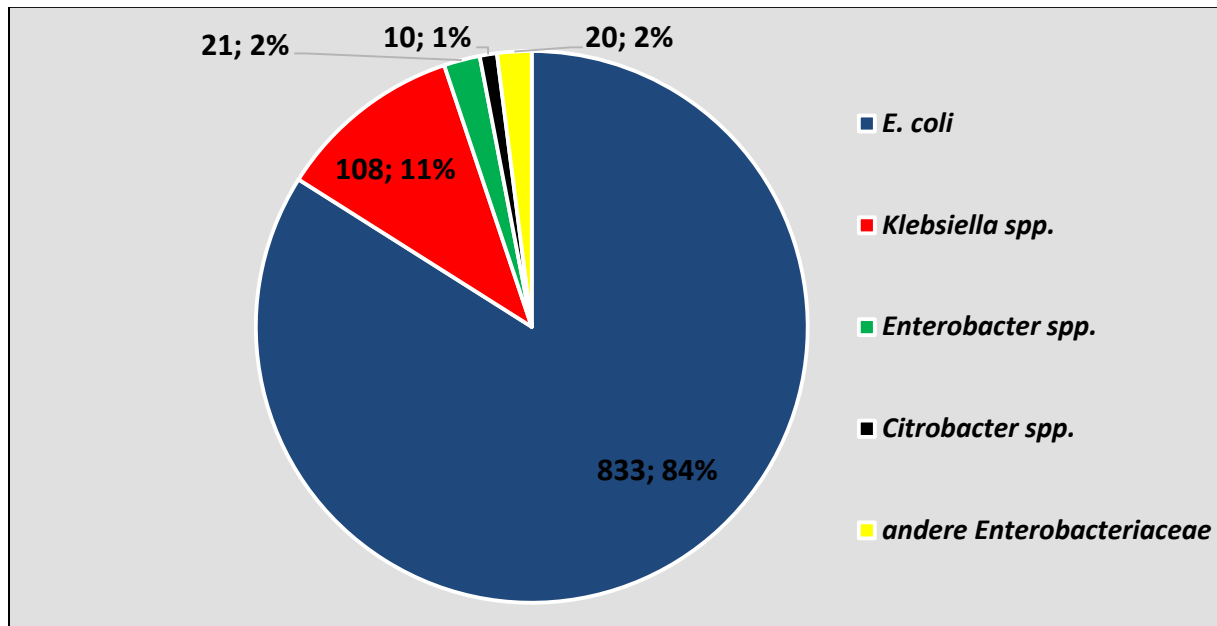


Abbildung 3-3 Speziesverteilung aller Enterobacteriaceae-Isolate vom Lactose-TTC-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Insgesamt wurden 1.189 Kolonien vom Lactose-TTC-Agar isoliert und in Reinkultur gehalten. Von diesen Isolaten konnten 1.081 eindeutig mittels MALDI-TOF MS identifiziert werden. Dies entsprach circa 91% der ursprünglichen Menge. Von den Reinkulturen, für die eine Identifizierung vorlag, stammten 992 aus der Familie der *Enterobacteriaceae*, was einem prozentualen Anteil von nahezu 92% und bezogen auf die Gesamtmenge an Isolaten vom Lactose-TTC-Agar einem Anteil von ungefähr 84% entsprach. Wie man anhand von Abbildung 3-3 erkennen kann, stellten dabei als *E.coli*-identifizierte Isolate mit 84% den weitaus größten Anteil aller *Enterobacteriaceae* dar, mit 11% folgten *Klebsiella spp.*-Isolate und mit lediglich 2% Isolate, die zur Spezies *Enterobacter* gehörten. 1% entfiel auf *Citrobacter*-Spezies und 2% der identifizierten Isolate gehörten weiteren *Enterobacteriaceae*-Spezies wie *Raoultella*, *Morganella* oder *Hafnia* an. Betrachtet man die Effizienz der Identifizierungen für die jeweiligen Termine und Proben ergab sich teilweise eine andere prozentuale Verteilung. Wie man anhand von Tabelle 3-1 erkennen kann, ergaben sich teilweise relativ geringe prozentuale Anteile an als Enterobakterien-identifizierte Isolate in Bezug auf die Gesamtmenge aller Isolate, die vom Lactose-TTC-Agar stammten und eine typische Koloniemorphologie aufwiesen: Den Isolaten solcher Abwasserproben konnten oftmals keine eindeutigen Identifizierungen zugewiesen werden oder wurden anderen gewachsenen Bakterienspezies zugeordnet. Dabei handelte es sich vor allem um Enterokokken-Spezies, *Aeromonas*- und weitere Non-Fermenter-Spezies.

Während in den Proben vom 18.10.2012 88% aller Isolate vom Klinikum aus der Familie der *Enterobacteriaceae* stammten, waren es zum selben Zeitpunkt für das Wohngebiet Kullen lediglich 22%. Für den Zu- bzw. Ablauf der KA Aachen-Soers ergaben sich Anteile von 64% und 72%. Entsprechend konnten auch in den Abwasserproben vom 05.03.2013 lediglich 20% der isolierten Kolonien aus dem Ablauf der Kläranlage Soers und 66% aller Isolate des Wohngebiets als Enterobakterien identifiziert werden. Mit 95% und 93% Übereinstimmung im Ablauf

des Klinikums und dem Zulauf der Kläranlage Soers ergaben sich dagegen hohe Wiederfindungsraten für *Enterobacteriaceae*. Für die letzten drei Probennahmen zeigten sich in allen Proben hohe Übereinstimmungen zwischen Koloniemorphologien und den Identifizierungsergebnissen. Eine ausschließliche Spezies-Identifizierung durch die Kulturmorphologie auf dem Lactose-TTC-Agar war also nicht für jede Abwasserprobe möglich (siehe auch Abbildung 9-1 und 9-2 im Anhang). Basierend auf diesen Ergebnissen mussten vor allem für die ersten beiden Probennahmen die in 3.2.1. ermittelten KBE-Konzentrationen kritisch betrachtet und eventuell korrigiert werden.

Tabelle 3-1 Prozentuale Anteile an *Enterobacteriaceae* nach MALDI-TOF MS Identifizierung

Datum	Probenort	Identifizierungen (Σ / Σ Ident. / Σ <i>Enterobacteriaceae</i>)
18.10.2012	Klinikum Kullen KA Soers Zu KA Soers Ab	60/57/53 → 88% 60/20/13 → 22% 60/46/38 → 64% 60/50/43 → 72%
05.03.2013	Klinikum Kullen KA Soers Zu KA Soers Ab	80/76/76 → 95% 81/75/53 → 66% 87/81/81 → 93% 41/30/9 → 20%
27.08.2013	Klinikum Kullen KA Soers Zu KA Soers Ab	60/57/57 → 95% 60/59/59 → 98% 60/57/57 → 95% 60/56/56 → 94%
25.03.2014	KA Soers Zu KA Soers Ab KA Horbach Zu KA Horbach Ab	40/38/38 → 95% 39/38/38 → 97% 40/40/38 → 95% 40/40/40 → 100%
21.04.2015	Klinikum Kullen KA Soers Zu KA Soers Ab KA Horbach Zu KA Horbach Ab	20/20/20 → 100% 20/20/20 → 100% 20/20/20 → 100% 7/7/7 → 100% 11/11/11 → 100% 18/18/18 → 100%

Tabelle 3-2 zeigt exemplarisch die korrigierten KBE-Konzentrationen für die Proben, die die geringsten prozentualen Anteile an als Enterobakterien-identifizierten Isolaten aufwiesen. Wie man erkennen kann, mussten die Werte zwar korrigiert werden, dennoch führte dies nicht zu starken Änderungen der Gesamt-Konzentrationen, so dass die in 3.2.1. dargestellten Werte weiterhin einen aussagekräftigen Eindruck zu den Verhältnissen und Mengen an *Enterobacteriaceae* in den jeweiligen Proben und zu den unterschiedlichen Terminen vermittelten.

Tabelle 3-2 Korrigierte KBE-Konzentrationen an *Enterobacteriaceae* für ausgewählte Proben

Probe	Ursprüngl. Enterob.-Konz.	Korrigierte Enterob.-Konz.
Kullen 18.10.2012	$2,74 \times 10^4$ / ml	$6,03 \times 10^3$ / ml
KA Soers Zulauf 18.10.2012	$1,71 \times 10^6$ /ml	$1,09 \times 10^6$ /ml
Kullen 05.03.2013	$1,33 \times 10^5$ /ml	$8,78 \times 10^4$ /ml
KA Soers Ablauf 05.03.2013	$1,03 \times 10^2$ /ml	$2,10 \times 10^1$ /ml

Durch die Identifizierungsergebnisse mittels MALDI-TOF MS ließ sich neben der Zugehörigkeit zur Familie der *Enterobacteriaceae* auch eine anteilige Verteilung der Spezies in den einzelnen

3 - Ergebnisse

Proben ableiten. Anhand der Ergebnisse, die in Tabelle 3-3 dargestellt sind, zeigte sich, dass die Spezies *E. coli* in nahezu allen untersuchten Proben die am häufigsten vorkommende Spezies darstellte. Einzige Ausnahme war hier die Abwasserprobe aus dem Wohngebiet Kullen vom 21.04.2015. Hier lag *E. cloacae* als dominante Spezies mit 65% vor, gefolgt von *E. coli* mit 35%. In den übrigen untersuchten Abwasserproben erstreckten sich die prozentualen Anteile der dominanten Spezies *E. coli* von 44% bis zu 100% je nach Probe und Datum der Beprobung. Während *E. coli* in allen Proben nachgewiesen werden konnte, ergab sich für die übrigen Vertreter aus der Familie der *Enterobacteriaceae* keine kontinuierliche und einheitliche Verteilung.

Tabelle 3-3 Prozentuale Verteilung der *Enterobacteriaceae*-Spezies in den untersuchten Proben

Probentermin	Probenort	Enterobakterienverteilung
18.10.2012	Klinikum Ablauf	96% <i>E. coli</i> 4% <i>S. marcescens</i>
	Kullen	92% <i>E. coli</i> 8% <i>E. cloacae</i>
	KA Soers Zulauf	56% <i>E. coli</i> 23% <i>K. pneumoniae</i> 13% <i>C. freundii</i> 8% sonstige
	KA Soers Ablauf	100% <i>E. coli</i>
05.03.2013	Klinikum Ablauf	76% <i>E. coli</i> 22% <i>K. pneumoniae</i> 2% <i>E. cloacae</i>
	Kullen	100% <i>E. coli</i>
	KA Soers Zulauf	100% <i>E. coli</i>
	KA Soers Ablauf	44% <i>E. coli</i> 44% <i>H. alvei</i> 12% <i>K. pneumoniae</i>
27.08.2013	Klinikum Ablauf	86% <i>E. coli</i> 11% <i>K. pneumoniae</i> 3% sonstige Spezies
	Kullen	59% <i>E. coli</i> 32% <i>K. pneumoniae</i> 8% <i>C. freundii</i> 1% sonstige
	KA Soers Zulauf	96% <i>E. coli</i> 4% <i>E. cloacae</i>
	KA Soers Ablauf	100% <i>E. coli</i>
25.03.2014	KA Soers Zulauf	100% <i>E. coli</i>
	KA Soers Ablauf	100% <i>E. coli</i>
	KA Horbach Zulauf	100% <i>E. coli</i>
	KA Horbach Ablauf	98% <i>E. coli</i> 2% <i>K. pneumoniae</i>
21.04.2015	Klinikum Ablauf	100% <i>E. coli</i>
	Kullen	65% <i>Enterobacter</i> sp. 35% <i>E. coli</i>
	KA Soers Zulauf	85 % <i>E. coli</i> 10% <i>K. pneumoniae</i> 5% <i>E. cloacae</i>
	KA Soers Ablauf	100% <i>E. coli</i>
	KA Horbach Zulauf	100% <i>E. coli</i>
	KA Horbach Ablauf	100% <i>E.coli</i>

Verschiedene Spezies und vor allem unterschiedliche prozentuale Anteile konnten in den unterschiedlichen Proben nachgewiesen werden. *K. pneumoniae* stellte dabei noch den größten Anteil der übrigen Enterobakterien mit Prozentzahlen von bis zu 32% dar. Weitere Arten wie *C. freundii*, *S. marcescens* und *E. cloacae* traten dagegen mit wenigen Ausnahmen (siehe 18.10.2012) seltener auf. Die prozentualen Anteile unterschieden sich dabei zwischen den verschiedenen Abwasserquellen und den unterschiedlichen Zeitpunkten deutlich, so dass mit Ausnahme der Konstante *E. coli* keine kontinuierliche bakterielle Zusammensetzung und anteilige Speziesverteilung der *Enterobacteriaceae* der verschiedenen Abwasserquellen beobachtet werden konnte.

3.2.3. Mikrobiologische Bestimmung der Konzentrationen an ESBL-produzierenden Bakterien in den untersuchten Abwasserproben

Die Konzentrationen an ESBL-produzierenden Bakterien in den verschiedenen Abwasserproben wurden über das Selektivmedium chromID™ ESBL bestimmt. Eine Unterscheidung zwischen ESBL-*E. coli* (violette KBE) und anderen ESBL-Enterobakterien der KESC-Gruppe (grüne KBE) wurde ebenfalls durchgeführt.

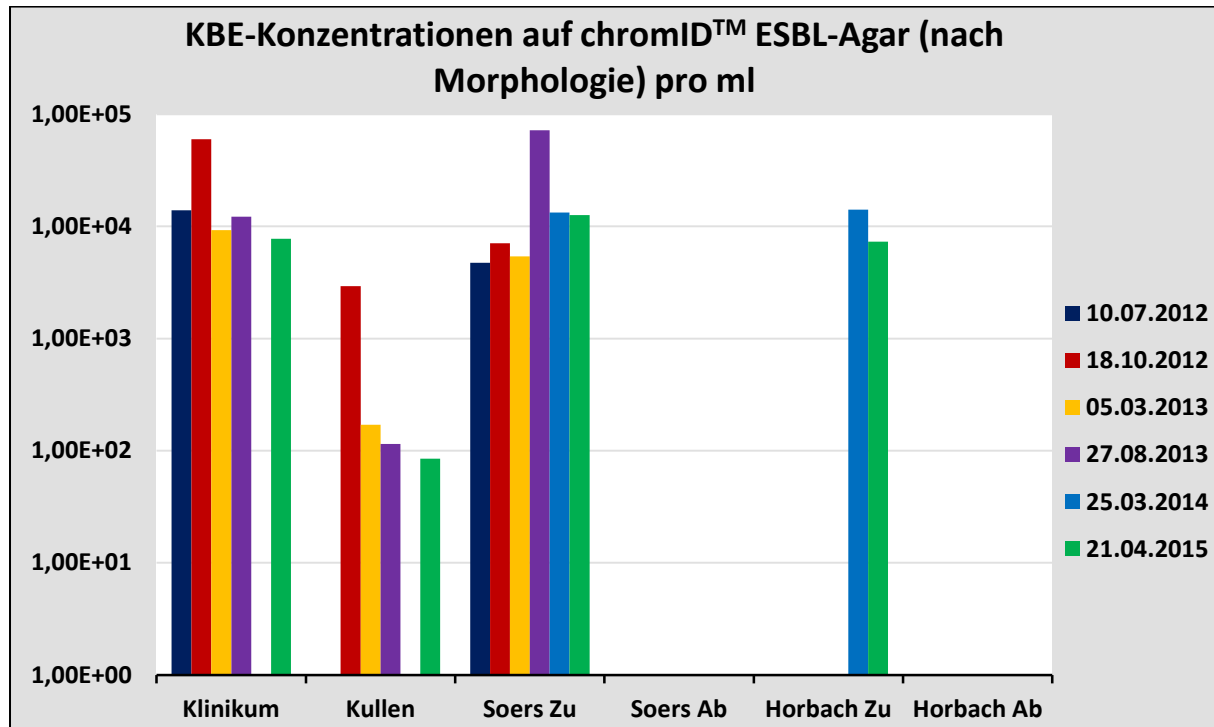


Abbildung 3-4 KBE auf chromID™ ESBL-Agar vor der Identifizierung

Betrachtet man die Werte in Abbildung 3-4 fällt zunächst auf, dass nicht in allen Abwasserproben ESBL-verdächtige Kolonien detektiert werden konnten. Dies galt für die beiden Kläranlagenabläufe, in denen die KBE-Konzentrationen zu jedem Zeitpunkt in 1ml Probenmaterial unter der Nachweisgrenze lagen während Wachstum von Gesamt-*Enterobacteriaceae* ohne Antibiotika-Selektionsdruck (siehe Lactose-TTC-Agar) auch in diesen Ablaufsproben nachgewiesen werden konnte. Auch die ESBL-Selektiv-Anreicherungen wiesen keinerlei verdächtiges Wachstum auf, so dass weder quantitativ noch qualitativ mögliche ESBL-Produzenten nachgewiesen werden konnten.

In den Abwässern des Klinikums Aachen konnten dagegen zu allen Beprobungszeitpunkten Wachstum von potentiellen ESBL-Enterobakterien detektiert und entsprechende Konzentration bestimmt werden. Die Werte schwankten dabei zwischen 9×10^3 KBE/ml im März 2013 und 6×10^4 KBE/ml im Oktober 2012. Durchschnittlich ergaben sich Konzentrationen von circa 2×10^4 KBE/ml. Vergleicht man diese Konzentrationen mit denen der Gesamt-*Enterobacteriaceae* aus Abschnitt 3.3.1. fällt auf, dass die Mengen an charakteristischen KBE von ESBL-produzierenden Enterobakterien zu jedem Zeitpunkt lediglich 1 bis 2 Zehnerpotenzen unter der Gesamtmenge an *Enterobacteriaceae* lagen und somit leicht signifikante Unterschiede auszumachen waren ($p=0,0421$).

Die Konzentrationen an potentiell ESBL-produzierenden Enterobakterien in den Abwasserproben des Wohngebiets Kullen lagen im Bereich von 1×10^2 KBE/ml. Eine deutliche Ausnahme stellte die Probe vom 18.10.2012 dar. Hier wurde eine Konzentration von $2,93 \times 10^3$ KBE/ml errechnet. Im Vergleich zu den Werten des Uniklinikums Aachen, wiesen aber alle Proben eine deutlich geringere Menge an vermeintlichen ESBL-Produzenten auf. Die Werte lagen dabei immer mindestens 1 bis 2 Zehnerpotenzen unter denen des Uniklinikums; dies galt auch für die Probe vom 18.10.2012. Eine statistisch signifikante geringere Menge an ESBL-Produzenten konnte somit gezeigt werden ($p < 0,05$, siehe auch Tabelle 9-11). Ein Vergleich zu den Gesamt-Enterobakterien-Konzentrationen (Lactose-TTC-Agar) zeigte ebenfalls, dass die jeweiligen Konzentrationen um 1 bis 4 Zehnerpotenzen geringer waren. Die ermittelten Konzentrationen für das Wohngebiet Kullen lagen also zum einen deutlich unterhalb derer für das Uniklinikum und zum anderen noch deutlicher unter den Konzentrationen der Gesamt-*Enterobacteriaceae* für diesen Probenort ($p = 0,0239$). Dennoch bleibt festzuhalten, dass auch im häuslichen Abwasser ESBL-produzierende Bakterien nachzuweisen waren.

Während im Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers auch nach einer selektiven Anreicherung keinerlei ESBL-KBE kultiviert werden konnten, zeigten sich für den entsprechenden Zulauf hohe Konzentrationen zu allen Zeitpunkten. Die Werte schwankten dabei zwischen $4,72 \times 10^3$ KBE/ml im Juli 2012 und $7,21 \times 10^4$ KBE/ml im August 2013. Die übrigen Werte lagen im Bereich von $5,41 \times 10^3$ bis $1,33 \times 10^4$ KBE/ml. Vergleicht man die ermittelten Konzentrationen an potentiellen ESBL-Produzenten mit den KBE-Werten vom Lactose-TTC-Agar ergaben sich signifikante Unterschiede von 1,5 bis 3 Zehnerpotenzen mit leichteren Schwankungen zwischen den verschiedenen Beprobungsterminen ($p < 0,05$, siehe auch Tabelle 9-11 im Anhang). Interessant ist auch der Vergleich zu den ESBL-Konzentrationen des Klinikumsabwassers: Im Juli 2012, Oktober 2012 und März 2013 lagen die Konzentrationen der KA Aachen-Soers teilweise deutlich, wenn auch nicht signifikant ($p > 0,05$) unter denen des Uniklinikums (beispielsweise 1 Zehnerpotenz im Oktober 2012). Im August 2013 und April 2015 hingegen wies der Kläranlagen-Einlauf höhere Konzentrationen als der Ablauf des Klinikums auf. Im Allgemeinen konnte aber festgehalten werden, dass die Werte zwar zu den jeweiligen Zeitpunkten leicht voneinander abwichen, aber dennoch vergleichbare Konzentrationen im Klinikumsablauf und Kläranlagen-Zulauf (Aachen-Soers) detektiert werden konnten. Ein anderes Bild zeigte sich für den Vergleich zum Wohngebiet Kullen. Mit Ausnahme der Probennahme vom 18.10.2012 (hier waren vergleichbare Konzentrationen nachweisbar) lagen alle ESBL-Mengen zwar nur tendenziell unter denen, die im Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers nachgewiesen werden konnten ($p = 0,05$). Es ergaben sich aber dennoch Differenzen zwischen 1,5 (März 2013) und 2,5 Zehnerpotenzen (August 2013) und somit höhere Konzentrationen im Zulauf der Kläranlage Soers. Für den Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach ergaben sich ESBL-KBE-Konzentrationen von $1,41 \times 10^4$ KBE/ml im März 2014 und $7,28 \times 10^3$ KBE/ml im April 2015. Die Konzentrationen waren untereinander vergleichbar. Auch der Vergleich beider Kläranlagen-Zuläufe zeigte, dass diese sich in Bezug auf die Menge an potentiellen ESBL-Produzenten nur geringfügig voneinander unterschieden ($p > 0,05$). Die Gesamt-*Enterobacteriaceae*-Konzentrationen und ESBL-Konzentrationen der KA Aachen-Horbach wiesen ähnlich wie in der KA Aachen-Soers eine tendenzielle Differenz von 1,5 bis 2 Zehnerpotenzen auf ($p > 0,05$) (Abbildung 9-14 im Anhang). Da die detek-

tierten Werte der KA Aachen-Horbach also vergleichbar mit denen der KA Aachen-Soers waren, konnten auch die Vergleiche zum Wohngebiet Kullen und dem Uniklinikum entsprechend für die Kläranlage in Horbach übernommen werden.

Zusammenfassend ließ sich also festhalten, dass die Konzentrationen charakteristischer ESBL-Kolonien der jeweiligen Beprobungsorte leichten Schwankungen unterlagen, während die Menge an potentiellen ESBL-Produzenten in den beiden Abläufen der Kläranlagen unter der Nachweisgrenze lag und auch nach Anreicherungen keinerlei ESBL-Kolonien kultiviert werden konnten. Die Abwässer des Uniklinikums wiesen jederzeit signifikant höhere Konzentrationen an ESBL-produzierenden Enterobakterien-Kolonien im Vergleich zu den jeweiligen Abwasserproben aus dem Wohngebiet Kullen ($p < 0,05$). Höchste Konzentrationen an verdächtigen ESBL-KBE wurden in den Zuläufen der beiden Kläranlagen gefunden, dennoch waren die Konzentrationen des Uniklinikums vergleichbar und nicht wesentlich geringer. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass sich die dargestellten Ergebnisse auf die ausgezählten charakteristischen Koloniemorphologien bezogen. Ob diese Werte tatsächlich den Konzentrationen an ESBL-Bildnern entsprachen oder ob die Werte nach den Identifizierungsergebnissen bereinigt werden mussten, wird in den folgenden Abschnitten geklärt.

3.2.4. Speziesverteilung der ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* anhand der Koloniemorphologien auf chromID™ ESBL-Agar

Der chromID™ ESBL-Agar ist durch seine spezielle chromogene Zusammensetzung in der Lage zwischen ESBL-bildenden *E.coli* (violette KBE) und anderen ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* der KESC-Gruppe (grüne KBE) zu unterscheiden. Daher sind im Folgenden die Speziesverteilungen der jeweiligen Probenorte zu den entsprechenden Terminen dargestellt (siehe Abbildungen 3-5 bis 3-8). Hier wurde zunächst nur die Koloniemorphologie berücksichtigt ohne die jeweiligen Identifizierungsergebnisse miteinzubeziehen.

Im Ablauf des Klinikums (Abbildung 3-5) schwankten die jeweiligen Morphologien von Probe zu Probe. Während im Oktober 2012 45%, im April 2015 52% und im März 2013 sogar 95% aller gezählten Kolonien eine violette Färbung aufwiesen und somit als ESBL-*E. coli* anzusehen waren, zeigten im Juli 2012 nur ungefähr 14% und im August 2013 nur knapp über 20% der gezählten Kolonien eine entsprechende Färbung. Im Wohngebiet Kullen (Abbildung 3-6) waren, basierend auf der Koloniemorphologie, im April 2015 lediglich ungefähr 12% ESBL-produzierende *E. coli*-Kolonien nachzuweisen, während im März 2013 etwas mehr als 53%, im Oktober über 75% und im August 2013 sogar 100% ESBL-*E. coli* gezählt werden konnten. Auch im Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers traten teils starke Schwankungen auf (Abbildung 3-7). Während im Juli circa 56% aller gezählten KBE eine violette Färbung aufwiesen, war es im März nur unter 1% aller charakteristischen Kolonien. Im März 2013, August 2014 sowie im April 2015 lagen die prozentualen Anteile für potentielle ESBL-*E. coli* jeweils unter 10%. Stärkere Schwankungen zeigten sich auch in den beiden Zulaufproben der Kläranlage Aachen-Horbach (Abbildung 3-8). Im März 2014 waren es hier nahezu 78% und im April lediglich circa 11% aller Kolonien, die eine für das Medium typische violette Färbung aufwiesen.

Allgemein konnte hier also festgehalten werden, dass die prozentualen Verteilungen zwar von Termin zu Termin innerhalb des jeweiligen Probenortes schwanken, es ließ sich aber dennoch

3 - Ergebnisse

der Trend erkennen, dass die Spezies *E. coli* (mit möglicher ESBL-Produktion) in solchen Abwässern stärker vertreten war, die aus rein-humanen Quellen stammten (Klinikum und Wohngebiet). Auch in Sammel-Abwässern (siehe KA Aachen-Soers) wurden potentielle ESBL-*E. coli* nachgewiesen. Die prozentualen Anteile an der Gesamtmenge von ESBL-KBE lagen aber zu meist unter denen der häuslichen Abwasserquellen.

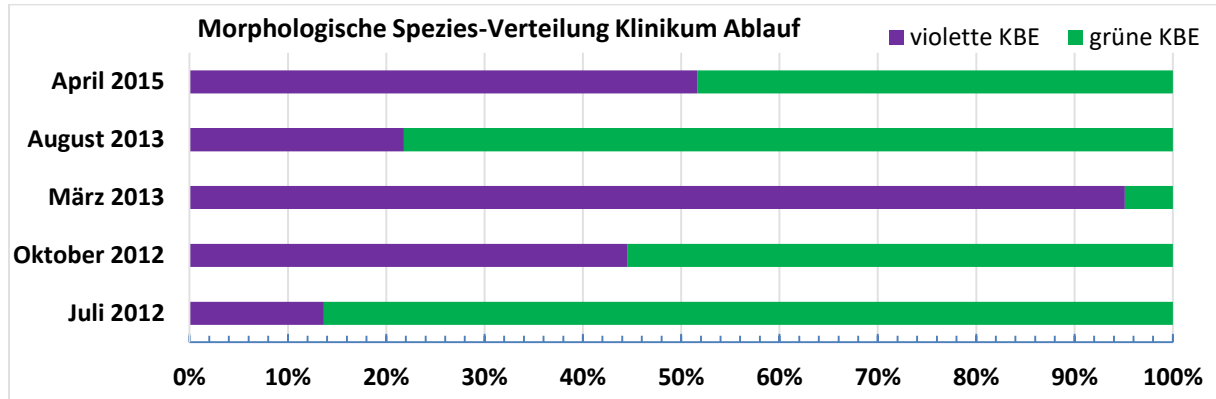


Abbildung 3-5 Morphologische Speziesverteilung im Ablauf des Klinikums

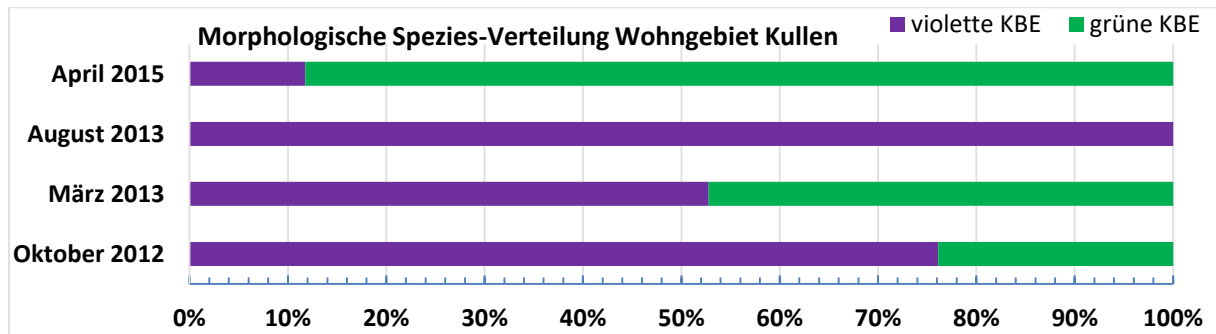


Abbildung 3-6 Morphologische Speziesverteilung im Abwasser des Wohngebiets Kullen

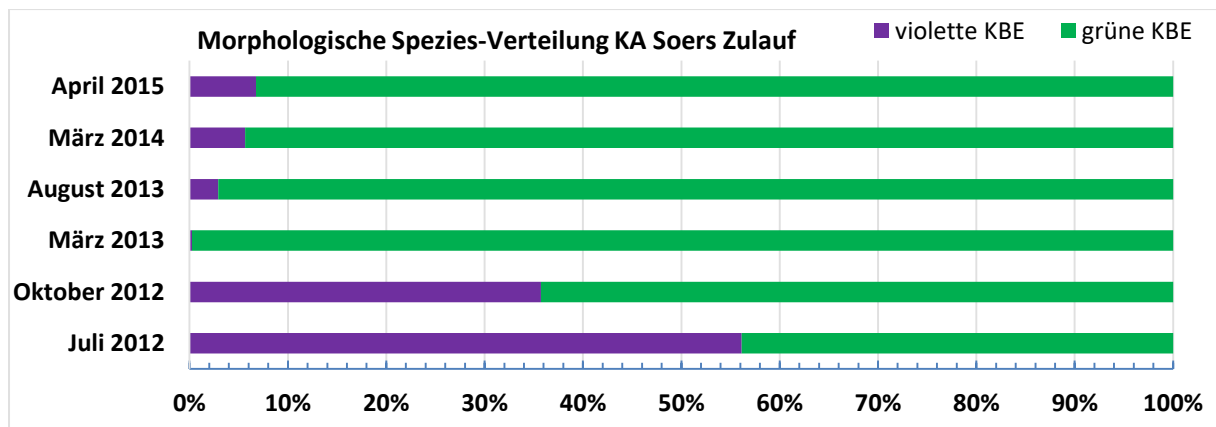


Abbildung 3-7 Morphologische Speziesverteilung im Zulauf der KA Aachen-Soers

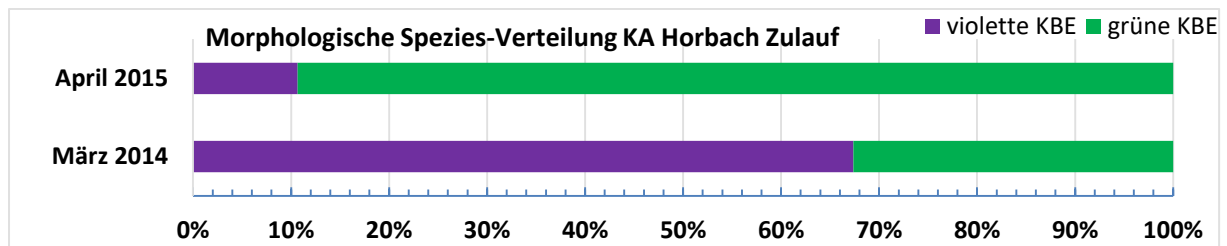


Abbildung 3-8 Morphologische Speziesverteilung im Zulauf der KA Aachen-Horbach

3.2.5. Konzentrationen an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* und Speziesverteilung unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse mittels MALDI-TOF MS

Die Kulturmorphologien auf dem chromID™ ESBL-Agar sind lediglich ein erster Hinweis auf die Anwesenheit von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae*. Daher wurden über den gesamten Beprobungszeitraum 835 Kolonien von diesem Medium isoliert, von diesen konnten 779 (entspricht 93,3% der Gesamtanzahl) eindeutig identifiziert werden und wiederum 668 Isolate der Familie der *Enterobacteriaceae* zugeordnet werden, was einem prozentualen Anteil von 86% der identifizierbaren Isolate entsprach. Insgesamt konnten also bei einem Großteil der Isolate die Zugehörigkeit zur Familie der Enterobakterien bestätigt werden, so dass sich das chromogene Medium als geeignet für die Untersuchungszwecke dieser Arbeit erwies.

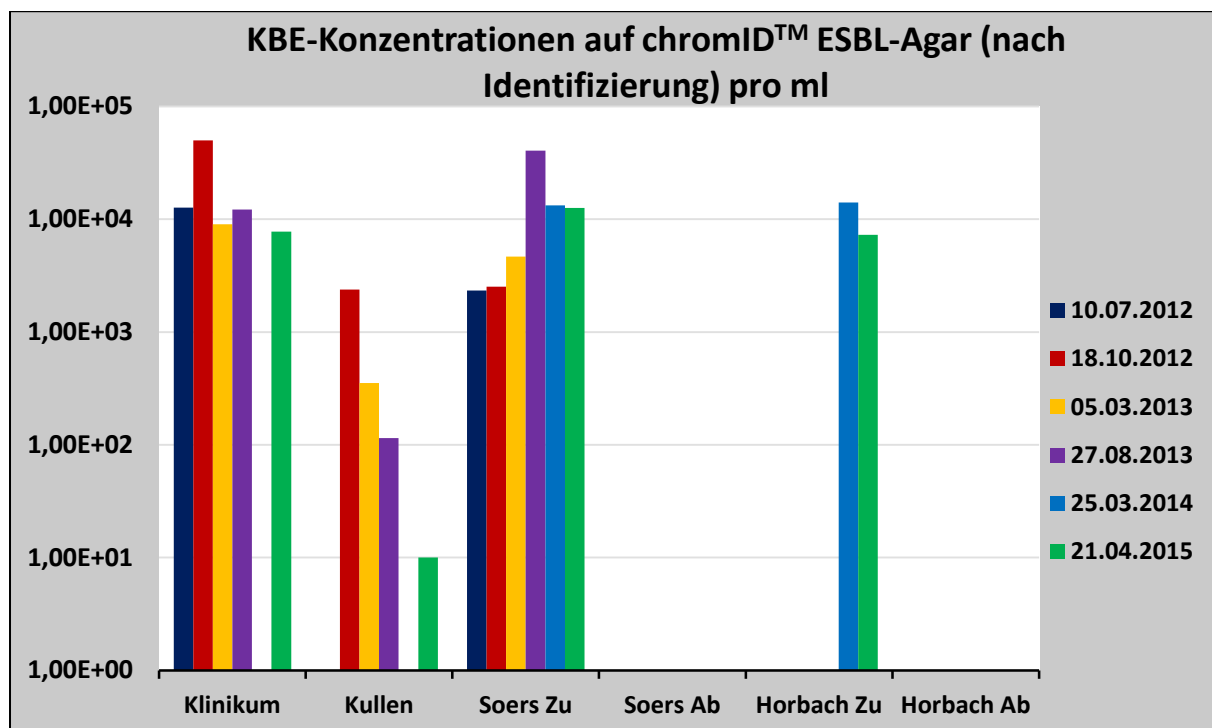


Abbildung 3-9 KBE-Konzentration auf chromID™ ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Für einige Abwasserproben wurden die KBE-Konzentrationen unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse allerdings angeglichen, da der prozentuale Anteil an als Enterobakterien identifizierten Isolate relativ gering gewesen ist. Dies betraf vor allem das Probenmaterial des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers der ersten vier Probennahmen, des Wohngebiets Kullen im Oktober 2012 und April 2015 sowie des Klinikums am 18.10.2012. Die Problematik bestand hier in der Identifizierung der isolierten grünen Kolonien. Während violette KBE zu nahezu 100% als *E.coli* identifiziert wurden und somit ihrer Koloniefärbung entsprachen, konnten viele der grünen Kolonien zwar identifiziert werden, allerdings handelte es sich dabei nicht um Enterobakterien, sondern um andere Mikroorganismen, die ebenfalls eine grüne Färbung aufwiesen. Überwiegend wurden Spezies der Gattung *Aeromonas*, *Acinetobacter* und *Stenotrophomonas* identifiziert (siehe auch Abbildungen 9-3 und 9-4 im Anhang). Wie man anhand von Abbildung 3-9 erkennen kann, änderten sich dadurch zwar die Konzentrationen, die Größenordnungen blieben aber im Vergleich zur bloßen Quantifizierung der Koloniemorphologie unverändert. Tabelle 3-4 zeigt, dass die stärksten Angleichungen der ESBL-Konzentrationen nach Identifizierung die Abwasserproben des Zulaufs der KA Aachen-Soers betraf: So

3 - Ergebnisse

konnten beispielsweise im Juli 2012 lediglich 10% aller grünen Kolonien tatsächlich als *Enterobacteriaceae* identifiziert werden, im Oktober desselben Jahres wurden sogar alle Isolate anderen Spezies zugeordnet (detaillierte Identifizierungsergebnisse siehe Tabelle 9-13 im Anhang).

Tabelle 3-4 Korrigierte KBE-Konzentrationen auf chromID ESBL-Agar

Ort	Datum	Morpholog. KBE-Konz. pro ml	Ident. KBE-Konz. pro ml
KA Aachen-Soers	10.07.2012	$4,73 \times 10^3$	$2,33 \times 10^3$
	18.10.2012	$7,08 \times 10^3$	$2,53 \times 10^3$
	05.03.2013	$5,41 \times 10^3$	$4,65 \times 10^3$
	27.08.2013	$7,21 \times 10^4$	$4,06 \times 10^4$
Kullen	18.10.2012	$2,93 \times 10^3$	$2,38 \times 10^3$
	21.04.2015	$8,50 \times 10^1$	$1,00 \times 10^1$
Klinikum	18.10.2012	$5,97 \times 10^4$	$5,01 \times 10^4$

Während also unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse leichte Änderungen in den Gesamtkonzentrationen an ESBL-produzierenden Enterobakterien ergaben, sich die jeweiligen Größenordnungen aber nicht verschoben, zeigte sich für die Speziesverteilung in den einzelnen Proben ein anderes Bild: Es ergaben sich teilweise deutliche Verschiebungen in der prozentualen Verteilung zwischen ESBL-*E. coli* und ESBL-KESC Isolat. Die Verschiebung vollzog sich dabei immer in Richtung zu *E. coli*. Die in 3.2.5. beschriebenen Trends zur prozentualen Verteilung zwischen ESBL-*E. coli* und ESBL-Vertretern aus der KESC-Gruppe ließen sich dennoch teilweise auch unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse wiederfinden.

Allgemein war daher festzuhalten, dass die prozentuale Speziesverteilung innerhalb aller Probenorte während des gesamten Beprobungszeitraums schwankte und sich keine einheitliche Verteilung erkennen ließ. Allerdings konnte man auch nach der Identifizierung entsprechender charakteristischer Isolate feststellen, dass die Spezies *E. coli* vor allem in den Abläufen des Klinikums und des Wohngebiet Kullen stärker vertreten war als in den Zuläufen der beiden Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach. In drei Abwasserproben des Klinikums lag der prozentuale Anteil bei deutlich über 50% aller als *Enterobacteriaceae* identifizierten Isolate, im Wohngebiet Kullen bei drei von vier Proben. Diese Proben wiesen sogar *E. coli*-Anteile von nahezu 100% aller identifizierten Isolate auf. Die prozentuale Verteilung in der Kläranlage unterlag stärkeren Schwankungen. Während in der KA Soers zwei Abwasserproben Anteile von über 90% an *E. coli* zeigten, lagen die Werte der übrigen drei Abwasserproben deutlich unter 8% aller identifizierten Isolate. Auch wenn der Zulauf der KA Horbach nur zweimal beprobt wurde, zeigten sich auch hier ähnlich starke Schwankungen in der Zusammensetzung: die Abwasserprobe vom 25.03.2014 wies eine Verteilung von 11% *E. coli* zu 89% KESC-Vertreter auf, im April 2015 zeigten sich prozentuale Anteile von 67% *E. coli* zu 33% übriger Enterobakterien (graphische Darstellung der Verteilung zwischen *E. coli* und Vertretern der KESC-Gruppe anhand der Identifizierungsergebnisse siehe Abbildungen 9-8 bis 9-11 im Anhang).

3.2.6. Speziesverteilung innerhalb der KESC-Gruppe anhand der Identifizierungsergebnissen mittels MALDI-TOF MS

Eine Verteilung der Gattungen innerhalb der KESC-Gruppe war allein anhand der Koloniemorphologie nicht möglich, da sich die grünen Kolonien auf dem chromID™ ESBL-Agar nicht deutlich genug voneinander unterscheiden haben. Durch die Identifizierung mittels MALDI-TOF MS war dies hingegen für einige Abwasserproben möglich.

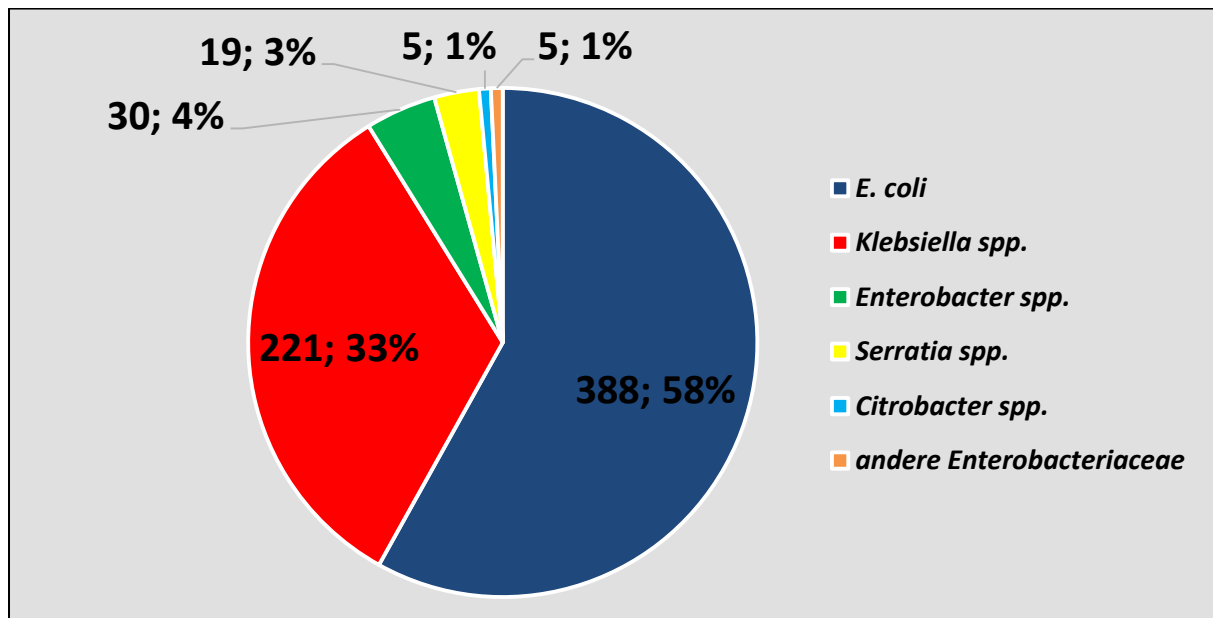


Abbildung 3-10 Gattungs- und Speziesverteilung der Isolate vom chromID™ ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Wie man anhand von Abbildung 3-10 erkennen kann, konnte der Großteil aller identifizierten Isolate (violette und grüne Kolonie-Färbung) als *E. coli* identifiziert werden (58% aller Isolate von chromID™ ESBL-Agar). In der Übersicht zeigt sich außerdem, dass der größte Anteil an grünen Kolonien und entsprechenden Isolaten der Gattung *Klebsiella* zugeordnet werden konnte (33%). Vier Prozent entfielen auf die Gattung *Enterobacter* und jeweils drei auf *Serratia spp.* bzw. ein Prozent auf *Citrobacter spp.*. Vergleicht man diese prozentuale Verteilung mit der Gesamtmenge aller identifizierten *Enterobacteriaceae*, die vom Lactose-TTC-Agar isoliert wurden, zeigte sich eine ähnliche Aufteilung: Auch hier stellte die Spezies *E. coli* den größten Anteil mit über 84%, gefolgt von *Klebsiella spp.* mit elf%, *Enterobacter*-Spezies mit 2 Prozent und *Citrobacter*-Spezies mit 1 Prozent aller identifizierten Isolate. Spezies der Gattung *Serratia* konnten hingegen nur sehr selten (unter 1%) identifiziert werden. Festzuhalten blieb, dass *Klebsiella spp.* einen größeren Anteil auf dem ESBL-Selektivmedium darstellte (33% im Vergleich zu 11% auf Lactose-TTC-Agar) und dass die Spezies *E. coli* zwar weiterhin die dominante Spezies auf beiden Medien gewesen ist, sich der prozentuale Anteil aber von 84% (Lactose-TTC-Agar) auf 54% (chromID™ ESBL-Agar) reduziert hat. Andere *Enterobacteriaceae*-Gattungen zeigten dagegen vergleichbare prozentuale Anteile an der Gesamtmenge der identifizierten Isolate auf beiden Medien.

Die anteilige Speziesverteilung innerhalb der KESC-Gruppe bezogen auf die untersuchten Probenahmeorte wird in Tabelle 3-5 aufgeführt. Es zeigte sich, dass die Spezies *K. pneumoniae*

3 - Ergebnisse

für alle Beprobungsorte den weitaus größten Anteil an identifizierten Isolat mit grüner Kolonimorphologie darstellte.

Tabelle 3-5 Prozentuale Verteilung der identifizierten *Enterobacteriaceae*-Isolate aus der KESC-Gruppe nach Probenort

Ort	Gesamtmenge	Spezies	Menge absolut	Menge (%)
Klinikum Ablauf	111	<i>K. pneumoniae</i>	72	64,9%
		<i>S. marcescens</i>	19	17,1%
		<i>E. cloacae</i>	14	12,6%
		<i>C. freundii</i>	4	3,6%
		<i>R. ornithinolytica</i>	2	1,8%
Kullen	44	<i>K. pneumoniae</i>	35	79,5%
		<i>E. cloacae</i>	8	18,2%
		<i>R. ornithinolytica</i>	1	2,3%
KA Soers Zulauf	94	<i>K. pneumoniae</i>	83	88,3%
		<i>E. cloacae</i>	8	8,5%
		<i>M. morganii</i>	2	2,1%
		<i>R. ornithinolytica</i>	1	1,1%
KA Horb. Zulauf	30	<i>K. pneumoniae</i>	30	100%

Für das Uniklinikum Aachen ergab sich ein Anteil von 64,9% und für das Wohngebiet 79,5%. In den Kläranlagenzuläufen zeigten sich noch höhere prozentuale Anteile: In der KA Aachen-Soers konnten 88,3% aller Isolate und in der KA Aachen-Horbach sogar 100% aller entsprechender Isolate als *K. pneumoniae* identifiziert werden. Für andere *Enterobacteriaceae*-Spezies ergaben sich je nach Abwasserquelle unterschiedliche prozentuale Anteile. Lediglich im Ablauf des Uniklinikums konnte *S. marcescens* nachgewiesen werden und stellte mit 17,1% den zweithäufigsten Vertreter der KESC-Gruppe. *E. cloacae* (12,6%), *C. freundii* (3,6%) (auch diese Art konnte nur im Ablauf des Klinikums isoliert werden) und *R. ornithinolytica* (1,8%) wurden weniger häufig identifiziert. In den Abwasserproben des Wohngebiets und der KA Aachen-Soers wurde die Spezies *E. cloacae* (18,2% bzw. 8,5%) als zweithäufigste Spezies nachgewiesen. *R. ornithinolytica*-Isolate konnten auch in diesen Abwässern identifiziert werden. Die prozentualen Anteile lagen bei 2,3% (Kullen) und 1,1% (KA Aachen-Soers). Darüber hinaus konnte im Zulauf der Kläranlage auch die Art *M. morganii* mit 2,1% nachgewiesen werden, die allerdings wie die Spezies *R. ornithinolytica* nicht zur KESC-Gruppe zählen. Es zeigte sich also, dass das klinische Abwasser die höchste Vielfalt an Bakterien aus der Familie der *Enterobacteriaceae* aufwies. Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass auch andere Enterobakterien-Spezies auf dem Selektivmedium wachsen konnten (*R. ornithinolytica* und *M. morganii*) und ebenfalls eine charakteristische Kolonimorphologie, die für die Zugehörigkeit zur KESC-Gruppe sprach, aufwiesen.

Der Vergleich der Identifizierungs-basierten Speziesnachweise auf dem chromogenen Selektivmedium und dem Medium Lactose-TTC zeigten hohe Übereinstimmungen. Allerdings ließ sich dies nicht für die Speziesverteilung bestätigen. Während sich in Bezug auf potentielle ESBL-Produzenten eine konstante prozentuale Verteilung erkennen ließ, unterlag die Speziesverteilung innerhalb der *Enterobacteriaceae* auf Lactose-TTC-Agar stärkeren Schwankungen (siehe Abschnitt 3.2.3.). Gemeinsamkeiten ergaben sich in Bezug auf *E. coli* (häufigste identifizierte Spezies) und *K. pneumoniae* (zweithäufigste Art). Auch konnte die Art *S. marcescens* auf beiden Selektiv-Medien ausschließlich in den Abwasserproben des Uniklinikums nachgewiesen werden, während *C. freundii*, das über das ESBL-Screening-Medium lediglich im Ablauf

des Uniklinikums detektiert werden konnte, über das Lactose-TTC-Medium auch in anderen Abwasserproben nachweisbar war.

Es bleibt also festzuhalten, dass es auf dem chromID™ ESBL-Agar und dem so angestrebten kulturellen Nachweis von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* zu einer Verschiebung der Speziesverteilung kam. Die Morphologie als alleiniges Differenzierungsmerkmal war bei den untersuchten Abwasserproben sowohl auf dem Lactose-TTC-Agar als auch auf dem chromogenen Selektivmedium (hier vor allem für grün-gefärbte KBE) nicht ausreichend, so dass eine weitergehende Identifizierung durchgeführt werden musste, um eine konkrete Aussage über die Spezieskonzentrationen auf den jeweiligen Medien treffen zu können. Die Konzentrationen auf dem chromID™ ESBL-Agar wurden zwar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse betrachtet und errechnet. Dennoch musste eine weiterführende Resistenztestung durchgeführt werden, um die als *Enterobacteriaceae* identifizierten Isolate auch als ESBL-Bildner und somit die dargestellten KBE-Konzentrationen abschließend zu bestätigen.

3.2.7. Phänotypische Resistenz-Testung und -Bestätigung der identifizierten *Enterobacteriaceae* vom Lactose-TTC-Agar und chromID™ ESBL-Medium

3.2.7.1. Phänotypische Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate mittels Agardiffusionstest

Alle Isolate, die vom Lactose-TTC-Agar gewonnen und eindeutig als Vertreter der *Enterobacteriaceae* identifiziert worden sind, wurden auf ihre Resistenzlage untersucht. Es wurde somit analysiert, ob auch ohne vorherigen Antibiotika-Selektionsdruck β -Lactamase-produzierende *Enterobacteriaceae* aus Abwasserproben isoliert werden konnten und wie hoch der prozentuale Anteil solcher Isolate in den jeweiligen Abwasserproben war. Des Weiteren konnte so überprüft werden, ob es zu unterschiedlichen Verteilungen der jeweiligen Resistenztypen je nach Ort und/oder Datum der Probennahme kam. Von den knapp 1000 Isolaten konnten 164 Isolate als β -Lactamase-Produzenten bestätigt werden. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von circa 16,4%. Es zeigte sich also, dass resistente Isolate auch ohne Antibiotika-Selektionsdruck gefunden werden konnten. Der prozentuale Anteil für die untersuchten Abwasserquellen wird im Folgenden genauer betrachtet.

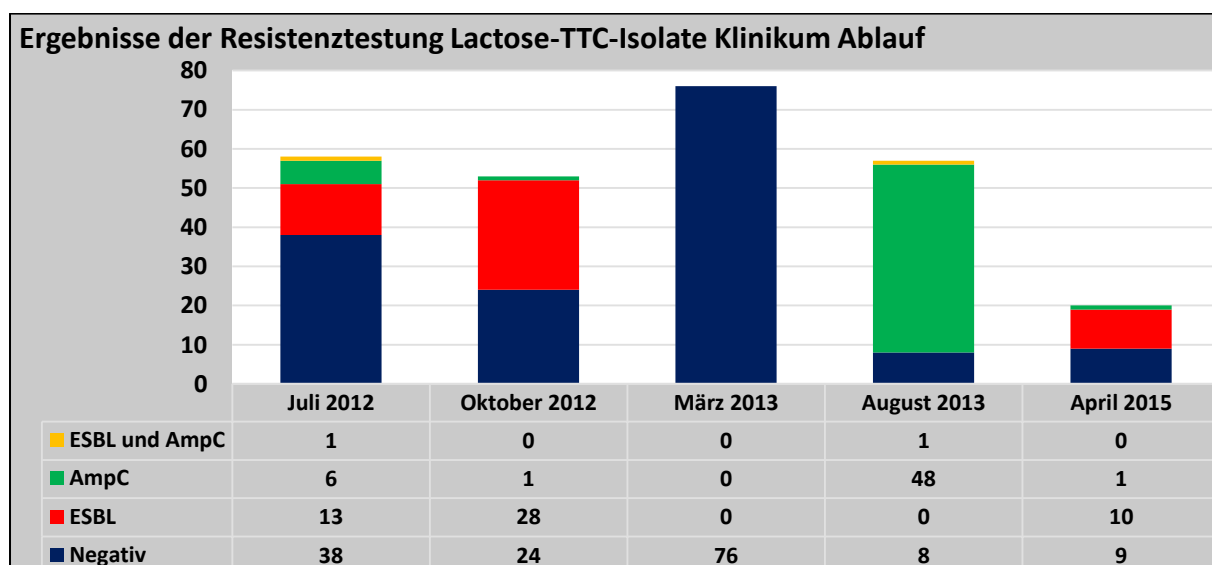


Abbildung 3-11 Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate vom Ablauf des Klinikum nach Agardiffusionstest

3 - Ergebnisse

Wie man anhand von Abbildung 3-11 erkennen kann, konnten mit Ausnahme der Abwasserprobe vom 05.03.2013 in allen analysierten Abwasserproben des Klinikumablaufs resistente Isolate nachgewiesen werden. Der prozentuale Anteil schwankte dabei zwischen den einzelnen Terminen. Während im Juli 2012 knapp 35% (20 von 58) aller getesteten Bakterien vom Lactose-TTC-Agar eine β -Lactamase-Aktivität aufwiesen, waren es im Oktober über 54% (29 von 58) und im August 2013 sogar 84% (49 von 57) aller Isolate, die über den Agardiffusionstest als resistent eingestuft werden konnten. In der Abwasserprobe des Klinikums vom April 2015 waren es wiederum 55% (11 von 20) aller Lactose-TTC-Isolate, die eine Resistenz aufwiesen. Die Verteilung der detektierten Resistenzmechanismen war dabei von Datum zu Datum unterschiedlich. Dennoch ließ sich erkennen, dass die ESBL-Aktivität gegen β -Lactam-Antibiotika der häufigste Resistenztyp (rote und gelbe Teilbalken) war: Dies galt für die Abwasserproben von Juli 2012, Oktober 2012 und April 2015. Lediglich in der Probe vom August 2013 stellte eine AmpC-vermittelte Cephalosporin-Resistenz den überwiegenden Anteil der vorliegenden Resistenztypen dar. Es konnte hier nur ein Isolat mit ESBL- und AmpC-Aktivität nachgewiesen werden. In allen anderen Proben (mit Ausnahme vom März 2013; hier konnten keinerlei resistente Isolate gefunden werden) stellten Enterobakterien mit AmpC- β -Lactamase oder der Kombination aus beiden Resistenzmechanismen nur einen geringen Anteil der resistenten Isolate.

Ein anderes Bild ergab sich für die Abwasserproben vom Wohngebiet Kullen (siehe Abbildung 3-12). Hier lagen die prozentualen Anteile an resistenten Isolat deutlich unter denen, die für die Abwasserproben des Uniklinikums Aachen detektiert werden konnten. Die Werte schwankten zwischen 6% (1 von 15) im Oktober 2012, 19% (10 von 52) im August 2013 und knapp 20% (11 von 58) im März 2013. In der Abwasserprobe vom April 2015 konnten dagegen keinerlei β -Lactam-resistente *Enterobacteriaceae*-Isolate nachgewiesen werden. Während in den Proben vom Oktober 2012 und März 2013 ausschließlich Isolate gefunden wurden, die eine ESBL-Aktivität aufwiesen, waren es im August 2013 lediglich solche mit AmpC- β -Lactamase-Produktion. Der Resistenzmechanismus schwankte also von Probe zu Probe; solche Isolate, die beide Resistenz-Typen aufweisen, konnten in keiner der untersuchten Abwasserproben vom Wohngebiet Kullen nachgewiesen werden.

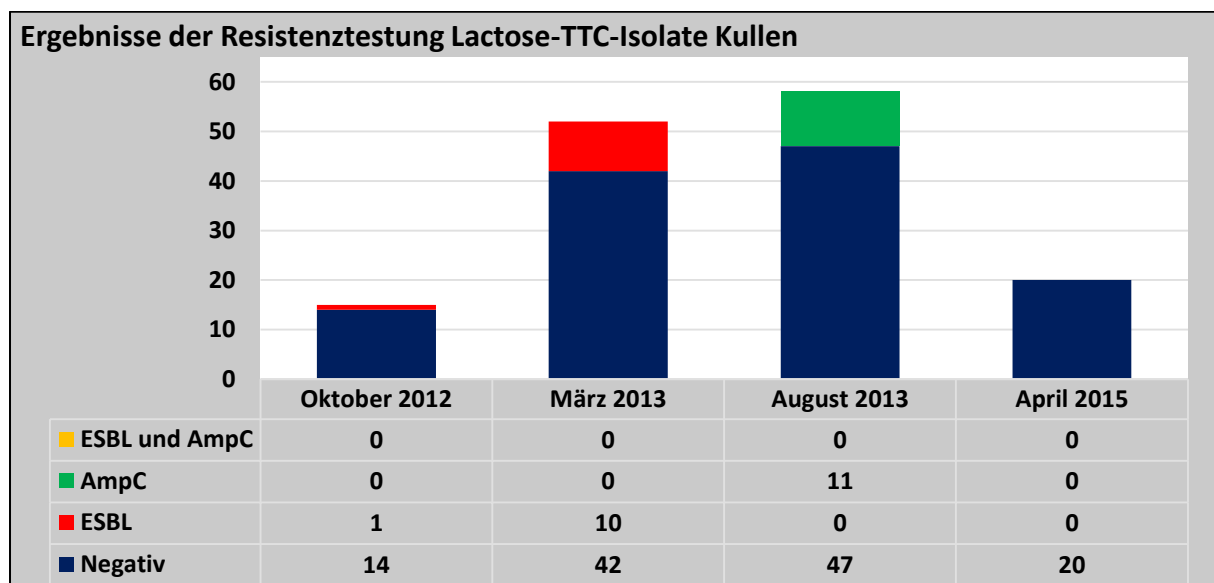


Abbildung 3-12 Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate vom Wohngebiet nach Agardiffusionstest

Abbildung 3-13 zeigt die prozentualen Anteile an resistenten Isolaten vom Lactose-TTC-Agar, die aus den Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers gewonnen worden sind. Auch hier ließ sich zeigen, dass der relative Anteil resistenter Isolate verglichen mit den Werten des Uniklinikums deutlich geringer ausfiel. In diesen Proben variierten die Prozentzahlen zwischen circa 29% (11 von 38) an resistenten Isolaten im Oktober 2012 und lediglich 2% (1 von 49) im Juli 2012. Auch zu den weiteren Terminen konnten lediglich Werte von 2,5% (2 von 82) im März 2013, 5% im August 2013 (2 von 43) und April 2015 (1 von 20) sowie 12% im März 2014 (4 von 38) detektiert werden. Somit lagen die prozentualen Anteile auch meist unter denen, die in den Proben des Wohngebiets nachgewiesen wurden. Eine Ausnahme stellte hierbei die Oktober-Probe dar. Hier lag der Wert über dem, der zum selben Zeitpunkt für den Probenort Kullen errechnet wurde.

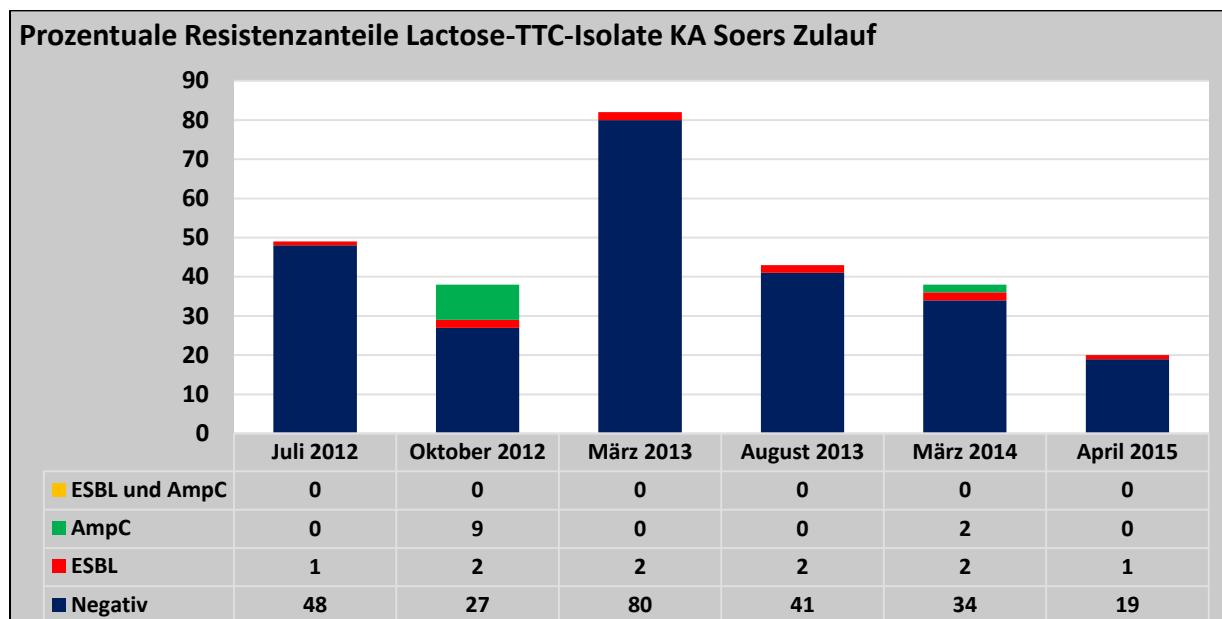


Abbildung 3-13 Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate des Zulaufs der KA Soers nach Agardiffusionstest

Die Verteilung der Resistenzmechanismen spiegelte das Bild der anderen Abwasserquellen wieder. Häufigster Typ war auch hier die ESBL-Resistenz, die mit Ausnahme der Probennahme vom Oktober 2012 (9x AmpC) und März 2014 (2x AmpC) als einziger Resistenzmechanismus nachgewiesen werden konnte. Im Oktober 2012 machte die AmpC-vermittelte Resistenz den Großteil aus, im März 2014 kamen beide Resistenzmechanismen gleich häufig vor. Auch in den Abwasserproben des Zulaufs KA Soers konnten keine Isolate nachgewiesen werden, die beide Mechanismen aufwiesen. Vergleicht man nun die prozentualen Anteile resistenter Enterobakterien-Isolate vom Zu- und Ablauf der KA Aachen-Soers (siehe Abbildung 3-14), zeigte sich zunächst, dass auch im Ablauf der Kläranlage Isolate nachgewiesen werden konnten, die eine β -Lactam-Resistenz aufwiesen. Dies galt für die Proben vom Oktober 2012 und August 2013. Es handelte sich hierbei um die beiden Termine, zu denen auch die höchsten prozentualen Anteile an resistenten Bakterien im Zulauf detektiert werden konnten. In der Zulaufprobe vom 18.10.2012 waren es 29% aller isolierten *Enterobacteriaceae* und im Ablauf zum gleichen Zeitpunkt noch knapp 5% (2 von 43), wobei es sich hier um ein Isolat mit ESBL-Resistenz und einem Isolat mit ESBL- und AmpC-Resistenz handelte. Die Kombination aus beiden Typen konnte im Zulauf nicht nachgewiesen werden. Die Zulaufprobe vom August 2013 wies einen prozentua-

3 - Ergebnisse

len Anteil von 12% resistenter Isolate vom Lactose-TTC-Agar auf. Im Ablauf zum entsprechenden Zeitpunkt konnten sogar 16% (8 von 56) aller Isolate als resistent detektiert werden, die sich zu jeweils 8% (jeweils 4 Isolate) auf eine ESBL- und AmpC-Resistenz aufteilten. In allen anderen Ablaufproben der Kläranlage Aachen-Soers konnten dagegen keinerlei *Enterobacteriaceae* mehr detektiert werden, die eine β -Lactam-Resistenz aufwiesen, während dies für die entsprechenden Proben vom Zulauf möglich gewesen ist.

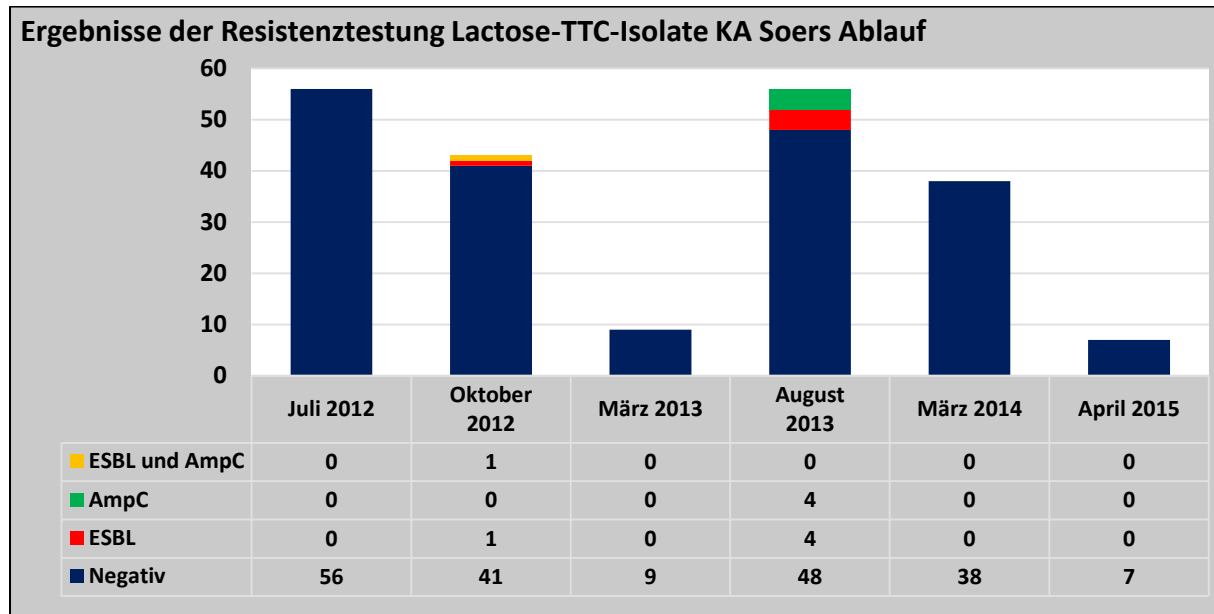


Abbildung 3-14 Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate des Ablaufs der KA Soers nach Agardiffusionstest

Für die Zu- und Abläufe der Kläranlage Aachen-Horbach konnte lediglich in der Zulaufprobe vom März 2014 β -Lactam-Resistenzen nachgewiesen werden. Diese machten dabei einen Anteil von etwas mehr als 6% (2 von 34) aus und wiesen ausschließlich eine ESBL-vermittelte Resistenz auf. Alle anderen Isolate wiesen basierend auf dem Agardiffusionstest keinerlei Resistenzen auf. Im Vergleich zur Kläranlage Aachen-Soers konnten also nahezu keine resistenten *Enterobacteriaceae*-Isolate vom Lactose-TTC-Agar nachgewiesen werden und dass (mit Ausnahme der Probe vom März 2014) sowohl im Zu- und Ablauf der Kläranlage.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass es auch ohne jeglichen Antibiotika-Selektionsdruck möglich gewesen ist β -Lactam-resistente Isolate nachzuweisen. Die Abwasserproben vom Ablauf des Uniklinikums Aachen zeigten dabei deutlich höhere prozentuale Anteile an resistenten Isolatens vom Lactose-TTC-Agar als alle andere Proben, die über den gesamten Zeitraum analysiert worden sind. Die Verteilung der Resistenzmechanismen unterlag stärkeren Schwankungen sowohl in Bezug auf den Probennahmetermin als auch unter Berücksichtigung des Probenursprungs. Es konnte aber dennoch gezeigt werden, dass die ESBL-Resistenz mit einzelnen Ausnahmen der dominante Typ war und in nahezu allen Proben nachweisbar war. Auch AmpC-vermittelte Resistenzen wurden detektiert, während die Kombination aus ESBL- und AmpC-Resistenz nur in drei Proben detektiert werden konnte. Darüber hinaus konnten auch im Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers mittels Agardiffusionstest vereinzelte resistente Isolate nachgewiesen werden, während dies im Ablauf der Kläranlage Aachen-Horbach zu keinem Zeitpunkt möglich gewesen ist; auch der Zulauf dieser Kläranlage wies nur vereinzelte Isolate auf, die eine ESBL-Resistenz trugen.

3.2.7.2. Phänotypische Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate mittels Mikrodilution

Neben der Resistenzdetektion mittels Agardiffusionstest (siehe 3.2.8.1.) wurden alle Isolate vom Lactose-TTC-Agar zusätzlich auch über das phänotypische Mikrodilutionsverfahren der Firma Merlin Diagnostika auf ihre Resistenzlage getestet.

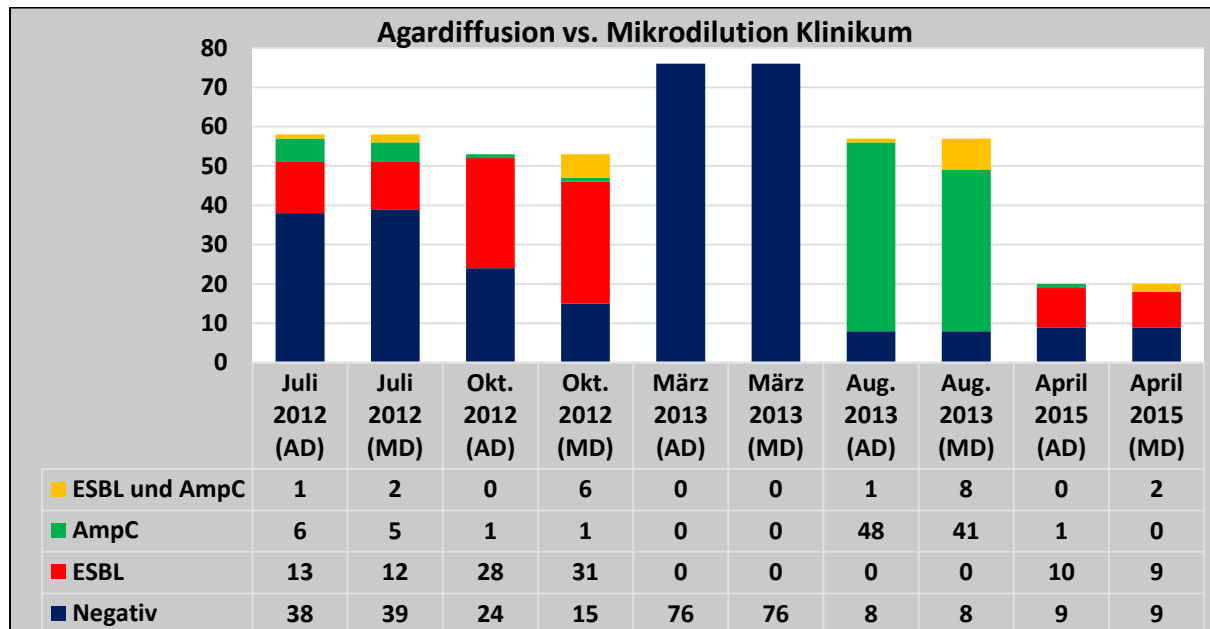


Abbildung 3-15 Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Uniklinikums Aachen (AD=Agardiffusion, MD=Mikrodilution)

Wie man anhand von Abbildung 3-15 erkennen kann, unterschieden sich die Testergebnisse für die Lactose-TTC-Isolate des Uniklinikums nur geringfügig voneinander. Nur unter den Isolaten vom Juli und Oktober 2012 traten Unterschiede in der Gesamtmenge resistenter Isolate auf: Während laut Agardiffusionstest im Juli 20 Isolate als resistent anzusehen waren, wiesen laut Mikrodilutions-Methode lediglich 19 eine Unempfindlichkeit auf. Im Oktober dagegen wurden 38 resistente Isolate (Mikrodilution) detektiert und somit 9 zusätzliche Isolate (3x ESBL und 6x ESBL+AmpC), die zuvor im Agardiffusionstest als empfindlich eingestuft wurden; Der prozentuale Anteil resistenter Isolate stieg somit basierend auf diesen Ergebnissen auf 72%. Die nachgewiesenen Resistenzmechanismen der einzelnen Isolate stimmten zu großen Teilen überein. Auffälligkeiten zeigten sich hier, neben der Probe vom Oktober 2012, vor allem unter den Isolaten vom 27.08.2013. Während mittels Agardiffusionsverfahren 48 Isolate mit alleiniger AmpC-vermittelter Resistenz nachgewiesen wurden, wurde im Antibiotogramm in 7 dieser Isolate zusätzlich auch eine ESBL-Aktivität gezeigt.

Für die Resistenzergebnisse der beiden Testverfahren der Isolate aus den Abwasserproben des Wohngebiet Kullen zeigten sich ebenfalls nur leichte Abweichungen in der Menge an resistenten Isolaten und detektierten Resistenzen (siehe Abbildung 3-16). Während die Isolate vom 18.10.2012 und 21.04.2015 keinerlei Unterschiede zwischen Agardiffusionstest und Antibiotogramm-Resistenztestung aufwiesen, konnte für August 2013 zwar die Gesamtmenge von 11 resistenten Isolaten mittels Mikrodilutionsverfahren bestätigt werden, allerdings zeigten 6 Isolate, die zuvor lediglich eine AmpC-vermittelte Unempfindlichkeit aufwiesen, im Antibiotogramm eine zusätzliche ESBL-Aktivität.

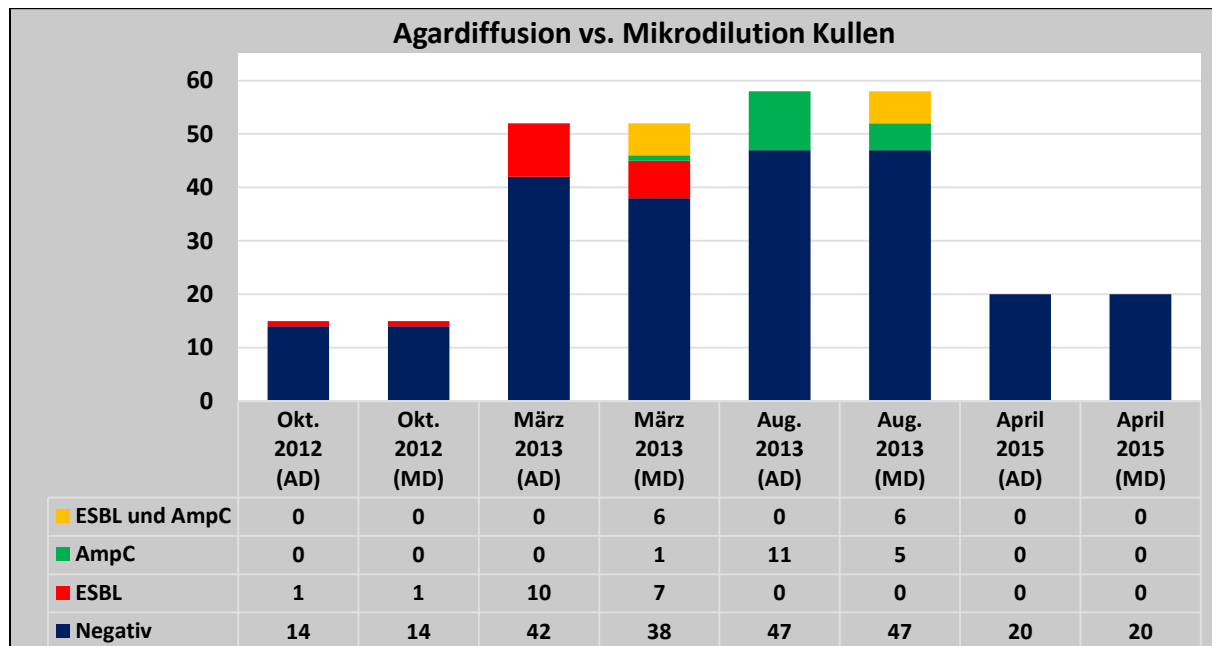


Abbildung 3-16 Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Wohngebiet Kullen (AD=Agardiffusion, MD=Mikrodilution)

Größere Unterschiede ergaben sich dagegen unter den Isolaten vom März 2013. Mittels Mikrodilutionsverfahren wurden unter diesen vier zusätzlichen Isolaten (1x AmpC, 3x ESBL+AmpC) nachgewiesen, die eine Unempfindlichkeit gegenüber β -Lactam-Antibiotika aufwiesen. Somit stieg der prozentuale Anteil resistenter Isolate auf 27%. Auch zeigte sich bei drei Isolaten eine zusätzliche ESBL-Aktivität, während der Agardiffusionstest lediglich eine AmpC-vermittelte Resistenz zeigte.

Im Vergleich der Resistenztestungs-Ergebnisse der Isolate aus den Abwässern des Zulaufs der KA Aachen-Soers zeigten sich teilweise größere Unterschiede (siehe Abbildung 3-17). Nur für das Probenmaterial vom Juli 2012 und März 2013 stimmten die Ergebnisse beider In-vitro Testungen vollständig überein. Basierend auf den Ergebnissen der Resistenztestung mittels Mikrodilutionsverfahren konnten im August 2013 fünf (insgesamt sieben) und März 2014 ein zusätzliches Isolat (insgesamt fünf) mit AmpC-Aktivität nachgewiesen werden, die im Agardiffusionstest als empfindlich bewertet wurden. Unter den Isolaten vom 21.04.2015 konnte ein zuvor empfindliches Bakterium als ESBL-Produzent detektiert werden (insgesamt zwei). Somit stiegen für diese Zeitpunkte die prozentualen Anteile resistenter *Enterobacteriaceae*-Isolate leicht an. Größerer Diskrepanzen zeigten sich unter den Isolaten vom Oktober 2012. Nach Auswertung der Testergebnisse mittels Mikrodilutionverfahren wurden zu diesem Zeitpunkt nur noch sechs Isolate (zuvor waren es elf) als resistent beurteilt; vier zeigten zuvor im Agardiffusionstest eine AmpC- und ein Isolat eine phänotypische ESBL-vermittelte Resistenz. Der prozentuale Anteil resistenter Isolate reduzierte sich somit von 29% auf ungefähr 16%. Darüber hinaus wurde bei fünf Isolaten die AmpC-vermittelte Unempfindlichkeit bestätigt; zusätzlich wurde bei diesen allerdings auch eine ESBL-Aktivität im Mikrodilutionstest nachgewiesen.

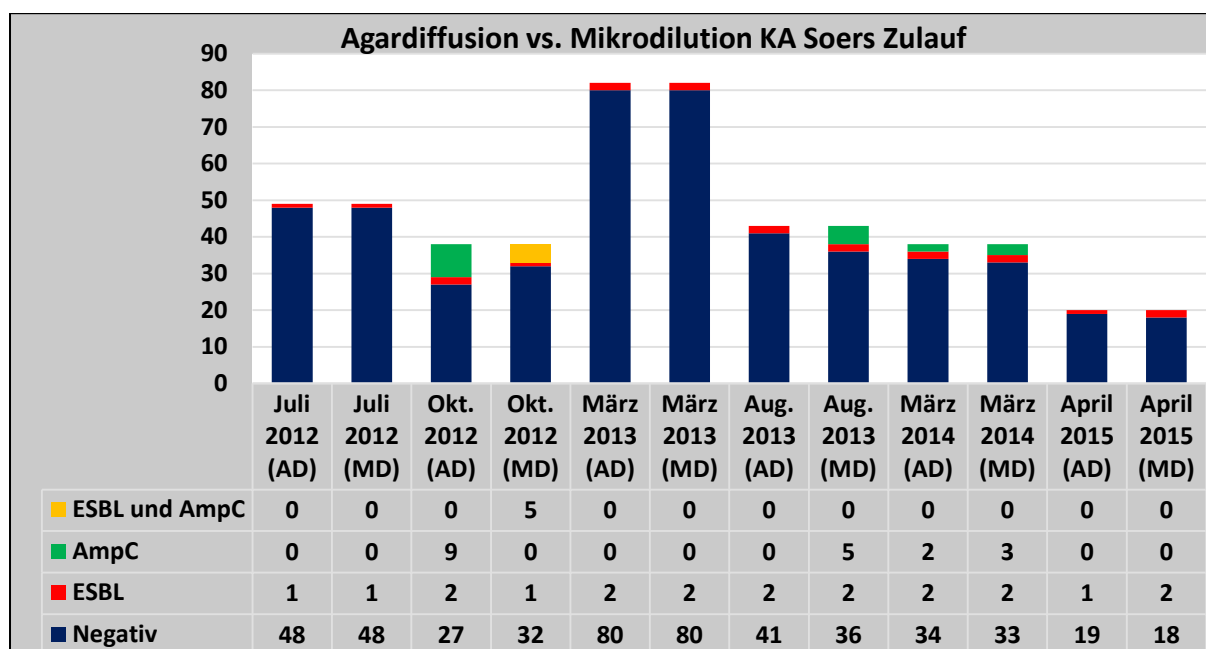


Abbildung 3-17 Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Zulaufs der KA Soers (AD=Agardiffusion, MD=Mikrodilution)

Im Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers ergaben sich nur minimale Änderungen der Resistenzmechanismen-Verteilung. In Abbildung 3-18 sind nur die Ergebnisse der Abwasserproben dargestellt, in denen resistente Isolate gefunden werden konnten. Für die Probe vom 27.08.2013 konnten die Resistenztestergebnisse des Agardiffusions-Tests auch im Mikrodilutionsverfahren bestätigt werden. Unter den Isolaten vom 18.10.2012 konnten dagegen mittels dem Mikrodilutionsverfahren zwei zusätzliche resistente Isolate nachgewiesen werden, die jeweils eine ESBL-Resistenz aufwiesen. Die übrigen Resistenzmechanismen aus dem Agardiffusions-test konnten auch für diese Isolate bestätigt werden. Interessant war vor allem, dass durch die Resistenztestungen ESBL- und AmpC-Produzenten im Ablauf der KA Soers bestätigt werden konnten, während auf dem chromID™ ESBL-Agar sowohl vor als auch nach Anreicherung keinerlei Wachstum von potentiellen ESBL-Bildnern auszumachen war.

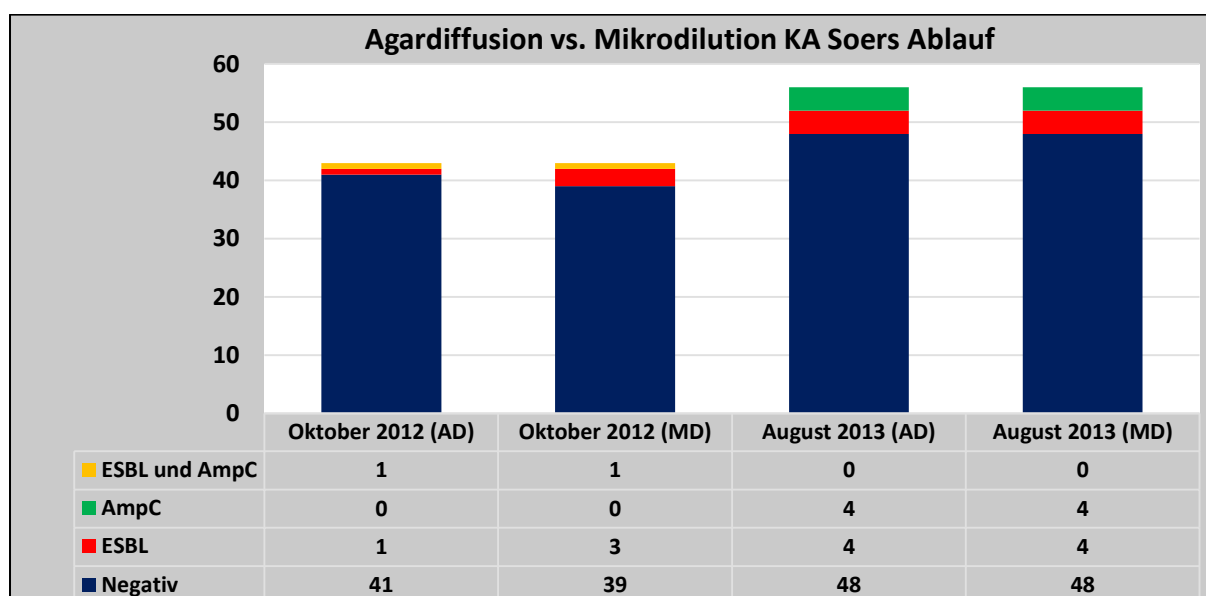


Abbildung 3-18 Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Ablaufs der KA Soers (AD=Agardiffusion, MD=Mikrodilution)

3 - Ergebnisse

Auch die durch den Diffusions-Test ermittelten Resistenzen und Resistenzmechanismen der Lactose-TTC-Isolate vom Zu- und Ablauf der Kläranlage Aachen-Horbach vom März 2014 und April 2015 konnten mittels Mikrodilution bestätigt werden. Zusätzlich konnten unter den Isolaten des Zulaufs dieser Kläranlage (vom 21.04.2015) zwei Isolate detektiert werden, die basierend auf der Antibiotogramm-messung eine ESBL-Resistenz aufwiesen, während nach Auswertung der Diffusions-Tests keinerlei resistenten Enterobakterien-Isolate zu finden waren.

Zusammenfassend ließ sich also feststellen, dass die beiden phänotypischen Methoden zur Resistenzbestimmung größtenteils identische Ergebnisse lieferten. Dennoch zeigte sich, dass vor allem durch das Mikrodilutionsverfahren mehr Resistenzen detektiert werden konnten. Außerdem blieb festzuhalten, dass einige Isolate basierend auf den Ergebnissen des Agardiffusionstests eine ESBL- **oder** AmpC-vermittelte Resistenz trugen, bei diesen aber oftmals im Mikrodilutionsverfahren zusätzliche Resistenzmechanismen nachgewiesen wurden, so dass diese Isolate häufig die Kombination aus beiden Resistenzmechanismen zeigten.

3.2.7.3. Phänotypische Resistenzbestätigung der chromIDTM ESBL-Isolate mittels Agardiffusionstest und Mikrodilutionsverfahren

Um eine endgültige Aussage über die Konzentration an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* treffen zu können, wurden alle Isolate, die eine typische Koloniemorphologie aufwiesen und eindeutig als Enterobakterien identifiziert wurden, phänotypischen Resistenztestungen (Agardiffusionstest und Mikrodilutionsverfahren) unterzogen, um die ESBL-Resistenz und KBE-Konzentrationen in den jeweiligen Abwasserproben weiterhin zu bestätigen.

Tabelle 3-6 Anteile resistenter Isolate und Resistenzmechanismen von chromIDTM ESBL-Agar Klinikum Ablauf

Datum	Σ <i>Enterobacteriaceae</i>	Σ resistente Isolate	Resistenztypen Agardiffusion	Resistenztypen Mikrodilution
10.07.2012	38	36 (95%)	27 ESBL 9 AmpC	26 ESBL 9 AmpC 1 ESBL+AmpC
18.10.2012	42	42 (100%)	39 ESBL 3 ESBL+AmpC	39 ESBL 3 ESBL+AmpC
05.03.2013	40	40 (100%)	40 ESBL	35 ESBL 5 ESBL+AmpC
27.08.2013	78	73 (94%)	46 ESBL 27 AmpC	43 ESBL 27 AmpC 3 ESBL+AmpC
21.04.2015	28	28 (100%)	28 ESBL	25 ESBL 3 ESBL+AmpC

Wie man anhand von Tabelle 3-6 erkennen kann, konnte der überwiegende Anteil aller Isolate aus den Abwasserproben des Uniklinikums Aachen in beiden Resistenztestungsverfahren als β -Lactamase-Produzenten bestätigt werden. Lediglich zwei Enterobacteriaceen vom 10.07.2012 bzw. fünf Isolate vom 27.08.2013 wiesen in vitro keinerlei Unempfindlichkeiten auf. Außerdem zeigte sich bei allen untersuchten Isolaten, dass eine ESBL- **und/oder** AmpC-Aktivität, die mittels Agardiffusionstest als alleiniger Resistenzmechanismus nachgewiesen wurde, auch durch das Mikrodilutionsverfahren bestätigt werden konnte. Für die 42 getesteten *Enterobacteriaceae* der Abwasserprobe vom 18.10.2012 kam es so zu einer vollständigen

Übereinstimmung der Ergebnisse beider Testverfahren (39x ESBL, 3x ESBL+AmpC). Für die Isolate der übrigen Abwasserproben ergaben sich dagegen leichtere Abweichungen in der Detektion der vorliegenden Resistenzmechanismen: So wurden mittels Mikrodilutionsverfahren bei einigen Mikroorganismen neben einer ESBL-Aktivität (nach Agardiffusionstest) auch eine zusätzliche AmpC- β -Lactamase nachgewiesen; dies war bei einem Isolat vom 10.07.2012, fünf Isolaten vom 05.03.2013 und jeweils drei Isolaten vom 27.08.2013 und 21.04.2015 der Fall. Ähnliches zeigte sich zuvor bereits in einigen Enterobakterien vom Lactose-TTC-Agar. Außerdem wurde festgestellt, dass in einigen Isolaten vom 10.07.2012 (9 Stück, 25% aller Isolate) und 27.08.2013 (27 Stück, 37% aller Isolate) eine Cephalosporin-Resistenz detektiert wurde, die allein auf der Aktivität einer AmpC- β -Lactamase beruhte. Somit zählten diese zwar nicht zu den ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae*, waren aber dennoch in der Lage das Antibiotikum Cefpodoxim zu hydrolysieren und mit charakteristischer Koloniemorphologie auf dem chromogenen Medium zu wachsen. Eine uneingeschränkte Selektivität des chromID™ ESBL Medium für ESBL-Produzenten konnte für die Abwasserproben des Klinikums also nicht immer erreicht werden. Dies korrelierte zumindest teilweise mit den Daten der Resistenztestungen der Isolate vom Lactose-TTC-Agar vom August 2013 (siehe Abbildung 3-15): Auch hier zeigten Großteile der Isolate AmpC-vermittelte Resistenzen während ESBL-Produzenten in geringeren Mengen vorlagen.

Tabelle 3-7 Anteile resistente Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Wohngebiet Kullen

Datum	Σ <i>Enterobacteriaceae</i>	Σ resistente Isolate	Resistenztypen Agardiffusion	Resistenztypen Mikrodilution
10.08.2012	33	33 (100%)	33 ESBL	31 ESBL 2 ESBL+AmpC
05.03.2013	68	68 (100%)	62 ESBL 5 ESBL+AmpC 1 AmpC	56 ESBL 11 ESBL+AmpC 1 AmpC
27.08.2013	23	23 (100%)	10 ESBL 13 AmpC	9 ESBL 1 ESBL+AmpC 13 AmpC
21.04.2015	17	17 (100%)	17 ESBL	14 ESBL 3 ESBL+AmpC

Alle Isolate aus den Abwasserproben des Wohngebiets Kullen zeigten in beiden phänotypischen Resistenztestungen eine Cephalosporin-Resistenz. Auch für diese Mikroorganismen konnte die im Agardiffusionstest festgestellte ESBL- **und/oder** AmpC-Aktivität im Mikrodilutionsverfahren bestätigt werden. Wie zuvor schon bei einigen Isolaten des Uniklinikums gezeigt wurde, konnte auch hier bei einigen Enterobakterien neben einer ESBL-Aktivität im Mikrodilutionstest auch eine zusätzliche AmpC-vermittelte Unempfindlichkeit nachgewiesen werden (10.08.2012: zwei Isolate, 05.03.2013: sechs Isolate, 27.08.2013: ein Isolat, 21.04.2015: drei Isolate). Außerdem konnten in der Abwasserprobe vom 27.08.2013 13 *Enterobacteriaceae* (57% aller Isolate dieses Termins) detektiert werden, die allein aufgrund einer AmpC-Aktivität in der Lage war auf dem chromogenen Selektivmedium zu wachsen. Ähnliches zeigte sich auch hier für entsprechende Isolate, die zu diesem Zeitpunkt vom Lactose-TTC-Agar gewonnen wurden (siehe Abbildung 3-16).

3 - Ergebnisse

Tabelle 3-8 zeigt die Resistenz-Testungs-Ergebnisse für die Isolate vom Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers. Auch hier ließ sich erkennen, dass alle Isolate als resistent anzusehen waren. Bis auf einige Isolate vom 25.03.2014 (hier konnten fünf Isolate als AmpC-positiv eingestuft werden, dies entsprach 11% der Gesamtmenge) zeigten alle Bakterien eine ESBL-Aktivität (mit und ohne zusätzlicher AmpC- β -Lactamase) und dies in beiden In-vitro Test-Methoden. Zusätzlich konnte auch hier gezeigt werden, dass über das Mikrodilutionsverfahren bei einigen Isolaten zusätzliche AmpC-vermittelte Cephalosporin-Resistenzen nachgewiesen werden konnten (18.10.2012: acht Isolate, 05.03.2013: zwei Isolate, 27.08.2013: ein Isolat, 25.03.2014: drei Isolate), die im Agardiffusionstest unentdeckt blieben. Für den Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach ergaben sich 100%ige Übereinstimmungen zwischen der Koloniemorphologie, der entsprechenden Identifizierung und der beiden Resistenztestungen. Alle *Enterobacteriaceae*-Isolate konnten sowohl im Agardiffusions-Test als auch im Mikrodilutionsverfahren als ESBL-Produzenten bestätigt werden. Dies galt für beide Probennahmen (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8 Anteile resistente Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Zulauf Kläranlage Aachen-Soers (* Acht Isolate konnten nicht mehr kultiviert werden)

Datum	Σ <i>Enterobacteriaceae</i>	Σ resistente Isolate	Resistenztypen Agardiffusion	Resistenztypen Mikrodilution
10.07.2012	18	18 (100%)	18 ESBL	18 ESBL
10.08.2012	26	26 (100%)	25 ESBL 1 ESBL+AmpC	17 ESBL 9 ESBL+AmpC
05.03.2013	66	58 (88%)*	56 ESBL 2 ESBL+AmpC	54 ESBL 4 ESBL+AmpC
27.08.2013	26	26 (100%)	24 ESBL 2 ESBL+AmpC	23 ESBL 3 ESBL+AmpC
25.03.2014	46	46 (100%)	41 ESBL 5 AmpC	38 ESBL 3 ESBL+AmpC 5 AmpC
21.04.2015	28	28 (100%)	28 ESBL	28 ESBL

Tabelle 3-9 Anteile resistente Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Zulauf Kläranlage Horbach

Datum	Σ <i>Enterobacteriaceae</i>	Σ resistente Isolate	Resistenztypen Agardiffusion	Resistenztypen Mikrodilution
25.03.2014	49	49 (100%)	49 ESBL	49 ESBL
21.04.2015	23	23 (100%)	23 ESBL	23 ESBL

Zusammenfassend ließ sich an dieser Stelle also festhalten, dass das Medium chromID™ ESBL unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse und Resistenztestungen eine hohe Selektivität für Cephalosporin-resistente *Enterobacteriaceae* in Abwasserproben aufwies. Daher konnten die zuvor erhobenen KBE-Konzentrationen an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* auch unter Berücksichtigung der phänotypischen Resistenztestungen beibehalten werden. Allerdings ergaben sich für zwei Abwasserproben des Ablaufs der KA Aachen-Soers widersprüchliche Beobachtungen: Einige Lactose-TTC-Isolate vom 18.10.2012 und 27.08.2013 zeigten phänotypisch Unempfindlichkeiten und dies in beiden Testverfahren während das chromID™ ESBL Medium zu diesen Zeitpunkten keinerlei bakterielles Wachstum aufwies. Dennoch konnten über das chromogene Medium nur vereinzelt Isolate gefunden werden, die

keinerlei Resistenzen trugen. Es zeigte sich aber, dass sowohl ESBL-produzierende Enterobakterien als auch solche *Enterobacteriaceae*, die eine alleinige AmpC-vermittelte Resistenz aufwiesen, in der Lage waren mit charakteristischer Koloniemorphologie auf dem chromogenen Selektivmedium zu wachsen. Eine gezielte Selektion und Isolierung von ESBL-Produzenten gelang nicht immer lückenlos. Des Weiteren zeigten sich auch hier hohe Übereinstimmungen in der Resistenzdetektion der beiden angewandten Methoden. Allerdings konnten vor allem über das Mikrodilutionsverfahren mehr Bakterien gefunden werden, die neben einer ESBL-Resistenz auch eine zusätzliche AmpC-vermittelte Cephalosporinresistenz aufwiesen.

3.2.8. Genotypische Resistenztestung ausgewählter *Enterobacteriaceae*-Isolate vom chromID™ ESBL-Agar zum Nachweis der vorliegenden Resistenzgene

Neben der phänotypischen ESBL-Resistenztestung mittels Agardiffusionstest und Mikrodilutionsverfahren, sollten abschließend in ausgewählten ESBL-positiven Isolaten die genetischen Komponenten, die für die Resistenzausprägung von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* in den jeweiligen Abwasserproben verantwortlich sind, mittels DNA-Micro-Array Technologie nachgewiesen werden.

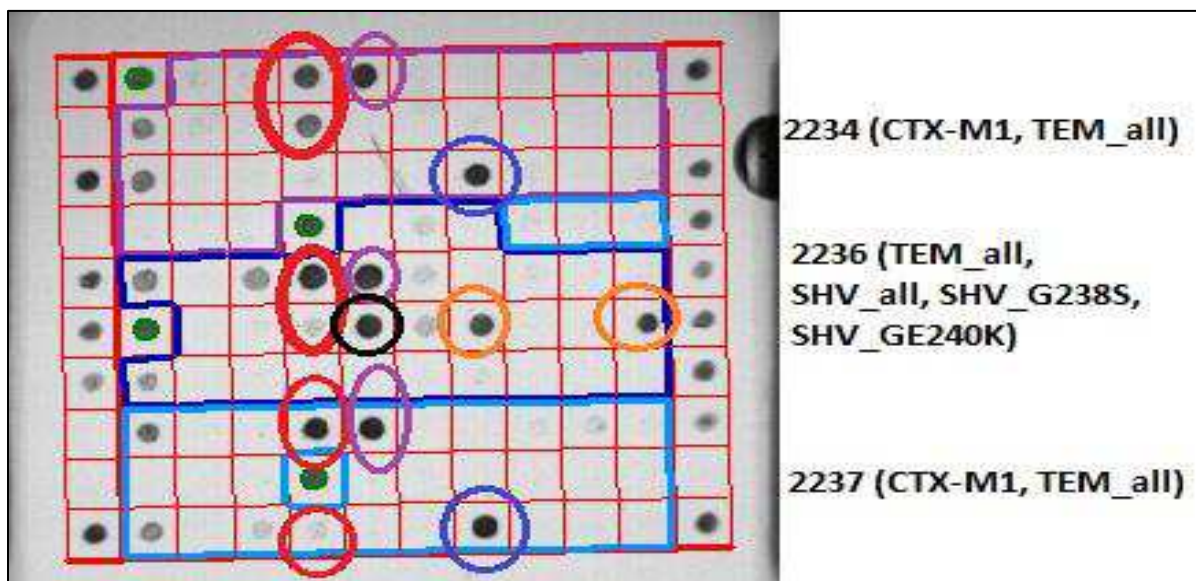


Abbildung 3-19 Exemplarisches Auswertungsbild eines Array-Tubes (von Isolat 2234, 2236 und 2237) (rot eingekreist: DNA-Kontrollen, violett eingekreist: Bindungsstelle Wildtypgen *bla*_{TEM_all}, blau eingekreist: Bindungsstelle *bla*_{CTX-M1}, orange eingekreist: Bindungsstellen Mutanten des Wildtypgens *bla*_{SHV}, schwarz eingekreist: Bindungsstelle Wildtypgen *bla*_{SHV})

Insgesamt wurden 115 Isolate auf diese Weise untersucht. Bei lediglich vier Isolaten konnten keinerlei ESBL-Resistenzgene nachgewiesen werden. Abbildung 3-19 zeigt exemplarisch ein typisches Auswertungsbild eines Array-Tubes mit dem Resistenzgennachweis von drei verschiedenen Isolaten. Es handelte sich hierbei, um die Isolate 2234, 2236 und 2237. Alle drei Isolate wurden aus der Abwasserprobe des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers vom 27.08.2013 vom chromID™ ESBL-Agar isoliert und konnten eindeutig als *E. coli* identifiziert werden. Alle zeigten außerdem in beiden phänotypischen Resistenztestungen eine ESBL-Resistenz. Für die Isolate 2234 und 2236 ergab sich folglich der Genotyp CTX-M1 und TEM_all. Beiden trugen also ein CTX-M-Gen der Untergruppe CTX-M1 (jeweils blau eingekreist) und wiesen darüber hinaus den Wildtyp des TEM-Gens auf (jeweils violett eingekreist). Für das

3 - Ergebnisse

Isolat 2236 hingegen ergab sich ein anderer Genotyp. Hier konnte kein CTX-M-Gen nachgewiesen werden, dafür wurden hier ebenfalls das Wildtypgen für die TEM-ESBL (violett eingekreist) und zwei verschiedene Mutanten des SHV-Wildtypgens sowie das Wildtypgen selbst detektiert (SHV_all (schwarzer Kreis), SHV_G238S und SHV_E240K (oranger Kreis)). Die rot eingekreisten Bereiche stellen jeweils die Reaktionsstellen für die DNA-Kontrollen dar, die grün eingekreisten Spots stehen für die Hybridisierungskontrollen. Alle drei Isolate konnten also auch genotypisch als ESBL-Produzenten bestätigt werden (für eine detaillierte Darstellung des Belegungsschemas siehe Abbildung 9-12 im Anhang).

Tabelle 3-10 Array-Ergebnisse der molekulargenetischen Resistenztestung aller Isolate

Probenort	Menge Isolate	Spezies	Array-Ergebnis
Klinikum Ablauf	37	26 x <i>E. coli</i>	18xCTX-M1 / TEM_all 3 x CTX-M9 3 x CTX-M9 / TEM_all 1 x CTX-M1 und 9 / TEM_all 1 x negativ
		10 x <i>K. pneumoniae</i>	3 x CTX-M1 / TEM_all 7 x CTX-M1 / TEM_all / SHV G238S/A und E240K
		1 x <i>C. freundii</i>	negativ
Kullen	25	25 x <i>E. coli</i>	14 x CTX-M9 6 x CTX-M1 / TEM_all 3 x CTX-M1 1 x CTX-M1 und 9 1 x negativ
KA Soers Zulauf	35	26 x <i>E. coli</i>	18xCTX-M1 / TEM_all 4 x CTX-M1 1 x CTX-M9 / TEM_all 1 x TEM_E104K / G238S 1 x TEM_all / SHV_all, G238S/A und E240K 1 x negativ
		7 x <i>K. pneumoniae</i>	2 x CTX-M1 / TEM_all 5 x CTX-M1 / TEM_all / SHV G238S/A und E240K
		1 x <i>E. cloacae</i>	1 x CTX-M1 / TEM_all
		1 x <i>R. ornithinolytica</i>	1 x CTX-M9
KA Horbach Zulauf	18	13 x <i>E. coli</i>	1 x CTX-M1 10 x CTX-M1 / TEM_all 2 x CTX-M9
		5 x <i>K. pneumoniae</i>	3 x CTX-M1 / TEM_all / SHV G238S/A und E240K 2 x CTX-M1 / SHV G238S/A und E240K

Tabelle 3-10 listet die Array-Ergebnisse für alle getesteten *Enterobacteriaceae*-Isolate vom chromID™ ESBL Agar. Die Einteilung erfolgte nach der jeweiligen Spezies und den einzelnen Probennahmeorte. Es ließ sich erkennen, dass der Großteil aller molekulargenetisch getesteten Isolate vom Ablauf des Klinikums das *bla*_{CTX-M1}-Gen aufwies. Unter den ESBL-*E. coli* aus dem Klinikumsabwasser konnte dieses Gen in 19 von 26 Isolaten nachgewiesen werden, in

den getesteten *K. pneumoniae*-Isolaten mit phänotypischer ESBL-Aktivität sogar in allen Isolaten. Bei letzterer Spezies trat dieses Gen immer in Kombination mit dem Wildtyp-Gen der TEM-ESBL auf. In zwei *K. pneumoniae*-Stämmen konnten zusätzlich noch zwei Mutanten des SHV-Wildtypgens nachgewiesen werden. Gene der CTX-M9-Familie konnten lediglich in *E. coli*-Isolaten nachgewiesen werden: Sieben der Isolate wiesen dieses Gen auf; vier davon in Kombination mit dem TEM-ESBL-Wildtypgen und eines von diesen zusätzlich mit einem weiteren *bla*_{CTX-M}-Gen der Untergruppe CTX-M1. Auffällig war, dass alle Isolate, die aus der Abwasserprobe vom 10.07.2012 isoliert wurden, den Genotyp *bla*_{CTX-M1} / *bla*_{TEM_all} aufwiesen, unabhängig von der Spezies. Dies konnte auch für die darauffolgende Probennahme am 18.10.2012 bestätigt werden. *bla*_{CTX-M9}-Gene mit und ohne *bla*_{TEM_all} sowie die Mutanten der SHV-Gene waren lediglich in den Proben vom März 2013 und April 2015 zu finden (siehe auch Tabelle 9-12 im Anhang). Festzuhalten blieb aber, dass das ESBL-codierende Gen *bla*_{CTX-M1} in der großen Mehrheit aller Isolate des Klinikumsabwassers nachgewiesen werden konnte und nahezu immer zusammen mit dem Wildtypgen *bla*_{TEM_all} auftrat. CTX-M9-codierende Gene wurden seltener nachgewiesen, wenn, dann ebenfalls meist in Kombination mit TEM-Wildtypgen.

Für die molekularbiologisch getesteten Isolate, die aus den Abwasserproben des Wohngebiets Kullen gewonnen wurden, ergab sich eine andere Verteilung der detektierten Resistenzgene. In insgesamt 15 aller getesteten Isolate konnten Resistenzgene nachgewiesen werden, die für eine ESBL aus der Untergruppe CTX-M9 codierten. Eines dieser Isolate wies zusätzlich ein ESBL-Gen aus der CTX-M1-Familie auf. Außerdem traten diese *bla*_{CTX-M9}-Gene nicht in Kombination mit dem Wildtypgen für die TEM-ESBL auf, was bei vergleichbaren Isolaten aus dem Klinikumsabwasser zumindest teilweise der Fall war. 10 Isolate wiesen *bla*_{CTX-M1}-Gene auf, von denen sechs auch jeweils ein *bla*_{TEM_ALL}-Gen besaßen. Für diese Isolate konnte also wiederum teilweise eine Kombination aus dem Gen, das für eine ESBL der CTX-M1-Gruppe und die Wildtyp-TEM-ESBL codiert, gezeigt werden. Allgemein ließ sich also zeigen, dass in den Wohngebietsproben *bla*_{CTX-M9}-Gene dominanter als *bla*_{CTX-M1}-Gene waren und diese nicht zusammen mit dem Wildtypgen für die TEM-ESBL auftraten, die gefundenen *bla*_{CTX-M1}-Gene aber ähnlich wie im Abwasser des Klinikums oftmals zusammen mit den *bla*_{TEM}-Wildtypgenen zu finden waren. Gene für eine SHV-ESBL konnten in keinem der getesteten Isolate detektiert werden. Das Auftreten der jeweiligen Genotypen unterschied sich dabei zwischen den verschiedenen Zeitpunkten, an denen die Proben gezogen und analysiert wurden. Während in den Abwasserproben vom 18.10.2012 und 05.03.2013 hauptsächlich *bla*_{CTX-M1}- und *bla*_{TEM_all}-Gene gefunden werden konnten, waren es in den Proben vom 27.08.2013 und 21.04.2015 nahezu ausnahmslos Gene, die für eine ESBL aus der Untergruppe CTX-M9 codierten (siehe auch Tabelle 9-12 im Anhang).

Die 35 *Enterobacteriaceae*-Isolate, die aus den Zulaufproben der Kläranlage Aachen-Soers isoliert und im DNA-Array eingesetzt wurden, zeigten in ihrer genetischen Beschaffenheit Ähnlichkeiten zu den getesteten Isolaten des Klinikumsablaufs. Von 26 *E. coli*-Stämmen, die phänotypisch als ESBL-Produzenten detektiert wurden, konnten 25 auch genotypisch als ESBL-produzierende *E. coli* bestätigt werden. Lediglich bei einem Isolat konnte kein Resistenzgenachweis erbracht werden. In 22 dieser *E. coli*-Isolate konnte ein *bla*_{CTX-M1}-Gen nachgewiesen werden. 18 von diesen wiesen auch das *bla*_{TEM}-Wildtypgen auf. Lediglich ein Isolat wies ein *bla*_{CTX-M9}-Gen auf, dies wiederum in Kombination mit einem *bla*_{TEM_all}-Gen. In den übrigen zwei

Isolaten konnte kein CTX-M-Gen nachgewiesen werden. Stattdessen wies eines zwei Mutanten des TEM-Wildtypgen auf (*bla*_{TEM E104K} und *bla*_{TEM G238S}) und das andere eine Kombination aus Genen, die für SHV-Mutanten E240K und G238S/A sowie dem *bla*_{TEM}-Wildtypgen codierten. In jedem *K. pneumoniae*-Isolat (insgesamt 7 Stück) konnten die Gene *bla*_{CTX-M1} und *bla*_{TEM_all} nachgewiesen werden, fünf dieser Organismen wiesen zusätzlich die SHV-Mutanten E240K und G238S/A auf. Auch für das *E. cloacae*-Isolat ergab sich der Genotyp *bla*_{CTX-M1} / *bla*_{TEM_all} während das einzelne *R. ornithinolytica*-Isolat hingegen eine ESBL der Untergruppe CTX-M9 aufwies. Auch bei der zeitlichen Verteilung zeigten sich Gemeinsamkeiten zu den detektierten ESBL-Genen in den Abwasserproben des Klinikums Aachen. Während der ersten beiden Probennahmen konnten ausschließlich Gene für die Untergruppe CTX-M1 nachgewiesen werden. In späteren Abwasserproben war dies ebenfalls der dominante ESBL-Typ, es traten dort aber zusätzlich auch andere Varianten, vor allem ESBL-Mutanten vom SHV- und TEM-Wildtyp, auf, dies aber meist in Kombination mit *bla*_{CTX-M1}-Genen. Zusammenfassend ließ sich also festhalten, dass die Isolate der Kläranlage Aachen-Soers ähnlich wie die ESBL-*Enterobacteriaceae* des Uniklinikums Aachen zu großen Anteilen das *bla*_{CTX-M1}-Gen aufwiesen und dies fast immer in Kombination mit dem *bla*_{TEM}-Wildtypgen. CTX-M9-Varianten und Mutanten der TEM- und SHV-ESBL konnten traten dagegen nur sehr selten auf.

Ähnliches zeigte sich auch für die ESBL-*Enterobacteriaceae*-Isolaten, die aus den Abwässern des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Horbach stammten: Die Mehrheit aller molekulargenetisch getesteten Isolate wiesen *bla*_{CTX-M1}-Gene auf (elf von 13 Isolaten), zehn davon in Kombination mit dem Wildtypgen *bla*_{TEM_all}. Auch alle *K. pneumoniae*-Stämme aus diesen Proben wiesen das *bla*_{CTX-M1}-Gen auf, jeweils in Kombination mit zwei Mutanten der Wildtyp SHV-ESBL (*bla*_{SHV_238G} und *bla*_{SHV_240E}). In zwei dieser fünf Isolate konnte zusätzlich das Wildtypgen für die TEM-ESBL detektiert werden.

Basierend auf den Ergebnissen des ESBL-Array zum molekulargenetischen Nachweis verschiedener β -Lactamase-Genen konnte also gezeigt werden, dass nahezu alle Isolate, die vom chromID™ ESBL-Agar abgeimpft, eindeutig als *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden und in den beiden phänotypischen Resistenztestungen eine ESBL-Aktivität aufwiesen, auch auf genetischer Ebene als ESBL-Produzenten bestätigt werden konnten. Als CTX-M-Gene konnten ausschließlich solche nachgewiesen werden, die für eine ESBL aus den Untergruppen CTX-M1 und CTX-M9 codierten. Die Häufigkeit der verschiedenen *bla*_{CTX-M}-Gene unterlag dabei einem klaren Muster. In den Isolaten des Uniklinikums Aachen und der beiden Kläranlagen-Zuläufen konnte das Gen *bla*_{CTX-M1} als dominantestes Gen nachgewiesen werden. In mehr als der Hälfte dieser Isolate, die dieses Gen aufwiesen, konnte auch das Wildtyp-Gen für die TEM-ESBL detektiert werden. Gene für eine ESBL aus der Untergruppe CTX-M9 konnten nur in wenigen Isolaten dieser Probenorte nachgewiesen werden. Auffällig war auch, dass einzelne Mutanten der TEM- und SHV-Wildtypgene vor allem in *K. pneumoniae*-Isolaten nachgewiesen werden konnten, die getesteten *E. coli*-Isolate dagegen zeigten diesen Genotyp nur sehr selten (zwei Isolate aus dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers). In der genetischen Beschaffenheit unterschieden sich die Isolate des Klinikums und der Kläranlagen nur geringfügig. Eine andere Verteilung der einzelnen Genotypen zeigte sich in den Isolaten aus dem Wohngebiet Kullen. Hier kam das CTX-M-ESBL-Gen *bla*_{CTX-M9} weitaus häufiger vor als in den anderen Isolaten. Mehr als die Hälfte aller getesteten Isolate wies diesen Genotyp auf und dies nicht in Kombination

mit dem Wildtypgen für die TEM-ESBL. Nur in zehn Isolaten konnte das *bla*_{CTX-M1}-Gen nachgewiesen werden, 6 davon wiederum bei gleichzeitiger Detektion des Wildtypgen *bla*_{TEM_all}. Andere ESBL-Gene konnten dagegen in diesen Isolaten nicht nachgewiesen werden.

3.3. Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu Carbapenem-resistente Mikroorganismen in den untersuchten Abwasserproben

3.3.1. Bestimmung der KBE-Konzentrationen an Carbapenem-resistenten Mikroorganismen unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse mittels MALDI-TOF MS

In diesem Teil der Arbeit lag der Fokus auf Mikroorganismen (*Enterobacteriaceae* und *A. baumannii*), die in der Lage sind, Resistenzmechanismen gegen die Gruppe der Carbapenem-Antibiotika auszubilden. Hierzu zählen vor allem Spezies aus der Familie der *Enterobacteriaceae* (vor allem *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* und *E. coli*) und aus der Gruppe der Non-Fermenter. Hier sind vor allem *A. baumannii* und *P. aeruginosa* zu nennen, die Resistenzen gegen Carbapeneme aufweisen und meist zu schweren Infektionen führen können.

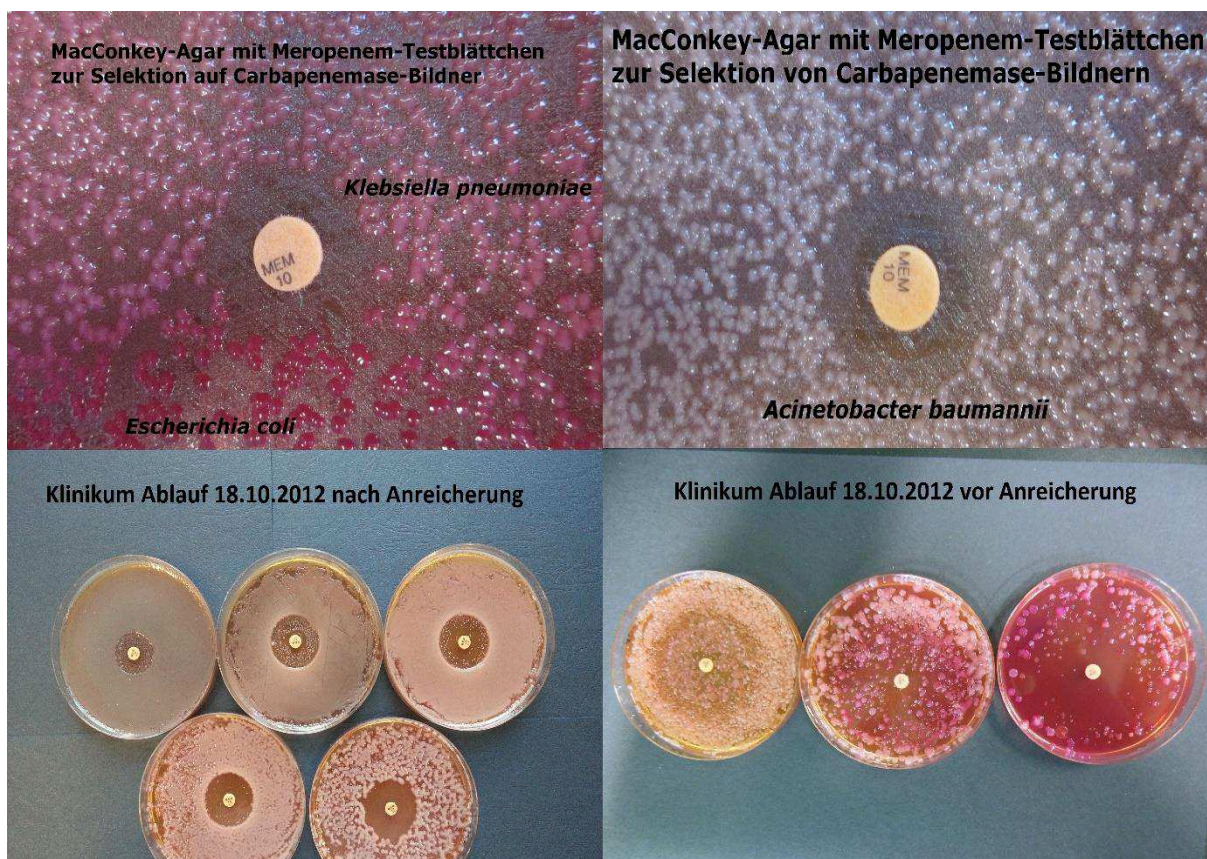


Abbildung 3-20 Morphologien auf MacConkey-Agar (mit Meropenem AB-Testblättchen) und ausplattierte Verdünnungsreihen
Tabelle 3-11 zeigt die Ergebnisse für die KBE-Bestimmung und Identifizierungen von Kolonien, die aus den Hemmhöfen der ausplattierten Abwasserproben des Uniklinikums Aachen ermittelt wurden. Wie man erkennen kann, konnten zwar Kolonien in den Hemmhöfen der ursprünglichen Abwasserproben gezählt und isoliert werden (mit Ausnahme der Probe vom 05.03.2013) unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse konnte allerdings keinerlei

3 - Ergebnisse

Isolate identifiziert werden, die zur Familie der *Enterobacteriaceae* oder Non-Fermenter zählten. Bei den isolierten Mikroorganismen handelte es sich vielmehr um Begleitflora, die in der Lage war, auf dem Medium zu wachsen und nicht durch das Antibiotikum Meropenem gehemmt wurde. Nach MALDI-TOF MS Identifizierung waren dies vor allem die Arten *E. faecium*, *S. maltophilia* und *Aeromonas spp.* (siehe auch Tabelle 9-13 im Anhang). Dies galt für alle vom Klinikum untersuchten Abwasserproben. Eine Konzentrationsbestimmung für CRB konnte daher nicht aussagekräftig durchgeführt werden, da vor selektiver Antibiotika-Anreicherung keinerlei CRB-verdächtige Isolate nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 3-11 KBE-Bestimmung der Proben Klinikum Ablauf von CRB unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Datum	KBE-Konz. (pro ml) vor Ident.	CRB-KBE nach Ident.	CRB-KBE nach Anreicherung u. Ident.	Ident. Spezies
10.07.2012	1,35x10 ³	0	Nein	---
18.10.2012	3,95x10 ³	0	Ja	<i>A. baumannii</i>
05.03.2013	0	0	Ja	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>
27.08.2013	4,75x10 ³	0	Ja	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>
21.04.2015	4,63x10 ³	0	Ja	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>

Die Identifizierungsergebnisse der Isolate, die aus den Selektivanreicherungen mit supplementiertem Ertapenem subkultiviert wurden, zeigten dagegen, dass in vier der fünf Abwasserproben nach Anreicherung verschiedene Spezies identifiziert werden konnten, die zu den *Enterobacteriaceae* bzw. *Acinetobacter spp.* gehörten. Eine Quantifizierung der KBE war nach Anreicherung zwar nicht mehr möglich, dennoch konnte über die Kultivierung qualitativ gezeigt werden, dass in den Abwasserproben CRB-verdächtige Bakterien anwesend waren. Ausnahme war hier die Probe vom 10.07.2012, in der auch nach Anreicherung keinerlei CRB-verdächtige Kolonien im Hemmhof gewachsen sind. Außerdem zeigte sich, dass auch in der Probe vom 05.03.2013 nach Anreicherung Wachstum im Hemmhof stattgefunden hat und unter den isolierten Kolonien Enterobakterien- und *Acinetobacter*-Spezies zu finden waren während vor Anreicherung keinerlei verdächtiges Wachstum auszumachen war. Darüber hinaus kann man anhand der in Tabelle 3-11 dargestellten Ergebnisse erkennen, dass die Spezies *A. baumannii* ebenso wie *K. pneumoniae* in drei von fünf Abwasserproben nachweisbar waren. Die höchste Spezies-Vielfalt wies die Probe vom 21.04.2015 auf: Hier konnten neben *K. pneumoniae* auch *E. coli*- und *S. marcescens*-Kolonien identifiziert werden.

Ein anderes Bild ergab sich für die Abwässer des Wohngebiets Kullen: Zu keinem Zeitpunkt konnten CRB-verdächtige Kolonien kulturell isoliert und identifiziert werden; eine Darstellung der Konzentrationen und Identifizierungsergebnisse entfiel daher auch an dieser Stelle. Dies galt sowohl für die ursprünglichen Abwasserproben als auch für die Selektivanreicherungen: Während in den Ausgangsproben keinerlei Kolonien im Hemmhof gewachsen sind, konnten nach Anreicherung zwar einige KBE mit typischen Morphologien isoliert, aber nicht als CRB-verdächtige Kolonien identifiziert werden. Somit konnte für diese Abwasserproben weder eine Quantifizierung von CRB-KBE durchgeführt werden, da die jeweiligen Mengen unter der Nachweisgrenze lagen, noch konnten CRB qualitativ nachgewiesen werden (siehe auch Tabelle 9-13 im Anhang).

Für die Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zu den Abwässern des Uniklinikums (Tabelle 3-12). Auch hier konnten zwar mit Ausnahme der Abwasserprobe vom 10.07.2012 KBE-Konzentrationen für die ursprünglichen Proben bestimmt werden, berücksichtigte man allerdings die Identifizierungsergebnisse der isolierten Bakterienkolonien, zeigte sich auch hier, dass kein verdächtiges Isolat als Spezies identifiziert werden konnte, die zur Familie der *Enterobacteriaceae* bzw. der Gattung *Acinetobacter* gehörte. Eine Quantifizierung an CRB-verdächtigen Mikroorganismen war also auch für die Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Soers nicht möglich, da die Konzentration solcher Bakterien unter der Nachweisgrenze lag beziehungsweise von anderen Mikroorganismen verdrängt wurden, da es sich bei den identifizierten KBE vor allem um die Spezies *E. faecium* handelte, die auf dem Medium kultiviert worden ist.

Tabelle 3-12 KBE-Bestimmung der Proben KA Soers Zulauf von CRB unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Datum	KBE-Konz. (pro ml) vor Ident.	CRB-KBE nach Ident.	CRB-KBE nach Anr. u. Ident.	Ident. Spezies
10.07.2012	0	0	Nein	---
18.10.2012	2,45x10 ²	0	Ja	<i>K. pneumoniae</i>
05.03.2013	5x10 ¹	0	Ja	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>
27.08.2013	2,5x10 ²	0	Nein	---
25.03.2014	1,6x10 ²	0	Ja	<i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i>
21.04.2015	2,75x10 ²	0	Ja	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> <i>R. ornithinolytica</i>

Unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse der isolierten Kolonien nach selektiver Anreicherung, konnte dagegen auch für diese Abwasserquelle gezeigt werden, dass in vier der sechs untersuchten Proben CRB-verdächtige Bakterien isoliert werden konnten. Auffällig war, dass im Vergleich zu den Proben des Klinikums die Spezies *A. baumannii* seltener auftrat: nur in der Probe vom 18.10.2012 konnten solche Mikroorganismen identifiziert werden. Der Großteil an CRB-verdächtigen Kolonien gehörte zur Familie der *Enterobacteriaceae*. Die nachgewiesenen Arten unterschieden sich dabei zwischen den verschiedenen Abwasserproben, wobei die Probe vom 21.04.2015 die höchste Artenvielfalt aufwies (*E. coli*, *C. freundii*, *R. ornithinolytica*). Außerdem zeigte sich, dass in den Abwässern vom 10.07.2012 und 27.08.2013 zwar nach Anreicherung Kolonien im Hemmhof gewachsen sind, diese aber nicht als CRB-verdächtige Vertreter identifiziert werden konnten.

Tabelle 3-13 KBE-Bestimmung der Proben KA Horbach Zulauf von CRB unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Datum	KBE-Konz. (pro ml) vor Ident.	CRB-KBE nach Ident.	CRB-KBE nach Anreicherung u. Ident.	Ident. Spezies
25.03.2014	3,35x10 ²	0	Ja	<i>C. freundii</i>
21.04.2015	1,19x10 ³	0	Ja	<i>E. asburiae</i>

Vergleicht man nun die beiden Zuläufe der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach ergab sich eine ähnliche Datenlage: Auch in den Abwässern der Kläranlage Aachen-Horbach (Tabelle 3-13) konnten vor der Anreicherung keinerlei CRB-verdächtige Bakterien isoliert und identifiziert werden. Es fand zwar Wachstum innerhalb des Hemmhof statt, es handelt sich

aber auch hier, wie bei allen anderen untersuchten Abwasserproben, um Begleitflora, vor allem um Spezies der Gattung *Enterococcus* und *Aeromonas*. Nach der Anreicherung hingegen konnten zu beiden Probenentnahmen CRB-verdächtige Kolonien identifiziert werden. Im Falle der Probe vom 25.03.2014 handelte es sich ausschließlich um die Art *C. freundii*, während im Abwasser des Zulaufs vom 21.04.2015 lediglich *E. asburiae* identifiziert werden konnte. Auch für diese beiden Proben war also keine Quantifizierung der CRB-verdächtigen Mikroorganismen möglich, da auch hier die Konzentrationen unter der Nachweisgrenze lagen. Dennoch konnten nach Anreicherung qualitativ verdächtige Isolate detektiert werden. Auch eine Quantifizierung an CRB-verdächtigen Mikroorganismen in den Abläufen beider Kläranlagen entfiel, da in keiner der untersuchten Proben weder vor noch nach Anreicherung Wachstum im Hemmhof stattgefunden hat und die jeweiligen Konzentrationen ebenfalls unter der Nachweisgrenze lagen.

Basierend auf den vorliegenden Daten ließ sich also zusammenfassen, dass die Quantifizierung von CRB-verdächtigen Erregern in Abwässern nicht möglich war, da die Konzentrationen solcher Bakterien jeweils unter der Nachweisgrenze lag bzw. andere Mikroorganismen, die ebenfalls in der Lage war, auf dem MacConkey-Agar und vor allem im Hemmhof zu wachsen, den überwiegenden Anteil an kultivierbaren Bakterien ausmachte, so dass eine selektive Isolierung nicht erfolgreich verlief. Nach Anreicherung, eine Quantifizierung war hier nicht mehr möglich, konnten in verschiedenen Abwasserproben dennoch Kolonien identifiziert werden, die zur Familie der *Enterobacteriaceae* bzw. Gattung *Acinetobacter* gehörten und im Meropenem-Hemmhof gewachsen sind. Der qualitative Nachweis von CRB-verdächtigen Bakterien konnte also teilweise erbracht werden. Die Spezies *A. baumannii* konnte dabei vor allem in den Abwasserproben des Klinikums nachgewiesen werden, während *Enterobacteriaceae*-Spezies in den übrigen Abwasserproben den überwiegenden Anteil an CRB-verdächtigen Bakterien bildeten. Ausnahmen waren die Abläufe beider Kläranlagen, in denen auch nach selektiver Antibiotikaanreicherung keinerlei Wachstum im Hemmhof nachweisbar war. Gleiches galt auch für die Abwasserprobe des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers vom 10.07.2012. In jeweils einer Probe des Klinikumsabwasser (10.07.2012) und des Zulaufs der KA Aachen-Soers (27.08.2013) konnte zwar charakteristisches Wachstum im Hemmhof detektiert werden, es handelte sich aber hierbei um Mikroorganismen (vor allem *E. faecium* und *Aeromonas spp.*), die ähnliche Koloniemorphologien aufwiesen. Dies zeigte sich auch für alle untersuchten Proben des Wohngebiets Kullen.

Da, ähnlich wie bei den identifizierten Isolaten vom chromID™ ESBL-Agar, die charakteristische Koloniemorphologie, das Wachstum im Meropenem-Hemmhof und eine entsprechende Identifizierung mittels MALDI-TOF MS nicht ausreichte, um eine gültige Aussage über eine Resistenzausprägung zu machen, wurden ausgewählte Isolate der verschiedenen Abwasserproben anschließend mittels phänotypischen Resistenztestungen über Agardiffusionstests und Mikrodilutionsverfahren auf ihre Carbapenem-Resistenzausprägung hin untersucht. Beide Testverfahren ließen eine Aussage über den möglichen Resistenzmechanismus zu, der abschließend genotypisch über das Check-MDR-Array CT102 abgeklärt wurde. Eine quantitative Ermittlung der Resistenzmechanismen war zwar nicht mehr möglich, da alle weiteruntersuchten Isolate aus Anreicherungen stammten, dennoch sollten qualitativ die vorliegenden Mechanismen detektiert werden, was im folgenden Abschnitt genauer dargestellt wird.

3.3.2. Phänotypische und genotypische Resistenztestung ausgewählter *Enterobacteriaceae*- und *A. baumannii*-Isolate mit Verdacht auf Carbapenemresistenz

Da in sämtlichen untersuchten Abwässern vom 10.07.2012 sowohl vor als auch nach Anreicherung keinerlei verdächtige Bakterien aus dem Meropenem-Hemmhof vom MacConkey-Agar isoliert werden konnten, wurden alternativ alle Isolate (insgesamt 13), die auf anderen Medien als Begleitflora gewachsen sind und als *A. baumannii* identifiziert wurden, phänotypisch auf ihre Resistenzlage getestet. Tabelle 3-14 zeigt die Ergebnisse für diese Isolate. Wie man erkennen kann, stammten die *A. baumannii*-Stämme ausschließlich aus den Abwasserproben des Klinikums (zwei Isolate) und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers (elf Isolate). Lediglich bei einem Isolat (Nr. 2), das vom chromIDTM MRSA-Agar isoliert wurde, konnte phänotypisch eine Carbapenem-Resistenz, die auf der Produktion einer Metallo- β -Lactamase basierte, nachgewiesen werden. Dies bestätigten sowohl Agardiffusionstest als auch Mikrodilutionsverfahren. Die genotypische Array-Testung zeigte zusätzlich, dass diese MBL-Aktivität auf der Expression des *bla*_{NDM-1}-Gens beruhte.

Tabelle 3-14 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 10.07.2012

Nr.	Ort	Identifizierung	Diffusion	Antibiogramm	Array
2	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
53	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	negativ
133	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (TEM)
135	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	Nicht getestet
138	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	Nicht getestet
140	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	Negativ
165	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	Negativ
184	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (CTX-M1)
185	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	Negativ
188	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	Negativ
189	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (CTX-M1)
191	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (SHV und TEM)
357	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	negativ

Alle übrigen *A. baumannii*-Isolate dieser Probennahme zeigten phänotypisch keine Resistenzen gegen Antibiotika aus der Substanzklasse der Carbapeneme. Auch genotypisch wurde dies bestätigt. Allerdings konnten in vier *A. baumannii*-Isolaten genotypisch ESBL-Aktivitäten nachgewiesen werden. Bei zwei dieser Isolate (184 und 189) beruhte dieser Resistenzmechanismus auf der Expression eines *bla*-Gens aus der Untergruppe CTX-M1. In den anderen beiden Isolaten konnten ESBL-Gene der TEM-Familie detektiert werden, eines (Nr. 191) trug zusätzlich ein *bla*_{SHV}-Gen. Die vier ESBL-positiven Isolate stammten dabei allesamt vom chromIDTM ESBL-Agar. Ein zusätzlicher Porinverlust könnte auch bei diesen Isolaten zur Ausprägung einer phänotypischen Carbapenemresistenz führen, konnte aber mit den Array-Ergebnissen nicht dahingehend untersucht und bestätigt werden. Interessant war außerdem, dass die genotypisch detektierte Resistenz nicht phänotypisch im Antibiogramm gezeigt werden konnte, obwohl der eingesetzte Mikrotiterplattentyp auch in der Lage war, eine ESBL-Aktivität nachzuweisen.

Tabelle 3-15 zeigt die phänotypischen und genotypischen Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 18.10.2012. Im Gegensatz zu den Isolaten vom 10.07.2012 handelte es sich

3 - Ergebnisse

hierbei ausschließlich um solche CRB-verdächtige Bakterien, die aus dem Hemmhof des MacConkey-Agar nach Anreicherung isoliert und identifiziert werden konnten (10 Stück). Lediglich zwei verschiedenen Spezies wurden identifiziert: *K. pneumoniae* und *A. baumannii*. Letztere konnte dabei nur aus der Abwasserprobe des Klinikums isoliert werden. Entsprechende *K. pneumoniae* Stämme stammten allesamt aus dem Zulauf der KA Soers. Die vier *A. baumannii*-Isolate des Uniklinikums zeigten in beiden phänotypischen Resistenztestungen keine Carbapenem-Resistenz. Zwei der vier Isolate (569 und 571) ließen im Agardiffusionstest aber den Verdacht einer OXA-vermittelten Carbapenemresistenz zu.

Tabelle 3-15 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 18.10.2012

Nr.	Ort	Identifizierung	Diffusion	Mikrodilution	Array
569	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
571	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
572	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (CTX-M2)
573	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (CTX-M2)
587	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
591	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
592	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
593	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
594	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
597	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)

Dieser konnte zwar über das Mikrodilutionsverfahren nicht bestätigt werden, der molekulargenetische Resistenzgenachweis bestätigte aber diesen Verdacht. In beiden Isolaten wurde das *bla*_{OXA-48}-Gen nachgewiesen. Zusätzlich trugen beide auch die Resistenzgene *bla*_{TEM} und *bla*_{SHV}, die jeweils für eine ESBL codierten. Die Isolate 572 und 573 zeigten ebenfalls keinerlei phänotypisch nachweisbare Carbapenem-Resistenzen und ließen auch keinen Verdacht auf eine Carbapenemase vom OXA-Typ zu. Dies bestätigten auch die Array-Ergebnisse. Allerdings konnte auch bei diesen molekulargenetisch ESBL-Gene der Untergruppe CTX-M2 nachgewiesen werden, eine phänotypische ESBL-Aktivität wurde dagegen nicht detektiert.

K. pneumoniae-Isolate der Kläranlage Aachen-Soers zeigten sowohl phänotypisch als auch genotypisch identische Ergebnisse. Eine MBL- oder KPC-Aktivität konnten in keinem der Isolate gezeigt werden, basierend auf den Hemmhofdurchmessern und der MHK-Unterschiede im Antibiogramm musste allerdings von der Aktivität einer Typ-D-Carbapenemase (vermutlich vom OXA-Typ) ausgegangen werden. Diese wurde im Array bestätigt. Alle Isolate wiesen *bla*_{OXA-48}-Gene auf und zeigten somit auch genotypisch eine Carbapenem-Resistenz. Darüber hinaus wiesen alle *K. pneumoniae*-Isolate zusätzlich auch Resistenzgene aus den ESBL-Gruppen SHV und TEM auf. Die Genotypen beider Spezies, die zu diesem Beprobungstermin gefunden wurden und eine Carbapenem-Resistenz aufwiesen, waren also identisch und dies auch unabhängig vom Ursprung des untersuchten Abwassers.

Aus den Abwasserproben vom 05.03.2013 konnten insgesamt 28 Kolonien als *Enterobacteriaceae* oder *A. baumannii* identifiziert werden. Diese stammten, wie bei allen anderen Probenahmen zuvor aus den Abwasserproben des Klinikums und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers (siehe Tabelle 3-16). Im Vergleich zu vorherigen Zeitpunkten konnten hier nicht nur im Abwasser des Klinikums, sondern auch aus dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers *A. baumannii*-Isolate kultiviert und Resistenz-getestet werden. Auch verdächtige *K. pneumoniae*-Isolate konnten erstmals in beiden Proben gefunden werden.

Tabelle 3-16 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 05.03.2013

Nr.	Ort	Identifizierung	Diffusion	Mikrodilution	Array
1425	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
1428	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
1429	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
1434	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV, TEM, CTX-M1)
1435	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	negativ	negativ
1436	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV, TEM, CTX-M1)
1439	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV, TEM, CTX-M1)
1440	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	negativ	negativ
1449	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV, TEM, CTX-M1)
1450	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV, TEM, CTX-M1)
1451	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carba	OXA-48 und ESBL (SHV, TEM, CTX-M1)
1452	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	negativ
1453	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	negativ
1455	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
1456	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
1457	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 und ESBL (SHV und TEM)
1458	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
1459	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
1476	KA Soers Zu	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
1478	KA Soers Zu	<i>A. baumannii</i>	negativ	negativ	negativ

Drei *A. baumannii*-Isolate aus dem UKA-Ablauf zeigten phänotypisch keinerlei direkt ableitbare Resistenzen gegen Carbapenem-Antibiotika, ließen aber aufgrund der Hemmhofausprägung den Verdacht einer OXA-vermittelten Resistenz zu. Dies wurde molekulargenetisch im Array bestätigt. Alle trugen *bla*_{OXA-48}-Gene und zusätzlich ESBL-Gene der TEM- und SHV-Familie. Identische Genotypen ließen sich teilweise auch in den Isolaten vom 18.10.2012 erkennen. Isolate des Kläranlagenzulaufs, die als *A. baumannii* identifiziert wurden, zeigten dagegen teilweise andere Resistenzausprägungen: Insgesamt wurden sechs Isolate aus dieser Abwasserprobe getestet: Davon zeigten lediglich zwei phänotypisch und genotypisch ein identisches

Resistenzverhalten mit β -Lactamase-Genen, die für Carbapenemasen vom OXA-Typ und ESBL der TEM- und SHV-Familie codierten, drei dagegen zeigten weder phänotypisch eine Resistenz gegen Carbapeneme noch konnten entsprechende Gene detektiert werden. Ein Isolat (Nr. 1455) konnte phänotypisch als Metallo- β -Lactamase-Produzent charakterisiert werden und auch über das CT102-Array konnte der molekulargenetische Nachweis des *bla*_{NDM-1}-Gens erbracht werden. Für die Isolate, die als *K. pneumoniae* identifiziert wurden und aus der Abwasserprobe des Klinikums stammten, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Zwei der fünf kultivierten Stämme zeigten weder phänotypisch noch genotypisch eine mögliche Carbapenemresistenz. Die übrigen drei Isolate wiesen identische Testergebnisse auf: Es konnte phänotypisch eine ESBL-Aktivität und mögliche TypD-Carbapenemase-Aktivität (vermutlich OXA-Typ) nachgewiesen werden. Dies wurde im Array bestätigt. Diese Isolate wiesen *bla*-Gene auf, die für eine Carbapenemase vom OXA-48-Typ und mehrere ESBL codieren. Im Vergleich zu den *A. baumannii*-Isolaten, die aus dem Ablauf des Klinikums isoliert wurden und *bla*-Gene für eine OXA-Carbapenemase und ESBL der TEM- und SHV-Familie aufwiesen, trugen die *K. pneumoniae*-Isolate zusätzlich ein ESBL-Gen, dass für eine β -Lactamase der Untergruppe CTX-M1 codierte. Drei der sechs *K. pneumoniae*-Stämme aus dem Kläranlagen-Zulauf vom 05.03.2013 zeigten ebenfalls diesen Resistenz-Phänotyp und -Genotyp (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{TEM}, SHV und CTX-M1). Die übrigen drei Isolate hingegen wurden phänotypisch als Produzenten einer Metallo- β -Lactamase charakterisiert und konnten auch molekulargenetisch als Träger eines *bla*_{NDM-1}-Gens bestätigt werden. Während also bei den Isolaten vom 18.10.2012 ausschließlich OXA-48-vermittelte Carbapenem-Resistenzen nachzuweisen waren, traten zum 05.03.2013 erstmals auch Metallo- β -Lactamasen vom Typ NDM auf. Diese konnten allerdings nur im Zulauf der KA Aachen-Soers gefunden werden.

Tabelle 3-17 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 27.08.2013

Nr.	Ort	Identifizierung	Diffusion	Mikrodilution	Array
2318	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	undetermined
2319.1.	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2319.2.	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2320	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2321	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2322	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2323	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2325	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2326	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2328	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2329	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2330	Klinikum	<i>A. baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2331	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1

Für die Isolate vom 27.08.2013 ergab sich eine einheitliche Resistenzausprägung. Im August 2013 konnten ausschließlich aus der Abwasserprobe des Uniklinikums nach selektiver Anreicherung verdächtige Kolonien mit entsprechender Identifizierung (*A. baumannii* (neun Isolate) und *K. pneumoniae* (vier Isolate)) isoliert werden. Alle Isolate, völlig unabhängig von der jeweiligen Spezies, zeigten im Agardiffusionstest und Mikrodilutionsverfahren eine Metallo- β -Lactamase-Aktivität. Diese Aktivität konnte auch mittels DNA-Micro-Array bestätigt werden: Alle getesteten Isolate (Ausnahme war hier das Isolat 2318, bei dem der Array-Nachweis ein

uneindeutiges Ergebnis lieferte) wiesen β -Lactamase-Gene auf, die für die New-Dehli-Metallo- β -Lactamase codieren (*bla_{NDM}*). Somit wurde die vorliegende Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika auch genetisch belegt. Im Vergleich zu Isolaten der vorherigen Probennahmen zeigte sich zu diesem Zeitpunkt erstmals eine andere Resistenzlage für das Klinikum. Während zuvor vor allem Carbapenem-Resistenzen durch eine Serin- β -Lactamase vom OXA-Typ vermittelt wurden und solche Isolate meist zusätzlich auch Gene aufwiesen, die für eine ESBL der TEM- und SHV-Familie sowie teilweise auch für CTX-M1-Untergruppe codierten, zeigten im August 2013 alle Isolate eine MBL-vermittelte Resistenzausprägung.

Tabelle 3-18 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 25.03.2014

Nr.	Ort	Identifizierung	Diffusion	Mikrodilution	Array
3186	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3187	KA Soers Zu	<i>E. cloacae</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3188	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3189	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3190	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carb	OXA-48 und ESBL (TEM und CTX-M1)
3192	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carb	OXA-48 und ESBL (TEM und CTX-M1)
3194	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3196	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	MBL	ESBL/MBL	NDM-1 und ESBL (TEM)
3198	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	MBL	ESBL/MBL	NDM-1 und ESBL (TEM)
3200	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	MBL	ESBL/MBL	NDM-1 und ESBL (TEM)
3202	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carb	OXA-48 und ESBL (TEM und CTX-M1)
3204	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	MBL	ESBL/MBL	NDM-1 und ESBL (TEM)
3206	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD-Carb	OXA-48 und ESBL (TEM und CTX-M1)
3208	KA Horbach Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3210	KA Horbach Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3213	KA Horbach Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	negativ	negativ

Während zu den vorherigen Zeitpunkten ausschließlich Kolonien vom MacConkey-Agar isoliert werden konnten, die als *K. pneumoniae* oder *A. baumannii* identifiziert wurden, änderte sich die Speziesvielfalt in den Proben vom 25.03.2014 erstmals: So konnten mit einer Ausnahme (Isolat 3187 wurde als *E. cloacae* identifiziert) nur solche Kolonien kultiviert und weitergehend getestet werden, die laut MALDI-TOF MS eindeutig als *C. freundii* identifiziert wurden (insgesamt 16 Isolate, siehe Tabelle 3-18). Darüber hinaus ist anzumerken, dass zu diesem Termin das Beprobungsschema einmalig abgewandelt worden ist: Die Beprobung des Klinikum-Ablaufs und des Wohngebiets Kullen wurden ausgesetzt; stattdessen wurde erstmalig der Zu- und Ablauf der Kläranlage Aachen-Horbach mikrobiologisch untersucht. Wie in den vorherigen Probennahmen wurden weiterhin entsprechende Proben der Kläranlage Aachen-Soers analysiert. Isolate des Zulaufs der KA Aachen-Soers zeigten unterschiedliche Resistenzausprägungen. Vier Isolate zeigten keine Carbapenem-Resistenz, wiesen allerdings im

Mikrodilutionsverfahren eine ESBL-Aktivität auf. Diese wurde auch im Array durch den Nachweis des *bla*_{CTX-M2}-Gens bestätigt. Die übrigen Isolate (mit Ausnahme von Nr. 3194, das keinerlei Resistenzen aufwies) zeigten dagegen eine Unempfindlichkeit gegenüber Carbapenem-Antibiotika. Bei vier dieser Isolate bestand nach den phänotypischen Resistenztestungen der Verdacht auf eine OXA-vermittelte Carbapenemase-Aktivität. Zudem zeigten diese auch eine ESBL-Aktivität. Beide Resistenzmechanismen wurden im Array molekulargenetisch bestätigt (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{CTX-M1} und *bla*_{TEM}). Weitere vier *C. freundii*-Isolate hingegen wiesen sowohl phänotypisch als auch genotypisch ESBL- und MBL-basierte β -Lactamresistenzen auf, letzterer Resistenzmechanismus wurde durch den Nachweis von NDM-Genen unterstützt. Die ESBL-Ausprägung basierte auf der Expression von *bla*_{TEM}-Genen. Die drei getesteten Isolate aus der Kläranlage Aachen-Horbach hingegen konnten weder phänotypisch noch genotypisch als Carbapenemase-Bildner charakterisiert werden. Auch eine ESBL-Aktivität wurde in keinem Isolat detektiert. Obwohl beim Ausplattieren dieser angereicherten Abwasserprobe also CRB-verdächtige Kolonien im Hemmhof gewachsen und als *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden, konnten dennoch keine entsprechenden Resistenzen gezeigt werden. Während in den Abwasserproben vom 18.10.2012 vor allem OXA-48-vermittelte Carbapenem-Resistenzen auftraten, ähnelten die Ergebnisse vom 25.03.2014 der Resistenzlage der Isolate vom 05.03.2013. Zu beiden Zeitpunkten wurden sowohl OXA-48- als auch NDM-basierte Carbapenemresistenzen gezeigt. Obwohl es sich zum Beprobungstermin am 25.03.2014 nicht um *K. pneumoniae* oder *A. baumannii*-Isolate handelte, sondern ausschließlich um *C. freundii*-Spezies ergaben sich vergleichbare Resistenzausprägungen.

Tabelle 3-19 listet die phänotypischen Resistenztestungen, der Isolate mit Verdacht auf Carbapenem-Resistenz vom 21.04.2015. Insgesamt wurden 31 Isolate weitergehend untersucht und stammten alle aus der Familie der *Enterobacteriaceae*. Im Vergleich zu den vorherigen Probennahmen, zeigte das Wachstum im Meropenem-Hemmhof des MacConkey-Agars eine höhere Artenvielfalt. Sieben verschiedene Spezies wurden identifiziert, *A. baumannii*-Isolate konnten dagegen in keiner Abwasserprobe detektiert werden. *E. coli* war dabei die am häufigsten identifizierte Art. Außerdem konnten nur aus den Proben vom Ablauf des Klinikums und den Zuläufen beider Kläranlagen verdächtige Isolate kultiviert werden. Für die Isolate aus dem Klinikumsabwasser zeigte sich, dass alle *E. coli* in beiden Resistenztestungen eine MBL-Aktivität aufwiesen. Isolate, die als *S. marcescens* identifiziert wurden hingegen, zeigten einen OXA-vermittelten Resistenzphänotyp; drei der sieben getesteten *S. marcescens*-Stämme zeigten darüber hinaus im Mikrodilutionsverfahren eine ESBL-Aktivität. Von den drei als *Klebsiella spp.* identifizierten Isolate des Klinikumabwassers, zeigten zwei die Aktivität einer Metallo- β -Lactamase (jeweils *K. oxytoca*), eine von diesen zusätzlich auch eine AmpC-vermittelte β -Lactam-Resistenz. Das dritte Isolat (*K. pneumoniae*) hingegen zeigte eine mögliche Carbapenemresistenz, die durch eine Typ-D-Carbapenemase verursacht wurde. Während bei den *E. coli*-Isolaten des Klinikums sowohl der Agardiffusionstest als auch das Antibiotogramm übereinstimmende Ergebnisse lieferte, war dies bei den übrigen Isolaten nicht der Fall: nur in drei Fällen wurde mittels Agardiffusion eine MBL-basierte Resistenz nachgewiesen; das Mikrodilutionsverfahren ergab dagegen für alle *E. coli*-Isolate eine MBL-Aktivität; drei wiesen zusätzlich auch eine ESBL-Aktivität auf.

Tabelle 3-19 Ergebnisse der phänotypischen Resistenztestungen der Isolate vom 21.04.2015

Nr.	Ort	Identifizierung	Diffusion	Mikrodilution
3773	Klinikum	<i>E. coli</i>	MBL	MBL
3774	Klinikum	<i>E. coli</i>	MBL	MBL
3775	Klinikum	<i>E. coli</i>	MBL	MBL
3780	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	MBL	MBL
3781	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	negativ	MBL
3782	KA Soers Zu	<i>C. freundii</i>	negativ	MBL
3783	KA Soers Zu	<i>C. braakii</i>	negativ	evtl. TypD-Carba
3785	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	MBL	MBL
3786	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	negativ	MBL
3787	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	MBL	MBL/ESBL
3788	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	negativ	MBL
3789	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	negativ	MBL/ESBL
3790	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	negativ	MBL/ESBL
3791	KA Soers Zu	<i>E. coli</i>	MBL	MBL
3797	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	ESBL/evtl. TypD-Carba
3798	Klinikum	<i>K. oxytoca</i>	negativ	MBL/AmpC
3799	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	ESBL/evtl. TypD-Carba
3800	Klinikum	<i>K. oxytoca</i>	negativ	MBL
3801	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	evtl. TypD-Carba
3802	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	evtl. TypD-Carba
3809	KA Soers Zu	<i>C. braakii</i>	negativ	evtl. TypD-Carba
3811	KA Soers Zu	<i>R. ornithinolytica</i>	AmpC + Porinverlust	ESBL/evtl. TypD-Carba
3813	KA Soers Zu	<i>C. braakii</i>	negativ	ESBL/evtl. TypD-Carba
3814	KA Soers Zu	<i>R. ornithinolytica</i>	negativ	ESBL/evtl. TypD-Carba
3818	KA Horbach Zu	<i>E. asburiae</i>	KPC	KPC
3819	KA Horbach Zu	<i>E. asburiae</i>	MBL	evtl. TypD-Carba
3820	KA Horbach Zu	<i>E. asburiae</i>	KPC	KPC
3821	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	evtl. TypD-Carba
3822	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	evtl. TypD-Carba
3823	Klinikum	<i>S. marcescens</i>	negativ	ESBL/evtl. TypD-Carba
3839	Klinikum	<i>K. pneumoniae</i>	negativ	evtl. TypD-Carba

Auch in einem der vier *Citrobacter spp.*-Stämme dieser Abwasserprobe konnte ausschließlich über das Mikrodilutionsverfahren eine MBL-vermittelte Carbapenem-Resistenz detektiert werden. Die übrigen drei Isolate wurden als Carbapenem-resistent charakterisiert, da diese phänotypisch eine TypD-Carbapenemase-Aktivität zeigten. Diesen Phänotyp zeigten auch beide *R. ornithinolytica*-Isolate; zusätzlich wiesen diese auch eine ESBL-Aktivität auf. Zwei der drei *E. asburiae*-Isolate, die aus der Abwasserprobe des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Horbach stammten, zeigten in beiden Resistenztestungen phänotypisch eine KPC-vermittelte Resistenz. Dieser Phänotyp trat erstmals und nur in diesen beiden Isolaten auf. Das dritte Isolat zeigte dagegen widersprüchliche Ergebnisse: Während der Agardiffusions-Test auf eine MBL-Aktivität verwies, ergab das Mikrodilutionsverfahren eine Carbapenem-Resistenz, die durch eine Typ-D-Carbapenemase vermittelt wurde. Im Vergleich zu den Isolaten vom 25.03.2014

konnten zu dieser Probennahme also auch Carbapenem-resistente Mikroorganismen im Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach gezeigt werden.

Zusammenfassend ließ sich also festhalten, dass zwar in den meisten CRB-verdächtigen Isolaten sowohl phänotypisch als auch genotypisch eine Carbapenem-Resistenz nachweisbar gewesen ist, eine Übersicht über die Resistenzlage und die Häufigkeit bestimmter Resistenzmechanismen konnte allerdings nicht eindeutig dargestellt werden, da die Resistenzausprägung je nach Beprobungszeitpunkt auf unterschiedliche phänotypische und genotypische Hintergründe zurückzuführen war. Auch ergab sich keine kontinuierliche Speziesverteilung: Während zunächst lediglich die Spezies *K. pneumoniae* und *A. baumannii* in den verschiedenen Abwässern nachgewiesen werden konnten, erweiterte bzw. verschob sich das Spektrum an identifizierten Spezies deutlich: Neben verschiedenen *Klebsiella spp.* konnten vor allem weitere *Enterobacteriaceae*-Arten während der letzten beiden Probennahmen nachgewiesen werden; die Spezies *A. baumannii* hingegen war nicht mehr zu finden. Auch unterschieden sich die Isolate teilweise deutlich im vorliegenden Resistenzmechanismus, so dass eine klare Zuteilung von dominanten Resistenzmechanismen zu bestimmten Spezies nicht eindeutig möglich gewesen ist. Die genutzten phänotypischen und molekulargenetischen Methoden zum Resistenz(-Gen)-Nachweis dagegen zeigten hohe Übereinstimmungen untereinander, so dass davon auszugehen war, dass die detektierten Resistenzmechanismen tatsächlich für die Unempfindlichkeit gegenüber Carbapenemen verantwortlich waren.

3.4. Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu Enterokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in den untersuchten Abwasserproben

3.4.1. Mikrobiologische Bestimmung der Konzentration an Gesamt-*Enterococcaceae* und deren Speziesverteilung in verschiedenen Abwasserproben

Die Abwasserproben vom 25.03.2014 und 21.04.2015 wurden mikrobiologisch auf die Konzentration an Gesamt-Enterokokken (Slanetz-Bartley-Agar) untersucht.

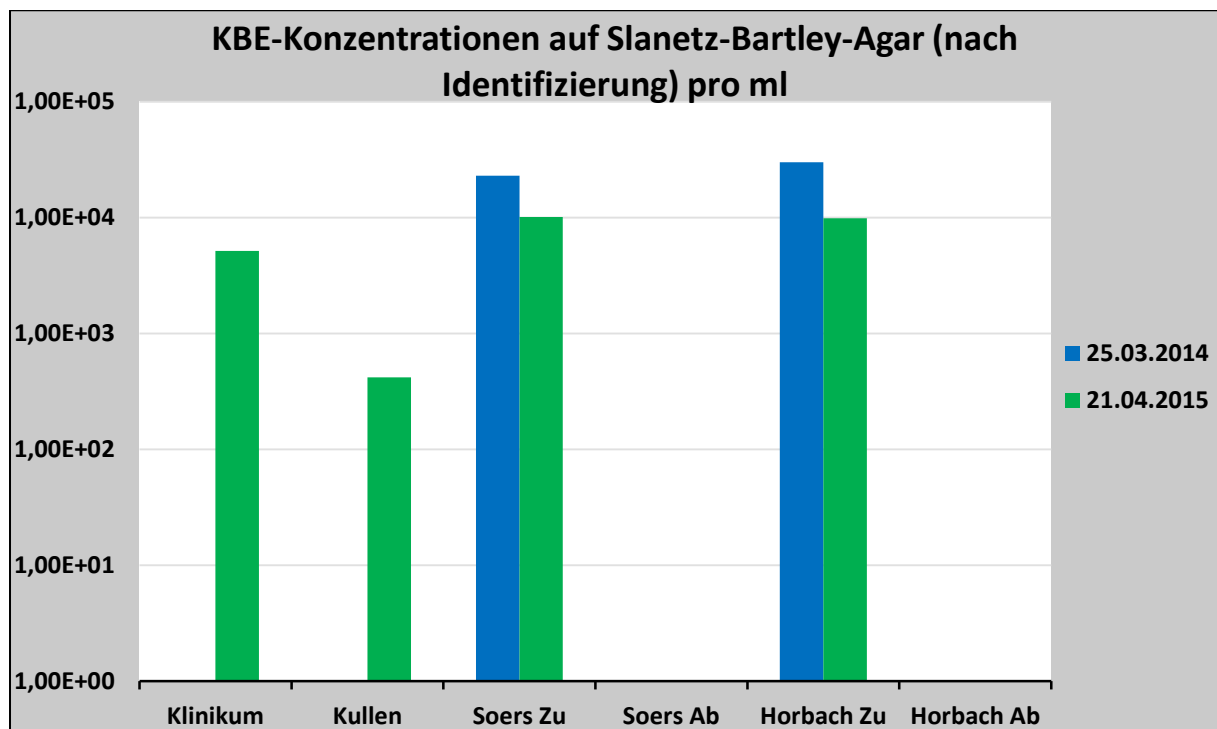


Abbildung 3-21 Konzentration der KBE an Gesamt-Enterokokken auf Slanetz-Bartley-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Abbildung 3-21 zeigt die mikrobiologisch-bestimmten Konzentrationen an Gesamt-Enterokokken unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse. Zum Zeitpunkt März 2014 wurden lediglich die beiden Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach auf das Wachstum von Enterokokken untersucht (blaue Balken). Wie man erkennen kann, zeigten beide Zuläufe nahezu identische Konzentrationen an Enterokokken: Während in der Zulaufprobe der KA Aachen-Soers eine Konzentration von $2,3 \times 10^4$ /ml ermittelt wurde, waren es im Zulauf der KA Aachen-Horbach $3,00 \times 10^4$ /ml. Diese Werte konnten auch unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse der isolierten KBE beibehalten werden. Nahezu alle Isolate wurden eindeutig als Enterokokken identifiziert (siehe auch Tabelle 9-15 im Anhang). Für die Abläufe beider Kläranlagen zeigten sich ebenfalls identische Ergebnisse: So konnte auf Slanetz-Bartley-Agar keinerlei bakterielles Wachstum nachgewiesen werden. Die Konzentrationen an Gesamt-Enterokokken lagen also jeweils unter der Nachweisgrenze für die Ablaufproben vom 25.03.2014.

Zur Probennahme am 21.04.2015 wurden von allen Abwasserquellen Proben entnommen und auf die Menge an Gesamt-Enterokokken hin untersucht. Beide Kläranlagenzuläufe zeigten wie bei der vorherigen Probennahme untereinander ähnliche KBE-Konzentrationen: Für die KA

Aachen-Soers wurde eine Konzentration von $1,02 \times 10^4$ /ml und für den entsprechenden Zulauf der KA Aachen-Horbach eine Enterokokken-Konzentration von $9,88 \times 10^3$ /ml ermittelt. Verglichen mit den Werten vom 25.03.2014 zeigte sich eine leicht aber nicht signifikant geringere Konzentration an Gesamt-*Enterococcaceae* in diesen beiden Abwasserproben ($p > 0,05$). Im April 2015 konnten darüber hinaus erneut keine Enterokokken im Ablauf der Kläranlagen nachgewiesen werden, da keinerlei Wachstum auf dem Selektivmedium stattgefunden hat. Ein Großteil der Isolate des Zulaufs der KA Aachen-Soers konnten als Enterokokken-Spezies identifiziert werden, gleiches galt für die Isolate der entsprechenden Probe der Kläranlage Aachen-Horbach. Die errechneten KBE-Konzentrationen konnten somit beibehalten werden (siehe auch Tabelle 9-15 im Anhang).

Für das Abwasser des Klinikum-Ablaufs ergab sich eine Konzentration von $5,16 \times 10^3$ /ml an Gesamt-*Enterococcaceae*, die basierend auf den Identifizierungsergebnissen ebenfalls beibehalten werden konnte. Verglichen mit den ermittelten Werten für die Kläranlagenzuläufe war die Konzentration hier leicht geringer befand sich aber dennoch in derselben Größenordnung. Für die Gesamt-*Enterococcaceae*-Konzentration im Abwasser des Wohngebiets Kullen ergab sich ein Wert von $4,19 \times 10^2$ /ml. Es handelt sich hierbei um einen angepassten Wert, da circa 50% aller Isolate dieser Abwasserprobe nicht als Enterokokken, sondern vor allem als *P. aeruginosa* identifiziert wurden (die ursprünglich berechnete Konzentration lag bei $8,38 \times 10^2$ /ml) (siehe auch Abbildung 9-6 im Anhang). Es zeigte sich aber dennoch, dass die Gesamt-Menge an Enterokokken im Abwasser des Wohngebiets deutlich unter der des Klinikums und der beiden Kläranlagen lag: Unterschiede von 1 bis 1,5 Zehnerpotenzen konnten nachgewiesen werden.

3.4.1.1. Speziesverteilung innerhalb der Enterokokken-Isolate vom SB-Agar

Durch die Identifizierung von charakteristischen Kolonien vom SB-Agar konnten zum einen die ermittelten KBE-Konzentrationen verifiziert werden, zum anderen aber auch zwischen verschiedenen Spezies innerhalb der Familie der Enterokokken unterschieden werden. Aus der Zulaufprobe der KA Aachen-Soers vom 25.03.2014 wurden insgesamt 24 Kolonien isoliert, von denen 23 der Familie *Enterococcaceae* zugeordnet werden konnten. Der Großteil der Isolate wurde als *Enterococcus faecalis* identifiziert und entsprach einem prozentualen Anteil von 82,6% (19 Isolate). 13% entfielen auf die Spezies *Enterococcus faecium* (3 Isolate). Ein weiteres Isolat wurde als *Enterococcus hirae* identifiziert. Für den Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach zeigte sich eine ähnliche Verteilung innerhalb der Familie der Enterokokken: Hier konnten circa 70% aller Isolate (25 von 36 Enterokokken-KBE) als *E. faecalis* identifiziert werden, während die übrigen 30% zur Spezies *E. faecium* zählten. Andere Enterokokken-Arten konnten in dieser Abwasserprobe nicht nachgewiesen werden.

Für die entsprechenden Kläranlagenproben vom 21.04.2015 zeigten sich dagegen andere Verhältnisse bei Verteilung der Spezies innerhalb der *Enterococcaceae*. In der Zulaufprobe der KA Aachen-Soers konnten von den 18 als Enterokokken identifizierten Kolonien 9 Isolate der Art *E. faecium* zugeordnet werden (50%), die übrigen isolierten Enterokokken wurden als *Enterococcus gallinarum* identifiziert. Letztere Spezies konnte in der Abwasserprobe vom 25.03.2014 nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnten im April 2015 keine *E. faecalis*-Isolate gefunden werden, die in der vorherigen Abwasserprobe noch den Großteil an

Enterokokken-Isolaten ausgemacht haben. Auch die Isolate aus der Abwasserprobe vom Zulauf der KA Aachen-Horbach vom April 2015 wurden überwiegend als *E. faecium* identifiziert: circa 79% aller identifizierten KBE gehörten dieser Spezies an, 14% zählten zur Spezies *E. gallinarum* und ein Isolat (7%) wurde mittels MALDI-TOF MS als *Enterococcus casseliflavus* eingeordnet. Auch in dieser Abwasserprobe konnten also keinerlei *E. faecalis*-Isolate nachgewiesen werden, während in der entsprechenden Abwasserprobe vom März 2014 diese Art mit 70% die häufigste darstellte; auch konnten in der Probe vom März 2014 keine Isolate gefunden werden, die als *E. casseliflavus* oder *E. gallinarum* identifiziert wurden. Zusammenfassend ließ sich also sagen, dass die KBE-Konzentrationen der jeweiligen Zulaufproben der beiden Kläranlagen vergleichbar waren, die Speziesverteilung zwischen den Beprobungsterminen allerdings unterschiedlich ausfiel.

Für die Isolate, die aus der Abwasserprobe des Klinikums gewonnen worden sind, ergab sich folgende Speziesverteilung: 11 der 15 Isolate konnten als *E. gallinarum* identifiziert werden; dies entsprach einem prozentualen Anteil von etwas mehr als 73%. Die übrigen 17% entfielen vollständig auf die Art *E. faecium*. Auch in dieser Abwasserprobe konnten keine *E. faecalis*-Spezies nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich, dass im Vergleich zu den Kläranlagen-Zuläufen *E. gallinarum* die dominierende Spezies war und nicht *E. faecium*. Von den aus der Probe des Wohngebiets Kullen subkultivierten Isolaten, konnte wie bereits in 3.4.1. beschrieben nur circa die Hälfte aller Reinkulturen eindeutig als Enterokokken identifiziert werden. Von diesen zehn Isolaten wiederum wurden sieben als *E. gallinarum* eingeordnet, die übrigen drei Isolate wurden als *E. faecium* identifiziert. Es zeigte sich also, dass auch in dieser Probe keinerlei *E. faecalis* nachgewiesen werden konnten und dass die Spezies *E. gallinarum* und *E. faecium* vergleichbare Anteile zu den Isolaten aus dem Klinikumsabwasser aufwiesen. Der Vergleich zu den KA-Zuläufen zu diesem Zeitpunkt zeigte außerdem, dass im klinischen und häuslichen Abwasser *E. gallinarum* die dominierende Spezies gewesen ist und nicht *E. faecium*. Zusammenfassend ließ sich an dieser Stelle sagen, dass sich die Abwasserproben des Klinikums und des Wohngebiets sowie die untersuchten Sammelabwässer der Kläranlagen untereinander in ihrer Spezieszusammensetzung ähnelten; zwischen den klinisch/häuslichen Abwässern und den Proben aus den Kläranlagen-Zuläufen waren allerdings deutlichere Unterschiede in Bezug auf die Spezieshäufigkeiten festzustellen.

3.4.2. Phänotypische und genotypische Resistenztestung der Enterokokken-Isolate vom Slanetz-Bartley-Agar

Der Slanetz-Bartley-Agar selektiert zwar durch seine Zusammensetzung auf das Wachstum von präsumptiven Enterokokken, nicht aber auf eine mögliche Resistenz dieser Bakterien gegenüber Glykopeptiden und weiteren antimikrobiellen Substanzen. Daher wurde in diesem Teil der Arbeit zur Ermittlung einer möglichen Resistenz gegenüber Glycopeptiden (und entsprechender Resistenzgene), Ampicillin und verschiedenen Reserveantibiotika phänotypische und genotypische Resistenztestungen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 3-20 zusammengefasst sind. Wie man erkennen kann, zeigte kein Isolat Resistenzen gegen Antibiotika aus der Gruppe der Glycopeptide. Alle durch den ϵ -Test ermittelte MHKs gegenüber Vancomycin und Teicoplanin lagen unter der EUCAST-MHK (für Vancomycin <4mg/L, Teicoplanin <2mg/L, für eine detaillierte Auflistung der ermittelten MHK-Werte siehe auch Tabelle 9-14 im Anhang).

3 - Ergebnisse

Tabelle 3-20 Ergebnisse der phänotypischen und genotypischen Resistenztestung der Enterokokken-Isolate vom SB-Agar

Datum	Probenort	Menge Isolate	E-Test	Antibiogramm	Van-PCR
25.03.2014	Soers Zu	23	negativ	negativ	Negativ
	Horbach Zu	36	negativ	5x Ampicillin-Res.	Negativ
21.04.2015	Klinikum	15	negativ	4x Ampicillin-Res.	Negativ
	Kullen	10	negativ	1x Ampicillin-Res.	Negativ
	Soers Zu	18	negativ	5x Ampicillin-Res.	Negativ
	Horbach Zu	14	negativ	2x Ampicillin-Res.	Negativ

Somit konnten alle Isolate als sensibel gegenüber den beiden Glycopeptiden Vancomycin und Teicoplanin angesehen werden. Der Befund aus dem Agardiffusionstest wurde durch das Mikrodilutionsverfahren bestätigt. Es konnten auch mit dieser Methode keinerlei Glycopeptid-Resistenzen nachgewiesen werden, gleiches zeigten auch die Ergebnisse der *van*-PCR zur Detektion von möglichen *vanA* oder *vanB*-Genen, die für ein Glycopeptidresistenz codieren (siehe exemplarisch auch Abbildung 3-22).

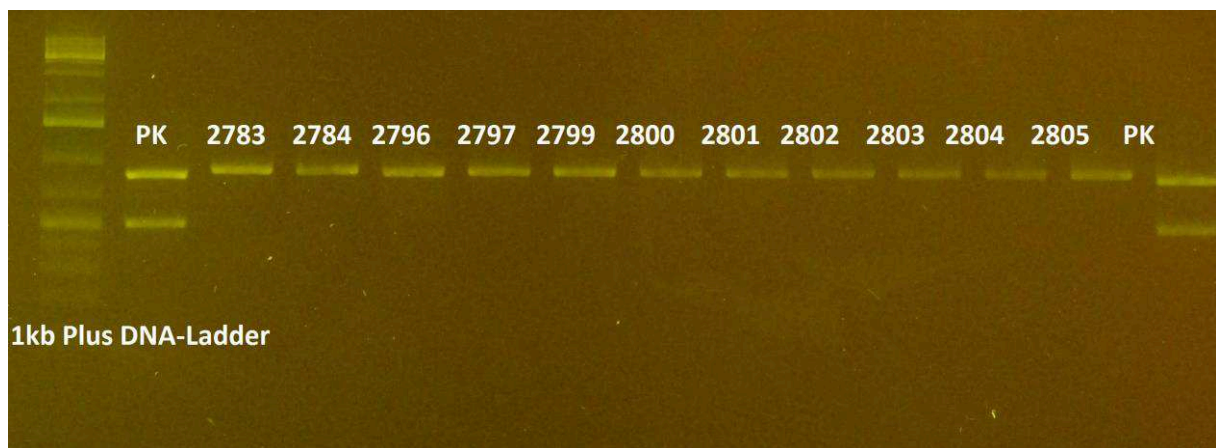


Abbildung 3-22 *vanA/B*-PCR mit *E. faecalis*-Isolaten (2783-2805) (PK= Vancomycin-resistenter *E. faecium*)

Während die Resistenztestung auf Glykopeptid-Unempfindlichkeit unauffällig war, zeigte sich durch das Mikrodilutionsverfahren, dass einige Isolate eine Ampicillin-Resistenz aufwiesen. Ausnahmen waren hier die Isolate aus der Abwasserprobe des Zulaufs Kläranlage Aachen-Soers vom 25.03.2014. Circa 14% der Enterokokken vom Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach dagegen wiesen eine solche Resistenz auf. Einen fast identischen prozentualen Anteil an Ampicillin-resistenten Isolaten zeigte sich auch in der Abwasserprobe vom 21.04.2015. Von den SB-Agar-Isolaten aus dem Abwasser des Klinikums vom 21.04.2015 zeigten vier eine Resistenz gegenüber Ampicillin. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von circa 27%. Mit 28% aller Isolate aus dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers vom 21.04.2015, die im Antibiogramm eine Resistenz aufwiesen, war der prozentuale Anteil mit dem des Klinikum vergleichbar. Beide Abwässer wiesen also höhere prozentuale Anteile auf als die KA Aachen-Horbach. Unter den zehn untersuchten Isolaten des Wohngebiets zeigte nur eines eine entsprechende Resistenz. Somit lag der prozentuale Anteil hier unter denen der anderen Abwasserproben. Ampicillin-resistente Isolate wurden mittels Massenspektrometrie allesamt als *E. faecium* identifiziert. *E. faecalis* und andere Enterokokken-Spezies dagegen zeigten einen solchen Resistenzphänotyp nicht.

Auch konnten in keinem untersuchten Isolat mögliche Resistenzen gegen die beiden Reserveantibiotika Tigecyclin und Linezolid nachgewiesen werden. Es ließ sich hier also festhalten,

dass über den Slanetz-Bartley-Agar keine Glycopeptid-resistenten Enterokokken aus Abwasser isoliert werden konnten. Eine Ampicillin-Resistenz konnte hingegen auch über dieses Selektivmedium in mehreren Enterokokken-Isolaten gezeigt werden.

3.4.3. Mikrobiologische Bestimmung der Konzentration an Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und deren Speziesverteilung in verschiedenen Abwasserproben

Neben der Menge an Gesamt-Enterokokken (SB-Agar) wurde für alle Abwasserproben auch die Konzentration an Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) mikrobiologisch über das chromogene Medium chromVRE untersucht.

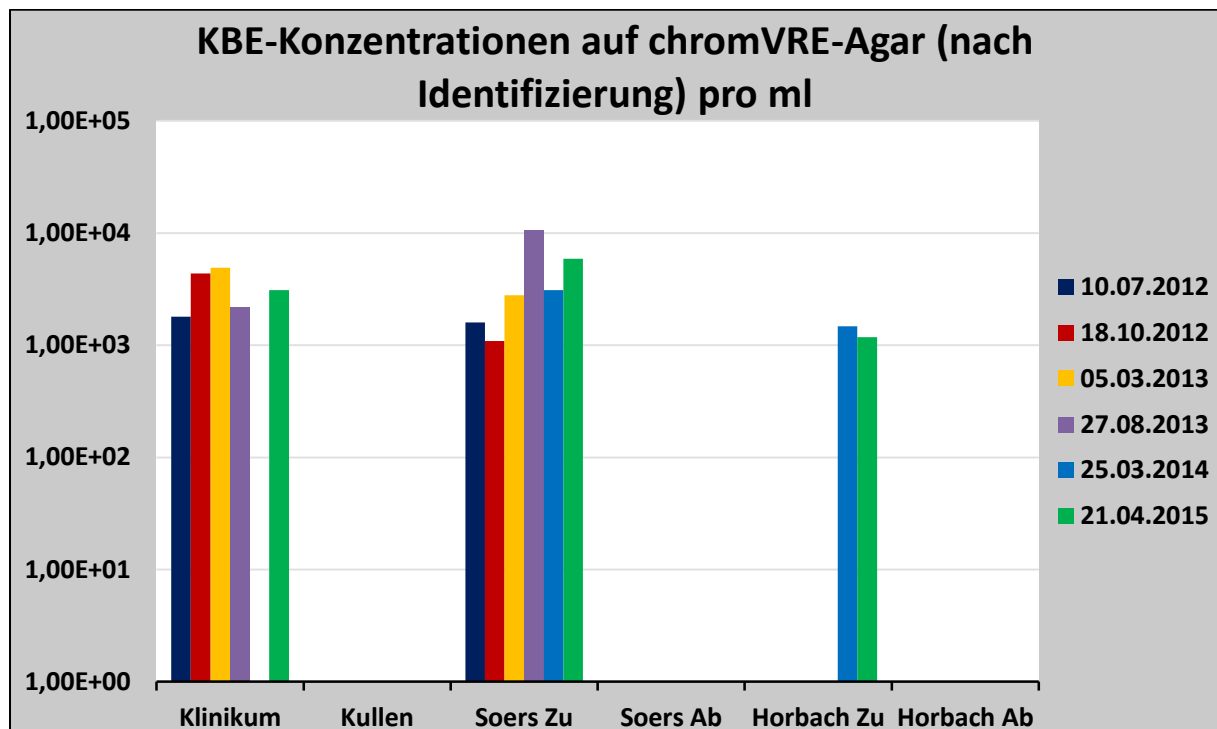


Abbildung 3-23 Konzentration der KBE an VRE-verdächtigen Enterokokken auf chromVRE-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Abbildung 3-23 zeigt die ermittelten Konzentrationen an VRE-verdächtigen Kolonien, die aus den untersuchten Abwasserproben kultiviert werden konnten. Die Werte wurden unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse mittels MALDI-TOF MS errechnet. Für die Abwasserproben vom Ablauf des Uniklinikums Aachen zeigte sich, dass in allen untersuchten Proben Wachstum von VRE-verdächtigen Kolonien nachzuweisen war. Die Konzentrationen lagen dabei alle in vergleichbaren Größenordnungen und schwankten zwischen $1,80 \times 10^3$ KBE/ml im Juli 2012 und $4,90 \times 10^3$ KBE/ml im März 2013 um maximal eine halbe Zehnerpotenz. Für die Abwasserproben vom 10.07.2012 und 18.10.2012 wurden die dargestellten Konzentrationen unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse leicht korrigiert, da die Hälfte aller Isolate vom Juli 2012 nicht zur Familie der *Enterococcaceae* gehörten, sondern vor allem als Vertreter der *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden. Daher wurde der ursprüngliche gezählte und errechnete Wert von $3,60 \times 10^3$ KBE/ml auf $1,80 \times 10^3$ KBE/ml verringert (für eine detaillierte Übersicht über die Identifizierungen siehe Tabelle 9-16 im Anhang). Dennoch befand

sich auch dieser Wert, wie in Abbildung 3-24 dargestellt, weiterhin in der gleichen Größenordnung. Der Konzentrationswert für die Abwasserprobe vom 18.10.2012 wurde von $5,80 \times 10^3$ KBE/ml auf $4,35 \times 10^3$ KBE/ml verringert, da auch hier einige Isolate nicht als *Enterococcaceae* identifiziert wurden. Vergleicht man die VRE-Konzentration der Abwasserprobe vom 21.04.2015 mit der ermittelten Konzentration an Gesamt-*Enterococcaceae* dieser Probe zeigte sich, dass es keinen großen Unterschied gab: Beide Konzentrationen waren mit $5,16 \times 10^3$ KBE/ml an Gesamt-Enterokokken und $3,10 \times 10^3$ KBE/ml VRE-verdächtigen Kolonien vergleichbar.

Für das Wohngebiet Kullen ergab sich ebenfalls ein deutlicher Trend: in keiner der untersuchten Abwasserproben konnten Kolonien nachgewiesen werden, die eine typische Kulturmorphologie bzw. nach entsprechender KBE-Identifizierung als Enterokokken bestätigt werden konnten. Lediglich aus der Abwasserprobe vom 18.10.2012 konnte nach selektiver Antibiotikaanreicherung (mit Vancomycin) VRE-verdächtige Kolonien kultiviert werden, die auch nach Identifizierung als *E. faecium* bestätigt wurden; eine Konzentrationsbestimmung war dennoch nicht mehr möglich. Die übrigen Abwasserproben führten zwar zu Wachstum auf dem chromVRE-Agar, Konzentrationen wurden berechnet, allerdings konnte kein Isolat aus diesen Proben als *E. faecium* identifiziert werden. Vielmehr konnte ein Großteil der Isolate nicht mittels Massenspektrometrie identifiziert werden; solche, bei denen es zu einem Ergebnis kam, waren fast ausschließlich der Spezies *P. aeruginosa* zuzuordnen (siehe auch Abbildung 9-7 und Tabelle 9-16 im Anhang). Für diese Abwasserproben zeigte sich außerdem, dass nach Selektiv-Anreicherung keinerlei Wachstum mehr auf dem chromogenen Medium nachweisbar war. Die Konzentrationen an VRE lagen also in allen ursprünglichen Abwasserproben des Wohngebiets unter der Nachweisgrenze während hingegen in der Abwasserprobe vom 21.04.2015 auf SB-Agar die Gesamtmenge an Enterokokken bestimmt werden konnte.

In allen sechs untersuchten Abwasserproben der Kläranlage Aachen-Soers konnte dagegen Wachstum von VRE-verdächtigen Kolonien festgestellt werden. Wie bei den Konzentrationen des Klinikumsablaufs lagen auch hier alle ermittelten Konzentrationen untereinander in der gleichen Größenordnung. Die Werte schwankten dabei etwas stärker zwischen $1,09 \times 10^3$ KBE/ml im Oktober 2012 und $1,06 \times 10^4$ KBE/ml im August 2013. Letztere Probe stellt dabei eine Ausnahme dar. Die Werte der übrigen Abwasserproben lagen aller in der Größenordnung $1-5 \times 10^3$ KBE/ml. Die Konzentrationen für die Termine 18.10.2012 und 21.04.2015 wurden unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse leicht korrigiert: im Oktober 2012 von $1,45 \times 10^3$ KBE/ml auf $1,09 \times 10^3$ KBE/ml und im April 2015 von $7,85 \times 10^3$ KBE/ml auf $5,89 \times 10^3$ KBE/ml, da in beiden Fällen mittels MALDI-TOF MS einige Isolate nicht identifiziert werden konnten bzw. der Spezies *Proteus mirabilis* (21.04.2015) zugeordnet werden mussten. Vergleicht man nun die Konzentrationen an VRE-verdächtigen Kolonien des Uniklinikums und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers zeigte sich, dass auch hier die KBE-Konzentrationen der jeweiligen Probennahmen miteinander vergleichbar waren und somit keine statistisch signifikanten Unterschiede vorlagen ($p > 0,05$, siehe auch Tabelle 9-11). Tendenziell wies das Abwasser des Klinikums zumeist leicht höhere Konzentrationen auf als der Zulauf der KA Aachen-Soers, die Größenordnungen zwischen den beiden Probenorten befanden sich allerdings mit Ausnahme der Abwasserprobe des KA-Zulaufs vom August 2013 immer im Bereich von $1-6 \times 10^3$ KBE/ml. Der Vergleich zu den ermittelten Konzentrationen an Gesamt-*Enterococcaceae* in den Zulaufproben der KA Aachen-Soers zeigte außerdem, dass die Menge an Enterokokken

in den Proben vom 25.03.2014 und 21.04.2015 jeweils um circa eine (25.03.2014) bzw. eine halbe Zehnerpotenz (21.04.2015) über denen der VRE-verdächtigen Kolonien zu den entsprechenden Terminen lag und somit ebenfalls keine signifikanten Unterschiede aufwies ($p > 0,05$).

Der Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach wurde nur zweimal beprobt. Dennoch zeigten sich auch hier zu beiden Zeitpunkten vergleichbare Konzentrationen an VRE-verdächtigen Kolonien: Während im März 2014 eine Konzentration von $1,48 \times 10^3$ KBE/ml errechnet wurde, zeigte sich im April 2015 eine Konzentration von $1,18 \times 10^3$ KBE/ml. Für beide Termine wurde die Menge leicht nach unten korrigiert, da auch hier einige Isolate nicht als *E. faecium* identifiziert werden konnten. Die Größenordnungen blieben dabei aber jeweils unverändert. Ein Vergleich zu den Werten für den Ablauf des Klinikums und dem Zulauf des Kläranlage Aachen-Soers zeigte auch hier, dass die Konzentrationen an VRE-verdächtigen Kolonien vergleichbar waren und keine signifikanten Unterschiede auszumachen waren ($p > 0,05$). Die errechneten Werte lagen dabei zwar jeweils tendenziell unter denen der anderen Abwasserquellen, befanden sich aber ebenfalls in der Größenordnung von 10^3 KBE/ml. Ein Vergleich zu den ermittelten Konzentrationen an Gesamt-*Enterococcaceae* der beiden Zulaufproben der KA Aachen-Horbach zeigte, ähnlich wie bei den Proben der KA Aachen-Soers, einen lediglich tendenziellen Unterschied von circa 1 Zehnerpotenz zu beiden Beprobungsterminen.

In den geklärten Abwässern beider Kläranlagen konnte keinerlei Wachstum von VRE-verdächtigen Kolonien nachgewiesen werden. Alle chromVRE-Medien verblieben nach Bebrütung steril. Gleiches galt auch für die subkultivierten selektiven Vancomycin-Anreicherungen. In diesen Abwasserproben lag die VRE-Konzentration also zu jedem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze. Des Weiteren ist zu sagen, dass eine Aufteilung nach Enterokokken-Spezies in keiner Abwasserprobe nötig gewesen ist. Alle Isolate, die als Enterokokken identifiziert worden sind, gehörten der Art *E. faecium* an. Während Isolate vom SB-Agar auch als *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. hirae* oder *E. casseliflavus* identifiziert wurden, kam es auf dem chromVRE-Agar also zu einer vollständigen Verschiebung hin zur Spezies *E. faecium*.

3.4.4. Phänotypische und genotypische Resistenztestung der VRE-Isolate vom chromVRE-Agar

Analog zu den Enterokokken-Isolaten vom Slanetz-Bartley-Agar wurde auch alle Isolate, die vom chromVRE-Agar isoliert und als *E. faecium* identifiziert wurden, mittels phänotypischen und genotypischen Resistenztestungsverfahren untersucht.

Tabelle 3-21 zeigte die Ergebnisse der phänotypischen und genotypischen Resistenztestung der *E. faecium*-Isolate, die aus den Abwasserproben des Klinikums isoliert worden sind. Es zeigte sich, dass ausnahmslos alle Isolate sowohl im ϵ -Test als auch über das Mikrodilutionsverfahren eine phänotypische Resistenz gegenüber den Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin aufwiesen (detaillierte Auflistung der ermittelten MHK siehe Tabelle 9-15 im Anhang). Somit war bei allen Isolaten der Verdacht auf eine *vanA*-vermittelte Glycopeptid-Resistenz gegeben, die anschließend an ausgewählten *E. faecium*-Isolaten molekulargenetisch bestätigt wurde: Es wurden bei allen Mikroorganismen Banden für die Spezies *E. faecium* (*ddl faecium*-Bande bei 550bp) und das *vanA*-Gen (Bande bei 885bp) im Agarosegel detektiert (siehe auch Abbildung 3-24). Neben den phänotypisch nachgewiesenen Glycopeptid-Resistenzen zeigten

3 - Ergebnisse

alle mittels Mikrodilution getesteten Isolate auch eine Ampicillin-Resistenz. Jeweils ein der 23 bzw. 21 Isolate aus den Abwasserproben vom 18.10.2012 und 05.03.2013 zeigte neben den erwähnten phänotypischen Resistenzen zusätzlich auch eine Unempfindlichkeit gegen die beiden Reserveantibiotika Tigecyclin und Linezolid.

Tabelle 3-21 Phänotypische und genotypische Ergebnisse der Resistenztestungen der VRE-Isolate des Klinikumabwassers

Datum	Menge Isolate	E-Test	Antibiogramm	van-PCR
10.07.2012	17/16/16	17x Vanco ^R /Teico ^R	16x Vanco ^R /Teico ^R 16x Ampicillin ^R	16x vanA
18.10.2012	23/23/20	23x Vanco ^R /Teico ^R	23x Vanco ^R /Teico ^R 23x Ampicillin ^R 1x Linezolid ^R /Tigecyclin ^R	20x vanA
05.03.2013	41/21/21	41x Vanco ^R /Teico ^R	21x Vanco ^R /Teico ^R 21x Ampicillin ^R 1x Linezolid ^R /Tigecyclin ^R	21x vanA
27.08.2013	24/22/22	24x Vanco ^R /Teico ^R	22x Vanco ^R /Teico ^R 22x Ampicillin ^R	22x vanA
21.04.2015	27/27/22	27x Vanco ^R /Teico ^R	27x Vanco ^R /Teico ^R 27x Ampicillin ^R 2x Linezolid ^R 4x Tigecyclin ^R	22x vanA



Abbildung 3-24 VRE-Multiplex-PCR mit *E. faecium*-Isolaten vom chromVRE-Agar der Probennahme am 10.07.2012

Auch einige *E. faecium*-Isolate (insgesamt sechs) aus der Abwasserprobe vom 21.04.2015 zeigten zusätzliche Resistenzen gegen Reserveantibiotika. Während in den vorherigen Probenahme Resistenzen gegen Linezolid und Tigecyclin zusammen auftraten, wurden in dieser Abwasserprobe zwei Isolate mit zusätzlicher Linezolid-Resistenz nachgewiesen, vier weitere VRE-Isolate zeigten hingegen eine Unempfindlichkeit gegen die antimikrobielle Substanz Tigecyclin. Im Vergleich zu den anderen Abwasserproben des Uniklinikums konnte zur Probennahme im April 2015 also eine größere Anzahl an Isolaten detektiert werden, die Resistenzen gegen die getesteten Reserveantibiotika aufwiesen.

Enterokokken-Isolate, die aus der Abwasserprobe des Wohngebiets Kullen vom 18.10.2012 stammten, wurden ebenfalls Resistenz-getestet (insgesamt 21). Es handelte es sich hierbei allerdings ausschließlich um Isolate aus der Selektivanreicherung, da aus den ursprünglichen Abwässern keine *E. faecium*-Kolonien kultiviert werden konnten. Der Trend, der für die Isolate

des Klinikumablaufs zu erkennen war, bestätigte sich auch in dieser Abwasserprobe. Alle getesteten Isolate vom chromVRE-Agar zeigten in beiden phänotypischen Resistenztestungen Unempfindlichkeiten gegen die beiden Glycopeptid-Antibiotika. Es konnte als von einer *vanA*-vermittelten Resistenz ausgegangen werden, die anschließend über die VRE-Multiplex-PCR bestätigt wurde. Basierend auf den Ergebnissen des Mikrodilutionsverfahrens zeigte sich für den Standort Kullen außerdem, dass alle Isolate auch gegen das Antibiotikum Ampicillin resistent waren. Unempfindlichkeiten gegen Tigecyclin oder Linezolid konnten dagegen im Vergleich zu den Isolaten des Klinikumablaufs nicht festgestellt werden.

Tabelle 3-22 Phänotypische und genotypische Ergebnisse der Resistenztestungen der VRE-Isolate der Abwasserproben des Zulaufs der KA Aachen-Soers

Datum	Menge Isolate	E-Test	Antibiogramm	<i>van</i> -PCR
10.07.2012	9/8/8	9x Vanco ^R /Teico ^R	8x Vanco ^R /Teico ^R 8x Ampicillin ^R	8x <i>vanA</i>
18.10.2012	21/20/20	21x Vanco ^R /Teico ^R	20x Vanco ^R /Teico ^R 20x Ampicillin ^R 1x Linezolid ^R	20x <i>vanA</i>
05.03.2013	40/35/20	40x Vanco ^R /Teico ^R	35x Vanco ^R /Teico ^R 35x Ampicillin ^R	20x <i>vanA</i>
27.08.2013	22/18/18	22x Vanco ^R /Teico ^R	18x Vanco ^R /Teico ^R 18x Ampicillin ^R	18x <i>vanA</i>
25.03.2014	17/16/16	17x Vanco ^R /Teico ^R	16x Vanco ^R /Teico ^R 16x Ampicillin ^R	16x <i>vanA</i>
21.04.2015	13/10/10	13x Vanco ^R /Teico ^R	10x Vanco ^R /Teico ^R 10x Ampicillin ^R 2x Linezolid ^R 2x Tigecyclin ^R 1x Linezolid ^R /Tigecyclin ^R	10x <i>vanA</i>

Wie man anhand von Tabelle 3-22 erkennen kann, konnte alle weitergehend untersuchten Enterokokken-Isolate des Zulaufs der KA Aachen-Soers phänotypisch und genotypisch als Glycopeptid-resistenten *E. faecium* bestätigt werden. Sowohl im ϵ -Test als auch im Antibiogramm wurden MHK für Vancomycin und Teicoplanin detektiert, die eine *vanA*-vermittelte Resistenz nahelegten. Dies wurde anschließend in ausgewählten Isolaten molekulargenetisch verifiziert (VRE-Multiplex-PCR). Auch in den Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers wiesen alle *E. faecium* eine Resistenz gegen Ampicillin auf. Lediglich in zwei Proben wurden Isolate nachgewiesen, die zusätzlich auch resistent gegenüber bestimmten Reserveantibiotika sind: Am 18.10.2012 zeigte ein Isolat eine zusätzliche Unempfindlichkeit gegenüber dem Oxazolidinon Linezolid. Am 21.04.2015 wiesen zwei der getesteten Isolate eine solche Resistenz auf, zwei weitere Isolate Resistenzen gegen das Reserveantibiotikum Tigecyclin aus der Klasse Glycylcycline und ein weiterer *E. faecium* Unempfindlichkeiten gegen beide Antibiotika. Wie auch bei den Isolaten des Ablaufs des Klinikums vom 21.04.2015 festgestellt wurde, zeigte zu diesem Zeitpunkt eine größere Anzahl an Isolaten aus dem Zulauf der KA Aachen-Soers Unempfindlichkeiten gegenüber den beiden Reserveantibiotika (fünf von 13). Die übrigen fünf Abwasserproben wiesen mit Ausnahme vom 18.10.2012 (ein Isolat mit Linezolid^R), keine Isolate auf, die neben Glycopeptiden auch die Anwesenheit neuerer Antibiotika tolerierten.

3 - Ergebnisse

Der Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach wurde nur zu zwei Zeitpunkten (25.03.2014 und 21.04.2015) beprobt. Dennoch konnten auch für diesen Standort alle Isolate sowohl phänotypisch (Resistenzen gegen Vancomycin und Teicoplanin in ϵ -Test und nach Mikrodilution) als auch molekulargenetisch (Nachweis von *vanA*-Genen in den Isolaten) als VRE bestätigt werden. Ebenso ging wie in allen anderen *E. faecium*-Isolaten die Glycopeptid-Resistenz mit einer Unempfindlichkeit gegen das Breitbandpenicillin Ampicillin einher. Resistenzen gegen die Reserveantibiotika Linezolid und Tigecyclin konnten dagegen im Vergleich zu den Abwasserproben des Klinikums und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers in keinem der getesteten *E. faecium*-Isolate phänotypisch detektiert werden.

Tabelle 3-23 Phänotypische und genotypische Ergebnisse der Resistenztestungen der VRE-Isolate der Abwasserproben des Zulaufs der KA Aachen-Horbach

Datum	Menge Isolate	E-Test	Antibiogramm	van-PCR
25.03.2014	6/5/5	6x Vanco ^R /Teico ^R	5x Vanco ^R /Teico ^R 5x Ampicillin ^R	5x <i>vanA</i>
21.04.2015	11/11/11	11x Vanco ^R /Teico ^R	11x Vanco ^R /Teico ^R 11x Ampicillin ^R	11x <i>vanA</i>

Zusammenfassend ließ sich festhalten, dass sowohl auf Slanetz-Bartley-Agar als auch über das chromogene VRE-Medium zu jedem Zeitpunkt die Konzentration an Gesamt-Enterokokken und VRE im Speziellen mit Ausnahme der geklärten Abwässer und der häuslichen Abwässer (bei Letzteren keine VRE kultivierbar) bestimmt werden konnte. Die Konzentrationen an Gesamt-*Enterococcaceae* der klinischen Abwässer und der beiden Zuläufe zeigten, dass sich die Menge hier in derselben Größenordnung bewegten, während die Konzentrationen in den häuslichen Abwässern (Kullen) deutlich geringer ausfielen. Durch Identifizierung mittels MALDI-TOF MS zeigte sich außerdem, dass es sich um eine Vielfalt verschiedener Enterokokken-Spezies handelte, die auf dem SB-Agar gewachsen ist und durch phänotypische und genotypische Resistenztestungen als nicht-resistent gegenüber Glycopeptiden eingestuft wurden. Allerdings zeigten einige Isolate eine Resistenz gegen Ampicillin; diese beschränkte sich jedoch auf die Art *E. faecium*.

VRE-Konzentrationen, die auf über chromVRE-Agar ermittelt wurden, zeigten, dass sowohl die beiden Kläranlagenzuläufe als auch der Ablauf des Klinikums vergleichbare Mengen an VRE aufwiesen und dies darüber hinaus in der gleichen Größenordnung wie entsprechende Konzentrationen an Gesamt-*Enterococcaceae*. In den Abwässern des Wohngebiets konnten keine VRE in der ursprünglichen Probe nachgewiesen werden. Lediglich eine selektive Anreicherung zeigte Wachstum von VRE, die dann, wie alle anderen Isolate weitergehend Resistenz-getestet wurden. Alle Isolate, ausschließlich als *E. faecium* identifiziert, zeigten sowohl phänotypisch als auch genotypisch eine Glycopeptidresistenz, die durch das *vanA*-Gen vermittelt wurde. Ebenso zeigten alle Isolate Unempfindlichkeiten gegen Ampicillin und einige wenige darüber hinaus Resistenzen gegen die Reserveantibiotika Linezolid und Tigecyclin; diese Isolate stammten ausschließlich aus den Abwasserproben des Klinikums und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers.

3.5. Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse zu Staphylokokken und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* in den untersuchten Abwasserproben

3.5.1. Mikrobiologische Bestimmung der Konzentration an Gesamt-*Staphylococcaceae* und deren Speziesbestimmung in verschiedenen Abwasserproben

Für die Probennahmen am 25.03.2014 und 21.04.2015 wurden die Konzentrationen an Gesamt-*Staphylococcaceae* in den jeweiligen Abwasserproben mikrobiologisch über Mannitol-Salz-Agar bestimmt, charakteristische Kolonien identifiziert und weitergehend charakterisiert.

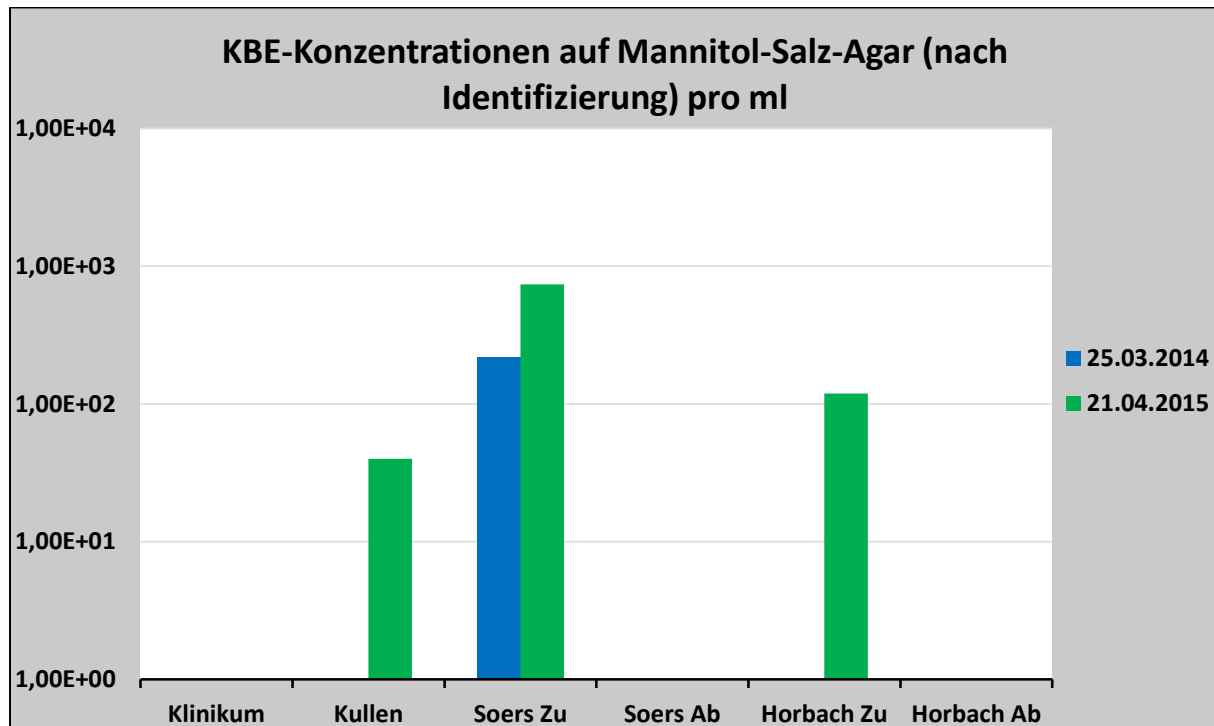


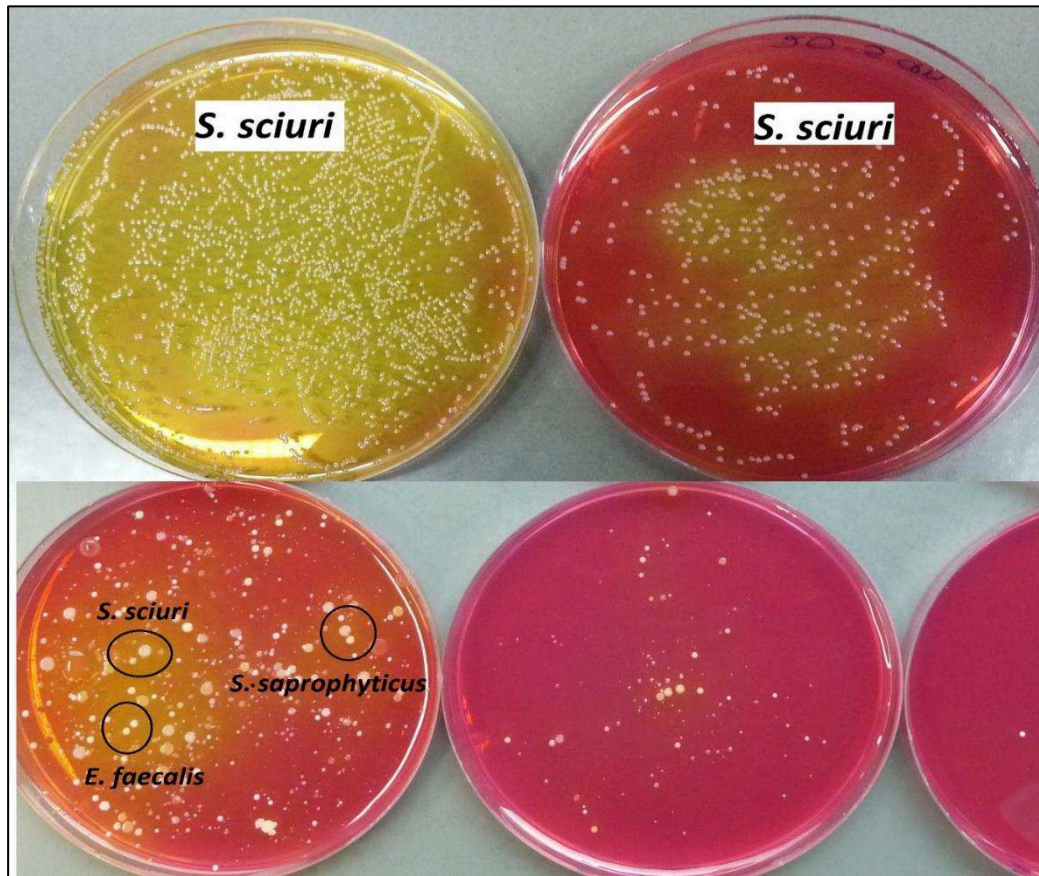
Abbildung 3-25 KBE-Konzentrationen der Gesamt-*Staphylococcaceae* auf Mannitol-Salz-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Abbildung 3-25 zeigt die Ergebnisse der mikrobiologischen Bestimmung der Konzentrationen an Staphylokokken in den untersuchten Abwasserproben unter Miteinbeziehung der Identifizierungsergebnisse der subkultivierten Isolate (für detailliertere Informationen zu den Isolaten siehe Tabelle 9-17 im Anhang). Zur Probennahme im März 2014 wurden lediglich die Zu- und Abläufe der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach untersucht. Dabei zeigte sich, dass zu diesem Zeitpunkt lediglich in der Zulaufprobe der KA Aachen-Soers Wachstum von Staphylokokken nachzuweisen war. Unter Berücksichtigung der MALDI-TOF MS Ergebnisse ergab sich eine Konzentration von $2,18 \times 10^2$ KBE/ml. Von den isolierten charakteristischen Kolonien, die identifiziert wurden, konnten lediglich zehn von 35 eindeutig als Staphylokokken-Spezies ermittelt werden, so dass die KBE-Konzentration leicht verringert worden ist. Die identifizierten Staphylokokken der Zulaufprobe der KA Aachen-Soers gehörten alle der Koagulase-negativen Spezies *Staphylococcus sciuri* an. Andere Spezies konnten in dieser Abwasserprobe nicht nachgewiesen werden. Auf den MSA-Medien der Zulaufprobe der KA Aachen-Horbach konnten hingegen keinerlei *Staphylococcaceae* identifiziert werden, es handelte sich vielmehr um andere Mikroorganismen, so dass eine Konzentrationsangabe nicht möglich war. Die Mengen an Staphylokokken der übrigen Abwasserproben (beide Kläranlagenabläufe) lagen jeweils

3 - Ergebnisse

unter der Nachweisgrenze, da die jeweiligen Medien nach Inkubation keinerlei Wachstum aufwiesen.

Abbildung 3-26 Verschiedene Morphologien und Spezies auf Mannitol-Salz-Agar (oben: Zulauf KA Soers 25.03.2014, unten: KA Soers Zulauf 21.04.2015)



Im April 2015 wurden alle Abwasserquellen parallel beprobt und auf Staphylokokken-Wachstum untersucht. Hier zeigte sich, dass erneut in den beiden Kläranlagen-Abläufen kein Wachstum auf dem Mannitol-Salz-Agar stattgefunden hat. Die kultivierte Verdünnungsreihe des Klinikumablaufs hingegen wies charakteristische Kolonien auf, nach Identifizierung mittels MALDI-TOF MS konnte allerdings kein Isolat als *Staphylococcus spp.* bestätigt werden. Vielmehr handelt es sich hier um *E. faecalis*-Kolonien, die in der Lage waren auf dem Medium zu wachsen. Für die Abwasserprobe des Wohngebiets ergab sich unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse eine Konzentration von $4,00 \times 10^1$ KBE /ml. Mittels MALDI-TOF MS nachgewiesene Spezies waren hier *Staphylococcus equorum* und *Staphylococcus saprophyticus*. Beide zählen zu den Koagulas-negativen Staphylokokken. Im Zulauf der KA Aachen-Soers konnten erneut Staphylokokken nachgewiesen werden. Im April 2015 wurde eine Konzentration von $7,37 \times 10^2$ KBE/ml berechnet, also ungefähr eine halbe Zehnerpotenz über der, die für die Abwasserprobe vom 25.03.2014 ermittelt worden ist. Auch zu diesem Zeitpunkt wurden erneut Isolate als *S. sciuri* identifiziert, im Gegensatz zur Probe vom März 2014 konnten aber auch weitere Arten detektiert werden: *S. equorum* und *S. saprophyticus*. Auch in der Zulaufprobe der Kläranlage Aachen-Horbach wurde Wachstum von Staphylokokken nachgewiesen: Nach Miteinbeziehung der MALDI-TOF MS Ergebnisse ergab sich so eine Konzentration von $1,19 \times 10^2$ KBE/ml. Viele der isolierten charakteristischen Kolonien konnten allerdings nicht als Staphylokokken-Spezies bestätigt werden, vielmehr handelte es sich hier, vergleichbar mit der Abwasserprobe des Klinikums, um *E. faecalis* Kolonien, die auf dem Medium gewachsen sind.

Identifizierte *Staphylococcus*-Spezies waren auch in dieser Probe *S. equorum* und *S. saprophyticus*. *S. sciuri* hingegen konnte im Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach nicht detektiert werden.

Im April 2015 zeigte also die Kläranlage Aachen-Soers die höchste Konzentration an Staphylokokken, der entsprechende Wert für die KA Aachen-Horbach lag ungefähr eine halbe Zehnerpotenz darunter und die ermittelte Konzentration für das Wohngebiet Kullen sogar 1,5 Zehnerpotenz unter dem Wert der KA Aachen-Soers. Insgesamt konnten nur drei verschiedene Staphylokokken-Spezies identifiziert werden: *S. sciuri* stellte dabei die häufigste Spezies dar, *S. equorum* und *S. saprophyticus* konnten weniger häufig nachgewiesen werden. Alle zählen zu den Koagulase-negativen Staphylokokken und weisen daher keine oder nur geringe Pathogenität auf. Die Spezies *Staphylococcus aureus* konnte hingegen auf dem Mannitol-Salz-Agar auch nach mehrmaliger Identifizierung der Isolate zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

3.5.2. Phänotypische und genotypische Resistenztestung der Staphylokokken-Isolate vom Mannitol-Salz-Agar

Wie in 3.5.1. bereits beschrieben, konnte nicht in allen Abwasserproben Staphylokokken-Wachstum nachgewiesen werden. Solche Kolonien, die als Staphylokokken identifiziert worden sind, wurden weitergehend auf mögliche Resistenzen und Resistenzgene untersucht. Es handelte sich hierbei zwar um Arten, die als nicht-pathogen gelten, dennoch wurde die Resistenzlage auch in diesen Arten abgeklärt.

Tabelle 3-24 Phänotypische und genotypische Resistenztestung der Staphylokokken-Isolate vom Mannitol-Salz-Agar (KA Soers Zulauf, 25.03.2014)

Lfd. Nr.	Gattung	Art	Cox	Line	Oxa	Pen	Tige	Vanco	mecA-PCR
2620	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2621	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2623	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2625	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2628	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2631	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2632	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2634	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2638	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2640	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv

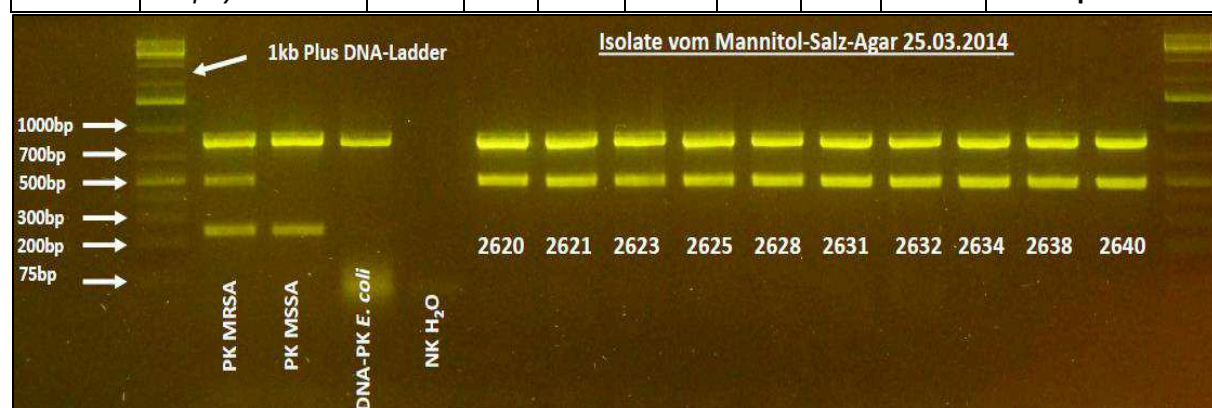


Abbildung 3-27 mecA-Multiplex-PCR der Mannitol-Salz-Isolate vom 25.03.2014

3 - Ergebnisse

Alle Staphylokokken-Isolate vom 25.03.2014 (ausschließlich aus dem Zulauf der KA Aachen-Soers isoliert und als *S. sciuri* identifiziert) zeigten einen identischen Resistenzphänotyp (siehe Tabelle 3-24): So wiesen alle eine Penicillinase-Aktivität und eine Resistenz gegen Oxacillin sowie Cefoxitin auf. Unempfindlichkeiten gegen die Reserveantibiotika Vancomycin, Linezolid und Tigecyclin konnten in keinem Isolat nachgewiesen werden. Die Spezies *S. sciuri* gilt zwar nicht als pathogen, dennoch zeigte jedes Isolat Resistenzen gegen Antibiotika, die in der Therapie bei Staphylokokken-Infektionen eingesetzt werden. Die molekulargenetische Resistenztestung dieser Isolate ergab außerdem, dass alle mittels Multiplex-PCR getesteten *S. sciuri*-Isolate Träger des *mecA*-Gen waren; somit wurde die phänotypische Resistenzausprägung (gegenüber Oxacillin und Cefoxitin) auch molekulargenetisch bestätigt (siehe Abbildung 3-27). Isolate aus den Abwasserproben vom 21.04.2015 zeigten hingegen keinen einheitlichen Resistenzphänotyp (siehe Tabelle 3-25). Im Abwasser des Wohngebiets wurden zwei Arten identifiziert (Isolate 3887-3892): *S. equorum* und *S. saprophyticus*. Lediglich ein Isolat (Nr. 3887), das als *S. equorum* identifiziert wurde, zeigte phänotypisch Resistenzen gegenüber Oxacillin und Penicillin. Die PCR zur Detektion einer *mecA*-vermittelten Resistenz lieferte dagegen ein negatives Ergebnis (siehe Abbildung 3-28). Die übrigen Staphylokokken dieser Spezies waren gegen alle getesteten Antibiotika empfindlich. Das einzelne *S. saprophyticus*-Isolat zeigte neben einer Penicillinase-Aktivität auch Resistenzen gegen Oxacillin und Cefoxitin, die allerdings nicht auf der Expression des *mecA*-Gens beruhte (siehe Abbildung 3-28).

Tabelle 3-25 Phänotypische/genotypische Resistenztestung der Staphylokokken-Isolate am 21.04.2015 (n.d. = not done)

Lfd. Nr.	Gattung	Art	Cox	Line	Oxa	Pen	Tige	Vanco	<i>mecA</i> -PCR
3887	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	R	R	S	S	negativ
3888	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	n.d.
3889	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	n.d.
3890	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	n.d.
3892	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	R	S	R	R	S	S	negativ
3893	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3897	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3898	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3899	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	S	S	R	S	S	S	negativ
3900	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	S	S	R	S	S	S	negativ
3901	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	R	S	S	S	negativ
3902	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	R	S	R	R	S	S	negativ
3904	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	S	S	R	S	S	S	n.d.
3910	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	R	S	R	R	S	S	negativ
3913	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	negativ

In der Abwasserprobe des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers konnten verschiedene Spezies nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3-25, Isolate 3893-3904): Neben *S. sciuri*, wie in der entsprechenden Probe vom 25.03.2014, wuchsen hier auch die Arten *S. saprophyticus* und *S. equorum* auf dem Mannitol-Salz-Agar. Alle *S. sciuri* zeigten den gleichen Resistenzphänotyp: Eine Penicillinase-Aktivität sowie eine gleichzeitige Unempfindlichkeit gegen die Antibiotika Oxacillin und Cefoxitin.

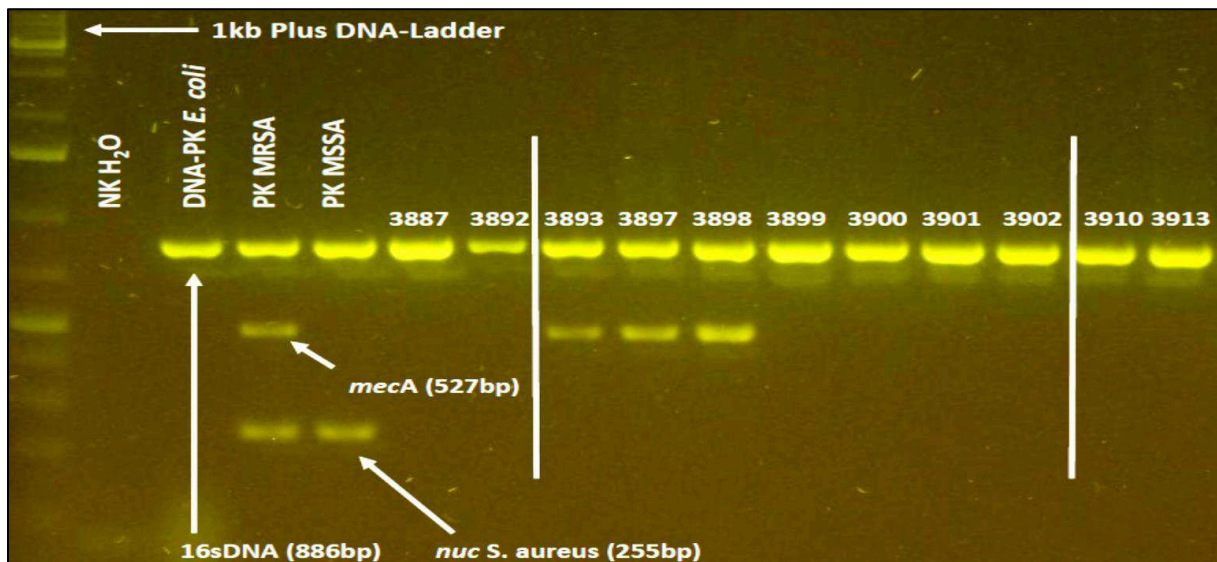


Abbildung 3-28 *mecA*-Multiplex-PCR der Mannitol-Salz-Isolate vom 21.04.2015

Auch molekulargenetisch konnte diese Oxacillin-Resistenz bestätigt werden: Alle Isolate trugen das *mecA*-Gen (siehe Abbildung 3-28). Damit entsprachen diese Isolate sowohl phänotypisch als auch genotypisch denen, die aus der Abwasserprobe des Uniklinikums vom 25.03.2014 gewonnen werden konnten. Mit einer Ausnahme zeigten alle *S. saprophyticus*- und *S. equorum*-Isolate phänotypisch eine Resistenz gegen das Antibiotikum Oxacillin. Nur ein *S. saprophyticus*-Stamm wies darüber hinaus eine Unempfindlichkeit gegen Penicillin und Cefoxitin auf. Eine *mecA*-vermittelte Resistenz konnte allerdings in keiner dieser Staphylokokken-Spezies nachgewiesen werden (entsprechend Abbildung 3-28). Außerdem zeigte sich, dass auch in dieser Abwasserprobe keine *Staphylococcaceae* Resistenzen gegen die getesteten Reserveantibiotika aufwiesen. Aus dem Abwasser des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Horbach vom 21.04.2015 konnten lediglich zwei Mikroorganismen isoliert werden, die als Staphylokokken identifiziert wurden. Bei einem Isolat handelte es sich um die Spezies *S. saprophyticus*, das phänotypisch Resistenzen gegen Penicillin, Oxacillin und Cefoxitin aufwies, ein molekulargenetischer Nachweis des *mecA*-Gen allerdings negativ verlief (Isolat 3910). Das zweite Isolat wurde als *S. equorum* identifiziert (Isolat 3913) und wies keinerlei Resistenzen auf (siehe Tabelle 3-25 und Abbildung 3-28).

Zusammenfassend ließ sich also zeigen, dass über das Medium Mannitol-Salz das Wachstum von Staphylokokken-Spezies in Abwasserproben nachgewiesen werden konnte, auch wenn andere Mikroorganismen teilweise eine KBE-Konzentrationsbestimmung erschwerten. Vor allem die Spezies *S. saprophyticus* und *S. sciuri* wiesen dabei Resistenzen gegen die Antibiotika Oxacillin und Cefoxitin sowie Penicillin auf und dies auch in Abwesenheit jeglichen Antibiotika-Selektionsdrucks. Lediglich bei der Art *S. sciuri* konnte die phänotypische Oxacillin-Resistenz durch den Nachweis des *mecA*-Gens mittels Multiplex-PCR bestätigt werden. Andere Spezies wiesen dieses Gen dagegen nicht auf. Resistenzen gegen Reserveantibiotika konnten in keinem Isolat vom Mannitol-Salz-Agar nachgewiesen werden.

3.5.3. Mikrobiologische Suche und Anreicherung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in den untersuchten Abwasserproben

Neben der Konzentrationsbestimmung an Gesamt-*Staphylococcaceae* wurden über das Selektivmedium chromID™ MRSA auch die Konzentrationen an Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) unter Berücksichtigung von Identifizierungsergebnissen ermittelt.

Tabelle 3-26 Wachstum auf chromID™ MRSA-Agar vor und nach Anreicherung der Abwasserproben vom Klinikum, Wohngebiet Kullen sowie der beiden Kläranlagenabläufe (Aachen-Soers und Aachen-Horbach)

Ort	Datum	KBE-Konz. (v. Ident.)	Staph. (n. Ident.)	Wachstum? (nach Anr.)	<i>S. aureus</i> ? (nach Anr.)	Staph. (nach Anr.)
Klinikum Ablauf	10.07.2012	7,20E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	18.10.2012	2,75E+02	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	05.03.2013	3,50E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	27.08.2013	2,50E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	21.04.2015	4,30E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
Kullen	18.10.2012	3,90E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	05.03.2013	6,50E+03	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	27.08.2013	3,40E+03	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	21.04.2015	0,00E+00	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
Soers Ab	10.07.2012	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	18.10.2012	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	05.03.2013	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	27.08.2013	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	25.03.2014	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	21.04.2015	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
Horb. Ab	25.03.2014	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein
	21.04.2015	0,00E+00	0,00E+00	Nein	Nein	Nein

Wie man anhand von Tabelle 3-26 erkennen kann, konnte in den Abwässern des Uniklinikums Aachen zu keinem Zeitpunkt Wachstum von Staphylokokken-Spezies auf dem chromogenen Selektivmedium nachgewiesen werden. Vor Anreicherung der Abwasserproben kam es zwar zu Wachstum von grünen Kolonien auf chromID™ MRSA-Agar, nach Identifizierung dieser Kolonien wurde allerdings festgestellt, dass es sich dabei nicht um *S. aureus* oder andere Staphylokokken-Spezies handelte, sondern vielmehr um andere Mikroorganismen, die ähnliche Koloniemorphologien aufwiesen (siehe auch Abbildung 3-29), so dass eine Konzentrationsbestimmung von potentiell Methicillin-resistenten *S. aureus*- und anderen Staphylokokken-Kolonien für diesen Standort zu keinem Zeitpunkt möglich gewesen ist; gleiches zeigte sich auch für die Berechnung der Konzentration an *Staphylococcaceae*, die über den Mannitol-Salz-Agar detektiert werden sollte (Abschnitt 3.5.1.). Die Begleitflora bestand hier überwiegend aus gram-negativen Bakterien, vor allem solchen aus der Gruppe der Non-Fermenter wie beispielsweise *Stenotrophomonas maltophilia* und Enterobakterien wie *E. cloacae* und *K. pneumoniae*, die in der Lage waren auf dem chromogenen Medium zu wachsen. Darüber hinaus wurden Kolonien mit grüner Färbung auch als *E. faecalis* identifiziert. Nach selektiver Antibiotikaanreicherung konnte zwar für den Standort Klinikum weiterhin zu jedem Probenzeitpunkt Wachstum beobachtet werden. Dennoch zeigte sich auch hier, dass nach Identifizierung mittels MALDI-TOF MS keinerlei Kolonien isoliert werden konnten, die als *Staphylococcaceae* identifiziert wurden. Solche Spezies, die vor Anreicherung auf dem chromID™ MRSA-Agar kul-

tiviert werden konnten, konnten auch in der subkultivierten Anreicherung nachgewiesen werden. Weder quantitativ noch qualitativ konnte daher in den Abwasserproben des Klinikums Wachstum von möglicherweise Methicillin-resistenten Staphylokokken detektiert bzw. entsprechende Konzentrationen errechnet werden.

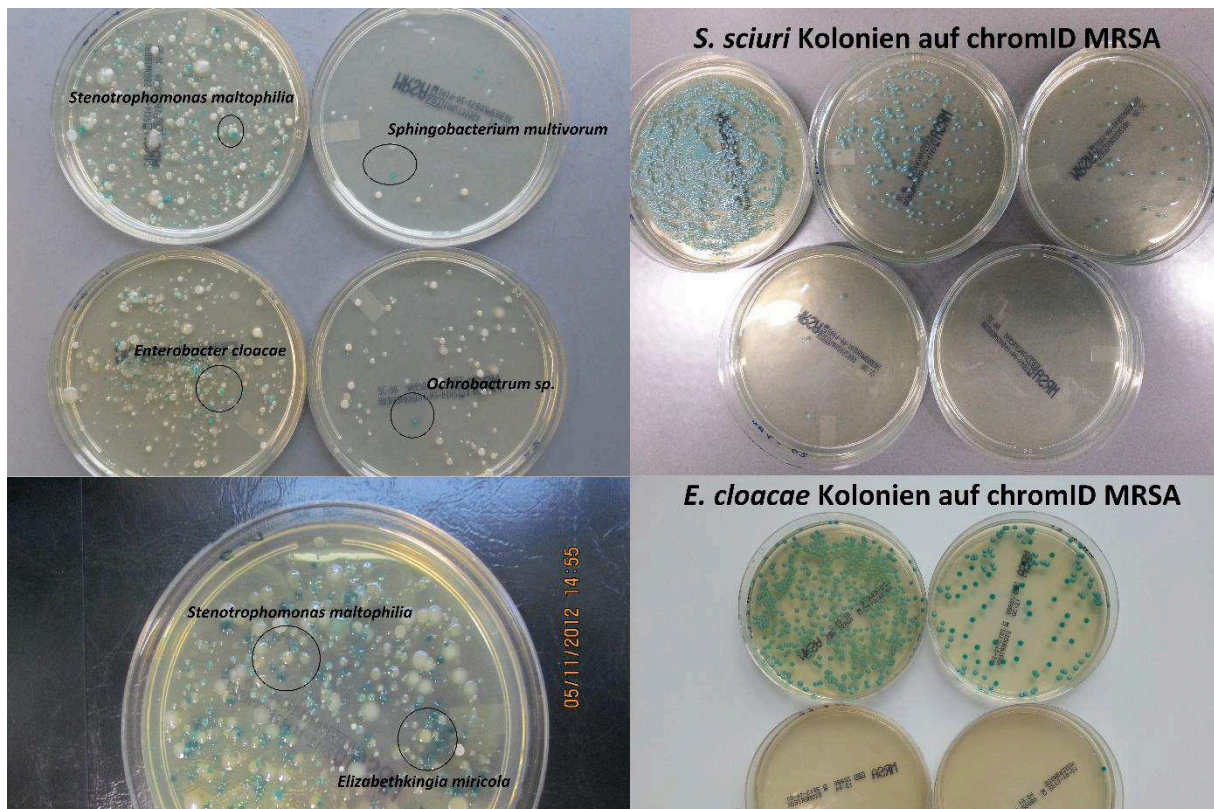


Abbildung 3-29 Begleitflora auf chromID™ MRSA-Agar (oben links: Ablauf UKA vor Anreicherung 18.10.2012, unten links: KA Soers Zulauf vor Anreicherung 18.10.2012, oben rechts: KA Soers Zulauf nach Anreicherung 27.08.2013, unten rechts: Kullen nach Anreicherung)

Auch für die Abwasserproben des Wohngebiets Kullen zeigte sich, dass die Konzentrationen an MRSA-verdächtigen und anderen möglicherweise Methicillin-resistenten Staphylokokken zu jedem Probennahmetermin unter der Nachweisgrenze lagen. In drei der vier Abwasserproben wurde Wachstum von charakteristischen Kolonien detektiert, allerdings zählten diese Kolonien nicht zur Familie der *Staphylococcaceae*. Die mit der Abwasserprobe vom 21.04.2015 beimpften chromogenen Medien blieben nach Bebrütung sogar steril; nach Anreicherung dieser Abwasserprobe fand zwar Wachstum statt, dennoch zeigten die Identifizierungsergebnisse, dass es sich um angereicherte Vertreter der Begleitflora handelte. Gleiches galt für die Abwasserprobe vom 18.10.2012. Identifizierte Bakterien mit grüner Färbung waren auch hier vor allem gram-negative Non-Fermenter und *Enterobacteriaceae* (siehe auch Abbildung 3-29). Somit konnte auch für die häuslichen Abwasserproben zu keinem Zeitpunkt das Wachstum von Staphylokokken auf chromID™ MRSA-Agar nachgewiesen werden, während zumindest für die Probennahme am 21.04.2015 allgemeines Staphylokokken-Wachstum auf Mannitol-Salz-Agar detektierbar war (siehe Abschnitt 3.5.1.). Die Abläufe beider Kläranlagen zeigten weder vor noch nach Anreicherung Wachstum auf dem chromogenen Medium, so dass auch für diese Abwasserproben die Staphylokokken-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze lagen; gleiches zeigte sich auch für das allgemeine Wachstum von Staphylokokken auf Mannitol-Salz-Agar (siehe Abschnitt 3.5.1.).

3 - Ergebnisse

Tabelle 3-27 Wachstum auf chromID™ MRSA-Agar vor und nach Anreicherung der Abwasserproben von den Zuläufen der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach

Ort	Datum	KBE-Konz. (v. Ident.)	Staphylo- kokken (n. Ident.)	Wachs- tum? (n. Anr.)	<i>S. aureus</i> ? (n. Anr.)	Staphylo- kokken (n. Anr.)
KA Soers Zulauf	10.07.2012	2,95E+04	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	18.10.2012	1,86E+04	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	05.03.2013	1,60E+04	0,00E+00	Ja	Nein	Nein
	27.08.2013	4,75E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Ja (<i>S. sciuri</i>)
	25.03.2014	1,15E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Ja (<i>S. sciuri</i>)
	21.04.2015	3,45E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Ja (<i>S. sciuri</i>)
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	4,60E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Ja (<i>S. sciuri</i>)
	21.04.2015	1,60E+03	0,00E+00	Ja	Nein	Nein

In den untersuchten Abwässern der beiden Kläranlagenzuläufe (siehe Tabelle 3-28) konnte vor einer selektiven Antibiotikaanreicherung ebenfalls keinerlei Wachstum von MRSA oder anderen potentiell Methicillin-resistenten Staphylokokken nachgewiesen werden. Wachstum von charakteristischen Kolonien war zwar vorhanden und wurde quantifiziert, entsprechende Isolate zählten allerdings nicht zur Familie der *Staphylococcaceae*. Wie bei den anderen Abwasserproben handelte es sich auch hier vorwiegend um Mikroorganismen, die zur Gruppe der Non-Fermenter oder zur Familie der Enterobakterien sowie *Enterococcaceae* gehörten (siehe Abbildung 3-29). Verglichen mit den ermittelten Staphylokokken-Konzentrationen auf Mannitol-Salz-Agar zu entsprechenden Probenterminen, zeigte sich somit, dass für die Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers vom 25.03.2014 und 21.04.2015 die Konzentrationen auf dem chromogenen Selektivmedium jeweils unter Nachweisgrenze lagen. Während für die Abwasserprobe vom Zulauf der KA Aachen-Horbach vom 25.03.2014 auch auf Mannitol-Salz-Agar kein Staphylokokken-Wachstum detektiert werden konnte, lag für die entsprechende Abwasserprobe vom 21.04.2015 nur die Konzentration an potentiell Methicillin-resistenten Staphylokokken unter der Nachweisgrenze; auf dem MSA-Agar hingegen konnten Staphylokokken identifiziert und dementsprechend KBE-Konzentrationen berechnet werden.

Die angereicherten Zulaufproben zeigten jeweils charakteristisches Wachstum von grünen Kolonien. Es konnte allerdings zu keinem Zeitpunkt *S. aureus*-Isolate nachgewiesen werden. Drei der sechs Abwasserproben vom Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers wiesen allerdings Kolonien auf, die als *S. sciuri* identifiziert worden sind (siehe auch Abbildung 3-29). Kolonien der übrigen drei angereicherten Abwasserproben wurden erneut als andere Bakterienspezies identifiziert. Auch in einer der beiden Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Horbach (25.03.2014) konnte nach Anreicherung die Spezies *S. sciuri* nachgewiesen werden. Andere isolierte und identifizierte Mikroorganismen dieser Probennahmestelle wurden wiederum überwiegend der Spezies *S. maltophilia* und somit der Begleitflora zugeordnet.

Zusammenfassend ließ sich also an dieser Stelle sagen, dass in keiner der untersuchten Abwasserproben *S. aureus*-Kolonien kulturell nachgewiesen werden konnten, so dass eine Berechnung der jeweiligen KBE-Konzentrationen nicht möglich gewesen ist. Auch nach selektiver Antibiotikaanreicherung konnten qualitativ keine potentiellen MRSA-Isolate detektiert werden, da die Konzentrationen in den jeweiligen Abwasserproben unter der Nachweisgrenze lagen. Ähnliches zeigte sich auch für andere Staphylokokken-Spezies: Nur in drei der sechs Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers und in einer der beiden Proben vom

Zulauf der KA Aachen-Horbach konnte nach Anreicherung überhaupt Wachstum von potentiell resistenten Staphylokokken-Spezies (ausschließlich *S. sciuri*) gezeigt werden. Charakteristische grüne Kolonien auf dem chromID™ MRSA-Agar wurden zu großen Teilen als Vertreter der Gruppe der Non-Fermenter wie *S. maltophilia* sowie als Mikroorganismen aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und *Enterococcaceae* identifiziert.

3.5.4. Phänotypische und genotypische Resistenztestung von Staphylokokken-Isolaten vom chromID™ MRSA-Agar

Wie bereits in 3.5.3. beschrieben, konnten über das chromogene Medium nur vereinzelt Staphylokokken (ausschließlich in den Kläranlagenzuläufen) mit möglicher Resistenz gegen Methicillin nachgewiesen werden und dies nur nach vorheriger Anreicherung mit Aztreonam und Cefoxitin. Dennoch wurden auch diese ausschließlich als *S. sciuri* identifizierten Mikroorganismen phänotypisch und genotypisch auf mögliche Resistenzen und das Vorhandensein von Resistenzgenen untersucht.

Tabelle 3-28 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom Zulauf der KA Aachen-Soers vom 27.08.2013

Lfd. Nr.	Gattung	Art	Cox	Line	Oxa	Pen	Tige	Vanco	mecA-PCR
2012 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2014 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2016 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2018 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2020 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2021 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2022 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2024 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	S	S	S	R	S	S	nicht getestet
2026 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2028 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2029 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2031 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2033 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2036 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2037 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2041 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv
2042 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA-positiv

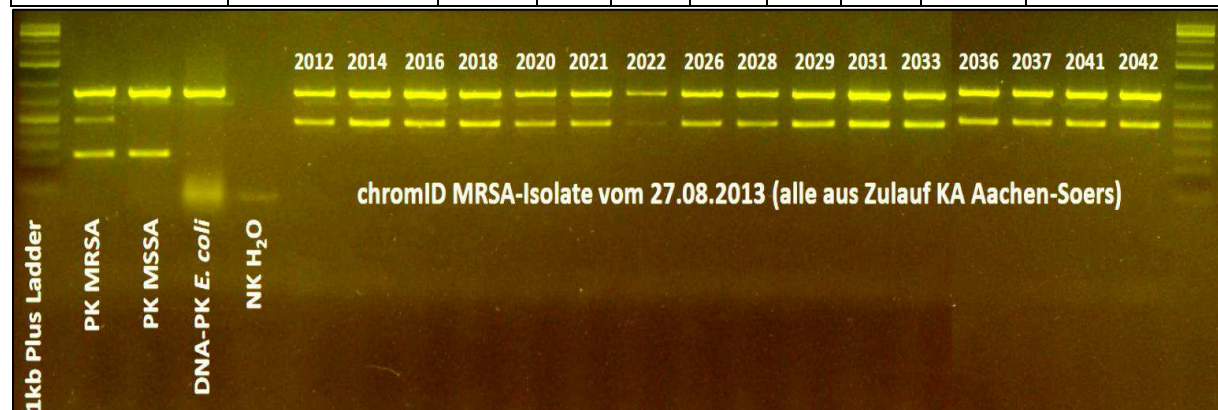


Abbildung 3-30mecA-Multiplex-PCR der *S. sciuri*-Isolate vom 27.08.2013

3 - Ergebnisse

Wie man anhand von Tabelle 3-29 erkennen kann, zeigten mit einer Ausnahme alle *S. sciuri*-Isolate aus der Abwasserprobe vom Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers am 27.08.2013 den gleichen Resistenzphänotyp: Eine Penicillinase-Aktivität konnte in allen Isolaten nachgewiesen werden. Bis auf das Isolat Nr. 2024 zeigten darüber hinaus auch alle eine gleichzeitige Resistenz gegen die Antibiotika Oxacillin und Cefoxitin. Diese phänotypische Resistenzausprägung deutete auf eine *mecA*-vermittelte Resistenz hin und wurde dann über die durchgeführte *mecA*-PCR bestätigt (siehe auch Abbildung 3-30). Weitere Resistenzen wurden in diesen Isolaten mittels Mikrodilutionsverfahren nicht detektiert. Somit zeigten alle eine Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin, Linezolid und Tigecyclin.

Die Ergebnisse der phänotypischen und molekulargenetischen Resistenztestungen der Isolate aus den Zulaufproben der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach vom 25.03.2014 entsprachen zu großen Teilen denen der vorherigen Probennahme: Auch zu diesem Zeitpunkt wiesen alle *S. sciuri* eine Penicillinase-Aktivität auf und zeigten zudem Unempfindlichkeiten gegen die Antibiotika Cefoxitin und Oxacillin. Die zusätzlich getesteten Reserveantibiotika hingegen zeigten weiterhin einen hemmenden Effekt: Resistenzen lagen also nicht vor. Auch die molekulargenetische Resistenztestung zeigte, dass bei allen Isolaten die vorliegende Cefoxitin- und Oxacillin-Unempfindlichkeit durch das *mecA*-Gen vermittelt wurde (siehe auch Abbildung 3-31). Vergleicht man die als *S. sciuri* identifizierten Staphylokokken der beiden Zuläufe untereinander, zeigte sich, dass diese keine Unterschiede in der Resistenzausprägung aufwiesen. Lediglich das Isolat 2714 zeigte keine Empfindlichkeit gegen das β -Lactam-Antibiotikum Cefoxitin, wies aber dennoch das *mecA*-Gen auf.

Tabelle 3-29 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 25.03.2014

Lfd. Nr.	Gattung	Art	Cox	Line	Oxa	Pen	Tige	Vanco	<i>mecA</i> -PCR
2670 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2674 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2684 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2686 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2688 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2689 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2692 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2705 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2708 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2710 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv
2714 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	S	S	R	R	S	S	<i>mecA</i> -positiv

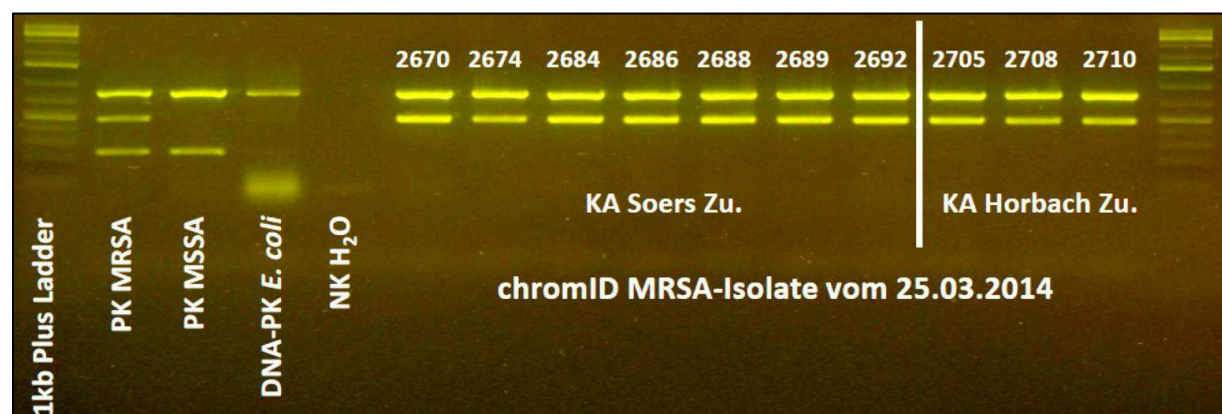


Abbildung 3-31 *mecA*-Multiplex-PCR der *S. sciuri*-Isolate vom 25.03.2014

Während der mikrobiologischen Verarbeitung der Abwasserproben vom 25.03.2014 wurden auch *S. sciuri*-Isolate aus der Zulaufprobe der Kläranlage Aachen-Soers gewonnen, die auf dem Mannitol-Salz-Agar gewachsen sind. Verglichen mit der Resistenzausprägung dieser Bakterien zeigten sich keinerlei Unterschiede zu den entsprechenden Isolaten vom chromIDTM MRSA-Agar. Resistenzen gegen Cefoxitin, Oxacillin und Penicillin sowie das *mecA*-Gen lagen auch bei diesen *S. sciuri* vor, während Reserveantibiotika weiterhin einen Hemmeffekt aufwiesen.

Auch für die *S. sciuri*-Isolate aus der Abwasserprobe vom Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers vom 21.04.2015 (Tabelle 3-30) zeigten sich keine Unterschiede zu den Isolaten aus den vorherigen Probennahmen. Phänotypische Resistenzen gegen Penicillin, Cefoxitin und Oxacillin lagen weiterhin vor. Eine *mecA*-vermittelte Resistenz konnte mittels Multiplex-PCR in allen Isolaten bestätigt werden (siehe auch Abbildung 3-32). Die Reserveantibiotika Vancomycin, Linezolid und Tigecyclin zeigten eine Wachstums-inhibierende Wirkung; die getesteten Isolate waren also unverändert sensibel gegenüber diesen Wirkstoffen. Parallel wurden zu diesem Termin auch *S. sciuri*-Isolate vom Mannitol-Salz-Agar gewonnen; Unterschiede in der phänotypischen und genotypischen Resistenzlage zeigten sich wie bei der vorherigen Probennahme auch zu diesem Zeitpunkt nicht.

Tabelle 3-30 Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom Zulauf der KA Aachen-Soers vom 21.04.2015

Lfd. Nr.	Gattung	Art	Cox	Line	Oxa	Pen	Tige	Vanco	mecA-PCR
3941 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3944 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3945 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3946 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3947 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3949 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>
3952 (Anr.)	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	<i>mecA</i>

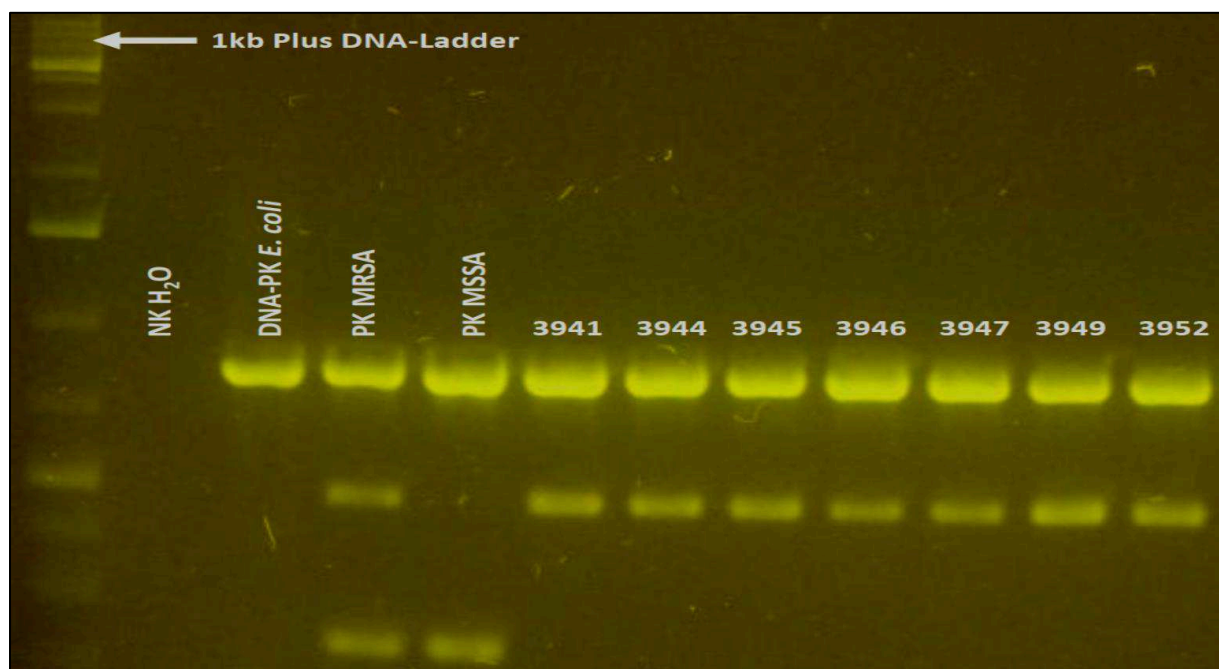


Abbildung 3-32 *mecA*-Multiplex-PCR der *S. sciuri*-Isolate vom 21.04.2015

Zusammenfassend ließ sich also an dieser Stelle sagen, dass zwar keine MRSA-verdächtigen Kolonien vom chromID™ MRSA-Agar isoliert werden konnten, solche Isolate, die zur Familie der *Staphylococcaceae* gehörten, wurden allesamt als *S. sciuri* identifiziert und zeigten darüber hinaus nahezu vollständig identische Resistenz-Phänotypen und –Genotypen. Die Antibiotika Penicillin, Cefoxitin und Oxacillin zeigten keine hemmende Wirkung auf das Wachstum dieser Staphylokokken während Vancomycin, Linezolid und auch Tigecyclin weiterhin antimikrobiell auf die *S. sciuri*-Isolate wirkten. Die Resistenzen gegen Cefoxitin und Oxacillin konnten darüber hinaus in allen Isolaten auch molekulargenetisch durch den Nachweis des *mecA*-Gen bestätigt werden. Vergleiche zu entsprechenden *S. sciuri*-Isolaten, die auf Mannitol-Salz-Agar gewachsen sind, einem Medium, das auf das Wachstum von Staphylokokken, nicht aber auf mögliche Resistenzen selektiert, ergaben, dass keine Unterschiede in der phänotypischen und genotypischen Resistenzlage vorlagen: In allen *S. sciuri*-Isolaten, unabhängig vom Medium und dem Datum der Probennahme, wurden die gleichen Unempfindlichkeiten sowohl im Mikrodilutionsverfahren als auch nach Multiplex-PCR festgestellt.

3.5.5. Kulturunabhängiger molekulargenetischer Nachweis von *S. aureus*- und MRSA-spezifischen Genen (*mecA*) in den untersuchten Abwasserproben

Neben dem mikrobiologischen Nachweis der Anwesenheit und einer möglichen Quantifizierung von MRSA, wurde parallel auch kulturunabhängig mittels Multiplex-PCR der Nachweis von MRSA angestrebt (als template-DNA fungierte hier die isolierte Gesamt-DNA der Abwasserproben).

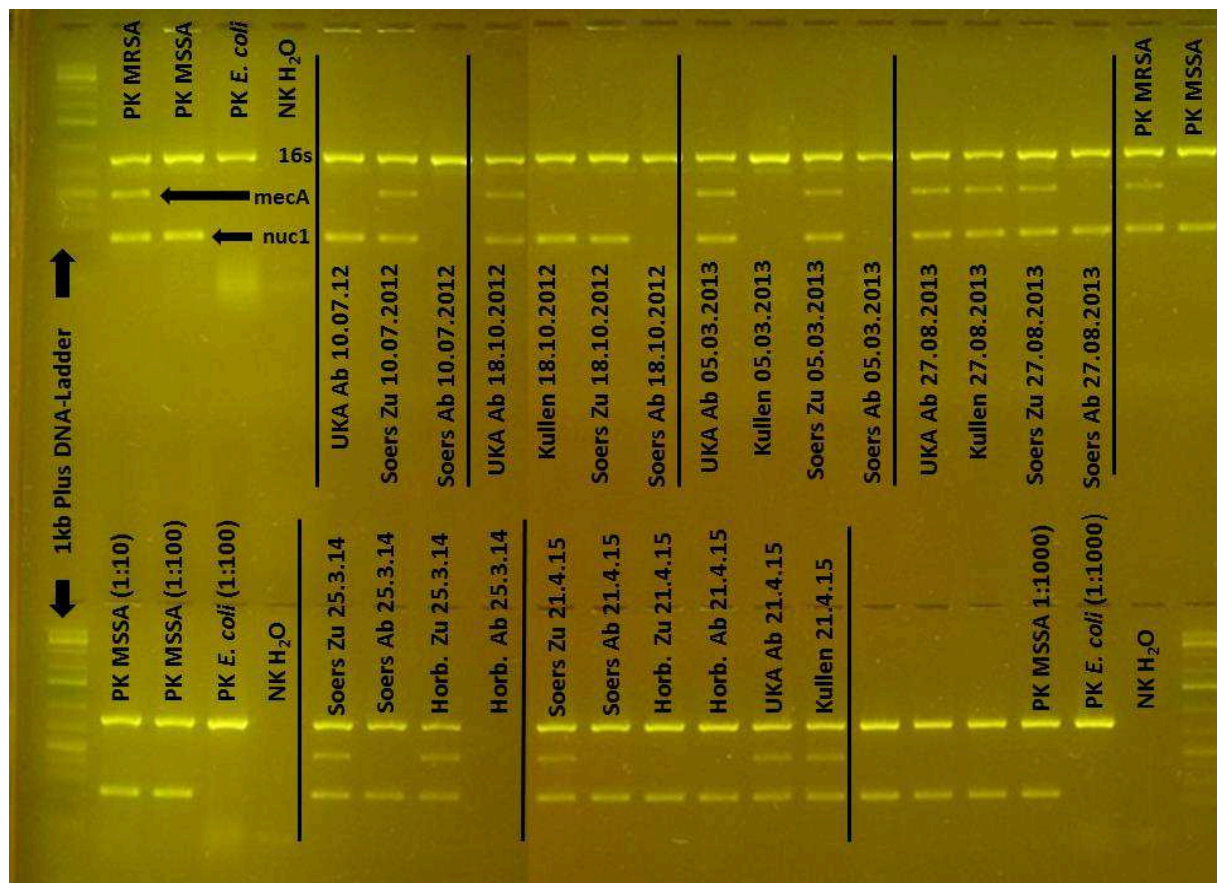


Abbildung 3-33 Ergebnisse der MRSA-Multiplex-PCR mit isolierter Gesamt-DNA aller Abwasserproben

Wie man anhand von Abbildung 3-33 erkennen kann, konnten in einigen Abwasserproben sowohl das Gen für die *S. aureus*-spezifische Thermo-Nuklease (*nuc1*) als auch das für das PBP2a codierende *mecA*-Gen nachgewiesen werden. Für die isolierte Gesamt-DNA der Abwasserproben vom 10.07.2012 ergab sich zunächst, dass sowohl im Abwasser des Klinikums als auch im Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers das *S. aureus*-spezifische Nuklease-Gen vorhanden gewesen ist. Allerdings zeigte sich lediglich in der Kläranlagen-Zulaufprobe eine Bande für das Resistenzgen *mecA*. Aus dem Ablauf dieser Kläranlage konnte zwar DNA isoliert werden (Bande für 16sDNA bei 886bp), Gene für *S. aureus* oder das veränderte PBP2a wurden nicht amplifiziert. Dies galt auch für die Abwasserprobe des Kläranlagen-Ablauf vom 18.10.2012. Zu diesem Zeitpunkt konnte allerdings auch im Zulauf kein *mecA*-Gen nachgewiesen werden; lediglich *nuc1* wurde amplifiziert. Gleiches zeigte sich auch für die Abwasserprobe vom Wohngebiet Kullen: Während die Anwesenheit von *S. aureus*-spezifischen Genen gezeigt werden konnte, fiel der Nachweis eines möglichen Resistenzgens von MRSA-Stämmen negativ aus. Die Abwasserprobe des Klinikums vom 18.10.2012 wies dagegen drei Banden auf: Sowohl *S. aureus*-spezifische Gene als auch das *mecA*-Gen wurden detektiert. Dies war am 10.07.2012 nicht der Fall: zu diesem Zeitpunkt konnte lediglich der Nachweis von *S. aureus* molekulargenetisch bestätigt werden.

Die Abwasserproben vom 05.03.2013 zeigten ähnliche PCR-Ergebnisse: Auch hier konnte im klinischen Abwasser das Nuklease- und *mecA*-Gen detektiert werden. Gleiches ergab sich auch für den Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers. Das Abwasser des Wohngebiets und des Ablaufs der Kläranlage wiesen zu diesem Zeitpunkt keine Nuklease- oder PBP2a-codierende Gene auf. Vergleicht man die Ergebnisse, die durch den mikrobiologischen Nachweis von Staphylokokken über den chromID™ MRSA-Agar für die ersten drei Probennahmen gewonnen wurden, zeigte sich, dass durch die molekulargenetische Detektion mittels Multiplex-PCR durchaus Gene in den untersuchten Abwasserproben vorhanden waren, die für *S. aureus* und das über das *mecA*-vermittelte PBP2a-Protein spezifisch waren. Die mikrobiologische Untersuchung zeigte zwar Wachstum auf den jeweiligen Medien, *S. aureus* konnten allerdings in keiner dieser Abwasserproben nachgewiesen und somit auch keine weitergehende Resistenztestung am Einzelisolat durchgeführt werden.

Auch die isolierten Gesamt-DNAs aus den Abwässern vom 27.08.2013 wiesen sowohl das *nuc1*- als auch das *mecA*-Gen auf (Klinikum, Wohngebiet, Zulauf KA Aachen-Soers). Lediglich im Ablauf der Kläranlage erbrachte die Multiplex-PCR keine Bande für das Resistenzgen; das *nuc1*-Gen konnte aber auch hier erstmals detektiert werden. Darüber hinaus konnte zu diesem Zeitpunkt erstmals das *mecA*-Gen in der Abwasserprobe des Wohngebiets nachgewiesen werden. Mit Ausnahme der Abwasserprobe vom Zulauf der KA Aachen-Soers zeigte sich somit auch zu diesem Zeitpunkt, dass zwar der mikrobiologische Nachweis von Staphylokokken und im speziellen *S. aureus* nicht erfolgreich war bzw. deren Konzentrationen jeweils unter der Nachweisgrenze lagen, die molekulargenetische Detektion hingegen durchaus den Nachweis von *S. aureus*-spezifischen Genen und zusätzlich auch von Resistenzgenen erbrachte. Da die auf chromID™ MRSA-Agar ausplattierte Anreicherung der Zulaufprobe der KA Aachen-Soers *S. sciuri*-Kolonien aufwies, diese auch Unempfindlichkeiten gegen die Antibiotika Cefoxitin und Oxacillin zeigten sowie das *mecA*-Gen trugen, konnte zwar kulturunabhängig der qualitative

Nachweis von *S. aureus*-spezifischen Genen erbracht werden; ob allerdings auch das detektierte *mecA*-Gen in dieser Probe aus *S. aureus* stammte, konnte bei gleichzeitiger Anwesenheit von *mecA*-positiven *S. sciuri* nicht eindeutig bestätigt werden.

Während der fünften Probennahme am 25.03.2014 wurden neben der Kläranlage Aachen-Soers erstmalig auch die Kläranlage Aachen-Horbach beprobt. Beide Kläranlagen zeigten dabei basierend auf der Multiplex-PCR ähnliche Ergebnisse: In beiden Zuläufen wurden Gene für die *S. aureus*-spezifische Nuklease und Methicillin-Resistenz amplifiziert während in der Gesamt-DNA der Abläufe keine Resistenzgene nachgewiesen werden konnten. Lediglich der Ablauf der KA Aachen-Soers zeigte eine Bande für das *nuc1*-Gen und auch die DNA-Kontrolle für den Ablauf der KA Aachen-Horbach konnte nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den mikrobiologischen Untersuchungen zeigte sich auch hier, dass über die Gesamt-DNA *S. aureus*-spezifische Gene nachgewiesen werden konnten; entsprechende Isolat-Identifizierungen zu diesem Zeitpunkt verwiesen ausschließlich auf die Spezies *S. sciuri*, die Resistenzen gegen Cefoxitin und Oxacillin aufwiesen und Träger des *mecA*-Gens waren. Somit konnte auch für diese Abwasserproben molekulargenetisch lediglich der Nachweis von *S. aureus* erbracht werden, der Ursprung des *mecA*-Gens blieb dagegen unklar. In den Abläufen der beiden Kläranlagen konnten sowohl vor als auch nach Anreicherung mikrobiologisch keine Staphylokokken nachgewiesen werden, kulturunabhängig wurden dagegen zumindest in der Ablaufsprobe der Kläranlage Aachen-Soers *S. aureus*-spezifische Gene detektiert.

Auch in den Abwässern der letzten Probennahme wurden ausgehend von der isolierten Gesamt-DNA *S. aureus*-spezifische Gene und *mecA*-Gene detektiert. Der Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers sowie der Ablauf des Klinikums und die Abwasserprobe des Wohngebiets Kullen wiesen das *nuc1*- und *mecA*-Gen auf. Somit wurde in diesen Abwasserproben der Nachweis von *S. aureus*-spezifischen Genmaterial qualitativ erbracht und auch der Resistenzgen-Nachweis verlief erfolgreich. Die übrigen drei Abwasserproben der beiden Kläranlagenabläufe und des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Horbach zeigten lediglich eine Bande für das *nuc1*-Gen, der molekulargenetische Resistenzgen-Nachweis konnte allerdings nicht erbracht werden. Der Vergleich zur Mikrobiologie ergab auch für diese Probennahme Unterschiede: Nur in den Abwasserproben des Wohngebiets und der beiden Kläranlagenzuläufe wurden kulturell Staphylokokken nachgewiesen (*S. sciuri* mit den bereits beschriebenen Resistenzmustern sowie *S. equorum* und *S. saprophyticus*). Resistenzgen-tragende *S. sciuri* stammten dabei allesamt aus den Abwasserproben des Zulaufs der Kläranlage Aachen-Soers. Die Gesamt-DNA-Multiplex-PCR hingegen zeigte, dass neben der Zulaufsprobe der Kläranlage Soers (Herkunft des *mecA*-Gen somit unklar) auch das klinische und rein häusliche Abwasser Resistenzgene aufwiesen.

Zusammenfassend ließ sich also festhalten, dass der molekulargenetische Nachweis von *S. aureus*-spezifischen Genen und dem Methicillin-Resistenz-vermittelnden Gen *mecA* im Vergleich zum mikrobiologischen Nachweis des Wachstums von Staphylokokken und im Speziellen *S. aureus* häufiger positive Ergebnisse lieferte. Dabei zeigte sich vor allem für das Abwasser des Klinikums und den Kläranlagenzuläufen, dass zu jedem Probentermin der Nachweis der *S. aureus*-Nuklease erbracht werden konnte. Auch die Detektion von *mecA*-Genen verlief in nahezu allen dieser Proben erfolgreich. Das Wohngebiet-Abwasser wies in drei von vier Fällen ein Nuklease-Gen auf, zwei davon zusätzlich auch eine Bande für das *mecA*-Gen. Die Abläufe beider Kläranlagen dagegen wiesen nur in 50% der untersuchten Abwasserproben das *nuc*-

Gen auf, das Methicillin-Resistenz-codierende Gen *mecA* konnte zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden. Während also zu keinem Zeitpunkt der Nachweis von *S. aureus* kulturell erbracht werden konnte und somit auch keine Quantifizierung möglich war, gelang es mittels Multiplex-PCR und der isolierten Gesamt-DNA als template die Anwesenheit von *S. aureus*-spezifischen Genen im überwiegenden Anteil der untersuchten Abwässer molekulargenetisch zu zeigen. Auch der Nachweis des *mecA*-Gens konnte für einige Abwasserproben erbracht werden, allerdings musste dabei berücksichtigt werden, dass in einigen dieser Abwässer kulturell die Spezies *S. sciuri* isoliert worden ist, in der ebenfalls (im Einzelisolat) das *mecA*-Gen nachgewiesen werden konnte. Für diese Abwasserproben konnte somit die Herkunft des detektierten Resistenzgens in der Multiplex-PCR (mit Gesamt-DNA) nicht eindeutig geklärt werden.

4. Diskussion

4.1. Nachweis und Quantifizierung ausgewählter Mikroorganismengruppen der mikrobiellen Flora in Abwässern verschiedener Herkunft

4.1.1. Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von *Enterobacteriaceae* und der Gesamtmenge aeroben Wachstums in Abwässern unterschiedlicher Herkunft

Ein zentrales Ziel der Untersuchungen war es einen Überblick über die Gesamt-Konzentrationen an *Enterobacteriaceae* in den untersuchten Abwasserproben zu erhalten. Der hierzu genutzte Lactose-TTC-Agar dient normalerweise in der Trinkwasseranalyse zum Nachweis von *E. coli* und coliformen Bakterien und nicht dem allgemeinen Nachweis von Spezies aus der Familie der *Enterobacteriaceae* in Abwasserproben (TrinkwV 2011, DIN-EN ISO 9308-1).

Die ermittelten Konzentrationen an Enterobakterien auf Lactose-TTC-Agar für die Abwässer des Uniklinikums Aachen und des Wohngebiets Kullen wiesen beide zu jedem Zeitpunkt Konzentrationen auf, die alle im Bereich von 10^5 KBE/ml lagen. Die geringen nicht signifikanten Abweichungen ($p > 0,05$ bei einem Signifikanzniveau von 95%) zwischen den einzelnen Abwasserproben des Klinikums und des Wohngebietes könnten dadurch erklärt werden, dass, auch wenn die Proben jeweils zum gleichen Tageszeitpunkt gezogen und zeitnah verarbeitet wurden (innerhalb von einer Stunde), die Menge an Bakterien im Abwasserstrom zeitlichen Schwankungen unterliegt. Gründe dafür könnten sein, dass die Nutzung sanitärer Einrichtungen keinem strikten Ablauf folgt, auch wenn die Anzahl an „Abwasser-verursachenden“ Individuen als konstant anzusehen ist. Durch Erhöhung des Volumens könnten die Schwankungen weiter verringert werden. Zusätzlich könnte auch die Abwasserkonsistenz einen Einfluss auf die Koloniezahl haben: auch wenn die Proben durch Rühren und Schütteln vor dem Ausplattieren homogenisiert wurden, um Sedimentation oder bakterielle Aggregate zu vermeiden, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Mikroorganismen absolut gleichmäßig im Probenbehältnis verteilt vorliegen. Da die errechneten Konzentrationen der jeweiligen Beprobungsorte aber in vergleichbaren Größenordnungen vorlagen, können mögliche Fehlerquellen bei der Probenverarbeitung als minimal bewertet werden. Somit sind die Konzentrationen an *Enterobacteriaceae* im klinischen Abwasser und dem Wohngebiet Kullen nahezu gleich, obwohl das Klinikum größere Mengen an Abwasser produziert. Zu beachten ist an dieser Stelle allerdings, dass der beprobte Abwasserablauf des Klinikums neben dem Abwasser aus sanitären Anlagen, u.a. auch das Kühlwasser der Klimaanlage und der zentralen Wäscherei sowie weiterer Abwasserquellen enthielt, das nicht durch hygienische Maßnahmen entstanden ist. Das Abwasser des Wohngebietes Kullen hingegen entsteht nur durch den häuslichen Gebrauch. Ein Verdünnungseffekt in den Proben des Klinikums kann daher nicht ausgeschlossen werden. Eine Abschätzung über das Ausmaß eines solchen Effekts konnte basierend auf den vorliegenden Daten aber nicht durchgeführt werden.

Der Konzentrationsvergleich zu den Zuläufen der beiden untersuchten Kläranlagen in Aachen-Soers und Aachen-Horbach dagegen zeigt, dass die Mengen an *Enterobacteriaceae* zu jedem Zeitpunkt leicht über denen lagen (ca. 1 Zehnerpotenz), die für das Klinikum und das Wohngebiet ermittelt wurden, eine statistische Signifikanz konnte allerdings nur für den Zulauf der KA Aachen-Soers ermittelt werden (jeweils $p < 0,05$, siehe auch Tabelle 9-11 im Anhang). Da

diese beiden Kläranlagen Sammelpunkt für Abwässer eines größeren Einzugsgebietes sind, erklären sich die höheren Konzentrationen in diesen Abwasserproben. Untereinander unterscheiden sich die Werte beider Kläranlagen nur geringfügig und nicht signifikant (Größenordnung von 5×10^5 /ml bis 1×10^6 KBE/ml, $p > 0,05$). Dies ist insofern bemerkenswert, da die beiden Anlagen erhebliche Größenunterschiede aufweisen: Während der Kläranlage Aachen-Soers ein EW-Wert von 458.000 zugeordnet ist, ist für die kommunale Kläranlage in Aachen-Horbach ein EW-Wert von 38.000 festgelegt; dies entspricht nicht einmal 10% der Ausbaugröße für die Soers. Beide Anlagen werden dreistufig betrieben und führen eine simultane chemische Fällung durch. Während die KA Aachen-Soers neben dem Abwasser der Stadt Aachen auch das Abwasser von mehreren Krankenhäusern und angesiedelter Industrie empfängt, werden der KA Aachen-Horbach lediglich häusliche Abwässer zugeführt. Die Kapazitäten der beiden Kläranlagen und die Zusammensetzung der Abwässer hatten basierend auf den Kultivierungsergebnissen allerdings keinen Einfluss auf die Konzentration an *Enterobacteriaceae* in den Abwasserzuläufen. Leichtere Schwankungen zwischen den einzelnen Terminen wurden auch im Zulaufabwasser beider Anlagen detektiert. Diese Unterschiede sind vermutlich ebenfalls auf die Probenbeschaffenheit und Bakteriendichte der einzelnen Abwasserproben zurückzuführen. Der Einfluss von klimatischen Verhältnissen dagegen muss als weniger entscheidend angesehen werden: Zu keinem Zeitpunkt kam es vor der Probennahme zu Niederschlägen, die einen Verdünnungseffekt auf die *Enterobacteriaceae*-Konzentrationen gehabt haben könnten. Die Temperatur dagegen ließ lediglich tendenziell einen Rückschluss zu: Während beispielsweise im Oktober 2012 und August 2013 Außentemperaturen von 17°C herrschten, waren es im März 2013 und April 2015 lediglich 8,3°C bzw. 8,5°C. Zu beiden wärmeren Zeitpunkten lagen die KBE-Konzentrationen im Zulauf der KA Aachen-Soers leicht über denen, die in den Abwasserproben detektiert wurden, die im Frühling gezogen wurden. Da aber auch zwischen diesen Terminen keine statistisch signifikanten Unterschiede vorlagen ($p = 0,27755$ bei $\alpha = 0,05$), kann der Außentemperatur nur eine untergeordnete Bedeutung zugeordnet werden. Für die Kläranlage Aachen-Horbach konnte eine solche Tendenz nicht beobachtet werden. Für einen genaueren Einblick in die Zusammenhänge zwischen Umgebungstemperatur und Enterobakterien-Konzentrationen könnte eine häufigere Beprobung zu unterschiedlichen Jahreszeiten und Temperaturen vorteilhaft sein.

Die Vergleiche zwischen den Zuläufen und Abläufen der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach zeigen, dass beiden Anlagen die *Enterobacteriaceae*-Konzentrationen signifikant um 3 bis 4 Zehnerpotenzen reduzieren (p jeweils kleiner als 0,05). Unabhängig von den Beprobungszeitpunkten wiesen beide Anlagen eine konstante Klärungsrate in Bezug auf Enterobakterien auf, die zu jedem Zeitpunkt über 99,9% lag. Auch zeigten klimatische Unterschiede keinen Einfluss auf die Effektivität der Abwasserreinigung in Bezug auf diese Mikroorganismenfamilie. Zudem hat die Kapazität der jeweiligen Kläranlage keinen Einfluss auf die Reduktion an *Enterobacteriaceae* im Abwasser. Sowohl Menge als auch Ursprung an zugeführtem Abwasser haben nach vorliegenden Ergebnissen somit keinen Effekt auf die Reduktion von Enterobakterien. Bei der Bewertung der Klärungsrate muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Abwasserproben vom Zu- und Ablauf zum gleichen Zeitpunkt gezogen worden sind und nicht davon ausgegangen werden kann, dass die bakterielle Belastung im Zulauf jederzeit gleich ist. Für eine gezielte Untersuchung zur Effektivität von Abwasseranlagen müsste

theoretisch bei der Beprobung ein Zeitintervall für die Verweildauer des Abwassers in der Kläranlage eingehalten werden, so dass abhängige Stichproben vorliegen. Die Ergebnisse zeigen allerdings eine signifikante Tendenz der Klärungsraten beider Kläranlagen, da beide Anlagen mehrmals beprobt wurden und dabei nahezu identische Reduktionsraten aufwiesen.

Beim Vergleich der Gesamtkeim-Zahl an *Enterobacteriaceae* auf Lactose-TTC-Agar und der Gesamtmenge an kultivierbaren aeroben Bakterien auf CASO-Agar ist zu beachten, dass über den nährstoffreichen CASO-Agar, der bei 37°C inkubiert wurde, nicht die Konzentration der gesamten mikrobiellen Flora erfasst werden kann. In wässrigen Umweltproben sind vor allem auch oligotrophe Mikroorganismen enthalten (Molin und Givskov, 1999) (Morita, 1986), die auf CASO-Agar nicht wachsen bzw. von anspruchsvollen Bakterien, die bei 37°C ihr Wachstumsoptimum aufweisen, überwuchert werden. Außerdem wurden nicht zusätzlich auch die Isolate vom CASO-Agar identifiziert, so dass keine genauere Aussage über die Zusammensetzung der Mikroorganismen auf dem nährstoffreichen Medium getätigt werden kann. Durch die Inkubation des CASO-Agar bei 37°C wurde darüber hinaus vor allem das Wachstum humaner Enterobakterien gefördert, so dass ein Vergleich zum Lactose-TTC-Agar annäherungsweise möglich ist. *Enterobacteriaceae* stellen bezogen auf die auf CASO-Agar kultivierbaren Mikroorganismen einen relativ konstanten prozentualen Anteil in den verschiedenen Abwasserproben dar. Der Vergleich des Wachstums auf Lactose-TTC-Agar und CASO-Agar für die beiden Kläranlagenabläufe zeigt außerdem, dass die Größenordnungen geringere Unterschiede aufwiesen und zwar um maximal 1 Zehnerpotenz für den Ablauf der Kläranlage Aachen-Horbach während die Konzentrationen auf den Medien für den entsprechenden Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers deutlich unter einer Zehnerpotenz lagen. Auch hier kann keine Aussage über die Konzentrationen an oligotrophen Mikroorganismen getroffen werden, dennoch kann aus den Ergebnissen der KA Soers abgeleitet werden, dass sich die kultivierbare Flora nach dem Klärprozess von der des Zulaufs in ihrer Zusammensetzung zumindest unterscheidet bzw. *Enterobacteriaceae* den überwiegenden Anteil an kultivierbaren Mikroorganismen darstellen. Da aber auch hier keine Identifizierungen vom CASO-Agar durchgeführt wurden, handelt es sich lediglich um eine beobachtete Tendenz in der Zusammensetzung. Basierend auf den Ablauf-Konzentrationen beider Medien liegt also die Vermutung nahe, dass die Abwasserreinigung zur Folge hat, dass Enterobakterien im Vergleich zur übrigen verbliebenen bakteriellen Flora verstärkt in der Lage sind auf den Medien zu wachsen und andere Mikroorganismen überwuchern. Dies ist insofern interessant, als dass vor allem Vertreter der *Enterobacteriaceae* anspruchsvolle Mikroorganismen sind, die bei Temperaturen von 37°C ihr Wachstumsoptimum haben und keine hohe Umweltpersistenz aufweisen (Bundesgesundheitsblatt, 1986) (Ahmed *et al.*, 2014).

4.1.1.1. Selektivität des *Enterobacteriaceae*-Nachweises und Effektivität der Quantifizierung in verschiedenen Abwässern

Die Selektivität der verwendeten Medien entsprach nicht durchgängig den Erwartungen. So hemmt z.B. nach Angabe des Herstellers der Zusatz Tergitol-7 das Wachstum von gram-positiven Bakterien. Dies war nicht uneingeschränkt der Fall, da teilweise Isolate mit relativ charakteristischer Koloniemorphologie als *E. faecium* identifiziert wurden. Zusätzlich fand auch die biochemische Reaktion, die zum Wachstum von orange-farbenen *Enterobacteriaceae*-Kolonien führt, nicht immer statt. Auch *E. faecium* zeigt auf diesem Medium teilweise eine entsprechende Färbung. Des Weiteren konnten auch nicht-Lactose-fermentierende Organismen

wie *Aeromonas spp.* und andere Non-Fermenter identifiziert werden, die eigentlich eine violette Färbung hätten aufweisen sollen und nicht in der Lage sind, Lactose zu fermentieren. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Menge der übrigen Mikroorganismen in einigen Abwasserproben zu hoch war, um das Wachstum solcher Spezies zu hemmen. Außerdem muss zu den nicht-identifizierten Mikroorganismen gesagt werden, dass diese nicht unbedingt zu den *Enterobacteriaceae* gehören. Die Identifizierungen dieser Isolate wurden ohne eindeutige Ergebnisse wiederholt. Daher handelte es sich tatsächlich nicht um bekannte Enterobakterien, zumal die Datenbank des Bio-Typer der Firma Bruker auf humanmedizinisch-relevante Bakterien ausgelegt ist. Dennoch hat sich der Lactose-TTC-Agar basierend auf der Rate an zutreffend identifizierten Isolat, auch für Abwasserproben als geeignet erwiesen und wies eine hohe, wenn auch nicht lückenlose Selektivität auf. Durch die Abwasserproben mit derart hohen Konzentrationen ist das Medium an seine Nachweisgrenze gelangt, da die Selektivitätsvermittelnden Bestandteile sich erschöpfen. Dieser beobachtete geringfügige Effekt kann für die Errechnung der hierzu im Vergleich sehr hohen Gesamt-KBE-Konzentrationen an *Enterobacteriaceae* für die einzelnen Abwasserproben allerdings vernachlässigt werden.

Die Verteilung der nachgewiesenen Enterobakterien-Arten (84% aller Isolate *E. coli*, 12% *K. pneumoniae*, 1-2% andere *Enterobacteriaceae*) entsprach durchaus den Erwartungen, da *E. coli* ungefähr 1% der menschlichen Darmflora ausmacht, die wiederum aus 10^3 bis 10^7 Bakterien pro Gramm Kot im Dünndarm bzw. 10^{11} bis 10^{12} Bakterien pro Gramm Stuhl im Dickdarm besteht (Suau *et al.*, 1999) (Guarner und Malagelada, 2003). Im Vergleich der Identifizierungsergebnisse der einzelnen Abwasserproben, ergaben sich teilweise andere prozentuale Anteile an identifizierten *Enterobacteriaceae* bezogen auf die Gesamtmenge an Isolat, teilweise lag deren Anteil bei nur 20-22%. Viele subkultivierte Isolate konnten zwar identifiziert werden, wurden allerdings als Nicht-Enterobakterien eingeordnet, hauptsächlich zum Genus *Enterococcus*, insbesondere *E. faecium*. Daher wurden die prozentualen Anteile für die Abwasserproben mit relativ geringer Wiederfindungsrate entsprechend angepasst. Zu erklären sind diese Ergebnisse dadurch, dass zu Beginn der Arbeit nur wenige Erfahrungen vorlagen, welche Vielzahl an Koloniemorphologien *Enterobacteriaceae* auf dem Lactose-TTC-Agar ausbilden, vor allem, wenn auch eine große Menge an sonstigen Mikroorganismen mitkultiviert wird. Daher wurden gerade zu Beginn der mikrobiologischen Auswertung Nicht-Enterobakterien-Kolonien mitgezählt und isoliert; durch die große Menge an subkultivierten Isolat konnte diese Fehlerquelle allerdings minimiert werden. Im weiteren Verlauf stiegen die prozentualen Anteile an identifizierten Enterobakterien deutlich, so dass teilweise alle Isolate einer Probennahme als *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden, was auf mehr Erfahrung im Auszählen und Isolieren zurückzuführen ist. Es wäre ansonsten unplausibel, wenn sich die mikrobielle Zusammensetzung der verschiedenen Probennahmen derartig geändert haben sollte.

Neben der Zuordnung der zahlreichen weiter subkultivierten Isolate zur Familie der *Enterobacteriaceae*, konnte basierend auf den MALDI-TOF MS Ergebnissen auch eine Speziesverteilung innerhalb der Familie dargestellt werden. Hierbei war *E. coli* auch unter Berücksichtigung der beprobten Standorte zu jedem Zeitpunkt die dominierende Enterobakterien-Spezies in allen Abwässern. Eine Ausnahme stellte dabei nur die Wohngebietsprobe vom 21.04.2015 dar, in der *Enterobacter spp.* dominierend waren. Dennoch konnten auch in dieser Probe 35% aller identifizierten Isolate *E. coli* zugeordnet werden. Folglich kann festgehalten werden, dass *E. coli* unabhängig vom Ursprung des Abwassers und der Abwasserzusammensetzung in den

Kläranlagen sowie der Klärung von entsprechenden Abwässern die größten prozentualen Anteile in allen Proben darstellte. Für die übrigen Spezies aus der Familie der *Enterobacteriaceae* ließ sich dagegen keine eindeutige und reproduzierbare Verteilung ableiten. Die Werte schwankten dabei recht stark, sowohl im Vergleich der Abwasserproben zu einem bestimmten Zeitpunkt als auch im zeitlichen Verlauf eines Beprobungsortes. Tendenziell kann zumindest die Spezies *K. pneumoniae* als zweithäufigster Art nachgewiesen werden. Theoretisch wurde davon ausgegangen, dass sich die Speziesverteilung innerhalb des Abwasserstroms ändert, was in dieser Studie eher nicht der Fall ist. Für eine genauere Aussage müssten allerdings wesentlich mehr Abwasserproben der jeweiligen Standorte kontinuierlich mikrobiologisch untersucht werden, idealerweise sogar mehrmals am Tag. Daher wird auch im Folgenden hier lediglich von festgestellten „Tendenzen“ zu Speziesverteilungen gesprochen.

Auch die Identifizierungsmethode über Massenspektrometrie kann als geeignet beurteilt werden. Einschränkend ist allerdings bezüglich der Methodik festzustellen, dass aus Abwasserproben auch andere Mikroorganismen *Enterobacteriaceae*-typische Koloniemorphologien aufweisen konnten, sowie Enterobakterien teilweise auch für das Selektivmedium untypische Kolonien ausbildeten. Mit ausreichenden Erfahrungen in der Einschätzung und Bewertung von Koloniemorphologien sowie der beträchtlichen Anzahl an bakteriellen Isolaten, konnten die Raten solcher „fälschlicher“ Identifizierungsergebnisse allerdings minimiert werden. Dennoch ist festzuhalten, dass eine reine Betrachtung der Koloniemorphologie noch nicht einmal für eine vorläufige Identifizierung ausreicht; eine Identifizierung mittels MALDI-TOF MS liefert dagegen belastbare Ergebnisse und kann darüber hinaus auch durch den hohen und schnellen Durchsatz der Proben zur tendenziellen Beurteilung von Speziesverteilungen genutzt werden.

4.1.2. Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* in Abwässern unterschiedlicher Herkunft

Im Gegensatz zu den Beobachtungen für die Gesamt-*Enterobacteriaceae*, konnten auf dem chromID™ ESBL-Agar nicht in allen Abwasserproben potentiell ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* nachgewiesen werden. Dies galt für alle Abwasserproben bezüglich der beiden Kläranlagen-Abläufe Aachen-Soers und Aachen-Horbach. Die Beobachtung konnte auch nach Kultivierung der Selektivanreicherung dieser Proben aufrechterhalten werden: Die Selektivmedien blieben steril. Basierend auf diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die Menge an ESBL-Bildnern unter der Nachweisgrenze liegt und somit nur geringe Konzentrationen in den Vorfluter abgegeben werden. Dabei hat die Art des Abwassers keinen Einfluss auf dieses Ergebnis. Sowohl die KA Aachen-Soers mit eingeleiteten Abwässern aus Industrie und drei angeschlossenen Krankenhäusern und einem 10-mal größeren Ausbauwert als die KA Aachen-Horbach zeigte die gleichen Eigenschaften in Bezug auf die Nachweisbarkeit von ESBL-Bildnern im Ablauf. Während frühere Studien zeigten, dass die Konzentration an resistenten *Enterobacteriaceae* nach dem Klärprozess ansteigt (Galvin *et al.*, 2008) (Lucziewicz *et al.*, 2010) (Figuera *et al.*, 2011), konnte diese Beobachtung für den Standort Aachen nicht bestätigt werden. In anderen Studien konnten ESBL-Bildner in geklärten Abwässern zumindest nachgewiesen werden (Korzeniewska *et al.*, 2013). Durch Erhöhung des Probenvolumens könnte so möglicherweise ein Nachweis von ESBL-Bildner im Ablauf gelingen; Ob dieser Nachweis von ESBL-

Produzenten im Kläranlagenablauf eine Aussage über eine mögliche Gefährdung der angeschlossenen aquatischen Umwelt zuließe, ist dabei allerdings fraglich. Für die in dieser Arbeit angewendete mikrobiologische Methodik bleibt allerdings festzuhalten, dass die ESBL-Konzentrationen zu jedem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze lagen und somit vermutlich nur eine geringe Belastung mit ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* im Vorfluter der Wurm vorlag. Ein Vergleich zu vorangegangenen Studien lässt den Schluss zu, dass in Bezug auf die Eliminierung von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* individuelle Charakteristika von Kläranlagen und deren Effizienz der Abwassereinigung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können.

Die Annahme, dass die Menge an ESBL-Bildnern im Ablauf der Kläranlagen nicht unbedingt von den Quellen der zugeführten Abwässer abhängt, zeigte sich auch für die ermittelten Konzentrationswerte in den Zulaufproben der beiden Kläranlagen. Zu jedem Beprobungstermin konnte Wachstum von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* detektiert werden und beide Anlagen zeigten vergleichbare Menge solcher Mikroorganismen mit leichten Schwankungen zwischen einzelnen Probenentnahmen. Für die KA Aachen-Soers wurden ESBL-Konzentrationen zwischen 5×10^3 – 7×10^4 KBE/ml ermittelt, für die beiden Proben des Zulaufs der KA Aachen-Horbach ergaben sich Werte von circa 1×10^4 KBE/ml und 7×10^3 KBE/ml. Somit zeigte sich am Beispiel der beiden Aachener Kläranlagen, dass auch, wenn eine Kläranlage rein häusliche Abwässer von „gesunden“ Individuen klärt, die Mengen an eingeleiteten ESBL-Bildnern in den untersuchten Proben vergleichbar sind mit Kläranlagen, die auch größere Mengen Abwasser klinischen Ursprungs aufnehmen. Berücksichtigt man zusätzlich den zeitlichen Verlauf der ESBL-Konzentrationen in den Abwasserproben der KA Aachen-Soers, fällt auf, dass die Konzentrationen der ersten drei Probennahmen nahezu identisch sind. Ein Anstieg der ESBL-Konzentrationen konnte also über den Zeitraum von Juli 2012 bis März 2013 nicht detektiert werden. Außerdem schienen auch klimatische Verhältnisse keinen Einfluss auf die Menge an ESBL-Bildnern zu haben. Die nachfolgenden drei Probennahmen wiesen im Vergleich zu den beschriebenen Werten leicht höhere Konzentrationen auf. Ein leichter aber nicht signifikanter Anstieg ($p > 0,05$) an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* war also nach März 2013 zu verzeichnen. Ob dies ein Effekt von größeren Verbrauchsmengen entsprechender Antibiotika im klinischen und/oder ambulanten Bereich oder von klimatischen Verhältnissen war, kann nicht weiter geklärt werden, zumal die Werte zwar voneinander abwichen, aber keine Unterschiede von mehreren Zehnerpotenzen vorlagen, die eine Signifikanz zur Folge gehabt hätten ($p = 0,1092$ bei $\alpha = 0,05$).

Der Vergleich der ermittelten *Enterobacteriaceae*-Konzentrationen vom Lactose-TTC-Agar und dem chromogenen ESBL-Medium der beiden Kläranlagenzuläufe ergab signifikante Unterschiede von 1,5 bis 3 Zehnerpotenzen (jeweils $p < 0,05$). Dies zeigte sich für beide Zuläufe. Daraus kann abgeleitet werden, dass das Verhältnis zwischen Gesamt-*Enterobacteriaceae* und ESBL-Bildnern über den gesamten Beprobungszeitraum vergleichbar ist, unabhängig von der beprobten Kläranlage und angewendeten Kulturmethode. Während die Konzentrationen an ESBL-Bildnern und deren prozentualen Anteile an Gesamt-*Enterobacteriaceae* in den Kläranlagenzuläufen jederzeit vergleichbar waren, ergab sich für den Vergleich zwischen dem Wohngebiet Kullen und dem Uniklinikum Aachen eine andere Tendenz: Konzentrationen an ESBL-Bildnern im Abwasser des Klinikums lagen statistisch signifikant ($p = 0,0421$) ein bis 2 Zehnerpotenzen unter denen, die für das allgemeine Wachstum an *Enterobacteriaceae* ermittelt

wurden. Im Wohngebiet Kullen dagegen zeigten sich Differenzen von bis zu vier Zehnerpotenzen ($p=0,0239$). Somit waren die Anteile an ESBL-produzierenden Enterobakterien im klinischen Abwasser deutlich höher als im häuslichen Abwasser. Resultierend aus diesen Beobachtungen können Krankenhäuser durchaus als stärkere Emittenten von ESBL-Bildnern angesehen werden. Auch frühere Arbeiten zeigten, dass Krankenhausabwässer als Hotspot für ESBL-Produzenten angesehen werden müssen (Prado *et al.*, 2007) (Galvin *et al.*, 2010). Rein-häusliche Abwässer beinhalten ebenfalls solche resistenten Mikroorganismen, die Konzentration war allerdings in bisherigen Studien deutlich geringer (Adnan *et al.*, 2013) (Brecht *et al.*, 2014) (Blaak *et al.*, 2015). Auch der Vergleich der absoluten ESBL-Konzentrationen belegt diese Beobachtung: Während die Mengen der mikrobiellen Gesamtbelastung mit *Enterobacteriaceae* beider Abwasserquellen durchaus vergleichbar sind (ähnliches wurde auch von Kümmerer (2009) gezeigt), wies das Wohngebiet im Schnitt 10^2 KBE ESBL-Bildner pro ml auf, das Klinikum dagegen circa 10^4 KBE/ml und, so dass signifikante Unterschiede vorlagen ($p=0,0462$). Zusätzlich konnten im zeitlichen Verlauf für beide Standorte keine Zu- oder Abnahme-Tendenzen in den KBE-Konzentrationen ausgemacht werden. Die Werte schwankten leicht, eine kontinuierliche Zu- oder Abnahme an ESBL-Bildnern konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Vor allem bedeutete dies für das Klinikum, dass es nicht zu einem Anstieg an ESBL-Bildnern gekommen ist, obwohl erwartet werden könnte, dass dort, wo der Einsatz von Antibiotika deutlich erhöht ist auch vermehrt bakterielle Resistenzen selektiert werden. Interessant ist außerdem der Vergleich der ESBL-Konzentrationen zwischen Klinikum und der Kläranlage Aachen-Soers, die das Abwasser der Uniklinik aufnimmt. Mit kleineren Schwankungen zeigten alle Abwasserproben der beiden Standorte vergleichbare Konzentrationen ($p>0,05$). Ob dies eine Folge von eingeleiteten Krankenhausabwässer war, kann allerdings nicht behauptet werden, da nicht eindeutig verfolgt werden konnte, ob die kultivierten und quantifizierten ESBL-Bildner ihren Ursprung im Klinikum hatten. Außerdem zeigte auch die Kläranlage Aachen-Horbach vergleichbare Konzentrationen an ESBL-Produzenten, obwohl diese, wie bereits beschrieben, keine klinischen Abwässer klärt ($p>0,05$).

4.1.2.1. Selektivität des ESBL-Nachweises und Effektivität der ESBL-Quantifizierung in verschiedenen Abwässern

Die Selektivität des chromogenen Mediums, das eigentlich zum Screening von Patientenproben genutzt wird, kann unter zwei Gesichtspunkten bewertet werden: Zum einen werden die Identifizierungsergebnisse herangezogen, um zu bestätigen, dass es sich bei den gezählten charakteristischen Kolonien tatsächlich um *Enterobacteriaceae* mit potentieller ESBL-Produktion handelte und nicht um möglicherweise kultivierte sonstige Mikroorganismen, zum anderen kann geprüft werden, ob das Medium in der Lage ist auch bei Abwasserproben effektiv zwischen ESBL-*E. coli* (violette KBE) und Vertretern der KESC-Gruppe (grüne KBE) zu unterscheiden und ob somit die angewendete mikrobiologische Kulturmethode auch für Umweltpuben wie Abwässer geeignet ist. Über den gesamten Zeitraum der Untersuchungen wurden 835 Kolonien vom chromID™ ESBL-Agar isoliert und mittels MALDI-TOF MS auf ihre Artzugehörigkeit geprüft. 668 dieser Isolate konnten eindeutig der Familie der *Enterobacteriaceae* zugeordnet werden, was einem prozentualen Anteil von 86% entsprach. Für die Gesamtzahl an Isolaten kann also festgehalten werden, dass das chromogene Medium eine geeignete Selektivität für das Wachstum von potentiell ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* aufweist

und somit auch weitestgehend für die Isolation solcher Mikroorganismen aus Abwasserproben geeignet ist. Ein Problem stellten allerdings vor allem die charakteristischen grünen Kolonien auf dem chromID™ ESBL-Agar dar: Während violette KBE nahezu ausnahmslos als *E. coli* identifiziert wurden (dies entsprach der chromogenen Eigenschaft des Mediums, Nachweis einer β -Glucuronidase-Aktivität), wurden in einigen Abwasserproben grüne Kolonien, die laut Angaben des Herstellers Vertreter der KESC-Gruppe darstellen sollten, als andere Mikroorganismen identifiziert: hier vor allem Vertreter der Gruppe der Non-Fermenter wie *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* und *Aeromonas*. Die Vermutung liegt nahe, dass der Selektionsdruck, der durch die Antibiotikamischung im Medium, die unter anderem Cefpodoxim enthält, nicht ausreicht, um die Begleitflora gänzlich zu unterdrücken. Da eine Cephalosporin-Resistenz bei Non-Fermentern mittlerweile nahezu regelhaft anzutreffen ist, war das Wachstum dieser Mikroorganismengruppe auf dem chromogenen Agar nicht überraschend (Pfeifer und Eller, 2012). Außerdem scheint auch die grüne Koloniefärbung kein Alleinstellungsmerkmal für die KESC-Gruppe innerhalb der *Enterobacteriaceae* zu sein, da die identifizierten Non-Fermenter ebenfalls eine solche Färbung aufwiesen. Der chromogene Nachweis einer β -Glucosidase-Aktivität, die zur Grünfärbung führt, und das Cephalosporin Cefpodoxim reichen also nicht aus, um eine vollständige Unterdrückung anderer Mikroorganismen bzw. die Ausprägung einer typischen Koloniemorphologie zu verhindern. Da aber dennoch ausreichend grünen KBE als Vertreter der KESC-Gruppe identifiziert werden konnten, wurden die errechneten KBE-Konzentrationen zwar teilweise leicht korrigiert, die Größenordnungen blieben dabei allerdings unverändert, so dass die getroffenen Aussagen weiterhin ihre Gültigkeit behalten und das Medium die effektive Kultivierung solcher Erregergruppen ermöglicht.

Für die prozentuale Verteilung zwischen *E. coli* und der KESC-Gruppe zeigte sich, dass es unter Berücksichtigung der massenspektrometrischen Identifizierungsergebnisse in manchen Proben zu einer teils deutlichen Verschiebung der Speziesverteilung gekommen ist, was durch die genannten Gründe erklärt werden konnte (z.B. von 35% ESBL-*E. coli*/65% ESBL-KESC (Soers 18.10.2012) bzw. 12% ESBL-*E. coli*/88% ESBL-KESC (Kullen 21.04.2015) zu 100% *E. coli*). Basierend auf der Koloniemorphologie stellte *E. coli* vor allem in den Abwasserproben des Klinikums und dem Wohngebiet Kullen die dominanteste Spezies an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* dar. Bezieht man nun die Identifizierungsergebnisse mit ein, wird dieser Trend weiterhin bestätigt, so dass diese Spezies teilweise bis zu 100% an potentiell ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* ausmachte (zwei von vier Abwasserproben des Wohngebiets, eine Abwasserprobe des Klinikums). Ein anderes Bild ergab sich für die Abwasserproben der beiden Kläranlagen: auch hier wurden sowohl nach Auszählung der charakteristischen Koloniemorphologien als auch unter Berücksichtigung der identifizierten Isolate ESBL-*E. coli* detektiert, vor allem für die Kläranlage Aachen-Soers zeigte sich aber, dass die Spezies *E. coli* auch nach Identifizierung nicht in dem Maße dominant in den Abwasserproben vorlag wie im Vergleich zu den Beobachtungen, die für die Abwasserproben gemacht wurden, die fast ausschließlich humanen Ursprungs waren. Teilweise lag hier der Anteil auch nach Berücksichtigung der massenspektrometrischen Identifizierungsergebnisse deutlich unter 10% aller identifizierten Isolate vom chromID™ ESBL-Agar (bei vier der sechs analysierten Abwasserproben). Ausnahmen stellten hingegen die letzten beiden Abwasserproben dar, in denen 90-100% aller Isolate vom chromogenen Medium *E. coli* waren. Ähnliches zeigte sich auch für die Abwasserproben der Kläranlage Aachen-Horbach. Auch wenn diese Tendenzen zu erkennen waren, muss an dieser

Stelle gesagt werden, dass die prozentuale Verteilung zwischen *E. coli* und Vertretern der KESC-Gruppe zwischen den Probenterminen teilweise stark schwankten (beispielsweise zwischen 2-100% *E. coli* im Zulauf der KA Aachen-Soers oder 10-70% im Zulauf der KA Aachen-Horbach). Dennoch bleibt festzuhalten, dass *E. coli* vor allem in Abwässern, die klinischen oder häuslichen Ursprung waren, einen größeren prozentualen Anteil an potentiell ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* aufweist als in Abwasserproben der Kläranlagen, die ein Sammelpunkt von Abwässern verschiedener Herkunft sind.

Während eine Unterscheidung verschiedener Spezies innerhalb der KESC-Gruppe basierend auf der Koloniemorphologie nicht möglich gewesen ist, konnten mithilfe der massenspektrometrischen Identifizierung Trends in der Speziesverteilung auch innerhalb dieser Gruppe untersucht werden. Es zeigte sich, dass die Speziesverteilung innerhalb dieser Mikroorganismengruppe Schwankungen unterliegt und keinem klaren Schema folgt. Dies gilt sowohl für die einzelnen Abwasserproben als auch für den Vergleich verschiedener Abwasserquellen. Für *E. coli* kann festgehalten werden, dass dieses Enterobakterium auch auf dem chromID™ ESBL-Agar die insgesamt häufigste Spezies darstellte. Dies gilt für alle Abwasserproben. Somit lässt sich auch der Trend, der für das allgemeine Wachstum von *Enterobacteriaceae* auf Lactose-TTC-Agar beobachtet worden ist, bezüglich der ESBL-Verteilung bestätigen. Unabhängig vom Beprobungsort konnte der größte Anteil an identifizierten grünen ESBL-Kolonien der Gattung *Klebsiella* zugeordnet werden; Spezies der Gattung *Enterobacter*, *Serratia* und *Citrobacter* wiesen deutlich geringere Anteile auf. Somit zeigt sich auch hier eine ähnliche Speziesverteilung, wie sie auch auf dem Lactose-TTC-Agar vorgefunden wurde. Allerdings muss hier erwähnt werden, dass die Gattung *Klebsiella* auf dem chromogenen Medium einen höheren Anteil darstellte und *E. coli* einen leicht geringeren Anteil hatte. Somit zeigen sich zumindest für *E. coli* und *Klebsiella spp.* Verschiebungen im Vorkommen der untersuchten Abwasserproben. *E. coli* machte zwar noch den größten Anteil an ESBL-Isolaten aus, verliert allerdings prozentuale Anteile an die Gattung *Klebsiella* während andere Vertreter der *Enterobacteriaceae* auf chromID™ ESBL-Agar vergleichbare Anteile aufwiesen. Im Spektrum der kultivierbaren *Enterobacteriaceae*-Flora unterschieden sich die beiden genannten Medien nur geringfügig, dennoch war eine leichte Verschiebung der Speziesverteilung für diese Mikroorganismen auszumachen. In den Abwässern des Klinikums ist die Vielfalt an auf chromID™ ESBL-Agar gewachsenen *Enterobacteriaceae* deutlich größer war als in den Abwasserproben des Wohngebiets und der beiden Kläranlagen. Alle Vertreter der KESC-Gruppe mit potentieller ESBL-Resistenz können gefunden werden. Interessant ist vor allem, dass die Spezies *S. marcescens* und *C. freundii* ausschließlich im Abwasser des Klinikums nachgewiesen werden konnten und *S. marcescens* nach *K. pneumoniae* die zweit-größten Anteile stellte. In den anderen Abwasserproben war dies stets *E. cloacae* (mit Ausnahme der KA Aachen-Horbach, in der ausschließlich *K. pneumoniae*-Isolate bestätigt wurden). Neben Vertretern der KESC-Gruppe wurden auch weitere *Enterobacteriaceae*-Spezies gefunden wurden (*R. ornithinolytica* und *M. morganii*), die eine charakteristische Koloniemorphologie aufweisen. Die Selektivität des chromogenen Mediums ist also auch innerhalb der *Enterobacteriaceae* nicht lückenlos. Basierend auf den Identifizierungsergebnissen können hier auch für Abwasser charakteristische Verteilungen von ESBL-Produzenten innerhalb der *Enterobacteriaceae* bestätigt werden, wie sie anhand von Resistenztestungen von Patientenisolaten erstellt wurden: Das Robert-Koch-Institut (2007) und weitere Studien (Pitout *et al.*, 2005 und Knothe *et al.*, 1983) zeigten ebenfalls, dass

vor allem die Spezies *E. coli* und *K. pneumoniae* und in geringerer Menge auch *S. marcescens* als dominante ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* angesehen werden müssen. Laut GER-MAP-Studie 2012 kann basierend auf Patientenisolaten vor allem in den beiden erstgenannten Arten ein Anstieg an ESBL-Resistenzen nachgewiesen werden konnte.

Die Einleitung von ESBL-Bildnern in den Vorfluter Wurm, der sich zu großen Anteilen aus geklärten Abwässern zusammensetzt, scheint also jederzeit gering. Dabei ist es unerheblich wieviel und welche Art von Abwasser die jeweilige Kläranlage behandelt. Für die Zuläufe zeigte sich, dass die Konzentrationen an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* vergleichbar sind, obwohl die Anlagen unterschiedliche EW-Werte aufwiesen und nur eine der beiden Anlagen klinische Abwässer behandelte. Der Ursprung der Abwässer hat also keinen Einfluss auf die Menge an ESBL-Bildnern. Außerdem lagen die ESBL-Konzentrationen in beiden Zuläufen in vergleichbarer Größenordnung, so dass auch ein zeitlicher Anstieg von ESBL-Bildnern nicht detektiert werden konnte. Ein Vergleich zur Menge an Gesamt-*Enterobacteriaceae* zeigt, dass die prozentualen Anteile ESBL-produzierender Enterobakterien zu jedem Zeitpunkt vergleichbar sind und nur leichten Schwankungen unterliegen. Auch für die Abwasserproben des Klinikums konnte kein deutlicher Anstieg der Menge an resistenten *Enterobacteriaceae* detektiert werden, obwohl angenommen wurde, dass gerade dort, wo die Menge des Antibiotikaverbrauchs hoch ist, auch steigende Konzentrationen an ESBL-produzierenden Organismen festzustellen sein könnten (Pitout *et al.*, 2005) (Davison, 1999). Es zeigte sich allerdings, dass die Menge an ESBL-Bildnern in den Abwässern des Klinikums deutlich über der lag, die in entsprechenden Abwasserproben des Wohngebiets Kullen nachgewiesen wurden. Somit kann dargestellt werden, dass, auch wenn kein Anstieg an ESBL-Bildnern festzustellen ist, die Gesamtmenge resistenter Mikroorganismen an Orten, an denen vermehrt Antibiotika verbraucht werden, um bis zu zwei Zehnerpotenzen über denen liegen, die für Abwässer ausschließlich häuslichen Ursprungs nachgewiesen worden sind und es daher zu einer Selektion von Erregern mit ESBL-vermittelter Antibiotika-Resistenz kommt. Klinische Abwässer können und müssen somit als Hotspots und Hauptemittent für ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* angesehen werden. Vergleichbares lieferten auch Studien von Bendt *et al.* (2002) und Kümmerer und Henninger (2003): Die Menge an resistenten Erregern wird in klinischen Abwässern potenziert. Verglichen mit den Zuläufen der Kläranlagen weist das Klinikum außerdem vergleichbare Konzentrationen auf. Ob es sich im Zulauf der KA Aachen-Soers um die ESBL-Bildner aus dem Abwasser des Klinikums handelt, kann allerdings weder bestätigt noch verneint werden.

Zur Eignung des Mediums chromID™ ESBL lässt sich zusammenfassen, dass dieses durchaus zur Erst-Anzucht von ESBL-Bildnern aus Umweltproben geeignet ist. Massenspektrometrische Identifizierungen zeigen des Weiteren, dass, wie auch auf dem Lactose-TTC-Agar, die Spezies *E. coli* die häufigste innerhalb der Enterobakterien ist. Die Gattung *Klebsiella* zeigt im Vergleich zur Zahl der Gesamt-*Enterobacteriaceae* auf dem chromogenen Medium höhere und *E. coli* geringere prozentuale Anteile. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass der Gattung *Klebsiella* eine größere Bedeutung in Bezug auf eine ESBL-vermittelte Resistenz zukommt. Dennoch ist die Spezies *E. coli* auch in Bezug auf eine ESBL-Resistenz vorherrschend. Für andere Vertreter der KESC-Gruppe ergibt sich kein eindeutiges Bild: Je nach Abwasserquelle variiert die Artenvielfalt innerhalb der potentiell ESBL-produzierenden Enterobakterien. Einzige Konstanten

sind *E. coli* und die Gattung *Klebsiella*, die den weitaus größten Anteil an potentiell ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* auf dem chromogenen Medium darstellen und somit auch die Arten mit der höchsten Prävalenz in Bezug auf ESBL-vermittelte Resistenzen sind.

4.1.3. Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von Bakterien mit Carbapenem-Resistenz in verschiedenen Abwässern

Potentiell Carbapenem-resistente Mikroorganismen, konzentriert wurde sich hier auf *Enterobacteriaceae* und die Spezies *A. baumannii*, konnten in keiner der untersuchten Abwasserproben vor einer selektiven Antibiotikaaanreicherung nachgewiesen werden. Auf dem MacConkey-Agar mit Meropenem-Testblättchen sind auch Spezies aus der Gruppe der Non-Fermenter in der Lage unter Ausbildung von transparenten bis weißlichen kleinen Kolonien zu wachsen. Letztere Angaben sind der Grund für die Wahl dieses Agars zur Selektion von *A. baumannii*, zumal sich diese Art morphologisch leicht von *Enterobacteriaceae* unterscheiden lässt. Der zusätzliche Selektionsdruck durch das aufgelegte Meropenem-Testblättchen sollte so gezielt auf das Wachstum Carbapenem-resistenter *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii* selektieren. Mehrere Gründe für das Nicht-Gelingen der Selektion solcher Organismen können an dieser Stelle genannt werden: Basierend auf den Limitierungen des MacConkey-Agars muss davon ausgegangen werden, dass die Vielzahl von Mikroorganismen nicht hinreichend inhibiert wurde, was das Wachstum und die unerwartete Identifizierung von Enterokokken erklärt. Enterokokken wachsen manchmal auf MacConkey-Agar und wurden öfter subkultiviert und identifiziert. Die Menge solcher Mikroorganismen in Abwasserproben ist vermutlich so hoch, dass der Selektionsdruck des Mediums nicht mehr ausreicht. Da das Medium auch das Wachstum von zahlreichen Non-Fermentern zulässt, erklären sich hieraus die identifizierten *Aeromonas*- und *Stenotrophomonas*-Isolate. Da aufgrund der reinen Morphologie davon ausgegangen werden musste, dass es sich hierbei um *A. baumannii* handeln könnte, wurden diese Isolate identifiziert. Des Weiteren muss der zusätzliche Selektionsdruck des Antibiotikums Meropenem diskutiert werden: die Wirksamkeit dieses Antibiotikums gegen *Enterobacteriaceae* und die Spezies *A. baumannii* ist bekannt und wurde daher als zusätzlicher Faktor für die Selektion Carbapenem-resistenter Mikroorganismen genutzt (Kappstein, 2007). Somit sollten nur Erreger mit entsprechender Resistenz im Hemmhof wachsen. Neben Spezies der Gattung *Aeromonas* und *Stenotrophomonas*, die eine intrinsische Resistenz gegen diese Substanzklasse aufweisen (Kappstein, 2007) (Hackel, 2012), können auch Enterokokken oft bei höheren Meropenem MHKs noch wachsen (Kappstein, 2007) (Zhanel *et al.*, 2007). Somit ist es nicht verwunderlich, dass gerade diese Erreger im Hemmhof wachsen und so eine Quantifizierung von potentiell Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii* erschwerten bzw. verhinderten. Ursächlich für den ausgebliebenen Direkt-Nachweis könnte zudem die zu geringe Konzentration von Carbapenem-resistenten Bakterien (CRB) in den Abwasserproben gewesen sein. Sowohl Studien des Robert-Koch-Instituts als auch der GERMAP-Bericht 2012 belegen, dass die Resistenzlage in Bezug auf Carbapeneme in *Enterobacteriaceae* noch relativ günstig ist und ähnliche Daten auch für Patientenisolat der Spezies *A. baumannii* vorliegen. Zumindest für die beiden Kläranlagenabläufe lässt sich aber sehr wahrscheinlich annehmen, dass die CRB-Konzentration tatsächlich unter der Nachweisgrenzen lag, da bei diesen Abwasserproben keinerlei Wachstum in den Hemmhöfen stattgefunden hat und somit auch andere

Bakterien den Nachweis nicht gestört haben. Eine Kontamination des Vorfluters Wurm mit CRB ist daher als sehr unwahrscheinlich anzusehen.

Parallel zu den direkt kultivierten Abwasserproben, wurden auch selektive Antibiotikaanreicherungen mit Ertapenem angeimpft und am Folgetag in gleicher Weise auf MacConkey-Agar subkultiviert. Über die Selektivanreicherung konnte zumindest für einige Abwässer qualitativ der Nachweis von potentiell Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii* geführt werden. Der mögliche Nachweis solcher Mikroorganismengruppen nach Anreicherung in Anwesenheit von Ertapenem ist darauf zurückzuführen, dass durch den Zusatz des Antibiotikums zum einen die Carbapenem-empfindlichen Mikroorganismen im Abwasser weitestgehend in ihrem Wachstum gehemmt werden, gleichzeitig aber das Wachstum von potentiell Carbapenem-resistenten Erregern begünstigt wird. Nach selektiver Anreicherung vermehrten sich die Erreger, so dass diese nicht mehr unter der Nachweisgrenze lagen. Das Wachstum von Carbapenem-resistenten Bakterien wie *E. faecium*, *A. hydrophila*, *S. maltophilia* wurde allerdings weiterhin nicht vollständig gehemmt.

Basierend auf diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Mengen an CRB in den Abläufen von Kläranlagen tatsächlich so gering sind, dass sie auch nach Anreicherung unterhalb der Nachweisgrenze liegen und somit nur eine geringe Kontamination des Vorfluters stattfindet. Auch konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz derartig resistenter Mikroorganismen in häuslichen Abwässern sehr gering sein muss, da in diesen Proben ebenfalls keinerlei CRB nachgewiesen werden konnten. Klinische Abwässer hingegen enthalten solche resistenten Mikroorganismen, was die Vermutung nahelegt, dass an Orten, an denen die Antibiotikaverbrauchsichte erhöht ist, solche resistenten Mikroorganismen häufiger zu finden sind und selektiert werden. Auch Kläranlagenzuläufe weisen solche CRB-verdächtigen Bakterien auf, wobei für diese zusätzlich anzumerken ist, dass die Quelle des zugeführten Abwassers vermutlich keinen Einfluss auf die Anwesenheit von CRB-verdächtigen Erregern hat. Für nahezu alle Abwasserproben, in denen CRB-Wachstum zumindest qualitativ nachgewiesen wurde, kann basierend auf den Identifizierungsergebnissen festgehalten werden, dass vor allem die Spezies *K. pneumoniae* und *A. baumannii* überwiegend während des gesamten Beprobungszeitraum anzutreffen waren. Es wurden also verschiedene Spezies mit Resistenzverdacht in den Abwasserproben qualitativ nachgewiesen. Auch Unterschiede in der Speziesvielfalt können gezeigt werden: So ähnelten sich die Abwasserproben des Klinikums und der KA Aachen-Soers in ihrer Artenvielfalt und wiesen beide *K. pneumoniae* und *A. baumannii* als dominante Vertreter auf, während die KA Aachen-Horbach keine *A. baumannii*- oder *K. pneumoniae*-Isolate aufwies, sondern hier andere *Enterobacteriaceae* vorherrschend waren. Ob die vergleichbare Zusammensetzung der Klinikumsabwässer und der KA Aachen-Soers damit zusammenhing, dass die Kläranlage die klinischen Abwässer behandelt, kann nur vermutet und nicht eindeutig geklärt werden. Dennoch können Trends, die für klinische Patientenisolat beschrieben wurden auch in den meisten Abwasserproben wiedergespiegelt werden: Laut dem GERMAP-Bericht aus dem Jahr 2012 ist vor allem für die Spezies *K. pneumoniae* ein Anstieg an Carbapenem-Resistenzen zu verzeichnen, während die Resistenzlage in anderen *Enterobacteriaceae* als weiterhin günstig anzusehen ist. Auch wurde anhand klinischer Isolate gezeigt, dass vor allem Vertreter aus der Gruppe der Non-Fermenter Unempfindlichkeiten gegen Carbapenem-Antibiotika aufweisen (GERMAP, 2012).

Abschließend lässt sich also festhalten, dass der quantitative mikrobiologische Nachweis von CRB-verdächtigen Kolonien mittels der gewählten kulturellen Direkt-Methode nicht möglich ist. Für zukünftige mikrobiologische Analysen von Abwasserproben in Hinblick auf Carbapenem-resistente Erreger wären Medien mit höherem Selektionsdruck zu empfehlen. Ein Beispiel hierfür wäre der chromID™ CARBA-Agar der Firma BioMerieux. Nachteil bei diesem Agar ist allerdings, dass nur potentiell resistente *Enterobacteriaceae* erfasst werden. Für den gleichzeitigen selektiven Nachweis von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* und *Enterobacteriaceae* würde sich daher eher das Medium Brilliance CRE der Firma Thermo Scientific anbieten. Auch diese Medien sind allerdings nicht für Umweltproben entwickelt worden; eine Abklärung wie sich das Wachstum von CRB in Anwesenheit einer großen Menge anderer Mikroorganismen verhält, bleibt offen. Es liegt die Annahme nahe, dass vor allem Krankenhäuser und deren Abwässer Reservoirs solcher Erregergruppen wie CRB sind, die Kontamination von Gewässern mit solchen Bakterien durch eingeleitete geklärte Abwässer aber als gering anzusehen ist. Die aktuelle Datenlage zur Problematik von CRB in Abwässern ist bisher noch sehr gering. Dennoch zeigten auch Arbeiten von Skariyachan *et al.* und Zhang *et al.* (beide 2013), dass diese resistente Erreger-Gruppe durchaus nachweisbar war, was mit den in dieser Arbeit gewonnen Daten korreliert. Dominante Spezies mit möglicher Carbapenem-Resistenz waren dabei vor allem *K. pneumoniae* und *A. baumannii*. Für eine Bestätigung der vermuteten Resistenzlage mussten mit den subkultivierten Isolaten allerdings weitergehende Untersuchungen durchgeführt, um die getroffenen Aussagen zu verifizieren.

4.1.4. Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von Enterokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in verschiedenen Abwässern

Der Nachweis und die Quantifizierung von Enterokokken generell und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Abwasserproben waren mittels der gewählten und neu angewandten mikrobiologischen Methoden zu jedem Beprobungszeitpunkt möglich. Dabei zeigte sich, dass die Konzentrationen an kultivierbaren Gesamt-*Enterococcaceae* der einzelnen Beprobungsorte jederzeit vergleichbar waren und in derselben Größenordnung lagen. Eine zeitliche Zu- oder Abnahme der Konzentrationen kann also nicht festgestellt werden; außerdem kann man vor allem für die Kläranlagenzuläufe keine Einflüsse des eingeleiteten Abwassers und dessen Ursprung auf das Wachstum und die nachweisbare Menge an Gesamt-Enterokokken in den untersuchten Abwasserproben erkennen. Für beide Abwasserbehandlungsanlagen wurden in den Zuläufen ähnliche Konzentrationen detektiert (jeweils zwischen $1,00$ bis $5,00 \times 10^4$ KBE/ml). Interessant ist der Vergleich der Zuläufe mit den Abläufen der beiden Kläranlagen: Nach der Behandlung des Abwassers konnte in keiner der Ablaufproben Wachstum von Enterokokken nachgewiesen werden. Die Konzentrationen lagen also zu jedem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze. Beide Anlagen weisen somit in Bezug auf *Enterococcus spp.* vergleichbare Klärungsraten auf und reduzieren die Konzentrationen um mindestens 4 Zehnerpotenzen, was einer Klärungsrate von nahezu 100% entspricht. Auch die detektierte Reduktion an *Enterobacteriaceae* lag im Bereich von 4 log-Stufen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der Klärungsprozess (beide Anlagen reinigen das Abwasser dreistufig mit Simultanfällung) unspezifisch abläuft und beide Mikroorganismengruppen ähnlich effektiv im Abwasser reduziert und dies obwohl Enterokokken eine höhere Umweltpersistenz aufweisen. Möglicherweise ist

die Konzentration der Enterokokken aber bereits in den jeweiligen Zuläufen beider Anlagen geringer gewesen als die der *Enterobacteriaceae* und daher lagen die Enterokokken im Ablauf ohnehin unterhalb der methodischen Nachweisgrenze. Eine mikrobielle Belastung des Vorfluters Wurm durch Enterokokken bei Abgabe von geklärten Abwässern kann für die beiden untersuchten Abwasserbehandlungsanlagen als gering beurteilt werden. Die ermittelten Konzentrationen an Gesamt-Enterokokken im Abwasserablauf des Klinikums lagen mit ungefähr nur einer halben Zehnerpotenz unterhalb den Werten der Kläranlagenzuläufe in Aachen-Soers und Aachen-Horbach. Die prozentualen Anteile dieser Gattung im Abwasser waren also durchaus vergleichbar. Anders verhält es sich dagegen mit den Enterokokken-Konzentrationen im Abwasser des Wohngebiets: Mit 1 bzw. 1,5 log-Stufen lag die Konzentration an Enterokokken deutlicher unterhalb der des Klinikums bzw. der beiden Kläranlagenzuläufe. Ob es sich hierbei tatsächlich um einen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Abwasserquellen handelte oder ob vielmehr tageszeitliche Schwankungen im Abwasserstrom verantwortlich für diese Beobachtungen waren, müsste weitergehend geklärt werden. Dafür wären weitere Beprobungen in kürzeren Zeitabständen durchzuführen. Tendenziell zeigt sich aber, dass die mikrobielle Gesamt-Belastung rein-häuslicher Abwässern mit Enterokokken sich von der entsprechenden Belastung klinischer oder Sammel-Abwässer aus Kläranlagen unterscheidet.

Des Weiteren wurde über den gesamten Zeitraum die Konzentration an VRE ermittelt. Ähnlich wie die Enterokokken-Konzentration über das Slanetz-Bartley-Medium konnte über das chromogene Medium „chromVRE“ Wachstum von potentiellen VRE-KBE detektiert und entsprechende Konzentrationen bestimmt werden. In den Abwasserproben des Klinikums lagen VRE zu jedem Beprobungszeitpunkt in vergleichbaren Konzentrationsbereichen vor. Auch für VRE konnte also keine Zu- oder Abnahme gezeigt werden. Zwar wird in Zeiten des Antibiotic Stewardship Vancomycin in vielen Krankenhäusern nur noch in Ausnahmefällen intravenös verabreicht, da allerdings vor allem Infektionen mit *Clostridium difficile* oral mit Vancomycin therapiert werden und Infektionen mit solchen Erregern deutschlandweit ansteigen (Lübbert *et al.*, 2014) muss davon ausgegangen werden, dass die Verabreichung von Antibiotika wie Vancomycin nicht rückläufig ist und der Selektionsdruck für Vancomycin-resistente Enterokokken eher ansteigt als abnimmt. Interessanterweise lagen die ermittelten VRE-Konzentrationen in vergleichbarer Größenordnung wie die Gesamt-*Enterococcaceae*. Daraus kann geschlossen werden, dass die Anteile von VRE an der Gesamtmenge der Enterokokken hoch sind. Um diese Vermutung abschließend zu klären, wurden Resistenztestungen mit Isolaten vom Slanetz-Bartley-Agar und chromVRE-Medium durchgeführt, was nachfolgend diskutiert wird.

Während für den Standort Kullen zwar Enterokokken-Wachstum auf Slanetz-Bartley-Agar detektiert werden konnte, fanden sich keine potentiellen VRE-Isolate. Entweder verblieben die Selektiv-Medien nach der Inkubationszeit steril oder verdächtige Kolonien wurden nach Identifizierung allesamt anderen Mikroorganismen zugeordnet. Auch nach Subkultivierung der selektiven Anreicherung mit Vancomycin wurde diese Beobachtung bestätigt: Nur zu einem Beprobungszeitpunkt konnten potentielle VRE mikrobiologisch nachgewiesen werden. Alle anderen Anreicherungen wiesen Konzentrationen auf, die unter der Nachweisgrenze lagen. Dies lässt den Schluss zu, dass Vancomycin-resistente Enterokokken in häuslichen Abwässern nur von geringer Bedeutung sind und vermehrt in klinischen Abwässern vorkommen, da signifikante Unterschiede feststellbar waren ($p < 0,05$). Somit sind medizinische Einrichtungen im

Vergleich zu Wohnarealen als Hauptemittent von VRE anzusehen. Allgemeine Schlussfolgerungen, dass klinische Abwässer als Hotspot für Antibiotika-resistente Mikroorganismen angesehen werden müssen (Kümmerer, 2009) (Ferreira da Silva *et al.*, 2006), können also bestätigt werden.

In beiden Zuläufen der Kläranlagen konnten VRE-verdächtiger Kolonien nachgewiesen werden. Die errechneten Konzentrationen unterlagen dabei leichteren Schwankungen, die durch tageszeitliche Unterschiede in der bakteriellen Last zu erklären sind. Dennoch lagen auch hier die Konzentrationen immer in der gleichen Größenordnung ($p=0,3258$ und somit größer als $\alpha=0,05$); tendenzielle Zu- oder Abnahmen konnten ebenfalls nicht gefunden werden und die Belastung mit VRE in Kläranlagen-Zuläufen muss daher als konstante Größe angesehen werden. Somit hat die Herkunft des eingeleiteten Abwassers, ähnlich wie bei ESBL-produzierenden Enterobakterien, keinen Einfluss auf die VRE-Findungsrate. Im Vergleich zu den ermittelten Werten für das Abwasser des Klinikums zeigt sich außerdem, dass die Konzentrationen derartig resistenter Erreger beider Zuläufe jederzeit vergleichbar zum Krankenhausabwasser waren (p jeweils größer 0,05). Tendenziell zeigte sich nur eine geringfügig höhere Belastung mit VRE in den Klinikumsproben. Darüber hinaus wiesen beide Kläranlagenzuläufe auch vergleichbare prozentuale Anteile von VRE an der Gesamt-*Enterococcaceae*-Konzentration auf, so dass auch die VRE-Anteile als konstant anzusehen sind. Somit kann, wie schon in früheren Arbeiten berichtet, gezeigt werden, dass Kläranlagen als Hotspots für VRE angesehen werden müssen (Araujo *et al.*, 2010). Außerdem zeigten beide Abläufe identische Ergebnisse: weder vor noch nach selektiver Anreicherung konnten potentiell Vancomycin-resistente Enterokokken nachgewiesen werden. Die Kontamination des Vorfluters mit solchen resistenten Mikroorganismen muss daher als gering angesehen werden. Während verschiedenen Studien darstellten, dass resistente Enterokokken nach dem Klärprozess höhere prozentuale Anteile in Bezug auf die Gesamtmenge an Enterokokken aufwiesen (Ferreira da Silva *et al.*, 2006) (Luczkiewicz *et al.*, 2010), konnte dies für die beiden untersuchten Kläranlagen nicht reproduziert werden. Vielmehr zeigen die Ergebnisse, dass die Enterokokken-Eliminierung für die Standorte Aachen-Soers und Aachen-Horbach effizienter verläuft als bisher beschreiben ($p<0,05$). Analog zu den Klärungsraten für die Gesamt-*Enterococcaceae* konnte hier ebenfalls gezeigt werden, dass VRE um nahezu 100% (drei bis vier Zehnerpotenzen) reduziert werden. Eine durch den Klärprozess verursachte Selektion von VRE konnte also nicht dargestellt werden. Vielmehr zeigt sich erneut, dass der Prozess der Abwasserreinigung in Bezug auf die untersuchten Mikroorganismengruppen unspezifisch verläuft und resistente Bakterien durch die Klärung in ihrem Wachstum keineswegs begünstigt werden.

4.1.4.1. Selektivität und Effektivität des Slanetz-Bartley-Agars und chromVRE-Selektivnährbodens

Der Slanetz-Bartley-Nährboden ist in der Trinkwasserverordnung (TrinkwV, 2001) und der DIN-Norm DIN EN ISO 7889-2 ursprünglich für den Nachweis und die Quantifizierung von Enterokokken in Wasser vorgesehen (Slanetz und Bartley, 1957) (Mead, 1964). Da in dieser Arbeit allerdings Abwasser auf diesem Medium kultiviert wurde, muss an dieser Stelle die Eigenschaft und Selektivität des Mediums für die Quantifizierung von intestinalen Enterokokken dis-

kutiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Slanetz-Bartley-Agar auch für die Konzentrationsbestimmung von Enterokokken in Umweltproben geeignet ist. Generell weist das Medium auch für Abwasserproben eine hohe Selektivität auf (120 Isolate (86%) von insgesamt 140 wurden mittels MALDI-TOF MS als Enterokokken identifiziert). Andere Mikroorganismen mit zur Verwechslung ähnlicher Koloniemorphologie wurden dagegen nur sehr selten nachgewiesen (5% der Gesamtmenge), so dass die errechneten Konzentrationen an *Enterococcaceae* in den untersuchten Abwasserproben auch nach Identifizierung nicht korrigiert werden mussten. Auch die Speziesverteilung innerhalb der Gattung der *Enterococcaceae* konnte mit entsprechenden Identifizierungsergebnisse durchgeführt werden (nachgewiesene Spezies waren neben *E. faecalis* und *E. faecium* auch die Arten *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* und *E. hirae*), die allerdings keinem klaren Trend folgte und zwischen den Beprobungsterminen schwankte. Es kann aufgrund der Ergebnisse lediglich geschlossen werden, dass sich die beiden Kläranlagen in der Zusammensetzung der Enterokokkenspezies ähneln, die Zusammensetzung an sich aber von Zeitpunkt zu Zeitpunkt schwankt. Die Abwässer des Klinikums und die des Wohngebiets zeigten dagegen deutlich andere Spezieshäufigkeiten mit ähnlichen Verteilungsmustern im Gegensatz zu den beiden Zuläufen. Die Enterokokken-Zusammensetzung verschiedener Abwasserproben scheint daher stärker vom Ursprung des Abwassers abzuhängen: Ausschließlich anthropogene Abwässer ähneln sich dabei eher als Mischabwässer, wie sie in Kläranlagen zu finden sind. Zumindest die Bandbreite verschiedener Enterokokken-Spezies konnte nahezu in allen Abwasserproben wiedergefunden werden; prozentuale Anteile hingegen unterschieden sich deutlich. Grund hierfür könnte sein, dass die Enterokokken-Speziesverteilung im Abwasserstrom nicht jederzeit konstant ist. Da sich allerdings die Abwässer der Kläranlagen deutlich von den anderen unterscheiden, ist zumindest die Differenz zwischen diesen Standorten reproduzierbar.

Auch der chromogene VRE-Selektivnährboden ist ursprünglich nicht für den Nachweis und die Quantifizierung von Vancomycin-resistenten Enterokokken aus Abwasserproben ausgelegt, sondern vielmehr ein Medium, dass einer Empfehlung der CDC zur Detektion von VRE in klinischen Materialien entspricht (CDC, 1994). Daher muss ebenfalls die angewendete mikrobiologische Methodik in Bezug auf Umweltproben diskutiert werden. Wie beim Slanetz-Bartley-Agar zeigte sich eine hohe Selektivität für das Wachstum von potentiellen VRE-Kolonien, die eine für das Medium typische Koloniemorphologie aufwiesen (kleine, runde Kolonien mit umgebendem schwarzem Hof durch Äsculin-Hydrolyse). Subkultivierte und identifizierte Isolate konnten anschließend zu großen Teilen als Enterokokken bestätigt werden (420 von 550 Isolaten wurden als *E. faecium* identifiziert, entspricht ca. 81% der Gesamtmenge). Somit konnten auch in Bezug auf diesen Agar die errechneten Konzentrationen und daraus resultierenden Aussagen über die untersuchten Abwässer ohne Korrektur aufrechterhalten werden. Geringe Mengen der Isolate wurden vor allem als gram-negative Bakterien identifiziert (5% der Gesamtmenge an Isolaten). Es handelte sich dabei zumeist um Spezies aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa*. Zur Selektion von VRE wurde dem Medium Vancomycin zugesetzt, dieses Antibiotikum wirkt allerdings nicht gegen gram-negative Bakterien wie *Enterobacteriaceae* oder *P. aeruginosa* (Wendt *et al.*, 1998). Meropenem als weiteres Supplement hemmt zwar größtenteils die gram-negative Begleitflora, Carbapenem-resistente Mikroorganismen wie einige Enterobakterien-Spezies und einige *P. aeruginosa*-Isolate sind allerdings dennoch in der Lage auf diesem Medium zu wachsen (Doi und Paterson, 2015) (Mischnik

et al., 2015). Da andere Mikroorganismen allerdings dennoch weitestgehend unterdrückt werden und somit keinen Einfluss auf die Konzentrationsbestimmungen an VRE-verdächtigen Kolonien hatten, kann festgehalten werden, dass sich das chromogene Medium „chromVRE“ (mit 6mg/L Vancomycin) durchaus zur Quantifizierung von VRE aus Abwasserproben eignet. Basierend auf den Identifizierungsergebnissen konnte gezeigt werden, dass es auf dem chromogenen Selektivmedium zu einer vollständigen Speziesverschiebung gekommen ist. Alle isolierten und identifizierten Kolonien waren *E. faecium*. Dies entspricht den Erwartungen, da eine Vancomycin-Resistenz zwar in verschiedenen Enterokokken-Spezies bekannt ist, *E. faecium* aber als Hauptreservoir von Vancomycin-Resistenzen und entsprechenden Resistenzgenen beschrieben und in klinischen Isolaten überwiegend nachgewiesen wird (Klare et al., 2012) (RKI, 2010).

4.1.5. Mikrobiologischer Nachweis und Quantifizierung von Staphylokokken und MRSA in verschiedenen Abwässern

4.1.5.1. Nachweis von Staphylokokken über Mannitol-Salz-Agar

Die Konzentrationen an *Staphylococcaceae* in den Abwasserproben sollten über den Mannitol-Salz-Agar bestimmt werden. Basierend auf den Ergebnissen muss davon ausgegangen werden, dass der mikrobiologische Nachweis und die Quantifizierung von Staphylokokken in Abwasserproben über die gewählten Methoden nur bedingt möglich gewesen sind. Der Mannitol-Salz-Agar übte vermutlich einen zu geringen Selektionsdruck auf Enterobakterien, die im Abwasser vor allem aus coliformen Bakterien bestehen, aus. Der hohe Salzgehalt im Medium unterdrückt das Wachstum der meisten Bakterien, Staphylokokken hingegen tolerieren eine solche hohe Konzentration von 7,5% Natriumchlorid (Chapman, 1945). An dieser Stelle ist allerdings anzumerken, dass auch halophile Enterokokken in der Lage sind, bei solchen Bedingungen zu wachsen (Madigan und Martinko, 2006). Dies kann das Wachstum von *E. faecalis* auf dem Selektivmedium erklären, was die effektive Selektion auf Staphylokokken behinderte. Auch die zweite selektive Eigenschaft des Mediums, die Mannitverwertung, die zur Differenzierung zwischen *S. aureus* und anderen Staphylokokken genutzt werden soll, wies keine ausreichende Selektivität auf. Alle identifizierten Staphylokokken gehörten einer anderen Spezies als *S. aureus* an, obwohl diese ebenfalls einen Farbumschlag des Indikators von pink nach gelb hervorriefen und somit in der Lage waren Mannitol unter Säurebildung zu verwerten. Für einige Staphylokokken-Spezies ist bekannt, dass auch diese in der Lage sind neben klinisch-relevanten Staphylokokken-Arten Mannitol fermentativ zu verwerten. Hierzu zählt auch *S. sciuri*. Da der pH-Wert jeder Abwasserprobe bestimmt worden ist (alle Abwässer wiesen einen pH-Wert im Bereich von 6,9 bis 8,3 auf), kann zudem ein Indikatorumschlag durch die kultivierten Proben ausgeschlossen werden. Weiterhin muss grundsätzlich festgestellt werden, dass, im Gegensatz zu *Enterobacteriaceae* und *Enterococcaceae* sowie weiteren Vertretern der Darmflora, Staphylokokken andere natürliche Habitate aufweisen: *S. aureus* ist Besiedler der Haut und Schleimhäute (Witte et al., 2001) (Wertheim et al., 2005) und kein typischer Vertreter der Darmflora. *S. equorum* und *S. sciuri* sind ebenfalls typische Besiedler der Haut von Tieren und teilweise auch von Menschen (Kloos et al., 1967) (Schleifer et al., 1984), auch die Spezies *S. saprophyticus* ist normalerweise nicht dominant im Darm vertreten (Raz et al., 2005). Da davon ausgegangen werden muss, dass die überwiegende Menge an Bakterien im

Abwasser Vertreter der Darmflora sind, ist es daher nicht verwunderlich, dass Staphylokokken-Isolate nur selten zu kultivieren und identifizieren waren, da sie mengenmäßig einen zu geringen Anteil der Gesamt-Bakterienlast in den Abwasserproben darstellen.

Somit ist die angewandte mikrobiologische Methodik nur bedingt geeignet zum Nachweis von Staphylokokken in Abwasserproben. Es konnten zwar einige Isolate subkultiviert werden, die trotz hohem Anteil an anderen Bakterienarten in der Lage waren auf dem Mannitol-Salz-Agar zu wachsen, aber es war nicht möglich aussagekräftige Konzentrationsbestimmungen von *Staphylococcaceae* durchzuführen. Ein Vergleich bezüglich der Staphylokokken-Belastung der verschiedenen beprobten Standorte war aus mikrobiologischer Sicht daher nur tendenziell möglich. Zumindest für die Abläufe der Kläranlagen reichte die Selektivität des Mediums aus, um die Begleitflora vollständig zu unterdrücken. Staphylokokken wurden in den Abläufen allerdings nicht mehr nachgewiesen. Für die anderen Standorte ergab sich kein deutliches Bild. Auch die nachgewiesenen Staphylokokken-Spezies folgten mengenmäßig keiner eindeutigen Tendenz, zumal klinisch-relevante Spezies wie *S. aureus* überhaupt nicht detektiert werden konnten, so dass auch hier eine Aussage über das Gefährdungspotential der verschiedenen Abwässer unmöglich ist. Die Tatsache, dass unter den identifizierten Staphylokokken-Isolaten vor allem die Spezies *S. sciuri* als Besiedler der Haut von Tieren vorherrschend war (Dakic *et al.*, 2005), lässt vermuten, dass die untersuchten Abwässer stärker vom tierischen Ursprung geprägt sind als zuerst angenommen.

4.1.5.2. Nachweis von MRSA über chromID™ MRSA-Agar

Neben der Bestimmung der Gesamtmenge an Staphylokokken wurde darüber hinaus versucht über abgewandelte klinisch-mikrobiologisch Diagnostikverfahren den Hauptverursacher nosokomialer Infektionen (Pantosti und Venditti, 2009), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), in den Abwasserproben nachzuweisen und zu quantifizieren. Auch dieser Teil der Arbeit zeigte, dass ein solcher Nachweis über das chromID™ MRSA Medium nicht möglich war bzw. von mehreren Störfaktoren beeinflusst wurde. Ohne selektive Antibiotikaanreicherung der Abwasserproben mit einem hohen Kochsalzgehalt und den Antibiotika Aztreonam und Cefoxitin, konnte aus keiner Abwasserprobe potentielle MRSA-Kolonien kultiviert werden.

Es musste davon ausgegangen werden, dass der selektive Druck, den das chromogene Medium auf die Vielzahl an Bakterien in den Abwasserproben ausübte, nicht ausreichte, um diese zu unterdrücken und eine Selektion von MRSA-Kolonien möglich zu machen. Das im Medium enthaltene Antibiotikum Cefoxitin soll die gram-negative Begleitflora hemmen und darüber hinaus auch Staphylokokken inhibieren, die eine Penicillinase-Hyperproduktion aufweisen und zu falsch positiven Ergebnissen führen können (Perry, 2004) (Fang und Hedin, 2006) (Nahimi *et al.*, 2006). Dies konnte in dieser Arbeit für Abwasserproben nicht bestätigt werden, da kultivierte Bakterien unter anderem als *S. maltophilia* und als verschiedene Vertreter der *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden. Grund hierfür kann zum einen sein, dass die Menge an Bakterien zu hoch gewesen ist und der Selektionsdruck des Antibiotikums überwunden wurde. Zum anderen werden ESBL-produzierende Bakterien wie Non-Fermenter und Enterobakterien grundsätzlich durch dieses Antibiotikum nicht in ihrem Wachstum gehemmt (Witte und Mielke, 2003) und könnten so die Selektivität des Mediums negativ beeinflusst haben.

Darüber hinaus war das Medium nicht in der Lage das Wachstum von Enterokokken zu unterdrücken. Ein Großteil der subkultivierten Kolonien wurde als *E. faecalis* identifiziert, was nicht weiter verwunderlich ist, da Enterokokken eine intrinsische Resistenz gegen eine Vielzahl verschiedener Cephalosporine aufweisen (Wendt *et al.*, 1998). Auch diesbezüglich könnte die zu große Menge an Enterokokken die Selektivität negativ beeinflusst haben und die Antibiotikazugabe das Wachstum solcher Mikroorganismengruppen nicht hemmen. Für die Untersuchung von Abwasserproben müssten besser Antibiotika eingesetzt werden, die das Wachstum von gram-negativen Mikroorganismen effektiver hemmen: hier würde sich eventuell der Zusatz von Carbapenemen anbieten, um ESBL-produzierende Enterobakterien und Non-Fermenter (ohne Carbapenemresistenz) zu inhibieren. Die selektive Inhibierung von Enterokokken hingegen gestaltet sich schwierig, da mögliche Antibiotika häufig auch hemmende Wirkung auf Staphylokokken aufweisen.

Neben dem Antibiotikum Cefoxitin sollte auch der Nachweis der α -D-Glucosidase zur Detektion von MRSA führen. Auch dieser biochemische Nachweis wies für die untersuchten Abwasserproben nur eine geringe Selektivität auf, da die isolierten Kolonien allesamt eine grüne Färbung, die charakteristisch für die Glucosidase-Aktivität sein sollte, aufwiesen, allerdings zu keinem Zeitpunkt als *S. aureus* identifiziert wurden. Der Hersteller weist darauf hin, dass es möglich ist, dass auch nicht *S. aureus*-Stämme wie gram-negative Stäbchen, Enterokokken oder ESBL-Bildner eine solche Morphologie aufweisen können (siehe auch Beschreibung des chromID™ MRSA Mediums), diese sich aber deutlich von einer typischen MRSA-Morphologie unterscheiden soll. Da aber auf dem Medium in dieser Arbeit keinerlei *S. aureus* Kolonien gewachsen sind, konnte eine solche Unterscheidung nicht beurteilt werden. Beide Selektionsmechanismen des Nährmediums reichen also nicht aus, um eine effektive Detektion und Quantifizierung von MRSA-Kolonien in den Abwasserproben durchzuführen. Zusätzlich sei auch hier nochmals gesagt, dass die anteilige Menge von Staphylokokken, vor allem bedingt durch das natürliche Habitat des Bakteriums, und somit auch *S. aureus* (Wertheim *et al.*, 2005) in Abwasserproben unabhängig von der Selektivität des Mediums zu gering gewesen sein könnte und sich diese Mikroorganismengruppen gegen andere Bakterien nicht im Wachstum durchsetzen konnten. Während Staphylokokken in Nasen- und Rachenschleimhäuten dominant vertreten sind und von einer Durchseuchungsrate der Bevölkerung mit MRSA von 50% ausgegangen wird, müssen die Konzentrationen solcher Erreger im Abwasser für einen aussagekräftigen mikrobiologischen Nachweis als zu gering angesehen werden.

Parallel wurde zum qualitativen Nachweis von MRSA auch die Antibiotikaanreicherung auf chromID™ MRSA Agar subkultiviert. Auch hier konnten keinerlei Kolonien als *S. aureus* identifiziert werden. Zwar wurden andere Mikroorganismen als *S. aureus* durch die beiden Antibiotika in ihrem Wachstum unterdrückt, charakteristische grüne Kolonien wurden allerdings weiterhin größtenteils als die bereits erwähnten Mikroorganismen identifiziert. Immerhin konnten zumindest in drei der sechs Abwasserproben vom Zulauf der Kläranlagen Aachen-Soers und in einer der beiden Zulaufproben der Kläranlage Aachen-Horbach Staphylokokken-Spezies mit charakteristischer Koloniemorphologie identifiziert werden. Es handelte sich hier ausschließlich um die Spezies *S. sciuri*. Dies korrespondierte mit den Ergebnissen einer früheren Studie aus dem Jahr 2003, die zeigte, dass auch *S. sciuri*-Kolonien auf dem chromogenen Medium eine grüne Färbung aufweisen konnten (Perry *et al.*, 2003). Da die Spezies *S. sciuri* als ursprüngliches Reservoir für die SSCmec-Kassette gilt, die das *mecA*-Resistenzgen enthält, und

S. aureus-Stämme diese genetische Komponente aufgenommen haben (Severin *et al.*, 2005) (Wu *et al.*, 1996), wurden im Anschluss an die Identifizierung mit diesen Isolaten auch phänotypische und genotypische Resistenztestungen durchgeführt. Dennoch ließ sich auch für die Anreicherungen und die anschließende Auswertung der chromogenen Medien festhalten, dass, obwohl in einzelnen Krankenhäusern bis 25% aller *S. aureus*-Isolate aus Patientenproben als MRSA-Stämme anzusehen sind (EARSS, 2013), mittels den angewandten mikrobiologischen Methoden weder ein qualitativer noch quantitativer Nachweis von *S. aureus* möglich gewesen ist, so dass auch hier keine Aussagen über mögliche Gefährdungspotentiale verschiedener Abwässern in Hinblick auf MRSA-Eintrag oder dessen Existenz in Abwässern getätigt werden konnten. Während teilweise frühere Arbeiten (Schwartz *et al.*, 2003) (Volkmann *et al.*, 2004) ebenfalls keine MRSA-Stämme aus Abwasserproben kultivieren konnten, gelang der kulturelle Nachweis von *S. aureus* und MRSA in den Studien von Börjesson *et al.* (2010) und Thompson *et al.* (2013). Auch hier wurden Abwasserproben auf Mannitol-Salz-Agar mit Cefoxitin und Aztreonam bzw. chromogenen MRSA-Selektivmedien kultiviert (Brilliance™ MRSA Agar (Oxoid) und MRSASelect™ Chromogenic Agar (Bio-Rad Laboratories Hercules)) und Kolonien anschließend über PCR identifiziert. Inwiefern diese Methodik als Alternative für die in dieser Arbeit angewandten Kultivierungsmethoden genutzt werden könnten, bleibt zu analysieren.

4.1.5.3. Kulturunabhängiger Nachweis von *S. aureus*- und MRSA-spezifischen Genen

Der Nachweis der Anwesenheit von Methicillin-resistenten *S. aureus* in Abwasserproben wurde nicht nur mikrobiologisch angestrebt, sondern auch kulturunabhängig durchgeführt. Während in keiner Abwasserprobe der mikrobiologische kulturelle Nachweis von *S. aureus* gelang, konnte mittels PCR-Verfahren in einem Großteil der untersuchten Abwasserproben ein Nuklease-Gen, das spezifisch für *S. aureus* sein soll, nachgewiesen werden: Lediglich die Hälfte der Ablaufproben der Kläranlage Aachen-Soers und Aachen-Horbach wiesen im Agarsegel keine Bande für das entsprechende Nuklease-Gen auf, gleiches galt für eine Abwasserprobe des Wohngebiets. Möglicherweise ist die Empfindlichkeit der mikrobiologischen Analyse für die kulturelle Detektion der Anwesenheit von *S. aureus* zu gering. Interessant ist vor allem, dass teilweise auch in den Abläufen beider Kläranlagen noch Nuklease-Gene nachgewiesen werden konnten, obwohl hier zumindest beide Medien zur Anzucht von Staphylokokken im Allgemeinen und *S. aureus* Sterilität aufwiesen, so dass nicht von einer Störung des kulturellen Nachweises durch andere Mikroorganismen ausgegangen werden konnte. Mittels des angewandten PCR-Verfahrens konnte zwar keine Quantifizierung durchgeführt werden, dennoch kann angenommen werden, dass für den Nachweis von Staphylokokken und insbesondere *S. aureus* in Abwasserproben der molekulargenetische Nachweis oder gar eine Quantifizierung mittels Real-Time-PCR dem mikrobiologischen Kulturverfahren vorzuziehen wäre. Inwieweit es sich dann um lebensfähige und somit überhaupt kultivierbare Staphylokokken Arten handelt, bleibt bei dieser PCR-basierten Amplifikationsmethoden allerdings unbeantwortet. Möglicherweise könnten sich *S. aureus* aber auch in einem VBNC-Zustand (viable-but-non-culturable) befunden haben. Frühere Studien an Biofilmen zeigten bereits, dass *S. aureus* in der Lage ist in einen solchen Zustand überzugehen, vor allem bei gleichzeitiger Anwesenheit von Antibiotika (Pasquaroli *et al.*, 2013) (Ramamurthy *et al.*, 2014). Daher müssten gleichzeitig auch Selektivmedien für Abwasserproben optimiert werden, um eine kulturelle Anzucht von

Staphylokokken zu erreichen und überhaupt eine Gefährdungsanalyse eines möglichen Eintrags von *S. aureus* über Abwasser in die Umwelt durchführen zu können. Auch kann nicht abschließend geklärt werden, ob es sich beim amplifizierten Nuklease-Gen tatsächlich um ein solches handelt, dass für die Art *S. aureus* spezifisch ist, zumal auch andere Bakterienspezies ebenfalls Thermonukleasen exprimieren können. Da zumindest durch die molekulargenetische Resistenztestung in den Einzelisolaten vom Mannitol-Salz-Agar und chromID™ MRSA Medium (*S. sciuri*, *S. equorum*, *S. saprophyticus*) kein entsprechendes Nuklease-Gen nachgewiesen wurde, bleibt anzunehmen, dass der kulturunabhängige *S. aureus*-Nachweis nicht durch diese Spezies zu falsch-positiven PCR-Ergebnissen geführt hat. Inwieweit andere nicht-kultivierbare Bakterienarten, die in der Lage sind Thermonukleasen zu exprimieren, den molekulargenetischen Nachweis gestört haben oder ob die angewandte Methode (und entsprechende PCR-Primer) tatsächlich selektiv für eine *S. aureus*-spezifische Nuklease gewesen ist, kann nicht abschließend geklärt werden.

4.2. Phänotypische und genotypische Resistenzlage der untersuchten Organismengruppen

4.2.1. *Enterobacteriaceae* vom Lactose-TTC-Agar und chromID™ ESBL-Medium

4.2.1.1. Phänotypische Resistenzen in *Enterobacteriaceae*-Isolaten (Lactose-TTC-Agar)

Durch die große Menge an identifizierten *Enterobacteriaceae*-Isolaten vom Lactose-TTC-Agar (circa 1000 Isolate) war es möglich, die prozentualen Anteile resistenter Enterobakterien in den jeweiligen Abwasserproben zu untersuchen. Insgesamt wurden in 16,4% dieser Isolate Resistenzen gegen β -Lactam-Antibiotika nachgewiesen. Eine prozentuale Verteilung von resistenten Isolaten war aus dem Grund möglich, da das genutzte Medium zwar selektiv für das Wachstum von Coliformen und *E. coli* ist, nicht aber durch den Selektionsdruck eines supplementierten Antibiotikums auf entsprechende Resistenzen hin selektiert. Allein die Tatsache, dass Resistenzen auch ohne jeglichen zusätzlichen kulturellen Selektionsdruck in den subkultivierten Isolaten gefunden wurden, lässt den Schluss zu, dass die Problematik von *Enterobacteriaceae* mit Resistenzen gegen Cephalosporine auch für die untersuchten Abwässer gegeben ist und einer genaueren Untersuchung bedürfen.

Basierend auf den Ergebnissen unterscheiden sich die Resistenzlagen der verschiedenen Abwasserquellen deutlich voneinander. So sind in klinischen Abwässern weit höhere Anteile resistenter *Enterobacteriaceae* zu finden als in allen anderen Abwasserproben. Die Werte schwanken zwischen 35% - 84% resistenter Isolate bezogen auf die Gesamtmenge der untersuchten *Enterobacteriaceae* vom Lactose-TTC-Agar dieses Standorts, während das Wohngebiet Anteile von 6% bis 20% aufweist. Somit ist die aus dem Probenmaterial Abwasser ermittelte Resistenzlage durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Patientenisolaten: Aus mehreren klinischen Studien ging hervor, dass sich bei circa 10-25% aller *Enterobacteriaceae*-Isolate der Verdacht auf eine ESBL-Produktion erhärtete (Witte und Mielke, 2003) (Kiratisin *et al.*, 2008) (TESSy, 2013). Die nachgewiesenen prozentualen Anteile für das Abwasser des Klinikums lagen allerdings weit über diesen prozentualen Anteilen. In den Kläranlagenzuläufen wurden hingegen deutlich weniger häufig resistente Isolate nachgewiesen: die Werte für den Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers schwankten zwischen 2% und 29% resistenter Isolate und waren somit vergleichbar mit denen, die für das Wohngebiet Kullen detektiert wurden. Für den Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach zeigte sich, dass in einer Abwasserprobe lediglich 6% der Isolate phänotypische Resistenzen aufwiesen während in der anderen Probe keinerlei resistente *Enterobacteriaceae* gefunden werden konnten. Im Vergleich der beiden Kläranlagen wies der Standort Aachen-Horbach also nochmals geringere prozentuale Anteile auf. Interessanterweise konnten sogar im Ablauf der Kläranlage Aachen-Soers vereinzelt über den Lactose-TTC-Agar *Enterobacteriaceae* mit β -Lactam-Resistenzen nachgewiesen werden. Verglichen mit den entsprechenden Zuläufen kam es durch die Abwasserklärung zwar zu einer Reduktion solcher Bakterien, allerdings konnten in immerhin zwei Abwasserproben noch prozentuale Anteile von 5% bzw. 16% beobachtet werden. Somit ist davon auszugehen, dass auch resistente Isolate in den Vorfluter Wurm abgegeben wurde. Da die ermittelten Konzentrationen an *Enterobacteriaceae* im Ablauf allerdings nicht sonderlich hoch gewesen sind, ist eine Gefährdung der nachgeschalteten aquatischen Umwelt durch diese Belastung als gering einzuschätzen. Somit sind klinische Abwässer deutlich stärker mit *Enterobacteriaceae* belastet, die Resistenzen gegen Cephalosporin-Antibiotika aufweisen, als

Abwässer, die ausschließlich durch häuslichen Gebrauch entstanden sind. Alle zum Vorkommen von entsprechenden Resistenzen bereits im Vorherigen getroffenen Aussagen zu den einzelnen Proben wurden auch über die phänotypische Resistenzbestimmung bestätigt.

Für den detektierten Resistenzmechanismus in den untersuchten *Enterobacteriaceae*-Isolaten ergab sich ein deutliches Bild: in allen Abwasserproben basierte der Großteil aller Cephalosporin-Resistenzen auf der Produktion einer ESBL. Somit zeigt sich keine Abhängigkeit vom Ursprung des Abwassers. Neben einer ESBL-vermittelten Resistenz konnte in einigen Isolaten allerdings auch eine AmpC-vermittelte Unempfindlichkeit nachgewiesen werden, dennoch lässt sich festhalten, dass die ESBL-Produktion als der dominante Resistenztyp nachgewiesen wurde. Beim Vergleich der beiden angewandten Resistenztestungs-Methoden zeigte sich, dass durch beide Verfahren größtenteils identische Resistenzmechanismen detektiert werden. Allerdings wurden vor allem durch die Resistenzdetektion mittels Mikrodilution zusätzliche Resistenzmechanismen nachgewiesen: Während einige Isolate im Agardiffusionstest lediglich eine ESBL- oder AmpC-vermittelte Resistenz aufwiesen, konnte im Mikrodilutionsverfahren nicht selten eine Kombination aus beiden Typen gezeigt werden. Somit ist das Mikrodilutionsverfahren für die Detektion von Resistenzen gegen die untersuchten Cephalosporin-Antibiotika in *Enterobacteriaceae* besser geeignet. Gründe hierfür sind u.a. der Vorteil der automatisierten Auswertung der Mikrodilution und einer Software-basierten photometrischen Aus- und Bewertung der vorliegenden Messergebnisse. Der Agardiffusionstest hingegen wird individuell visuell bewertet und besitzt einen größeren Interpretationsspielraum in der Beurteilung der Resistenzausprägung. Darüber hinaus werden durch das Mikrodilutionsverfahren mehrere Cephalosporin-Antibiotika in Kombination mit spezifischen Inhibitoren abgetestet, so dass eine Aussage über eine größere Gruppe an möglicherweise vorliegenden ESBL-Resistenzenzymen getroffen werden kann.

4.2.1.2. Phänotypische Resistenzen in *Enterobacteriaceae*-Isolaten (chromIDTM ESBL)

Während für die Isolate vom Lactose-TTC-Agar vor allem die prozentualen Anteile resistenter *Enterobacteriaceae* im Vordergrund standen, sollte für die Isolate vom chromIDTM ESBL-Medium vor allem überprüft werden, ob die Medienselektivität des chromogenen Agars gegeben ist und somit die ermittelten KBE-Konzentrationen für ESBL-Bildner der einzelnen Abwasserproben bestätigt werden konnten. Für alle Abwasserproben zeigten sich zu jedem Zeitpunkt hohe Wiederfindungsraten von Cephalosporin-resistenten *Enterobacteriaceae*. Nahezu alle Isolate zeigten auch in beiden phänotypischen Testverfahren eine Resistenz gegenüber entsprechenden Antibiotika. Die getroffenen Aussagen über die Konzentrationen an resistenten *Enterobacteriaceae* in den jeweiligen Abwasserproben konnten also abschließend bestätigt werden. Zudem bedeutet dies auch, dass das chromogene Medium auch für Umweltproben wie Abwasser vor allem in Bezug auf das supplementierte Antibiotikum seine Selektivität behielt und auch für ein solches Probenmaterial zur KBE-Konzentrationsbestimmung geeignet ist; mit der Einschränkung, dass die Isolate zuvor eindeutig als *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden. Basierend auf den Ergebnissen der Resistenztestungen wurde zwar die Detektion einer vorliegenden Cephalosporin-Resistenz zu nahezu 100% bestätigt, der zugrundeliegende Mechanismus entsprach allerdings nicht immer der gewünschten Selektion des Mediums. Nach Angaben des Herstellers prägen ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* violette und

grüne Kolonien aus, es können allerdings auch Enterobakterien mit einer AmpC-Cephalosporinase wachsen, da auch diese in der Lage sind das im Medium enthaltene Antibiotikum Cefpodoxim zu hydrolysieren (Jacoby und Medeiros, 1991) (Paterson und Bonomo, 2005) (Glupczynski *et al.*, 2007) (Jacoby, 2009). Dies konnte anhand der Ergebnisse der Resistenztestungen bestätigt werden. So konnten auch AmpC-vermittelte Cephalosporin-Resistenzen detektiert werden. Daher muss die Effektivität des chromogenen Mediums zumindest in Bezug auf die zuverlässige Isolierung und Quantifizierung von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* als nicht lückenlos angesehen werden. Eine Cephalosporin-Resistenz im Allgemeinen lag hingegen jederzeit vor. Daraus ergibt sich, dass eine Detektion der Resistenz und vor allem des zugrundeliegenden Mechanismus nicht ohne eine weitergehende Identifizierung und Resistenztestung stattfinden darf. Unter Berücksichtigung der abgeleiteten Befunde kann das gewählte Medium aber dennoch zum Screening von resistenten *Enterobacteriaceae* aus Umweltproben genutzt werden.

Der Vergleich der beiden gewählten phänotypischen Methoden zur Resistenzüberprüfung lieferte keine widersprüchlichen Resistenzausprägungen, sondern weitestgehend Übereinstimmungen. Allerdings zeigte sich auch bei den *Enterobacteriaceae*-Isolaten vom chromIDTM ESBL-Medium, dass über das Mikrodilutionsverfahren neben einer ESBL-vermittelten Cephalosporin-Resistenz zusätzlich in einigen untersuchten Isolaten eine AmpC-basierte Unempfindlichkeit vorlag, die im Agardiffusionstest unentdeckt blieb. Daher wird auch hier erneut bestätigt, dass die Resistenzdetektion über Mikrotiterplatten der Resistenztestung mittels Agardiffusionstest vorzuziehen ist, um die vorliegende Resistenzmechanismen genauer abzuklären.

4.2.1.3. Genotypisch detektierte Resistenzmechanismen in *Enterobacteriaceae*-Isolaten

Ausgewählte ESBL-positive Isolate wurden auch genotypisch mittels dem Check-MDR Array CT101 zur Überprüfung und Abklärung des genetischen Hintergrunds untersucht. Hiernach verfügten nahezu alle phänotypisch als resistent eingestuften Isolate auch molekulargenetisch über entsprechende Resistenzgene. Insofern wurden die Resistenztestungen auch auf Genebene bestätigt. Zu Widersprüchen kam es dagegen nur selten. Beide Methoden zur Resistenzüberprüfungen waren also durchaus für die aus den Abwasserproben isolierten *Enterobacteriaceae* geeignet, obwohl diese normalerweise nur für die klinische Diagnostik von Patientenisolaten und deren Resistenzlage Anwendung finden.

Gemäß den molekulargenetisch-gewonnenen Ergebnissen basiert die ESBL-Produktion der Abwasser-Bakterien zumeist auf der Expression eines Resistenzgens aus der CTX-M1-Familie. Dies gilt insbesondere für die Isolate, die aus den Abwässern des Klinikums und den Kläranlagenzuläufen kultiviert wurden. Mit Ausnahme einzelner Isolate trat dieses Resistenzgen fast ausschließlich in Kombination mit weiteren ESBL-codierenden Resistenzgenen auf: hier ist vor allem das Wildtypgen der TEM-ESBL zu nennen. Alle getesteten *E. coli*-Isolate des Klinikums und mit kleineren Abweichungen auch alle Isolate der beiden Kläranlagen-Zuläufe wiesen diesen Kombinations-Genotyp auf. Nur selten konnten *Enterobacteriaceae* detektiert werden, die ausschließlich ein Gen aus CTX-M1-Familie oder das Wildtypgen der TEM-ESBL aufwiesen. Auch die Spezies *K. pneumoniae* zeigte meist den Genotyp *bla*_{CTX-M1} / *bla*_{TEM_all} allerdings konnten bei diesen Isolaten auch zusätzliche Resistenzgene, zumeist aus der SHV-Familie, nachgewiesen werden. Auch hier konnte gezeigt werden, dass diese Gene nicht alleine anzutreffen

waren, sondern ebenfalls stets in Kombination mit weiteren ESBL-Genen. Für die Kläranlagenzuläufe und den Ablauf des Uniklinikums ergibt sich somit ein klarer Trend in der Häufigkeit von ESBL-codierenden Genen: Die Resistenzgene aus der Untergruppe CTX-M1 waren dominant in den untersuchten Isolaten und Orten. Meist kam es zur Detektion mehrerer Resistenzgene in den Isolaten, so dass davon ausgegangen werden muss, dass die Resistenzausprägung von mehreren genetischen Komponenten abhängt. Die Vielfalt der Resistenzgene war dabei in *K. pneumoniae* deutlich höher als in entsprechend molekulargenetisch untersuchten Isolaten, die als *E. coli* identifiziert wurden. Die Spezies *K. pneumoniae* kann daher als Reservoir für eine Vielzahl verschiedener Resistenzgene bestätigt werden. Der Trend, dass eine ESBL-Produktion in den letzten Jahren vor allem auf die Expression von *bla*_{CTX-M}-Genen zurückzuführen ist, konnte auch für verschiedene Abwasserproben gezeigt werden; allerdings zeigt sich im Vergleich zu klinischen Studien (GERMAP, 2012) (Pfeifer *et al.*, 2010), dass diese ESBL-Variante (vor allem bei *E. coli* und *K. pneumoniae*) in den Abwasserproben ebenso häufig anzutreffen ist wie β -Lactamase-Gene, die für eine SHV- und/oder TEM-ESBL codieren. Allen Enzym-Varianten kommt also weiterhin eine ähnliche Bedeutung zu. Außerdem unterschieden sich auch die Abwässer des Klinikums nicht deutlich und von denen der Kläranlagenzuläufe und auch die genetischen Zusammensetzungen waren durchaus vergleichbar. Somit kann geschlussfolgert werden, dass sich die detektierten Resistenzgene und deren Häufigkeit im Klinikumsabwasser im Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers widerspiegeln. Da allerdings auch die Isolate der Kläranlage Aachen-Horbach vergleichbare Genotypen aufwiesen (sowohl bei *E. coli* als auch bei *K. pneumoniae*), kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Genotypen der Kläranlage Aachen-Soers direkt auf den Abwassereintrag des Klinikums zurückzuführen sind. Vielmehr zeigen die Ergebnisse wohl den allgemeinen Trend, der in ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* vorzufinden ist. Studien aus dem Jahr 2012 zeigten (GERMAP 2012), dass vor allem die Spezies *E. coli* und *K. pneumoniae* die dominanten ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* sind, die aus Patientenproben isoliert wurden; zudem zeigten über 90% der untersuchten *E. coli*-Isolate eine ESBL der Untergruppe CTX-M1; 50% wiesen dabei eine CTX-M-ESBL auf, die durch das *bla*_{CTX-M15} codiert wurde, 24% dagegen waren auf das Gen *bla*_{CTX-M1} zurückzuführen. Bei *K. pneumoniae*-Isolaten konnte sogar bei mehr als 70% die ESBL-Aktivität auf das *bla*_{CTX-M15}-Gen zurückgeführt werden. Somit konnten auch über mikrobiologisch-molekulargenetische Untersuchung der Abwasserproben allgemeine Trends aus der klinisch-mikrobiologischen Diagnostik wiedergefunden werden. Dennoch sollte eine umfassende Analyse der Resistenzlage in Umweltproben wie Abwasser nicht nur auf phänotypischen Resistenztestungen basieren. Während für die klinische Diagnostik und vor allem einer schnellen antimikrobiellen Behandlung des Patienten eine Abklärung der Resistenz auf Phänotyp-Ebene ausreicht, zeigt die molekulargenetische Untersuchung deutlich, dass die genetischen Hintergründe für eine ESBL-Produktion charakteristischen Trends folgen. Von Interesse ist vor allem, ob die Häufigkeiten bestimmter Genotypen im Abwasser des Klinikums die Resistenzlage in Patientenisolaten widerspiegelt. Somit könnte das Medium Abwasser möglicherweise für eine indirekte Ableitung der molekulargenetischen Resistenzlage eines Krankenhauses genutzt werden. Interessanterweise konnten im Abwasser des Wohngebiets Kullen zwar ebenfalls Isolate mit ESBL-Resistenzgenen der ESBL-Familie CTX-M1 nachgewiesen werden; diese traten allerdings nicht mit der Häufigkeit auf, wie sie in den anderen Abwasserproben zu erkennen war. Vielmehr wurden hier überwiegend *bla*-Gene der Untergruppe CTX-M9 detektiert und dies nur selten in Kombination mit weiteren TEM-ESBL-codierenden Genen. Generell lässt sich ableiten, dass

die genetische Vielfalt an ESBL-Genen im häuslichen Abwasser nicht so groß gewesen ist wie in den anderen Abwässern. So konnten ausschließlich *bla*_{CTX-M}– und *bla*_{TEM}–Gene nachgewiesen werden. Andere Genotypen wurden nicht gefunden, was allerdings auch dadurch zu erklären ist, dass ausschließlich *E. coli*-Isolate molekulargenetisch untersucht wurden. *K. pneumoniae*-Stämme, die in den anderen Abwässern eine große genetische Vielfalt aufweisen, wurden für diesen Standort nicht weitergehend untersucht. Zusammenfassend kann aber abgeleitet werden, dass sich klinische Abwässer und Sammelabwässer aus Kläranlagen von solchen, die durch rein häuslichen Gebrauch anfallen, auch in der Ausstattung der Resistenzgene deutlicher voneinander unterscheiden und häusliche Abwässer somit von den aus der klinischen Diagnostik bekannten Trends abweichen. Außerdem waren die Resistenzgene der CTX-M9 Familie ausschließlich in der Spezies *E. coli* nachweisbar. *K. pneumoniae* und andere *Enterobacteriaceae* zeigten zwar teilweise eine deutlich höhere genetische Vielfalt; Gene für eine ESBL aus der CTX-M9-Familie konnten allerdings zu keiner Zeit nachgewiesen werden. Somit lässt sich ableiten, dass zwar eine Vielfalt an verschiedenen ESBL-Genen gefunden werden konnte; die genetischen Komponenten für eine ESBL-Produktion aber meist charakteristisch für eine bestimmte Spezies waren und diese wiederum, wie zuvor in früheren Studien beschrieben in Bezug auf den festgestellten Genotyp eine gewisse Abhängigkeit vom beprobten Standort zeigten (Korzeniewska *et al.*, 2013). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Beprobung zwar mehrmals wiederholt wurde, für einen abschließenden Einblick in die genetische Beschaffenheit der jeweiligen Abwässer in Bezug auf ESBL-Produzenten allerdings kontinuierliche Beprobungen in kürzeren Zeitabständen erfolgen müssten. Da sich die genetische Zusammensetzung allerdings über den gesamten Zeitraum nicht deutlich veränderte, kann dennoch von charakteristischen Trends in Bezug auf die genetische Ausstattung von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* gesprochen werden, die zum einen Beobachtungen aus der Klinik widerspiegeln und zum anderen zeigen, dass sich klinische Abwässer und solche aus Kläranlagen im Genotyp von Einzelisolaten ähneln.

4.2.2. Isolate mit Verdacht auf Carbapenem-Resistenz (CRB) vom MacConkey-Agar

Die Suche nach *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii* mit dem Verdacht auf eine Carbapenem-Resistenz und deren Quantifizierung gestaltete sich schwierig. Vor allem die Konzentrationsbestimmung solcher Organismen konnte über den gesamten Zeitraum nicht durchgeführt werden. Da aber zumindest nach vorheriger selektiver Antibiotika-Anreicherung verdächtige Erreger isoliert und identifiziert werden konnten, waren auch weitergehende phänotypische und genotypische Resistenzanalysen möglich. Die Erkenntnisse aus den Resistenztestungen müssen daher allerdings als bedingt repräsentativ angesehen werden. Zwar konnten in den meisten Isolaten Carbapenem-Resistenzen nachgewiesen werden. Da aber auch nach Anreicherung Isolate ohne jegliche Resistenz anzutreffen waren, muss der Selektionsdruck des Mediums als nicht lückenlos beschrieben werden. Auch klare Trends für Resistenztyphäufigkeiten konnten aufgrund von starken Schwankungen nur schwerlich ermittelt werden. Einheitlich zeigte sich aber, dass bei allen Isolaten, in denen eine Carbapenem-Resistenz detektiert werden konnte, diese auf der Enzym-Aktivität einer Carbapenemase zurückzuführen ist. Daten aus dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gram-negative Erreger (2013) zeigten

ebenfalls, dass bei *A. baumannii*-Patientenisolaten nahezu alle eine enzymatisch-bedingte Resistenz aufwiesen, während innerhalb der Familie der *Enterobacteriaceae* nur circa 60% ein entsprechendes Enzym ausbildeten. Die prozentualen Anteile variierten dabei zwischen verschiedenen Erreger-Spezies dieser Familie. *Enterobacteriaceae*-Isolate der vorliegenden Arbeit hingegen zeigten allesamt eine Enzymaktivität völlig unabhängig von der untersuchten Spezies. Des Weiteren korreliert mit früheren Studien, dass eine OXA-vermittelte Resistenz typischerweise in Non-Fermentern wie *A. baumannii* anzutreffen ist (Patel und Bonomo, 2011). Dies kann auch in dieser Arbeit bestätigt werden: Die Carbapenem-Resistenz beruhte beim Großteil aller Isolate auf der Expression einer OXA-48 Carbapenemase, das NRZ hingegen verwies darauf, dass zumindest bei *A. baumannii*-Isolaten aus Patientenproben eine OXA-23-Carbapenemase der häufigste Typ gewesen ist. Für die Spezies *K. pneumoniae* kann dagegen auch anhand der Abwasserisolate gezeigt werden, dass der OXA-48 vermittelte Resistenzphänotyp dominant war (Poirel *et al.*, 2004) (Carrer *et al.*, 2008). Während andere Arbeiten daraufhin hinwiesen, dass vor allem in *Enterobacteriaceae* die Ausbildung einer Metallo- β -Lactamase vom NDM-1-Typ charakteristisch ist und sich diese rasch verbreitet (Yong *et al.*, 2009) (Castanheira *et al.*, 2011), konnten solche Enzymtypen in den Abwasserisolaten aus der Familie der *Enterobacteriaceae* hingegen nur verhältnismäßig selten nachgewiesen werden (in 20 (27%) von 74 Isolaten). Dagegen war in immerhin elf aller *A. baumannii*-Isolate (entspricht circa 31%) der *bla*_{NDM-1}-Nachweis erfolgreich während das NRZ (2013) anhand von Patientenisolaten zeigte, dass Metallo- β -Lactamasen in Non-Fermenter nur sehr selten nachgewiesen wurden. Außerdem wurde über die umfassende molekulargenetische Resistenzdetektion dieser Arbeit deutlich, dass ein OXA-48-Resistenztyp nahezu immer zusammen mit dem genotypischen Nachweis von ESBL-Genen einherging: es handelte sich hierbei nahezu ausschließlich um Gene, die für eine TEM- und SHV-ESBL codierten. Weit weniger häufig wurden Metallo- β -Lactamasen nachgewiesen (mit Ausnahme einer Probennahme): kam es zur Detektion eines solchen Enzyms, beruhte dies immer auf der Expression des *bla*_{NDM-1}-Gens. Andere Typen für eine Carbapenem-Resistenz konnten dagegen nur am 21.04.2015 gezeigt werden. Es handelte sich hier um KPC-vermittelte Resistenzen, die sich auf die Spezies *E. asburiae* beschränkten.

Die uneindeutigen Ergebnisse erstreckten sich auch auf die identifizierten Spezies: Während *K. pneumoniae* und *A. baumannii* in den ersten vier Probennahmen die dominanten Spezies gewesen sind, traten 2014 und 2015 vor allem andere *Enterobacteriaceae* in den Vordergrund (insgesamt sieben verschiedene Spezies). Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist, dass sämtliche Isolate aus einer Anreicherung stammten, so dass entsprechende Erreger eher zufällig vermehrt und weitergehend untersucht wurden. Keiner Spezies konnte ein typischer Resistenzmechanismus zugeordnet werden. Die detektierten Mechanismen traten in nahezu allen untersuchten Spezies auf. Lediglich für die *E. coli*-Isolate der letzten Probennahme konnte eine MBL-vermittelte Resistenz als charakteristisch angesehen werden, während die insgesamt dominante OXA-48-vermittelte Resistenz sowohl in verschiedenen *Enterobacteriaceae*-Spezies und *A. baumannii* nachgewiesen werden konnten. Dadurch, dass die OXA-vermittelte Resistenz mit der größten Häufigkeit auftrat, zeigte sich auch, dass die beiden phänotypischen Verfahren zur Resistenztestung nicht uneingeschränkt nützlich sind bzw. nicht als alleinige Methode zum Nachweis des Resistenzmechanismus ausreichen. Die Agardiffusionstests wa-

ren ausgelegt für die Detektion von MBL- und KPC-vermittelten Resistenzen in *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii*. Für eine OXA-vermittelte Carbapenemresistenz hingegen konnten lediglich ein Verdacht ermittelt werden, der allerdings keineswegs für die Abklärung des vorliegenden Resistenzmechanismus ausreichte. Kam es zu einem solchen Verdacht, konnte dieser in allen Isolaten molekulargenetisch bestätigt werden (durch Nachweis des *bla_{OXA-48}*-Gens). Auch die Resistenztestung mittels Mikrodilutionsverfahren weist in Bezug auf OXA-vermittelte Resistenzen Schwächen auf. Während für *Enterobacteriaceae* durch die Mikrotiterplattenkonfiguration neben einer KPC- und MBL-Aktivität auch der Verdacht auf eine Carbapenemase vom D-Typ (OXA) detektiert werden kann, galt dies nicht für Non-Fermenter wie *A. baumannii*. Lediglich der Test auf KPC- oder MBL-Aktivität liefert validierte Ergebnisse, so dass auch basierend auf den Testergebnissen eine weitergehende Resistenztestung auf Genebene unumgänglich war. Im Vergleich zum Agardiffusionstest bot das Mikrodilutionsverfahren für *Enterobacteriaceae* allerdings den Vorteil, dass neben Carbapenemresistenzen auch ESBL-vermittelte Cephalosporin-Resistenzen zusätzlich detektiert werden konnten. Da gezeigt wurde, dass in den Isolaten der Abwasserproben die OXA-vermittelte Carbapenem-Resistenz ausnahmslos in Kombination mit ESBL-Aktivität auftrat, wäre dieser Befund basierend auf den Ergebnissen des Agardiffusionstests nicht möglich gewesen. Während beide phänotypischen Testverfahren also keine lückenlose Effektivität aufwiesen, bot die Überprüfung der Resistenzlage mittels molekulargenetischen Verfahren verlässliche Ergebnisse.

4.2.3. Enterokokken und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

4.2.3.1. Enterokokken vom Slanetz-Bartley-Agar

Phänotypische und molekulargenetische Resistenztestungen dienten vor allem der Untersuchung, ob eine Resistenzdetektion in Enterokokken aus Abwässern auch ohne vorherigen Antibiotika-Selektionsdruck möglich ist und so prozentuale Anteile an resistenten Enterokokken an den jeweiligen Gesamtmengen darstellbar sind. Es zeigte sich, dass es durchaus möglich war, auch über den Slanetz-Bartley-Agar Antibiotika-resistente Isolate zu finden; allerdings handelte es sich hierbei nicht um solche Resistenzen, die von hoher klinische Relevanz waren. Resistenzen gegen die Glykopeptide Vancomycin und/oder Teicoplanin konnten in keinem Isolat gezeigt werden. Weder zwischen der Art der Abwässer noch zwischen den verschiedenen Enterokokken-Spezies konnten somit in Bezug auf diese beiden Antibiotika charakteristische Unterschiede oder Gemeinsamkeiten festgestellt werden und der Nachweis von VRE über dieses Medium war daher nicht möglich. Grund hierfür ist vermutlich der mangelnde Selektionsdruck, so dass nicht-resistente Enterokokken Glykopeptid-resistenten Enterokokken überwachsen bzw. die Isolat-Auswahl dem Zufall unterlag. Eine noch größere Menge an abgeimpften Kolonien könnte somit auch möglicherweise zur Isolation von VRE-Kolonien führen. Darüber hinaus konnten auch keine phänotypischen Resistenzen gegen Reserveantibiotika ausgemacht werden, die bei Infektionen mit VRE Anwendung finden. Linezolid und Tigecyclin zeigten stets wachstumshemmende Wirkung auf die untersuchten Enterokokken-Isolate. Auch wenn die ausgewählten Enterokokken-Kolonien vom SB-Agar keine Resistenzen gegen die beiden getesteten Glykopeptid- sowie Reserve-Antibiotika aufwiesen, zeigte sich dennoch, dass gegen das Aminopenicillin Ampicillin, dessen Wirksamkeit phänotypisch mittels Mikrodiluti-

onsverfahren überprüft wurde, Unempfindlichkeiten nachweisbar waren. Ein Viertel aller Isolate vom Ablauf des Klinikums und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers zeigten diesen Resistenzphänotyp. Für das Wohngebiet Kullen und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach wurde dagegen nur circa 10% als resistent gegen Ampicillin detektiert. Basierend auf diesen Beobachtungen kann geschlussfolgert werden, dass eine Ampicillin-Resistenz in Enterokokken auch ohne vorherigen Antibiotika-Selektionsdruck detektiert werden konnte und ein solcher Resistenzphänotyp daher keine Seltenheit mehr darstellt, vor allem in Abwässern, die durch hospitalisierte Individuen verursacht wurden. Zusätzlich muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass eine Ampicillin-Resistenz ausschließlich in Isolaten nachgewiesen werden konnte, die als *E. faecium* identifiziert worden sind. Andere Enterokokken-Spezies dagegen zeigten keinerlei Resistenz gegen das getestete Aminopenicillin. Somit können auch anhand des Mediums Abwasser klinische Beobachtungen an Patientenisolaten bestätigt werden, die zeigten, dass mittlerweile über 90% aller isolierten *E. faecium*-Stämme eine Ampicillin-Resistenz aufweisen (Klare *et al.*, 2011). In dieser Arbeit wurden sogar ausschließlich *E. faecium*-Isolate mit einer entsprechenden Resistenz gefunden und dies vollkommen unabhängig von der Herkunft der Abwasserprobe. Resistenzen gegen Ampicillin in Enterokokken können daher als weitverbreitet angesehen werden und sind nicht nur beschränkt auf Isolate klinischen Ursprungs, das Reservoir solcher Unempfindlichkeiten ist dabei stets die Spezies *E. faecium*.

4.2.3.2. *E. faecium*-Isolate vom chromVRE-Selektivnährboden

Die Schlussfolgerungen, die für die Enterokokken-Isolate vom Slanetz-Bartley-Agar gemacht wurden, bestätigen sich auch für die entsprechenden Isolate vom chromogenen VRE-Selektionsmedium: Über das Mikrodilutionsverfahren konnte für alle *E. faecium* eine phänotypische Resistenz gegenüber Ampicillin festgestellt werden, so dass davon ausgegangen werden muss, dass eine Unempfindlichkeit gegen dieses Antibiotikum weit verbreitet ist und zwar völlig unabhängig von der Herkunft der Isolate. Somit lässt sich darüber hinaus schlussfolgern, dass eine erfolgreiche antibakterielle Behandlung von Infektionen mit Enterokokken, vor allem *E. faecium*, durch Ampicillin nicht mehr gewährleistet ist, auch wenn berücksichtigt werden muss, dass es sich bei Isolaten natürlich nicht um direkte klinische Patientenisolate handelt.

Das Hauptaugenmerk dieses Teils der Arbeit lag allerdings auf der Detektion von Resistenzen gegen Glykopeptid-Antibiotika und somit dem Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Klinische Studien zeigten, dass vor allem die Spezies *E. faecium* das Hauptreservoir solcher Antibiotikaresistenzen und den entsprechenden Resistenzgenen *vanA* und *vanB* ist (Werner, 2012). Dieser Befund konnte auch für die untersuchten Abwasserproben bestätigt werden. Enterokokken, die über das chromogene Medium isoliert und quantifiziert wurden, wurden alle als *E. faecium* identifiziert. Da allerdings das Wachstum auf dem chromVRE-Agar nicht als alleiniges Kriterium für den Nachweis einer Vancomycin-Resistenz ausreichte, wurden die entsprechenden Isolate anschließend phänotypisch und molekulargenetisch Resistenz-getestet. Dabei zeigte sich, dass alle *E. faecium* sowohl im Agardiffusionstest und Mikrodilutionsverfahren als auch basierend auf den Ergebnissen der Resistenzgen-PCR identische Eigenschaften in Bezug auf Glykopeptid-Resistenzen aufwiesen: Alle wiesen Unempfindlichkeiten gegen Vancomycin und Teicoplanin auf und ihre DNA enthielt jeweils das *vanA*-Gen,

das für die phänotypisch detektierten Resistenzen codierte. Somit können die Ergebnisse und Beobachtungen, die in Bezug auf die Quantifizierung von VRE in den verschiedenen Abwasserproben gemacht wurden, weiterhin bestätigt und als aussagekräftig angesehen werden. Neuere Studien-Ergebnisse verweisen darauf, dass der *vanA*- und *vanB*-Genotyp in Patientenisolaten mittlerweile gleiche Häufigkeiten aufweist (RKI, 2011) (With *et al.*, 2011). Dies kann anhand der Abwasserisolate auch unter Berücksichtigung der neuen EUCAST-Werte (Stand: 01.01.2015) und dem PCR-basierten Resistenzgennachweis (Werner *et al.*, 2011) nicht widerspiegelt werden. Zudem konnten keine charakteristischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Abwasserquellen gezeigt werden: die getesteten Isolate zeigten unabhängig ihres Ursprungs den gleichen Phäno- und Genotyp in Bezug auf Glykopeptid-Antibiotika. Die detektierten Resistenzprofile und Genotypen sind somit zwischen klinischen und Mischabwässern aus Kläranlagen vergleichbar, was auch schon vorangegangene Untersuchungen zeigten (Araujo *et al.*, 2010).

Während in den Enterokokken-Isolaten vom Slanetz-Bartley-Agar keinerlei Resistenzen gegen die Reserveantibiotika Tigecyclin und Linezolid nachweisbar waren, zeigte sich für die *E. faecium*-Isolate vom chromVRE-Medium ein anderes Bild: Auch, wenn die Resistenzlage für die beiden genannten Antibiotika weiterhin als günstig anzusehen ist, konnten doch vereinzelt auch Unempfindlichkeiten gegen diese Substanzen gezeigt werden. Da diese Resistenzen ohne vorherige Selektion detektiert werden konnten, muss davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei nicht mehr um einen seltenen Phänotyp handelt. Auch aus anderen Veröffentlichungen geht hervor, dass eine Resistenz gegen Linezolid keine Seltenheit mehr darstellt (Epidemiologisches Bulletin Nr. 33, RKI, 2012) (Arrias und Murray, 2012), während Tigecyclin weiterhin hohe Wirksamkeit bei klinischen Isolaten zeigt (Seedat *et al.*, 2006). Dennoch konnten in dieser Arbeit Resistenzen gegen Tigecyclin nachgewiesen werden und Unempfindlichkeiten gegen beide getesteten Reserve-Antibiotika beschränkten sich auf die beiden Standorte Uniklinikum und Zulauf Kläranlage Aachen-Soers. Isolate des Wohngebiets und der Kläranlage Aachen-Horbach zeigten solche phänotypischen Resistenzen nicht. Während in mehreren Abwasserproben des Klinikums solche Resistenzphänotypen nachgewiesen werden konnten, zeigten sich für die Kläranlage Aachen-Soers lediglich zum letzten Termin vergleichbare Tendenzen. Somit muss angenommen werden, dass gerade in Abwässern, die durch hospitalisierte und mit Antibiotika therapierten Individuen verursacht werden, Resistenzen gegen die Reserveantibiotika Tigecyclin und Linezolid vorliegen, während entsprechende Unempfindlichkeiten in anderen Abwässern seltener oder garnicht anzutreffen sind. Ein Anstieg dieses Resistenzphänotyps im Abwasser des Klinikums über den gesamten Beprobungszeitraum lässt sich allerdings nicht nachweisen. Tendenziell zeigte allerdings die Abwasserprobe des letzten Beprobungstermins die größte Menge an Isolaten mit Resistenzen gegen Tigecyclin oder Linezolid. Ob dies allerdings mit einer allgemeinen Verschlechterung der Resistenzlage zusammenhing, kann nicht abschließend geklärt werden. Die große Menge an subkultivierten Isolaten lässt allerdings diese Vermutung zu. Für noch aussagekräftigere Beobachtungen müssten die Probennahmen häufiger wiederholt und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Außerdem wäre das Arbeiten mit Sammelproben für eine genauere Aussage vorteilhaft.

Somit kann weiterhin gezeigt werden, dass auch Abwässer, vor allem solchen klinischen Ursprungs, die Resistenzlage von Patientenisolaten widerspiegeln, so dass möglicherweise eine

indirekte Ableitung der Resistenzlage über entsprechende Abwässer durchführbar wäre. Außerdem muss festgehalten werden, dass Antibiotikaresistenzen gegen Reserveantibiotika in Enterokokken zwar noch nicht häufig anzutreffen sind; die Tatsache, dass sie allerdings auch ohne vorherigen Selektionsdruck in VRE-Isolaten phänotypisch nachweisbar sind, und dies vor allem in klinischen Abwässern, lässt schlussfolgern, dass die Resistenzlage in Enterokokken eine genauen Beobachtung und Überwachung liegen muss, damit Therapieansätze bei Enterokokken-Infektionen richtig gewählt werden und kein zusätzlicher Selektionsdruck bei falscher Medikation entsteht.

4.2.4. Staphylokokken und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Einige Kolonien konnten aus Anreicherungen isoliert werden und mit diesen wurde qualitativ die Resistenzlage abgeklärt. Auch wenn es sich zwar nicht um Spezies mit hoher klinischer Relevanz handelte (keinerlei MRSA-Stämme isoliert), könnten diese Arten eventuell als Reservoir für Resistenzen angesehen werden.

Über den Mannitol-Salz-Agar wurden insgesamt drei verschiedene Staphylokokken-Spezies isoliert und identifiziert: *S. sciuri*, *S. saprophyticus* und *S. equorum*. Dabei zeigte sich nur für die Art *S. sciuri* einheitliche phänotypische und genotypische Resistenztestungsergebnisse: In allen untersuchten Isolaten wurde molekulargenetisch das *mecA*-Gen nachgewiesen, das für eine Oxacillin- und auch Cefoxitin-Resistenz verantwortlich ist. Dies wurde auch phänotypisch mittels Mikrodilutionsverfahren verifiziert. Zusätzlich zeigten solche Isolate auch eine phänotypische Resistenz gegen das Antibiotikum Penicillin. Eine Kombination dieser Resistenzen muss daher bei dieser Art als dominant angesehen werden. Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten *S. aureus* eingesetzt werden, zeigten dagegen bei dieser Art unvermindert Wirkung: hierbei handelte es sich um die Antibiotika Vancomycin, Tigecyclin und Linezolid. Auch wenn die Spezies *S. sciuri* im Allgemeinen keine hohe klinische Relevanz hat, zeigt sie doch gleiche Resistenzphänotypen wie typischerweise MRSA. *S. sciuri* wird als Ursprungsreservoir für das *mecA*-Gen, das auch MRSA-Stämme tragen, angesehen (Wu *et al.*, 1996) (Severin *et al.*, 2005). Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann diese Annahme auch an den Isolaten, die aus den Abwasserproben gewonnen wurden, bestätigt bzw. gestützt werden. Die anderen beiden nachgewiesenen Arten dagegen wiesen keine einheitlichen Resistenzphänotypen auf: teilweise konnten aber auch hier Resistenzen gegen Penicillin sowie Cefoxitin und Oxacillin festgestellt werden. Molekulargenetische Resistenzgennachweise zeigten allerdings, dass die detektierten Resistenzen gegen Cefoxitin und Oxacillin nicht auf die Expression des *mecA*-Gen zurückführen war. Dieser Mechanismus war nur für die Spezies *S. sciuri* charakteristisch. Auch wenn durch die mangelnde Selektivität des Mediums zwar keine genaue Aussage über prozentuale Anteile resistenter Isolate in Abwässern verschiedener Herkunft möglich ist und die identifizierten Stämme aus klinischer Sicht keine besondere Relevanz aufweisen, zeigt sich doch, dass auch ohne vorherige selektive Anreicherung bzw. auch ohne Medium mit Antibiotika-Selektionsdruck resistente Staphylokokken isoliert werden können.

Isolate, die vom chromogenen Screening-Medium chromID™ MRSA stammten, wurden ausschließlich als *S. sciuri* identifiziert und wiesen allesamt den gleichen Phäno- und Genotyp auf,

den auch die entsprechenden Stämme vom Mannitol-Salz-Agar zeigten. Die Resistenzdetektion über das chromogene Medium verlief also erfolgreich, zur effektiven Unterscheidung zwischen verschiedenen Spezies innerhalb der Familie der *Staphylococcaceae* reicht die Zusammenstellung des Mediums allerdings nicht aus. Dennoch bleibt festzuhalten und zu schlussfolgern, dass *S. sciuri* auch über das chromogene Medium als Reservoir für das *mecA*-Gen angesehen werden muss und insofern zwar keine direkte Pathogenität aufweist aber als Risikofaktor für die Übertragung des Resistenzgens berücksichtigt werden muss. Phänotypische Resistenzen gegen Vancomycin, Tigecyclin oder Linezolid konnten auch in diesen *S. sciuri*-Isolaten nicht nachgewiesen werden während Resistenzen gegen diese Substanzen in *S. aureus* bereits bekannt sind (Pantosti *et al.*, 2007) (Peeters und Sarria, 2005). Des Weiteren wiesen auch hier alle Staphylokokken neben den beschriebenen *mecA*-vermittelten Resistenzen eine Penicillinase-Aktivität auf. Beide Resistenzmechanismen traten also immer in Kombination auf.

4.2.4.1. Kultur-abhängiger MRSA-Nachweis vs. Kultur-unabhängiger MRSA-Nachweis

Der Nachweis des *mecA*-Gens wurde sowohl anhand von Einzelisolaten (allesamt *S. sciuri*) als auch mittels der isolierten Gesamt-DNA aus den untersuchten Abwasserproben durchgeführt. Basierend auf den PCR-Ergebnissen mit der Gesamt-DNA konnte auch das Nuklease-Gen nachgewiesen werden, das auch bei *S. aureus* vorkommt. Die Anwesenheit von *S. aureus* in den untersuchten Abwässern lässt sich also nicht ausschließen. Zusätzlich konnte auch das *mecA*-Gen in einer Vielzahl der Gesamt-DNA-Proben nachgewiesen werden. So wurde gezeigt, dass vor allem in den Abwasserproben des Klinikums (vier von fünf) und des Wohngebiet Kullen (zwei von vier), dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers (fünf von sechs) und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Horbach (eine von zwei) entsprechende Resistenzgene vorhanden waren. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass ein mikrobiologischer Nachweis von MRSA aus Abwasserproben zwar nicht durchgeführt werden kann, durch die entsprechende Multiplex-PCR eine solche Detektion aber dennoch möglich wäre. Allerdings gilt dies nur unter Einschränkung: Für die beiden Kläranlagenzuläufe zeigte sich, dass in drei Abwasserproben der Kläranlage Aachen-Soers sowie in einer Zulaufprobe der Kläranlage Aachen-Horbach mikrobiologisch *S. sciuri*-Isolate nachweisbar waren, die ebenfalls das entsprechende *mecA*-Gen trugen. Diese *S. sciuri*-Stämme könnten ein falsch-positives Ergebnis der Multiplex-PCR bewirkt haben. In den basierend auf der Gesamt-DNA Multiplex-PCR *mecA*-positiven Abwasserproben des Uniklinikums und dem Wohngebiet Kullen konnten zwar keine anderen Staphylokokken-Spezies, die ein entsprechendes Resistenzgen trugen nachgewiesen werden; ob es sich aber tatsächlich um detektierte *mecA*-Gen handelte, die aus MRSA-Stämmen stammten, kann ebenfalls nicht abschließend und eindeutig geklärt werden. Ein VBNC-Zustand von MRSA könnte aber auch hier eine Erklärung für den erfolgreichen Nachweis des Resistenzgens sein (Pasquaroli *et al.*, 2013) (Ramamurthy *et al.*, 2014).

Zusammenfassend lässt sich also für den Nachweis von Staphylokokken und MRSA im Speziellen festhalten, dass die gewählte und abgewandelte klinisch-mikrobiologische Diagnostik bei Abwasserproben an ihre Grenzen stößt. Eine aussagekräftige Quantifizierung von MRSA in Abwässern kann mittels dem chromogenen Medium nicht erbracht werden, da der Selektionsdruck nicht ausreicht, um die Begleitflora effektiv zu unterdrücken bzw. andere Staphylokokken-Spezies morphologisch effizient von MRSA-Kolonien abzugrenzen. Der Selektionsdruck,

der durch das Antibiotikum Cefoxitin verursacht wird, reichte zwar teilweise aus um auf resistente Staphylokokken zu selektieren, die chromogene Eigenschaft des Mediums hingegen ist nicht spezifisch genug. Dennoch zeigt sich, dass auch apathogene Staphylokokken-Spezies Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika tragen und vor allem die Spezies *S. sciuri* als Reservoir für das *mecA*-Gen angesehen werden muss. Ältere Arbeiten beschrieben bereits, dass Resistenzgene auch zwischen verschiedenen Staphylokokken-Spezies transferiert werden können (Blake *et al.*, 2003). Gleichzeitig stellt diese Tatsache allerdings auch ein Problem für die kulturunabhängige MRSA-Diagnostik dar: Die gewählte MRSA-Multiplex-PCR kann zwar *S. aureus*- und MRSA-spezifische Gene detektieren. Wenn in den Abwasserproben allerdings auch andere Staphylokokken-Spezies mit entsprechenden Resistenzgenen vorhanden sind, kann nicht mehr eindeutig bestätigt werden, ob im Probenmaterial tatsächlich MRSA-Stämme enthalten sind oder ob es sich lediglich um *S. aureus*-Stämme handelt bei gleichzeitiger Anwesenheit von Methicillin-resistenten *S. sciuri*, die somit zu falsch-positiven PCR-Ergebnissen führen. Sowohl auf mikrobiologischer als auch molekulargenetischer Ebene ist die Detektion von MRSA daher äußerst schwierig und bisher ein ungelöstes Problem, wenn man Umweltproben wie Abwässer dahingehend untersucht.

4.3. Risikobewertung verschiedener Abwässer und deren Gefährdungspotential in Bezug auf ARB

Die durch die umfassenden mikrobiologischen und molekulargenetischen Analysen ermittelten detaillierten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen eindeutig, dass die Belastung von Abwässern mit Antibiotika-resistenten Bakterien stark von den emittierenden Quellen abhängt und daher unterschiedlich starke Konzentrationen und Charakteristika bezüglich resistenter Erreger aufweisen.

So zeigt sich, dass klinische Abwässer (am Beispiel des Uniklinikums Aachen) deutlich und statistisch signifikant stärker (jeweils $p < 0,05$) mit sämtlichen untersuchten resistenten Erregergruppen belastet sind als rein häusliche Abwässer (am Beispiel des Wohngebiets Kullen). Somit muss geschlossen werden, dass gerade von Abwässern aus dem klinischen Bereich ein erhöhtes Gefährdungspotential und Risiko für die Umwelt ausgehen während häusliche Abwässer zwar in Bezug auf die mikrobielle Gesamt-Belastung vergleichbare Konzentrationen zu Krankenhausabwässern aufweisen, eine Gefährdung für die angeschlossene aquatische Umwelt durch Antibiotika-resistente Bakterien aber als gering anzusehen ist. Die Annahme, dass klinische Einrichtungen vor allem durch die höhere Verbrauchsdichte an Antibiotika als Hotspots bakterieller Resistenzen angesehen werden müssen (Davison, 1999) (Chitins *et al.*, 2000) (Schwarz und Kohnen, 2007), kann daher auch basierend auf den umfassenden Erkenntnissen dieser Arbeit eindeutig bestätigt werden. Allerdings kam es während des Beprobungszeitraums von circa 3 Jahren nicht zu einer Verschlechterung der Resistenzlage im klinischen Abwasser. Während aus verschiedenen Arbeiten zum Verbrauch von Antibiotika (z.B. GERMAP, 2012) hervorgeht, dass die Mengen jährlich verbrauchter Antiinfektiva vor allem in universitären Krankenhäusern ansteigen, scheint dies bisher keinen Effekt auf die ohnehin schon hohen Konzentrationen an resistenten Erregern im Krankenhausabwasser zu haben, da eine statistisch signifikante Zunahme solcher Bakterien über den gesamten Beprobungszeitraum nicht nachgewiesen werden konnte. Von Interesse wäre hier durchaus die Beprobung weiterer

Krankenhäuser im In- und Ausland mit variierenden Eckdaten in Bezug auf Patientenzahlen, Arten der medizinischen Versorgung und Kapazitäten, um einen Eindruck darüber zu gewinnen, ob die für das Uniklinikum Aachen gewonnenen Erkenntnisse mittels der in dieser Arbeit neu erstellten Analytik auch auf andere Einrichtungen reproduzierbar sind und eine allgemeine Aussagekraft aufweisen oder ob andere Krankenhäuser andere Charakteristika zeigen.

Die mikrobielle Gesamt-Belastung und die Konzentrationen Antibiotika-resistenter Erreger der untersuchten klinischen Abwässer und der Zuläufe beider Kläranlagen waren dagegen zu jedem Beprobungszeitpunkt untereinander vergleichbar. Es muss daher geschlussfolgert werden, dass sich diese Abwässer in ihrer mikrobiellen Zusammensetzung ähneln, was auch durch die große Menge an identifizierten Isolaten in dieser Arbeit belegt wird. Dies bedeutet auch, dass die Risiken und Gefährdungspotentiale dieser Abwässer vergleichbar sind und somit auch Abwässer aus Kläranlagen als Hotspots für bakterielle Resistenzen angesehen werden müssen, zumal hohe Zelldichten vorliegen und eine Neukombination genetischer Elemente begünstigt wird (Schlüter *et al.*, 2007). Während dominante Resistenztypen und Resistenzgene sowohl im Klinikumsabwasser als auch in den Zuläufen der Kläranlagen die gleichen waren, zeigten die Kläranlagenabwässer zudem eine größere Bandbreite an Resistenzmechanismen und genetischen Komponenten. Ob die detektierten Resistenzgene im Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers aus den Resistenzgenpool des Klinikums stammen, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Vielmehr zeigt sich wohl, dass sich, unabhängig von der Herkunft des Abwassers, die Resistenzhäufigkeiten und Resistenzgen-Ausstattungen widerspiegeln, die auch in klinischen Patientenisolaten detektiert werden können. Kläranlagen weisen dabei allerdings einen noch größeren Pool bakterieller Resistenzen auf als klinische Abwässer. Interessant ist vor allem der Vergleich der beiden Kläranlagenzuläufe untereinander: Beide weisen vergleichbare mikrobielle Gesamt-Belastungen, Konzentrationen an resistenten Bakterien und somit auch eine ähnliche bakterielle Zusammensetzung auf. Dies war so nicht zu erwarten, zumal die Kläranlage Aachen-Horbach ausschließlich Abwasser empfängt, das aus häuslichen Quellen stammt, klinische Abwässer werden dagegen nicht eingeleitet. Unter Berücksichtigung dessen, dass klinische Abwässer stärker mit resistenten Bakterien belastet sind als rein häusliche Abwässer, ist dieser Befund überraschend. Dennoch muss anders als erwartet festgehalten werden, dass auch das Gefährdungspotential solcher Abwässer mit dem klinischer Abwässer und Sammelabwässern aus Kläranlagen mit klinischem Eintrag vergleichbar ist. Außerdem kann angenommen werden, dass der Eintrag klinischer Abwässer nicht entscheidend für die Gesamtbelastung mit resistenten Erregern für die nachgeschaltete Kläranlage ist. Grund hierfür könnten auch unterschiedlich stark belastete Abwässer aus häuslichen Quellen sein. Dies müsste allerdings abschließend durch die Analyse weiterer häuslicher Abwässer, idealerweise mit genauen Kenntnissen über die angeschlossene Bevölkerungsstruktur (Alter, öffentliche Einrichtungen, angeschlossene Arztpraxen, etc.) abgeklärt werden. Offensichtlich aber prägen die individuellen Charakteristika der eingeleiteten Abwässer die Resistenzlage in Kläranlagen nicht in dem Maße wie zunächst angenommen. Die Fragestellung, ob Krankenhausabwässer einer gesonderten vorgeschalteten Klärung unterliegen sollten (Schwartz und Kohnen, 2007) mag für die Eliminierung von chemischen Substanzen und anderen nicht-biologischen Kontaminanten sinnvoll erscheinen, anhand der Ergebnisse für den Standort Aachen lässt sich aber zumindest für die mikrobiologische Belastung festhalten, dass eine Vorklärung nicht nötig ist, da es

nicht zu einer Veränderung der mikrobiologischen Belastung mit resistenten Bakterien in Kläranlagenzuläufen kommt im Falle dessen, dass eine Anlage klinische Abwässer empfängt.

Entscheidend für die abschließende Risikobewertung und Ermittlung des Gefährdungspotentials für die aquatische Umwelt war die Analyse der Kläranlagenabläufe. Erwartungsgemäß wiesen die Abläufe keine Sterilität auf. Von großer Bedeutung ist allerdings, dass zu keinem Zeitpunkt in beiden Abläufen resistente Erreger weder vor noch nach Anreicherung kulturell nachgewiesen werden konnten, obwohl die Anlagen erhebliche Größenunterschiede und Abwassercharakteristika aufweisen. Natürlich bedeutet dies nicht, dass keinerlei Antibiotika-resistente Bakterien in die aquatische Umwelt gelangen; hier könnten vor allem kulturunabhängige Ansätze positive Nachweisergebnisse liefern, eine Ableitung des tatsächlichen Gefährdungspotentials kann aber losgelöst von kulturellen Nachweisen nicht erfolgen. Da aber die Konzentrationen kultivierbarer resistenter Mikroorganismen stets unterhalb der Nachweisgrenze lagen, kann, anders als in früheren Arbeiten beschrieben (Feuerpfeil, 1999) (Kümmerer, 2009), eine Kontamination des Vorfluters als gering und eine erhöhte Gefährdung der Umwelt als unwahrscheinlich angesehen werden. Beide Kläranlagen weisen Klärungsraten von über 99% auf; diese führen auch zur Eliminierung des überwiegenden Anteils resistenter Mikroorganismen, eine Selektion bestimmter Bakteriengruppen mit Resistenzen durch die Klärungsvorgänge kann daher anders als bereits beschreiben (Kümmerer, 2003) nicht nachgewiesen werden. Vielmehr muss der Klärmechanismus als unspezifisch angesehen werden; dieser wirkt sich daher auch auf die untersuchten resistenten Erregergruppen gleichwertig effektiv aus (Huang *et al.*, 2012). Die effiziente Entfernung von resistenten Erregern ist in beiden dreistufig betriebenen Kläranlagen gegeben, so dass eine Belastung der Umwelt als unwahrscheinlich und verhältnismäßig gering anzusehen ist. Somit scheint auch eine momentan in der Diskussion stehende vierte Reinigungsstufe (UV-Desinfektion, Ozon-Behandlung etc.) zumindest für die beiden untersuchten Anlagen in Bezug auf die mikrobielle Belastung nicht nötig zu sein. Wiederholte Beprobungen weiterer Kläranlagen mit anderen Betriebsparametern scheinen sinnvoll. Auch hier sind vorab detaillierte Informationen über die Zusammensetzung des eingeleiteten Abwassers nötig, um eine genauere Beurteilung der Kläreffizienz und der damit verbundenen Gefährdung der aquatischen Umwelt durchführen zu können; interessant wäre in diesem Zusammenhang auch die Beprobung einzelner Kläranlagenabschnitte, um den Verbleib von resistenten Erregergruppen besser zu verfolgen. Dennoch bleibt abschließend für den Standort Aachen festzuhalten, dass unabhängig vom zu klärenden Abwasser die Funktionsweise beider Kläranlagen eine effiziente Reduktion bzw. Eliminierung resistenter Erreger gewährleistet, somit das Gefährdungspotential der geklärten Abwässer deutlich verringert und das Risiko des Eintrags Antibiotika-resistenter Mikroorganismen in die nachgeschaltete aquatische Umwelt minimal ist.

5. Zusammenfassung

Die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzgenen (ARG) und deren Akquirierung vor allem in klinisch relevanten Mikroorganismen stellen ein gravierendes Problem für die Gesundheit von Mensch und Tier dar (WHO, 2014). Insbesondere die Effekte, die ARG und Antibiotika-resistente Bakterien (ARB), die aus anthropogenen Quellen emittiert werden, haben, sowie der gleichzeitige hohe Verbrauch an Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin, werden mittlerweile als ernstes Problem für die Umwelt angesehen (Allen *et al.*, 2011) (Bush *et al.*, 2011). Dennoch reichen aktuelle Modelle zur Risikobewertung der Effekte von Antibiotika, ARG und ARB auf das Auftreten und die Selektion von Resistenzen vor allem in nicht-klinischen Umweltkompartimenten bisher nicht für eine aussagekräftige Bewertung aus. Als Umwelt-Hotspots für Antibiotikaresistenzen, die einem erhöhten anthropogenen Selektionsdruck unterliegen, werden neben der Massentierhaltung, Aquakulturen und Abwässern von Pharmaunternehmen vor allem kommunale Kläranlagen angesehen. Demgegenüber stehen solche Hotspots, die dem klinischen Bereich zuzuordnen sind: Hierzu zählen vor allem Abwässer, die aus Krankenhäusern stammen und ebenfalls in Kläranlagen eingeleitet werden. Allen Quellen gemein sind die hohen Dichten an Bakterien und die gleichzeitige Anwesenheit von Antibiotika in meist subinhibitorischen Konzentrationen, die zu einer Emission von ARB und ARG in die Umwelt führen können. Inwiefern klinisch-relevante Bakterien durch die gleichzeitige Anwesenheit resistenter Bakterien aus der Umwelt Resistenzen akquirieren und diese verbreitet werden und ob Resistenzgene, die sowohl in klinisch-relevanten Erregern als auch in Umweltbakterien nachgewiesen werden können, dem gleichen Reservoir entstammen, ist bisher nicht eindeutig beschrieben (De Gelder *et al.*, 2008) (Walsh *et al.*, 2011). Auch daher ist es wichtig einen genaueren Einblick in die Resistenzsituation von Umweltkompartimenten zu gewinnen und resultierend daraus eine Minimierung der Emission resistenter Mikroorganismen anzustreben. Während in letzten Jahren entscheidende Fortschritte in Bezug auf standardisierte Methoden zur Resistenzdetektion in klinischen Isolaten gemacht wurden, so dass Vergleiche der Resistenzprävalenz in verschiedenen geografischen Regionen und Zusammenhänge zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzauftreten gemacht werden können, sind Aussagen über die Resistenzdynamik in der Umwelt bisher nur schwer möglich. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass das Auftreten und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt auf dem klinischen und urbanen Umfeld basiert (Baquero *et al.*, 2008) (Wright, 2010), mangelt es bisher an standardisierten direkten Methoden zur Erfassung der Resistenzlage in Umweltproben, die einen Vergleich mit klinischen Daten ermöglichen. Problematisch gestalteten sich dabei vor allem die Bedingungen und Kriterien für die Isolierung von Bakterien aus Umweltproben sowie die Menge an Isolaten verschiedener Spezies, die für eine aussagekräftige Bewertung nötig sind. Nicht alle Umweltbakterien können kulturell erfasst werden und auch die Resistenzdefinition und Bewertung der Resistenzlage in Umweltisolaten kann nicht uneingeschränkt mit klinischen Isolaten gleichgesetzt werden. Wichtig ist daher die Standardisierung einiger Parameter wie die Anzahl der Isolate, die Speziesdiversität, die in den Umweltproben untersucht werden soll und somit auch die zu untersuchenden Resistenzphänotypen und Genotypen. Auch eine einheitliche Methodik zur Kultivierung der entsprechenden Isolate sowie eine standardisierte Resistenztestung sind von Nöten (Berendonk *et al.*, 2015).

In dieser Arbeit wurden daher verschiedene Abwasserproben auf die Anwesenheit und Konzentration von ausgewählten resistenten Indikator-Erregergruppen (ESBL, Carbapenem-resistente Mikroorganismen aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und der Gruppe der Non-Fermenter, VRE und MRSA) mit hoher klinischer Relevanz mikrobiologisch untersucht. Dazu wurden Kultivierungsverfahren angewendet, die ihren Ursprung in der klinisch-mikrobiologischen Diagnostik der genannten Erreger haben: chromogene Medien sowie mit Antibiotika-supplementierte Selektivmedien dienten der Quantifizierung und Erstisolation verschiedener Mikroorganismen aus den Umweltproben. Insgesamt wurden so über einen Zeitraum 3 Jahren circa 4000 Isolate aus den Abwasserproben gewonnen, zunächst mittels Massenspektrometrie (MALDI-TOF MS) eindeutig identifiziert und anschließend sowohl phänotypisch als auch genotypisch über klinisch-standardisierte Agardiffusionstests, Mikrodilutionsverfahren und molekulargenetische Methoden (Resistenzgen-PCR und DNA-Array zum Nachweis spezifischer genetischer Determinanten wie *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *vanA* und *vanB* sowie *mecA*) auf vorliegende Resistenzen und entsprechender Resistenzgene untersucht. Durch die große Menge an Isolaten, die Fokussierung auf spezifische Antibiotika-resistente Erregergruppen mit hohen klinischer Relevanz, der Identifizierung und den ausgedehnten angeschlossenen Resistenztestungen stellten Aussagen über die Effektivität der verwendeten klinisch-mikrobiologischen Methodik und Bewertung dieser in Bezug auf Umweltproben wie Abwässer einen zentralen Schwerpunkt der Arbeit dar. Der zweite zentrale Schwerpunkt lag auf der Erfassung der Resistenzsituation und charakteristischen Unterschieden in den jeweiligen Abwasserproben. Daher wurden zu sechs Zeitpunkten Abwasserproben verschiedener Standorte in Aachen und Umgebung gezogen und auf die gleiche Weise weitergehend analysiert. Die Proben stammten dabei vom zentralen Ablauf des Uniklinikums Aachen (klinisches Abwasser), einem nahegelegenen Wohngebiet (häusliches Abwasser) und zweier Kläranlagen, bei denen jeweils der Zu- und Ablauf beprobt worden sind. Eine Kläranlage empfing dabei das Abwasser des Uniklinikums Aachen (KA Aachen-Soers) und weiterer Krankenhäuser sowie den Großteil des anfallenden Abwassers der Stadt Aachen. In die andere beprobte Anlage (KA Aachen-Horbach) hingegen wurden lediglich häusliche Abwässer eingeleitet. Der durch die umfassende Proben-Auswahl detaillierte Vergleich der verschiedenen Abwässer in Bezug auf ARB und ARG über einen längeren Zeitraum wurde daher ebenfalls möglich, auch differenzierte Aussagen über die bakterielle Belastung und Gefährdungspotentiale der verschiedenen Umweltproben in Bezug auf eine größere Menge an Erregern mit hoher klinischer Relevanz am Beispiel des Standorts Aachen wurden angestrebt.

Der kulturelle Nachweis von *Enterobacteriaceae* mit ESBL-Aktivität konnte in den Abwasserproben erbracht und somit entsprechende Konzentrationen an ESBL-Produzenten ermittelt werden. Dabei zeigten die Konzentrationen je nach Probenort signifikante Unterschiede. Während im Ablauf des Uniklinikums und in den beiden Zuläufen der Kläranlagen vergleichbare Konzentrationen bestimmt werden konnten, zeigte sich vor allem für die untersuchten Abwasserproben des Wohngebiets, dass die Belastung mit ESBL-Produzenten statistisch signifikant geringer war und dies zu allen Beprobungsterminen ($p < 0,05$). Klinische Abwässer müssen daher als Hotspot für ESBL-Produzenten angesehen werden, während die Konzentration in häuslichen Abwässern deutlich geringer ist. Diese Beobachtung wird auch dadurch gestützt, dass es sogar ohne antimikrobiellen Selektionsdruck möglich war (Lactose-TTC-Agar), ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* zu isolieren. Auch bei diesen Isolaten zeigte sich, dass die

prozentualen Anteile resistenter Isolate in Abwasserproben des Klinikums zu jedem Zeitpunkt deutlich über denen lagen, die für alle anderen Abwasserproben ermittelt werden konnten. Zu einem Anstieg an ESBL-Produzenten kam es über den Zeitraum von 3 Jahren dagegen nicht. Interessant ist außerdem der Vergleich der beiden Kläranlagen: Obwohl nur die Kläranlage Aachen-Soers klinische Abwässer empfängt, konnten in beiden Zuläufen ähnliche Konzentrationen an ESBL-Produzenten nachgewiesen werden, signifikante Unterschiede traten nicht auf ($p > 0,05$). Die Art der in die Kläranlagen eingeleiteten Abwässer scheint daher nicht entscheidend für die Konzentrationen resistenter Erreger im Zulauf einer Kläranlage zu sein. Nach dem Klärprozess konnten zwar in beiden Abläufen *Enterobacteriaceae* nachgewiesen werden, ESBL-produzierenden Enterobakterien wurden aber nicht mehr detektiert. Es muss daher angenommen werden, dass der Klärprozess, der in beiden Abwasserbehandlungsanlagen dreistufig verläuft, ausreicht, um die Konzentrationen soweit und statistisch signifikant zu reduzieren ($p < 0,05$), dass ein mikrobiologischer Nachweis mit den angewandten Methoden nicht mehr möglich war. Somit kann eine Gefährdung für die angeschlossene aquatische Umwelt (Wurm) durch ESBL-Produzenten als äußerst gering eingeschätzt werden. Weitergehende Resistenztestungen zeigten, dass die angewandten Agardiffusionstests und Mikrodilutionsverfahren auch für Umweltisolate geeignet sind, um die vermutete phänotypische Resistenzlage zu bestätigen und somit auch das chromogene Medium als geeignet für die Selektion von ESBL-Produzenten in Abwasserproben angesehen werden kann. Allerdings gelang die Unterscheidung zwischen *E. coli* (violette KBE) und Vertretern der KESC-Gruppe (grüne KBE) ausschließlich anhand der Koloniemorphologie nicht lückenlos. Dominante Vertreter der ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* waren aber in allen Abwasserproben die Spezies *E. coli* und *K. pneumoniae*. Anhand der molekulargenetischen Resistenzgennachweise konnte des Weiteren dargestellt werden, dass die Produktion einer ESBL überwiegend auf der Expression von *bla*-Genen vom Typ CTX-M beruhte, vor allem aus der Untergruppe CTX-M1, zu der auch die meisten in klinischen Isolaten nachgewiesenen *bla*-Gene gehören. Somit können in den Umwelt-Isolaten also Genotypen und Häufigkeiten detektiert werden, wie sie auch aus klinischen Studien bekannt sind und eine indirekte Ableitung der lokalen Resistenzsituation über eine Analyse von Abwässern erscheint daher durchaus möglich. Dies galt insbesondere für Isolate, die aus den Abwasserproben der Kläranlagenzuläufe und dem Uniklinikum gewonnen wurden. Im häuslichen Abwasser traten dagegen vermehrt ESBL-Enzyme der Untergruppe CTX-M9 auf. Häusliche Abwässer unterscheiden sich nicht nur in der Konzentration an ESBL-Produzenten von den übrigen Abwasserproben, sondern überwiegend auch in den zugrundeliegenden genetischen Determinanten, die in den Isolaten nachgewiesen werden können.

Auch der quantitative Nachweis und die Isolierung sowie weitergehende Resistenztestung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Abwasserproben waren mittels der angewandten Methodik möglich. VRE konnten nur in den Zuläufen beider Kläranlagen sowie im Ablauf des Uniklinikums detektiert werden während Wachstum nicht-resistenter Enterokokken auch für die Abwasserproben des Wohngebiets und teilweise in den Kläranlagenabläufen festgestellt wurde. Die Klärprozesse haben zur Folge, dass VRE-Erreger soweit in ihrer Konzentration reduziert werden ($p < 0,05$), dass ein mikrobiologischer Nachweis mit den angewandten Methoden nicht mehr möglich war und somit nicht von einer Gefährdung für die aquatische Umwelt ausgegangen werden kann. Außerdem wird geschlussfolgert, dass die Konzentration solcher Erreger im Vergleich zu ESBL-Produzenten in häuslichen Abwässern

noch geringer ist ($p < 0,05$). Es zeigt sich erneut, dass die Quellen der in die Kläranlagen eingeleiteten Abwässer keinen Einfluss auf die Konzentrationen an VRE in den jeweiligen Zuläufen haben, da die ermittelten Mengen jederzeit vergleichbar und mit leichteren Schwankungen relativ konstant gewesen sind. Abwässer des Uniklinikums müssen dagegen auch in Bezug auf VRE als Hotspot für die Emission angesehen werden. Die Ergebnisse der Identifizierung mittels Massenspektrometrie zeigten, dass das Medium chromVRE eine ausreichende Selektivität besitzt, um Vancomycin-resistente Enterokokken aus den Abwasserproben zu isolieren und zu quantifizieren. Es handelte sich dabei ausschließlich um *E. faecium*, was vorliegenden Daten aus der Klinik entspricht: auch bei klinischen Isolaten zeigt vor allem diese Spezies eine Resistenz gegen Vancomycin während anderen Enterokokken-Arten diesbezüglich geringere Bedeutung zukommt. Nahezu alle Isolate Resistenzen waren resistent für Vancomycin und Teicoplanin und daher, handelte es sich am ehesten um eine *vanA*-vermittelte Resistenz, die in allen Abwasserisolaten molekulargenetisch über eine Multiplex-PCR bestätigt werden konnte. Außerdem ging die Glykopeptid-Resistenz immer mit einer gleichzeitigen Ampicillin-Unempfindlichkeit einher. Auch phänotypische Resistenzen gegen die Reserveantibiotika Tigecyclin und Linezolid konnten vereinzelt in Isolaten festgestellt werden, die aus dem klinischen Abwasserproben und dem Zulauf der Kläranlage Aachen-Soers stammten.

Während der Nachweis von ESBL-Produzenten und VRE sowohl mikrobiologisch als auch molekulargenetisch in den Abwasserproben möglich und aussagekräftig gewesen ist, ergaben sich für die Detektion von Carbapenem-resistenten Bakterien (CRB) (*Enterobacteriaceae* und *A. baumannii*) größere Probleme: In keiner Abwasserprobe konnte vor einer selektiven Antibiotika-Anreicherung überhaupt Wachstum solcher Mikroorganismen nachgewiesen werden. Eine Quantifizierung solcher Mikroorganismen war aufgrund des mangelnden Selektionsdrucks des Mediums daher nicht möglich. Die gewählte Methodik greift daher also erst nach vorheriger Selektivanreicherung, nach der zumindest gezeigt werden konnte, dass in den Abwasserproben durchaus CRB vorhanden sind. Dies gilt wie bei VRE nur für die Abwasserproben des Uniklinikums und für die Zuläufe der Kläranlagen. Somit zeigt sich erneut, dass speziell resistente Erreger vor allem in klinischen Abwässern und den Kläranlagenzuläufen zu finden sind, während rein häusliche Abwässer solche Bakterien nicht oder nur sehr vereinzelt beinhalten. Auch kann nicht von einer Belastung und Gefährdung für die aquatische Umwelt ausgegangen werden, da die Abläufe auch nach selektiver Anreicherung kulturell negativ gewesen sind. Die nachgewiesenen Isolate gehörten vor allem der Spezies *K. pneumoniae* und *A. baumannii* an. Weitere Vertreter der *Enterobacteriaceae* wurden vor allem im Abwasser des Uniklinikums nachgewiesen. Resistenz-Testungen auf phänotypischer und genotypischer Ebene bestätigten den Verdacht einer Carbapenem-Unempfindlichkeit in den Umwelt-Isolaten. Die Resistenz gegenüber Carbapenemen beruhte stets auf der Produktion von β -Lactamasen, eine spezifische Verteilung der einzelnen Enzymtypen ergab sich allerdings nicht. Die Expression einer Oxacillinase unabhängig von der Probenherkunft (*bla*_{OXA-48}) sowie der untersuchten Bakterien-Spezies überwog und trat nahezu ausnahmslos in Kombination mit weiteren ESBL-Genen, vor allem *bla*_{TEM} und *bla*_{SHV}, auf. Dennoch konnten vereinzelt auch weitere *bla*-Gene wie *bla*_{NDM-1} und *bla*_{KPC} in verschiedenen Isolaten nachgewiesen werden. Die qualitative Detektion von Carbapenemase-Genen gelang zwar, eine klare Verteilung bzw. Unterschiede in den verschiedenen Abwässern lag aber nicht vor. Auch im Vergleich zu Daten für

klinische Isolate zeigten sich Unterschiede bei den Umweltisolaten: Während zwar eine Oxacillinase, die auf der Expression des *bla*_{OXA-48}-Gens beruht, typisch für *K. pneumoniae* ist, wurde eine solche genetische Konstellation auch in *A. baumannii*-Isolaten nachgewiesen, in denen typischerweise ein OXA-23-Enzym anzutreffen ist. Auch konnte die Expression eines *bla*_{NDM-1}-Gens nicht als charakteristisch für *Enterobacteriaceae* angesehen werden, da auch isolierte *A. baumannii*-Kolonien dieses Gen aufwiesen. Die gewählte Methodik müsste in Zukunft daher so abgeändert werden, dass ein höherer Selektionsdruck vorliegt. Für eine qualitative Resistenzdetektion in Umweltisolaten aus Abwasserproben dagegen reicht diese aus.

Der quantitative und qualitative kulturelle Nachweis von MRSA konnte aufgrund des mangelnden Selektionsdrucks mittels der gewählten mikrobiologischen Methodik nicht erbracht werden. Staphylokokken-Isolate konnten zwar vereinzelt und ausschließlich nach vorheriger Anreicherung detektiert werden, es handelt sich dabei aber ausschließlich um die Spezies *S. sciuri*. *S. aureus*-Kolonien konnten unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden. Allgemeines Staphylokokken-Wachstum wurde zumindest für die Abwasserproben des Wohngebiets und der beiden Kläranlagen-Zuläufe über das Medium Mannitol-Salz bestätigt. Allerdings wurden auch hier keine Isolate als *S. aureus* identifiziert; vielmehr gehörten diese den Spezies *S. sciuri*, *S. saprophyticus* und *S. equorum* an. Es muss also davon ausgegangen werden, dass zum einen der Selektionsdruck des chromogenen Mediums nicht ausreicht, um die übrigen Bakterien im Abwasser ausreichend zu unterdrücken und ein selektives Wachstum zu ermöglichen, und zum anderen, dass die Prävalenz von *S. aureus* und im Speziellen von MRSA im Abwasser zu gering gewesen ist, vor allem unter Berücksichtigung dessen, dass das natürliche Habitat von *S. aureus* nicht der menschliche Darm, sondern vielmehr die Haut und Schleimhäute des Menschen sind. Aufgrund dieser Annahmen wurde neben dem mikrobiologischen Nachweis von *S. aureus* und MRSA auch eine kultur-unabhängige Detektion spezifischer Gene in den Abwasserproben angestrebt. Dabei zeigte sich, dass in den untersuchten Abwässern durchaus *S. aureus*-spezifische Nuklease-Gene nachweisbar waren: Für nahezu alle Abwasserproben des Uniklinikums, Wohngebiets und den Zuläufen beider Kläranlagen konnte der molekulargenetische Nachweis der *S. aureus*-spezifischen Nuklease erbracht und somit die Anwesenheit von *S. aureus* vermutet werden, was zudem die Vermutung zulässt, dass sich *S. aureus* in einem VBNC-Zustand befinden könnte. Im Falle der beiden Abläufe zeigte sich, dass nur die Hälfte aller Proben ein entsprechendes Gen aufwies. Das Resistenzgen *mecA*-Gen konnte in vier von fünf Proben des Klinikums, zwei von vier Proben des Wohngebiets, fünf von sechs Proben des Zulaufs der KA Aachen-Soers sowie einer von zwei Zulaufproben der KA Aachen-Horbach nachgewiesen werden. Die Ablaufproben beider Kläranlagen wiesen dagegen keine Resistenz-Gene auf. Der Resistenzgennachweis wies also eine höhere Empfindlichkeit auf als das kulturelle Nachweisverfahren, auch wenn das PCR-basierte Verfahren für den Nachweis von *S. aureus* keine einwandfreie Detektion der Resistenzgene liefert, da auch *S. sciuri*-Isolate Resistenzen gegen Cefoxitin und Oxacillin aufwiesen, die am Einzelisolat genotypisch über den Nachweis des *mecA*-Gens verifiziert wurden. Zumindest konnte die Spezies *S. sciuri* als Reservoir für dieses Resistenz-Gen bestätigt werden (Severin *et al.*, 2005) und geschlossen werden, dass die Abwässer stärker vom tierischen Ursprung geprägt sind als angenommen (Dakic *et al.*, 2005).

Die Detektion und Quantifizierung von bestimmten resistenten Erregergruppen mit hoher klinischer Relevanz in Umweltproben war mit der in dieser Arbeit neu angewandten mikrobiologisch-molekularbiologischen Methodik mit einzelnen Ausnahmen (Quantifizierung von CRB, mikrobiologische Detektion und Quantifizierung von *S. aureus* und MRSA) detailliert und im Vergleich zu bisherigen Studien in größerem Maße möglich und reproduzierbar, so dass durch die gezielte Auswahl der verschiedenen Beprobungsorte genauere Aussagen über die Resistenzlagen der ausgewählten Indikator-Erregergruppen in verschiedenen Abwässern getätigt werden konnten. Auch belastbare Bewertungen der Gefährdungspotentiale und Ableitungen von Risiken verschiedener Abwässer konnten durchgeführt werden. Von Interesse wäre daher diese praktikable Methodik auch auf weitere Abwasserproben anzuwenden. Eine zukünftige Abwasseranalyse anderer Städte im In- und Ausland wäre hilfreich um zum einen die angewandte Methodik in ihrer Effizienz zu bestätigen und zum anderen Vergleiche zwischen verschiedenen geografischen Lagen in Bezug auf die Resistenzlagen in Abwässern anzustreben. Auch eine Beprobung von Abwässern anderer Krankenhäuser und weiterer Kläranlagen mit anderen Betriebsparametern, idealerweise mit einer Zwischenbeprobung einzelner Klärstufen wäre hilfreich um genauere Einblicke in die Resistenzsituation anderer klinischer Abwässer zu erhalten und um besser zu verstehen wie sich einzelne Klärtechniken auf die Population bestimmter resistenter Erregergruppen wie ESBL-Produzenten, VRE und CRB auswirken. Eine allumfassende Analyse des Resistoms von Umweltproben ist zwar auch mittels der in dieser Arbeit etablierten Methodik nicht möglich, dennoch bietet diese vor allem die Möglichkeit einer praktikablen, reproduzierbaren und gegeben falls erweiterbaren mikrobiologischen Annäherung an das bessere Verstehen der Resistenzsituation in Umweltkompartimenten wie Abwasser.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1	Modell der dieser Arbeit zugrunde liegenden mikrobiologischen und molekularbiologischen Methodik	7
Abbildung 1-2	zeitlicher Verlauf der Einführung verschiedener Antibiotikaklassen	10
Abbildung 1-3	Einteilung der β -Lactamasen nach Ambler	19
Abbildung 1-4	zeitlicher Verlauf der prozentualen Anteile resistenter E. coli-Stämme aus der Klinik	21
Abbildung 1-5	Prozentuale Anteile an ESBL-Varianten in E. coli.....	22
Abbildung 1-6	Anteil der klinischen Vancomycin-resistenten E. faecium-Isolate in teilnehmenden europäischen Ländern für das Jahr 2014	28
Abbildung 1-7	prozentuale MRSA-Anteile an invasiven S. aureus-Isolaten in Europa 2007	30
Abbildung 1-8	prozentuale MRSA-Anteile an invasiven S. aureus-Isolaten in Europa 2014	31
Abbildung 1-9	Modell für eine mikrobiologisch-molekularbiologisch basierte Risikobewertung von Umweltproben	41
Abbildung 3-1	KBE-Konzentrationen auf CASO-Agar bei 37°C.....	72
Abbildung 3-2	KBE-Konzentrationen von Enterobacteriaceae auf Lactose-TTC-Agar	74
Abbildung 3-3	Speziesverteilung aller Enterobacteriaceae-Isolate vom Lactose-TTC-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse	76
Abbildung 3-4	KBE auf chromID™ ESBL-Agar vor der Identifizierung	79
Abbildung 3-5	Morphologische Speziesverteilung im Ablauf des Klinikums	82
Abbildung 3-6	Morphologische Speziesverteilung im Abwasser des Wohngebiets Kullen	82
Abbildung 3-7	Morphologische Speziesverteilung im Zulauf der KA Aachen-Soers	82
Abbildung 3-8	Morphologische Speziesverteilung im Zulauf der KA Aachen-Horbach	82
Abbildung 3-9	KBE-Konzentration auf chromID™ ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse	83
Abbildung 3-10	Gattungs- und Speziesverteilung der Isolate vom chromID™ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse	85
Abbildung 3-11	Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate vom Ablauf des Klinikum nach Agardiffusionstest	87
Abbildung 3-12	Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate vom Wohngebiet nach Agardiffusionstest	88
Abbildung 3-13	Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate des Zulaufs der KA Soers nach Agardiffusionstest	89
Abbildung 3-14	Ergebnisse der Resistenztestung der Lactose-TTC-Isolate des Ablaufs der KA Soers nach Agardiffusionstest	90

Abbildung 3-15	Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Uniklinikum Aachen	91
Abbildung 3-16	Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Wohngebiet Kullen	92
Abbildung 3-17	Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Zulaufs der KA Soers	93
Abbildung 3-18	Vergleich der Resistenztestungen nach Agardiffusion und Mikrodilution der Lactose-TTC-Isolate des Ablaufs der KA Soers.....	93
Abbildung 3-19	Exemplarisches Auswertungsbild eines Array-Tubes	97
Abbildung 3-20	Morphologien auf MacConkey-Agar.....	101
Abbildung 3-21	Konzentration der KBE an Gesamt-Enterokokken auf Slanetz-Bartley-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse	113
Abbildung 3-22	vanA/B-PCR mit <i>E. faecalis</i> -Isolate	116
Abbildung 3-23	Konzentration der KBE an VRE-verdächtigen Enterokokken auf chromVRE-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse.....	117
Abbildung 3-24	VRE-Multiplex-PCR mit <i>E. faecium</i> -Isolaten vom chromVRE-Agar der Probennahme am 10.07.2012	120
Abbildung 3-25	KBE-Konzentrationen der Gesamt-Staphylococcaceae auf Mannitol-Salz-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse.....	123
Abbildung 3-26	Verschiedene Morphologien und Spezies auf Mannitol-Salz-Agar	124
Abbildung 3-27	mecA-Multiplex-PCR der Mannitol-Salz-Isolate vom 25.03.2014	125
Abbildung 3-28	mecA-Multiplex-PCR der Mannitol-Salz-Isolate vom 21.04.2015	127
Abbildung 3-29	Begleitflora auf chromID™ MRSA-Agar.....	129
Abbildung 3-30	mecA-Multiplex-PCR der <i>S. sciuri</i> -Isolate vom 27.08.2013	131
Abbildung 3-31	mecA-Multiplex-PCR der <i>S. sciuri</i> - Isolate vom 25.03.2014	132
Abbildung 3-32	mecA-Multiplex-PCR der <i>S. sciuri</i> -Isolate vom 21.04.2015	133
Abbildung 3-33	Ergebnisse der MRSA-Multiplex-PCR mit isolierter Gesamt-DNA.....	134
Abbildung 9-1	Verschiedene Koloniemorphologien auf Lactose-TTC-Agar mit zugehöriger Identifizierung (KA Soers Zulauf, 05.03.2013)	207
Abbildung 9-2	Verschiedene Koloniemorphologien auf Lactose-TTC-Agar mit zugehöriger Identifizierung (Klinikum Aachen, 27.08..2013)	207
Abbildung 9-3	Koloniemorphologien auf chromID™ ESBL-Agar mit zugehöriger Identifizierung I	208
Abbildung 9-4	Koloniemorphologien auf chromID™ ESBL-Agar mit zugehöriger Identifizierung II	208
Abbildung 9-5	Agardiffusionstest mit ESBL-, AmpC und ESBL+AmpC-Aktivität.....	209
Abbildung 9-6	Verschiedene Koloniemorphologien und Spezies auf Slanetz-Bartley-Agar	209

Abbildung 9-7	VRE- und <i>P. aeruginosa</i> -Kolonien auf chromVRE-Selektionsnährboden...	209
Abbildung 9-8	Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Klinikum	210
Abbildung 9-9	Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Soers Zulauf	210
Abbildung 9-10	Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Wohngebiet Kullen	210
Abbildung 9-11	Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Horbach Zulauf	210
Abbildung 9-12	Konzentrationsvergleiche CASO- und Lactose-TTC-Agar vor und nach Klärung in der KA Aachen-Soers	211
Abbildung 9-13	Konzentrationsvergleiche CASO- und Lactose-TTC-Agar vor und nach Klärung in der KA Aachen-Horbach.....	211
Abbildung 9-14	Konzentrationsvergleiche auf Lactose-TTC und chromID ESBL-Agar des Zulaufs der KA Aachen-Soers und Aachen-Horbach.....	212
Abbildung 9-15	Layout des Check-MDR CT101	335
Abbildung 9-16	Layout des Check-MDR CT102	336

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1	Probentermine und Probenorte der vorliegenden Arbeit	5
Tabelle 1-2	Europäische. Studien zur Antibiotikaanwendungsdichte in Krankenhäusern	13
Tabelle 1-3	jährliche DDD-Werte des Uniklinikum Aachen von ausgewählten Antibiotika	14
Tabelle 1-4	Carbapenemresistenzen in Enterobacteriaceae	23
Tabelle 1-5	Prozentuale Anteile Carbapenem-resistenter klinischer Gram-negative Isolate	24
Tabelle 1-6	Mengen und prozentuale Anteile der verschiedenen Kläranlagentypen in Deutschland 2010.....	36
Tabelle 1-7	Mikrobiologische Parameter zur Bewertung der Badewasserqualität für Binnengewässer	37
Tabelle 2-1	Proben die mikro- und molekularbiologisch untersucht werden	43
Tabelle 2-2	Antibiotika und Testkits.....	52
Tabelle 2-3	Mikrotiterplatten zur Resistenztestung	53
Tabelle 2-4	Referenzstämme	53
Tabelle 2-5	Primer für VRE-Multiplex-PCR.....	54
Tabelle 2-6	Primer für MRSA-Multiplex-PCR.....	54
Tabelle 2-7	Geräte und Materialien der vorliegenden Arbeit	55
Tabelle 2-8	Agar-Platten zur Bestimmung der Koloniebildenden Einheiten einer Probe	56
Tabelle 2-9	MHK-Breakpoint für Vancomycin und Teicoplanin bei Enterokokken	61
Tabelle 2-10	VRE Multiplex PCR Primer	65
Tabelle 2-11	GoTaq Green Mastermix Protokoll	66
Tabelle 2-12	PCR-Programm VRE Multiplex-PCR	66
Tabelle 2-13	MRSA Multiplex PCR Primer	66
Tabelle 2-14	GoTaq Green Master Mix-Protokoll	67
Tabelle 2-15	PCR-Programm MRSA Multiplex PCR	67
Tabelle 2-16	Differenzierung der ESBL-, AmpC- und Carbapenemase-Gene im Testsystem Check-MDR CT 101	70
Tabelle 2-17	Differenzierung der ESBL- und Carbapenemase-Gene im Testsystem Check-MDR CT 102	70
Tabelle 3-1	Prozentuale Anteile an Enterobacteriaceae nach MALDI-TOF MS Identifizierung	77
Tabelle 3-2	Korrigierte KBE-Konzentrationen an Enterobacteriaceae für ausgewählte Proben	77
Tabelle 3-3	Prozentuale Verteilung der Enterobacteriaceae-Spezies in den untersuchten Proben	78
Tabelle 3-4	Korrigierte KBE-Konzentrationen auf chromID ESBL-Agar	84

Tabelle 3-5	Prozentuale Verteilung der identifizierten Enterobacteriaceae-Isolate aus der KESC-Gruppe nach Probenort	86
Tabelle 3-6	Anteile resistenter Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Klinikum Ablauf.....	94
Tabelle 3-7	Anteile resistente Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Wohngebiet Kullen	95
Tabelle 3-8	Anteile resistente Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Zulauf Kläranlage Aachen-Soers.....	96
Tabelle 3-9	Anteile resistente Isolate und Resistenzmechanismen von chromID™ ESBL-Agar Zulauf Kläranlage Horbach	96
Tabelle 3-10	Array-Ergebnisse der molekulargenetischen Resistenztestung aller Isolate	98
Tabelle 3-11	KBE-Bestimmung der Proben Klinikum Ablauf von CRB unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnissen	102
Tabelle 3-12	KBE-Bestimmung der Proben KA Soers Zulauf von CRB unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnissen	103
Tabelle 3-13	KBE-Bestimmung der Proben KA Horbach Zulauf von CRB unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnissen	103
Tabelle 3-14	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 10.07.2012	105
Tabelle 3-15	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 18.10.2012	106
Tabelle 3-16	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 05.03.2013	107
Tabelle 3-17	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 27.08.2013	108
Tabelle 3-18	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 25.03.2014	109
Tabelle 3-19	Ergebnisse der phänotypischen Resistenztestungen der Isolate vom 21.04.2015	111
Tabelle 3-20	Ergebnisse der phänotypischen und genotypischen Resistenztestung der Enterokokken-Isolate vom SB-Agar.....	116
Tabelle 3-21	Phänotypische und genotypische Ergebnisse der Resistenztestungen der VRE-Isolate des Klinikumabwassers.....	120
Tabelle 3-22	Phänotypische und genotypische Ergebnisse der Resistenztestungen der VRE-Isolate der Abwasserproben des Zulaufs der KA Aachen-Soers	121
Tabelle 3-23	Phänotypische und genotypische Ergebnisse der Resistenztestungen der VRE-Isolate der Abwasserproben des Zulaufs der KA Aachen-Horbach	122
Tabelle 3-24	Phänotypische und genotypische Resistenztestung der Staphylokokken-Isolate vom Mannitol-Salz-Agar (KA Soers Zulauf, 25.03.2014)	125
Tabelle 3-25	Phänotypische/genotypische Resistenztestung der Staphylokokken-Isolate am 21.04.2015.....	126
Tabelle 3-26	Wachstum auf chromID™ MRSA-Agar vor und nach Anreicherung der Abwasserproben vom Klinikum, Wohngebiet Kullen sowie der beiden Kläranlagenabläufe (Aachen-Soers und Aachen-Horbach).....	128

Tabelle 3-27	Wachstum auf chromID™ MRSA-Agar vor und nach Anreicherung der Abwasserproben von den Zuläufen der Kläranlagen Aachen-Soers und Aachen-Horbach	130
Tabelle 3-28	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom Zulauf der KA Aachen-Soers vom 27.08.2013	131
Tabelle 3-29	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom 25.03.2014	132
Tabelle 3-30	Ergebnisse der Resistenztestungen der Isolate vom Zulauf der KA Aachen-Soers vom 21.04.2015	133
Tabelle 9-1	Verbrauch ausgewählter Antibiotika im Klinikum für das Jahr 2013	213
Tabelle 9-2	Verbrauch ausgewählter Antibiotika im Klinikum für das Jahr 2014	215
Tabelle 9-3	Verbrauch ausgewählter Antibiotika im Klinikum für das Jahr 2015 (berechnet aus Daten für die Monat Januar bis Juli)	217
Tabelle 9-4	Ermittelte KBE-Konzentrationen auf CASO-Agar aller Probennahmen	219
Tabelle 9-5	Ermittelte KBE-Konzentrationen auf Lactose-TTC-Agar aller Probennahmen....	220
Tabelle 9-6	Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf chromID™ ESBL-Agar aller Probennahmen	221
Tabelle 9-7	Ermittelte KBE-Konzentrationen auf Slanetz-Bartley-Agar aller Probennahmen unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse.....	222
Tabelle 9-8	Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf chromVRE-Agar	222
Tabelle 9-9	Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf Mannitol-Salz-Agar aller Probennahmen	223
Tabelle 9-10	Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf chromID™ MRSA-Agar.....	223
Tabelle 9-11	Ergebnisse für unabhängigen t-Test der KBE-Vergleiche verschiedener Abwasserproben.....	224
Tabelle 9-12	Mikrobiologische Ergebnisse der Isolate vom Lactose-TTC-Agar	225
Tabelle 9-13	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom chromID™ ESBL-Agar	264
Tabelle 9-14	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom MacConkey-Agar mit Meropenem	293
Tabelle 9-15	Mikrobiologische und Molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom Slanetz-Bartley-Agar.....	304
Tabelle 9-16	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom chromVRE-Agar	309
Tabelle 9-17	Mikrobiologische und molekularbiologische der Isolate vom Mannitol-Salz-Agar	326
Tabelle 9-18	Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Staphylokokken-Isolate vom chromID™ MRSA-Agar	329
Tabelle 9-19	Belegungslayout der Mikrotiterplatte Micronaut-S MRSA/GP mit Angabe der Konzentrationen in µg/ml	337

Tabelle 9-20	Belegungslayout der Mikrotiterplatte Micronaut-S β -Lactamase-VII mit Angabe der Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$ 338

8. Literaturverzeichnis

Abraham E. P. et al. (1992). Further observations on penicillin. 1941. *Eur J Clin Pharmacol.* **42**(1):3-9

Abwasserverordnung – ABVV (2009): Abwasserverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 17. Juni 2004 (BGBl. I S. 1108, 2605), die zuletzt durch Artikel 20 des Gesetzes vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2585) geändert wurde.

Adnan N., Sultana M., Islam O., Nandi S., Hossain M. (2013). Characterization of Ciprofloxacin resistant Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) producing *Escherichia spp.* From clinical waste water in Bangladesh. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* **4**: 15-23

Ahmed W., Gyawali P., Sidhu J.P., Toze S. (2014). Relative inactivation of faecal indicator bacteria and sewage markers in freshwater and seawater microsoms. *Lett Appl Microbiol.* **59**: 348-354

Aldridge K., Ashcraft D. (1997). Comparison of the in vitro activities of Bay 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother.* **41**: 709-711

Alexy R. (2003). Antibiotika in der aquatischen Umwelt: Eintrag, Elimination und Wirkung auf Bakterien. *Dissertation an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg*
<https://www.freidok.uni-freiburg.de/dnb/download/660> (eingesehen am: 06.09.2015)

Al-Ahmad A., Hai A., Unger J., Brunswick-Tietze A., Wiethan J., Kümmerer K. (2009). Effects of a realistic mixture of antibiotics on resistant and non-resistant sewage sludge bacteria in laboratory-scale treatment plants. *Arch Environ Contam Toxicol.* **57**: 264-273

Amador P., Fernandes R., Prudencio M., Barreto M., Duarte I. (2014). Antibiotic resistance in wastewater: Occurrence and fate of *Enterobacteriaceae* producers of class A and class C β -lactamases. *Journal of Environmental Science and Health, Part I: Toxic/Hazardous substances and environmental Engineering.* **50**: Issue 1

Ambler R.P. (1980). The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* **289**: 321-331.

Aminov R.I., Mackie R.I. (2007). Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* **57**: 147-161

Angus B.L., Carey A.M., Caron D.A., Kropinski A.M.B., Hancock R.E.W. (1982). Outer membrane permeability in *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of a wild-type with an antibiotic supersusceptible mutant. *Antimicrob Agents Chemother.* **21**: 299-309

Araújo C., Torres C., Silva N., Carneiro C., Goncalves A., Radhouani H. et al. (2010). Vancomycin-resistant enterococci from Portuguese waste water treatment plants. *J Basic Microbiol.* **50**: 605-609

Arias C.A., Murray B.E. (2012). The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nature.* **10**: 266-278

Armstrong J.L., Calomaris J.J., Seidler R.J. (1982). Selection of antibiotic-resistant standard plate count bacteria during water treatment. *Appl Environ Microbiol.* **44**: 308-316

- ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland.** Datenbank: Resistenzübersicht *E. faecium*, *E. faecalis*; stationärer und ambulanter Bereich. 2008-2011. <https://ars.rki.de/> (eingesehen am 11.08.2015)
- Aubry-Damon H. et al.** (1998). Characterization of mutations in the *rpoB* gene that confers rifampin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* **42**(10): 2590-94
- Auerbach E.A., Seyfried E.E., McMahon K.D.** (2007). Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants. *Water Research.* **41**: 1143-1151
- Auterhoff H., Knabe J., Höltje H. P.** (1994): Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 13. neu bearbeitete Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH Stuttgart
- Barbuddhe S., Maier T., Schwarz G. et al.** (2008). Rapid identification and typing of *Listeria* species by matrix-assisted laser-desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Appl Environ Microbiol.* **74**: 5402-5407
- Bartels M., Boye K., Larsen A. et al.** (2007). Rapid increase of genetically-diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. *Emerg Infect Dis.* **13**: 1533-1540
- Batt A.L., Snow D.D., Aga D.S.** (2006). Occurrence of sulphonamide antimicrobials in private water wells in Washington County, Idaho, USA. *Chemosphere.* **64**: 1963-1971
- BDEW – Bundesverband der Energie- und Abwasserwirtschaft e.V.** (2010). Abwasserdaten Deutschland – Zahlen und Fakten der Abwasserentsorgung. *Informationsbroschüre Abwasserdaten* (<http://www.bdew.de>) (eingesehen am 11.08.2015)
- Bendt T., Pehl B., Gehrt A., Rolfs C.H.** (2002): Antibiotikaresistente Keime in einem Klärwerk – Herkunft und Verbleib. *KA Korrespondenz Abwasser Abfall* 49
- Berendonk T.U. et al.** (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Rev Microbiol.* **13**: 310-317
- Biedenbach D., Moet G., Jones R.** (2004). Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbial Infect Dis.* **50**: 59-69
- Birnboim H. C., Doly J.** (1979). A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. *Nucleic Acids Res.* **7**: 1513-1523
- Blaak H., Lynch G., Italiaander R., Hamidjaja R., Schets F., de Roda Husman A.** (2015). Multi-drug-Resistant and Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch Surface Water and Wastewater. *PLOSone*. DOI:10.1371/journal.pone.0127752
- BLAC – Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit.** (2003). Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse, Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK) am 19./20.November 2003 in Hamburg
- Blake D., Hillmann K., Fenlon D., Low J.** (2003). Transfer of antibiotic resistance between commensal and pathogenic members of *Enterobacteriaceae* under ideal conditions. *J Appl Microbiol.* **95**: 428-436
- Börjesson S., Matussek A., Melin S., Löfgren S., Lindgren P.** (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in municipal wastewater: an uncharted threat? *J Appl Microbiol.* **108**: 1244-1251

- Boucher H., Talbot G., Bradley J., Edwards J., Gilbert D. et al.** (2009). Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **48**: 1-12
- Bonnet R.** (2004). Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* **48**: 1–14
- Bouki C., Venieri D., Diamadopoulos E.** (2013). Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. *Ecotoxicol Environ Safety.* **91**: 1-9
- Bourdon N., Fines-Guyon M., Thiolet J.M. et al.** (2011). Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospital. *J Antimicrob Chemother.* **66**: 713-721
- Boyle-Vavra S., Daum R.S.** (2007). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role Panton-Valentine leucocidin. *Lab Invest.* **87**: 3-9
- Brechet C., Lantin J., Suaget M., Thouverez M., Talon D., Cholley P., Guyeux C., Hocquet D., Bertrand X.** (2014). Wastewater Treatment Plants Release Large Amounts of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* into the Environment. *Clin Infect Dis.* DOI: 10.1093/cid/ciu190
- Bugg T. D. H. et al.** (1991). Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: Biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA. *Biochemistry.* **30**: 10408-15
- Bundesgesundheitsblatt.** (1986). Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe (Trinkwasserverordnung) vom 22. Mai 1986. Teil 1: 760-773
- Bush K.** (2004). Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clin Microbiol Infect.* **10**:10-7
- Bush K. et al.** (2011). Tackling antibiotic resistance. *Nature Rev. Microbiol.* **9**: 894-896
- Bush K., Jacoby GA.** (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* **54**: 969-976
- Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A.** (1995). A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother;* **39**: 1211–1233
- Carrer A., Poirel L., Eraksoy H., Cagatay A.A., Badur S., Nordmann P.** (2008). Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* **52**: 2950-2954
- Castanheira M., Deshpande L.M., Mathai D., Bell J.M., Jones R.N., Mendes R.E.** (2011). Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing *Enterobacteriaceae* in Indian hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother.* **55**: 1274-1278
- Center for Disease Control.** (1994). Preventing the spread of Vancomycin resistance: a report from the hospital infection control practices advisory committee. *Fed Regist May 17*
- Center for Disease Control.** (2002). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **51**: 565-567

- Cetin E.T., Ang Ö.** (1962). Staphylococci resistant to Methicillin („Celbenin“). *Br Med J.* **5294**: 51-52
- Chambers H.** (1991). Treatment of infections and colonization caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **12**: 29-35
- Chapman G.H.** (1945). The significance of sodium chloride in studies of staphylococci. *J Bacteriol.* **50**: 201-203.
- Chapman G.H.** (1951). A culture medium for detecting and confirming of *Escherichia coli* in ten hours. *Am J Public Health Nations Health.* **41**: 1381
- Charrel R.N., Pagès J.M., De Micco P., Mallea M.** (1996). Prevalence of outer membrane porin alteration in beta-lactam-antibiotic-resistant *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* **40**: 2854-2858.
- Chitnis V., Chitnis D., Patil S., Ravikant S.** (2000). Hospital effluent: a source of multiple drug-resistant bacteria. *Current Science.* **79**: 989-991
- Clemett D., Markham A.** (2000). Linezolid. *Drugs.* **59**(4):815-27
- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute.** (2009). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow aerobically. *CLSI Document M7-A8.* **29**:3
- Coque T.M., Baquero F., Canton R.** (2008). Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill.* **13** :pii=19044.
(Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19044>) (eingesehen am 12.08.2015)
- Courvalin P.** (2005). Genetics of glycopeptide resistance in gram-positive cocci. *Int J Med Microbiol.* **294**: 479-486
- Courvalin P.** (2006). Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* **42**: 25-34
- Czekalski N., Berthold T., Caucci S., Egli A., Burgmann H.** (2012). Increased levels of multiresistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into Lake Geneva, Switzerland. *Front Microbiol.* **3**: 10
- Dakic I., Morrison D., Vukovic D., Savic B., Shittu A., Jezek P., Hauschild T., Stepanovic S.** (2005). Isolation and Molecular Characterization of *Staphylococcus sciuri* in Hospital Environment. *J Clin Microbiol* **43**: 2782:2785
- Daschner F.D., Adler S., Hubner P. et al.** (1998). Vorbereitung eines standardisierten Umweltmanagements unter Berücksichtigung der Entwicklung und Einführung innovativer Vermeidungs- und Verminderungsstrategien in europäischen Kliniken. *Abschlussbericht zum Projekt LIFE95/D/A41/EU/27, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Freiburg*
- Datta N., Kontomichalou P.** (1965). Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature.* **208**: 239–241
- David M.Z., Glikman D., Crawford S.E. et al.** (2008). What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Infect Dis.* **197**: 1235-1243
- Davies J.** (2012). Sanitation: sewage recycles antibiotic resistance. *Nature.* **487**: 302

- Davies A., Perry J., Butterworth L. et al.** (2004). An evaluation of MRSA ID: a new chromogenic medium for the isolation and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. R2151, Prague 14. Edition, ECCMID
- Davis A. et al.** (1958). Resistant Staphylococcal puerperal septicaemia susceptible to vancomycin. *British Medical Journal*. **6**:139
- Davis B.** (1987). Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol Rev*. **51**(3):341-50
- Davis B.** (1988). The lethal action of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother*. **22**:1-3
- Davison, J.** (1999). Genetic exchange between bacteria in the environment. *Plasmid* **42**: 73-91
- De Gelder L., Williams J.J., Ponciano J.M., Sota M., Top E.M.** (2008). Adaptive plasmid evolution results in host-range expansion of a broad-host-range plasmid. *Genetics*. **178**: 2179-2190
- Del Giudice P., Blanc V., Durupt F. et al.** (2006). Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br J Dermatol*. **154**: 118-124
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI.** (2015). ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/index.htm> (zuletzt eingesehen am 16.01.2016)
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI.** (2013). ATC/DDD-Index. <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm> (zuletzt eingesehen am 13.01.2016)
- DIN EN ISO 7899-2.** Wasserbeschaffenheit – Nachweis und Zählung von intestinalen Enterokokken – Teil 2 Verfahren durch Membranfiltration.
- DIN EN ISO 20776-1.** Labormedizinische Untersuchungen und In-Vitro-Diagnostika-Systeme-Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil1: Referenzmethode zur Testung der IN-Vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen.
- Dingermann T., Hänsel R., Zündorf I.** (2002). Pharmazeutische Biologie – Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung. 1. Auflage. *Springer Verlag Berlin-Heidelberg*. ISBN: 3-540-42844-5
- Ditzen A.** (2010). ESBL-Bildner: Einteilung, Signifikanz, Diagnostik und Therapie. *Hyg Med*. **35**: 8-16
- Doi Y., Paterson D.L.** (2015). Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Semin Respir Crit Care Med*. **36**: 74-84
- Duong H.A., Pham N.H., Nguyen H.T., Hoang T.T., Pham H.V., Pham V.C., Berg M., Giger W., Adler A.C.** (2008). Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluorchinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere*. **72**: 968-973
- DVGW – Deutsche Vereinigung des Gas- und Wasserfaches e.V.** (2008). Arbeitsblatt W410: Wasserbedarf – Kennwerte und Einflussgrößen, Bonn, Dezember 2008

DWA – Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. (2010). Merkblatt DWA-M 775: Abwasser aus Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen, Hennef, März 2010

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control: The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013 (resistance data for 2013). (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx) (eingesehen am 12.08.2015)

Ehrlich P. (1913). Address in pathology, ON CHEMOTHERAPY: Delivered before the seventeenth international congress of medicine. *Br Med J.* **2**(2746):353-9

Epstein I.G. et al. (1956). The treatment of human pulmonary tuberculosis with cycloserine: Progress report. *Dis Chest.* **29**(3):241-57

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2015). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 5.0, valid from 2015-01-01. Online: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (eingesehen am: 11.8.2015)

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2015b). Antimicrobial susceptibility testing – EUCAST disk diffusion method.

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2015c). Determination of minimum inhibitory concentration (MICs) of antimicrobial agents by broth dilution. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases CMI.* **9**: 1-7

Europäische Union. (2006). Richtlinie 2006/7/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Februar 2006 über die Qualität der Badegewässer und deren Bewirtschaftung und zur Aufhebung der Richtlinie 76/160/EG. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:064:0037:0051:DE:PDF>) (eingesehen am 19.08.2015)

Färber H., Skutlarek D., Exner M. (2001) Abschlussbericht zum Forschungsprojekt "Untersuchung von Krankenhausabwässern eines Universitätsklinikums, von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika" des Instituts für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universität Bonn

Fang H., Hedin G. (2006). Use of cefoxitin-based selective broth for improved detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* **44**: 592-594

Farnleitner A.H., Mach R.I. (2004). Antibiotika und Resistenzproblematik in aquatischen Systemen. *Schriftenreihe Wiener Mitteilungen* Band **178**: 175-178

Ferreira da Silva M., Tiago I., Verissimo A., Bonaventura R.A.R., Nunes O.C., Manaia C.M. (2006). Antibiotic resistance of enterococci and related bacteria in an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol Ecol.* **55**: 322-329

Feuerpfeil I., Lopez-Pila J., Schmidt R., Schneider E., Szewzyk R. (1999). Antibiotika-resistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt. *Bundesgesundheitsbl.*, **42**: 37–50

Figueira V., Serra E., Manaia C.M. (2011). Differential patterns of antimicrobial resistance in population subsets of *Escherichia coli* isolated from waste- and surface waters. *Sci Total Environ.* **409**: 1017-1023

- File T.M. Jr., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., Llorens L., Critchley I., Thye D.** (2010). Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* **51**: 1395-1405
- Fisher K., Phillips C.** (2009). The ecology, epidemiology, epidemiology, and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology.* **155**: 1749-1757
- Fleming A.** (1929). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* **10**:226-36
- Florey H. W. et al.** (1946). Mycophenolic acid; an antibiotic from *Penicillium brevicompactum* Dierckx. *Lancet.* **1**(6385):46-9
- Frampton E.W., Restaino L., Blaszkowski L.** (1988). Evaluation of the β -Glucuronidase substrate 5-bromo-4-chloro-3-indolyl- β -D-Glucuronide (X-GLUC) in a 24hour direct plating method for *Escherichia coli*. *J Food Protection.* **51**: 402-404
- Fuchs G.** (2007). Allgemeine Mikrobiologie. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. ISBN:978-3-13-444608-1
- Gajan E., Abashov R., Aghazadeh M., Eslami H., Oskouei S., Mohammadnejad D.** (2008). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* from wastewater treatment plant in Tabriz, Iran. *Pak J Biol Sci.* **11**: 2443-2446
- Galvin S., Boyle F., Hickey P., Vellinga A., Morris D., Cormican M.** (2010). Enumeration and Characterization of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* bacteria in effluent from municipal, hospital and secondary treatment facility sources. *Applied and Environmental Microbiology.* **76**: 4772-4779
- Gartiser S., Brinker L.** (1995). Abwasserbelastende Stoffe und Abwassersituation in Kliniken. Abschlussbericht zum F+E Vorhaben 102 06 514, Hydrotox GmbH, Stuttgart
- Gaze W., O'Neill C., Wellington E., Hawkey P.** (2008). Antibiotic resistance in the environment, with particular reference to MRSA. *Adv Appl Microbiol.* **63**: 249-280
- Geiss H.K., Mack D., Seifert H.** (2004). Konsensuspapier zur Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und zur Interpretation von Ergebnissen der Antibiotikaempfindlichkeitstestung bei Grampositiven und Gramnegativen Erregern. *Hyg Microbiol.* **7**: 4
- GERMAP 2012.** Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch, Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin <http://www.p-e-g.org/econtext/germap> (eingesehen am 09.09.2015)
- Glupczinski Y., Behrin C., Baurang C., Bogaerts P.** (2007). Evaluation of a new selective chromogenic medium for detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* **45**: 501-505
- Goldman R. A. et al.** (1983). Photoincorporation of tetracycline into *Escherichia coli* ribosomes. Identification of the major proteins photolabeled by native tetracycline and tetracycline photoproducts and implications for the inhibitory action of tetracycline on protein synthesis. *Biochemistry.* **22**(2):359-68

- Goni-Urriza M., Capdepuy M., Aprin C., Raymond N., Caumette P., Quentin C.** (2000). Impact of urban effluent on antibiotic resistance of riverine *Enterobacteriaceae* and *Aeromonas spp.* *Appl Environ Microbiol.* **66**: 125-132
- Groß U.** (2013). Kurzlehrbuch – Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. ISBN: 978-3-13-141653-7.
- Guardabassi L., Dalsgaard A.** (2002). Occurrence and fate of antibiotic resistant bacteria in sewage. *Danish EPA Environmental Project Report* **722**
- Guarner F., Malagelada J.R.** (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet.* **9356**: 512-519
- Hackel T.** (2012). Antibiotikaresistenz bei gramnegativen Bakterien, Fokus Carbapenemresistenz. *Vortrag zur Fachtagung multiresistente Erreger September 2012, Meißen.* Quelle: https://www.gesunde.sachsen.de/download/Download_Gesundheit/Res_gram-_Bakterien_MRE-Tagung_110912.pdf (zuletzt eingesehen am 08.12.2015)
- Hawkey P., MacCormick A., Simpson R.** (1986). Selective and differential medium for the primary isolation of members of *Proteae*. *J Clin Microbiol.* **23**: 600-603
- Heier, H.** (1983). Über das Vorkommen von R-Plasmiden in *Escherichia coli* und coliformen Keimen aus Wasser und Abwasser - Teil 1: Einführung und Bedeutung der übertragbaren Chemotherapeutikaresistenz bei gramnegativen Keimen aus Wasser und Abwasser; *Acta hydrochim hydrobiol.* **11**: 623-629
- Helland T., Bergheim M., Längin A., Kallenborn R., Kümmerer K.** (2010). Temperature dependent degradation of benzylpenicillin (Penicillin-G) under controlled laboratory conditions. *Chemosphere.* **81**: 1477-1485
- Heritage J., M'Zali F.H., Gascoyne-Binzi D., Hawkey P.M.** (1999). Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in gramnegative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* **44**: 309-318
- Higgins P.G., Dammhayn C., Hackel M., Seifert H.** (2010). Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* **65**: 233-238
- Higuchi W., Takano T., Teng L.J. et al.** (2008). Structure and specific detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type VII. *Biochem Biophys Res Commun.* **377**: 752-756
- Hiramatsu K., Hanaki H., Ino T. et al.** (1997). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **12**: 29-35
- Huang J.J., Hu H.Y., LU S.Q., Li Y., Tang F., Lu Y.** (2012). Monitoring and evaluation of antibiotic-resistant bacteria at a municipal wastewater treatment plant in China. *Environ Int.* **42**: 31-36
- Iwane T., Urase T., Yamamoto K.** (2001). Possible impact of treated wastewater discharge on incidence of antibiotic resistant bacteria in river water. *Water Science Technol.* **43**: 91-99
- Jacoby G.A.** (2006). β -lactamase nomenclature. *Antimicrob Agents Chemother.*; **50**: 1123-1129
- Jacoby G.A.** (2009). AmpC- β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews.* **22**: 161-182
- Jacoby G.A., Medeiros A.A.** (1991). More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* **35**: 1697-1704

- Joss A., Zabczynski S., Göbel A. et al.** (2006). Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. *Water Research*. **40**: 1686-1696
- Kaatz G.W. et al.** (1993). Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. **37**(5): 1086-94
- Kappstein I.** (2007). Surveillance resistenter Erreger und rationale Einsatz von Antibiotika. *Krankenhaushygiene up2date*. **3**: 197-215
- Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K.** (2000). A new class of genetic element, *staphylococcus* cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. **44**: 1549-1555
- Kemper N.** (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol Indic*. **8**: 1-13
- Kilian M., Bulow P.** (1979). Rapid detection of *Enterobacteriaceae* – II. Use of a β -Glucuronidase detecting agar medium (PGUA-agar) for identification of *E. coli* in primary culture of urine samples. *Acta Path Microbiol Scan*. **87**: 271-276
- Kim S., Jensen J.N., Aga D.S., Weber A.S.** (2007a). Tetracycline as a selector for resistant bacteria in activated sludge. *Chemosphere*. **66**: 1643-1673
- Kim S., Jensen J.N., Aga D.S., Weber A.S.** (2007b). Fate of tetracycline resistant bacteria as a function of activated sludge process organic loading and growth rate. *Water Sci Technol*. **55**: 291-297
- Kiratisin P., Apisarnthanarak A., Laesripa C., Saifon P.** (2008). Molecular Characterization and Epidemiology of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Health Care-Associated Infection in Thailand, Where the CTX-M Family Is Endemic. *Antimicrob Agents Chemother*. **52**: 2818 – 2824
- Kirby C. P.** (1984). Treatment of simple urinary tract infections in general practice with a 3-day course of norfloxacin. *J Antimicrob Chemother*. **13**:107-12
- Klare I., Witte W., Wendt C., Werner G.** (2012). Vancomycin-resistente Enterokokken – Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. *Bundesgesundheitsbl*. **55**: 1387-1400
- Kloos W.E., Schleifer K.H., Smith R.F.** (1976). Characterization of *Staphylococcus sciuri* sp. nov. and its subspecies. *International Journal of Systematic Bacteriology*. **26**: 22-37
- Koch F.E.** (1942). Electivnährboden für Staphylokokken. *Zentr. Bakt. Parasitenk., I, Orig*. **149**: 122-124.
- Köck R., Becker K., Cookson B. et al.** (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. **15**: 19688
- Köck R., Mellmann A., Schaumburg F., Friedrich A.W., Kipp F., Becker K.** (2011). The epidemiology of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*. **108**: 761-767
- Köhler W., Eggers H.J., Fleischer B., Marre R., Pfister H., Pulverer G. (Hrsg.).** (2001). Medizinische Mikrobiologie. 8. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, ISBN 3-437-41640-5

- Kolar M., Urbanek K., Vagnerova I., Koukalova D.** (2006). The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Pharm Ther.* **31**: 67-72
- Kolbert M., Shah P.M.** (2002). Diffusion oder Dilution: Antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung im Routinelabor. *Laboratoriumsmedizin.* **26**: 420-424
- Korzeniewski E., Harnisz M.** (2013a). Extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL)-positive *Enterobacteriaceae* in municipal sewage and their emission into the environment. *J Environ Manage.* **128**: 904-911
- Korzeniewski E., Harnisz M.** (2013b). Beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in hospital effluents. *J Environ Manage.* **123**: 1-7
- Korzeniewski E., Korzeniewski A., Harnisz M.** (2013c). Antibiotic resistant *Escherichia coli* in hospital and municipal sewage and their emission into the environment. *Ecotoxicol Environ Saf.* **91**: 96-102
- Kotzerke A., Sharma S., Schauss K., Heuer H., Thiele-Bruhn S., Smalla K., Wilke B.M., Schlöter M.** (2008). Alterations in soil microbial activity and N-transformation process due to sulfadiazine loads in pig-manure. *Environ Pollut.* **153**: 315-322
- Kresken M., Hafner D., Schmitz F.J., Wichelhaus T.A. für die Studiengruppe PEG-Resistenzstudie:** Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus den Jahren 1998/2001/2004/2007. http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm (zuletzt eingesehen am 11.08.2015)
- Kresken M., Körber-Irrgang B., Kaase M., Layer F., Pfeifer Y., Werner G., Hafner D.** (2015). In vitro activity of ceftobiprole against key pathogens associated with pneumonia in hospitalized patients: results from the PEG surveillance study, 2010. *GMS Infect. Dis.* **3**: Doc02 <http://www.egms.de/static/en/journals/id/2015-3/id000017.shtml> (zuletzt eingesehen am 24.01.2016)
- Kümmerer K.** (2004). Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother.* **54**: 311-320
- Kümmerer K.** (2009a). Antibiotics in the aquatic environment – a review. *Chemosphere.* **75**: 417-434
- Kümmerer K.** (2009b). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management.* **90**: 2354-2366
- Kümmerer K., Henniger A.** (2003). Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clin Microbiol Infect.* **9**: 1203-1214
- LANUV, Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen.** (2006). Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen. *Materialiennummer 72* <http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/materialien/mat72/mat72start.htm> (eingesehen am 09.09.2015)
- LeClerc J.E., Li B., Payne W.L., Cebula T.A.** (1996). High mutation frequencies among *Escherichia coli* and *Salmonella* pathogens; *Science* **274**: 1208-1211

- Li X.Z., Livermore D.M., Nikaido H.** (1994). Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to Tetracycline, Chloramphenicol, and Norfloxacin; *Antimicrob Agents Chemother.* **38**: 1732-1741
- Liu Q., Zhou Y., Chen L., Zheng L.** (2010). Application of MBR for hospital wastewater treatment in China. *Desalination.* **250**: 605-608
- Livermore D. M.** (2008). Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect* **14**: 3–10
- Logan L.K.** (2012). Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An emerging problem in Children. *Clin Infect Dis. Advance Access.*
- Luczkiewicz A., Jankowska K., Fudala-Ksiazek S., Olanczuk-Neymann K.** (2010). Antimicrobial resistance of fecal indicators in municipal wastewater treatment plant. *Water Research.* **44**: 5089-5097
- Lübbert C., Endres J., von Müller L.** (2014). Clostridium-difficile-Infektionen. Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. *Deutsches Ärzteblatt.* **111**: 723-731
- Lüllmann H., Mohr K., Hein L.** (2006). Pharmakologie und Toxikologie – Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 16. Auflage. *Georg Thieme Verlag Stuttgart*. ISBN: 978-3-13-386516-0
- Lyon B., Skurray R.** (1987). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol Rev.* **51**: 88-134
- Madigan M.T., Martinko J.M.,** (2006). Brock Mikrobiologie. 11. Auflage, Pearson Studium, München ISBN-13: 978-3-8273-7187-4
- Main C.L., Jayaratne P., Haley A. et al.** (2005). Outbreaks of infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Canadian correctional facility. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* **16**: 343-348
- Malachowa N., De Leo F.R.** (2010). Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*; *Cell Mol Life Sci.* **67**: 3057-3071
- Martin J., Billing T., Hackney J. et al.** (1967). Primary isolation of *N. gonorrhoeae* with a new commercial medium. *Public Health Report.* **82**: 361-363
- Mauer C.** (2011). Technische und ökonomische Aspekte der separaten Erfassung und Behandlung von Krankenhausabwasser. *Dissertation an Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen.* (darwin.bth.rwth-aachen.de/opus3/volltexte/2011/3750/pdf/3750.pdf) (eingesehen am 06.09.2015)
- Mead G.C.** (1964). Isolation and significance of *Streptococcus faecalis* sensu strictu. *Nature.* **204**. 1224-1225
- Meckes M.C.** (1982). Effect of UV light disinfection on antibiotic-resistant coliforms in wastewater effluents. *Appl Environ Microbiol.* **43**: 371-377
- Menzel T.M.** (2011). Studien zum Wirkmechanismus neuer antiinfektiver Binaphthalimide gegen *Staphylococcus aureus* und Transkriptomanalysen zur Auswirkung von Antibiotika auf *S. epidermidis*. *Dissertation an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg*

- Miller L.G., Perdreau-Remington F., Rieg G. et al.** (2005). Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Eng J Med.* **352**: 1445-1453
- Mischnik A., Kaase M., Lübbert C., Seifert H., Kern W.V.** (2015). Carbapenem-resistance in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Deutsch. Med. Wochenschr.* **140**: 172-176
- Molin S., Givskov M.** (1999). Application of molecular tools for in situ monitoring of bacterial growth activity. *Environmental Microbiology.* **1**: 383-391
- Montgomery D.W.** (1911). A few notes on the new remedy for syphilis, "Ehrlich, 606". *Cal State J Med.* **9**(1):8-9
- Morita R.Y.** (1986). Starvation-survival: the normal mode of most bacteria in the ocean, S. 243-248. In F. Megusar and M. Gantar (eds.), *Perspectives in microbial ecology*. Slovene Society for Microbiology, Ljubljana
- Müllhardt C.** (2009). Der Experimentator – Molekularbiologie / Genomics. 6. Auflage. *Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg*. ISBN: 978-3-8274-2036-7
- Munir M., Wong K., Xagorarakis I.** (2011). Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan. *Water Research.* **45**: 681-693
- Muto C., Jernigan J., Ostrowski B. et al.** (2003). Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **24**: 362-386
- Nahimi I., Francioli P., Blanc D.S.** (2006). Evaluation of three chromogenic media (MRSA-ID, MRSA-Select and CHROMagar MRSA) and ORSAB for surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* **12**: 1168-1174
- Naimi T.S., LeDell K.H., Como-Sabetti K. et al.** (2003). Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* **290**: 2976-2984
- National Committee for Clinical Laboratory Standards.** (1999). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. *Approved standard. M31-A, NCCLS, Wayne, Pennsylvania*
- National Committee for Clinical Laboratory Standards.** (2000). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. *5th ed. Approved standard. M7-A5, NCCLS, Wayne, Pennsylvania*
- National Committee for Clinical Laboratory Standards.** (2000). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. *7th ed. Approved standard. M2-A7. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2000*
- Noble W.C., Virani Z., Cree R.** (1992). Co-Transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* **93**: 195-198
- Novo A., André S., Viana P., Nunes O.C., Manaia C.M.** (2013). Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. *Water Research.* **47**: 1875-1887

- Oberlé K., Capdeville M., Berthe T., Budzinski H., Petit F.** (2012). Evidence for a complex relationship between antibiotics and antibiotic-resistant *Escherichia coli*: From medical centre patients to a receiving environment. *Environ Sci Technol.* **46**: 1859-1868
- Obst U.** (2004). Antibiotikaresistente Bakterien im Wasserkreislauf – Eine Gefährdung für die menschliche Gesundheit. *Schriftenreihe GWA Gewässerschutz – Wasser – Abwasser*. Band **193**: 52/1-52/15
- Ohlsen K., Ternes T., Werner G. et al.** (2003). Impact of antibiotics on conjugational resistance genes transfer in *Staphylococcus aureus* in sewage. *Environ Microbiol.* **5**: 711-716
- Ossmer R., Schmidt W., Mende U.** (1999). Chromocult® Coliform Agar – Influence of Membrane Filter Quality on Performance. *Posterpräsentation Congresso de la Sociedad. Espanola de Microbiologie, Granada, Spain.*
- Otto M.** (2012). MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol.* **14**: 1513-1521
- Panlilio A., Culver D., Gaynes R. et al.** (1992). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **13**: 582-586
- Pantosti A., Venditti M.** (2009). What is MRSA?. *Eur Respir J.* **34**: 1190-1196
- Pantosti A., Sanchini A., Monaco M.** (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol.* **2**: 323-334
- Park J. T., Strominger J. L.** (1957). Mode of action of penicillin. *Science.* **125**(3238):99-101
- Pasquaroli S., Zandri G., Vignaroli C., Vuotto C., Donelli G., Biavasco F.** (2013). Antibiotic pressure can induce the viable but non-culturable state in *Staphylococcus aureus* growing in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* **68**: 1812-1817
- Patel G., Bonomo R.A.** (2011). Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* **9**: 555-70
- Paterson D.L.** (2006). Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. *Am J Med*; **34**: 8-20
- Paterson D.L., Bonomo R.A.** (2005). Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* **18**: 657-686
- Pauwels B., Verstraete W.** (2006). The treatment of hospital wastewater: an appraisal. *Journal of water and health.* **4**: 405-416
- Peeters M.J., Sarria J.C.** (2005). Clinical characteristics of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Med Sci.* **330**: 102-104
- Perkins H.R.** (1969). Specificity of combination between mucopeptide precursors and vancomycin or ristocetin. *Biochem J.* **111**(2):195-205
- Perry J.D., Davies A., Butterworth L.A., Hopley A.L., Nicholson A., Gould F.K.** (2004). Development and evaluation of a chromogenic agar medium for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* **42**: 4519-4523
- Perry J.D., Rennison C., Butterworth L.A., Hopley A.L., Gould F.K.** (2003). Evaluation of *S. aureus* ID, a new chromogenic agar medium for detection of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* **41**: 5695-5698

- Petersdorf S., Herma M., Rosenblatt M., Layer F., Henrich B.** (2015). A novel Staphylococcal Cassette Chromosome mec Type XI Primer for Detection of mecC-Harboring Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Directly from Screening Specimens. *J Clin Microbiol.* **53**: 3938-3941
- Pfeifer Y.** (2010). Surveillance und molekulare Epidemiologie von ESBL in Deutschland. *Hyg Med.* **35**: 17-20
- Pfeifer Y.** (2012). ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik β -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger. *J Lab Med.* **34**: 205–215
- Pfeifer Y. et al.** (2013). ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir. *Hyg Med*; **38**: 7-8
- Pfeifer Y., Eller C.** (2012). Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei Gramnegativen Erregern. *Bundesgesundheitsblatt.* **55**: 1405–1409
- Pitout J.D., Nordmann P., Laupland K.B., Poirel L.** (2005). Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* **56**: 52-59
- Plummer N., Ensworth H.** (1939). Preliminary report of the use of Sulfapyridine in the treatment of pneumonia. *Bull N Y Acad Med.* **15**: 241-248
- Poirel L., H  ritier C., Tol  n V., Nordmann P.** (2008). Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **48**: 15-22
- Pollard A.L.** (1946). A useful selective bactericidal property of tergitol-7. *Science.* **103**: 758
- Prado T., Pereira W., Silva D., Seki L., Carvalho A., Asensi M.** (2008). Detection of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Letter in Applied Microbiology.* **46**: 136-141
- Pornillos O., Chen Y.-J., Chen A.P., Chang G.** (2005). X-ray structure of the EmrE multidrug transporter in complex with a substrate; *Science* **310**: 1950-1953
- Queenan A.M., Bush K.** (2007). Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* **20**: 440-458
- Ramamurthy T., Ghosh A., Pazhani G.P., Shinoda S.** (2014). Current perspectives on Viable but non-culturable (VBNC) pathogenic bacteria. *Frontiers in Public Health.* **2**: 103
- Raz R., Colodner C.M., Kumin M.** (2005). Who are you – *Staphylococcus saprophyticus*? *Clin. Infect. Diseases.* **40**: 896-898
- Reineke W., Schl  mann M.** (2007). Umweltmikrobiologie. 1. Auflage. Elsevier, Akademischer Verlag Heidelberg. ISBN: 978-3-8274-1346-8
- Reinthal F.F., Posch J., Feierl G.** (2003). Antimicrobial resistance of *E. coli* in sewage and sludge. *Water Research.* **37**: 1685-1690
- Reynolds P.** (1989). Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **8**: 943-950

- Rizzo L., Manaia C., Merlin C., Schwartz T., Dagot C., Ploy M.C., Michael I., Fatta-Kassinos M.** (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Science of the Total Environment*. **447**: 345-360
- Robert-Koch-Institut** (2005). Zum Auftreten und Verbreitung glykopeptidresistenter Enterokokken. *Epidemiologisches Bulletin*. **17**: 149-155
- Robert-Koch-Institut** (2007). ESBL und AmpC: β -Lactamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. *Epidemiologisches Bulletin*. **28**: 247-250
- Robert-Koch-Institut** (2010). Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009 – Situationsbericht zur Verbreitung und Resistenzentwicklung. *Epidemiologisches Bulletin*. **44**: 427-436
- Robert-Koch-Institut** (2011). Nachweis von Carbapenemasen im Jahr 2010. *Epidemiologisches Bulletin*. **32**: 301-304
- Robert-Koch-Institut** (2013a). Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gram-negativen Bakterien. *Epidemiologisches Bulletin*. **19**: 167-171
- Robert-Koch-Institut** (2013b). Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, 2011-2012. *Epidemiologisches Bulletin*. **33**: 303-309
- Robert-Koch-Institut** (2013c). Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. *Bundesgesundheitsbl*. **56**: 996-1002
- Rodloff A., Bauer T., Ewig S., Kujath P., Müller E.** (2008). Sensibel, intermediär und resistent – Wirkintensität von Antibiotika. *Deutsches Ärzteblatt*. **105**: 657-662
- Ryzhov V., Fenselau C.** (2001). Characterization of the protein subset desorbed by MALDI from whole bacterial cells. *Anal Chem*. **73**: 746-750
- Sabate M., Prats G., Moreno E.** (2008). Virulence and antimicrobial resistance profiles among *Escherichia coli* strains isolated from human and animal waste water. *Res Microbiol*. **159**: 288-293
- Sanders C.C.** (1987). Chromosomal cephalosporines responsible for multiple resistance to newer β -lactam antibiotics. *Ann Rev Microbiol*. **41**: 573-593
- Sambrook J., Maniatis T., Fritsch, E.F.** (1989). Molecular cloning: a laboratory manual, *Ed 2nd*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.
- Schleifer K.H., Klipper-Bälz R.** (1984). Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. Rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol*. **34**: 31-34
- Schleifer K.H., Klipper Bälz R., Devriese L.A.** (1984). *Staphylococcus arlettae* sp. nov., *S. equorum* sp. nov. and *S. k10osii* sp. nov.: Three new coagulase-negative, Novobiocin-resistant Species from Animals. *Systematic and Applied Microbiology*. **5**: 501-509
- Schlüter A., Szczepanowski R., Phler A., Top E.M.** (2007). Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment plants provides evidence for a widely accessible drug resistance gene pool. *FEMS Microbiol Rev*. **31**: 449-477

- Schröppel K., Niessen R.** (2013). Multiresistente gramnegative Bakterien – Problemkeime des 21. Jahrhunderts. *Med Klin Intensivmed Notfmed*; **108**: 107-112
- Schwartz T., Kohnen W.** (2007). Antibiotikaresistenzen im Abwasser – Nachweis und Vermeidung der Verbreitung. *GWF Wasser Abwasser*. **148**: 886-891
- Schwartz T., Kohnen W., Jansen B., Obst U.** (2003). Detection of antibiotic resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS Microbiol Ecol*. **43**: 325-335
- Schwarz S., A. Böttner, Hafez H.M., Kehrenberg C., Kietzmann M., Klarmann D., Klein G., Krabisch P.** (2003). Empfindlichkeitsprüfung bakterieller Infektionserreger von Tieren gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen: Methoden zur in-vitro Empfindlichkeitsprüfung und deren Eignung in Hinblick auf die Erarbeitung therapeutisch nutzbarer Ergebnisse. *Berl. Münch. Tierärztl Wschr*. **116**: 353–361
- Seedat J., Zick G., Klare I. et al.** (2006). Rapid emergence of resistance to linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemther*. **50**: 4217-4219
- Severin A., Wu S.W., Tabei K., Tomasz A.** (2004). A Penicillin-binding protein 2 is essential for expression of high-level vancomycin resistance and cell wall synthesis in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the enterococcal vanA gene complex. *Antimicrob Agents Chemother*. **48**: 4566-4573
- Severin A., Wu S.W., Tabei K., Tomasz A.** (2005). High-level β -lactam resistance and cell wall synthesis catalyzed by the mecA homologue of *Staphylococcus sciuri* introduced into *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. **187**: 6651-6658
- Shaw K.J., Rather P.N., Hare R.S., Miller G.H.** (1993). Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes; *Microbiol Rev*. **57**: 138-163
- Shrestha B.** (2013). Review on Pantone Valentine leucocidin toxin carriage among *Staphylococcus aureus*. *J Nepal Health Res Counc*. **25**: 305-312
- Sievert D.M., Rudrik J.T., Patel J.B., McDonald L.C., Wilkins M.J., Hageman J.C.** (2008). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. **3**: 147-155
- Silverman J. A. et al.** (2003). Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. **47**(8):2538-44
- Skariyachan S., Lokesh P., Rao R., Kumar A., Vasist K., Narayanappa D.** (2013). A study on water pollution and characterisation of multidrug-resistant superbugs from Byramangala tank, Ramanagara district, Karnataka, India. *Environmental Monitoring and Assessment*. **185**: 5483-5494
- Slanetz L.W., Bartley C.H.** (1957). Numbers of enterococci in water, sewage, and feces determined by the membrane filter technique with an improved medium. *J Bacteriol*. **74**: 591-595
- Söderblom T., Aspevall O., Erntell M. et al.** (2010). Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden. *Euro Surveill*. (<http://www.eurosurveillance.org>) eingesehen am 11.08.2015

- Speller D.C., Johnson A.P., James D. et al.** (1997). Resistance to methicillin and other antibiotics in isolates of *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-1995. *Lancet*. **350**: 323-325
- Spratt B.G.** (1994). Resistance to antibiotics mediated by target alterations; *Science*. **264**: 388-393
- Staley J.T., Crosa J., Dewalle F., Carlson D.** (1988). Effect of wastewater disinfection on survival of r-Factor coliform bacteria. *PEA/600/52-87/092, U.S. Environ Prot Agency, Washington D.C.*
- Stille W., Brodt H.R., Groll A.H., Just-Nübling G.** (2005). Antibiotikatherapie – Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 11. Auflage. *Schattauer Verlag Stuttgart*. ISBN: 3-7945-2160-9
- Stock I., Machka K., Rodloff A., Wiedemann B.** (2001). Qualitätssicherung in der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien mit der Mikrodilution. *Chemotherapie Journal*. **10**: 78-91
- Stotzky G., Babich H.** (1986). Survival of, and genetic transfer by, genetically engineered bacteria in natural environments; *Adv Appl Microbiol*. **31**: 93-138
- Struelens M.J., Monnet D.L., Magiorakos A.P., Santos O'Connor F., Giesecke J.** (2010). European NDM1 Survey P. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. **15**(46)
- Suau A., Bonnet R., Sutren M., Godon J.J., Gibson G.R., Collins M.D., Doré J.** (1999). Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol*. **65**: 4799-4807
- Suerbaum S., Hahn H., Burchard G.D., Kaufmann S.H.E., Schulz T.F.** (2012). Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. ISBN: 978-3-642-24166-6
- Szczepanowski R., Krahn I., Bohn N., Puhler A., Schluter A.** (2007). Novel macrolide resistance module carried by the IncP-1 β resistance plasmid pRSB111, isolated from a wastewater treatment plant. *Antimicrob Agents Chemother*. **51**: 673-678
- Szczepanowski R., Linke B., Krahn I.** (2008). Detection of 140 clinically relevant resistance-genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*. **155**: 2306-2319
- Tenhagen B.A., Fetsch A., Stuhrenberg B. et al.** (2009). Prevalence of MRSA types in slaughter pigs in different German abattoirs. *Vet Rec*. **165**: 589-593
- Tenover F., Biddle J., Lancaster M.** (2001). Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. **40**: 135-136
- Thiele-Bruhn S., Beck I.C.** (2005). Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere*. **59**: 457-465
- Thompson J., Gündogdu A., Stratton H., Katouli M.** (2013). Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus* in hospital wastewaters and sewage treatment plants with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Appl Microbiol*. **114**: 44-54

- Tiemersma E.W., Bronzwaer S.L., Lyytikainen O. et al.** (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis.* **10**: 1627-1634
- Toye B., Shymanski J., Bobrowska M. et al.** (1997). Clinical and epidemiological significance of enterococci intrinsically resistant to vancomycin (possessing vanC genotype). *J Clin Microbiol.* **35**: 3166-3170
- Umweltbundesamt UBA.** (2011). Klärschlamm Entsorgung in der Bundesrepublik Deutschland. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/4280.pdf> (eingesehen am 19.08.2015)
- Umweltbundesamt UBA.** (2015). Umwelttrends in Deutschland - Daten zur Umwelt 2015. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/daten_zur_umwelt_2015_0.pdf (eingesehen am 19.08.2015)
- Varela R.M., Ferro G., Vredenburg J., Yanik M., Vieira L., Rizzo L., Lameiras C., Manaia C.M.** (2013). Vancomycin-resistant enterococci: From the hospital effluent to the urban wastewater treatment plant. *Science of the total Environment.* **450-451**: 155-161
- VfA – die forschenden Pharmaunternehmen.** (2015). Neue Antibiotika: Den Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien wahren. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html> (zuletzt eingesehen am 23.01.2016)
- VfA – die forschenden Pharmaunternehmen.** (2016). Im Wettlauf mit den Resistenzen wächst das Antibiotikaarsenal. *Materialien zu Antibiotika.* <http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-027-2011-attachments> (zuletzt eingesehen am 12.01.2016)
- Vilanova X., Manero A., Cerdà-Cuellar M., Blanch A.R.** (2003). The composition and persistence of faecal coliforms and enterococcal populations in sewage treatment plants. *Journal of Applied Microbiology.* **96**: 279-288
- Volkman H., Schwartz T., Bischoff P., Kirchen S., Obst U.** (2004). Detection of clinically relevant antibiotic-resistance genes in municipal wastewater using real-time PCR (TaqMan). *J Microbiol Methods.* **56**: 277-286
- Voyich J.M., Otto M., Mathema B., Braughton K.R., Whitney A.R., Welty D., Long R.D., Dorward D.W., Gardner D.J., Lina G., Kreiswirth B.N., DeLeo F.R.** (2006). Is Pantone-Valentine leucocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis.* **194**: 1761-1770
- Wagner M., Loy A.** (2002). Bacterial community composition and function in sewage treatment systems. *Curr Opin Biotechnol.* **13**: 218-227
- Waksman S. A., Schatz A., Reynolds D.M.** (2010). Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann N.Y. Acad Sci.* **1213**:112-24
- Wallmann L., Schröter K., Wieler L., Kroker R.** (2003). Antibiotikaempfindlichkeit ausgewählter pathogener Bakterien von erkrankten Lebensmittel-produzierenden Tieren in Deutschland – Ergebnisse aus der Modellstudie 2001 des nationalen Resistenzmonitorings. *Tierärztliche Praxis.* **31**: 122-131

- Walsh T.R., Weeks J., Livermore D.M., Toleman M.A.** (2011). Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis.* **11**: 355-362
- Wendt C., Rüden H., Edmond M.** (1998). Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. *Deutsches Ärzteblatt.* **95**: A1604-A1611
- Werner G.** (2012). Current trends of emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci. Antibiotic resistant bacteria – a continuous challenge in the new millennium (Hrsg. Pana M.) (<http://www.intechopen.com/books/antibiotic-resistant-bacteria-a-continuous-challenge-in-the-new-millennium/current-trends-of-emergence-and-spread-of-vancomycin-resistant-enterococci>) (eingesehen am: 05.09.2015)
- Werner G., Coque T.M., Hammerum A.M., Hope R., Hryniewicz W., Johnson A., Klare I., Kristinsson K.G., Leclercq R., Lester C.H., Lillie M., Novais C., Olsson-Liljequist B., Peixe L.V., Sadowy E., Simonsen G.S., Top J., Vuopio-Varkila J., Willems R.J., Witte W., Woodford N.** (2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* **13** pii=19046.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19046> (eingesehen am 12.08.2015)
- Werner G., Serr A., Schütt S. et al.** (2011). Comparison of direct cultivation on a selective solid medium, polymerase chain reaction from an enrichment broth, and the BD GeneOhm™ VanR Assay for identification of vancomycin-resistant enterococci in screening specimen. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **70**: 512-521
- Wertheim H., Melles D., Vos M. et al.** (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* **5**: 751–762
- White R.J. et al.** (1971). Mechanism of action of rifampin on *Mycobacterium smegmatis*. *J Bacteriol.* **108**(2):737-41
- Wiethan J., Al-Ahmad A., Henninger A., Kümmerer K.** (2000). Simulation of the selection pressure of the antibiotics ciprofloxacin and ceftazidim in surface water with classical methods. *Vom Wasser.* **95**: 107-118
- Wiethan J., Unger J., Brunswick-Tietze A., Kümmerer K.** (2001). Occurrence and reduction of antibiotic resistant (pathogenic) bacteria in municipal sewage treatment plants. In: *Proceedings, World Water Congress, International Water Association, Berlin*
- Willcox M.D.** (2011). Review of resistance of ocular isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and staphylococci from keratitis to ciprofloxacin, gentamicin and cephalosporins. *Clin Exp Optom.* **94**: 161-168
- Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M. et al.** (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* **39**: 309-317
- Witte W.** (2004). Glycopeptide resistant *Staphylococcus*. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* **51**(89):370-3

- Witte W., Bräulke C., Cuny C., Heuck D., Kresken M.** (2001). Changing patterns of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from German hospitals. *Infect. Control Hosp Epidemiol.* **22**: 683-686
- Witte W., Bräulke C., Cuny C. et al.** (2005). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin genes in central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **24**: 1-5
- Witte W., Mielke M.** (2003). β -Laktamasen mit breitem Wirtsspektrum - Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention; Bundesgesundhbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz **46**: 881-890
- Witte W., Klare I.** (1999). Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern; Bundesgesundhbl. – Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz **42**: 8-16
- Witte W., Strommenger B., Klar I., Werner G.** (2004). Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen – Teil1: Diagnostik und Typisierung. *Bundesgesundheitsblatt.* **47**: 352-362
- Wolfson J.S., Hooper D.C.** (1989). Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* **2**(4):378-424
- World Health Organisation WHO.** (2013). ATC/DDD-Index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (zuletzt eingesehen am 13.01.2016)
- World Health Organisation WHO.** (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*
- Wu S., Piscitelli C., De Lencastre H., Tomasz A.** (1996). Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*. *Microb Drug Resist.* **2**: 435-441
- WVER – Wasserverband Eifel-Rur.** (2015a). <http://www.wver.de/index.php/abwassertechnik> (eingesehen am 11.08.2015)
- WVER – Wasserverband Eifel-Rur.** (2015b). <http://www.wver.de/index.php/abwassertechnik/funktion-einer-klaeranlage> (eingesehen am 11.08.2015)
- Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. et al.** (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **45**: 1151-1161
- Yong D. et al.** (2012). Evaluation of a double disk potentiation and disk potentiation tests using dipliconic acid for detection of MBL-producing *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* *J Clin Microbiol.* **50**: 3227-3232
- Yong D., Toleman M.A., Giske C.G. et al.** (2009) Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* **53**: 5046-5054
- Zeiler H.J., Grohe K.** (1984). The in vitro and in vivo activity of ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol.* **3**(4):339-43

Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowsky J.A. (2007). Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. **67**: 1027-1052

Zhang C., Qiu S., Wang Y., Qi L., Hao R., Liu X., Shi Y., Hu X., An D., Li Z., Li P., Wang L., Cui J., Wang P.A., Huan L., Klena J., Song H. (2013). Higher isolation of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* from sewage of the hospital in Beijing. *PLOS one*. **8**: e64857

Zhang X.X., Zhang T., Zhang M., Fang H.H.P., Cheng S.P. (2009). Characterization and quantification of class 1 integrons and associated gene cassettes in sewage treatment plants. *Appl Microbiol Biotechnol*. **82**: 1169-1177

Zhang Y., Marrs C.F., Simon C., Chuanwu X. (2009). Wastewater treatment contributes to selective increase of antibiotic resistance among *Acinetobacter spp.* *Science of total Environment*. **407**: 3702-3706

9. Anhang

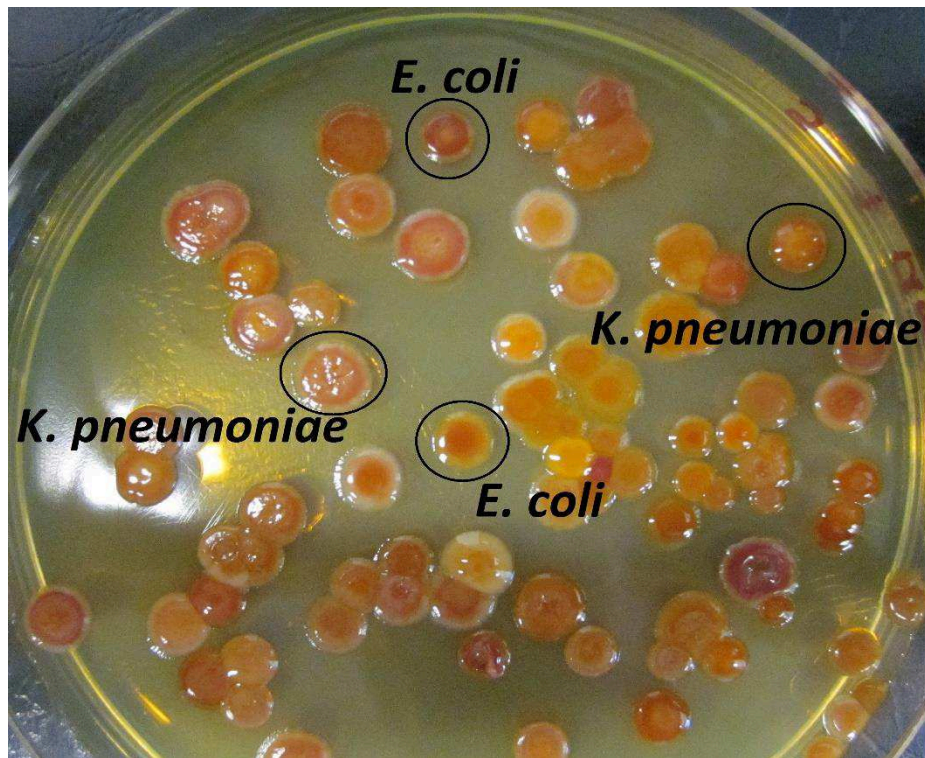


Abbildung 9-1 Verschiedene Koloniemorphologien auf Lactose-TTC-Agar mit zugehöriger Identifizierung (KA Soers Zulauf, 05.03.2013)

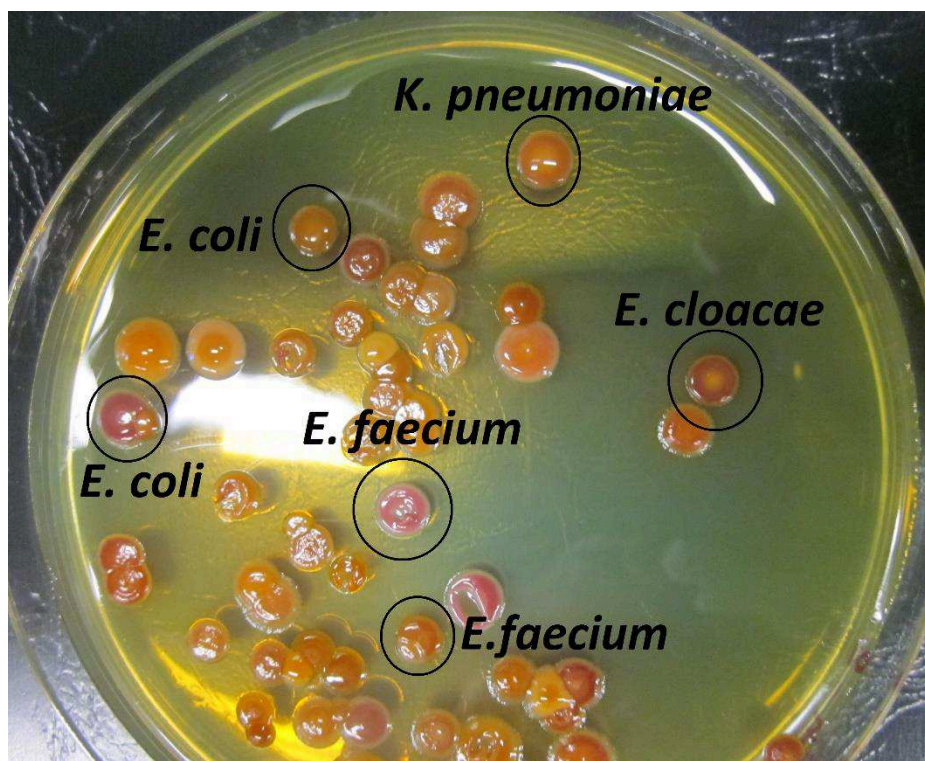


Abbildung 9-2 Verschiedene Koloniemorphologien auf Lactose-TTC-Agar mit zugehöriger Identifizierung (Klinikum Aachen, 27.08..2013)

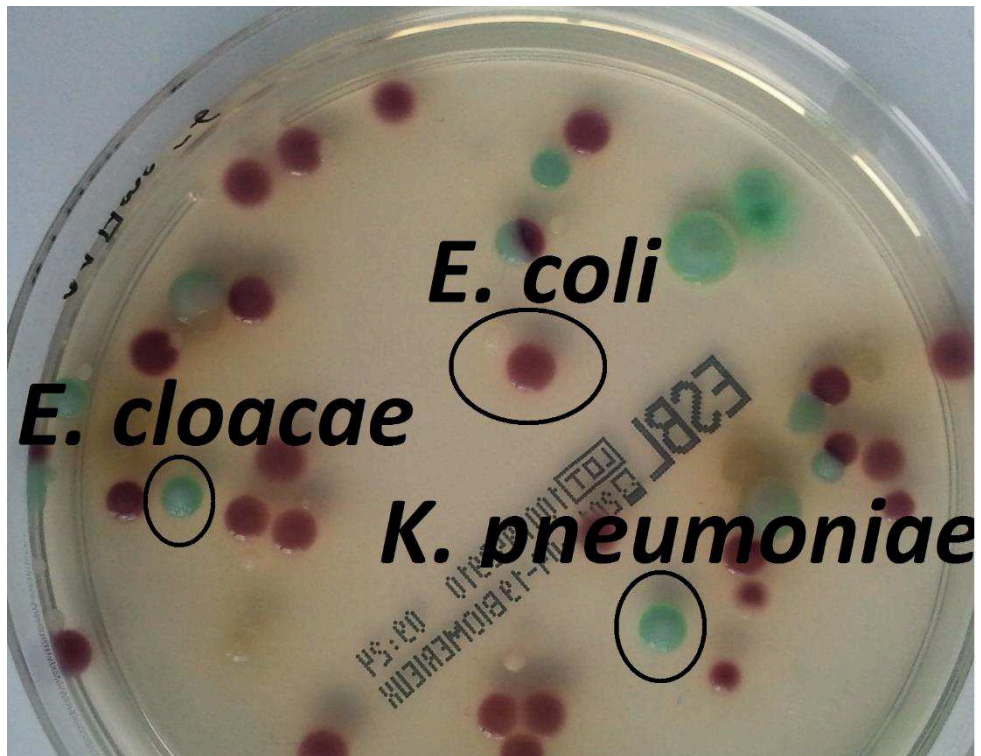


Abbildung 9-3 Koloniemorphologien auf chromID™ ESBL-Agar mit zugehöriger Identifizierung I

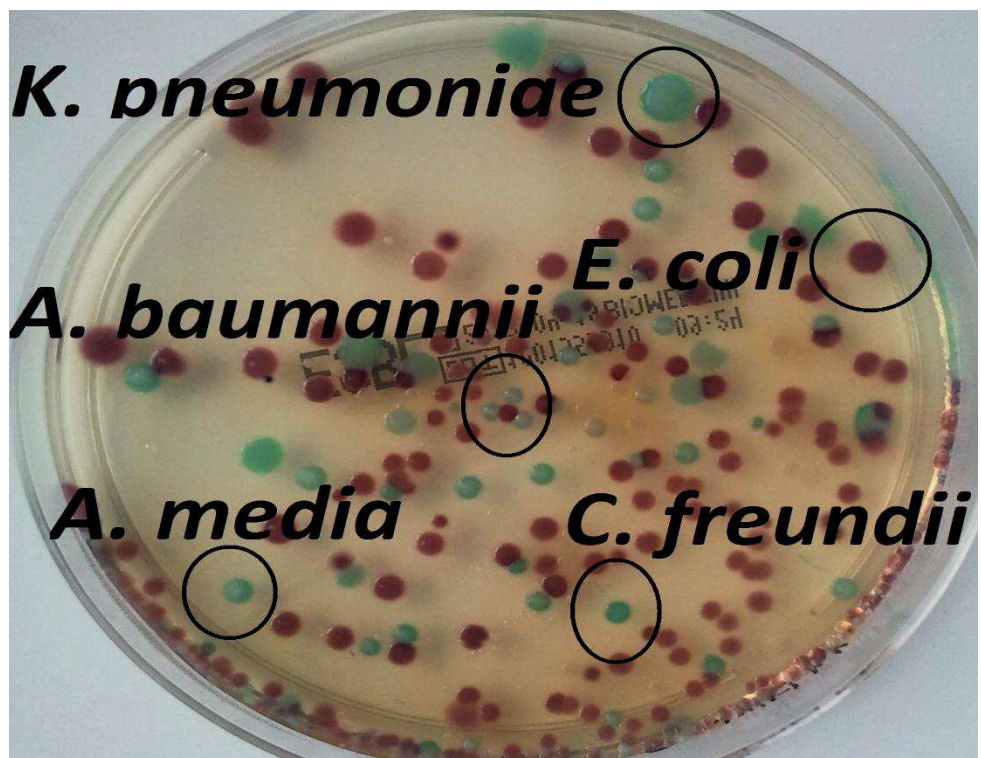


Abbildung 9-4 Koloniemorphologien auf chromID™ ESBL-Agar mit zugehöriger Identifizierung II

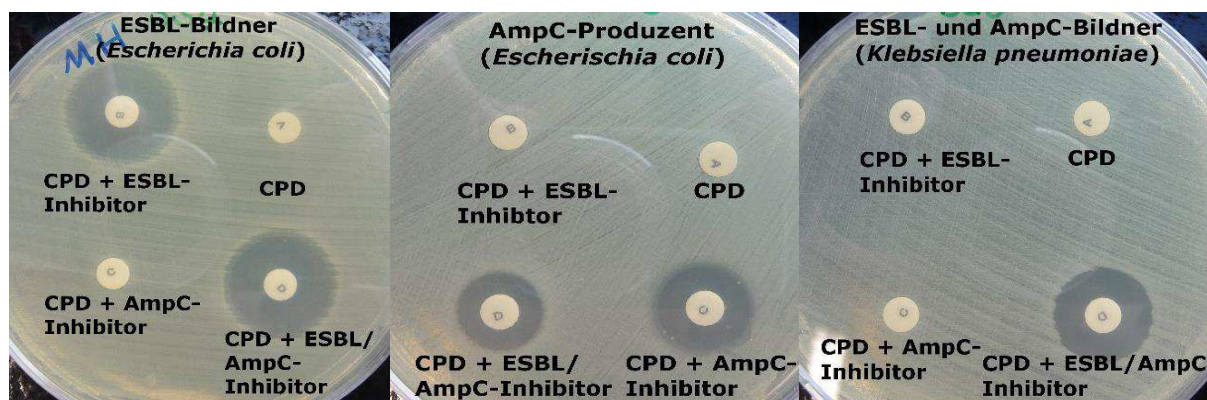


Abbildung 9-5 Agardiffusionstest mit ESBL-, AmpC und ESBL+AmpC-Aktivität

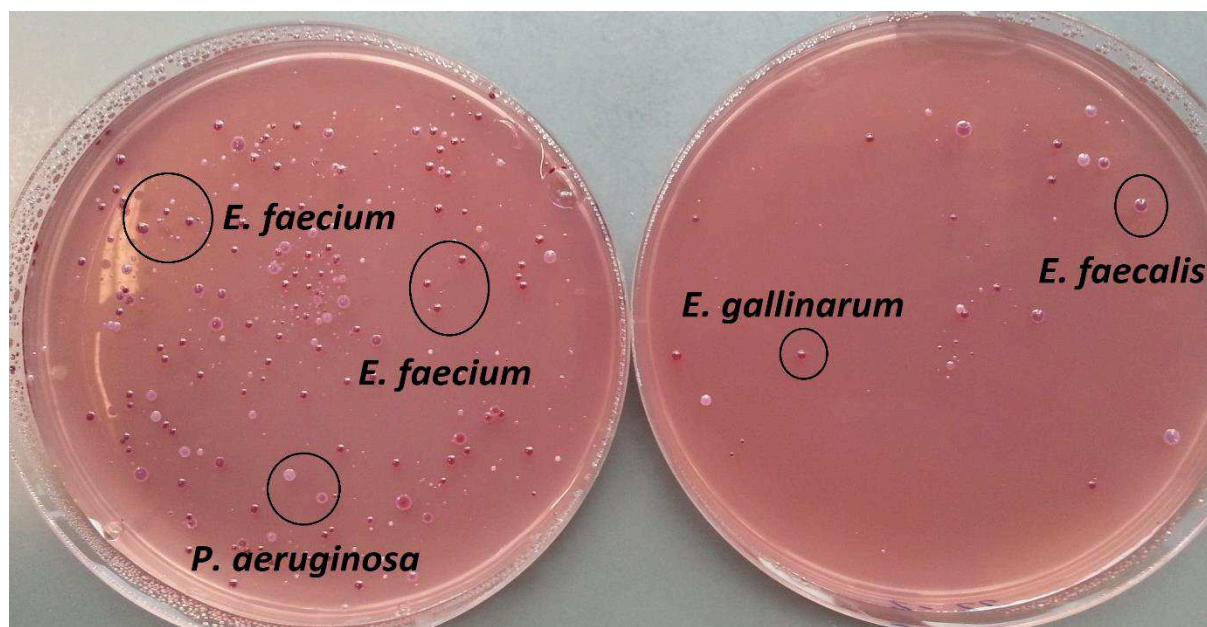


Abbildung 9-6 Verschiedene Koloniemorphologien und Spezies auf Slanetz-Bartley-Agar

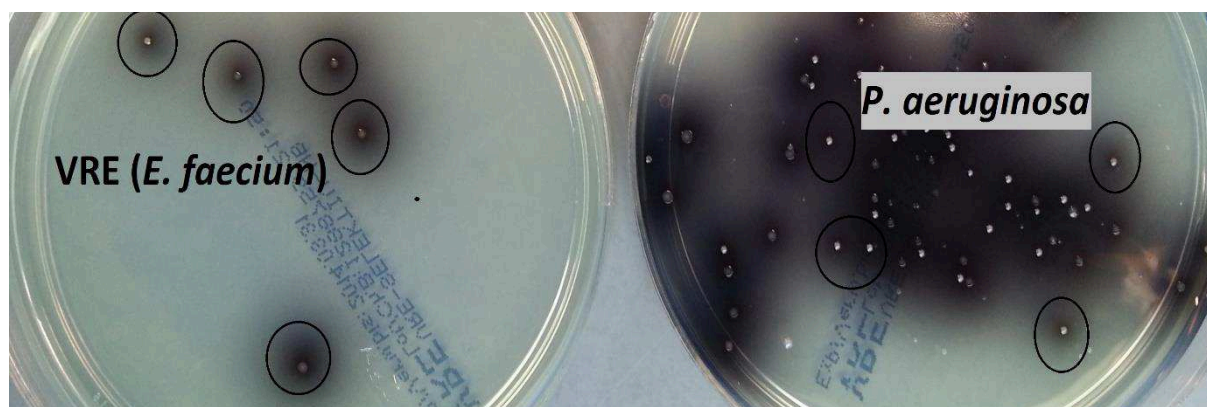


Abbildung 9-7 VRE- und *P. aeruginosa*-Kolonien auf chromVRE-Selektionsnährboden

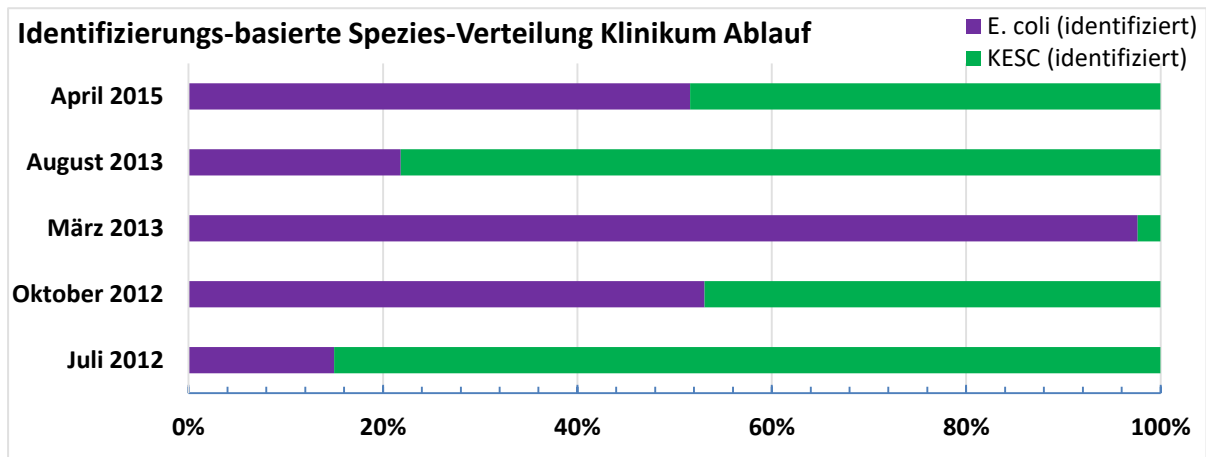


Abbildung 9-8 Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Klinikum

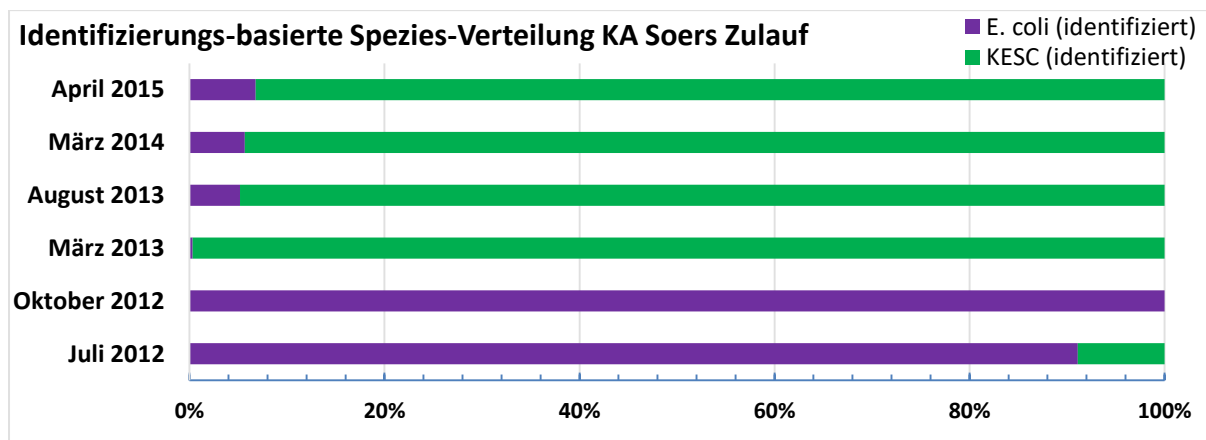


Abbildung 9-9 Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Soers Zulauf

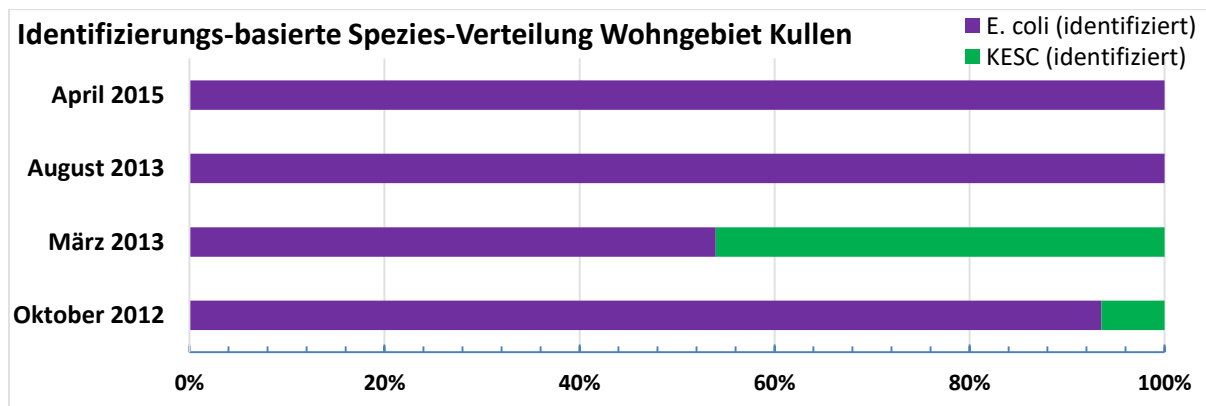


Abbildung 9-10 Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Wohngebiet Kullen

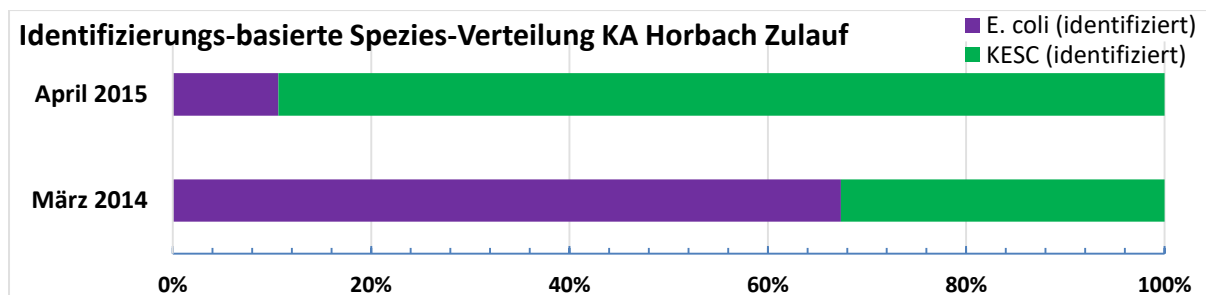


Abbildung 9-11 Speziesverteilung auf ESBL-Agar unter Berücksichtigung der Identifizierungen Horbach Zulauf

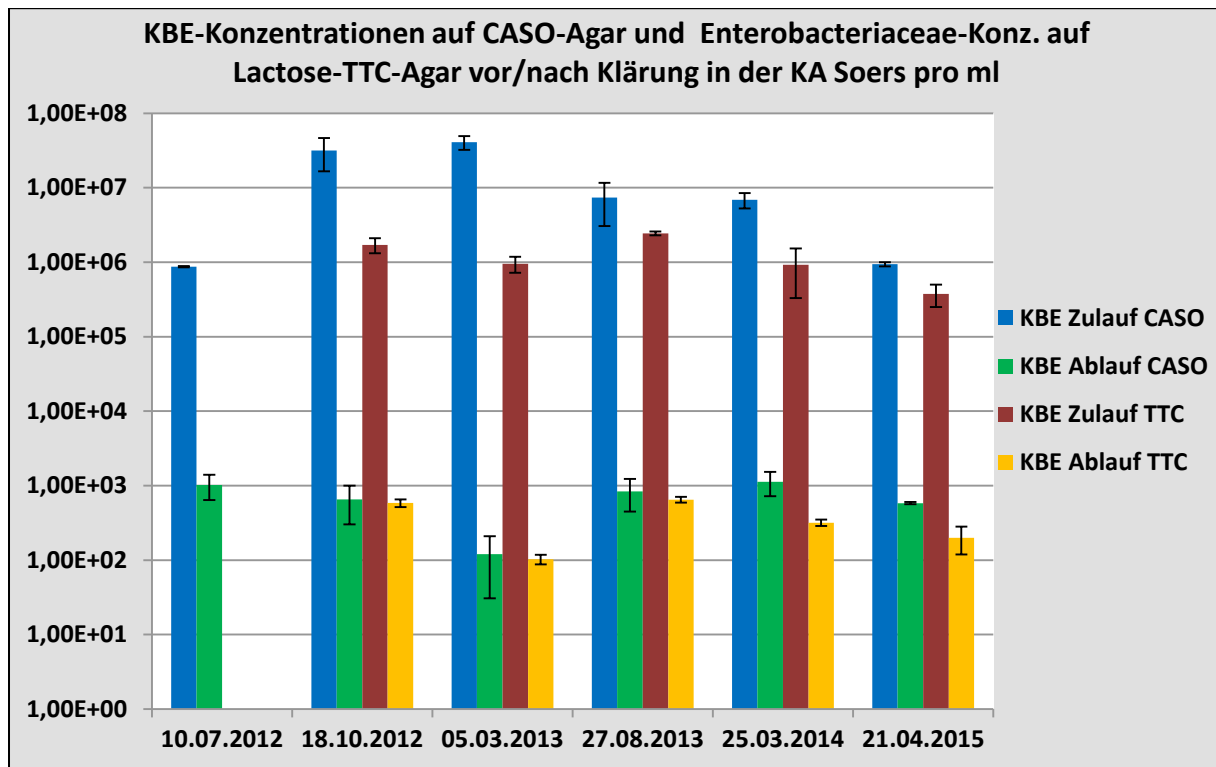


Abbildung 9-12 Konzentrationsvergleiche CASO- und Lactose-TTC-Agar vor und nach Klärung in der KA Aachen-Soers

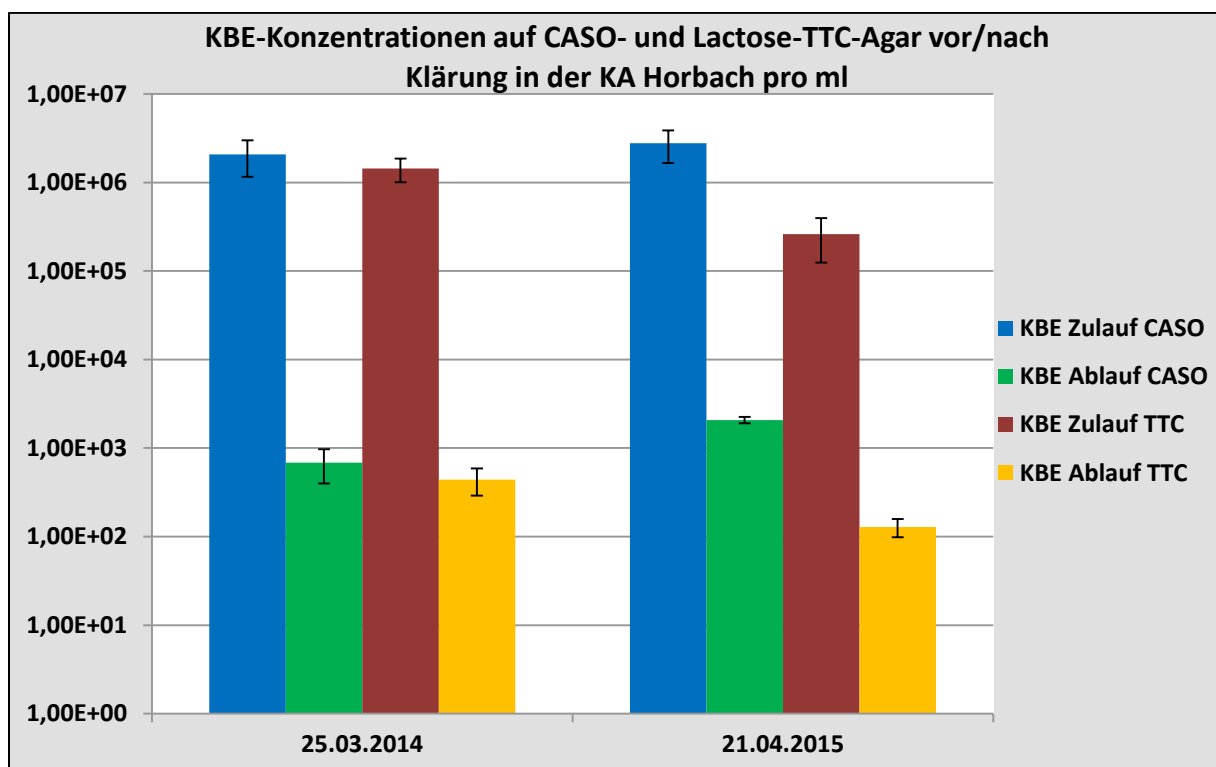


Abbildung 9-13 Konzentrationsvergleiche CASO- und Lactose-TTC-Agar vor und nach Klärung in der KA Aachen-Horbach

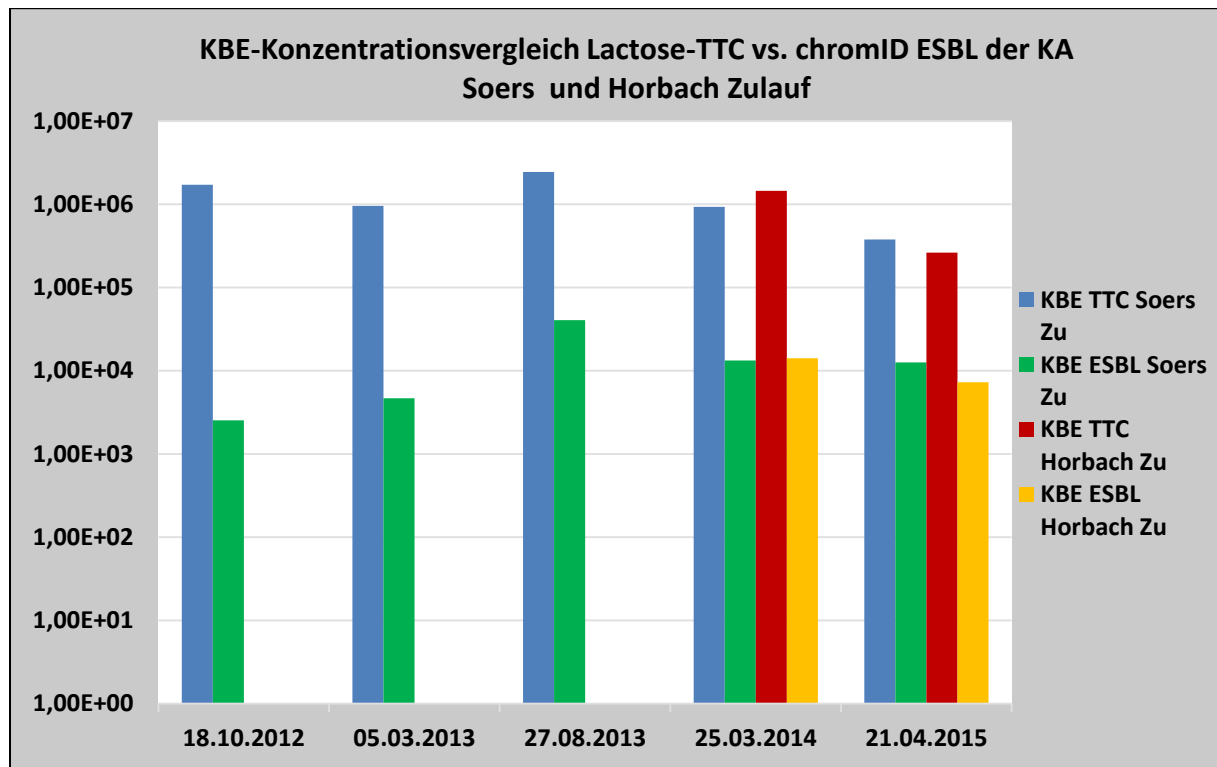


Abbildung 9-14 Konzentrationsvergleiche auf Lactose-TTC und chromID ESBL-Agar des Zulaufs der KA Aachen-Soers und Aachen-Horbach

Tabelle 9-1 Verbrauch ausgewählter Antibiotika im Klinikum für das Jahr 2013

Präparat	Wirkstoff	Verbr. Präparate/a	Verbr. Wirkstoffmenge/a	DDD (nach DIMDI)	Verbr. DDD/a
Zyvoxid 600mg (Inf.)	Linezolid	2294	1376g	1,2g	1147
Zyvoxid 600mg (Tabl.)	Linezolid	1026	616g	1,2g	513
Tygacil 50mg (Pulver)	Tigecyclin	2670	134g	0,1g	1340
Cubicin 350mg	Daptomycin	318	111g	0,28g	396
Cubicin 500mg	Daptomycin	363	182g	0,28g	650
Meropenem Kabi 500mg	Meropenem			2g	
Meropenem Kabi 1000mg	Meropenem			2g	
Meropenem Hexal 500mg	Meropenem	4507	2254g	2g	1127
Meropenem Hexal 1000mg	Meropenem	6895	6895g	2g	3448
Meropenem Eberth 1000mg	Meropenem	11719	11719g	2g	5860
Imipenem Cilastatin 500mg/500mg	Imipenem			2g	
Imipenem Cilastatin 500mg/500mg	Imipenem			2g	
Invanz 1000mg	Ertapenem	164	164g	1g	164
Cefuroxim Fresenius 1500mg (Inf.)	Cefuroxim	74623	111935g	3g	37312
Cefuroxim Fresenius 750mg (Inf.)	Cefuroxim	6933	5200g	3g	1733
Aprokam 50mg (DFL)	Cefuroxim	127	6,35g	3g	2
Cefuroxim-Ratio 500mg Filmtabl.	Cefuroxim	35503	17752g	0,5g	35503
Ceftazidim Kabi 2g (Pulver f. Inf.)	Ceftazidim			3g	
Maxipime 2g (Pulver f. Inf.)	Cefepime	40	80g	2g	40
Cefoxitin 2g (20ml Vials)	Cefoxitin			6g	
Ceftriaxon-Saar i.v. 2g	Ceftriaxon	3537	7074g	2g	3537
Piperacillin-Tazo Kabi 4g/0,5g	Piperacil.-Tazo.	66408	265632g	14g	18974
Unacid 3g (f. Inf)	Ampicillin-Sulb.	17461	52383g	2g	26192
Unacid PD oral Tabl. 375mg	Ampicillin-Sulb.	20824	7809g	2g	3905
Unacid 1,5g (f. Inf.)	Ampicillin-Sulb.	4530	6795g	2g	3398

Ampicillin-ratiopharm 2g (f. Inf.)	Ampicillin	6064	12128g	2g	6064
Ampicillin-ratiopharm 0,5g (f. Inf.)	Ampicillin	4050	2025g	2g	1013
Infectocillin 5Mega (Inf.)	Benzylpenicillin	812	157g	3,6g	44
Infectocillin 1Mega (Inf.)	Benzylpenicillin	1272	49g	3,6g	14
Levofloxacin Actavis 500mg (Inf.)	Levofloxacin			0,5g	
Levofloxacin Teva 500mg (Inf.)	Levofloxacin			0,5g	
Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml Inf	Ciprofloxacin	8601	3440g	0,5g	6880
Ciprofloxacin Claris 400mg/200ml Inf	Ciprofloxacin			0,5g	
Avalox (Inf.) 400mg	Moxifloxacin	1224	490g	0,4g	1224
Vancomycin Hexal 1g (Pulver f. Inf.)	Vancomycin			2g	
Vancomycin Hexal 0,5g Inf	Vancomycin			2g	
Vanco-Ratio 1000mg	Vancomycin	14757	14757g	2g	7378
Vanco-Ratio 500mg	Vancomycin	5365	2683g	2g	1342
Targocid 400mg Trockensubsta. Inf	Teicoplanin	170	68g	0,4g	170

Tabelle 9-2 Verbrauch ausgewählter Antibiotika im Klinikum für das Jahr 2014

Präparat	Wirkstoff	Verbr. Präparate/a	Verbr. Wirkstoffmenge/a	DDD (DIMDI)	Verbr. DDD/a
Zyvoxid 600mg (Inf.)	Linezolid	1921	1153	1,2g	961
Zyvoxid 600mg (Tabl.)	Linezolid	926	556	1,2g	463
Tygacil 50mg (Pulver)	Tigecyclin	3003	150	0,1g	1500
Cubicin 350mg	Daptomycin	258	90	0,28g	321
Cubicin 500mg	Daptomycin	480	240	0,28g	857
Meropenem Kabi 500mg	Meropenem	450	225	2g	113
Meropenem Kabi 1000mg	Meropenem	4342	4342	2g	2171
Meropenem Hexal 500mg	Meropenem	5124	2562	2g	1281
Meropenem Hexal 1000mg	Meropenem	17200	17200	2g	8600
Meropenem Eberth 1000mg	Meropenem	2000	2000	2g	1000
Imipenem Cilastatin 500mg/500mg	Imipenem	18731	9366	2g	4683
Imipenem Cilastatin 500mg/500mg	Imipenem			2g	
Invanz 1000mg	Ertapenem	341	341	1g	341
Cefuroxim Fresenius 1500mg (Inf.)	Cefuroxim	70312	105468	3g	35156
Cefuroxim Fresenius 750mg (Inf.)	Cefuroxim	7048	5284	3g	1761
Aprokam 50mg (DFL)	Cefuroxim	285	14,2	3g	4,7
Cefuroxim-Ratio 500mg Filmtabl.	Cefuroxim	45641	22821	0,5g	45641
Ceftazidim Kabi 2g (Pulver f. Inf.)	Ceftazidim	4915	9830	3g	3277
Maxipime 2g (Pulver f. Inf.)	Cefepime	125	250	2g	125
Cefoxitin 2g (20ml Vials)	Cefoxitin			6g	
Ceftriaxon-Saar i.v. 2g	Ceftriaxon	3360	6720	2g	3360
Piperacillin-Tazobactam Kabi 4g/0,5g	Piperacillin-Tazo.	48415	193660	14g	13833
Unacid 3g (f. Inf)	Ampicillin-Sulb.	21270	63810	2g	31905
Unacid PD oral Tabl. 375mg	Ampicillin-Sulb.	22518	8444	2g	4222
Unacid 1,5g (f. Inf.)	Ampicillin-Sulb.	4832	7248	2g	3624

Ampicillin-ratiopharm 2g (f. Inf.)	Ampicillin	6488	12976	2g	6488
Ampicillin-ratiopharm 0,5g (f. Inf.)	Ampicillin	5400	2700	2g	1350
Infectocillin 5Mega (Inf.)	Benzylpenicillin	2138	414	3,6g	115
Infectocillin 1Mega (Inf.)	Benzylpenicillin	1639	63	3,6g	18
Levofloxacin Actavis 500mg (Inf.)	Levofloxacin			0,5g	
Levofloxacin Teva 500mg (inf.)	Levofloxacin	4330	2165	0,5g	4330
Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml Inf	Ciprofloxacin	3966	1586	0,5g	3172
Ciprofloxacin Claris 400mg/200ml Inf	Ciprofloxacin	3919	1568	0,5g	3136
Avalox (Inf.) 400mg	Moxifloxacin	1402	561	0,4g	1402
Vancomycin Hexal 1g (Pulver f. Inf.)	Vancomycin	2314	2314	2g	1157
Vancomycin Hexal 0,5g (Pulver f. Inf.)	Vancomycin	126	63	2g	32
Vanco-Ratio 1000mg	Vancomycin	12770	12770	2g	6385
Vanco-Ratio 500mg	Vancomycin	3514	1757	2g	879
Targocid 400mg Trockensubsta. Inf.	Teicoplanin	60	24	0,4g	60

Tabelle 9-3 Verbrauch ausgewählter Antibiotika im Klinikum für das Jahr 2015 (berechnet aus Daten für die Monate Januar bis Juli)

Präparat	Wirkstoff	Verbr. Präparate/a	Verbr. Wirkstoffmenge/a	DDD (DIMDI)	Verbr. DDD/a
Zyvoxid 600mg (Inf.)	Linezolid	3258	1955	1,2g	1629
Zyvoxid 600mg (Tabl.)	Linezolid	1645	987	1,2g	823
Tygacil 50mg (Pulver)	Tigecyclin	1887	94	0,1g	940
Cubicin 350mg	Daptomycin	334	117	0,28g	418
Cubicin 500mg	Daptomycin	427	214	0,28g	764
Meropenem Kabi 500mg	Meropenem	4446	2223	2g	1112
Meropenem Kabi 1000mg	Meropenem	34435	34435	2g	17218
Meropenem Hexal 500mg	Meropenem			2g	
Meropenem Hexal 1000mg	Meropenem			2g	
Meropenem Eberth 1000mg	Meropenem			2g	
Imipenem Cilastatin 500mg/500mg	Imipenem	8613	4307	2g	2154
Imipenem Cilastatin 500mg/500mg rotex	Imipenem	10500	5250	2g	2625
Invanz 1000mg	Ertapenem	348	348	1g	348
Cefuroxim Fresenius 1500mg (Inf.)	Cefuroxim	54895	82343	3g	27448
Cefuroxim Fresenius 750mg (Inf.)	Cefuroxim	4887	2444	3g	815
Aprokam 50mg (DFL)	Cefuroxim	240	12	3g	4
Cefuroxim-Ratio 500mg Filmtabl. (12)	Cefuroxim	40847	20424	0,5g	40847
Ceftazidim Kabi 2g (Pulver f. Inf.)	Ceftazidim	7329	14658	4g	3665
Maxipime 2g (Pulver f. Inf.)	Cefepime	303	606	2g	303
Cefoxitin 2g (20ml Vials)	Cefoxitin	343	686	6g	114
Ceftriaxon-Saar i.v. 2g	Ceftriaxon	1413	2826	2g	1413
Piperacillin-Tazobactam Kabi 4g/0,5g	Piperacillin-Tazobactam	42451	169804	14g	12129
Unacid 3g (f. Inf)	Ampicillin-Sulbactam	23466	70398	2g	35199
Unacid PD oral Tabl. 375mg	Ampicillin-Sulbactam	22373	8390	2g	4195
Unacid 1,5g (f. Inf.)	Ampicillin-Sulbactam	5484	8226	2g	4113

Ampicillin-ratiopharm 2g (f. Inf.)	Ampicillin	3903	7806	2g	3903
Ampicillin-ratiopharm 0,5g (f. Inf.)	Ampicillin	3833	1917	2g	959
Infectocillin 5Mega (Inf.)	Benzylopenicillin	1333	258	3,6g	72
Infectocillin 1Mega (Inf.)	Benzylopenicillin	1529	59	3,6g	16
Levofloxacin Actavis 500mg (Inf.)	Levofloxacin	3431	1715	0,5g	3431
Levofloxacin Teva 500mg (inf.)	Levofloxacin	1770	835	0,5g	1770
Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml (Inf.)	Ciprofloxacin	6843	2737	0,5g	5474
Ciprofloxacin Claris 400mg/200ml (Inf.)	Ciprofloxacin	959	384	0,5g	3136
Avalox (Inf.) 400mg	Moxifloxacin			0,4g	
Vancomycin Hexal 1g (Pulver f. Inf.)	Vancomycin	15054	15054	2g	7527
Vancomycin Hexal 0,5g (Pulver f. Inf.)	Vancomycin	714	357	2g	179
Vanco-Ratio 1000mg	Vancomycin			2g	
Targocid 400mg Trockensubstanz (Inf.)	Teicoplanin			0,4g	

Tabelle 9-4 Ermittelte KBE-Konzentrationen auf CASO-Agar aller Probennahmen

Beprobungsort	Datum	Konzentration pro ml	Standardabweichung
Klinikum Aachen	10.07.2012	8,59E+05	3,01E+05
	18.10.2012	1,33E+06	2,33E+05
	05.03.2013	1,93E+06	4,48E+05
	27.08.2013	7,40E+06	2,20E+06
	21.04.2015	4,60E+06	2,10E+06
Kullen	18.10.2012	6,40E+05	1,63E+05
	05.03.2013	3,20E+05	1,58E+05
	27.08.2013	1,18E+06	4,54E+05
	21.04.2015	1,82E+06	8,25E+05
KA Soers Zulauf	10.07.2012	8,73E+05	1,83E+04
	18.10.2012	3,15E+07	1,49E+07
	05.03.2013	4,10E+07	8,56E+06
	27.08.2013	7,38E+06	4,31E+06
	25.03.2014	6,89E+06	1,60E+06
	21.04.2015	9,43E+05	5,96E+04
KA Soers Ablauf	10.07.2012	1,02E+03	3,82E+02
	18.10.2012	6,50E+02	3,47E+02
	05.03.2013	1,20E+02	8,92E+01
	27.08.2013	8,40E+02	3,91E+02
	25.03.2014	1,12E+03	4,02E+02
	21.04.2015	5,82E+02	2,03E+01
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	2,08E+06	9,19E+05
	21.04.2015	2,74E+06	1,11E+06
KA Horbach Ablauf	25.03.2014	6,86E+02	2,86E+02
	21.04.2015	2,08E+03	1,78E+02

Tabelle 9-5 Ermittelte KBE-Konzentrationen auf Lactose-TTC-Agar aller Probennahmen

Beprobungsort	Datum	Konzentration pro ml	Standardabweichung
Klinikum	18.10.2012	6,66E+05	7,16E+04
	05.03.2013	2,42E+05	7,72E+04
	27.08.2013	2,54E+05	4,90E+04
	21.04.2015	1,23E+05	3,18E+04
Kullen	18.10.2012	2,74E+04	1,24E+04
	05.03.2013	1,33E+05	2,27E+04
	27.08.2013	4,98E+05	6,15E+04
	21.04.2015	1,16E+05	1,11E+04
KA Soers Zulauf	18.10.2012	1,71E+06	3,90E+05
	05.03.2013	9,50E+05	2,30E+05
	27.08.2013	2,44E+06	1,53E+05
	25.03.2014	9,28E+05	5,99E+05
	21.04.2015	3,75E+05	1,24E+05
KA Soers Ablauf	18.10.2012	5,83E+02	6,69E+01
	05.03.2013	1,03E+02	1,53E+01
	27.08.2013	6,48E+02	5,60E+01
	25.03.2014	3,17E+02	3,12E+01
	21.04.2015	2,00E+02	8,16E+01
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	1,44E+06	4,31E+05
	21.04.2015	2,61E+05	1,36E+05
KA Horbach Ablauf	25.03.2014	4,40E+02	1,50E+02
	21.04.2015	1,28E+02	2,97E+01

Tabelle 9-6 Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf chromID™ ESBL-Agar aller Probennahmen

Ort	Datum	violett	grün	E. coli *	KESC **	Σ KBE	ΣKBE ***
Klini- kum	10.07.2012	1,90E+03	1,20E+04	1,90E+03	1,08E+04	1,27E+04	1,39E+04
	18.10.2012	2,66E+04	3,31E+04	2,66E+04	2,35E+04	5,01E+04	5,97E+04
	05.03.2013	8,80E+03	4,50E+02	8,80E+03	2,12E+02	9,01E+03	9,25E+03
	27.08.2013	2,65E+03	9,50E+03	2,65E+03	9,50E+03	1,22E+04	1,22E+04
	21.04.2015	4,00E+03	3,75E+03	4,00E+03	3,75E+03	7,75E+03	7,75E+03
Kullen	18.10.2012	2,23E+03	7,00E+02	2,23E+03	1,54E+02	2,38E+03	2,93E+03
	05.03.2013	1,90E+02	1,70E+02	1,90E+02	1,62E+02	3,52E+02	3,60E+02
	27.08.2013	1,15E+02	0,00E+00	1,15E+02	0,00E+00	1,15E+02	1,15E+02
	21.04.2015	1,00E+01	7,50E+01	1,00E+01	0,00E+00	1,00E+01	8,50E+01
KA So- ers Zu- lauf	10.07.2012	2,65E+03	2,07E+03	2,12E+03	2,07E+02	2,33E+03	4,72E+03
	18.10.2012	2,53E+03	4,55E+03	2,53E+03	0,00E+00	2,53E+03	7,08E+03
	05.03.2013	1,40E+01	5,40E+03	1,40E+01	4,64E+03	4,65E+03	5,41E+03
	27.08.2013	2,10E+03	7,00E+04	2,10E+03	3,85E+04	4,06E+04	7,21E+04
	25.03.2014	7,50E+02	1,25E+04	7,50E+02	1,25E+04	1,33E+04	1,33E+04
	21.04.2015	8,50E+02	1,17E+04	8,50E+02	1,17E+04	1,26E+04	1,26E+04
KA So- ers Ab- lauf	10.07.2012	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
	18.10.2012	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
	05.03.2013	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
	27.08.2013	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
	25.03.2014	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
KA Hor- bach Zu	25.03.2014	9,50E+03	4,60E+03	9,50E+03	4,60E+03	1,41E+04	1,41E+04
	21.04.2015	7,75E+02	6,50E+03	7,75E+02	6,50E+03	7,28E+03	7,28E+03
KA Hor- bach Ab	25.03.2014	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00

* Errechnete KBE-Konzentrationen für potentiell ESBL-produzierende *E. coli*-Kolonien (nach Ident.)

** Errechnete KBE-Konzentrationen für potentiell ESBL-produzierende Vertreter der KESC-Gruppe (nach Ident.)

*** Errechnete KBE-Konzentrationen der Gesamtmenge an potentiell ESBL-prod. *Enterobacteriaceae*

9 -Anhang

Tabelle 9-7 Ermittelte KBE-Konzentrationen auf Slanetz-Bartley-Agar aller Probennahmen unter Berücksichtigung der Identifizierungsergebnisse

Beprobungsort	Datum	Konzentration pro ml	Standardabweichung
Klinikum	21.04.2015	5,16E+03	1,45E+03
Kullen	21.04.2015	4,19E+02*	1,21E+02
KA Soers Zulauf	25.03.2014	2,30E+04	3,00E+03
	21.04.2015	1,02E+04	2,15E+03
KA Soers Ablauf	25.03.2014	0,00E+00	----
	21.04.2015	0,00E+00	----
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	3,00E+04	1,00E+04
	21.04.2015	9,88E+03	6,13E+02
KA Horbach Ablauf	25.03.2014	0,00E+00	----
	21.04.2015	0,00E+00	----

*Dieser Wert wurde nach Berücksichtigung der MALDI-TOF-Ergebnisse von 8,38E+02 KBE/ml auf 4,19E+02 KBE/ml reduziert

Tabelle 9-8 Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf chromVRE-Agar (*in der Anreicherung konnte Wachstum von Enterokokken nachgewiesen werden)

Beprobungsort	Datum	Konz. vor. Ident.	Standardabw.	Konz. nach Ident.
Klinikum	10.07.2012	3,60E+03	4,00E+02	1,80E+03
	18.10.2012	5,80E+03	8,00E+02	4,35E+03
	05.03.2013	4,90E+03	9,00E+02	4,90E+03
	27.08.2013	2,20E+03	3,00E+02	2,20E+03
	21.04.2015	3,10E+03	1,10E+03	3,10E+03
Kullen	18.10.2012	0,00E+00 *	----	0,00E+00 *
	05.03.2013	1,50E+03	9,00E+01	0,00E+00
	27.08.2013	2,45E+02	5,50E+02	0,00E+00
	21.04.2015	6,90E+03	5,00E+01	0,00E+00
KA Soers Zulauf	10.07.2012	1,60E+03	6,00E+02	1,60E+03
	18.10.2012	1,45E+03	4,50E+02	1,09E+03
	05.03.2013	2,80E+03	2,50E+02	2,80E+03
	27.08.2013	1,06E+04	3,40E+03	1,06E+04
	25.03.2014	3,10E+03	5,00E+01	3,10E+03
	21.04.2015	7,85E+03	1,00E+02	5,89E+03
KA Soers Ablauf	10.07.2012	0,00E+00	----	0,00E+00
	18.10.2012	0,00E+00	----	0,00E+00
	05.03.2013	0,00E+00	----	0,00E+00
	27.08.2013	0,00E+00	----	0,00E+00
	25.03.2014	0,00E+00	----	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	5,90E+03	1,00E+02	1,48E+03
	21.04.2015	2,35E+03	3,50E+02	1,18E+03
KA Horbach Ablauf	25.03.2014	0,00E+00	----	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00

Tabelle 9-9 Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf Mannitol-Salz-Agar aller Probennahmen

Beprobungsort	Datum	Konz. vor Ident.	Standardabw.	Konz. nach Ident.
Klinikum	21.04.2015	1,50E+02	----	0,00E+00
Kullen	21.04.2015	9,50E+01	0,50E+01	4,00E+01
KA Soers Zulauf	25.03.2014	7,50E+02	3,50E+02	2,18E+02
	21.04.2015	1,10E+03	1,00E+02	7,37E+02
KA Soers Ablauf	25.03.2014	0,00E+00	----	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	3,80E+03	----	0,00E+00
	21.04.2015	7,00E+02	3,00E+02	1,19E+02
KA Horbach Ablauf	25.03.2014	0,00E+00	----	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00

Tabelle 9-10 Ermittelte KBE-Konzentrationen pro ml auf chromID™ MRSA-Agar (*Anreicherungen zeigten Wachstum anderer Staphylokokken-Spezies, aber kein *S. aureus*)

Beprobungsort	Datum	Konz. vor Ident.	Standardabw.	Konz. nach Ident.
Klinikum	10.07.2012	7,20E+03	8,00E+02	0,00E+00
	18.10.2012	2,75E+04	7,50E+03	0,00E+00
	05.03.2013	3,50E+03	5,00E+02	0,00E+00
	27.08.2013	2,50E+03	5,00E+02	0,00E+00
	21.04.2015	4,30E+03	4,05E+03	0,00E+00
Kullen	18.10.2012	3,90E+03	1,72E+03	0,00E+00
	05.03.2013	6,50E+03	1,45E+03	0,00E+00
	27.08.2013	3,40E+03	1,60E+03	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00
Soers Zu	10.07.2012	2,95E+04	9,50E+03	0,00E+00
	18.10.2012	1,86E+04	1,65E+03	0,00E+00
	05.03.2013	1,60E+04	1,05E+03	0,00E+00
	27.08.2013	4,75E+03	7,50E+02	0,00E+00*
	25.03.2014	1,15E+03	1,50E+02	0,00E+00*
	21.04.2015	3,45E+03	1,45E+03	0,00E+00*
Soers Ab	10.07.2012	0,00E+00	----	0,00E+00
	18.10.2012	0,00E+00	----	0,00E+00
	05.03.2013	0,00E+00	----	0,00E+00
	27.08.2013	0,00E+00	----	0,00E+00
	25.03.2014	0,00E+00	----	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00
KA Horbach Zulauf	25.03.2014	4,60E+03	6,00E+02	0,00E+00*
	21.04.2015	1,60E+03	----	0,00E+00
KA Horbach Ablauf	25.03.2014	0,00E+00	----	0,00E+00
	21.04.2015	0,00E+00	----	0,00E+00

9 -Anhang

Tabelle 9-11 Ergebnisse für unabhängigen t-Test der KBE-Vergleiche verschiedener Abwasserproben bei Annahme eines Signifikanzniveau von 95% (fettgedruckt=signifikanter Unterschied, $p < \alpha$ bei $\alpha = 0,05$)

Medium	Probenvergleich	p-Wert	t -Wert	Freiheitsgrad	t *(bei $\alpha = 0,05$)
CASO	Soers Zu vs. Soers Ab	0,0443	2,110	5	2,015
	Horbach Zu vs. Horbach Ab	0,0450	7,025	1	6,314
	UKA vs. Kullen	0,1394	1,757	5	2,571
	UKA vs. KA Soers Zu	0,1652	1,624	5	2,571
	Kullen vs. KA Soers Zu	0,1064	1,966	5	2,571
	UKA vs. Horbach Zu	0,5588	0,626	5	2,571
	Kullen vs. Horbach Zu	0,0571	3,011	3	3,182
	Soers Zu vs. Horbach Zu	0,1385	1,765	5	2,571
	Soers Ab vs. Horbach Ab	0,5238	0,928	1	12,706
Lactose-TTC	Soers Zu vs. Soers Ab	0,0117	3,563	4	2,132
	Horbach Zu vs. Horbach Ab	0,0155	17,937	1	6,314
	UKA vs. Kullen	0,489	0,737	6	2,447
	UKA vs. KA Soers Zu	0,0522	2,535	5	2,571
	Kullen vs. KA Soers Zu	0,0347	2,877	5	2,571
	UKA vs. Horbach Zu	0,2604	1,315	4	2,776
	Kullen vs. Horbach Zu	0,4763	1,077	1	12,706
	Soers Zu vs. Horbach Zu	0,5564	0,635	5	2,015
	Soers Ab vs. Horbach Ab	0,6783	0,439	5	2,015
CASO - TTC	UKA	0,0392	2,352	4	2,132
	Kullen	0,0425	2,278	4	2,132
	KA Soers Zu	0,0561	1,924	5	2,015
	KA Soers Ab	0,0479	1,940	9	1,833
	KA Horbach Zu	0,0738	2,305	2	2,920
	KA Horbach Ab	0,0736	1,539	1	6,314
chromID ESBL	Soers Zu vs. Soers Ab	0,0428	2,140	5	2,015
	Horbach Zu vs. Horbach Ab	0,0444	3,130	2	2,920
	UKA vs. Kullen	0,0462	2,200	4	2,132
	UKA vs. KA Soers Zu	0,5761	0,580	9	1,833
	Kullen vs. KA Soers Zu	0,05	2,010	5	2,015
	UKA vs. Horbach Zu	0,5933	0,570	5	2,015
	Kullen vs. Horbach Zu	0,0114	4,432	4	2,776
	Soers Zu vs. Horbach Zu	0,8631	0,181	6	2,447
TTC - ESBL	UKA	0,0421	2,547	3	2,353
	Kullen	0,0239	3,239	3	3,182
	KA Soers Zu	0,0121	3,528	4	2,132
	KA Horbach Zu	0,1948	1,425	1	6,314
SB-Agar	Soers Zu vs. Horbach Zu	0,8058	0,280	2	4,303
chromVRE	Soers Zu vs. Soers Ab	0,0174	2,875	5	2,015
	Horbach Zu vs. Horbach Ab	0,0357	8,867	1	6,314
	UKA vs. Kullen	0,0027	5,466	4	2,132
	UKA vs. KA Soers Zu	0,5809	0,579	7	2,365
	Kullen vs. KA Soers Zu	0,0174	2,875	5	2,015
	UKA vs. Horbach Zu	0,1115	1,932	5	2,571
	Kullen vs. Horbach Zu	0,0357	8,867	1	6,314
	Soers Zu vs. Horbach Zu	0,3258	1,073	6	2,447

Tabelle 9-12 Mikrobiologische Ergebnisse der Isolate vom Lactose-TTC-Agar

Lfd. Nr.	Datum	Herkunft	Morphologie	MALDI-Score	Identifizierung		Agardiff.	Mikrodilution
303	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.370	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	ESBL
304	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.391	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
305	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.455	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
306	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.420	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
307	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.385	<i>E.</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
308	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.380	<i>E.</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
309	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.341	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
310	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.425	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
311	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.404	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
312	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.491	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
313	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.117	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
314	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.242	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
315	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.251	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	negativ
316	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.291	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
317	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.419	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
318	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.336	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
319	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.351	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	negativ
320	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.280	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	negativ
321	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.370	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
322	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.221	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	AmpC	negativ
323	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.433	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
324	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.360	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL
325	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.395	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
326	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.416	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
327	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.407	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
328	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.332	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL/AmpC	ESBL
329	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.401	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
330	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.324	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL

331	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.303	E.		coli	negativ	negativ
332	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.359	E.		coli	ESBL	ESBL
333	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.335	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
334	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.180	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
335	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.348	E.		coli	ESBL	ESBL
336	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.143	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
337	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.397	Klebsiella		pneumoniae	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
338	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.454	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
339	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.403	Klebsiella		pneumoniae	ESBL	ESBL
340	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.323	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
341	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.370	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
342	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.446	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
343	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.305	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
344	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.209	Enterobacter		cloacae	AmpC	AMP-C bestätigt
345	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.290	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
356	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.185	E.		coli	ESBL	ESBL
347	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.221	Enterobacter		cloacae	AmpC	AMP-C bestätigt
348	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.240	Enterobacter		cloacae	AmpC	AMP-C bestätigt
349	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.366	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
350	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.338	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
351	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.195	Enterococcus		durans		
352	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.231	E.		coli	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
353	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.362	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
354	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.425	E.		coli	ESBL	ESBL
355	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.319	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
356	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.418	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
357	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.082	Acinetobacter		baumannii		
358	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.442	Klebsiella		pneumoniae	negativ	negativ
359	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.366	E.		coli	negativ	negativ
360	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.449	Klebsiella		pneumoniae	ESBL	ESBL

361	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.334	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
362	10.07.2012	Klinikum Ablauf (An)	orange KBE	2.225	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
363	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.289	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
364	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.405	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
365	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.276	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
366	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.278	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
367	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.108	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
368	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.334	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
369	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.282	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
370	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.272	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
371	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.248	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
372	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.253	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
373	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.369	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
374	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.392	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
375	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.303	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
376	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.419	<i>E.</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
377	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.246	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
378	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.409	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
379	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.371	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
380	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.341	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
381	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.354	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
382	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.270	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
383	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.333	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
384	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.415	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
385	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.308	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
386	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.329	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
387	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.232	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
388	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.210	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
389	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.209	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
390	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.394	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

391	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.300	E.		coli	negativ	negativ
392	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.431	E.		coli	negativ	negativ
393	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.393	E.		coli	negativ	negativ
394	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.389		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
395	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.293	E.		coli	negativ	negativ
396	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.409	E.		coli	negativ	negativ
397	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.398		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
398	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.148	E.		coli	negativ	negativ
399	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.392		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
400	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.356	E.		coli	negativ	negativ
401	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.324	E.		coli	negativ	negativ
402	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.270	E.		coli	negativ	negativ
403	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.449		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
404	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.457		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
405	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.329	E.		coli	negativ	negativ
406	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.442	E.		coli	negativ	negativ
407	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.364	E.		coli	negativ	negativ
408	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.209		Enterobacter	aerogenes	negativ	negativ
409	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.399	E.		coli	negativ	negativ
410	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.486		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
411	10.07.2012	KA Soers Zulauf (An)	orange KBE	2.125	E.		coli	negativ	negativ
412	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.263	E.		coli	negativ	negativ
413	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.448	E.		coli	negativ	negativ
414	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.363	E.		coli	negativ	negativ
415	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.283	E.		coli	negativ	negativ
416	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.389	E.		coli	negativ	negativ
417	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.377		Klebsiella	pneumoniae	negativ	negativ
418	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.383	E.		coli	negativ	negativ
419	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.292	E.		coli	negativ	negativ
420	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.330	E.		coli	negativ	negativ

421	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.303	E.		coli	negativ	negativ
422	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.309	E.		coli	negativ	negativ
423	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.223		<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
424	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.351	E.		coli	negativ	negativ
425	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.271	E.		coli	negativ	negativ
426	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.281	E.		coli	negativ	negativ
427	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.328	E.		coli	negativ	negativ
428	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.294	E.		coli	negativ	negativ
429	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.412	E.		coli	negativ	negativ
430	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.323	E.		coli	negativ	negativ
431	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.155	E.		coli	negativ	negativ
432	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.300	E.		coli	negativ	negativ
433	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.381	E.		coli	negativ	negativ
434	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.362	E.		coli	negativ	negativ
435	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.402	E.		coli	negativ	negativ
436	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.422	E.		coli	negativ	negativ
437	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.352	E.		coli	negativ	negativ
438	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.304	E.		coli	negativ	negativ
439	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.338		<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
440	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.375	E.		coli	negativ	negativ
441	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.356	E.		coli	negativ	negativ
442	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.310	E.		coli	negativ	negativ
443	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.435	E.		coli	negativ	negativ
444	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.358		<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
445	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.289	E.		coli	negativ	negativ
446	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.292		<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
447	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.271		<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
448	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.364	E.		coli	negativ	negativ
449	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.344	E.		coli	negativ	negativ
450	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.412	E.		coli	negativ	negativ

451	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.482	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
452	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.344	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
453	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.350	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
454	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.436	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
455	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.418	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
456	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.426	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
457	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.456	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
458	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.318	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
459	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.133	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
460	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.197	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
461	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.319	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
462	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.391	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
463	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.426	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
464	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.336	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
465	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.406	<i>E.</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
466	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.282	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
467	10.07.2012	KA Soers Ablauf (An)	orange KBE	2.333	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
978	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.093	<i>Serratia</i>	<i>ureilytica</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
979	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.039	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>		
980	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.185	<i>Serratia</i>	<i>ureilytica</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
981	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.085	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>		
982	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.010	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>		
983	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.085	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>		
984	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.290	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
985	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.076	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
986	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.171	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
987	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
988	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.250	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
989	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.185	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
990	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				

991	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.301	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
992	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.270	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
993	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.241	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
994	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.355	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
995	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.099	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
996	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	unzuverlässig				
997	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.314	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
998	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.325	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
999	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.062	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1000	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.126	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1001	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.271	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1002	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.241	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1003	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.355	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1004	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.341	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1005	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.376	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1006	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.127	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1007	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.310	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1008	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1009	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.385	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1010	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.325	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL u. Amp-C bestätigt	ESBL
1011	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.358	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1012	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.325	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1013	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1014	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.399	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1015	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1016	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.395	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1017	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1018	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.328	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1019	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.425	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
1020	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.340	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt

1021	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.268	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1022	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.309	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1023	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.408	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1024	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.300	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
1025	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.274	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1026	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.276	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1027	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.238	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1028	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.191	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1029	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1030	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	2.438	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1031	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1032	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.318	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
1033	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.369	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1034	18.10.2012	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.356	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1035	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.275	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1036	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.326	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1037	18.10.2012	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.369	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1038	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1039	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1040	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1041	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1042	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1043	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1044	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	2.357	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1045	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1046	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	2.075	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>		
1047	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1048	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	2.008	<i>Pseudochrobactrum</i>	<i>asaccharolyticum</i>		
1049	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1050	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				

1051	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1052	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1053	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	unzuverlässig					
1054	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	2.266	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1055	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	unzuverlässig					
1056	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	unzuverlässig					
1057	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	2.012	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>			
1058	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	unzuverlässig					
1059	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	unzuverlässig					
1060	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	unzuverlässig					
1061	18.10.2012	Kullen	violett/mittelgroß	2.011	<i>Acinetobacter</i>	<i>parvus</i>			
1062	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig					
1063	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig					
1064	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig					
1065	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	2.275	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
1066	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	2.006	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>			
1067	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	2.419	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1068	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	unzuverlässig					
1069	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	2.225	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	ESBL
1070	18.10.2012	Kullen	violett/sehr groß	2.021	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ	negativ
1071	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1072	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1073	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	2.116	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1074	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1075	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1076	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1077	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	2.237	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1078	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	2.205	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1079	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1080	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					

1081	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1082	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1083	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	2.196	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ		negativ
1084	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1085	18.10.2012	Kullen	orange/mittelgroß	2.282	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ		negativ
1086	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1087	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	2.050	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ		negativ
1088	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	2.298	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ		negativ
1089	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1090	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1091	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	2.300	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ		negativ
1092	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1093	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1094	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1095	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	2.154	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ		negativ
1096	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1097	18.10.2012	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1098	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.095	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	negativ		negativ
1099	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.317	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ		negativ
1100	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.023	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
1101	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.011	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1102	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.022	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1103	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	unzuverlässig					
1104	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.238	<i>Raoultella</i>	<i>ornithinolytica</i>	negativ		negativ
1105	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.097	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	negativ		negativ
1106	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	unzuverlässig					
1107	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.220	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	AmpC		negativ
1108	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.177	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	AmpC		negativ
1109	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.157	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	AmpC		negativ
1110	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.417	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	AmpC		negativ

1111	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.005	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	AmpC	negativ
1112	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.286	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ
1113	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.001	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1114	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.270	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1115	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.183	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	negativ	negativ
1116	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.413	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	AmpC	negativ
1117	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1118	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.332	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	AmpC	negativ
1119	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr klein	2.092	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>		
1120	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr klein	2.088	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>		
1121	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1122	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	unzuverlässig				
1123	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.007	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>		
1124	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	unzuverlässig				
1125	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1126	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1127	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1128	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.008	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>		
1129	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.011	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>		
1130	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1131	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
1132	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
1133	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.022	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	negativ	negativ
1134	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1135	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.110	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1136	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.165	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1137	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.052	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
1138	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.005	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1139	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.022	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
1140	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.241	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1141	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.056	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1142	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.073	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1143	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.027	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
1144	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	unzuverlässig				
1145	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.011	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
1146	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.239	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
1147	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.188	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1148	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.246	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1149	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.374	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1150	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.342	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1151	18.10.2012	KA Soers Zulauf	violett/sehr groß	2.104	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1152	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.021	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1153	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.305	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1154	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.144	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1155	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.105	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1156	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.027	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1157	18.10.2012	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.033	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1158	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1159	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1160	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	2.105	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>		
1161	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	2.007	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>		
1162	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1163	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1164	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1165	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.131	<i>Chryseobacterium</i>	<i>gleum</i>		
1166	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1167	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	2.011	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>		
1168	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1169	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	2.201	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>		
1170	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	2.032	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>		

1171	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	unzuverlässig				
1172	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/sehr groß	2.001	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>		
1173	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.231	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1174	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.286	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1175	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1176	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.283	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1177	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.086	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1178	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.173	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1179	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.328	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1180	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.182	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1181	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.036	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1182	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/sehr groß	2.012	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1183	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/sehr groß	2.064	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1184	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/sehr groß	2.195	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1185	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/sehr groß	2.291	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1186	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/sehr groß	2.255	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1187	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/sehr groß	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1188	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1189	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.171	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1190	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.077	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL/AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
1191	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.119	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1192	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.365	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1193	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1194	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.285	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1195	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.058	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1196	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.347	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1197	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.402	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1198	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.082	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1199	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.005	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1200	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.424	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1201	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1202	18.10.2012	KA Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.260	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1203	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.331	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1204	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1205	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.165	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1206	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.086	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1207	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.346	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1208	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.090	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1209	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.186	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1210	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.113	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1211	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.328	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1212	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.172	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1213	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.131	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1214	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.138	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1215	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.400	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1216	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.109	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1217	18.10.2012	KA Soers Ablauf	violett/mittelgroß	2.333	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1683	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.267	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1684	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.254	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1685	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.164	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1686	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.160	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1687	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1688	05.03.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.076	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
1689	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.172	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1690	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.046	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1691	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1692	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.196	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1693	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1694	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1695	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.367	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1696	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.244	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1697	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.207	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1698	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.183	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1699	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.362	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1700	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.431	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1701	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.022	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1702	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.281	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1703	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.033	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1704	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.381	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1705	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.313	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1706	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.151	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1707	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.387	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1708	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.282	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1709	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1710	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.003	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1711	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.232	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1712	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1713	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.296	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1714	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.252	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1715	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.265	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1716	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.333	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1717	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.241	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1718	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.213	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1719	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.369	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1720	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.384	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1721	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.011	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1722	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.150	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1723	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.216	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1724	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.164	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1725	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.211	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1726	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.222	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1727	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.015	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1728	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.205	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1729	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.184	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1730	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.240	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1731	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.014	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1732	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.329	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1733	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.216	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1734	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.058	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1735	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.033	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1736	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.082	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1737	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.294	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1738	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.100	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1739	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.213	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1740	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.212	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1741	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.338	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1742	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1743	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.270	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1744	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.248	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1745	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.283	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1746	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1747	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.002	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1748	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1749	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.191	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1750	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.211	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1751	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
1752	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.204	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1753	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.214	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1754	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.054	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1755	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				

1756	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.141	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1757	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.009	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1758	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.310	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1759	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.039	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1760	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.057	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1761	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/mittelgroß	2.198	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1762	05.03.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.263	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
1763	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.274	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1764	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.273	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1765	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.135	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1766	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.185	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1767	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.195	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1768	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.246	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1769	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.231	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1770	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1771	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.173	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		
1772	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.210	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1773	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.162	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1774	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.261	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1775	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.105	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1776	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.123	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
1777	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.230	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1778	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1779	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.084	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1780	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.168	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1781	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.246	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1782	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.026	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1783	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.308	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1784	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1785	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.245	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		

1786	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.226	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1787	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.002	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1788	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.230	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1789	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.083	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1790	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1791	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.165	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1792	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.041	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1793	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.104	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1794	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.238	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1795	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.011	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1796	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.199	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt
1797	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.347	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
1798	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.312	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1799	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.248	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1800	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.217	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1801	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.137	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1802	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.228	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1803	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1804	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.123	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1805	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.152	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1806	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	2.061	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
1807	05.03.2013	Kullen	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1808	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.224	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1809	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.067	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1810	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.229	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1811	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.301	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1812	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.263	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1813	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.271	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1814	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.244	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1815	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.312	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1816	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.370	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1817	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.349	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1818	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.177	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1819	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.314	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1820	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.161	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1821	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1822	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1823	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.371	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1824	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.303	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
1825	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.166	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1826	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.425	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1827	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.343	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1828	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.440	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1829	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.408	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1830	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.246	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1831	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.259	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
1832	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.402	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL u. Amp-C bestätigt
1833	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.291	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1834	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.258	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1835	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.350	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL u. Amp-C bestätigt
1836	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.333	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1837	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.318	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1838	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.284	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1839	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.269	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1840	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.250	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
1841	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.004	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1842	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.149	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1843	05.03.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.356	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1844	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.356	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1845	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.410	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL

1846	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.311	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1847	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.347	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1848	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.282	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1849	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.349	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1850	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1851	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.190	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1852	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.084	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1853	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.101	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1854	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1855	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.294	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1856	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.126	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1857	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.001	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1858	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.443	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1859	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.172	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1860	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.349	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1861	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.205	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1862	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.304	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1863	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
1864	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.441	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1865	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.223	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1866	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.222	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1867	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.297	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1868	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.255	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1869	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.207	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1870	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.344	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1871	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.025	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1872	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.221	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1873	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.148	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1874	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.308	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1875	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.347	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1876	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.349	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1877	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.364	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1878	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.169	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1879	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.287	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1880	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.234	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1881	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.349	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1882	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.151	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1883	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.139	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1884	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.215	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1885	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.177	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1886	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1887	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.180	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1888	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.271	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1889	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.188	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1890	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.238	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1891	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.220	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1892	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.211	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1893	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.311	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1894	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.106	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1895	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.174	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1896	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.414	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1897	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.228	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1898	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.404	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1899	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1900	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.366	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1901	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.363	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1902	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.301	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1903	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.193	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1904	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
1905	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.129	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

1906	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1907	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.184	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1908	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.362	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1909	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.257	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1910	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1911	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.363	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1912	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.455	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1913	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.358	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1914	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig					
1915	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.193	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1916	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.227	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1917	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.160	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1918	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.062	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1919	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.336	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1920	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.246	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1921	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.376	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1922	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.114	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1923	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.366	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1924	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.306	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1925	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.047	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1926	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.302	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1927	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.329	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1928	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.208	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1929	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.274	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1930	05.03.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.253	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1931	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1932	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1933	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1934	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.156	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	negativ
1935	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.027	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	negativ	negativ	negativ

1936	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.116	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		negativ	negativ
1937	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.002	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
1938	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.091	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>			
1939	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.022	<i>Acinetobacter</i>	<i>junii</i>			
1940	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1941	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.200	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>			
1942	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1943	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.123	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>			
1944	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.034	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1945	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.126	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1946	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1947	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.052	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1948	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.138	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1949	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.074	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1950	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.059	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1951	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.194	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1952	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.181	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>			
1953	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.018	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1954	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.005	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>			
1955	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.178	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>			
1957	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.070	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1958	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1959	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.215	<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>		negativ	negativ
1960	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1961	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.462	<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>		negativ	negativ
1962	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.397	<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>		negativ	negativ
1963	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.464	<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>		negativ	negativ
1964	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					
1965	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.078	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		negativ	negativ
1966	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig					

1967	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.234	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>		
1968	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	orange/mittelgroß	2.166	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
1969	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	unzuverlässig				
1970	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.212	<i>Acinetobacter</i>	<i>johnsonii</i>		
1971	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.123	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>		
1972	05.03.2013	Ka Soers Ablauf	violett/sehr klein	2.033	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>		
2381	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.093	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2382	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.265	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2383	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.337	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2384	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2385	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.249	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2386	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2387	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.331	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2388	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.164	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	ESBL/AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2389	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.358	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2390	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.024	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2391	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.102	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2392	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.283	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2393	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.443	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2394	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.455	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2395	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.372	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2396	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.435	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2397	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.246	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2398	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2399	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.366	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2400	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.380	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2401	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.435	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2402	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.454	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2403	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.423	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2404	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.369	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt

2405	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.313	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2406	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.411	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2407	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2408	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.380	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2409	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.422	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2410.1.	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.422	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2410.2.	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.335	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2411	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.355	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2412	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.283	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2413	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.384	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2414	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.345	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2415	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2416	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.169	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2417	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.361	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2418	27.08.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.391	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2419	27.08.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.378	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2420	27.08.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.285	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2421	27.08.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.277	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2422	27.08.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.393	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2423	27.08.2013	Klinikum Ablauf	violett/mittelgroß	2.165	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2424	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.353	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2425	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.477	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2426	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.399	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2427	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.240	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2428	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.398	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2429	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.327	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2430	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.248	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2431	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.243	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2432	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.372	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2433	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.298	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt

2434	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.271	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2435	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2436	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.408	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2437	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.398	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2438	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.377	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2439	27.08.2013	Klinikum Ablauf	orange/sehr groß	2.407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2440	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.385	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2441	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.267	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2442	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.367	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2443	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.338	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2444	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.117	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2445	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.182	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2446	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2447	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.193	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2448	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.263	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2449	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.317	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
2450	27.08.2013	Kullen	violett/klein	2.323	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2451	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.392	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2452	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.305	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2453	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.104	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2454	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.269	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2455	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2456	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.364	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2457	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2458	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.255	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2459	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.308	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2460	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.327	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2461	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.286	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ
2462	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.286	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2463	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.397	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

2464	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.282	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2465	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.130	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2466	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.201	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2467	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.390	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ
2468	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.315	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2469	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2470	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.312	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2471	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.326	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2472	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.357	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2473	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.369	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2474	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.280	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2475	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.386	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ
2476	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.259	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2477	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.362	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2478	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.226	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2479	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.280	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2480	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.023	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2481	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.179	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2482	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.217	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2483	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.295	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2484	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.212	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2485	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.352	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2486	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.425	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2487	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.304	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2488	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.348	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2489	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.323	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2490	27.08.2013	Kullen	violett/mittelgroß	2.357	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2491	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.137	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2492	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.091	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
2493	27.08.2013	Kullen	orange/sehr groß	2.320	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

2494	27.08.2013	Kullen	violett/klein	2.112	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2495	27.08.2013	Kullen	violett/klein	2.216	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2496	27.08.2013	Kullen	violett/klein	2.090	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2497	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.264	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2498	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.138	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2499	27.08.2013	Kullen	orange/mittelgroß	2.177	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
2500	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.238	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2501	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.033	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2502	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2503	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.302	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2504	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.359	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2505	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.163	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2506	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.245	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2507	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.453	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2508	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.089	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2509	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.214	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2510	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.259	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2511	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.239	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2512	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.319	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2513	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2514	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.346	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2515	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.317	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2516	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				negativ
2517	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/sehr groß	2.243	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	
2518	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.252	<i>Lactococcus</i>	<i>garviae</i>		
2519	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.470	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2520	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.105	<i>Enterococcus</i>	<i>hirae</i>		
2521	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.473	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2522	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.448	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2523	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	unzuverlässig				

2524	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.305	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2525	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.241	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2526	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.189	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2527	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.217	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2528	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.402	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2529	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.000	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
2530	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.377	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2531	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.273	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2532	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.352	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2533	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.216	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt
2534	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.320	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2535	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.109	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2536	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.238	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2537	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.301	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
2538	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.090	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2539	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.288	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2540	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.099	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2541	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.234	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2542	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.231	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2543	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.258	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2544	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.295	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2545	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.420	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2546	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.261	<i>Lactococcus</i>	<i>garviae</i>		
2547	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/klein	2.413	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
2548	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.254	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	AMP-C bestätigt
2549	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.074	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt
2550	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.041	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2551	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.149	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt
2552	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.142	<i>Enterobacter</i>	<i>kobei</i>	negativ	negativ
2553	27.08.2013	KA Soers Zulauf	violett/mittelgroß	2.044	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt

2554	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.353	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt
2555	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.302	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2556	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.348	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2557	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.359	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2558	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.085	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2559	27.08.2013	KA Soers Zulauf	orange/mittelgroß	2.185	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2560	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	unzuverlässig				
2561	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.371	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2562	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.039	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2563	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.462	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2564	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.336	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2565	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.193	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2566	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.400	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2567	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2568	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2569	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/mittelgroß	2.430	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2570	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/mittelgroß	2.396	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2571	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/mittelgroß	2.380	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2572	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.258	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2573	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.275	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2574	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.290	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2575	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.267	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2576	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.185	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2577.1.	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.164	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2577.2.	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.226	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2578	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.465	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2579	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.309	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2580	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/mittelgroß	2.326	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2581	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.282	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2582	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.157	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

2583	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.365	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2584	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.338	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2585	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.106	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2586	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.422	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2587	27.08.2013	KA Soers Abauf	violett/klein	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
2588	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.241	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
2589	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.350	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2590	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.427	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2591	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.295	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2592	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.130	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2593	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.297	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
2594	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.361	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
2595	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.273	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2596	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.379	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2597	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.278	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2598	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.118	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2599	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.412	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2600	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	unzuverlässig				
2601	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.317	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2602	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.301	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2603	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.383	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2604	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.164	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2605	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.334	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2606	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.317	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2607	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.172	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2608	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.339	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2609	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.140	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2610	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.127	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2611	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.238	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2612	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.134	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

2613	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.327	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2614	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.350	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2615	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.336	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
2616	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	unzuverlässig				
2617	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/sehr groß	2.292	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
2618	27.08.2013	KA Soers Abauf	orange/mittelgroß	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
3276	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.527	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3277	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.455	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3278	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.559	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3279	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.484	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3280	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.354	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3281	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.470	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3282	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.277	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3283	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.584	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3284	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.458	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3285	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.526	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3286	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.343	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3287	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.581	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3288	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.333	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3289	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.392	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3290	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	unzuverlässig				
3291	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.472	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3292	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	unzuverlässig				
3293	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.383	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3294	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.381	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3295	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.381	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3296	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.181	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
3297	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3298	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.473	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3299	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.577	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

3300	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.504	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3301	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.534	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3302	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.531	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3303	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.342	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3304	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.354	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AMP-C bestätigt
3305	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.312	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3306	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.451	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3307	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.210	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3308	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.402	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3309	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.585	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3310	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.397	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3311	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.390	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3312	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.429	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3313	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.550	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3314	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.471	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	AMP-C bestätigt
3315	25.03.2014	KA Soers Zulauf	orange KBE	2.383	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3316	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.237	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3317	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.469	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3318	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.502	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3319	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.522	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3320	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.596	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3321	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.581	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3322	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.519	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3323	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.454	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3324	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.598	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3325	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.573	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3326	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.459	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3327	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.366	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3328	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.457	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3329	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.414	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

3330	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.361	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3331	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.447	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3332	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.376	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3333	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.534	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3334	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.459	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3335	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.404	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3336	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.454	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3337	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.454	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3338	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.319	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3339	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.416	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3340	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.357	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3341	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.265	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3342	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.522	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3343	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.412	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3344	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.316	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3345	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3346	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.587	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3347	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.426	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3348	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.354	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3349	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.530	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3350	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	unzuverlässig				
3351	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.376	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3352	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.540	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3353	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.333	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3354	25.03.2014	KA Soers Ablauf	orange KBE	2.510	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3355	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange/violette KBE	2.247	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
3356	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3357	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.343	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3358	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.194	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>		
3359	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.302	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

3360	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.404	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3361	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.334	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3362	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.508	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3364	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.416	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3365	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.368	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3366	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.493	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3367	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.336	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3368	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.444	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
3369	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.504	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
3370	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.233	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3371	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.435	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3372	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.432	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3373	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.396	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3374	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.450	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3375	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.434	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3376	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.406	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3377	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.342	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3378	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.412	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3379	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.527	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3380	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.442	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3381	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.378	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3382	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.367	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3383	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.364	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3384	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3385	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.366	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3386	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.456	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3387	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3388	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.354	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3389	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.337	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
3390	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.445	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

3391	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.346	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3392	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.482	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>		
3393	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.227	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3394	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.447	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3395	25.03.2014	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2.416	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3396	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.464	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3397	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.339	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3398	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.337	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3399	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.375	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3400	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.318	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3401	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.412	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3402	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3403	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.204	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3404	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.327	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3405	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.511	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3406	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.431	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3407	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.400	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3408	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.433	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3409	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.487	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3410	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.362	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3411	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.410	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3412	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.419	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3413	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.376	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3414	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.393	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3415	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.509	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3416	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.251	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3417	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.444	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3418	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.474	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3419	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.378	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3420	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.439	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

3421	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.374	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3422	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3423	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.213	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3424	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.433	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3425	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.496	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3426	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.444	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3427	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.481	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3428	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.379	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3429	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.356	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3430	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.386	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3431	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.379	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
3432	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.346	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3433	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.426	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3434	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.432	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3435	25.03.2014	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2.421	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3533	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.382	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3534	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.406	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3535	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.494	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3536	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.456	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3537	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.519	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3538	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.456	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3539	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.576	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3540	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.510	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	ESBL u. Amp-C bestätigt
3541	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.513	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3542	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.520	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3543	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.499	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3544	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.508	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3545	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.476	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3546	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.217	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3547	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL

3548	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2,307	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3549	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2,311	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3550	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2,491	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3551	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2,478	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3552	21.04.2015	Klinikum Ablauf	orange KBE	2,452	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3553	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,238	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3554	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,328	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3555	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,252	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3556	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,342	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3557	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,398	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3558	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,121	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3559	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,284	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3560	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,3	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3561	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,346	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3562	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,339	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3563	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,344	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3564	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,334	<i>Enterobacter</i>	<i>ludwigii</i>	negativ	negativ
3565	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,260	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3566	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,220	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3567	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,244	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3568	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,227	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3569	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,284	<i>Enterobacter</i>	<i>ludwigii</i>	negativ	negativ
3570	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,299	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3571	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,326	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3572	21.04.2015	Kullen	orange KBE	2,256	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3573	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,455	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3574	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,540	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3575	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,453	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3576	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,410	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3577	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,268	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

3578	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,463	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3579	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,447	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3580	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,471	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3581	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,136	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3582	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,375	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3583	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,305	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3584	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,465	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	negativ
3585	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,390	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3586	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,421	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
3587	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,338	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3588	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3589	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,409	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL
3590	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,388	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
3591	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,346	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ
3592	21.04.2015	KA Soers Zulauf	orange KBE	2,347	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3593	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	2,507	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3594	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	2,382	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3595	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	2,394	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3596	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	2,448	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3597	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	2,455	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3598	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	2,385	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3599	21.04.2015	KA Soers Ablauf	orange KBE	1,869	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3600	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,436	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3601	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,279	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3602	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,344	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3603	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,442	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3604	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,459	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3605	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,382	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3606	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,393	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3607	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,343	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL

3608	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,333	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL
3609	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,304	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3610	21.04.2015	KA Horbach Zulauf	orange KBE	2,379	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3611	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,588	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3612	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3613	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,338	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3614	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,374	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3615	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,459	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3616	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,392	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3617	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3618	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,461	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3619	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,388	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3620	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,354	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3621	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,526	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3622	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,470	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3623	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,336	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3624	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,376	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3625	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,354	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3626	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3627	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,437	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ
3628	21.04.2015	KA Horbach Ablauf	orange KBE	2,272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ

Tabelle 9-13 Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom chromID™ ESBL-Agar

Nr.	Datum	Herkunft	Morphol.	MALDI	Identifizierung	Agardiff.	Mikrodi- tion	Array
103	10.07.2012	Klinikum	violett	2.366	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
104	10.07.2012	Klinikum	violett	2.381	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
105	10.07.2012	Klinikum	violett	2.385	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
106	10.07.2012	Klinikum	violett	2.525	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
107	10.07.2012	Klinikum	violett	2.446	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all

108	10.07.2012	Klinikum	violett	2.371	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
109	10.07.2012	Klinikum	violett	2.488	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
110	10.07.2012	Klinikum	violett	2.495	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
111	10.07.2012	Klinikum	violett	2.416	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
112	10.07.2012	Klinikum	violett	2.513	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
113	10.07.2012	Klinikum	violett	2.514	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
114	10.07.2012	Klinikum	violett	2.457	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
115	10.07.2012	Klinikum	violett	2.469	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
116	10.07.2012	Klinikum	violett	2.472	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	negativ
117	10.07.2012	Klinikum	violett	2.443	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
118	10.07.2012	Klinikum	violett	2.454	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
119	10.07.2012	Klinikum	violett	2.389	<i>Escherichia coli</i>	ESBL AmpC	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
120	10.07.2012	Klinikum	violett	2.465	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
121	10.07.2012	Klinikum	violett	2.398	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
122	10.07.2012	Klinikum	violett	2.478	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
123	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.431	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
124	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.500	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
125	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.479	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
126	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.372	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
127	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.386	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
128	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.430	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
129	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.385	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
130	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.500	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
131	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.393	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
132	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.372	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
133	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.418	<i>Acinetobacter baumannii</i>			CTX-M1 / TEM_all
134	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.401	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
135	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.288	<i>Acinetobacter baumannii</i>			CTX-M1 / TEM_all
136	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.418	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
137	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.407	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all

138	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.300	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
139	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.395	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>				
140	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.297	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>				
141	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.462	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	
142	10.07.2012	KA Soers Zu	violett	2.374	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
143	10.07.2012	Klinikum	violett	2.501	<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>				
144	10.07.2012	Klinikum	violett	2.380	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
145	10.07.2012	Klinikum	violett	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	
146	10.07.2012	Klinikum	violett	2.430	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
147	10.07.2012	Klinikum	violett	2.418	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	
148	10.07.2012	Klinikum	violett	2.412	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
149	10.07.2012	Klinikum	violett	2.365	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	
150	10.07.2012	Klinikum	violett	2.332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
151	10.07.2012	Klinikum	violett	2.260	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>		ESBL	ESBL	
152	10.07.2012	Klinikum	grün	2.010	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	
153	10.07.2012	Klinikum	grün	2.326	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	
154	10.07.2012	Klinikum	grün	2.316	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>		ESBL		
155	10.07.2012	Klinikum	grün	2.233	<i>Sphingobact.</i>	<i>multivorum</i>				
156	10.07.2012	Klinikum	grün	2.134	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	
157	10.07.2012	Klinikum	grün	2.039	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>		ESBL	ESBL	
158	10.07.2012	Klinikum	grün	2.083	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>		AmpC	AmpC	
159	10.07.2012	Klinikum	grün	2.291	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	
160	10.07.2012	Klinikum	grün	2.300	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	
161	10.07.2012	Klinikum	grün	2.119	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	
162	10.07.2012	Klinikum	grün	2.414	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
163	10.07.2012	Klinikum	grün	2.447	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>		ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
164	10.07.2012	Klinikum	grün	2.355	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>		ESBL	ESBL	
165	10.07.2012	Klinikum	grün	2.380	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>				
166	10.07.2012	Klinikum	grün	2.274	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>		negativ	negativ	
167	10.07.2012	Klinikum	grün	2.271	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>		AmpC	AmpC	

168	10.07.2012	Klinikum	grün	2.384	<i>Klebsiella</i>	<i>peumoniae</i>	ESBL	ESBL	
169	10.07.2012	Klinikum	grün	2.369	<i>Klebsiella</i>	<i>peumoniae</i>	ESBL	ESBL	
170	10.07.2012	Klinikum	grün	2.194	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	AmpC	AmpC	
171	10.07.2012	Klinikum	grün	2.470	<i>Klebsiella</i>	<i>peumoniae</i>	negativ	negativ	
172	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.251	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
173	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.101	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
174	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.003	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
175	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.228	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
176	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.154	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
177	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.159	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
178	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	1.998	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
179	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.022	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
180	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.115	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
181	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.106	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
182	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.155	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
183	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.067	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
184	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.422	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
185	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.410	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
186	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.424	<i>Klebsiella</i>	<i>peumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
187	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.433	<i>Klebsiella</i>	<i>peumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
188	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.401	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
189	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.424	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
190	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.135	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
191	10.07.2012	KA Soers Zu	grün	2.398	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
192	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.013	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
193	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.168	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
194	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	1.999	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
195	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	1.955	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
196	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.121	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
197	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.096	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			

198	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.164	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
199	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.004	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
200	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.115	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
201	10.07.2012	KA Soers Ab	grün	2.019	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
604	18.10.2012	Klinikum	violett	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
605	18.10.2012	Klinikum	violett	2.130	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
606	18.10.2012	Klinikum	violett	2.368	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
607	18.10.2012	Klinikum	violett	2.130	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
608	18.10.2012	Klinikum	violett	2.301	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
609	18.10.2012	Klinikum	violett	2.308	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
610	18.10.2012	Klinikum	violett	2.165	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
611	18.10.2012	Klinikum	violett	2.220	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
612	18.10.2012	Klinikum	violett	2.317	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
613	18.10.2012	Klinikum	violett	2.391	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
614	18.10.2012	Klinikum	violett	2.404	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
615	18.10.2012	Klinikum	violett	2.305	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
616	18.10.2012	Klinikum	violett	2.318	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
617	18.10.2012	Klinikum	violett	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	undetermined
618	18.10.2012	Klinikum	violett	2.013	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
619	18.10.2012	Klinikum	violett	Unzuv.					
620	18.10.2012	Klinikum	violett	2.126	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
621	18.10.2012	Klinikum	violett	2.001	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
622	18.10.2012	Klinikum	violett	Unzuv.					
623	18.10.2012	Klinikum	violett	2.228	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
624	18.10.2012	Klinikum	violett	2.098	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
625	18.10.2012	Klinikum	violett	2.362	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
626	18.10.2012	Klinikum	violett	2.107	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
627	18.10.2012	Klinikum	violett	2.212	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
628	18.10.2012	Klinikum	violett	2.225	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
629	18.10.2012	Klinikum	violett	Unzuv.					

630	18.10.2012	Klinikum	violett	2.228	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
631	18.10.2012	Klinikum	violett	2.300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
632	18.10.2012	Klinikum	violett	2.289	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
633	18.10.2012	Klinikum	violett	Unzuv.				
634	18.10.2012	Klinikum	violett	2.215	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
635	18.10.2012	Klinikum	violett	Unzuv.				
636	18.10.2012	Klinikum	violett	2.280	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
637	18.10.2012	Kullen	violett	2.389	<i>Escherichia coli</i>	ESBL AmpC		
638	18.10.2012	Kullen	violett	2.285	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
639	18.10.2012	Kullen	violett	2.341	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
640	18.10.2012	Kullen	violett	2.253	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
641	18.10.2012	Kullen	violett	2.111	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
642	18.10.2012	Kullen	violett	2.004	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
643	18.10.2012	Kullen	violett	2.058	<i>Escherichia coli</i>	ESBL AmpC		
644	18.10.2012	Kullen	violett	2.240	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
645	18.10.2012	Kullen	violett	2.295	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
646	18.10.2012	Kullen	violett	2.316	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
647	18.10.2012	Kullen	violett	2.360	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
648	18.10.2012	Kullen	violett	Unzuv.				
649	18.10.2012	Kullen	violett	2.369	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
650	18.10.2012	Kullen	violett	2.252	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
651	18.10.2012	Kullen	violett	2.252	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
652	18.10.2012	Kullen	violett	Unzuv.				
653	18.10.2012	Kullen	violett	2.134	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
654	18.10.2012	Kullen	violett	2.231	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
655	18.10.2012	Kullen	violett	2.171	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
656	18.10.2012	Kullen	violett	2.353	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
657	18.10.2012	Kullen	violett	2.197	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
658	18.10.2012	Kullen	violett	2.353	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
659	18.10.2012	Kullen	violett	2.391	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	

660	18.10.2012	Kullen	violett	2.216	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
661	18.10.2012	Kullen	violett	2.223	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
662	18.10.2012	Kullen	violett	2.233	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
663	18.10.2012	Kullen	violett	2.219	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
664	18.10.2012	Kullen	violett	2.253	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
665	18.10.2012	Kullen	violett	Unzuv.				
666	18.10.2012	Kullen	violett	Unzuv.				
667	18.10.2012	Kullen	violett	2.394	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
668	18.10.2012	Kullen	violett	2.244	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
669	18.10.2012	Kullen	violett	2.360	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL
670	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.160	<i>Escherichia coli</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
671	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.432	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
672	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.406	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
673	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.012	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
674	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.183	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
675	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.				
676	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.230	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
677	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.417	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
678	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.345	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
679	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.				
680	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.333	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	negativ
681	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.252	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
682	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.337	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
683	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.249	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
684	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.				
685	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.277	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
686	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.426	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
687	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.290	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
688	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.404	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL	
689	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.237	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	

690	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.157	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
691	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
692	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
693	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.383	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
694	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
695	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
696	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
697	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
698	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
699	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.437	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL		
700	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.324	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
701	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.378	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
702	18.10.2012	KA Soers Zu	violett	2.182	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
703	18.10.2012	Klinikum	grün	2.142	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
704	18.10.2012	Klinikum	grün	Unzuv.					
705	18.10.2012	Klinikum	grün	2.031	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
706	18.10.2012	Klinikum	grün	2.181	<i>Serratia</i>	<i>ureilytica</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
707	18.10.2012	Klinikum	grün	2.317	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
708	18.10.2012	Klinikum	grün	2.266	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
709	18.10.2012	Klinikum	grün	2.098	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
710	18.10.2012	Klinikum	grün	2.012	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
711	18.10.2012	Klinikum	grün	2.179	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>			
712	18.10.2012	Klinikum	grün	Unzuv.					
713	18.10.2012	Klinikum	grün	2.330	<i>Raoultella</i>	<i>ornithinolyt.</i>			
714	18.10.2012	Klinikum	grün	2.112	<i>Enterobacter</i>	<i>kobei</i>	ESBL	ESBL	
715	18.10.2012	Klinikum	grün	2.191	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
716	18.10.2012	Klinikum	grün	2.157	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
717	18.10.2012	Klinikum	grün	2.345	<i>Citrobacter</i>	<i>braakii</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
718	18.10.2012	Klinikum	grün	2.123	<i>Serratia</i>	<i>ureilytica</i>			
719	18.10.2012	Klinikum	grün	2.193	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			

720	18.10.2012	Klinikum	grün	2.214	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>	ESBL		
721	18.10.2012	Klinikum	grün	2.085	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
722	18.10.2012	Klinikum	grün	2.083	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
723	18.10.2012	Klinikum	grün	2.459	<i>Raoultella</i>	<i>ornithinolyt.</i>	ESBL	ESBL	
724	18.10.2012	Klinikum	grün	2.229	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
725	18.10.2012	Klinikum	grün	Unzuv.					
726	18.10.2012	Klinikum	grün	2.062	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
727	18.10.2012	Kullen	grün	2.025	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
728	18.10.2012	Kullen	grün	Unzuv.					
729	18.10.2012	Kullen	grün	2.001	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
730	18.10.2012	Kullen	grün	Unzuv.					
731	18.10.2012	Kullen	grün	2.150	<i>Stenotrophom.</i>	<i>acidaminiphi.</i>			
732	18.10.2012	Kullen	grün	2.119	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
733	18.10.2012	Kullen	grün	2.157	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
734	18.10.2012	Kullen	grün	2.032	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
735	18.10.2012	Kullen	grün	2.131	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
736	18.10.2012	Kullen	grün	Unzuv.					
737	18.10.2012	Kullen	grün	2.053	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
738	18.10.2012	Kullen	grün	2.102	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
739	18.10.2012	Kullen	grün	2.107	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
740	18.10.2012	Kullen	grün	2.038	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
741	18.10.2012	Kullen	grün	2.015	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
742	18.10.2012	Kullen	grün	2.030	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
743	18.10.2012	Kullen	grün	2.028	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	ESBL	ESBL	
744	18.10.2012	Kullen	grün	2.135	<i>Stenotrophom.</i>	<i>maltophilia</i>			
745	18.10.2012	Kullen	grün	2.185	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
746	18.10.2012	Kullen	grün	Unzuv.					
747	18.10.2012	Kullen	grün	Unzuv.					
748	18.10.2012	Kullen	grün	2.218	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
749	18.10.2012	Kullen	grün	2.215	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	

750	18.10.2012	Kullen	grün	Unzuv.						
751	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
752	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
753	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.042	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>				
754	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.030	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>				
755	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
756	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
757	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
758	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.229	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>				
759	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.004	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>				
760	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
761	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.029	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>				
762	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.070	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>				
763	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.032	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>				
764	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
765	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
766	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
767	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
768	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
769	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
770	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
771	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.048	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>				
772	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.346	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL		
773	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	Unzuv.						
774	18.10.2012	KA Soers Zu	grün	2.018	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL		
775	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.195	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>				
776	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.085	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>				
777	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.193	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	negativ		
778	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.144	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>				
779	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.190	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>				

780	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.109	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
781	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.082	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
782	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.146	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
783	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.112	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
784	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.108	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
785	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.167	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
786	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.024	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
787	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.043	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
788	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.006	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
789	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	Unzuv.					
790	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.176	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
791	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.149	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
792	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.012	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
793	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.060	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
794	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.044	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
795	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.044	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
796	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.179	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
797	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.280	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
798	18.10.2012	KA Soers Ab	grün	2.023	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
1485	05.03.2013	Klinikum	violett	2.285	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1486	05.03.2013	Klinikum	violett	2.381	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1487	05.03.2013	Klinikum	violett	2.225	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1488	05.03.2013	Klinikum	violett	2.217	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1489	05.03.2013	Klinikum	violett	2.275	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1490	05.03.2013	Klinikum	violett	2.364	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1491	05.03.2013	Klinikum	violett	2.306	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1492	05.03.2013	Klinikum	violett	2.269	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	CTX-M9
1493	05.03.2013	Klinikum	violett	2.266	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	CTX-M9
1494	05.03.2013	Klinikum	violett	2.364	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	CTX-M1 und CTX-M9 / TEM_all
1495	05.03.2013	Klinikum	violett	2.318	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M9

1496	05.03.2013	Klinikum	violett	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1497	05.03.2013	Klinikum	violett	2.252	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1498	05.03.2013	Klinikum	violett	2.279	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1499	05.03.2013	Klinikum	violett	2.232	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1500	05.03.2013	Klinikum	violett	2.251	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1501	05.03.2013	Klinikum	violett	2.248	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1502	05.03.2013	Klinikum	violett	2.305	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1503	05.03.2013	Klinikum	violett	2.129	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1504	05.03.2013	Klinikum	violett	2.276	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1505	05.03.2013	Klinikum	violett	2.285	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1506	05.03.2013	Klinikum	violett	2.373	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1507	05.03.2013	Klinikum	violett	2.375	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1508	05.03.2013	Klinikum	violett	2.203	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1509	05.03.2013	Klinikum	violett	2.228	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1510	05.03.2013	Klinikum	violett	2.399	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1511	05.03.2013	Klinikum	violett	2.262	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1512	05.03.2013	Klinikum	violett	2.261	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1513	05.03.2013	Klinikum	violett	2.274	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1514	05.03.2013	Klinikum	violett	2.253	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1515	05.03.2013	Klinikum	violett	2.282	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1516	05.03.2013	Klinikum	violett	2.186	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1517	05.03.2013	Klinikum	violett	2.217	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1518	05.03.2013	Kullen	violett	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1519	05.03.2013	Kullen	violett	2.171	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1520	05.03.2013	Kullen	violett	Unzuv.					
1521	05.03.2013	Kullen	violett	2.255	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1522	05.03.2013	Kullen	violett	2.001	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1523	05.03.2013	Kullen	violett	2.145	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1524	05.03.2013	Kullen	violett	2.311	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
1525	05.03.2013	Kullen	violett	2.286	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all

1526	05.03.2013	Kullen	violett	2.426	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	undetermined
1527	05.03.2013	Kullen	violett	2.337	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M 9
1528	05.03.2013	Kullen	violett	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1529	05.03.2013	Kullen	violett	2.232	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1530	05.03.2013	Kullen	violett	2.313	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1531	05.03.2013	Kullen	violett	2.186	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1532	05.03.2013	Kullen	violett	2.171	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1533	05.03.2013	Kullen	violett	2.279	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1534	05.03.2013	Kullen	violett	2.237	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1535	05.03.2013	Kullen	violett	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1536	05.03.2013	Kullen	violett	2.226	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1537	05.03.2013	Kullen	violett	2.294	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1538	05.03.2013	Kullen	violett	Unzuv.					
1539	05.03.2013	Kullen	violett	2.235	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1540	05.03.2013	Kullen	violett	2.221	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1541	05.03.2013	Kullen	violett	2.122	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1542	05.03.2013	Kullen	violett	2.202	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1543	05.03.2013	Kullen	violett	2.289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1544	05.03.2013	Kullen	violett	2.312	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1545	05.03.2013	Kullen	violett	2.332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1546	05.03.2013	Kullen	violett	2.232	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1547	05.03.2013	Kullen	violett	2.155	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1548	05.03.2013	Kullen	violett	2.224	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1549	05.03.2013	Kullen	violett	2.289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1550	05.03.2013	Kullen	violett	2.002	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1551	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
1552	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
1553	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.308	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1554	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.130	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	Kontamin.	
1555	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.272	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	

1556	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.193	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	TEM_E204K / TEM_G238S
1557	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.424	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
1558	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.345	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M9 / TEM_all
1559	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.296	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
1560	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.046	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1561	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.477	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1562	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.246	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1563	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.267	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1564	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1565	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
1566	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.185	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1567	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.236	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1568	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.239	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1569	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1570	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.282	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1571	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.149	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1572	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.413	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1573	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.288	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1574	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.171	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1575	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.404	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1576	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.292	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1577	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1578	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.343	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1579	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.535	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1580	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.266	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1581	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.100	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1582	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.285	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1583	05.03.2013	KA Soers Zu	violett	2.361	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
1584	05.03.2013	Klinikum	grün	2.259	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
1585	05.03.2013	Klinikum	grün	2.325	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL	ESBL	

1586	05.03.2013	Klinikum	grün	2.062	<i>Citrobacter</i>	<i>amalonaticus</i>	ESBL	ESBL	
1587	05.03.2013	Klinikum	grün	2.155	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
1588	05.03.2013	Klinikum	grün	2.113	<i>Aeromonas</i>	<i>media</i>			
1589	05.03.2013	Klinikum	grün	2.044	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
1590	05.03.2013	Klinikum	grün	2.002	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1591	05.03.2013	Klinikum	grün	2.049	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
1592	05.03.2013	Klinikum	grün	2.380	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	ESBL	ESBL	
1593	05.03.2013	Klinikum	grün	2.275	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
1594	05.03.2013	Klinikum	grün	2.163	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
1595	05.03.2013	Klinikum	grün	Unzuv.					
1596	05.03.2013	Klinikum	grün	2.366	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1597	05.03.2013	Klinikum	grün	2.272	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
1598	05.03.2013	Klinikum	grün	2.234	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL	ESBL	
1599	05.03.2013	Kullen	grün	2.142	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1600	05.03.2013	Kullen	grün	2.220	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
1601	05.03.2013	Kullen	grün	2.173	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	AmpC	AmpC	
1602	05.03.2013	Kullen	grün	2.336	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1603	05.03.2013	Kullen	grün	2.304	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1604	05.03.2013	Kullen	grün	2.215	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1605	05.03.2013	Kullen	grün	2.271	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1606	05.03.2013	Kullen	grün	2.130	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1607	05.03.2013	Kullen	grün	2.153	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1608	05.03.2013	Kullen	grün	2.159	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1609	05.03.2013	Kullen	grün	2.129	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1610	05.03.2013	Kullen	grün	2.228	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1611	05.03.2013	Kullen	grün	2.064	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1612	05.03.2013	Kullen	grün	2.311	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1613	05.03.2013	Kullen	grün	2.092	<i>Enterobacter</i>	<i>kobei</i>	ESBL	ESBL	
1614	05.03.2013	Kullen	grün	2.073	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1615	05.03.2013	Kullen	grün	2.310	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	

1616	05.03.2013	Kullen	grün	2.236	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1617	05.03.2013	Kullen	grün	2.011	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
1618	05.03.2013	Kullen	grün	2.094	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
1619	05.03.2013	Kullen	grün	2.168	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1620	05.03.2013	Kullen	grün	2.003	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
1621	05.03.2013	Kullen	grün	2.273	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1622	05.03.2013	Kullen	grün	2.261	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1623	05.03.2013	Kullen	grün	2.244	<i>Raoultella</i>	<i>ornithinolyt.</i>	ESBL	ESBL	
1624	05.03.2013	Kullen	grün	2.239	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
1625	05.03.2013	Kullen	grün	2.244	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1626	05.03.2013	Kullen	grün	2.091	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	ESBL	ESBL	
1627	05.03.2013	Kullen	grün	2.252	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1628	05.03.2013	Kullen	grün	2.252	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1629	05.03.2013	Kullen	grün	2.033	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1630	05.03.2013	Kullen	grün	2.173	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1631	05.03.2013	Kullen	grün	2.011	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1632	05.03.2013	Kullen	grün	2.339	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1633	05.03.2013	Kullen	grün	2.047	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
1634	05.03.2013	Kullen	grün	2.299	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1635	05.03.2013	Kullen	grün	2.287	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1636	05.03.2013	Kullen	grün	2.293	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1637	05.03.2013	Kullen	grün	2.326	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1638	05.03.2013	Kullen	grün	2.353	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1639	05.03.2013	Kullen	grün	2.316	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1640	05.03.2013	Kullen	grün	2.172	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1641	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.011	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1642	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.004	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
1643	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.000	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
1644	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.003	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
1645	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.044	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			

1646	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.011	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>	ESBL		
1647	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.377	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1648	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.275	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1649	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.158	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1650	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.151	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1651	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.065	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1652	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.019	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1653	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.381	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1654	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.345	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1655	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.355	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1656	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.243	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1657	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.345	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1658	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.289	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1659	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.302	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL AmpC	
1660	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.272	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1661	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.213	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1662	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.137	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1663	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.064	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1664	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.260	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1665	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.043	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1666	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.286	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1667	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.146	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1668	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.137	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1669	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.195	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1670	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.155	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1671	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.145	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
1672	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.273	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1673	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.022	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1674	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.189	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1675	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.028	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	Kontaminat.		

1676	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.231	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1677	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.254	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1678	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.153	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	Kontaminat.		
1679	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.171	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1680	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.012	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
1681	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.359	<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>	ESBL	ESBL	
1682	05.03.2013	KA Soers Zu	grün	2.168	<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>	ESBL	ESBL	
2169	27.08.2013	Klinikum	violett	2.292	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2170	27.08.2013	Klinikum	violett	2.329	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2171	27.08.2013	Klinikum	violett	2.254	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2172	27.08.2013	Klinikum	violett	2.297	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2173	27.08.2013	Klinikum	violett	2.321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2174	27.08.2013	Klinikum	violett	2.271	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2175	27.08.2013	Klinikum	violett	2.252	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2176	27.08.2013	Klinikum	violett	2.278	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2177	27.08.2013	Klinikum	violett	2.329	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2178	27.08.2013	Klinikum	violett	2.351	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2179	27.08.2013	Klinikum	violett	2.358	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2180	27.08.2013	Klinikum	violett	2.386	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2181	27.08.2013	Klinikum	violett	2.373	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2182	27.08.2013	Klinikum	violett	2.368	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2183	27.08.2013	Klinikum	violett	2.262	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	ESBL	ESBL	Reaction not OK
2184	27.08.2013	Klinikum	violett	2.283	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	Reaction not OK
2185	27.08.2013	Klinikum	violett	2.293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2186	27.08.2013	Klinikum	violett	2.281	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2187	27.08.2013	Klinikum	violett	2.377	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2188	27.08.2013	Klinikum	violett	2.315	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2189	27.08.2013	Klinikum	violett	2.140	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2190	27.08.2013	Klinikum	violett	2.289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2191	27.08.2013	Klinikum	violett	2.460	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all

2192	27.08.2013	Klinikum	violett	2.345	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2193	27.08.2013	Klinikum	violett	2.309	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2194	27.08.2013	Klinikum	violett	2.398	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2195	27.08.2013	Klinikum	violett	2.277	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2196	27.08.2013	Klinikum	violett	2.258	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2197	27.08.2013	Klinikum	violett	2.298	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2198	27.08.2013	Klinikum	violett	2.328	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2199	27.08.2013	Kullen	violett	2.352	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2200	27.08.2013	Kullen	violett	2.335	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
2201	27.08.2013	Kullen	violett	2.360	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2202	27.08.2013	Kullen	violett	2.107	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2203	27.08.2013	Kullen	violett	2.314	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2204	27.08.2013	Kullen	violett	2.361	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2205	27.08.2013	Kullen	violett	2.258	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2206	27.08.2013	Kullen	violett	2.330	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
2207	27.08.2013	Kullen	violett	2.258	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2208	27.08.2013	Kullen	violett	2.324	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2209	27.08.2013	Kullen	violett	2.154	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2210	27.08.2013	Kullen	violett	2.337	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2211	27.08.2013	Kullen	violett	2.317	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2212	27.08.2013	Kullen	violett	2.332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2213	27.08.2013	Kullen	violett	2.262	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2214	27.08.2013	Kullen	violett	2.184	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2215	27.08.2013	Kullen	violett	2.101	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2216	27.08.2013	Kullen	violett	2.230	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M9
2217	27.08.2013	Kullen	violett	2.297	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M9
2218	27.08.2013	Kullen	violett	2.110	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2219	27.08.2013	Kullen	violett	2.297	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2220	27.08.2013	Kullen	violett	2.230	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2221	27.08.2013	Kullen	violett	2.160	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	

2222	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.288	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2223	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.285	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2224	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.102	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2225	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.280	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2226	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.033	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2227	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.043	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2228	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.100	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	
2229	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.207	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2230	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
2231	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
2232	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.208	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2233	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.134	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
2234	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.122	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
2235	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
2236	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.222	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	TEM_all / SHV_all / SHV_G238S / SHV_E240K
2237	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.344	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL u. AmpC	ESBL AmpC	CTX-M1 / TEM_all
2238	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
2239	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.065	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2240	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	Unzuv.					
2241	27.08.2013	KA Soers Zu	violett	2.229	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1
2242	27.08.2013	KA Soers Ab	violett	2.441	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	
2243	27.08.2013	KA Soers Ab	violett	2.382	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	
2244	27.08.2013	KA Soers Ab	violett	2.402	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	negativ	
2245	27.08.2013	Klinikum	grün	2.287	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2246	27.08.2013	Klinikum	grün	2.485	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2247	27.08.2013	Klinikum	grün	2.340	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2248	27.08.2013	Klinikum	grün	2.375	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2249	27.08.2013	Klinikum	grün	2.198	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2250	27.08.2013	Klinikum	grün	2.386	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	

2251	27.08.2013	Klinikum	grün	2.382	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2252	27.08.2013	Klinikum	grün	2.401	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2253	27.08.2013	Klinikum	grün	2.447	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2254	27.08.2013	Klinikum	grün	2.391	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2255	27.08.2013	Klinikum	grün	2.444	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2256	27.08.2013	Klinikum	grün	2.196	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2257	27.08.2013	Klinikum	grün	2.337	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2258	27.08.2013	Klinikum	grün	2.336	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2259	27.08.2013	Klinikum	grün	2.314	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2260	27.08.2013	Klinikum	grün	2.380	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2261	27.08.2013	Klinikum	grün	2.338	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2262	27.08.2013	Klinikum	grün	2.471	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2263	27.08.2013	Klinikum	grün	2.286	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2264	27.08.2013	Klinikum	grün	2.130	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2265	27.08.2013	Klinikum	grün	2.129	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
2266	27.08.2013	Klinikum	grün	2.327	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2267	27.08.2013	Klinikum	grün	2.384	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2268	27.08.2013	Klinikum	grün	2.415	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2269	27.08.2013	Klinikum	grün	2.004	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
2270	27.08.2013	Klinikum	grün	2.364	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2271	27.08.2013	Klinikum	grün	2.253	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2272	27.08.2013	Klinikum	grün	2.328	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2273	27.08.2013	Klinikum	grün	2.425	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2274	27.08.2013	Klinikum	grün	2.328	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2275	27.08.2013	Klinikum	grün	2.242	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2276	27.08.2013	Klinikum	grün	2.100	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2277	27.08.2013	Klinikum	grün	2.295	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2278	27.08.2013	Klinikum	grün	2.461	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2279	27.08.2013	Klinikum	grün	2.022	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
2280	27.08.2013	Klinikum	grün	2.257	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	

2282	27.08.2013	Klinikum	grün	2.105	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
2283	27.08.2013	Klinikum	grün	2.314	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL	ESBL	
2284	27.08.2013	Klinikum	grün	2.179	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	negativ	
2285	27.08.2013	Klinikum	grün	2.285	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	negativ	
2286	27.08.2013	Klinikum	grün	2.170	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	negativ	
2287	27.08.2013	Klinikum	grün	2.209	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL	ESBL	
2288	27.08.2013	Klinikum	grün	2.317	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2289	27.08.2013	Klinikum	grün	2.125	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	
2290	27.08.2013	Klinikum	grün	2.033	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2291	27.08.2013	Klinikum	grün	2.196	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	ESBL		
2292	27.08.2013	Klinikum	grün	2.428	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2293	27.08.2013	Klinikum	grün	2.080	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	negativ	
2294	27.08.2013	Klinikum	grün	2.212	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	negativ	
2295	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.145	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2296	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.136	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2297	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.339	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2298	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.062	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
2299	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.044	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
2300	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.201	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
2301	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.056	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
2302	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.173	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2303	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.241	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2304	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.060	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
2305	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.004	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
2306	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.219	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
2307	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.107	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2308	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.294	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2309	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.043	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
2310	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.151	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2311	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.027	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	

2312	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.041	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
2313	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.339	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2314	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.084	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2315	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.107	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
2316	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	2.394	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2317	27.08.2013	KA Soers Zu	grün	unzuw.					
2824	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.249	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2825	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.210	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i>	ESBL	ESBL	
2826	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.218	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2827	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.071	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2828	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.348	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2829	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.352	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2830	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.271	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	AmpC	AmpC	
2831	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.297	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2832	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.354	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2833	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.340	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2834	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.357	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i>	AmpC	AmpC	
2835	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.321	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i>	AmpC	AmpC	
2836	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.074	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2837	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.248	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i>	ESBL	ESBL	
2840	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.342	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2841	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.349	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2842	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.392	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2843	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.414	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2844	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.278	<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	ESBL	ESBL	
2845	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.402	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2846	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.304	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2847	25.03.2014	KA Soers Zu	grün	2.318	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2848	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.404	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2849	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.358	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	

2850	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.217	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2851	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.328	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2852	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.385	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2853	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.196	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2854	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.380	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2855	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.390	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2856	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.172	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
2857	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.301	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2858	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.376	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2859	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.339	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2860	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.548	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2861	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.357	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2862	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.302	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2863	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.426	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2864	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.292	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2865	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.375	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2866	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.255	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2867	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.280	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2868	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.418	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2869	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.339	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2870	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.328	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2871	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.261	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2872	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.353	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2873	25.03.2014	KA Horb. Zu	grün	2.287	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
2874	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.352	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2875	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.355	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2876	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.256	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2877	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.314	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2878	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.258	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	AmpC	AmpC	
2879	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.370	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	

2880	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.380	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2881	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.518	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2882	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2883	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.421	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2884	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.230	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2885	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.184	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2886	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.355	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2887	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.244	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2888	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.303	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2889	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.464	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2890	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.209	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2891	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.389	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2892	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.384	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2893	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.308	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	
2894	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.365	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2895	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.194	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2896	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.374	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2897	25.03.2014	KA Soers Zu	violett	2.469	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2898	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.303	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2899	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.447	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2900	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.300	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2901	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.171	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2902	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.208	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2903	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.296	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2904	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.314	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2905	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.356	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2906	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.359	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2907	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.216	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2908	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.247	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
2909	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.310	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	

2910	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.211	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2911.1	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.519	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2911.2	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.449	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2912	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.462	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2913	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.403	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>			ESBL	
2914	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	unzuv.						
2915	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	unzuv.						
2916	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.418	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2917	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.324	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2918	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.429	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2919	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.484	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2920	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.435	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2921	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.525	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2922	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.500	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
2923	25.03.2014	KA Horb. Zu	violett	2.461	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3484	21.04.2015	Klinikum	grün	2,375	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3485	21.04.2015	Klinikum	grün	2,358	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL AmpC	
3486	21.04.2015	Klinikum	grün	2,368	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3487	21.04.2015	Klinikum	grün	2,236	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3488	21.04.2015	Klinikum	grün	2,416	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3489	21.04.2015	Klinikum	grün	2,426	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3490	21.04.2015	Klinikum	violett	2,434	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL AmpC	ESBL AmpC	CTX-M9 / TEM_all
3491	21.04.2015	Klinikum	violett	2,496	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M9 / TEM_all
3492	21.04.2015	Klinikum	grün	2,456	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3493	21.04.2015	Klinikum	grün	2,399	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3494	21.04.2015	Klinikum	grün	2,465	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3495	21.04.2015	Klinikum	grün	2,435	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3496	21.04.2015	Klinikum	grün	2,417	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	

3524	21.04.2015	Kullen (AN)	violett	2,366	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3530	21.04.2015	Kullen (AN)	violett	2,407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	negativ
3531	21.04.2015	Kullen (AN)	violett	2,464	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL AmpC	
3532	21.04.2015	Kullen (AN)	violett	2,392	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3437	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,358	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3438	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,364	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3439	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,382	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3440	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,462	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3441	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,503	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3442	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,402	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3443	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,427	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3444	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,313	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3445	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,440	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3446	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,405	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3447	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,334	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3448	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,459	<i>Raoultella</i>	<i>ornithinolytica</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M9 / TEM_all
3449	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,321	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3450	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,322	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3451	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,400	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3452	21.04.2015	KA Soers Zu	violett	2,439	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3467	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,406	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3468	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,456	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3469	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,369	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3470	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,368	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3471	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,469	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3472	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,558	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3473	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,497	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	
3474	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,389	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	ESBL	

3503	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,453	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_240E
3504	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,426	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3505	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,411	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3506	21.04.2015	KA Soers Zu	grün	2,392	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	
3453	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,424	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M9
3454	21.04.2015	KA Horb. Zu	grün	2,470	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3455	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,326	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3456	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,328	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3457	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,341	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3458	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,432	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3459	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,332	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3460	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,352	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3461	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,323	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3462	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,267	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3463	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,338	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
3464	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,334	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
3465	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,286	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
3466	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,289	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3475	21.04.2015	KA Horb. Zu	grün	2,439	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E
3476	21.04.2015	KA Horb. Zu	grün	2,445	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / SHV_238G / SHV_240E
3477	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,208	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M9
3478	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,293	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
3479	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,364	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	
3480	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,286	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all
3481	21.04.2015	KA Horb. Zu	grün	2,439	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1 / SHV_238G / SHV_240E
3482	21.04.2015	KA Horb. Zu	violett	2,342	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	ESBL	ESBL	CTX-M1

3483	21.04.2015	KA Horb. Zu	grün	2,498	Klebsiella	pneumoniae	ESBL	ESBL	CTX-M1 / TEM_all / SHV_238G / SHV_240E

Tabelle 9-14 Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom MacConkey-Agar mit Meropenem

Nr.	Datum	Probenort	Morphologie	MALDI	Identifizierung	Agardiff.	Mikrodilution	Array
66	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.222	Enterococcus	faecium		
67	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.255	Enterococcus	faecium		
68	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.308	Enterococcus	faecium		
69	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.282	Enterococcus	faecium		
70	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.503	Enterococcus	faecium		
71	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.303	Enterococcus	faecium		
72	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.509	Enterococcus	faecium		
73	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.153	Stenotroph.	maltophilia		
74	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.131	Enterococcus	faecium		
75	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.081	Enterococcus	faecium		
76	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.148	Stenotroph.	maltophilia		
77	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.354	Enterococcus	faecium		
78	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.290	Enterococcus	faecium		
79	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.309	Enterococcus	faecium		
80	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.262	Stenotroph.	maltophilia		
81	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.169	Enterococcus	faecium		
82	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.224	Enterococcus	faecium		
83	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.214	Enterococcus	faecium		
84 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.519	Enterococcus	faecium		
85 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.433	Enterococcus	faecium		
86 An	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.260	Stenotroph.	maltophilia		
87 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.013	Enterococcus	faecium		
88 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.003	Enterococcus	faecium		
89 An	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.238	Stenotroph.	maltophilia		
90 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.176	Enterococcus	faecium		

91 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.016	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
92 An	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.117	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
93 An	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.086	<i>Stenotroph.</i>	<i>maltophilia</i>			
94 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.134	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
95 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.436	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
96 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.369	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
97 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.374	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
98 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	1.995	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
99 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.344	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
100 An	10.07.2012	Klinikum	weiß / klein	2.197	<i>Stenotroph.</i>	<i>maltophilia</i>			
101 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.416	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
102 An	10.07.2012	Klinikum	violett / klein	2.414	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
560	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.083	<i>Elizabethkingia</i>	<i>miricola</i>			
561	18.10.2012	Klinikum	violett / klein	2.296	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
562	18.10.2012	Klinikum	violett / klein	2.444	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
563	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.151	<i>Stenotroph.</i>	<i>maltophilia</i>			
564	18.10.2012	Klinikum	violett / klein	2.419	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
565	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.056	<i>Stenotroph.</i>	<i>maltophilia</i>			
566	18.10.2012	Klinikum	violett / klein	2.431	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
567 An	18.10.2012	Klinikum	violett / klein	2.533	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
568 An	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.307	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
569 An	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.365	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)
570 An	18.10.2012	Klinikum	violett / klein	2.339	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
571 An	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.117	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)
572 An	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.346	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (CTX-M2)
573 An	18.10.2012	Klinikum	weiß / klein	2.356	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ	negativ	ESBL (CTX-M2)
574 An	18.10.2012	Kullen	violett / klein	2.346	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
575 An	18.10.2012	Kullen	violett / klein	2.388	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
576 An	18.10.2012	Kullen	violett / klein	2.293	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
577 An	18.10.2012	Kullen	violett / klein	2.339	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			

578 An	18.10.2012	Kullen	violett /klein	2.284	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
579 An	18.10.2012	Kullen	violett /klein	2.381	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
580 An	18.10.2012	Kullen	violett /klein	2.418	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
581 An	18.10.2012	Kullen	violett /klein	2.002	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
582 An	18.10.2012	Kullen	violett / groß	2.177	<i>Wautersiella</i>	<i>falsenii</i>				
583	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.320	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
584	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.351	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
585	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.168	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
586	18.10.2012	Soers Zu	weiß / klein	2.066	<i>Elizabethkingia</i>	<i>miricola</i>				
587	18.10.2012	Soers Zu	violett / groß	2.039	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
588	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.376	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
589	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	unzuv.						
590	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.131	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
591 An	18.10.2012	Soers Zu	violett / groß	2.008	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
592 An	18.10.2012	Soers Zu	violett / groß	2.176	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
593 An	18.10.2012	Soers Zu	violett / groß	2.247	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
594 An	18.10.2012	Soers Zu	violett / groß	2.170	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
595 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.380	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
596 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.125	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
597 An	18.10.2012	Soers Zu	violett / groß	2.058	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
598 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.318	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
599 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.134	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
600 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.071	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
601 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.289	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
602 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.380	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
603 An	18.10.2012	Soers Zu	violett /klein	2.318	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1424 An	05.03.2013	Klinikum	violett / klein	2.138	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1425 An	05.03.2013	Klinikum	weiß / klein	2.073	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)	
1426 An	05.03.2013	Klinikum	weiß / klein	unzuv.						
1427 An	05.03.2013	Klinikum	weiß / klein	unzuv.						

1428 An	05.03.2013	Klinikum	weiß / klein	2.033	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)
1429 An	05.03.2013	Klinikum	weiß / klein	2.106	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)
1430 An	05.03.2013	Klinikum	violett / klein	unzuv.					
1431 An	05.03.2013	Klinikum	violett / klein	unzuv.					
1432 An	05.03.2013	Klinikum	violett / klein	unzuv.					
1433 An	05.03.2013	Klinikum	violett / klein	2.246	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1434 An	05.03.2013	Klinikum	violett / groß	2.316	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM/CTX-M1)
1435 An	05.03.2013	Klinikum	violett / groß	2.221	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	negativ	negativ
1436 An	05.03.2013	Klinikum	violett / groß	2.316	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM/CTX-M1)
1437 An	05.03.2013	Klinikum	violett / groß	unzuv.					
1438 An	05.03.2013	Klinikum	violett / klein	2.157	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1439 An	05.03.2013	Klinikum	violett / groß	2.308	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM/CTX-M1)
1440 An	05.03.2013	Klinikum	violett / groß	2.227	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	negativ	negativ
1441 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	unzuv.					
1442 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	unzuv.					
1443 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.238	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1444 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.360	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1445 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.300	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1446 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.253	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1447 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.184	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1448 An	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.319	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
1449 An	05.03.2013	Soers Zu	violett / groß	2.392	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM/CTX-M1)
1450 An	05.03.2013	Soers Zu	violett / groß	2.250	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM/CTX-M1)
1451 An	05.03.2013	Soers Zu	violett / groß	2.231	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (SHV/TEM/CTX-M1)
1452 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.022	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ	negativ	negativ
1453 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.191	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ	negativ	negativ

1454 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	unzuv.		<i>baumannii</i>	MBL		MBL	NDM-1
1455 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.114	<i>Acinetobacter</i>				MBL	
1456 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.037	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)
1457 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.277	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ (OXA?)	negativ	negativ	OXA-48 ESBL (SHV/TEM)
1458 An	05.03.2013	Soers Zu	violett / groß	2.213	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	MBL	NDM-1
1459 An	05.03.2013	Soers Zu	violett / groß	2.358	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	MBL	NDM-1
1460	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.235	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1461	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.472	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1462	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.290	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1463	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.274	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1464	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	unzuv.						
1465	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	unzuv.						
1466	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	unzuv.						
1467	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	2.051	<i>Cupriavidus</i>	<i>pauculus</i>				
1468	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	unzuv.						
1469	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	2.002	<i>Cupriavidus</i>	<i>pauculus</i>				
1470	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.187	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1471	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.084	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1472	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.032	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1473	05.03.2013	Kullen	violett / klein	2.019	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1474	05.03.2013	Kullen	violett / klein	unzuv.						
1475	05.03.2013	Kullen	weiß / klein	2.369	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>				
1476 An	05.03.2013	Soers Zu	violett / groß	2.370	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	MBL	NDM-1
1477 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.304	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>				
1478 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.011	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	negativ	negativ	negativ	negativ
1479 An	05.03.2013	Soers Zu	weiß / klein	2.227	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1480	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.151	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1481	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.073	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1482	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.282	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>				
1483	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	unzuv.						

1484	05.03.2013	Soers Zu	violett / klein	2.353	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2318 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.231	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2319.1	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.408	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2319.2	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.312	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2320 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.512	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2321 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.330	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2322 An	27.08.2013	Klinikum	violett / groß	2.355	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2323 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.361	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2324 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	unzuv.					
2325 An	27.08.2013	Klinikum	violett / groß	2.318	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2326 An	27.08.2013	Klinikum	violett / groß	2.310	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2327 An	27.08.2013	Klinikum	violett / klein	2.550	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2328 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.322	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2329 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.390	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2330 An	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.377	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>	MBL	MBL	NDM-1
2331 An	27.08.2013	Klinikum	violett / groß	2.475	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	MBL	MBL	NDM-1
2332	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	unzuv.					
2333	27.08.2013	Klinikum	violett / klein	2.459	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2334	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2-245	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
2335	27.08.2013	Klinikum	violett / klein	2.565	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2336	27.08.2013	Klinikum	violett / klein	2.529	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2337	27.08.2013	Klinikum	violett / klein	2.388	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2338	27.08.2013	Klinikum	weiß / klein	2.141	<i>Stenotroph.</i>	<i>maltophilia</i>			
2339 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.497	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2340 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.130	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2341 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.225	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2342 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.499	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2343 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.461	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2344 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.253	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2345 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.442	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			

2346 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.505	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2347 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.431	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2348 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.493	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2349 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.252	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2350 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.252	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2351 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.180	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2352 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.280	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2353 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.289	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2354 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.195	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2355 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	unzuv.					
2356 An	27.08.2013	Kullen	violett / klein	2.306	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2357	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.495	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2358	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.435	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2359	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.442	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2360	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.448	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2361	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.377	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2362	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.484	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2363	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.412	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2364 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.393	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2365 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.201	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2366 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.103	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2367 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.400	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2368 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.164	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2369 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.044	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2370 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.330	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2371 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	unzuv.					
2372 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.069	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2373 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.327	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
2374 An	27.08.2013	Soers Zu	violett / klein	2.388	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3186 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.440	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)

3187 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.308	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3188 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.504	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3189 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.340	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	ESBL	ESBL (CTX-M2)
3190 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.379	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (TEM/CTX-M1)
3191 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.316	<i>Citrobacter</i>	<i>braakii</i>			
3192 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.391	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (TEM/CTX-M1)
3193 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.514	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3194 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.446	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3195 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.479	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3196 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.318	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	MBL	MBL	NDM-1 ESBL (TEM)
3197 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.211	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3198 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.215	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	MBL	MBL	NDM-1 ESBL (TEM)
3199 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.241	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>			
3200 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.360	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	MBL	MBL	NDM-1 ESBL (TEM)
3201 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.298	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>			
3202 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.499	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (TEM/CTX-M1)
3203 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.317	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3204 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.395	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	MBL	MBL	NDM-1 ESBL (TEM)
3205 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.176	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3206 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.405	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ (OXA?)	ESBL/TypD	OXA-48 ESBL (TEM/CTX-M1)
3207 An	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.309	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3229	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.003	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3230	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.541	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3231	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.214	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3232	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.057	<i>Enterococcus</i>	<i>raffiniosus</i>			
3233	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.438	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3234	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.514	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3235	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.525	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3236	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.465	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3237	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.160	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			

3238	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.461	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3239	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.446	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3240	25.03.2014	Soers Zu	violett / klein	2.588	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3208 An	25.03.2014	Horb. Zu	violett / klein	2.297	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3209 An	25.03.2014	Horb. Zu	violett / klein	2.124	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3210 An	25.03.2014	Horb. Zu	violett / klein	2.367	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3211 An	25.03.2014	Horb. Zu	violett / klein	2.365	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>			
3212 An	25.03.2014	Horb. Zu	violett / klein	2.307	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3213 An	25.03.2014	Horb. Zu	violett / klein	2.366	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	negativ	negativ
3214 An	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.089	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3215 An	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.157	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3216 An	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	unzuv.					
3217 An	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.125	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3218 An	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.176	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3219 An	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.038	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3220	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.218	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3221	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.085	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3222	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.273	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3223	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	unzuv.					
3224	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.120	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3225	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.096	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3226	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	unzuv.					
3227	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.029	<i>Aeromonas</i>	<i>jandaei</i>			
3228	25.03.2014	Horb. Zu	weiß / klein	2.231	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3773 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL	nicht getestet
3774 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,298	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL	nicht getestet
3775 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,322	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL	nicht getestet
3797 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,144	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	ESBL/TypD	nicht getestet
3798 An	21.04.2015	Klinikum	violett / groß	2,356	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	MBL/AmpC	nicht getestet
3799 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,146	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	ESBL/TypD	nicht getestet

3800 An	21.04.2015	Klinikum	violett / groß	2,293	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	MBL	nicht getestet
3801 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,017	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3802 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,104	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3821 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,069	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3822 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,187	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3823 An	21.04.2015	Klinikum	violett-mittel	2,116	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	negativ	ESBL/TypD	nicht getestet
3838 An	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,478	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3839 An	21.04.2015	Klinikum	violett / groß	2,395	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3840 An	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,375	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3841 An	21.04.2015	Klinikum	weiß / klein	2,409	<i>Acinetobacter</i>	<i>baumannii</i>			
3842	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,428	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3843	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,326	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3844	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,537	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3845	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,524	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3846	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,538	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3847	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,446	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3848	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,257	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3849	21.04.2015	Klinikum	violett / klein	2,421	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3779 An	21.04.2015	Kullen	weiß / klein	2,146	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3803 An	21.04.2015	Kullen	weiß / klein	2,113	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3804 An	21.04.2015	Kullen	weiß / klein	2,234	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3805 An	21.04.2015	Kullen	weiß / klein	2,252	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3806 An	21.04.2015	Kullen	weiß / klein	2,220	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3807 An	21.04.2015	Kullen	weiß / klein	2,334	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3780 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,325	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL	nicht getestet
3781 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,363	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	ESBL	nicht getestet
3782 An	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,433	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	negativ	MBL	nicht getestet
3783 An	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,384	<i>Citrobacter</i>	<i>braakii</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3784 An	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,385	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3785 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,404	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL	nicht getestet

3786 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,334	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	MBL	nicht getestet
3787 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,407	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL/ESBL	nicht getestet
3788 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,434	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	MBL	nicht getestet
3789 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,319	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	MBL/ESBL	nicht getestet
3790 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,444	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	negativ	MBL/ESBL	nicht getestet
3791 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,318	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	MBL	MBL	nicht getestet
3809 An	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,375	<i>Citrobacter</i>	<i>braakii</i>	negativ	TypD	nicht getestet
3810 An	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,353	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3811 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,517	<i>Raoultella</i>	<i>ornithinolyt.</i>	AmpC+Porinverl.	ESBL/TypD	nicht getestet
3812 An	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,217	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
3813 An	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,371	<i>Citrobacter</i>	<i>braakii</i>	negativ	ESBL/TypD	nicht getestet
3814 An	21.04.2015	Soers Zu	violett-mittel	2,557	<i>Raoultella</i>	<i>Ornithinolyt.</i>	negativ	ESBL/TypD	nicht getestet
3824	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,158	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3825	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,028	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
3826	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,203	<i>Aeromonas</i>	<i>caviae</i>			
3850	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,446	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3851	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,472	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3852	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,473	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3853	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	1,985	<i>Pseudomonas</i>	<i>rhodesiae</i>			
3854	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,082	<i>Stenotroph.</i>	<i>maltophilia</i>			
3855	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,247	<i>Pseudomonas</i>	<i>fluorescens</i>			
3856	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,470	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3857	21.04.2015	Soers Zu	weiß / klein	2,175	<i>Candida</i>	<i>guilliermondii</i>			
3858	21.04.2015	Soers Zu	violett / klein	2,289	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3792 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,177	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3793 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,079	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3794 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,207	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3795 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,144	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3796 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,297	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3815 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,202	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			

3816 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,192	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>			
3817 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,331	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3818 An	21.04.2015	Horb. Zu	violett-mittel	2,152	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	KPC	nicht getestet	
3819 An	21.04.2015	Horb. Zu	violett-mittel	2,298	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	MBL	nicht getestet	
3820 An	21.04.2015	Horb. Zu	violett-mittel	2,247	<i>Enterobacter</i>	<i>asburiae</i>	KPC	nicht getestet	
3827 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,099	<i>Aeromonas</i>	<i>eucrenophila</i>			
3828 An	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,149	<i>Aeromonas</i>	<i>popoffii</i>			
3859	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,396	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3860	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,367	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3861	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,341	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3862	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,275	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3863	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,276	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3864	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,410	<i>Pseudomonas</i>	<i>putida</i>			
3865	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,417	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			
3866	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,169	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3867	21.04.2015	Horb. Zu	weiß / klein	2,351	<i>Aeromonas</i>	<i>veronii</i>			
3868	21.04.2015	Horb. Zu	violett / klein	2,242	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>			

Tabelle 9-15 Mikrobiologische und Molekularbiologische Ergebnisse der Isolate vom Slanetz-Bartley-Agar

Nr.	Datum	Herkunft	Morphologie	MALDI	Identifizierung	E-Test		Antibiogramm				van-PCR	
						Vanco-MHK	Teico-MHK	Vanco	Teico	Ampi	Line	Tige	Genotyp
2764	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.263	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2765	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.300	<i>Enterococcus faecium</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2766	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.270	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2767	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.260	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2768	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.163	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2769	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.268	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2770	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.270	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2771	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.401	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ

2772	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.225	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2773	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.030	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2774	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.366	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml						
2775	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.155	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2776	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.321	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml						
2777	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.254	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2778	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.191	Enterococcus	faecium	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2779	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.258	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2780	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.040	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2781	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.408	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml						
2782	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	unzuv.										
2783	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.370	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2784	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.351	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2785	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.367	Enterococcus	faecalis	0,25µg/ml	0,25µg/ml						
2786	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.297	Enterococcus	hirae	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2787	25.03.2014	Soers Zu	rot-violett	2.365	Enterococcus	faecium	0,25µg/ml	0,25µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2788	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.365	Enterococcus	faecium	0,5µg/ml	0,5µg/ml						
2789	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.397	Enterococcus	faecium	0,5µg/ml	0,5µg/ml						
2790	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.358	Enterococcus	faecium	0,5µg/ml	0,5µg/ml						
2791	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.437	Enterococcus	faecium	0,5µg/ml	0,5µg/ml						
2792	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.432	Enterococcus	faecium	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	R	S	S	negativ
2793	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.354	Enterococcus	faecium	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2794	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.235	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml						
2795	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.246	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml						
2796	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.326	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2797	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.054	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2798	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.140	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2799	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.407	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2800	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.192	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ
2801	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.311	Enterococcus	faecalis	0,5µg/ml	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	negativ

2802	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.176	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2803	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.145	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2804	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.160	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2805	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.324	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2806	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.257	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2807	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.173	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2808	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.265	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2809	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.262	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2810	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.235	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2811	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.044	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml					
2812	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.043	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2813	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.173	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2814	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.214	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2815	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.236	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml					
2816	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.308	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2817	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.238	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2818	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.392	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	negativ
2819	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.398	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
2820	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.428	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml					
2821	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.410	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
2822	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.426	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
2823	25.03.2014	Horb. Zu	rot-violett	2.421	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
3703	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,453	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
3704	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,145	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	
3705	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,410	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
3706	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,037	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	
3707	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,140	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	
3708	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,166	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	
3709	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,528	<i>Enterococcus faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	negativ
3710	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,026	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	

3711	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,086	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3712	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,177	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3713	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,151	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3714	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,496	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	0,5µg/ml	S	S	R	S	S	S	S	negativ
3715	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,096	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3716	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	2,147	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3717	21.04.2015	Klinikum	rot-violett	1,993	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	0,5µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3718	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,140	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3719	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,143	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3720	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,007	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3721	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,035	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3722	21.04.2015	Kullen	rot-violett	1,922	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3723	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,096	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3724	21.04.2015	Kullen	rot-violett	1,973	<i>Enterococcus</i>	<i>gallinarum</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3725	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3726	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3727	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,463	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	<0,015µg/ml	S	S	R	S	S	S	S	negativ
3728	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3729	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3730	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,430	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	negativ
3731	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3732	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3733	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3734	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3735	21.04.2015	Kullen	rot-violett	2,430	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	
3736	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3737	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3738	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3739	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											
3740	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.											

3741	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.															
3742	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.															
3743	21.04.2015	Kullen	rot-violett	unzuv.															
3744	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,122	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml											
3745	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	unzuv.															
3746	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,233	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml											
3747	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,333	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml											
3748	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	unzuv.															
3749	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,107	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3750	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,068	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3751	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,345	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S
3752	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,436	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S
3753	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,075	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3754	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,133	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3755	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,439	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3756	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,110	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3757	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,036	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3758	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,135	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3759	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	1,993	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3760	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,150	Enterococcus	gallinarum	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3761	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,479	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	R	S	S	R	S	S	S	S	negativ	negativ
3762	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,496	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	R	S	S	R	S	S	S	S	negativ	negativ
3763	21.04.2015	Soers Zu	rot-violett	2,477	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	R	S	S	R	S	S	S	S	negativ	negativ
3764	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	2,469	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	R	S	S	R	S	S	S	S	negativ	negativ
3765	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	2,453	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	negativ	negativ
3766	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	2,527	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml	S	S	S	S	S	S	S	S	S	negativ	negativ
3767	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	unzuv.															
3768	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	2,211	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml											
3769	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	2,222	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml											
3770	21.04.2015	Horb. Zu	rot-violett	2,344	Enterococcus	faecium	<0,015µg/ml	<0,015µg/ml											

216	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.200	Serratia	marcescens													
217	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.132	Serratia	marcescens													
218	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.212	Serratia	marcescens													
219	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.211	Serratia	marcescens													
220	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.212	Serratia	marcescens													
221	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.322	Serratia	marcescens													
222	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.373	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
223	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.476	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
224	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.460	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
225	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.483	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
226	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.534	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
227	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.466	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
228	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.474	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
229	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.483	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
230	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.524	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
231	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.456	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
232	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.478	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
233	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.499	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
234	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.531	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
235	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.477	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
236	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.511	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
237	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.363	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
238	10.07.2012	Klinikum	schwarz	2.536	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
239	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.511	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
240	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.409	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
241	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.539	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
242	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.551	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
243	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.510	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
244	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.195	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
245	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.276	Enterococcus	faecium	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

246	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.453	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
247	10.07.2012	Soers Zu	schwarz	2.508	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
799	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.031	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>								
800	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.212	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>								
801	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.183	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>								
802.1	18.10.2012	Klinikum	schwarz	unzuv.										
802.2	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.023	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>								
803	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.003	<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>								
804	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.364	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
805	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.203	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
806	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.266	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
807	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.334	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
808	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.199	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
809	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.268	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>								
810	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.186	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	16µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
811	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.308	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	16µg/ml	R	R	R	R	R	vanA
812	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.426	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
813	18.10.2012	Klinikum	schwarz	unzuv.										
814	18.10.2012	Klinikum	schwarz	unzuv.										
815	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.336	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	16µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
816	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.424	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
817	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.329	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
818	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.343	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
819	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.236	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
820	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.369	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
821	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.354	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
822	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.353	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
823	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.435	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
824	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.206	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
825	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.409	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	

826	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.290	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
827	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.397	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
828	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.384	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
829	18.10.2012	Klinikum	schwarz	2.351	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
830 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
831 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
832 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
833 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
834 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.057	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
835 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
836 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.060	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
837 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
838 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.223	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml					
839 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.025	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml					
840 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.321	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	S	S	vanA
841 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.438	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	S	S	vanA
842 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
843 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.219	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	S	S	vanA
844 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.389	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	S	S	vanA
845 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.410	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	16µg/ml	R	R	S	S	vanA
846 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
847 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
848 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.025	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
849 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.139	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
850 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.088	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
851 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
852 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.090	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
853 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									
854 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.094	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml					
855 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.									

856 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.421	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	16µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
857 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.235	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
858 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.082	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
859 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.222	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
860 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.350	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
861 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.335	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
862 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	2.366	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
863 A	18.10.2012	Kullen	schwarz	unzuv.										
864	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.381	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml						
865	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
866	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.385	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
867	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.189	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
868	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
869	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.281	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
870	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.368	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
871	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
872	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
873	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.265	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
874	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.321	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
875	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.306	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
876	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.358	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
877	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.319	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
878	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.359	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
879	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.263	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
880	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
881	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.443	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	R	S	vanA
882	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
883	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
884	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.346	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
885	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.										

886	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.370	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
887	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.415	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
888	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.379	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
889	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.380	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
890	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.424	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
891	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.316	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
892	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	unzuv.									
893	18.10.2012	Soers Zu	schwarz	2.056	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1290	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.444	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1291	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.146	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml						
1292	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.206	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1293	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.380	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	32µg/ml						
1294	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.461	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1295	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.486	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1296	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.253	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	64µg/ml						
1297	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.352	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1298	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.472	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1299	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.238	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1300	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.332	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1301	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.523	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1302	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.220	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1303	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.103	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
1304	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.349	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1305	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.282	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1306	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.409	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1307	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.343	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1308	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.411	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1309	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.184	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml						
1310	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.438	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml						
1311	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.432	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml						

1312	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.322	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml									
1313	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.164	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>											
1314	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.253	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>											
1315	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.461	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml									
1317	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.307	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	R	S	S		vanA	
1318	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.292	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml									
1319	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.121	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml									
1320	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.334	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml									
1321	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.197	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R		vanA	
1322	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.292	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>											
1323	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.361	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml									
1324	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.453	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml									
1325	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.339	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml									
1326	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.316	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml									
1327	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.280	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml									
1328	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.234	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>											
1329	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.083	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml									
1330	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.482	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml									
1331	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.147	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml									
1332	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.356	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	R	S	S		vanA	
1333	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.355	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	R	S	S		vanA	
1334	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.294	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml									
1335	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.400	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	R	S	S		vanA	
1336	05.03.2013	Klinikum	schwarz	2.355	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	R	S	S		vanA	
1337 A	05.03.2013	Kullen	schwarz	unzuv.													
1338 A	05.03.2013	Kullen	schwarz	unzuv.													
1339 A	05.03.2013	Kullen	schwarz	unzuv.													
1340 A	05.03.2013	Kullen	schwarz	unzuv.													
1341 A	05.03.2013	Kullen	schwarz	unzuv.													
1342 A	05.03.2013	Kullen	schwarz	unzuv.													

1403	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.450	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1404	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.535	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1405	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.355	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1406	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.393	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
1407	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
1408	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.429	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	
1409	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.215	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
1410	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.356	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	
1411	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.289	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
1412	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.176	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
1413	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.265	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	
1414	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.392	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	
1415	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.488	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	
1416	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.305	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	
1417	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.403	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	
1418	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.402	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
1419	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.288	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
1420	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.292	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	
1421	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.237	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	
1422	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.290	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml						
1423	05.03.2013	Soers Zu	schwarz	2.193	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	
2069	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.451	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2070	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.377	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	8µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2071	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.404	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2072	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.365	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2073	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.260	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2074	27.08.2013	Klinikum	schwarz	unzuv.										
2075	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.330	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	32µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2076	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.449	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2077	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.402	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml						

2078	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.309	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2079	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.464	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2080	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.393	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2081	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.290	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2082	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.232	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2083	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.361	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml						
2084	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.220	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2085	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.372	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2086	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.354	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2087	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.398	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2088	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.235	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2089	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.440	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2090	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.359	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2091	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.367	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2092	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.213	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2093	27.08.2013	Klinikum	schwarz	2.418	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
2094	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.302	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2095	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.298	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2096	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.358	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2097	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.304	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2098	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.175	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2099	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.376	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2100	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.361	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2101	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.176	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2102	27.08.2013	Kullen	schwarz	unzuv.									
2103	27.08.2013	Kullen	schwarz	unzuv.									
2104	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.011	<i>Leuconostoc</i>	<i>pseudomes.</i>							
2105 A	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.003	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2106 A	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.333	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							
2107 A	27.08.2013	Kullen	schwarz	2.178	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>							

[illegible]

2138	27.08.2013	Soers Zu	schwarz	2.312	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml					
2139	27.08.2013	Soers Zu	schwarz	unzuv.								
2140	27.08.2013	Soers Zu	schwarz	2.396	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml					
2141	27.08.2013	Soers Zu	schwarz	2.072	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml					
2142	27.08.2013	Soers Zu	schwarz	unzuv.								
2143	27.08.2013	Soers Zu	schwarz	2.036	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml					
2144	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2145	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2146	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2147	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2148	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2149	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2150	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2151	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2152	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2153	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2154	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2155	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2156	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2157	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2158	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2159	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2160	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2161	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2162	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2163	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2164	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2165	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2166	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								
2167	27.08.2013	Soers Ab	schwarz	unzuv.								

[illegible]

[illegible]

3640	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,467	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	R	vanA
3641	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,480	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3642	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,473	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3643	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,479	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3644	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,415	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	R	vanA
3645	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,389	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	R	S	vanA
3646	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,448	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	R	S	vanA
3647	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,402	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3648	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,416	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	64µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3649	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,364	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3650	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,395	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3651	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,447	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	R	vanA
3652	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,307	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	vanA
3653	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,485	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	
3654	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,503	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	R	
3655	21.04.2015	Klinikum	schwarz	2,476	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	128µg/ml	R	R	R	S	S	
3656	21.04.2015	Kullen	schwarz	unzuv.										
3657	21.04.2015	Kullen	schwarz	unzuv.										
3658	21.04.2015	Kullen	schwarz	unzuv.										
3659	21.04.2015	Kullen	schwarz	2,294	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>								
3660	21.04.2015	Kullen	schwarz	unzuv.										
3661	21.04.2015	Kullen	schwarz	2,342	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>								
3662	21.04.2015	Kullen	schwarz	2,159	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>								
3663	21.04.2015	Kullen	schwarz	2,354	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>								
3664	21.04.2015	Kullen	schwarz	2,238	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>								
3665	21.04.2015	Kullen	schwarz	unzuv.										
3666	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,434	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml	R	R	R	S	R	vanA
3667	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	unzuv.										
3668	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,359	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	>256µg/ml						
3669	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,212	<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>								

3670	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,354	<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>												
3671	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,342	<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>												
3672	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,420	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml											
3673	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,416	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml											
3674	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,340	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3675	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,428	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml											vanA
3676	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,442	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3677	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	unzuv.														
3678	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,353	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3679	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,457	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	vanA
3680	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,471	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3681	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,368	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	vanA
3682	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,385	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3683	21.04.2015	Soers Zu	schwarz	2,417	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	vanA
3684	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3685	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,381	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3686	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3687	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,436	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3688	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3689	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3690	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3691	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,333	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3692	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,433	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3693	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3694	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,416	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3695	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,461	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3696	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,411	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3697	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,478	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA
3698	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.														
3699	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2,368	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	vanA

3700	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2.423	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	S	S	vanA
3701	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	unzuv.										
3702	21.04.2015	Horb. Zu	schwarz	2.371	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	>256µg/ml	R	R	R	R	S	S	vanA

Tabelle 9-17 Mikrobiologische und molekularbiologische der Isolate vom Mannitol-Salz-Agar

Nr.	Datum	Herkunft	Morphologie	MALDI	Identifizierung	Mikrodilution							PCR	
						Cox	Line	Oxa	Pen	Tige	Vanco			
2619	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2620	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.011	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2621	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.033	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2622	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2623	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.078	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2624	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2625	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.141	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2626	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2627	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2628	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.031	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2629	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2630	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2631	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.100	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2632	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.003	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2633	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2634	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.098	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2635	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2636	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2637	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2638	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.044	Staphylococcus	R	S	R	R	S	S			mecA
2639	25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										

2640		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	2.000	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S		<i>mecA</i>
2641		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2642		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2643		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2644		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2645		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2646		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2647		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2648		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2649		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2650		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2651		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2652		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2653		25.03.2014	Soers Zu	gelblich	unzuv.										
2654		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2655		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2656		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2657		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2658		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2659		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2660		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2661		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2662		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2663		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2664		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2665		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2666		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2667		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
2668		25.03.2014	Horb. Zu	gelblich	unzuv.										
3869		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,284	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>								

3870		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,338	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3871		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,422	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3872		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,396	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3873		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,290	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3874		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,393	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3875		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,347	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3876		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,396	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3877		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,462	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3878		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,355	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3879		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,420	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3880		21.04.2015	Klinikum	gelblich	2,195	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3881		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,392	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3882		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,394	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3883		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,428	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>										
3884		21.04.2015	Kullen	gelblich	unzuv.												
3885		21.04.2015	Kullen	gelblich	unzuv.												
3886		21.04.2015	Kullen	gelblich	unzuv.												
3887		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,300	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	R	R	S	S	S	S	negativ	
3888		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,033	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
3889		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,152	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
3890		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,035	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
3891		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,110	<i>Aerococcus</i>	<i>viridans</i>										
3892		21.04.2015	Kullen	gelblich	2,220	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	R	S	R	R	S	S	S	S	negativ	
3893		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,422	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	R	S	S	S	mecA	
3894		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	unzuv.												
3895		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	unzuv.												
3896		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	unzuv.												
3897		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,222	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	R	S	S	S	mecA	
3898		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,233	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	R	S	S	S	mecA	
3899		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,019	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	S	S	R	R	S	S	S	S	negativ	

3900		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,211	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	S	S	R	S	S	S	negativ
3901		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,2	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	R	S	S	S	negativ
3902		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,045	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	R	S	R	R	S	S	negativ
3903		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	unzuv.									
3904		21.04.2015	Soers Zu	gelblich	2,039	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	S	S	R	S	S	S	negativ
3905		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	2,366	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>							
3906		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	2,503	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>							
3907		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	2,215	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>							
3908		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	2,423	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>							
3909		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	unzuv.									
3910		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	2,146	<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	R	S	R	R	S	S	negativ
3911		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	1,987	<i>Aerococcus</i>	<i>viridans</i>							
3912		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	unzuv.									
3913		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	2,141	<i>Staphylococcus</i>	<i>equorum</i>	S	S	S	S	S	S	
3914		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	unzuv.									
3915		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	unzuv.									
3916		21.04.2015	Horb. Zu	gelblich	unzuv.									

Tabelle 9-18 Mikrobiologische und molekularbiologische Ergebnisse der Staphylokokken-Isolate vom chromID™ MRSA-Agar

Nr.	Datum	Herkunft	Morphologie	MALDI	Identifizierung	Mikrodilution							PCR	
						Cox	Lin	Oxa	Pen	Tige	Vanco			
2012 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.074	<i>Staphylococcus</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA	
2013 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2014 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.045	<i>Staphylococcus</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA	
2015 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2016 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.026	<i>Staphylococcus</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA	
2017 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2018 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.022	<i>Staphylococcus</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA	
2019 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										

2020 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.033	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2021 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.011	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2022 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.133	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2023 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2024 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.099	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	S	S	S	R	S	S	S	
2025 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2026 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.056	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2027 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2028 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.044	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2029 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.033	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2030 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2031 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.154	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2032 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2033 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.007	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2034 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2035 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2036 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.133	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2037 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.042	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2038 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2039 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2040 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2041 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.077	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2042 An	27.08.2013	Soers Zu	grün	2.111	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	S	mecA
2043	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2044	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2045	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2046	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2047	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2048	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										
2049	27.08.2013	Soers Zu	grün	unzuv.										

[illegible]

2686 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	2.011	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2687 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	unzuv.									
2688 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	2.004	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2689 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	2.028	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2690 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	unzuv.									
2691 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	unzuv.									
2692 An	25.03.2014	Soers Zu	grün	2.134	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2693	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2694	25.03.2014	Horb. Zu	grün	2.067	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>							
2695	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2696	25.03.2014	Horb. Zu	grün	2.036	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>							
2697	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2698	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2699	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2700	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2701	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2702	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2703	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2704	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2705 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	2.062	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2706 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2707 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2708 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	2.031	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2709 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2710 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	2.019	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
2711 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2712 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2713 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									
2714 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	2.017	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	S	S	S	R	S	S	
2715 An	25.03.2014	Horb. Zu	grün	unzuv.									

[illegible]

3946 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	0,213	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
3947 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	2,099	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
3948 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	unzuv.									
3949 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	2,067	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
3950 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	unzuv.									
3951 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	unzuv.									
3952 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	2,211	<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	R	S	R	R	S	S	mecA
3953 An	21.04.2015	Soers Zu	grün	unzuv.									
3954	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,437	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3955	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,373	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3956	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,196	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3957	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,265	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3958	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,301	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3959 An	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,318	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3960 An	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,158	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3961 An	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,031	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3962 An	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,252	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3963 An	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,456	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							
3964 An	21.04.2015	Horb. Zu	grün	2,515	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>							

*Identifizierte Isolate der Probennahmen vom 10.07.2012, 18.10.2012 und 05.03.2013 sind nicht aufgeführt, da es sich ausschließlich um identifizierte Begleitflora handelte.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	HybC	NDM-1 (1)	TEM E104K (2)	DNA-C (3)	TEM-all (4)	TEM R164S (5)	TEM R164C (6)	TEM R164H (7)	CMY II (8)	CMY II (9)	
	CTR (10)	NDM-1 (2)	TEM G238S (12)	DNA-C (13)	SHV-all (14)	SHV 238G (15)	SHV G238S (16)	SHV G238A (17)	SHV 240E (18)	SHV E240K (19)	
	CTR (20)	DHA (21)	ACT/MIR (22)	negC (23)	CMY I/MOX (24)	ACC (25)	CTX-M1 fam (26)	CTX-M2 fam (27)	CTX-M9 fam (28)	CTX-M8+25 fam (29)	
	FOX panel 1 (30)	KPC panel-1 (31)	KPC panel-1 (32)	HybC	FOX panel 2 (33)	KPC panel-2 (34)	KPC panel-2 (35)	FOX panel 3 (36)	KPC panel-3 (37)	KPC panel-3 (38)	
	CTR (39)	NDM-1 (40)	TEM E104K (41)	DNA-C (42)	TEM -all (43)	TEM R164S (44)	TEM R164C (45)	TEM R164H (46)	CMY II (47)	CMY II (48)	
	HybC	NDM-1 (49)	TEM G238S (50)	DNA-C (51)	SHV-all (52)	SHV 238G (53)	SHV G238S (54)	SHV G238A (55)	SHV 240E (56)	SHV E240K (57)	
	CTR (58)	DHA (59)	ACT/MIR (60)	negC (61)	CMY I/MOX (62)	ACC (63)	CTX-M1 fam (64)	CTX-M2 fam (65)	CTX-M9 fam (66)	CTX-M8+25 fam (67)	
	CTR (68)	NDM-1 (69)	TEM E104K (70)	DNA-C (71)	TEM-all (72)	TEM R164S (73)	TEM R164C (74)	TEM R164H (75)	CMY II (76)	CMY II (77)	
	negC (78)	NDM-1 (79)	TEM G238S (80)	HybC	SHV-all (81)	SHV 238G (82)	SHV G238S (83)	SHV G238A (84)	SHV 240E (85)	SHV E240K (86)	
	CTR (87)	DHA (88)	ACT/MIR (89)	DNA-C (90)	CMY I/MOX (91)	ACC (92)	CTX-M1 fam (93)	CTX-M2 fam (94)	CTX-M9 fam (95)	CTX-M8+25 fam (96)	

Control markers

TEM markers

SHV markers

CTX-M markers

AmpC markers

KPC/NDM-1 markers

Abbildung 9-15 Layout des Check-MDR CT101 (Quelle: Firma Checkpoints)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	HybC	NDM-1 (1)	TEM E104K (2)	DNA-C (3)	TEM-all (4)	TEM R164S (5)	TEM R164C (6)	TEM R164H (7)	IMP (8)	IMP (9)	
	CTR (10)	NDM-1 (2)	TEM G238S (12)	DNA-C (13)	SHV-all (14)	SHV 238G (15)	SHV G238S (16)	SHV G238A (17)	SHV 240E (18)	SHV E240K (19)	
	CTR (20)	OXA-48 (21)	OXA-48 (22)	negC (23)	VIM(24)	VIM (25)	CTX-M1 fam (26)	CTX-M2 fam (27)	CTX-M9 fam (28)	CTX-M8+25 fam(29)	
	VIM-all panel 1 (30)	KPC panel-1 (31)	KPC panel-1 (32)	HybC	VIM-all panel 2 (33)	KPC panel-2 (34)	KPC panel-2 (35)	VIM-all panel 3 (36)	KPC panel-3 (37)	KPC panel-3 (38)	
	CTR (39)	NDM-1 (40)	TEM E104K (41)	DNA-C (42)	TEM-all (43)	TEM R164S (44)	TEM R164C (45)	TEM R164H (46)	IMP (47)	IMP (48)	
	HybC	NDM-1 (49)	TEM G238S (50)	DNA-C (51)	SHV-all (52)	SHV 238G (53)	SHV G238S (54)	SHV G238A (55)	SHV 240E (56)	SHV E240K (57)	
	CTR (58)	OXA-48 (59)	OXA-48 (60)	negC (61)	VIM(62)	VIM (63)	CTX-M1 fam (64)	CTX-M2 fam (65)	CTX-M9 fam (66)	CTX-M8+25 fam (67)	
	CTR (68)	NDM-1 (69)	TEM E104K (70)	DNA-C (71)	TEM-all (72)	TEM R164S (73)	TEM R164C (74)	TEM R164H (75)	IMP (76)	IMP (77)	
	negC (78)	NDM-1 (79)	TEM G238S (80)	HybC	SHV-all (81)	SHV 238G (82)	SHV G238S (83)	SHV G238A (84)	SHV 240E (85)	SHV E240K (86)	
	CTR (87)	OXA-48 (88)	OXA-48 (89)	DNA-C (90)	VIM(91)	VIM (92)	CTX-M1 fam (93)	CTX-M2 fam (94)	CTX-M9 fam (95)	CTX-M8+25 fam (96)	

Control markers

TEM markers

SHV markers

CTX-M markers

Carbapenemase markers

Abbildung 9-16 Layout des Check-MDR CT102 (Quelle: Firma Checkpoints)

Tabelle 9-19 Belegungslayout der Mikrotiterplatte Micronaut-S MRSA/GP mit Angabe der Konzentrationen in µg/ml (Quelle: geändert nach Merlin Diagnostika)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	PEN 8	AMP 16	OXA 16	RAM 2	TPL 16	VAN 32	FOS 64	LIZ 8	TGC 1	GNH 128	GNH 500	MUP 256
B	PEN 4	AMP 8	OXA 8	RAM 1	TPL 8	VAN 16	FOS 32	LIZ 4	TGC 0,5	T/S 4/76	FUS 2	MUP 1
C	PEN 2	AMP 4	OXA 4	RAM 0,5	TPL 4	VAN 8	FOS 16	LIZ 2	TGC 0,25	T/S 2/38	FUS 1	ERY 4
D	PEN 1	AMP 2	OXA 2	RAM 0,0625	TPL 2	VAN 4	FOS 8	LIZ 1	TGC 0,125	T/S 1/19	GEN 8	ERY 2
E	PEN 0,5	CFL 2	OXA 1	COX 16	TPL 1	VAN 2	SYN 4	DPT 4	MOX 2	T/S 0,5/9,5	GEN 4	ERY 1
F	PEN 0,25	CFL 1	OXA 0,5	COX 8	TPL 0,5	VAN 1	SYN 2	DPT 2	MOX 1	T/S 0,03125 0,59375	GEN 2	ERY 0,5
G	PEN 0,125	CFL 0,5	OXA 0,25	COX 4	TPL 0,25	VAN 0,5	SYN 1	DPT 1	MOX 0,5	ERC 4/0,5	GEN 1	ERY 0,25
H	PEN 0,0625	CFL 0,25	OXA 0,125	COX 2	TPL 0,125	VAN 0,25	SYN 0,5	DPT 0,5	MOX 0,25	CLI 0,5	GEN 0,5	GC

AMP= Ampicillin, COX= Ceftoxitin, CFL= Ceftriaxol, CLI= Clindamycin, DPT= Daptomycin, ERY= Erythromycin, ERC= Erythromycin/Clindamycin, FOS= Fosfomycin, FUS= Fusidinsäure, GEN= Gentamicin, GNH= Gentamicin high level, LIZ= Linezolid, MOX= Moxifloxacin, MUP= Mupirocin, OXA= Oxacillin, PEN= Penicillin G, RAM= Rifampicin, SYN= Synercid, TPL=Teicoplanin, TGC= Tigecyclin, T/S= Trimethoprim/Sulfamethoxazol, VAN= Vancomycin, GC= Wachstumskontrolle

Tabelle 9-20 Belegungslayout der Mikrotiterplatte Micronaut-S β -Lactamase-VII mit Angabe der Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$ (Quelle: geändert nach Merlin Diagnostika)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	COX
	128	32/4	128	32/4	32	128	32/4	32	128	32	32	32
B	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	COX
	64	16/4	64	16/4	16	64	16/4	16	64	16	16	8
C	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	COX
	32	8/4	32	8/4	8	32	8/4	8	32	8	8	4
D	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	ERT
	16	4/4	16	4/4	4	16	4/4	4	16	4	4	1
E	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	ERT
	8	2/4	8	2/4	2	8	2/4	2	8	2	2	0,5
F	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	GC/B
	4	1/4	4	1/4	1	4	1/4	1	4	1	1	
G	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	GC/E
	2	0,5/4	2	0,5/4	0,5	2	0,5/4	0,5	2	0,5	0,5	
H	CEP	CMC	CAZ	CZC	CZB	CTX	C/C	CTB	MER	MEE	MEB	GC
	1	0,25/4	1	0,25/4	0,25	1	0,25/4	0,25	1	0,25	0,25	

CEP= Cefepim, CMC= Cefepim/Clavulansäure, CTX= Cefotaxim, CTB= Cefotaxim/Clavulansäure, COX= Cefoxitin, CAZ= Ceftazidim, CZB=Ceftazidim + 350 $\mu\text{g/ml}$ 3-APB, CZC= Ceftazidim/Clavulansäure, ERT= Ertapenem, MER= Meropenem, MEE= Meropenem + 0,4mM EDTA, MEB=Meropenem + 350 $\mu\text{g/ml}$ 3-ABP, GC= Wachstumskontrolle, GC/B= Wachstumskontrolle + 350 $\mu\text{g/ml}$ 3-APB, GC/E= Wachstumskontrolle + 0,4mM EDTA

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Robert Johannes Hönings
Geburtstag/ -ort: 13.10.1985 in Heinsberg
Familienstand: ledig

Berufserfahrung

seit 07/2016 **Wissenschaftlicher Berater/Scientific Advisor**
MERLIN Diagnostika GmbH, Bornheim-Hersel

05/2012 – 06/2016 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter**
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Universitätsklinikum Aachen, AÖR

Schule und Studium

05/2012 – 10/2016 **Promotionsstudiengang im Fach Biologie**
RWTH Aachen University
Dissertationsthema: "Mikrobiologische und Molekulargenetische Untersuchungen zu bakteriellen Resistenzen in Abwasserproben verschiedener Herkunft"

10/2009 – 03/2012 **Studium der Biologie (Master of Science)**
RWTH Aachen University
Studienschwerpunkt: Mikrobiologie und Genetik
Thema der Masterarbeit: "Versuche zum Oberflächendisplay der light-oxygen-voltage (LOV)-Domäne aus *Bacillus subtilis* in *Saccharomyces cerevisiae*"

10/2006 – 09/2009 **Studium der Biologie (Bachelor of Science)**
RWTH Aachen University
Vertiefungsrichtung: Mikrobiologie und Genetik
Thema der Bachelorarbeit: "Oberflächendisplay der β -Galactosidase aus *Kluyveromyces lactis* in *Saccharomyces cerevisiae*"

08/1996 – 06/2005 **Besuch des Gymnasiums mit Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife**
Bischöfliches Gymnasium St. Ursula, Geilenkirchen

Zivildienst

07/2005 – 03/2006 **Pflege und Betreuung für Demenz-krankte Senioren**
Franziskusheim gGmbH Geilenkirchen

Liste von Vorveröffentlichungen

Vortrag

- **Hönings R., Peltroche-Llacsahuanga H., Dott W.** (2015). Resistant bacteria in water environments – Quantification, identification and susceptibility testing of bacteria in municipal and hospital effluents. *Vortrag beim PhD Workshop Water and Health Cannes 2015*, 28.06.-02.07.2015

Posterbeiträge

- **Hönings R., Peltroche-Llacsahuanga H., Dott W.** (2014). Resistant bacteria in different wastewaters - Quantification, identification and susceptibility testing of bacteria in municipal and hospital effluents. *Posterbeitrag zur 4. gemeinsamen VAAM- und DGHM-Jahrestagung Dresden*, 05.10.-08.10.2014
- **Hönings R., Peltroche-Llacsahuanga H., Dott W.** (2013). Enumeration and identification of resistant bacteria in municipal and hospital effluents. *Posterbeitrag zur VAAM- und KVNMM-Jahrestagung Bremen*, 10.03.-13.03.2013

Erklärung

Ich versichere eidesstattlich, dass ich diesen Promotionsantrag erstmalig einreiche und keine früheren Versuche einer Promotion unternommen habe.

Ich erkläre eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbstständig verfasst und alle in Anspruch genommenen Hilfen in der Dissertation angegeben habe.

Ich erkläre, dass durch die Veröffentlichung als Dissertation der RWTH-Aachen bestehende Schutzrechte – insbesondere Urheberschutzrechte – nicht verletzt werden.

Ich erkläre, dass ich die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der RWTH Aachen zur Kenntnis genommen und eingehalten habe.

Aachen, den 12.06.2016

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Dr. Heidrun Peltroche-Llacsahuanga für die Übernahme des Erstgutachtens, die hervorragende wissenschaftliche und vor allem engagierte Betreuung bedanken. Sie stand mir bei jeglichen Fragen und Problemen mit Rat und Tat zur Seite und schaffte es so, dass die Fokussierung auf die Thematik meiner Arbeit leichtfiel. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Lars Blank für die Übernahme des Zweitgutachtens meiner Dissertation.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Dott für die Übernahme eines weiteren Gutachtens und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Institut für Hygiene und Umweltmedizin sowie vor allem für die Möglichkeit an einem solch aktuellen und interessanten Thema arbeiten zu dürfen. Auch auf seine Betreuung und Unterstützung konnte ich jederzeit zählen, was mir eine große Hilfe und Erleichterung war.

Außerdem möchte ich mich bei all meinen Kollegen im Institut für Hygiene und Umweltmedizin unter anderem für die Unterstützung insbesondere bei meinen Arbeiten im Labor bedanken. Sie waren mir immer eine große Hilfe und tatkräftige Unterstützung, wenn es mal stressig wurde. Außerdem wäre das Arbeiten wohl nicht immer so unterhaltsam gewesen, wenn beispielsweise die Mittagspausen mit kurzweiligen, lustigen und manchmal auch aufmunternden Gesprächen unter Freunden nicht gewesen wären. Dafür möchte ich mich besonders bei Ilka Waltmann, Udo Kaufmann, Marie-Luise Wanders, Jennifer „Koko“ Kowalski und Alexandra Prast bedanken. Auch danke ich der STAWAG und dem WVER für den reibungslosen und flexiblen Ablauf der Beprobung der Kläranlagen und Abwasserkanäle sowie Herrn Dr. Albrecht Eisert für die Bereitstellung der Antibiotika-Verbrauchszahlen des Uniklinikums Aachen.

Gesondert möchte ich mich an dieser Stelle bei Andrea Prehn bedanken. Auch wenn manches Mal keiner unsere vollkommen „logischen“ Gedankengänge nachvollziehen konnte (oder wollte), war sie mir eine unerdenklich große Hilfe bei vielen Dingen. Ohne sie wäre der Bearbeitungsumfang meiner Dissertation vermutlich nie möglich gewesen, selbst wenn es mal stressig wurde, stand sie mir stets zur Seite und half, wo Sie nur konnte. Für vertrauliche und auch private Angelegenheiten fand ich bei ihr immer ein offenes Ohr und konnte mich zu 100% auf sie verlassen. Danke vielmals dafür!

Auch meiner Familie und meinen Freunden kommt ein besonderer Dank zu. Vor allem meinen Eltern, aber auch meinen Tanten und Onkeln möchte ich aus tiefsten Herzen für die Unterstützung der ganzen letzten Jahre danken, vor allem auch in schwierigen Zeiten. Zu wissen, dass man von seinen Eltern und der übrigen Familie unterstützt wird und sich geborgen fühlen kann, egal was passiert, ist ein Geschenk, das ich sehr zu schätzen gelernt habe und nicht mehr missen möchte.

Ein letzter aber dafür umso wichtigerer Dank gilt meiner Freundin Anna. Ich weiß, dass es in den letzten Jahren Phasen gab, in denen ich oftmals nur schwer zu ertragen war, vor allem, wenn es stressig wurde. Umso mehr danke ich ihr dafür, dass sie dennoch an meiner Seite war und ist, ich mich ihr stets anvertrauen konnte und sie mir immer eine Hilfe war wieder zur Ruhe zu kommen. Für die Geborgenheit, die du mir gegeben hast und die stetige Aufmunterung und Motivation, wenn es mal wieder anstrengend war, danke ich dir von ganzem Herzen!