

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Tilo Biedermann)

**Resistenzmuster von
Staphylococcus aureus-Isolaten bezüglich
Antibiotika und Antiseptika, gewonnen von
Patienten mit atopischem Ekzem und Impetigo**

Dolores Thum

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Christina M. Schnopp
2. Univ.-Prof. Dr. Dirk Busch

Die Dissertation wurde am 15.10.2015 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.05.2016
angenommen.

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	6
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	6
1.2 <i>Staphylococcus aureus</i> als Auslöser von Hauterkrankungen.....	7
1.3 Atopisches Ekzem.....	8
1.4 <i>Staphylococcus aureus</i> als Provokationsfaktor des atopischen Ekzems.....	12
1.5 Antiseptische Therapie gegen <i>Staphylococcus aureus</i>	14
1.5.1 Chlorhexidin.....	15
1.5.2 Octenidin-dihydrochlorid.....	16
1.5.3 Triclosan.....	16
1.6 Antibiotische Therapie gegen <i>Staphylococcus aureus</i>	17
1.6.1 Retapamulin.....	18
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	19
2 Material und Methoden.....	20
2.1 Klinik.....	20
2.1.1 Patientenkollektiv.....	20
2.1.2 Anamnese.....	20
2.1.3 Schweregradeinteilung atopisches Ekzem.....	21
2.2 Laboranalyse.....	23
2.2.1 Chemikaliennachweis.....	23
2.2.2 Gerätenachweis.....	24
2.2.3 Bakterienstämme.....	24
2.2.4 Stammhaltung.....	25
2.2.5 Sterilisationsverfahren.....	25
2.2.6 Standardantibiogramm.....	25
2.2.7 Antiseptikaresistenztestungen.....	26
2.2.7.1 Mikrodilutionsverfahren.....	26
2.2.7.2 Nährlösung.....	27
2.2.7.3 Bakteriensuspension.....	27
2.2.7.4 Stammlösungen.....	27
2.2.7.5 Versuchsaufbau und -auswertung.....	27
2.3 Statistik.....	28

2.3.1	Resistenzstatistik von <i>Staphylococcus aureus</i> im Zeitraum 2004 – 2009	28
2.3.2	Statistische Analyse	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Atopisches Ekzem	30
3.1.1	Epidemiologie.....	30
3.1.2	Besiedlungsmuster <i>Staphylococcus aureus</i> bei Patienten mit atopischem Ekzem.....	31
3.1.3	Ekzemausprägung in Abhängigkeit der Besiedelung mit <i>Staphylococcus aureus</i>	32
3.1.4	Vortherapien.....	33
3.1.4.1	Silberwäsche, silberbeschichtete Textilien	33
3.1.4.2	Wirkstoffhaltige Externa	34
3.1.4.3	Basispflege.....	36
3.1.4.4	Systemantibiotika.....	37
3.2	Impetigo	38
3.2.1	Epidemiologie.....	39
3.2.2	Besiedlungsmuster <i>Staphylococcus aureus</i> bei Patienten mit Impetigo	39
3.2.3	Vortherapien.....	40
3.2.3.1	Wirkstoffhaltige Externa	40
3.2.3.2	Basispflege.....	40
3.2.3.3	Systemantibiotika.....	40
3.3	Resistenzen gegenüber Antiseptika	40
3.3.1	Chlorhexidin.....	40
3.3.2	Octenidin.....	41
3.3.3	Triclosan	42
3.4	Resistenzen gegenüber dem topischen Antibiotikum Retapamulin.....	43
3.5	Resistenzprofil der getesteten <i>Staphylococcus aureus</i>-Stämme im Rahmen der Studie	44
3.6	Verlauf der Resistenzentwicklung von <i>Staphylococcus aureus</i> im Zeitraum 2004 – 2009	45
4	Diskussion.....	50
4.1	<i>Staphylococcus aureus</i>-Besiedelung bei Patienten mit atopischem Ekzem	50
4.1.1	Besiedlungsmuster innerhalb der Studienpopulation	50
4.1.2	Effekt der topischen wirkstoffhaltigen Vorbehandlung auf die Besiedelung...51	51

4.1.3	Ekzemausprägung in Abhängigkeit der Besiedelung mit <i>Staphylococcus aureus</i>	52
4.2	Ekzemausprägung in Abhängigkeit einer systemischen antibiotischen Therapie	53
4.3	<i>Staphylococcus aureus</i> - Besiedelung bei Patienten mit Impetigo	54
4.4	Antiseptikaresistenzen	55
4.4.1	Resistenzen gegenüber Chlorhexidin	55
4.4.2	Resistenzen gegenüber Octenidin	56
4.4.3	Resistenzen gegenüber Triclosan	57
4.5	Antibiotikaresistenzen	58
4.5.1	Resistenzen gegenüber dem topischen Antibiotikum Retapamulin	58
4.5.2	Verlauf der Resistenzentwicklung von <i>Staphylococcus aureus</i> im Zeitraum 2004-2009	59
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	68
7	Abkürzungsverzeichnis	86
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	88
8.1	Abbildungsverzeichnis	88
8.2	Tabellenverzeichnis	89
9	Danksagung	90

1 Einleitung

1.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylokokken sind grampositive und fakultativ anaerobe Bakterien. Man zählt sie zur Familie der *Micrococcaceae* (Kayser et al., 2001). Der Name des in der vorliegenden Arbeit im Fokus stehenden Vertreters dieser Familie, *Staphylococcus aureus*, leitet sich aus dem latinisierten Singular der altgriechischen Wortstämme „staphylé“ („Weintraube“) und „kókkos“ („Kern“ bzw. „Korn“) sowie dem lateinischen Wort „aureus“ („golden“) ab (Gemoll, 1965). Staphylokokken sind etwa 1 µm groß, unbeweglich und lagern sich in Haufen oder Trauben zusammen. Außerdem sind sie nicht sporenbildend und katalasepositiv. Sie zeigen eine weitgehende Resistenz gegenüber Austrocknung und weisen eine hohe pH-Toleranz auf. Die idealen Wachstumsbedingungen liegen zwischen 30 °C und 37 °C. Man kennt über 30 verschiedene Spezies und Subspezies, wobei *Staphylococcus aureus* den für die Humanmedizin wichtigsten Vertreter darstellt (Kayser et al., 2001; Mielke, 2009).

Nach jüngstem Erkenntnisstand kann *Staphylococcus aureus* auch in Wirtszellen überleben und könnte damit zukünftig als fakultatives intrazelluläres Bakterium bezeichnet werden (Mempel et al., 2002; Fraunholz & Sinha, 2012).

Das Bakterium verfügt über eine Vielzahl potenzieller Pathogenitätsfaktoren. Derzeit wird von etwa 200-300 dieser Virulenzfaktoren ausgegangen. Hier sind besonders zellmembrangebundene Lipoteichonsäuren sowie zellwandassoziierte Proteine zu nennen. Zu letzteren zählen insbesondere der Clumping factor, das Fibronectin-Bindeprotein, das Kollagen-Bindeprotein als auch das, in der Polysaccharidkapsel befindliche, Protein A. *Staphylococcus aureus* sezerniert zudem extrazelluläre Toxine und Enzyme wie zum Beispiel Plasmakoagulase, hitzebeständige DNase, Hämolyse (α , β , γ , δ , ϵ), Hyaluronidase, Fibrinolyse oder Leukocidine. Manche Staphylokokkenstämme produzieren darüber hinaus auch Exfoliativtoxine (ETA, ETB und ETC) und Proteinase (Kayser et al., 2001; Dinges et al., 2000).

Überdies können die Stämme von *Staphylococcus aureus* über 20 verschiedene Superantigene, wie das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1), Entero-Like-Toxine und staphylokokkenspezifische Enterotoxine ausbilden. Im Gegensatz zu herkömmlichen Antigenen, welche von antigenpräsentierenden Zellen prozessiert und

anschließend den T-Zellen mit Hilfe der MHC-II-Moleküle präsentiert werden, sind Superantigene in der Lage direkt mit spezifischen V- β -Elementen der T-Zellrezeptoren zu kommunizieren und damit eine unmittelbare T-Zell-Aktivierung mit konsekutiver Zytokinbildung zu bewirken (Marrack & Kappler, 1990; Leung et al., 1995). Man differenziert die klassischen Enterotoxine (SEA bis SEE) von den neu entdeckten Genen (SEG bis SEQ) (Lina et al., 2004; Xu & McCormick, 2012).

1.2 *Staphylococcus aureus* als Auslöser von Hauterkrankungen

Eine Vielzahl von Erkrankungen ist auf *Staphylococcus aureus* als potenziellen Auslöser zurückzuführen. Aus dermatologischer Sicht sind dies invasive Lokalinfektionen wie Furunkel, Karbunkel, Abszesse und Wundinfektionen, die mit der Bildung von Pus einhergehen.

Zu den Mischformen, bestehend aus invasiven Infektionen und Toxikosen, zählt man die Dermatitis exfoliativa (SSSS = Staphylococcal scalded skin syndrom), das Toxic-Shock-Syndrom (TSS), sofern es mit einem scharlachartigen Exanthem einhergeht, und die Impetigo contagiosa (Kayser et al., 2001).

In dieser Arbeit wurde das Resistenzverhalten von *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit atopischem Ekzem und Impetigo contagiosa untersucht. Auf das atopische Ekzem (AE) wird detailliert in Kapitel 1.3 eingegangen, weshalb das Augenmerk nachfolgend auf die Impetigo contagiosa gelegt wird.

Die Impetigo contagiosa ist eine der häufigsten durch Bakterien verursachte Erkrankung der Haut. Dabei finden sich in den allermeisten Fällen *Staphylococcus aureus*, seltener auch Streptokokken als Erreger dieser oberflächlichen Hauterkrankung. Obwohl die Impetigo contagiosa meistens im Kleinkind- und Kindesalter auftritt, können auch Erwachsene Zeichen einer Infektion aufweisen. Häufig finden sich nässende, mit honiggelben Krusten belegte Erytheme, teilweise auch Pusteln und kleine Vesikel (Abeck et al., 2000).

Man unterscheidet eine großblasige Form, die ausschließlich von *Staphylococcus aureus* verursacht wird, von einer kleinblasigen Variante, die sowohl von *Staphylococcus aureus* als auch durch Streptokokken hervorgerufen werden kann. Voraussetzung für das Zustandekommen einer staphylogenen Impetigo sind die, von bestimmten *Staphylococcus aureus*-Stämmen synthetisierten, Exfoliatine A und B. Als

Serin-Proteasen spalten sie interzelluläre Haftstrukturen zwischen Keratinozyten im Stratum granulosum und führen auf diesem Weg zur Blasenbildung (Hoeger, 2011).

Bei einer Impetigo contagiosa mit *Staphylococcus aureus* als ursächlichem Erreger kann es bei Neugeborenen in seltenen Fällen, durch die noch fehlende Immunität, zu einer Toxinämie bis hin zur Entwicklung eines SSSS kommen. Zusätzlich kann *Staphylococcus aureus* zu tiefen Weichteilinfektionen mit Entwicklung von Allgemeinsymptomen führen (Hoeger, 2011).

Als mögliche Therapieoptionen stehen abwartendes Verhalten im Falle geringer Symptomausprägung, topische Antiseptika sowie topische und systemische Antibiotika zur Verfügung. Allerdings haben die Resistenzraten gegenüber gängigen Antibiotika in den letzten Jahren stark zugenommen. Wurden früher gerne Penicillin oder Erythromycin als orale Therapiealternativen bei der Impetigo contagiosa verwendet, sollte heutzutage eher auf Präparate wie Cephalexin, Dicloxacillin oder Amoxicillin/Clavulansäure zurückgegriffen werden (Bangert et al., 2012).

Als topische Externa sind vor allem Fusidinsäure, welche jedoch nicht gegen *Streptococcus pyogenes* wirksam ist, und Mupirocin im Einsatz. Seit 2007 steht darüber hinaus auch das topische Antibiotikum Retapamulin zur Verfügung (Bangert et al., 2012). In den letzten Jahren hat sich eine merkliche Zunahme der Resistenzen gegenüber Fusidinsäure entwickelt (Rørtveit et al., 2011). Ebenso hat sich die Resistenzlage gegenüber Mupirocin verschärft. Für mupirocinresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme stellt Retapamulin eine gute Alternative dar (Jones et al., 2006).

Eine jüngste „Cochrane“-Übersichtsarbeit stellt die Wirkung einer topischen antibiotischen Therapie mit Mupirocin bzw. Fusidinsäure der Wirkung oraler Antibiotika gleich, sofern kein großflächiger Befall vorliegt (Koning et al., 2012). In klinischer Erprobung befinden sich unter anderem gerade Antiinfektiva wie NVC-422 (N-dichloro-2, 2-demethylaurine), welche ein gutes Ansprechen gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* zu besitzen scheinen und bislang keine Resistenzproblematik aufweisen (Iovino et al., 2011).

1.3 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem (AE, englisch: *atopic dermatitis*), auch als Neurodermitis bezeichnet, stellt die häufigste chronisch-rezidivierende entzündliche und juckende

Erkrankung der Haut dar (Ring et al., 2005). Dabei lässt sich über die letzten Dekaden ein Prävalenzanstieg in der industrialisierten Welt beobachten (Deckers et al., 2012).

In der Vergangenheit wurden bereits einige Gen-Loci bzw. ein Zusammenhang zu diversen Genpolymorphismen, die für die Entstehung des atopischen Ekzems verantwortlich gemacht werden, identifiziert (Barnes, 2010). Es handelt sich einerseits um Gene, welche eine Regulationsfunktion im Aufbau der Haut haben und andererseits um Gene, die das angeborene und das erworbene Immunsystem beeinflussen (Bieber, 2008). Ein deutlicher Zusammenhang zweier unabhängiger Loss-of-function-Mutationen im Filaggrin-Gen und dem atopischen Ekzem wurde erstmals im Jahre 2006 beschrieben (Palmer et al., 2006). Das Gen liegt auf Chromosom 1q21 und ist ein Bestandteil des sogenannten epidermalen Differenzierungskomplexes (de Guzman Strong et al., 2010). Das fertige Filaggrin-Produkt befindet sich im Stratum corneum der Epidermis und besetzt eine wichtige Funktion im Rahmen der Hautbarriere. Keratinfilamente werden von den gebildeten Genprodukten über Disulfidbrücken vernetzt. Außerdem verstärkt ein Fehlen von Filaggrin eine Sebestase. Filaggrin und seine Spaltprodukte, die beim enzymatischen Abbau des Proteins entstehen, fungieren als natürlicher Feuchthaltefaktor der Haut. Sie hemmen *in vitro* das Wachstum von *Staphylococcus aureus* und sind an der Regulation des pH-Wertes beteiligt. Der pH-Wert ist wiederum für die Aktivität diverser Hautenzyme verantwortlich (Kezic et al., 2008; Miajlovic et al., 2010). Patienten mit atopischem Ekzem, bei denen eine Mutation im Filaggrin-Gen vorliegt, weisen im Verlauf seltener symptomfreie Intervalle auf. Insbesondere bei Kindern mit Filaggrin-Mutation wird häufiger eine Persistenz des atopischen Ekzems bis ins höhere Lebensalter hinein beobachtet (Margolis et al., 2012).

Bei Patienten mit atopischem Ekzem ist das Verhältnis von TH-2-Zellen zu TH-1-Zellen zu Gunsten der TH-2-Zellen erhöht. (Böhm & Bauer, 1997). Die gesteigerte Expression diverser Chemokine, wie beispielsweise der chemische Monozyten-Lockstoff Protein 4, Eotaxin und RANTES, führt zur Infiltration von Makrophagen, Eosinophilen und T-Zellen in akute und chronische Ekzempläsionen (Taha et al., 2000). Makrophagenvermittelte Chemokine und aktivierungsregulierende Zytokine sind bei Patienten mit atopischem Ekzem erhöht und führen zur Rekrutierung von TH-2-Zellen (Leung et al., 2004). Andere Chemokine, wie beispielsweise Fraktalkine und IFN- γ -bildungsfähiges Protein C, sind in den Keratinozyten stark hochreguliert und bewirken

nachfolgend auch eine Einwanderung von TH-1-Zellen in die Epidermis (Klunker et al., 2003).

In der Mehrheit zeigen die Patienten erhöhte Werte des Gesamt-IgE und eine vermehrte Anzahl an eosinophilen Granulozyten im Blut. Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich auf eine hochregulierte Expression von Zytokinen vom TH-2-Typ zurückführen (Rousset et al., 1991). Die von TH-2-Zellen produzierten Interleukine (IL) 4 und 13 verstärken den Isotypenswitch von IgM zu IgE (Oettgen & Geha, 2001). Weiterhin wurde gezeigt, dass IL-21 in diesem Prozess eine wesentliche Rolle einnimmt. So induziert es ebenfalls die IgE-Produktion in humanen B-Zellen. Darüber hinaus konnte ein synergistischer Effekt von IL-21 und IL-4 aufgezeigt werden, der mehr als zehnfach höhere IgE-Spiegel hervorruft als eines der beiden Interleukine alleine (Avery et al., 2008).

In akuten Ekzempläsionen findet man besonders von TH-2-Zellen produzierte inflammatorische Zytokine, wohingegen in chronischen Ekzemherden sowohl Zytokine vom TH-2- als auch vom TH-1-Typ (z.B. IL-5, GM-CSF, IL-12, IFN γ) mit an der Entzündungsreaktion beteiligt sind (Grewe et al., 1998). Außerdem kann bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf das Auftreten von IgE-Antikörper gegen körpereigene Proteine der Keratinozyten und Endothelzellen beobachtet werden (Mittermann et al., 2004).

Hinsichtlich des angeborenen Immunsystems, welches in der Epidermis die erste Abwehrstation gegenüber Mikroorganismen darstellt, lässt sich feststellen, dass bestimmte antimikrobielle Peptide wie humane β -Defensine oder Cathelicidine in atopischer Haut signifikant weniger exprimiert werden (Ong et al., 2002; Nomura et al., 2003). Jedoch scheinen die antimikrobiellen Peptide bei Patienten mit atopischem Ekzem nicht in ihrer Gesamtheit vermindert zu sein. Das antimikrobielle Protein Psoriasin, das vornehmlich bei der Abtötung von *Escherichia coli* eine Rolle spielt, ist auf atopischer Haut im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen um ein Vielfaches erhöht (Gläser et al., 2008).

Stress sowie psychische Belastungsfaktoren müssen bei dieser Erkrankung als wichtige Aggravationsfaktoren angesehen werden (Schmitt et al., 2008). Patienten mit atopischem Ekzem neigen häufiger zu Depressionen und sind anfälliger psychosomatische Symptome zu entwickeln als die Normalbevölkerung (Hashiro &

Okumura, 1997). Aber auch Umweltfaktoren, wie beispielsweise Klimaveränderungen, oder irritative Substanzen können als unspezifische Provokationsfaktoren angesehen werden (Ashida et al., 2001; Fischer et al., 2003).

Da der Defekt in der Hautbarriere bzw. die vorherrschende Sebestase der Haut zentrale Punkte der Erkrankung darstellen, sollten dem Hautzustand angepasst regelmäßig rückfettende Basistherapeutika angewendet werden. Topische Glukokortikoide können zur intermittierenden Behandlung des atopischen Ekzems, dem jeweiligen Schweregrad entsprechend, eingesetzt werden. Obwohl orale Glukokortikoide in der klinischen Praxis sehr häufig Anwendung finden, konnten Studien bislang keine Evidenz für ihren Einsatz feststellen (Schmitt et al., 2007).

Seit einigen Jahren stehen auch die topischen Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus für eine Therapie zur Verfügung. Ihr Einsatz empfiehlt sich insbesondere, wenn topische Glukokortikoide nicht einsetzbar sind oder diese im Rahmen der Anwendung zu irreversiblen Nebenwirkungen führen würden. Allerdings liegen für diese Produkte noch keine Daten zu Langzeitnebenwirkungen vor (Werfel et al., 2009).

Weiterführende bzw. adjuvante Therapieoptionen stellen Antihistaminika, orale Antibiotika sowie die Lichttherapie, bestehend aus UV-A, UV-B oder aus beiden Spektren, dar (Schmitt et al., 2008).

Im Falle starker Therapierefraktärität kann intermittierend auf systemische Immunsuppressiva zurückgegriffen werden. An erster Stelle ist hier Ciclosporin als Calcineurininhibitor zu nennen, aber auch die Wirksamkeit von anderen Systemtherapeutika wie Azathioprin, Interferon γ und Mycophenolat-Mofetil wurde im Off-label-Gebrauch bestätigt. Positive Effekte zeigen auch rein experimentelle Ansätze von intravenös verabreichten Immunglobulinen, TNF- α -Inhibitoren, Leflunomid und Omalizumab (Schmitt et al., 2008).

Auf die Bedeutung einer antibiotischen bzw. antiseptischen Therapie im Rahmen des atopischen Ekzems wird in den Abschnitten 1.5 sowie 1.6 dieser Arbeit Bezug genommen.

1.4 *Staphylococcus aureus* als Provokationsfaktor des atopischen Ekzems

Über 90% aller Patienten mit atopischem Ekzem weisen sowohl auf gesunden als auch auf betroffenen Hautpartien eine Besiedelung bzw. Superinfektion mit *Staphylococcus aureus* auf, wobei die Bakteriendichte bis zu 10^7 KBE (Koloniebildende Einheiten) pro Quadratzentimeter Haut betragen kann (Leyden et al., 1974). Die Barrierestörung in der Haut von Patienten mit atopischem Ekzem führt zu einer erleichterten Besiedelung mit dem Keim (Jensen et al., 2004; Arikawa et al., 2002). Sogar die Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* im Bereich der Nasenschleimhaut ist mit einer stärkeren Ausprägung des Ekzems, einer höheren Schweregradeinteilung und dem vermehrten Vorhandensein von nässenden und verkrusteten Läsionen assoziiert (Hon et al., 2005). Als ein zentraler Faktor, der für die Bindung von *Staphylococcus aureus* an die Nasenschleimhaut notwendig ist, wurde die Lipoteichonsäure (WTA = wall teichoic acid) identifiziert, die Zellwandpolymeren des Bakteriums entspricht (Weidenmaier et al., 2004). Zudem trägt die WTA zur Lysozymresistenz von *Staphylococcus aureus* bei (Bera et al., 2007).

Auch wenn *Staphylococcus aureus* in den meisten Fällen lediglich zu einer Kolonisation oder zu einer Superinfektion führt, wurden gerade im Kindesalter Fälle beschrieben, in denen es zum Auftreten einer Sepsis während einer Exazerbation der Erkrankung kam (Hoeger et al., 2000).

Darüber hinaus kann neben *Staphylococcus aureus* die Besiedelung mit anderen Mikroorganismen, wie zum Beispiel mit *Malassezia*-Spezies, einen Krankheitsschub auslösen (Scheynius et al., 2002).

Patienten mit atopischem Ekzem sind im Gegensatz zu gesunden Vergleichskollektiven nicht in der Lage, *Staphylococcus aureus* adäquat zu eliminieren. So weiß man, dass beispielsweise das humane β -Defensin-3 (HBD-3) zwar etwa in gleicher Konzentration in den Keratinozyten beider Gruppen vorhanden ist, jedoch kann in der atopischen Haut HBD-3 nicht in gleichem Maße zur Staphylokokkenelimination rekrutiert werden. Geschuldet wird dies wahrscheinlich den in atopischer Haut überexprimierten Interleukinen IL-4 und IL-13, welche die notwendige Induktion inhibieren (Kisich et al., 2008, Harder et al., 2007).

Jüngere Untersuchungen zeigen auf, dass die Gesamtheit der antimikrobiellen Peptide in der Haut von Patienten mit atopischem Ekzem zwar vermindert ist, dass aber keine Korrelation zwischen der Sekretion dieser Peptide und der Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* bzw. mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems besteht (Schröder, 2011).

Die Eradikation von *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit atopischem Ekzem scheint zu einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich der Schweregradeinteilung zu führen (Huang et al., 2009, Hon et al., 2005). Interessanterweise lässt sich der Nutzen einer antibakteriellen Therapie zusätzlich zu einer antiinflammatorischen Behandlung nur gering bemessen (Birnie et al., 2008). Der Effekt der antibiotischen Therapie könnte vor allen Dingen in der Verhinderung einer bakteriellen Superinfektion zu sehen sein (Schnopp et al., 2010). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch eine Übersichtsarbeit, die keinen klaren Therapievorteil einer antiseptischen bzw. antibiotischen Behandlung, verglichen zur alleinigen antiinflammatorischen Therapie, herausarbeiten konnte. Dabei war es einerlei, ob diese in oraler Form, als Seifen, Cremes, in Form von Badezusätzen oder mit silberbeschichteten Textilien erfolgte (Birnie et al., 2008). Diesem Fazit stehen unter anderem Arbeiten wie die von Gauger et al. entgegen, welche sowohl eine Reduktion von *Staphylococcus aureus*, als auch eine Verbesserung des klinischen Bildes durch die Verwendung von silberbeschichteten Textilien herausstellte (Gauger et al., 2003).

Auf atopischer Haut findet sich im Gegensatz zu normaler Haut eine Umverteilung von Fibronectin im Stratum corneum. Studien zeigen, dass die Staphylokokken-spezifischen Adhesine, welche Strukturen von extrazellulären Matrixproteinen wie Fibronectin, Fibrinogen und Kollagen erkennen können, vermehrt an unbetreffene Hautareale von Patienten mit atopischer Dermatitis binden. Diese sind namentlich u. a. das Fibronectin-binding-Protein und das Fibrinogen-binding-Protein, auch Clumping factor genannt. Im Gegensatz dazu hat das Collagen-binding-Protein kaum Einfluss auf die Adhärenz von *Staphylococcus aureus* an die oberste Epidermisschicht (Cho et al., 2001).

Manche Untersuchungen konnten bei Patienten, die mit einem Superantigen-produzierenden Stamm besiedelt waren, eine stärkere Ekzemausprägung verglichen zu nicht-Superantigen-produzierenden Stämmen herausarbeiten (Bunikowski et al., 2000),

wohingegen dies in anderen Studien nicht in gleicher Weise beobachtet werden konnte (Mempel et al., 2003).

Die beiden Hauptkomponenten der Zellwand von *Staphylococcus aureus*, Peptidoglykan und Teichonsäure, scheinen in atopischer Haut eine anders gelagerte Modifikation der zytokinabhängigen humoralen Immunantwort zu bewirken, als dies bei gesunden Kontrollpersonen der Fall ist. Untersucher fanden heraus, dass *in vitro* sowohl die Teichonsäure als auch das Peptidoglykan bei Patienten mit atopischem Ekzem zu einer Herunterregulierung von IgA und IgG führen, es aber in Anwesenheit von IL-4 bzw. IL-5 zu einer Induktion des IgE-Titers kommt. Die Stimulation von B-Lymphozyten gesunder Personen mit Peptidoglykan und Teichonsäure führte hingegen zu einem Anstieg von IgA und IgG. Das unterschiedliche Ansprechen auf das Vorhandensein der Zellwandstrukturen in Verbindung mit diversen Zytokinen könnte eine mögliche Erklärung für die allergische Reaktion in der Haut bei Patienten mit atopischem Ekzem darstellen (Neuber et al., 1991; Neuber & König, 1992).

1.5 Antiseptische Therapie gegen *Staphylococcus aureus*

Die stetig wachsenden Resistenzen gegenüber Antibiotika sind ein Grund, weshalb Antiseptika eine immer bedeutsamere Alternative innerhalb der topischen antibakteriellen Behandlung einnehmen. Antiseptische Zusätze in Hautpflegemitteln können bei Patienten mit atopischem Ekzem zu einer Einsparung von topischen Steroiden führen. Antiseptika sind aber auch nicht uneingeschränkt gegen *Staphylococcus aureus* wirksam. Seit längerem ist bekannt, dass *Staphylococcus aureus* in der Lage ist diverse Antiseptika mittels aktiven Transportsystemen, sogenannten Efflux-Transportern, wieder aus der Zelle zu befördern. Hierbei handelt es sich um eine Plasmid-kodierte Resistenz, welche das *qacA*-Gen beheimatet und zur Resistenz gegenüber Acraflavinen, Ethidiumbromid, Chlorhexidin und quartären Ammoniumverbindungen führt, um nur einige Antiseptika zu nennen (Tennent et al., 1989; Chase & Armstrong, 2012; Horner et al., 2012).

Zusätzlich kann *Staphylococcus aureus* der Wirkung diverser Antiseptika entgehen, indem er spezifische Angriffspunkte in der Bakterienzelle, wie die Zellwand, Porine oder seine Oberflächenladung modifiziert (Maillard, 2007; Malaviolle et al., 2008). Ein Beispiel hierfür ist Triclosan, welches die bakterielle Enoyl-Reduktase (*FabI*) inhibiert,

die wiederum zur Fettsäuresynthese innerhalb des Bakteriums essentiell ist. Hier wurde eine Mutation des Zielgenes (*FabI*) beobachtet (Ciusa et al., 2012).

Während es bei repetitiver Anwendung von topischen Substanzen, wie dem Antibiotikum Mupirocin oder dem Antiseptikum Silbernitrat, zu einer Erhöhung der notwendigen Hemmkonzentrationen kommt, scheint es bei anderen Antiseptika, wie Polihexanid, Chlorhexidin, Octenidin und PVP-Iod nicht zu einem Wirkverlust bei wiederholter Applikation zu kommen (Wiegand et al., 2012).

Wie bereits in obigen Abschnitten der Arbeit beschrieben, stellt *Staphylococcus aureus* einen wichtigen Faktor für die Ausprägung des atopischen Ekzems dar. Gerade bei schweren Verläufen kann eine Befundverbesserung durch eine antimikrobielle Therapie erzielt werden. Im Einsatz sind zahlreiche Substanzen, von denen nun auf ausgesuchte Vertreter näher eingegangen werden soll und die in den Testreihen der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung fanden.

Triclosan ist eine für diese Indikation besonders häufig verwendete Substanz. Sie weist ein breites antibakterielles Spektrum sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich auf. Daneben kommen häufig Octenidin, Chlorhexidin oder Kaliumpermanganat (in vorliegender Arbeit nicht näher untersucht) im Rahmen der Ekzemtherapie zum Einsatz (Heratizadeh et al., 2003).

1.5.1 Chlorhexidin

Chlorhexidin stellt einen Vertreter aus der Gruppe der kationischen Biguanide dar. Es heftet sich auf die negativ geladene Oberfläche von Bakterien und bewirkt damit eine Ladungsumkehr, die wiederum zur Hemmung von membrangebundenen spannungsabhängigen Bakterienenzymen wie der ATPase führt. Außerdem werden dadurch die osmotische Balance sowie der Flüssigkeitshaushalt beeinträchtigt (Wohlrab et al., 2007). Chlorhexidin wird seit langer Zeit vor allem in der Human- und Zahnmedizin zur Hautdesinfektion verwendet. Es kommt unter anderem in Zentralvenenkathetern, Urinkathetern, Zahnimplantaten, Mundspüllösungen und antiseptischen Haushaltsgegenständen vor (Nagendran et al., 2009). Aber auch als antiseptisches Externum findet es Anwendung in der Ekzemtherapie und zeigt hierbei sogar einen Vorteil hinsichtlich der Keimreduktion im Vergleich zu Triclosan (Gloor et al., 2002).

Chlorhexidin wirkt im Gegensatz zu Triclosan nicht nur gegen diverse grampositive und gramnegative Bakterien, sondern auch gegen *Candida albicans*.

Allerdings sind unter Chlorhexidin nicht selten Sensibilisierungen beschrieben worden, die zu einer Typ-I-Anaphylaxie führen können. Die chemische Struktur, die aus zwei identischen Epitopen besteht, ist bekannt dafür IgE-Antikörper auf der Oberfläche von Mastzellen mit Basophilen quervernetzten und in sensibilisierten Personen eine Histaminfreisetzung zu bewirken (Jee et al., 2009).

1.5.2 Octenidin-dihydrochlorid

Octenidin-dihydrochlorid (Octenidin) zählt ebenfalls zu den Biguaniden und ist damit in seinem strukturellen Aufbau dem Chlorhexidin ähnlich. In der Anwendung zeigt es praktisch keine nachteiligen Effekte. Octenidin wird in einigen Ländern, unter anderem in Deutschland, zur MRSA-Dekolonisation eingesetzt (Krishna & Gibb, 2010).

Als topisches Mikrobiozid findet es außerdem Anwendung bei der Abtötung von Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) sowie weiteren grampositiven und gramnegativen Bakterien, wobei *Staphylococcus epidermidis* besonders empfindlich ist und *Escherichia coli* und *Candida albicans* das geringste Ansprechen zeigen. Wie es scheint, kommt es selbst dann nicht zur Resistenzentwicklung in MRSA-Stämmen wenn jene längerfristig niedrigen Konzentrationen von Octenidin ausgesetzt sind (Sedlock & Bailey, 1985; Al-Doori et al., 2007). Im Vergleich zu Chlorhexidin zeigt Octenidin eine höhere mikrobiologische Aktivität (Sedlock & Bailey, 1985).

1.5.3 Triclosan

Als spezifisches Ziel hemmt Triclosan (2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenyl Ether) die Enoyl-Reduktase, die zur Produktion der bakteriellen Fettsäuren benötigt wird (McMurry et al., 1998). Triclosan scheint sich, als äußerst lipophiles Antiseptikum, an die bakterielle Phospholipidmembran anzulagern und dadurch ein Ungleichgewicht der Zellmembran zu bewirken (Guillén et al., 2004).

Triclosan ist eine antimikrobielle Substanz, die in unterschiedlichsten Bereichen des täglichen Lebens vorzufinden ist, beispielsweise in Hygieneprodukten wie Seifen, Mundspülungen oder Gebrauchsgegenständen wie Spielzeug und Einkaufswägen (Levy et al., 1999; Suller & Russell, 2000).

Die 1%-ige Anwendung in einer lipophilen Trägersubstanz kann zur deutlichen Verbesserung der Symptom-Scores bei Patienten mit Neurodermitis im Vergleich mit der Anwendung der reinen Trägersubstanz führen (Tan et al., 2010). Die Substanz ist lipophil, hat keine irritative, photoallergene, ototoxische oder mutagene Wirkung und lässt sich so hervorragend für Erkrankungen heranziehen, die mit Wasser-in-Öl-Grundlagen bzw. mit Salben behandelt werden. Anwendung findet sie deshalb neben der Behandlung des atopischen Ekzems auch zur Rezidivprophylaxe von Unterschenkelekzemen und Ulcera crurum. Zu den gegenüber Triclosan empfindlichen Bakterien werden *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative Staphylokokken, Enterobacteriaceae und die Enterobaktergruppe mit Ausnahme von *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* und die Acinetobacter-Gruppe gezählt. Keine bzw. nur eine eingeschränkte Wirksamkeit erzielt Triclosan bei β -hämolisierenden Streptokokken, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* und Candida-Spezies (Gloor et al., 2002).

Triclosan wird auch von Patienten mit akuten Ekzempläsionen gut toleriert und zeigt nur ein sehr geringes Sensibilisierungspotential (Scheda et al., 2008).

1.6 Antibiotische Therapie gegen *Staphylococcus aureus*

Bereits kurze Zeit nach der Einführung des Penicillins wurden die ersten Resistenzen durch *Staphylococcus aureus* beschrieben (North et al., 1946). Hierfür sind die gebildeten β -Lactamasen verantwortlich, welche zur Spaltung des β -Lactamringes des Penicillins führen (Kayser et al., 2001). Doch auch bei dem ersten im Jahre 1959 eingeführten penicillinasefesten Penicillin Methicillin wurde bereits im Folgejahr eine Resistenzentwicklung beobachtet. Heutzutage steht der Begriff des MRSA (Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*) stellvertretend für Resistenzen von *Staphylococcus aureus* gegenüber fast allen Betalactamantibiotika (Schöfer et al., 2011).

Der Resistenzmechanismus ist innerhalb des *mecA* Gen zu finden, das für das *Penicillin-binding-Protein* (PBP) 2a kodiert und eine niedrige Affinität zu β -Lactam-Antibiotika aufweist. PBPs sind Carboxypeptidasen, welche die Methicillinresistenz über eine Änderung der Zellwand bewirken (Pinho et al., 2001).

Interessanterweise scheinen Kinder mit atopischem Ekzem im Vergleich zur Durchschnittspopulation eine signifikant niedrigere Infektionsrate mit MRSA aufzuweisen (Matiz et al., 2011).

Staphylococcus aureus weist aber auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen diverse Resistenzmechanismen auf. Beispielsweise findet eine strukturelle Modifikation des Angriffspunktes innerhalb der Bakterienzelle statt. Dies führt wiederum zu einer verminderten Affinität eingesetzter antibiotischer Substanzen, so im Falle einer Makrolid- oder Lincosamidresistenz (Weisblum, 1985).

Zudem verfügt *Staphylococcus aureus* über intra- und extrazelluläre Enzymsysteme zur Inaktivierung von Antibiotika wie Chloramphenicol (Shaw et al., 1985).

Staphylococcus aureus kann ein entsprechendes Antibiotikum aber auch außer Kraft setzen, indem er Umgehungswege schafft. Die Zielenzyme werden durch neue, dem ursprünglichen Wirkmechanismus entsprechende Enzyme ohne Bezug zum Antibiotikum ersetzt. Beispielhaft kann hier die Resistenzentwicklung gegenüber Trimethoprim genannt werden (Young et al., 1987).

Die Summe der Resistenzmechanismen macht *Staphylococcus aureus* zu einem potentiellen Hochrisikokeim und hat seiner multiresistenten Variante den Beinamen „Superbug“ eingebracht (Pearson, 2002).

Im Folgenden wird näher auf Retapamulin als ein topisches Antibiotikum der neueren Generation eingegangen, dessen Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde.

1.6.1 Retapamulin

Retapamulin steht in 1%-iger Konzentration zur Behandlung der Impetigo contagiosa und kleineren Wund- und Hautinfektionen zur Verfügung. Es stellt das erste topische Antibiotikum aus der Familie der Pleuromutiline dar und wird semisynthetisch aus *Clitopilus scyphoides*, einem essbaren Pilz, hergestellt (Jacobs, 2007). Seinen antimikrobiellen Effekt erzielt Retapamulin, indem es an die 50s Untereinheit der bakteriellen Ribosomen andockt und die Proteinsynthese inhibiert (Shawar et al., 2009).

Staphylococcus aureus entwickelt gegen Retapamulin weniger häufig spontane Resistenzen als gegen Mupirocin und Fusidinsäure (Kosowska-Shick et al., 2006). Retapamulin erreicht klinische Effekte in der Behandlung der Impetigo contagiosa, die mit denen der Fusidinsäure vergleichbar sind und ist auch dann gegen *Staphylococcus*

aureus effektiv, wenn dessen Stämme bereits gegen Fusidinsäure, Methicillin oder Mupirocin resistent sind. Darüber hinaus zeigt es keine, den Angriffspunkt der Proteinsynthese betreffende, Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika (Oranje et al., 2007).

Die zweimal tägliche Applikation von Retapamulin über einen Zeitraum von fünf Tagen erwies sich sowohl bei sekundär infizierter Dermatitis als auch bei sekundär infizierten Wunden als gleichermaßen effektiv, verglichen mit einer zehntägigen systemischen Anwendung von Cephalexin (Parish et al., 2006), (Free et al., 2006).

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit atopischem Ekzem und Impetigo zu untersuchen. Die gewonnenen Staphylokokkenstämme sollten hinsichtlich ihres Resistenzverhaltens analysiert und ein Bezug zum Schweregrad des atopischen Ekzems überprüft werden. Außerdem sollte im Zuge dessen eine Übersicht der topischen und systemischen antibiotischen, antiseptischen, antientzündlichen bzw. pflegenden Vortherapien erstellt werden. Hierbei wurden Patienten im Rahmen der Atopiesprechstunde, der Kindersprechstunde oder während des stationären Aufenthaltes in der dermatologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar in München rekrutiert.

Die Stämme sollten zunächst mit Hilfe eines Standardantibiogramms für Staphylokokken klassifiziert werden und später mit den Standardantibiogrammen aller, im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2009 in der dermatologischen Klinik isolierten, diagnoseunabhängigen *Staphylococcus aureus*-Stämmen verglichen werden. Des Weiteren sollten alle isolierten Stämme bezüglich ihres Resistenzverhaltens auf die, beim atopischen Ekzem häufig verwendeten Antiseptika Chlorhexidin, Octenidindihydrochlorid und Triclosan sowie auf das, insbesondere bei der Impetigo contagiosa angewandte, topische Antibiotikum Retapamulin mittels Mikrodilutionsverfahren getestet werden, um eine aktuelle Resistenzstatistik zu beziehen.

Mit den Ergebnissen könnten bisherige Empfehlungen für topische Therapieoptionen der beiden Erkrankungen noch einmal näher beleuchtet und gegebenenfalls modifiziert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Klinik

2.1.1 Patientenkollektiv

Diese Arbeit berücksichtigt 279 Patienten im Zeitraum von Dezember 2009 bis einschließlich November 2011. 258 der untersuchten Teilnehmer litten an einem atopischen Ekzem, 21 Patienten an einer Impetigo bzw. an einem impetiginisierten Ekzem.

Der Einschluss für die Teilnahme an der Untersuchung erfolgte unabhängig von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Dauer der Erkrankung und den bereits erfolgten Vorbehandlungen. Die Voraussetzungen für den Einschluss waren lediglich ein- oder mehrere sichtbare Ekzem- bzw. Impetigoläsionen zum Zeitpunkt der Vorstellung.

Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich darüber aufgeklärt, dass die jeweiligen erhobenen Daten für Studienzwecke aufbereitet und in anonymisierter Form gespeichert werden.

2.1.2 Anamnese

Nach der Einwilligung zur Teilnahme wurden die Studienteilnehmer über ihre bisherigen topischen Vorbehandlungen mit Hilfe eines zu diesem Zwecke angefertigten Studienbogens befragt. Hierbei fanden Vortherapien mit topischen Steroiden, äußerlich antibiotisch wirksamen Substanzen, topischen Calcineurininhibitoren sowie verwendete Antiseptika Berücksichtigung. Auch die Regelmäßigkeit der Anwendung der zuvor angegebenen Substanzen wurde erfragt.

Des Weiteren wurden die Patienten aufgefordert anzugeben, ob sie binnen der letzten sechs Wochen silberhaltige Externa auf die Haut aufgetragen oder silberbeschichtete Textilien getragen hätten.

Falls während der letzten 12 Wochen eine antibiotische Systemtherapie erfolgt war, wurde dies ebenfalls erfasst, unabhängig davon, ob das atopische Ekzem bzw. die Impetigo oder aber eine andere Indikation dies erforderlich gemacht hatten. Notiert wurden hierbei das Präparat sowie der zeitliche Abstand zwischen Beendigung der Antibiotikatherapie und der Konsultation am Untersuchungstag.

Die Patienten berichteten über die von ihnen verwendeten Basispflegeprodukte und gaben Auskunft darüber, ob diese während der letzten zwei Wochen regelmäßig angewandt wurden.

Bei allen Fragen nach den verwendeten Erzeugnissen waren Mehrfachnennungen möglich.

2.1.3 Schweregradeinteilung atopisches Ekzem

Die Bestimmung des Schweregrades des atopischen Ekzems zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte unter Zuhilfenahme des SCORAD (= Scoring of atopic dermatitis), mit welchem sich eine quantitative Evaluierung des Krankheitsbildes vornehmen lässt (NN, 1993). Bewertet werden die Ausdehnung der Läsionen, die Morphe der Ekzemherde und die subjektiven Symptome des Patienten bezüglich Juckreiz und Schlaflosigkeit. Letztere gibt der Patient in Punktwerten von 0 – 10 mittels einer visuellen Analogskala an. Der hieraus theoretisch resultierende mögliche Minimalwert beträgt 0, der Maximalwert 103.

In nachfolgender Abbildung 1 wird der verwendete Questionnaire vorgestellt:

2.2 Laboranalyse

2.2.1 Chemikaliennachweis

Chemikalien	Hersteller
Abstrichtupfer	Lohmann & Rauscher, Rengsdorf
Antibiotikaresistenzplättchen	Oxoid, Wesel
Blutagar, Columbia mit 5% Schafblut	Bio Mérioux, Nürtingen
β -Cyclodextrin, Puder	Sigma-Aldrich, Taufkirchen
Chlorhexidindigluconat (20%)	Fagron, Barsbüttel
Cryobank TM Stammhaltungssystem	Mast Diagnostica, Reinfeld
Dimethyl Sulfoxid	Sigma-Aldrich, Taufkirchen
Einwegösen, steril	Sarstedt, Nümbrecht
Falcon Röhrchen, steril	Becton & Dickinson, Heidelberg
Koagulase Test	Bio Rad, München
MH2 (Müller Hinton) Agar	Bio Mérioux, Nürtingen
Mikrotitrier Platten 96 well, steril	Semadeni, Ostermundigen, CH
Müller-Hinton-Bouillon	Oxoid, Wesel
Octenidin Konzentrat (0,5%)	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt
Retapamulinpulver	GlaxoSmithKline, London, UK
Spritzen, steril	Millipore, Schwalbach
Spritzenfilter, 0,45 μ m Porengröße, steril	Roth, Karlsruhe
Triclosan, Pulver	Fagron, Barsbüttel

Tabelle 1 Übersicht der verwendeten Chemikalien

2.2.2 Gerätenachweis

Geräte	Hersteller
Antibiotikaplättchendispenser	Oxoid, Wesel
Brutschrank, Incubato	Heraeus, Langenselbold
Dampfsterilisator HV-110	HMC Europe, Tüßling
Densitometer, manuell	Bio Mérieux, Nürtingen
Gefrierschrank (-70 ° C)	Heraeus, Langenselbold
Magnetrührer IKA-Combimag ret	IKA, Staufen
Vortex-Mischer	Heidolph, Schwabach
Waage BL 310, Ablesegenauigkeit: 10 mg	Sartorius, Göttingen
Waage BP 110 S, Ablesegenauigkeit: 0,1 mg	Sartorius, Göttingen

Tabelle 2: Übersicht der eingesetzten Geräte

2.2.3 Bakterienstämme

Die Gewinnung der *Staphylococcus aureus*-Stämme erfolgte entweder im Rahmen der ambulanten Vorstellung oder während eines stationären Aufenthaltes der Patienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Biederstein der Technischen Universität München.

Es wurden jeweils zwei bakteriologische Abstriche pro Patient entnommen. Ein Abstrich aus der Nasenschleimhaut des Nasenvorhofs und einer von einer frei wählbaren Körperregion, welche einen Ekzem- oder Impetigoherd aufwies. Die Entnahme und der Erstaustreich wurden mit sterilen Wattetupfern auf Blutagarplatten durchgeführt. Die weitere Vereinzelung wurde mit sterilen Ösen vorgenommen. Anschließend wurden die Platten für mindestens 24 Stunden bei 37,0 °C bebrütet.

Nach erfolgtem Bakterienwachstum wurden Bakterienkolonien von *Staphylococcus aureus* durch den Nachweis des, für *Staphylococcus aureus* spezifischen, Enzyms Koagulase identifiziert.

2.2.4 Stammhaltung

Die jeweiligen Stämme wurden in die Nährlösung des verwendeten Stammhaltungssystems gegeben und bei -70 °C eingefroren. Für die Versuche wurden diese erneut auf Blutagarplatten ausgestrichen und über Nacht bei 37 °C in den Brutschrank gegeben.

2.2.5 Sterilisationsverfahren

Die verwendete Nährlösung, Pipettenspitzen, Messzylinder, Glaskolben, Glasröhrchen und Reaktionsgefäße wurden durch Autoklavieren für 20 Minuten bei 121 °C sterilisiert.

2.2.6 Standardantibiogramm

Für die Resistenztestungen der Stämme wurde der Agardiffusionstest entsprechend der gängigen Standardtherapeutika für *Staphylococcus aureus* angewandt. Dieses Verfahren ermöglicht eine Resistenztestung, indem eine Beimpfung der Nähragarplatte mit dem zu prüfenden Stamm erfolgt. Danach werden auf diese antiinfektivahaltige Filterpapierscheibchen aufgelegt und die Platten bebrütet. Für die Ablesung wird der Durchmesser der wachstumsfreien Hemmzonen um die jeweiligen Plättchen erfasst. So lassen sich Rückschlüsse auf die Resistenz der Stämme ziehen und eine Einteilung in resistent, intermediär und sensibel kann je nach Durchmesser der gebildeten Hemmhöfe erfolgen (Kayser et al, 2001).

In unserem Fall wurden Kolonien der jeweiligen Stämme in 0,9%-ige Natriumchloridlösung eingerührt, bis ein McFarland Standard von 0,5 erreicht war. Anschließend wurde die Bakterienlösung auf Müller Hinton Agar ausplattiert und der entstandene Überschuss abgegossen. Die zu testenden Antibiotika wurden danach mit einem Plättchendispenser auf die Agarplatten aufgebracht und letztere bei 37 °C im Brutschrank aufbewahrt.

Am nächsten Tag wurden die Hemmhöfe abgelesen und die Resistenzlage der Bakterienstämme nach CLSI 2009 bestimmt.

Antibiotikum	Durchmesser der Hemmhöfe [mm]			Dosis [µg]
	resistent	intermediär	sensibel	
Penicillin G	≤ 28		≥ 29	10 (IE)
Ampicillin/ Amoxicillin	≤ 28		≥ 29	10
Oxacillin/Flucloxacillin	≤ 10		≥ 13	1
Cefotiam	≤ 14	15-17	≥ 18	30
Ceftriaxon	≤ 13	14-20	≥ 21	30
Cefotaxim	≤ 14	15-22	≥ 23	30
Cefuroxim	≤ 14	15-22	≥ 23	30
Doxycyclin	≤ 13	13-15	≥ 16	30
Gentamycin	≤ 12	13-14	≥ 15	10
Erythromycin	≤ 13	14-22	≥ 23	15
Clindamycin	≤ 14	15-20	≥ 21	10
Vancomycin	≤ 14	15-16	≥ 17	30
Fusidinsäure	≤ 15	-	≥ 22	10
Mupirocin	≤ 13	-	≥ 14	5
Ofloxacin	≤ 12	13-15	≥ 16	5
Ciprofloxacin	≤ 15	16-20	≥ 21	5

Tabelle 3: Bewertungsgrundlage zur Erstellung der Antibiogramme

2.2.7 Antiseptikaresistenztestungen

In der vorliegenden Arbeit sollte die Resistenzlage von *Staphylococcus aureus* gegenüber Antiseptika – in diesem Fall Chlorhexidin, Octenidin und Triclosan – sowie gegenüber dem topischen Antibiotikum Retapamulin ermittelt werden.

2.2.7.1 Mikrodilutionsverfahren

Die minimalen Hemmkonzentrationen (minimal inhibiting concentration = MIC) wurden in dieser Versuchsreihe mit dem Mikrodilutionsverfahren bestimmt. Dieses beruht auf dem Prinzip des Reihenverdünnungstests. Dabei stehen sowohl das Nährmedium als auch der Keim in fixer Konzentration zur Verfügung. Das zu testende Antiinfektivum wird in einer geometrischen Verdünnungsreihe mit dem Faktor 2

hinzugegeben und das Keimwachstum nach Bebrütung abgelesen. Die kleinste, gerade noch wachstumshemmende Konzentration stellt somit die MIC dar (Kayser et al. 2001).

2.2.7.2 Nährlösung

Als Nährmedium für die Staphylokokken diente Müller Hinton Bouillon, welche nach Rezept angesetzt und autoklaviert wurde.

2.2.7.3 Bakteriensuspension

Die Bakterienstämme wurden mit einer sterilen Öse bzw. durch Suspension mit Hilfe eines Vortex-Gerätes in physiologische Kochsalzlösung eingebracht bis ein McFarland Standard von 1,0 erreicht war.

2.2.7.4 Stammlösungen

Für die Stammlösungen der zu testenden Antiseptika wurde im Falle von Chlorhexidin die 20%-ige Ausgangslösung im Verhältnis 1:320 mit Aqua ad injectabilia verdünnt.

Die 0,5%-ige Octenidinlösung wurde mit Aqua ad injectabilia 1:8 verdünnt.

Da die Wasserlöslichkeit von Triclosan auf 10 mg pro 1 l H₂O begrenzt ist, wurden 10 mg des Pulvers abgewogen und in einem Liter Aqua ad injectabilia über zwei Stunden mittels eines Magnetrührgerätes gelöst.

Retapamulin ist in Wasser nicht löslich. Deshalb wurden zunächst 10 mg Pulver in 1 ml Dimethylsulfoxid, welches als Lösungsvermittler fungiert, aufgelöst. Gleichzeitig wurde 1 g β -Cyclodextrin, welches ebenfalls eine verbesserte Löslichkeit in Wasser bewirkt, in 100 ml Aqua ad injectabilia gelöst. Aus beiden Lösungen wurde die Stammlösung im Verhältnis 1:10 (Retapamulin in Dimethylsulfoxid : β -Cyclodextrin in Aqua ad injectabilia) angefertigt.

Alle angefertigten Lösungen wurden vor der Versuchsanwendung durch Sterilfilter gepresst.

2.2.7.5 Versuchsaufbau und -auswertung

Für die Testreihen wurden 96-well Mikrotitrierplatten verwendet, wobei für einen zu testenden Stamm pro Substanz jeweils eine Reihe der Platte zur Verfügung stand. Pro Platte konnten somit zwei Stämme gegen alle vier Substanzen ausgetestet werden.

Im ersten well jeder Reihe lief jeweils eine Kontrollprobe, bestehend aus der zu testenden Bakterienlösung in Nährlösung, mit.

Bei 12 Vertiefungen pro Reihe und der Kontrolle in der ersten Vertiefung konnte die Stammlösung jeder Testsubstanz folglich bis zu einer Konzentration von 1:1024 verdünnt werden.

Pro Vertiefung wurden 250 µl Müller Hinton Bouillon, 25 µl der Bakteriensuspension und, abgesehen von der ersten Spalte, welche als Wachstumskontrolle diente, 25 µl der Testsubstanz in der jeweiligen Konzentration pipettiert. Die so präparierten Mikrotitrierplatten wurden für 24 Stunden bei 37,0 °C bebrütet. Ob ein Bakterienwachstum erfolgte, wurde durch die in diesem Fall entstandene Trübung der Lösung, per Augenschein bestimmt. Die letzte Vertiefung der Reihe, in der keine Trübung erkennbar war, wurde als MIC festgehalten.

Kontrolle	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Chlorhexidin
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Octenidin
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Triclosan
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Retapamulin
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Chlorhexidin
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Octenidin
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Triclosan
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Retapamulin

Legende:

x = Stamm 1 + MHB | x = Stamm 2 + MHB

x = Stamm 1 + MHB + Testsubstanz | x = Stamm 2 + MHB + Testsubstanz

Tabelle 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

2.3 Statistik

2.3.1 Resistenzstatistik von *Staphylococcus aureus* im Zeitraum 2004 – 2009

Zur Erstellung einer Resistenzstatistik der letzten Jahre von *Staphylococcus aureus*-Stämmen erfolgte die Durchsicht aller Ergebnisse bakteriologischer Abstriche in der Abteilung Mikrobiologie der Dermatologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in den Jahren 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 und 2009. Die

Resistenzprofile aller gewonnenen Isolate von *Staphylococcus aureus* wurden erfasst und für die jeweiligen Jahre ausgewertet. Insgesamt wurden im Gesamtzeitraum 6.228 *Staphylococcus aureus*-Stämme isoliert. Davon entfielen 833 auf das Jahr 2004, 1.039 auf das Jahr 2005, 1.033 Stämme wurden im Jahr 2006 verzeichnet, 1.087 im Jahr 2007 und 1.133 wurden im Jahr 2008 nachgewiesen. Im Kalenderjahr 2009 waren es 1.103 Stämme.

2.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 22.0 sowie mit Microsoft Office Excel in der Version 2007. Für die Analyse und Darstellung aller relevanten Daten wurden die Mittelwerte sowie die relativen Häufigkeiten herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde je nach Fragestellung mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem T-Test für unabhängige Stichproben berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Atopisches Ekzem

In die Gruppe der Studienteilnehmer mit atopischem Ekzem (AE) wurden insgesamt 258 Personen eingeschlossen.

3.1.1 Epidemiologie

Im Rahmen der Studie wurden 142 (55,04%) männliche und 116 (44,96%) weibliche Teilnehmer untersucht. Die nachstehende Grafik zeigt die Verteilung des Geschlechts.

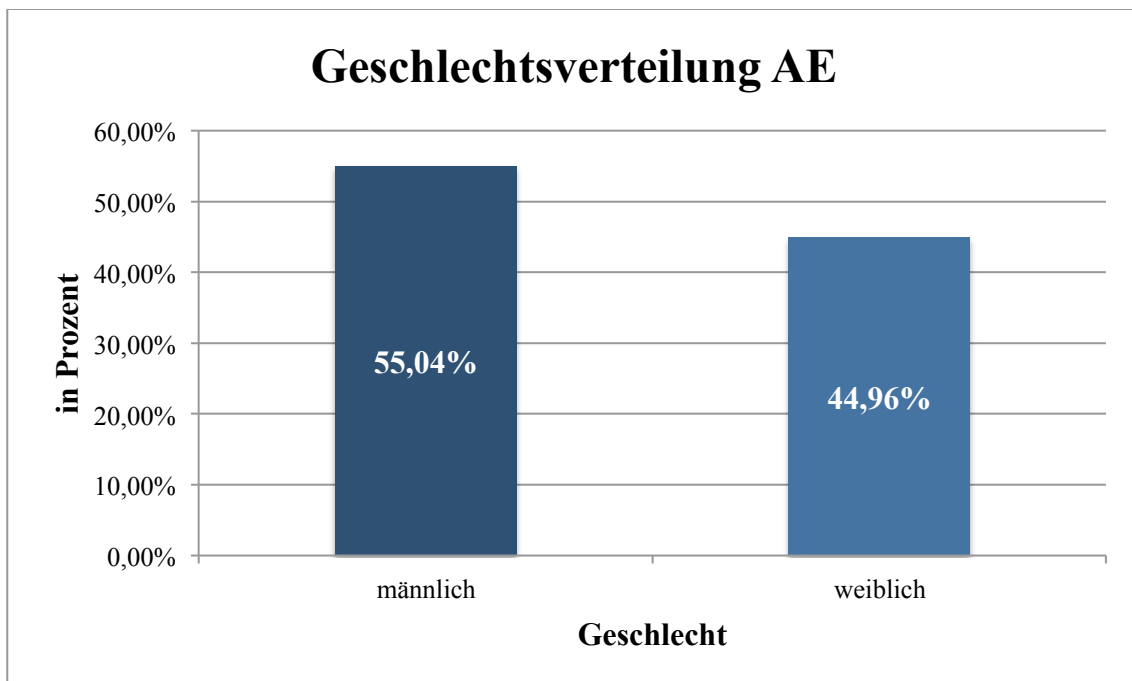


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Patienten mit AE

Der Mittelwert, bezogen auf das Alter bei Teilnahme, betrug $30,27 \pm 25,61$ Jahre. Der Median belief sich auf 28,00 Jahre. Der jüngste Studienteilnehmer war drei Monate, der älteste 91 Jahre alt. 85 (32,95%) der bakteriologischen Abstriche wurden von Patienten während einer stationären Behandlung isoliert, die restlichen 173 Abstriche im Rahmen der ambulanten Konsultationen.

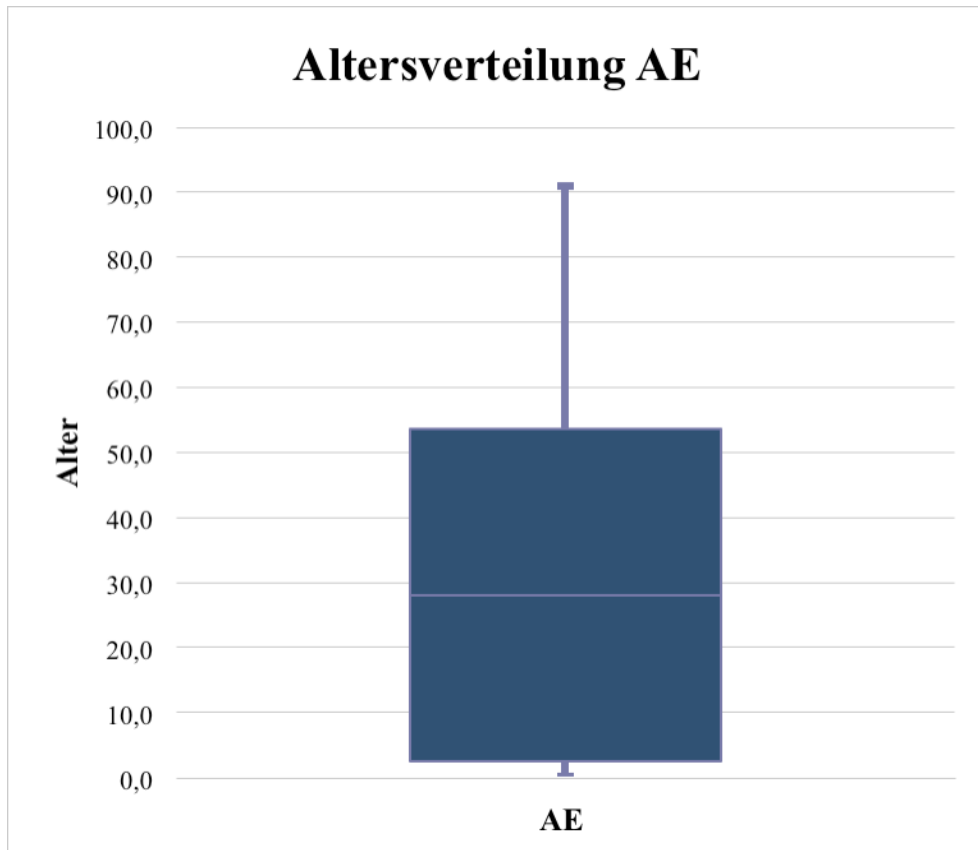


Abbildung 3: Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit AE

3.1.2 Besiedlungsmuster *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit atopischem Ekzem

Staphylococcus aureus war bei insgesamt 148 (57,36%) von 258 Patienten sowohl in der Nasenschleimhaut als auch intraläsional nachweisbar. Davon zeigten die Bakterienstämme von 134 Patienten die gleiche Resistenzlage im Standardantibiogramm. 14 Patienten wiesen demzufolge unterschiedliche Stämme in der Nasenschleimhaut und der Läsion auf.

Bei 33 Probanden (12,79%) ließ sich *Staphylococcus aureus* lediglich aus dem Abstrich der Läsion isolieren, bei 19 Teilnehmern der Studie (7,36%) fand sich der Keim nur in der Nasenschleimhaut. 58 Personen (22,48%) waren sowohl im Nasenvorhof als auch läsional gesehen keine Keimträger von *Staphylococcus aureus*.

Unter den Probanden waren zwei Personen (0,78%), die Keimträger eines MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) waren, wovon bei einer Person sich dieser in beiden entnommenen Proben, bei der anderen lediglich intraläsional nachweisen ließ.

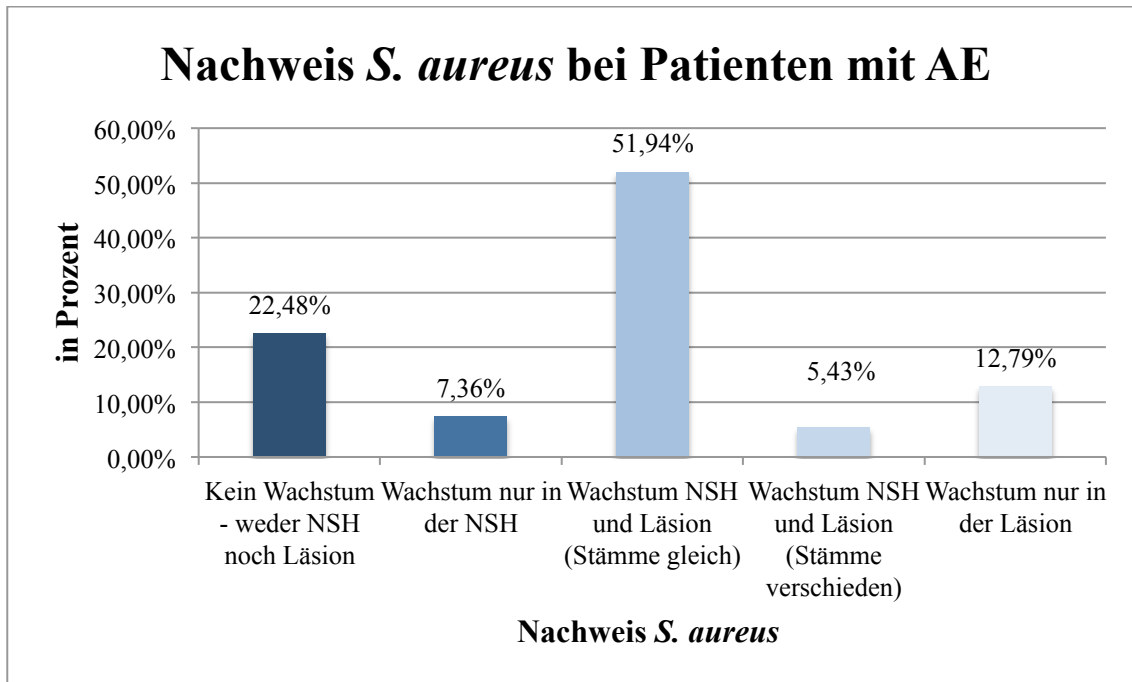


Abbildung 4: *S. aureus*-Nachweis in der Gruppe der Patienten mit AE

3.1.3 Ekzemausprägung in Abhängigkeit der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus*

Der durchschnittliche SCORAD-Wert aller Patienten mit atopischem Ekzem betrug 40,90. Der Median lag bei 39,50. Der Patient mit der geringsten Ausprägung des atopischen Ekzems wies einen SCORAD von 9 Punkten auf, der Patient mit dem am stärksten ausgeprägten atopischen Ekzem einen Punktwert von 91.

Patienten, bei denen sich *Staphylococcus aureus* kulturell nachweisen ließ (n = 200) – entweder im Nasenabstrich oder läsional oder aber sowohl im Nasenabstrich als auch in der Läsion – hatten im Vergleich zu Patienten, bei denen sich *Staphylococcus aureus* nicht aus einer der oben genannten Lokalisationen isolieren ließ (n = 58) einen deutlich höheren SCORAD-Wert.

In der erstgenannten Gruppe ergab sich ein mittlerer SCORAD von 42,88 Punkten, in der Referenzgruppe ein Wert von lediglich 34,08 (p = 0,064).

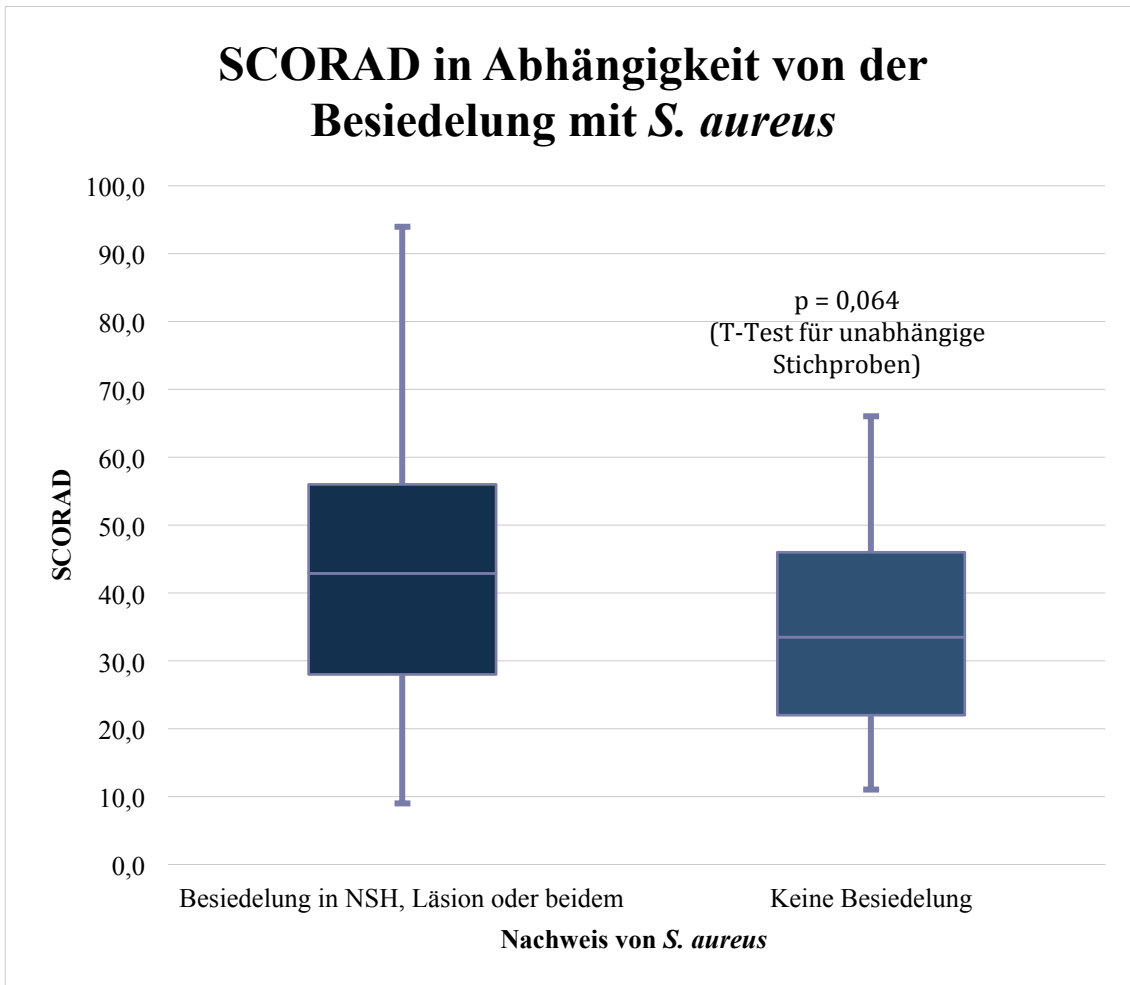


Abbildung 5: Darstellung des SCORAD-Werts in Abhängigkeit der *S. aureus*-Besiedelung

3.1.4 Vortherapien

3.1.4.1 Silberwäsche, silberbeschichtete Textilien

Bei der Frage nach der Verwendung von pflegenden silberhaltigen Externa oder silberbeschichteten Textilien zur Keimreduktion ließ sich feststellen, dass lediglich neun der Neurodermitispatienten (3,49%) angaben, diese binnen der letzten beiden Wochen vor der Untersuchung benutzt zu haben. Davon konnte bei sechs Patienten *Staphylococcus aureus* sowohl nasal als auch läsional sowie bei einem Patienten nur läsional nachgewiesen werden. Zwei der untersuchten Probanden wiesen keine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* auf.

3.1.4.2 Wirkstoffhaltige Externa

Auf die Frage nach der Verwendung von wirkstoffhaltigen Externa während der letzten sechs Wochen, wie topische Steroide, Antibiotika, Antiseptika oder auch Calcineurininhibitoren, gaben 50 Patienten (19,38%) an, dass sie keines der zuvor erwähnten Präparate im angegebenen Zeitraum benutzt hätten.

Die am häufigsten verwendeten Substanzklassen waren mit 48,45% (n = 125) Steroide der Klasse II (48,45%), gefolgt von Steroiden der Klasse III mit 35,27% (n = 91). Steroide der Klasse I rangierten mit 17,44% (n = 45) auf dem dritten Platz.

Als Antiseptikum wurde nachfolgend Triclosan genannt, welches zumeist in die jeweilige Basispflege integriert war (10,47%, n = 27).

Tacrolimus und Pimecrolimus als topische Calcineurininhibitoren fanden bei jeweils 26 der befragten Personen (10,08%) Anwendung.

Andere wirkstoffhaltige Externa wurden hingegen verhältnismäßig wenig benutzt. In absteigender Reihenfolge sind hier Fusidinsäure (1,94%), Fusidinsäure in Kombination mit Betamethason (1,55%), Steroide der Klasse IV (1,16%) und Clioquinol in Kombination mit Flumetason (1,16%) zu nennen.

Schlusslichter mit jeweils 0,39% bildeten Metronidazol, 0,5%ige Eosinlösung, Mupirocin und Bufexamac.

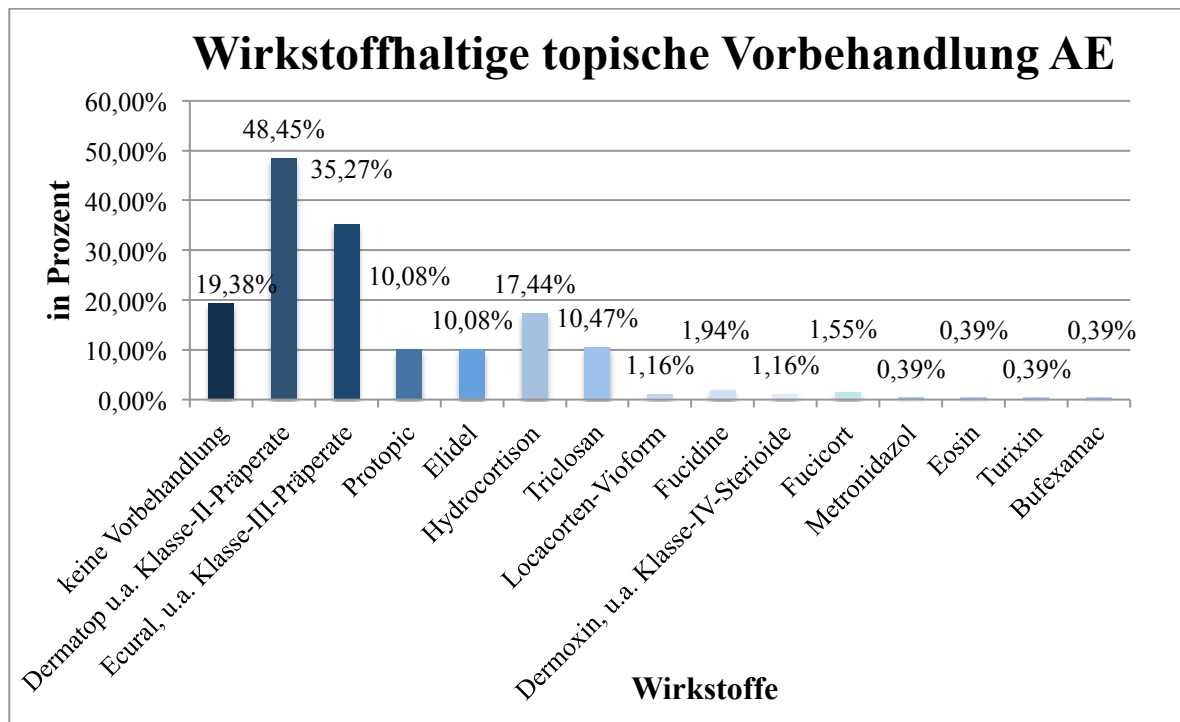


Abbildung 6: Übersicht wirkstoffhaltiger Externa in der Gruppe der Patienten mit AE

Bei der Befragung nach den angewandten wirkstoffhaltigen Substanzen kurz vor der Vorstellung – wir definierten hierfür den Zeitraum der letzten zwei Wochen – war auffällig, dass die Zahl derer, die keinerlei wirkstoffhaltige Präparate verwendet hatten mit 36,43% (n = 94) relativ hoch ausfiel.

Auch hier rangierten Steroide der Klasse II als Spitzenreiter (37,21%, n = 96) vor Steroiden der Klasse III (25,19%, n = 65), gefolgt von Steroiden der Klasse I (13,18%, n = 34). Und auch in dieser Gruppe wurde Triclosan mit 8,91% (n = 23) noch vor Tacrolimus (6,59%, n = 17) und Pimecrolimus (4,65%, n = 12) genannt.

Weiterhin fanden sich absteigend mit 1,55% - 0,39% Fusidinsäure mit Betamethason, Fusidinsäure, Clioquinol mit Flumetason, Steroide der Klasse IV, Mupirocin, Bufexamac und Eosinlösung in 0,5%-iger Konzentration.

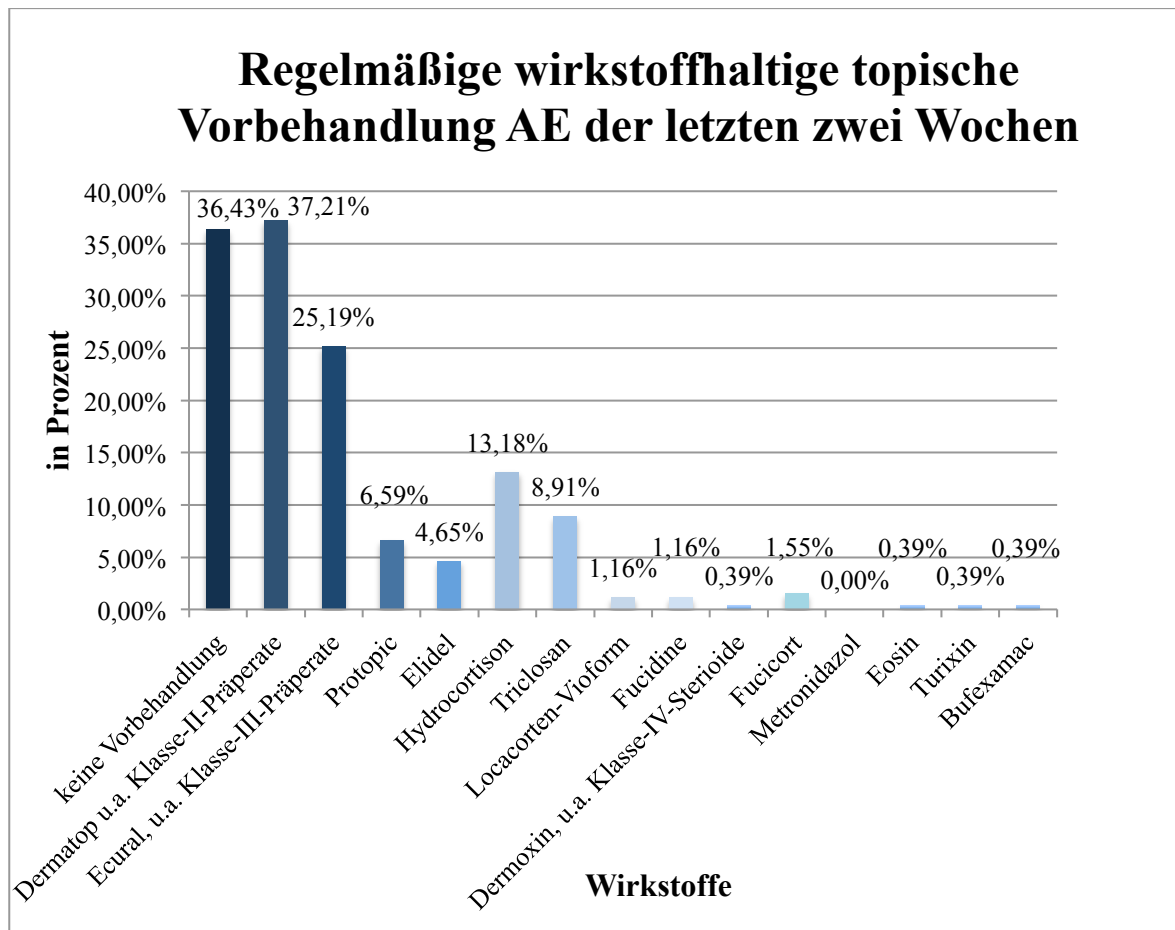


Abbildung 7: Übersicht wirkstoffhaltiger Externa in der Gruppe der Patienten mit AE innerhalb der letzten zwei Wochen

In der nachstehenden Auswertung mittels Kreuztabelle zeigte sich jedoch, dass die regelmäßige wirkstoffhaltige Vorbehandlung nicht mit dem Nachweis einer Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* korreliert ($p = 0,463$).

In der Gruppe der Patienten, welche binnen der letzten zwei Wochen wirkstoffhaltige Externa benutzt hatten, wiesen 78,57% eine Besiedelung auf. Im Gegensatz dazu ließ sich *Staphylococcus aureus* nur bei 74,66% der Personen aus der Gruppe der Probanden ohne Verwendung von wirkstoffhaltigen Produkten nachweisen.

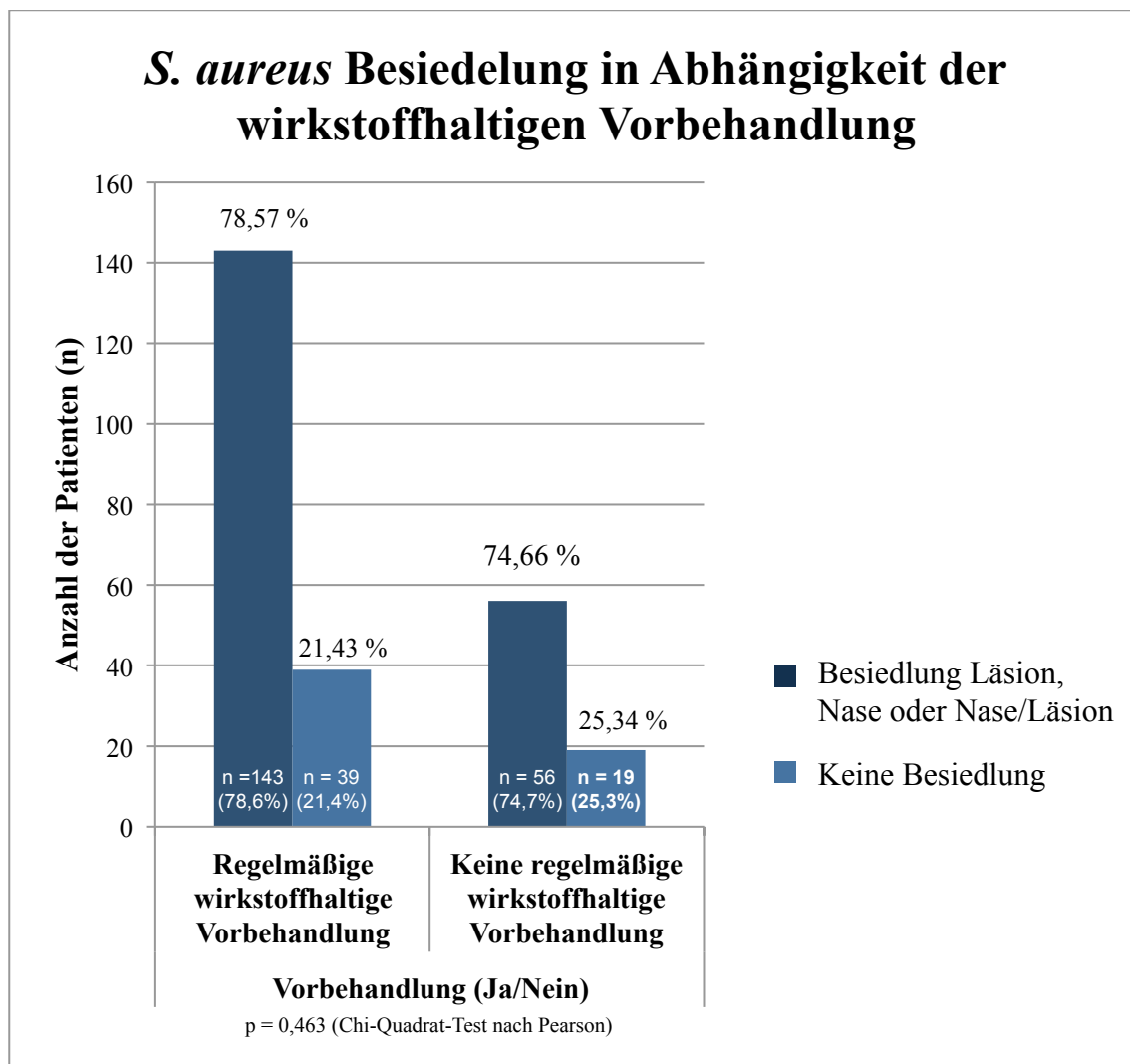


Abbildung 8: Darstellung der *S. aureus*-Besiedelung in Abhängigkeit der wirkstoffhaltigen Vorbehandlung

3.1.4.3 Basispflege

Nach den Basispflegeprodukten befragt, antworteten 16 Patienten (6,20%) sie würden keine rückfettenden Hautpflegeprodukte benutzen. Der Rest nannte in Summe

insgesamt 28 verschiedene Präparate. Von diesen konnten 54 Patienten (20,93%) keinerlei Angaben über ihr Pflegeprodukt machen.

Am häufigsten wurde die DAC-Basiscreme genannt, welche von 37 Patienten (14,34%) verwendet wurde. Darauf folgten Alfason Basis Cresa mit 13,95% (n = 36) und Excipial U Lipolotio mit einer Nutzung durch die Befragten von 10,47% (n = 27).

Einen Überblick über alle angegebenen Produkte gibt die nachstehende Grafik.

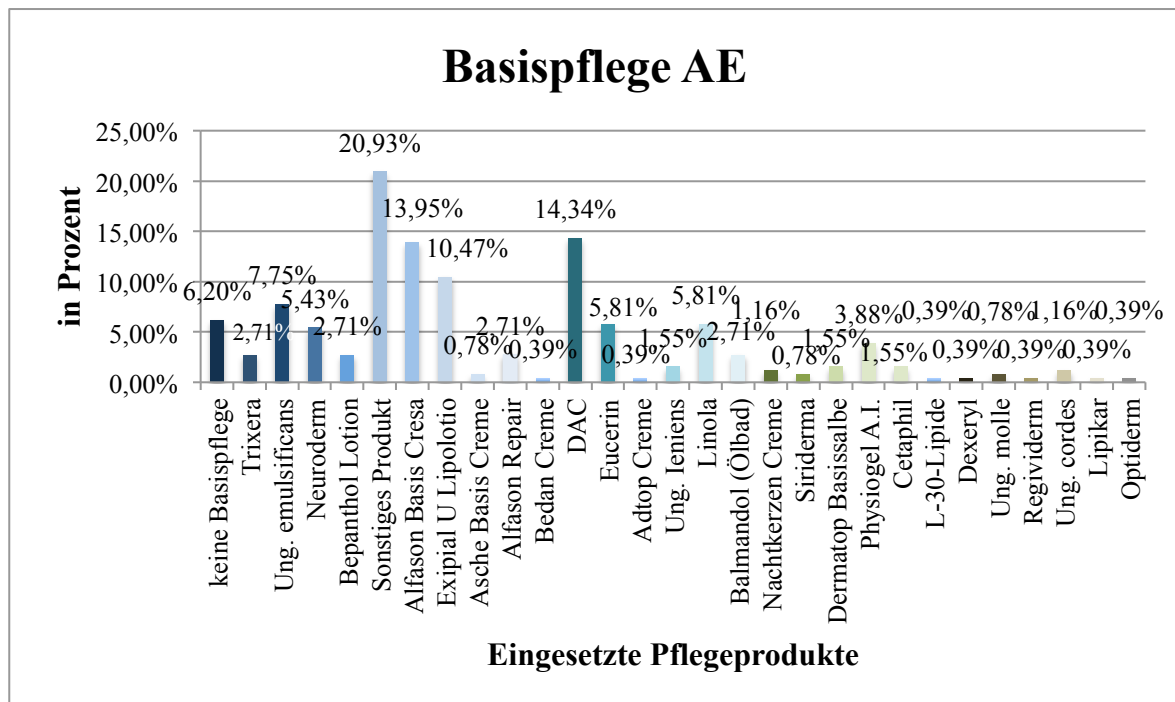


Abbildung 9: Verwendete Basispflegeprodukte in der Gruppe der Patienten mit AE

236 Teilnehmer von 258 untersuchten Probanden gaben an, dass sie regelmäßig die zuvor erwähnten Basispflegeprodukte anwenden würden. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 91,47%.

3.1.4.4 Systemantibiotika

Von den Personen in der Gruppe des atopischen Ekzems gaben 17,04% (n = 44) an, binnen der letzten 12 Wochen mit einem Systemantibiotikum behandelt worden zu sein. Dabei lag der Abstand von der Beendigung der Systemtherapie zur Konsultation im Mittel bei 2,07 Wochen. Der Median lag bei einer Woche.

19 Patienten (43,18%) aus der Gruppe nahmen zum Zeitpunkt der Vorstellung noch ein orales Antibiotikum ein oder erhielten dieses intravenös. Hierzu sind vor allem die

Patienten zu rechnen, welche während ihres stationären Aufenthaltes für die Studie rekrutiert worden waren.

Das eingenommene bzw. erhaltene Präparat war in 61,36% (n = 27) Cefuroxim. Zehn Personen (22,73%) konnten sich nicht an die Bezeichnung des verwendeten Antibiotikums erinnern. Die restlichen Medikamente sind nachfolgender Übersicht zu entnehmen.

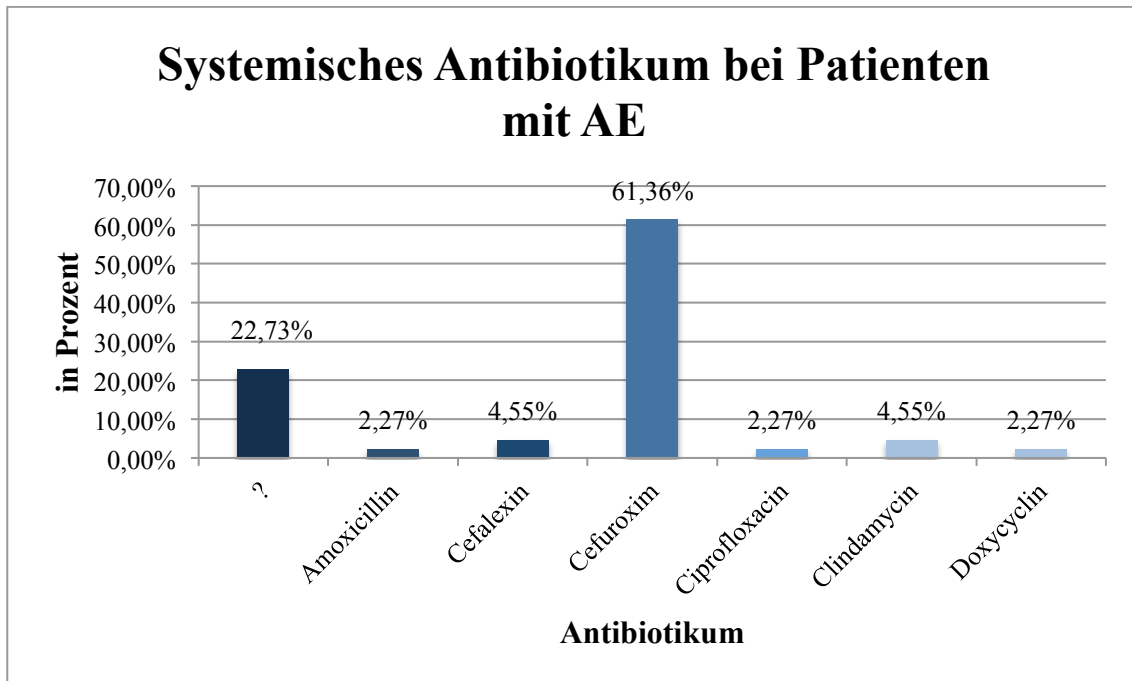


Abbildung 10: Antibiotikaeinnahme in den vergangenen 12 Wochen in der Gruppe der Patienten mit AE

Erstaunlicherweise war der SCORAD-Wert in der Gruppe der Neurodermitis-Patienten, welche in den Wochen vor Untersuchung ein Systemantibiotikum eingenommen hatten, nur unwesentlich niedriger als in der Gruppe ohne Antibiose. Der Mittelwert der ersten Gruppe belief sich auf 38,38 Punkte. Der Mittelwert der Gruppe ohne Antibiose betrug 41,42 Punkte. Auf die Anzahl der Patienten der beiden Gruppen bezogen, erwies sich der SCORAD-Wert aber als signifikant unterschiedlich ($p = 0,029$).

3.2 Impetigo

Die Untersuchungen für Patienten, die an Impetigo bzw. einem impetiginisierten atopischen Ekzem litten, schlossen 21 Teilnehmer ein.

3.2.1 Epidemiologie

Von den untersuchten Personen waren 61,90% (n = 13) Männer und 38,10% (n = 8) Frauen. Die untersuchten Personen in der Impetigo-Gruppe waren im Mittel 35,90 Jahre alt. Die Standardabweichung betrug 24,18, der Median 35,00 Jahre. Der jüngste Proband war ein Jahr, der älteste Teilnehmer 75 Jahre alt.

3.2.2 Besiedlungsmuster *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit Impetigo

In der Gruppe der Impetigopatienten (n = 21) ließ sich *Staphylococcus aureus* bei sechs Patienten (28,57%) in beiden Abstrichen nachweisen. Dabei zeigten alle Stämme das gleiche Resistenzmuster in der Nasenschleimhaut und im jeweils dazugehörigen Isolat der entsprechenden Läsion. Elf Teilnehmer (52,38%) waren nur läsional besiedelt, zwei Personen (9,52%) nur nasal und bei weiteren zwei Probanden (9,52%) gelang kein Keimnachweis.

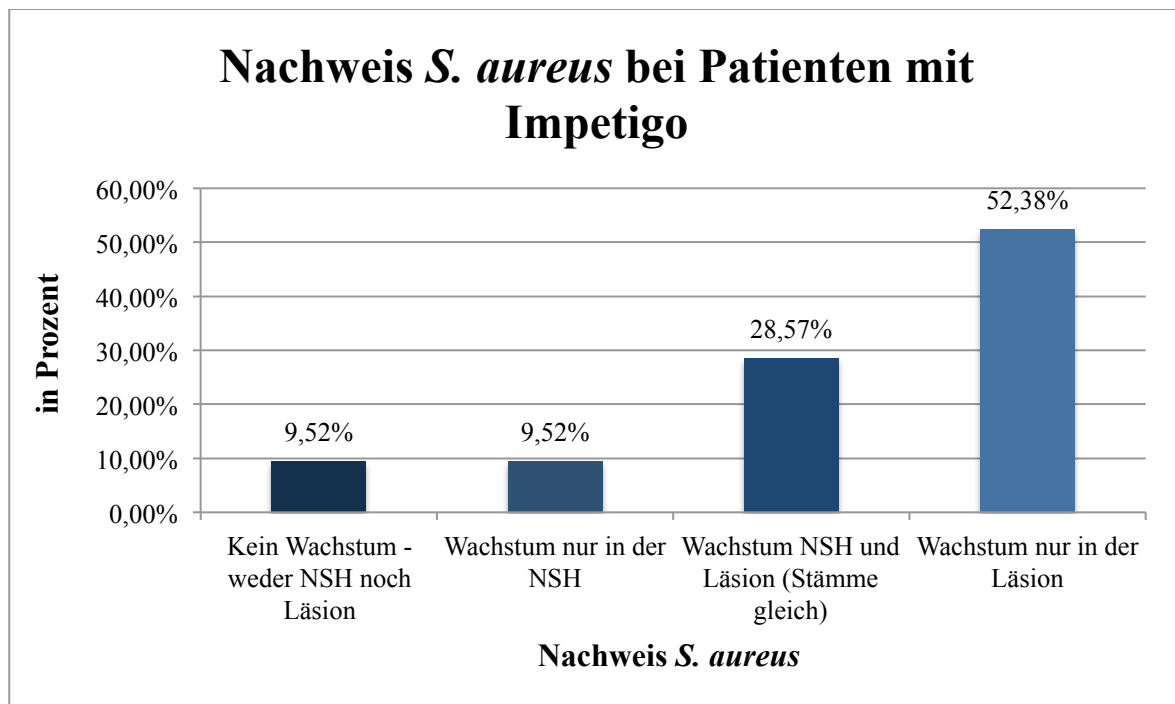


Abbildung 11: *S. aureus*-Nachweis in der Gruppe der Patienten mit Impetigo

3.2.3 Vortherapien

3.2.3.1 Wirkstoffhaltige Externa

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Impetigo bzw. mit impetiginisiertem atopischen Ekzem, nämlich 18 der 21 Studienteilnehmer, hatte bis zur Vorstellung keine wirkstoffhaltigen Externa benutzt.

Die übrigen drei Teilnehmer hatten während der letzten sechs Wochen unter anderem Steroide der Klassen I, II und III, Pimecrolimus, 0,5%-ige Eosinlösung, Triclosan sowie Fusidinsäure in Kombination mit Betamethason verwendet.

In den letzten zwei Wochen vor der Vorstellung waren hiervon allerdings nur Steroide der Klassen I und II, Triclosan und 0,5%-ige Eosinlösung benutzt worden.

3.2.3.2 Basispflege

15 (71,43%) der 21 Impetigopatienten hatten bis zur Vorstellung keine Basispflege benutzt. Die restlichen sechs Personen gaben an, Basispflegeprodukte wie DAC-Basiscreme, Excipial U Lipolotio, Linola, Alfason Basis Cresa oder ein Produkt, an dessen Namen sie sich nicht mehr erinnern konnten, verwendet zu haben.

3.2.3.3 Systemantibiotika

14,28% (n = 3) der Patienten mit Impetigo erhielten bzw. hatten eine systemische Therapie mit Antibiotika während der letzten 12 Wochen erhalten.

Zwei der drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits seit vier bzw. fünf Tagen antibiotisch abgedeckt, beim dritten Probanden lag die Einnahme bereits elf Wochen zurück. Als Präparate waren Cefuroxim, Azithromycin und Erythromycin im Einsatz.

Alle getesteten Stämme dieser drei Patienten waren gegenüber dem jeweils verabreichten Antibiotikum sensibel.

3.3 Resistenzen gegenüber Antiseptika

3.3.1 Chlorhexidin

Von den insgesamt 233 getesteten *Staphylococcus aureus*-Stämmen zeigte die überwiegende Mehrheit der Fälle (n = 188; 80,69%) eine minimale Hemmkonzentration (minimal inhibitory concentration = MIC) bei 0,8138 µg/ml.

Für 13,73% der Stämme (n = 32) wurde eine Wachstumshemmung erst ab einer Konzentration von 1,6275 µg/ml erzielt.

Bei 13 getesteten Stämmen (5,58%) waren bereits Chlorhexidinkonzentrationen von 0,4069 µg/ml ausreichend.

Höhere oder niedrigere Werte bezüglich der MIC wurden nicht erzielt. Somit lag die durchschnittliche MIC aller getesteten 233 Stämme bei 0,9029 µg/ml.

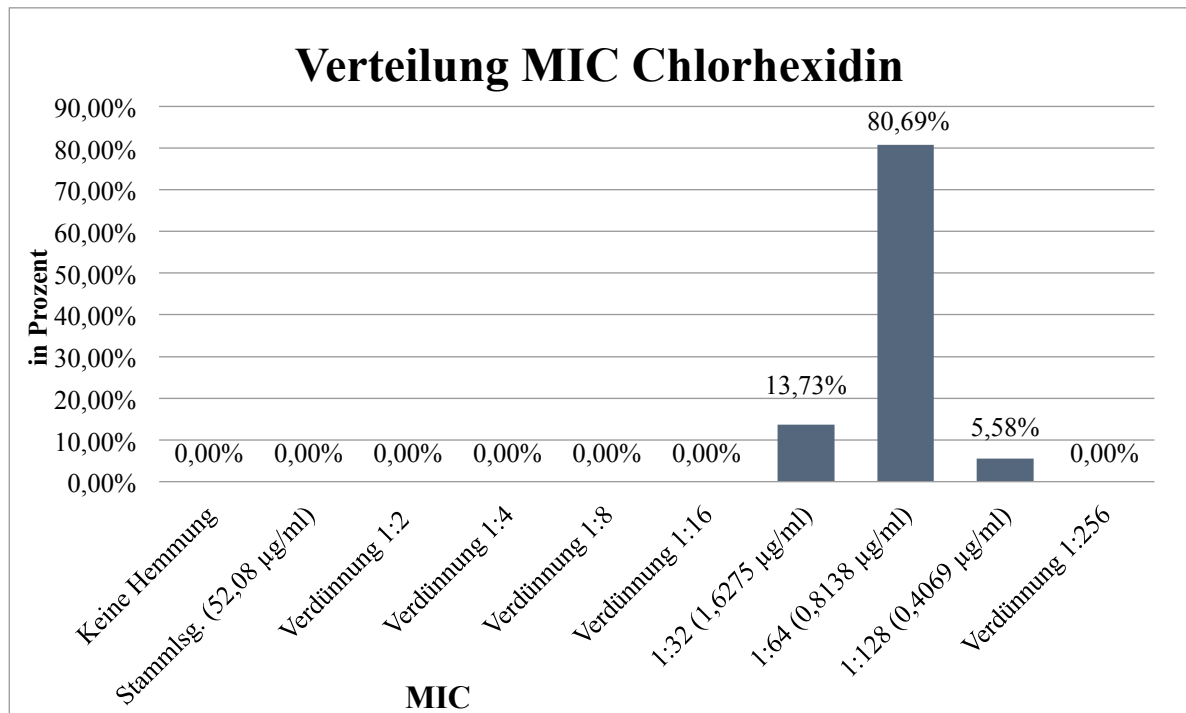


Abbildung 12: Verteilung der minimalen Chlorhexidin-Hemmkonzentrationen aller Teststämme

3.3.2 Octenidin

Die durchschnittliche MIC der *Staphylococcus aureus*-Stämme lag im Falle von Octenidin bei 1,4180 µg/ml. Hierbei zeigten 144 der Teststämme (61,80%) eine MIC bei 1,6275 µg/ml. Für zehn Stämme (4,29%) waren Hemmkonzentrationen von 3,2550 µg/ml nötig, um eine Wachstumshemmung zu erzielen, bei 33,05% (n = 77) reichte eine Konzentration von 0,8138 µg/ml Octenidin aus. Zwei der Stämme (0,86%) konnten bereits bei einer Konzentration von 0,4069 µg/ml am Wachstum gehindert werden.

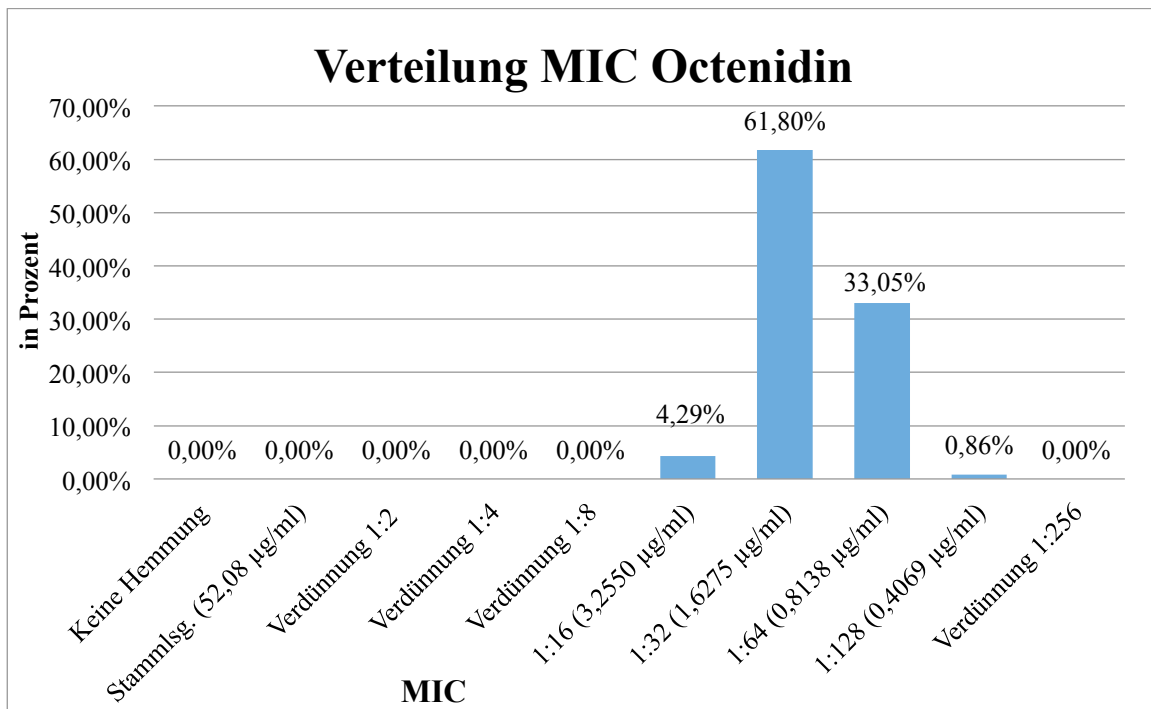


Abbildung 13: Verteilung der minimalen Octenidin-Hemmkonzentrationen aller Teststämme

3.3.3 Triclosan

Bei Triclosan zeigte sich eine größere Streuung der MIC. So ließ sich beispielsweise bei 33 von 233 Stämmen (14,16%) keine Wachstumshemmung im angewandten Mikrodilutionsverfahren erkennen.

Die meisten Stämme ($n = 87$; 37,34%) stellten die Vermehrung bei einer Konzentration von 0,1042 µg/ml ein. Bei 26 Stämmen (11,16%) waren Konzentrationen von 0,2083 µg/ml, bei 21 Stämmen (9,01%) von 0,4167 µg/ml und bei 13 Stämmen (5,58%) sogar von 0,8333 µg/ml Triclosan nötig.

Dahingegen ließen sich bei 17,17% der Stämme ($n = 40$) und bei 5,58% der Stämme ($n = 13$) bereits minimale Hemmkonzentrationen bei 0,0521 µg/ml bzw. bei 0,0260 µg/ml erkennen.

Die mittlere MIC unter den 200 Stämmen, bei denen im Testverfahren eine Wachstumshemmung erzielt werden konnte, betrug 0,1824 µg/ml.

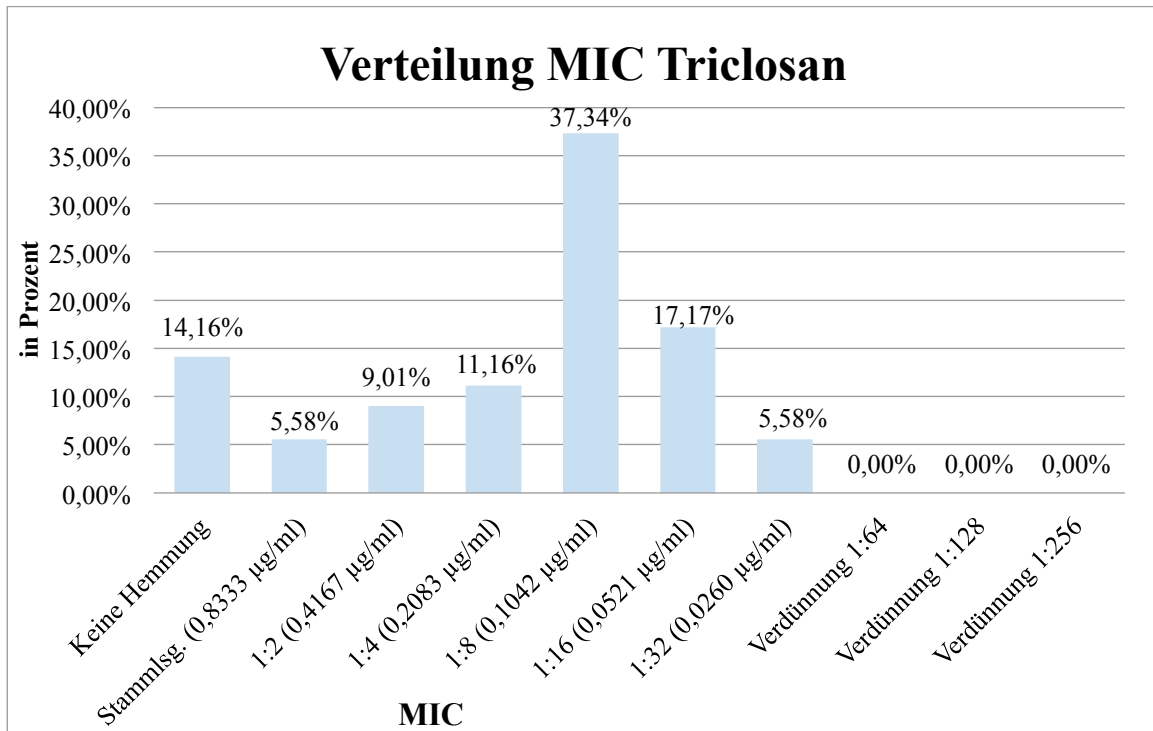


Abbildung 14: Verteilung der minimalen Triclosan-Hemmkonzentrationen aller Teststämme

3.4 Resistenzen gegenüber dem topischen Antibiotikum Retapamulin

Die konstantesten Ergebnisse der minimalen Hemmkonzentrationen lieferte das Antibiotikum Retapamulin.

So zeigten 201 Stämme (86,27%) eine MIC bei 0,1628 µg/ml. Nur bei zehn Stämmen (4,29%) war eine Konzentration von 0,3255 µg/ml nötig. Insgesamt 22-mal (9,44%) sprachen die getesteten Stämme bereits auf eine Retapamulinkonzentration von 0,0814 µg/ml an.

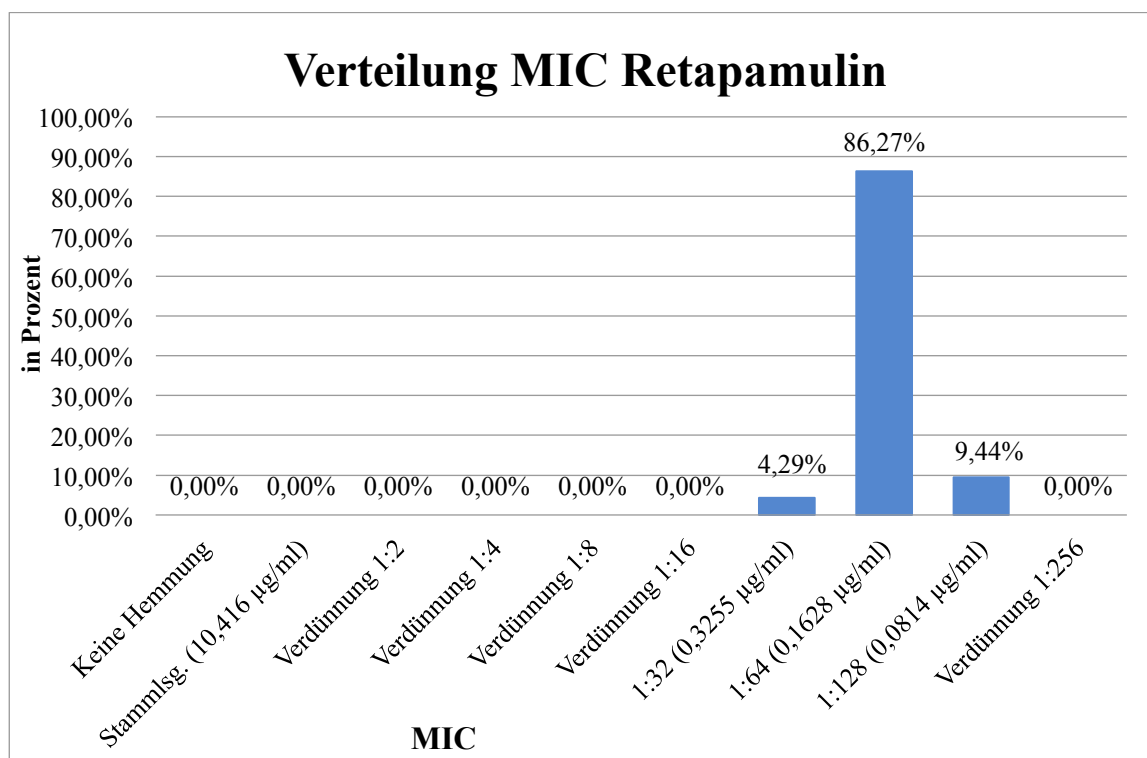


Abbildung 15: Verteilung der minimalen Retapamulin-Hemmkonzentrationen aller Teststämme

Hieraus kann eine durchschnittliche MIC von 0,1621 µg/ml abgeleitet werden.

3.5 Resistenzprofil der getesteten *Staphylococcus aureus*-Stämme im Rahmen der Studie

Insgesamt erfolgte ein bakteriologischer Abstrich auf *Staphylococcus aureus* bei 279 Patienten mit atopischem Ekzem oder Impetigo. Bei 60 Patienten gelang kein Nachweis von *Staphylococcus aureus*, bei 14 Neurodermitis-Patienten fanden sich unterschiedliche Stämme im Nasenabstrich und läsional. So wurde ein Standardantibiogramm für 233 Stämme angefertigt.

Es zeigte sich, dass 60,09% (n = 140) aller getesteten Stämme Resistenzen gegenüber Penicillin G und Ampicillin/Amoxicillin aufwiesen. 35 Stämme (15,02%) waren resistent gegenüber Erythromycin, 12,88% (30 Stämme) gegenüber Clindamycin und weitere 6,87% (n = 16) gegenüber Fusidinsäure.

Jeweils sieben Stämme (3%) wiesen Resistenzen gegenüber Ofloxacin, Ciprofloxacin und Gentamycin auf. Lediglich bei jeweils 0,86% der Teststämme (n = 2) konnten Resistenzen gegenüber Oxacillin/Flucloxacillin, Cefotiam, Ceftriaxon, Cefotaxim und

Cefuroxim festgestellt werden. Keine Resistenzen ergaben sich bei Doxycyclin, Mupirocin und Vancomycin.

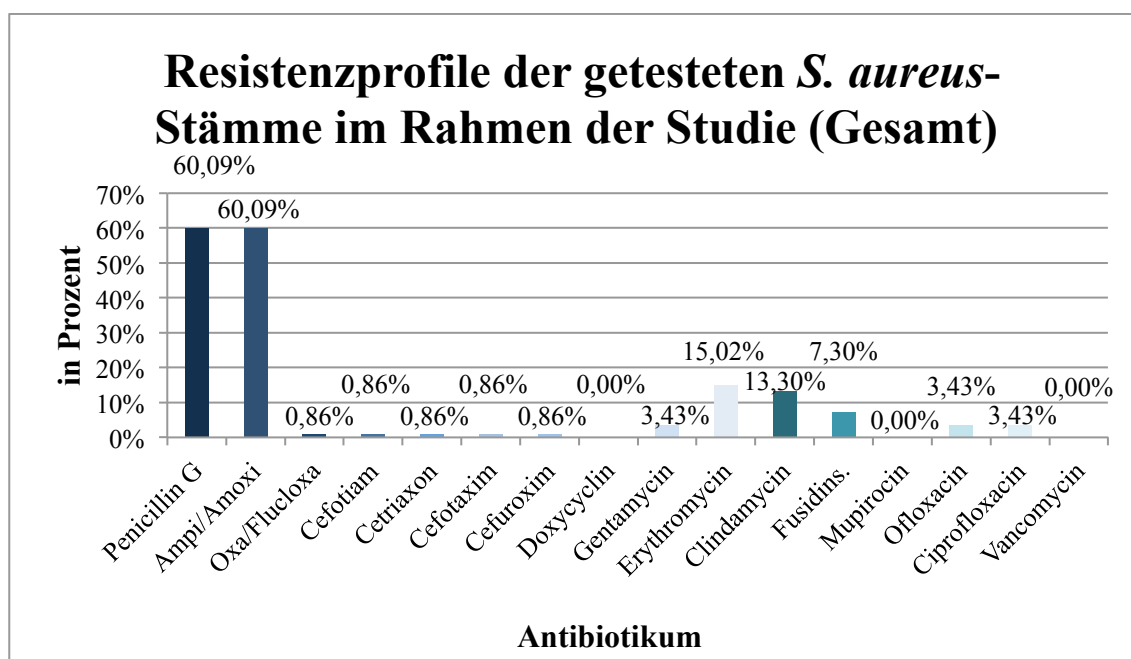


Abbildung 16: Antibiotikaresistenzen aller Teststämme

3.6 Verlauf der Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus* im Zeitraum 2004 – 2009

Von den insgesamt 6.228 in den Jahren von 2004 bis 2009 isolierten *Staphylococcus aureus*-Stämmen variierte die Resistenzlage gegenüber Penicillin G bzw. Ampicillin/Amoxicillin von 63,99% (2006) bis zu 69,90% (2009). Im Verlauf der Jahre von 2004 bis 2009 betrachtet, zeigte sich allerdings keine wesentliche Änderung der Resistenzlage.

Resistenzen für Oxacillin/Flucloxacillin variierten von 2,31% (2005) bis 4,59% (2008), für Cefotiam von 2,12% (2005) bis 5,38% (2008), für Ceftriaxon von 2,60% (2005) bis 5,38% (2008), für Cefotaxim von 2,41% (2005) bis zu 6,09% (2008) und für Cefuroxim von 2,21% (2005) bis zu 4,94% (2008).

Bezüglich Doxycyclin ließen sich Resistenzen von 1,68% der untersuchten Stämme im Jahre 2009 bis hin zu 4,43% im Jahre 2005 feststellen. Ähnliches konnte bei Gentamycin beobachtet werden. Hier lag das Minimum der Resistenzen im Jahre 2009 mit 1,63%, das Maximum fiel auf das Jahr 2005 mit 3,66%.

Für Erythromycin lag das Resistenzmaximum im Jahr 2005 mit 16,84%, das Minimum bei 12,78% im Jahr 2009. Während im Jahr 2006 nur 2,04% der Stämme gegenüber Clindamycin resistent waren, lag die Rate 2009 bereits bei 11,51%.

Bei Fusidinsäure wiesen 2009 3,54% der Stämme Resistenzen auf, im Jahr 2007 waren es noch 8,19%. Mupirocin zeigte im Jahr 2005 in 1,54% der Fälle Resistenzen, im Jahr 2009 0,27%.

Die Resistenzlage für Ofloxacin war im Jahr 2009 mit 7,07% am höchsten und im Jahr 2006 mit 3,97% am niedrigsten. Für Ciprofloxacin ließ sich 2006 ein Minimum von 3,48% verzeichnen. 2009 waren bereits 6,98% der untersuchten Stämme diesbezüglich resistent.

Der MRSA-Anteil betrug im Jahr 2004 1,56% (n = 13), 2,02% (n = 21) in 2005, 2,23% (n = 23) in 2006, 3,59% (n = 39) im Jahr 2007, 4,50% (n = 51) in 2008 und schließlich 3,26% (n = 36) in 2009.

Die Verläufe der Resistenzentwicklungen zeigen die nachfolgenden Diagramme.

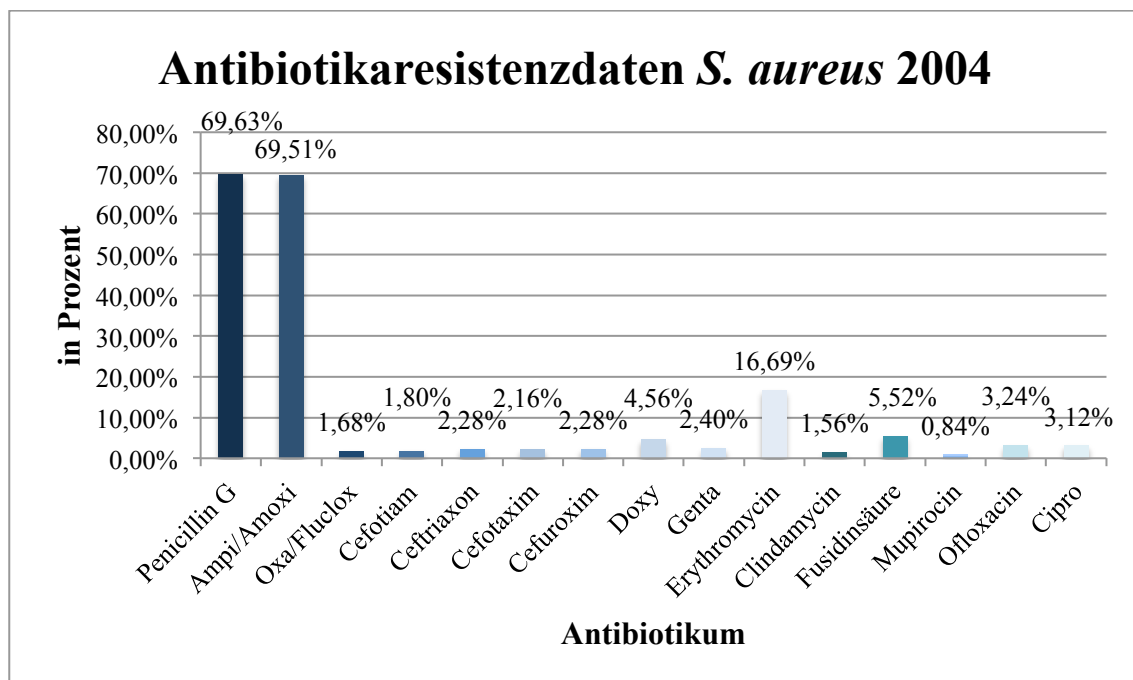


Abbildung 17: Antibiotikaresistenzen aller isolierten *S. aureus*-Stämme der Klinik im Jahr 2004

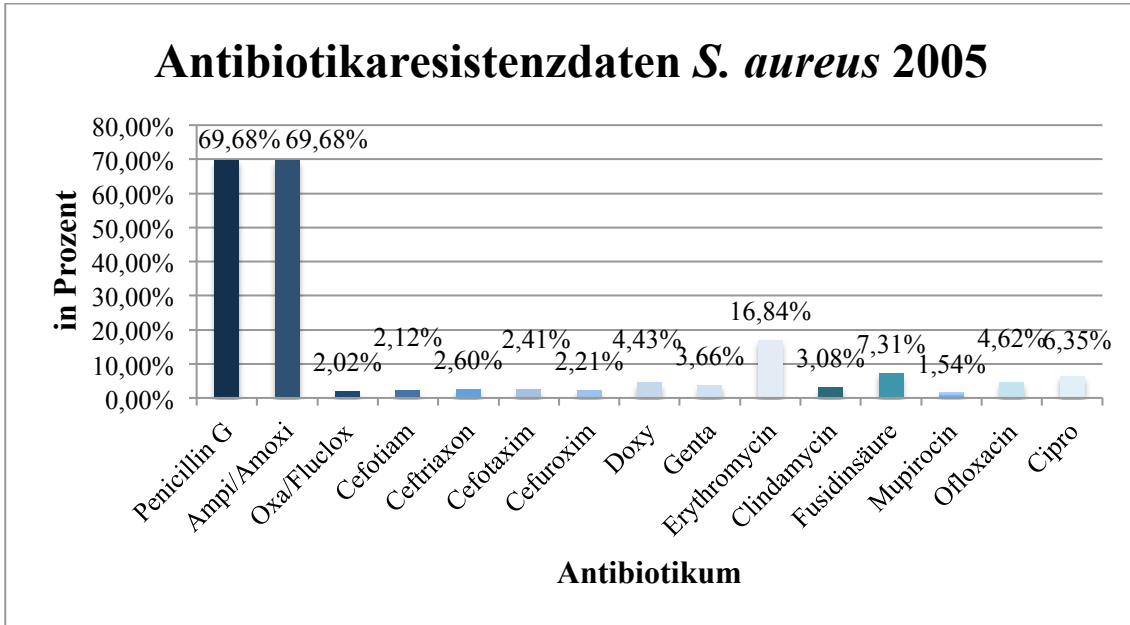


Abbildung 18: Antibiotikaresistenzen aller isolierten *S. aureus*-Stämme der Klinik im Jahr 2005

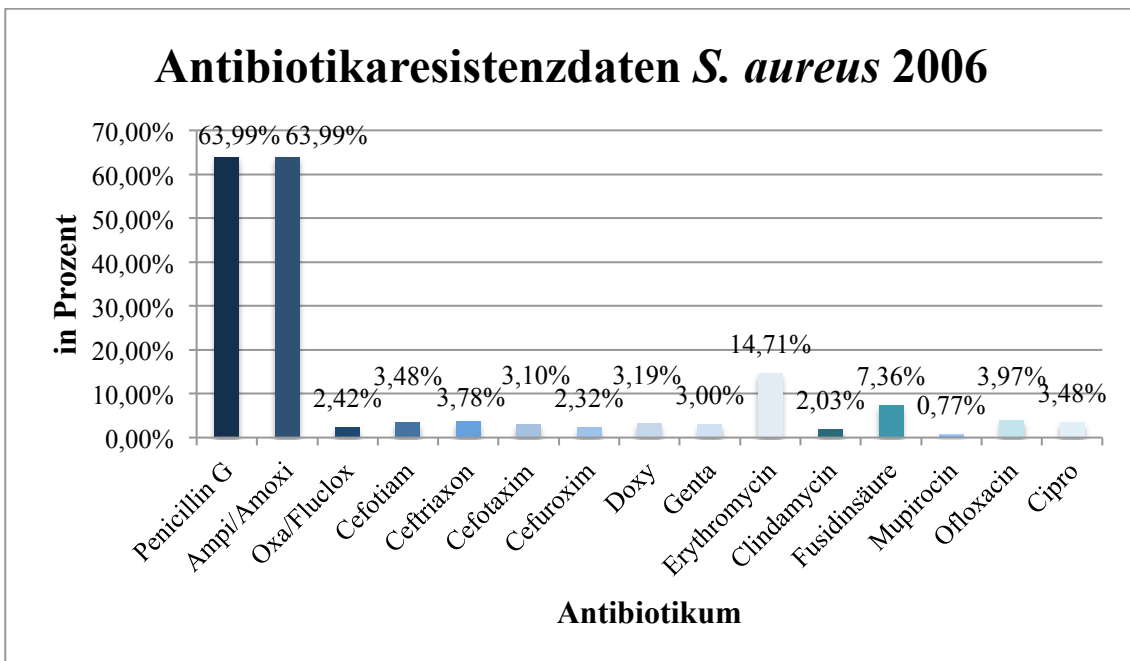


Abbildung 19: Antibiotikaresistenzen aller isolierten *S. aureus*-Stämme der Klinik im Jahr 2006

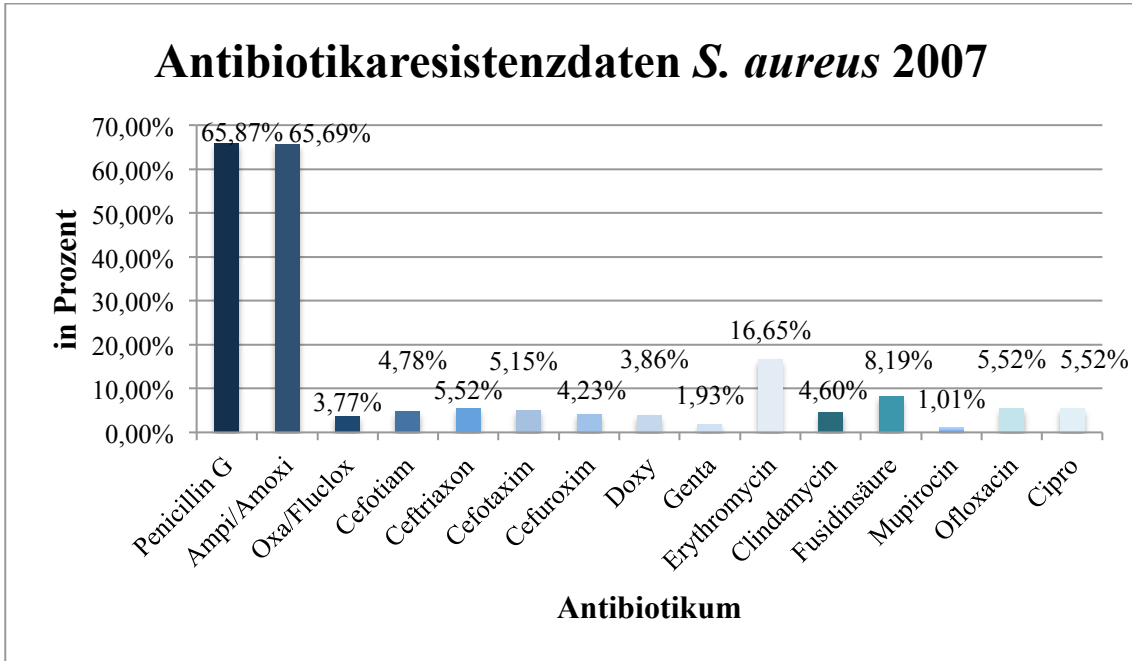


Abbildung 20: Antibiotikaresistenzen aller isolierten *S. aureus*-Stämme der Klinik im Jahr 2007

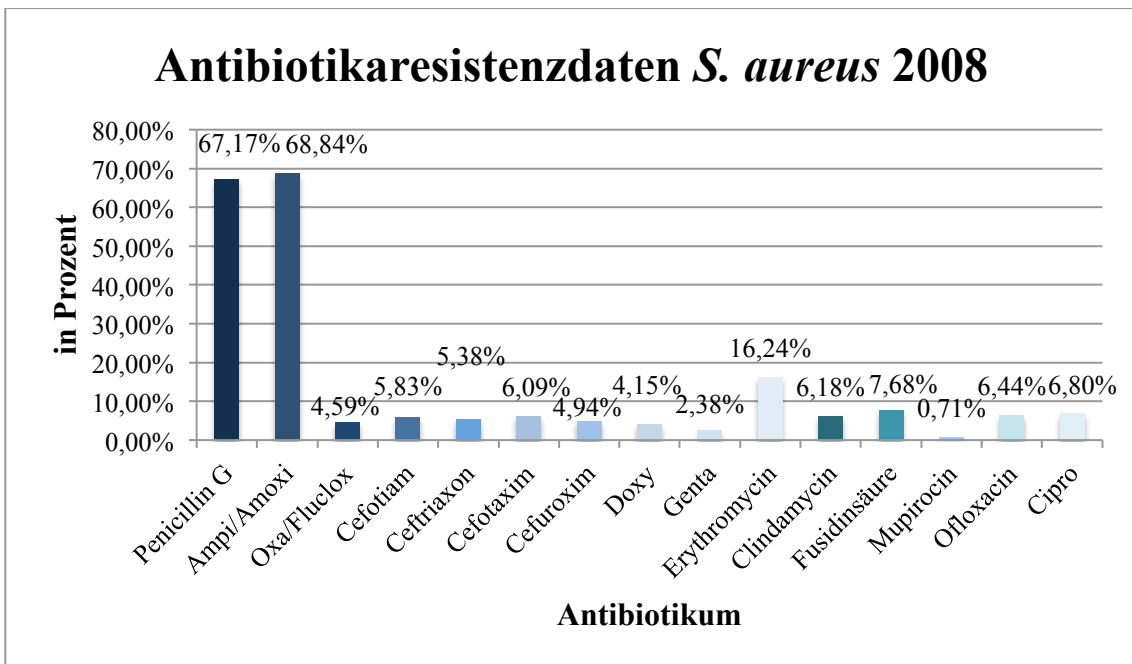


Abbildung 21: Antibiotikaresistenzen aller isolierten *S. aureus*-Stämme der Klinik im Jahr 2008

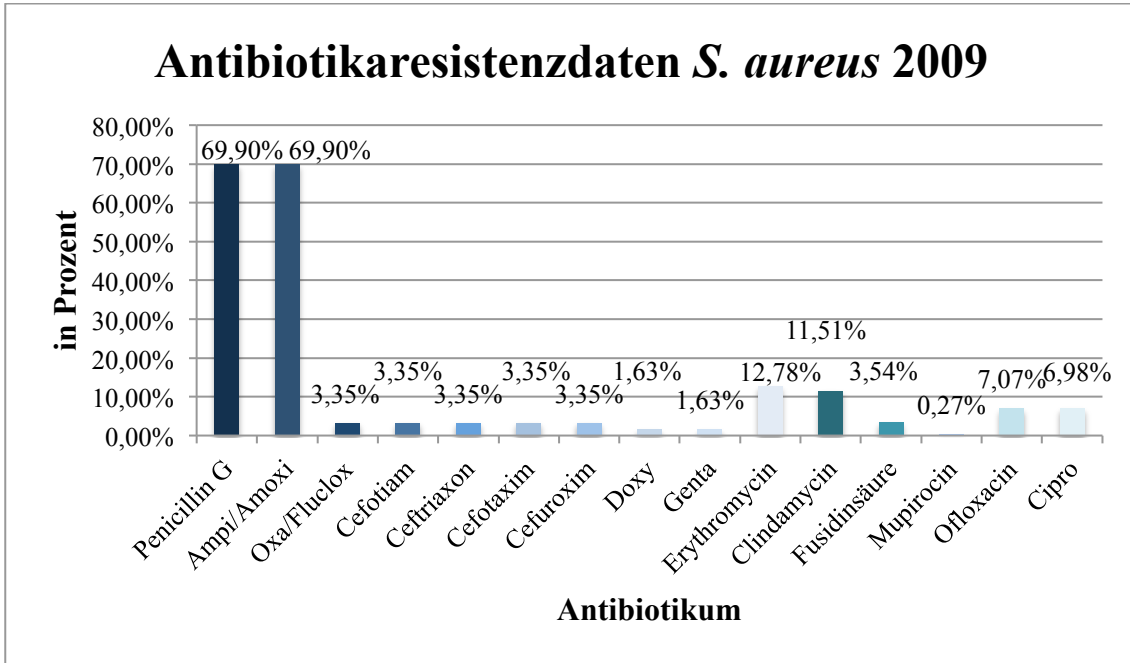


Abbildung 22: Antibiotikaresistenzen aller isolierten *S. aureus*-Stämme der Klinik im Jahr 2009

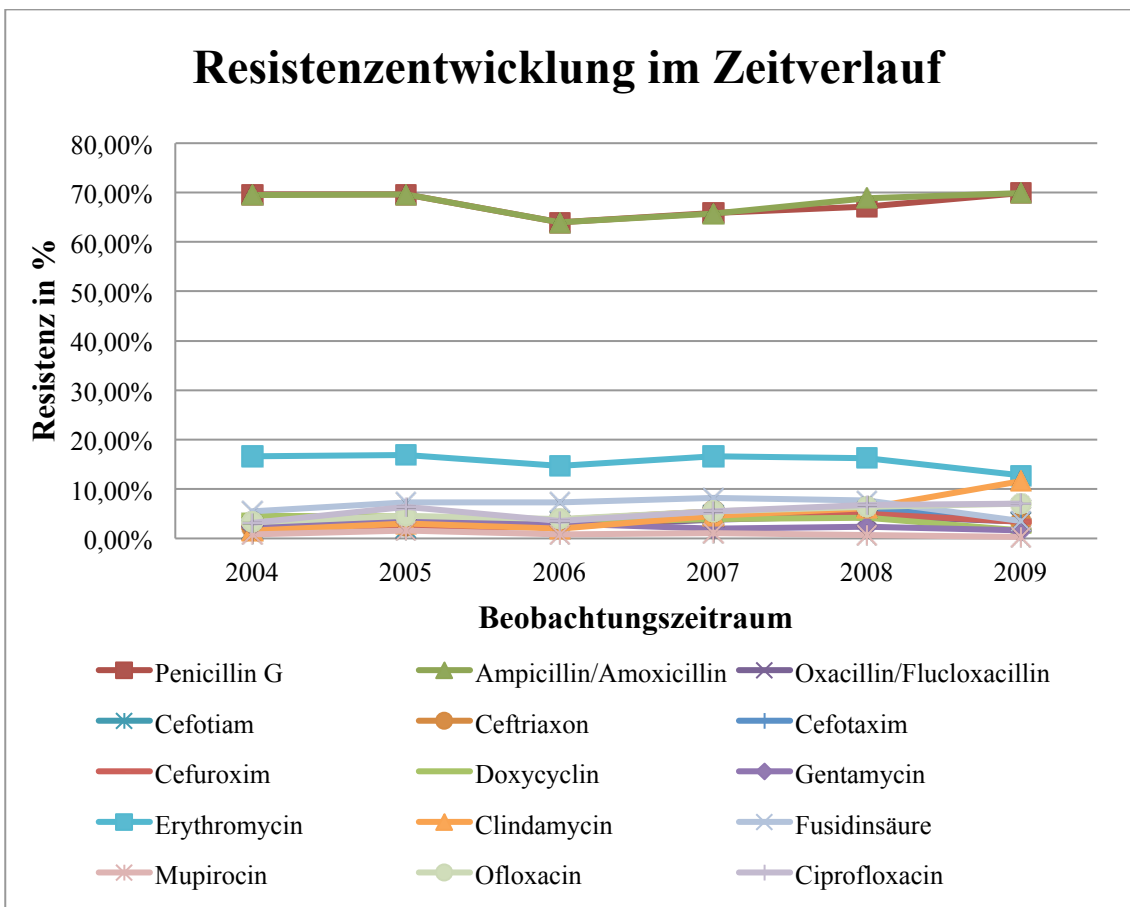


Abbildung 23: Verlauf der Resistenzentwicklung aller in der Klinik isolierten *S. aureus*-Stämme zwischen 2004 und 2009

4 Diskussion

4.1 *Staphylococcus aureus*-Besiedelung bei Patienten mit atopischem Ekzem

4.1.1 Besiedlungsmuster innerhalb der Studienpopulation

Patienten mit atopischem Ekzem zeigen in der überwiegenden Mehrheit eine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus*. Vorangegangene Studien belegten das Vorhandensein des Keims in über 90% auf läsionaler Haut und in knapp 80% im Bereich des Nasenvorhofes. Bei gesunden Kontrollpersonen ist *Staphylococcus aureus* hingegen nur in etwa einem Drittel der Fälle nachweisbar (Leyden et al., 1974; Aly et al., 1977). Das Besiedlungsmuster von Kindern mit atopischem Ekzem ist mit denen von Erwachsenen vergleichbar (Hoeger et al., 1992).

In dieser Arbeit konnte *Staphylococcus aureus* bei 181 Personen aus einer Ekzempläsion isoliert werden, das entspricht 70,16% der untersuchten Probanden. 167 Patienten (64,73%) wiesen eine Besiedelung des Nasenvorhofes auf. Zwei der untersuchten Neurodermitispatienten (0,78%) waren darüber hinaus Keimträger von MRSA.

Die Zahl der Patienten, bei denen sich in der vorliegenden Arbeit *Staphylococcus aureus* nachweisen ließ, liegt somit etwas unter dem in der Literatur beschriebenen Durchschnittswert. Als mögliche Erklärung könnte die Tatsache dienen, dass die Entnahme der bakteriologischen Abstriche nur aus jeweils einer Ekzempläsion erfolgte.

Die MRSA-Rate im untersuchten Kollektiv war mit 0,78% sehr gering. Eine im Saarland 2010 durchgeführte Querschnittsstudie zur Prävalenz von MRSA-Trägern bei Aufnahme in Notfallambulanzen zeigte eine MRSA-Besiedelung bei durchschnittlich 2,2 von 100 Personen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Nachweis in der Gruppe der Intensivpatienten, geriatrischen Patienten und Patienten mit liegenden Kathetern, jeweils höher lag (Herrmann et al., 2013). Eine Heidelberger Studie detektierte eine MRSA-Rate von 7,3% (n = 18) der 248 untersuchten ambulant vorstelligen Patienten. Allerdings wurden hier ausschließlich Patienten mit tiefen Hautinfektionen, wie Furunkel und Abszesse sowie Personen mit oberflächlichen Wunden und Ulcera crurum gescreent. Gerade in diesem Patientenkollektiv ist mit einer hohen Prävalenz von klassischen Eitererregern wie *S. aureus* zu rechnen (Jappe et al., 2008). Die in der

vorliegenden Untersuchung mit zwei von 258 Patienten niedrige MRSA-Prävalenz unterstützt auch das Ergebnis einer kalifornischen Arbeitsgruppe, die zu dem Ergebnis einer signifikant niedrigen MRSA-Prävalenz bei Patienten mit atopischem Ekzem, in diesem Fall bei Kindern, im Vergleich zu einer gesunden Kohorte kam (Matiz et al., 2011). Auch eine andere US-amerikanische Studie konnte eine niedrigere MRSA-Prävalenz in einer Gruppe von Kindern mit atopischem Ekzem im Gegensatz zu der relevanten Kontrollgruppe herausarbeiten (Huang et al., 2009).

4.1.2 Effekt der topischen wirkstoffhaltigen Vorbehandlung auf die Besiedelung

Eine äußerliche Behandlung geht nicht immer mit einer Eradikation von *Staphylococcus aureus* einher. In der Studie von Huang et al. fanden sich nach mehrwöchiger Behandlung mit einem topischen Antibiotikum für die Nasenvorhöfe bzw. einer antiseptischen Behandlung des Integuments mit Natriumhypochlorit (Bleiche) identische Besiedelungsergebnisse wie vor der Therapie (Huang et al., 2009). Anzumerken ist hierbei, dass nur eine qualitative Erhebung stattfand und somit eine mögliche Abnahme der *Staphylococcus aureus*-Dichte nicht miterfasst wurde. Eine niederländische Arbeit stellte die Abnahme der *Staphylococcus aureus*-Besiedelung, bei Anwendung einer topischen Therapie mit einem Tetracyclin in Verbindung mit einem Glukokortikoid, im Vergleich zur alleinigen Verwendung des steroidhaltigen Externums, heraus. Dahingegen schienen sich die beiden Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der Abnahme des Schweregrades des atopischen Ekzems zu unterscheiden. Nach vierwöchiger Behandlung sank der SCORAD-Wert in der Gruppe derer, welche die Kombinationsbehandlung erhalten hatten von 44,4 auf 11,3 Punkte. In der Vergleichsgruppe war eine Abnahme des SCORAD-Wertes von durchschnittlich 47,6 auf 13,0 Punkte zu beobachten (Schuttelaar & Coenraads, 2008). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Birnie et al., die ebenfalls keine eindeutige Evidenz einer Kombinationsbehandlung, bestehend aus topischem Steroid und topischem Antibiotikum, verglichen zur alleinigen topischen Steroidtherapie, ausweisen konnten (Birnie et al., 2008).

Die Patienten, die im Rahmen der vorgelegten Untersuchung angaben, während der letzten zwei Wochen eine topische wirkstoffhaltige Vorbehandlung (antiinflammatorisch, antibiotisch oder antiseptisch) durchgeführt zu haben, zeigten in dieser Arbeit interessanterweise im Vergleich zu der Gruppe, die während der

vergangenen 14 Tage keinerlei wirkstoffhaltige Präparate benutzt hatte, nahezu identische Besiedelungswerte.

So ließ sich *Staphylococcus aureus* in der ersten Gruppe bei 143 Personen (78,57%) nachweisen. In der zweiten Gruppe gelang der Nachweis bei 56 Patienten (74,66%); $p = 0,463$.

Auch an dieser Stelle ist anzumerken, dass ausschließlich ein qualitativer Nachweis von *Staphylococcus aureus* stattfand und eine eventuelle Reduktion der Bakteriendichte nicht berücksichtigt wurde. Eine weiterführende Differenzierung der verwendeten Antiseptika, Antibiotika, Calcineurinantagonisten und Steroide wurde aufgrund der recht geringen Fallzahlen und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft nicht vorgenommen.

4.1.3 Ekzemausprägung in Abhängigkeit der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus, als Hauptvertreter der Mikroflora bei Ekzempatienten, steht im Verdacht, die Ausprägung und den Verlauf der Erkrankung zu unterhalten bzw. negativ zu beeinflussen. In einigen Studien konnte durch die Eradikation von *Staphylococcus aureus* eine Verbesserung des Schweregrades beobachtet werden. Allein die Besiedelung des Nasenvorhofes mit *Staphylococcus aureus* scheint bereits mit einer stärkeren Ekzemausprägung einherzugehen (Gauger et al., 2003; Hon et al., 2005; Huang et al., 2009). In anderen Studien wird der Nutzen einer antibakteriellen Therapie jedoch in Frage gestellt (Birnie et al., 2008; Schnopp et al., 2010). Speziell der Mehrwert einer antibakteriellen Therapie zusätzlich zu einer antiinflammatorischen Behandlung scheint zweifelhaft (Schuttelaar & Coenraads, 2008; Schnopp et al., 2010). Auch die jüngste Cochrane-Übersichtsarbeit konnte im Studienvergleich keinen klar erkennbaren Vorteil einer antibiotischen bzw. antiseptischen Behandlung herausstellen. Zwar führte eine antibiotische Therapie zu einer Reduktion von *Staphylococcus aureus*, die Autoren stellten aber keinen eindeutigen Benefit, den Schweregrad betreffend, fest (Birnie et al., 2008).

Von den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wiesen insgesamt 200 (77,52%) eine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* auf. Berücksichtigt wurden hierbei alle Fälle, in denen der Nachweis läsional, aus der Nasenschleimhaut oder aus beiden Lokalisationen gelang.

Der mittlere SCORAD-Wert in der Gruppe der *Staphylococcus aureus*-besiedelten Patienten betrug 42,88. Das Vergleichskollektiv, das heißt die Probanden, die keine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* zeigten (n = 58; 22,48%), hatten einen durchschnittlichen SCORAD-Wert von 34,08.

Die Zahlen zeigen einen klaren Unterschied des Schweregrades in beiden Gruppen, wenngleich dieser mit einem p-Wert von 0,064 nicht als statistisch signifikant betrachtet werden kann.

Aus den obigen Ergebnissen kann für die vorliegende Arbeit vermutet werden, dass eine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* mit einer stärkeren Ekzemausprägung einhergeht, auch wenn dies in unserer Untersuchung nicht statistisch signifikant war. Da keine prospektiven Daten gewonnen wurden, die den SCORAD-Wert vor und nach durchgeführter antiseptischer bzw. antibiotischer Therapie vergleichen, kann diesbezüglich keine Aussage zum Effekt der antibakteriellen Therapie getroffen werden. In der Retrospektive zeigten sich jedoch, wie unter 4.1.1 beschrieben, nahezu identische Besiedelungsdaten der Patienten mit wirkstoffhaltigen Vortherapien, verglichen mit den Probanden ohne wirkstoffhaltige Externa.

Weitergehende, größer angelegte Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die antistaphylogene Therapie eine Auswirkung auf den Schweregrad des Ekzems hat oder ob damit alleinig Komplikationen, wie bakterielle Infektionen, verhindert werden können.

4.2 Ekzemausprägung in Abhängigkeit einer systemischen antibiotischen Therapie

Der Nutzen einer systemischen antibiotischen Therapie im Rahmen des atopischen Ekzems scheint nicht abschließend geklärt zu sein. Einige Untersuchungen befürworten die Systemtherapie im Falle einer starken Ekzemexazerbation mit begleitenden nässenden Läsionen (Ring et al., 1996; Abeck & Mempel, 1998). Eine von Breuer et al. durchgeführte Studie gelangte zu dem Ergebnis, dass *Staphylococcus aureus* in der überwiegenden Mehrheit der Ekzempatienten nach oraler Cefalexingabe in Kombination mit weiteren Sanierungsmaßnahmen eradiziert werden konnte. Zusätzlich zur oralen Antibiotikagabe hatten die Probanden in dieser Studie äußerliche antiseptische Behandlungen wie triclosanhaltige Grundlagen, eine Nasensanierung mit Mupirocin und kaliumpermanganathaltige Bäder erhalten. Die Autoren beobachteten

unter dieser Kombinationstherapie eine Verbesserung des SCORAD-Wertes. Einen Monat danach hatte bei fast allen Patienten eine Rekolonisation der Haut durch den Keim stattgefunden (Breuer et al., 2002). In einer britischen Arbeit, die den Einsatz von Flucloxacillin untersuchte, zeigte sich neben einer nur kurzweiligen Änderung der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* keine Symptomverbesserung bzw. keine objektive Reduktion des Schweregrades im Vergleich zur Placebogruppe (Ewing et al., 1998).

Der SCORAD-Wert der 44 Personen (17,05%), die in unserer Untersuchung binnen der letzten 12 Wochen eine Systemtherapie mit einem Antibiotikum durchgeführt hatten, lag bei 38,38. Demgegenüber lag der errechnete SCORAD derjenigen Patienten ohne Antibiotikaeinnahme bei 41,42 Punkten. Die Differenz ist statistisch signifikant ($p = 0,029$).

Aufgrund der geringen Fallzahl kann das Ergebnis nur sehr vorsichtig interpretiert werden. Es muss ebenfalls angemerkt werden, dass eine zusätzliche antiseptische Therapie im Ergebnis keine Berücksichtigung fand. Rückblickend betrachtet wäre auch an dieser Stelle ein quantitativer Verlaufsnachweis der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* wünschenswert gewesen.

4.3 *Staphylococcus aureus* – Besiedelung bei Patienten mit Impetigo

Staphylococcus aureus ist das häufigste Bakterium, das bei Patienten mit Impetigo contagiosa isoliert werden kann (Abeck et al., 2000) und wird in etwa 70% aller Fälle nachgewiesen (Bangert et al., 2012). Eine nasale, pharyngeale, axilläre und perianale Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* kann ein Reservoir für die Entwicklung einer Impetigo an anderen Körperpartien darstellen (Bangert et al., 2012). Die großblasige Form der Erkrankung ist vorwiegend auf *Staphylococcus aureus* zurückzuführen, wohingegen die kleinblasige Variante sowohl von Staphylokokken als auch von Streptokokken hervorgerufen wird (Hoeger, 2011). Die Exfoliativtoxine von *Staphylococcus aureus*, die als Serinproteasen spezifisch Desmoglein-1 spalten, bewirken eine Unterbrechung der Zell-Zellkontakte und führen auf diesem Weg zur Blasenbildung (Amagai, 2010).

Von 19 (90,48%) der insgesamt 21 Personen mit Impetigo contagiosa ließ sich in dieser Arbeit *Staphylococcus aureus* im bakteriologischen Abstrich nachweisen, darunter bei

17 (80,95%) Teilnehmern unter anderem läsional. Lediglich zwei der Probanden (9,52%) zeigten weder läsional noch nasal eine Infektion bzw. Besiedelung mit dem Bakterium.

Da acht von 21 (38,10%) Personen Keimträger von *Staphylococcus aureus* in der Nasenschleimhaut waren, sollten im Falle eines Rezidivs auch immer die Reservoirbereiche untersucht und gegebenenfalls saniert werden.

4.4 Antiseptikaresistenzen

4.4.1 Resistenzen gegenüber Chlorhexidin

Chlorhexidin findet in der Zahnmedizin als Mundspüllösung Anwendung, kommt in der Humanmedizin beispielsweise in der Ekzemtherapie zum Tragen und wird unter anderem auch in Medizinprodukten wie Kathetern verwendet (Gloor et al., 2002; Nagendran et al., 2009). Ferner wird es in vielen Ländern zur MRSA-Eradikation eingesetzt (Wischnewski & Mielke, 2007).

Eine britische Studie, welche die Resistenzen diverser Antiseptika und Antibiotika für *Staphylococcus aureus* im Verlauf der Jahre 1989 bis 2000 in Großbritannien untersuchte, fand heraus, dass die minimalen Hemmkonzentrationen nahezu aller getesteten Antiseptika, unter anderem auch von Chlorhexidin, im Zeitverlauf anstiegen. Die getesteten Antibiotika wiesen hingegen keinen signifikanten Anstieg der MIC auf. Verglichen mit MSSA waren für MRSA-Stämme höhere MIC bezüglich Chlorhexidin zu verzeichnen (Lambert, 2004). Die 256 von Lambert untersuchten *Staphylococcus aureus*-Stämme (darunter 87 MRSA-Stämme) zeigten eine durchschnittliche minimale Hemmkonzentration von 1,098 µg/ml. In der Berechnung finden sich 116 Stämme, deren MIC bei einer niedrigeren Konzentration als die niedrigste in der Verdünnungsreihe getestete Konzentration (0,39 – 6,25 µg/ml) lagen (Lambert, 2004). McDanel et al. testeten 829 MRSA-Stämme, welche durch Nasenabstriche von Pflegeheimbewohnern im Zeitraum von 2008 bis 2011 in den USA gewonnen wurden auf ihre Chlorhexidinempfindlichkeit. Alle Teststämme konnten innerhalb der Konzentrationen von 0,5 – 4 µg/ml im Wachstum inhibiert werden. Die MIC, bei der 50% der getesteten Stämme ansprachen (MIC₅₀), wurde mit 2 µg/ml angegeben (McDanel et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit wurden 233 Bakterienstämme auf die Empfindlichkeit gegenüber Chlorhexidin untersucht. Die MIC der meisten Teststämme (n = 188; 80,69%) lag bei 0,8138 µg/ml. 32 Stämme (13,73%) konnten erst mit einer Konzentration von 1,6275 µg/ml im Wachstum gehemmt werden. Der Rest (n = 13; 5,58%) war bereits bei einer Chlorhexidinkonzentration von 0,4069 µg/ml sensibel. Im Durchschnitt lag die MIC der Teststämme bei 0,9029 µg/ml. Für die beiden getesteten MRSA-Stämme fanden sich MIC bei 0,8138 µg/ml bzw. 1,6275 µg/ml (Thum et al., 2013).

Die in dieser Arbeit herausgestellten MIC von *Staphylococcus aureus* für Chlorhexidin sind mit den gängigen Literaturergebnissen durchaus vergleichbar. Damit scheint es auch im Zeitverlauf zu keinen höhergradigen Resistenzentwicklungen gegen diese Substanz gekommen zu sein. Da sich im untersuchten Kollektiv nur zwei MRSA-Stämme isolieren ließen, lässt sich jedoch keine fundierte Aussage bezüglich der MIC von MRSA im Vergleich zu MSSA treffen.

4.4.2 Resistenzen gegenüber Octenidin

Octenidin-dihydrochlorid wird als Breitspektrumantiseptikum gegen viele grampositive und gramnegative Bakterien eingesetzt (Sedlock & Bailey, 1985).

Bereits kurz nach seiner Entdeckung wurde propagiert, dass Octenidin im Allgemeinen und im Speziellen gegenüber *Staphylococcus aureus* der Wirkung von Chlorhexidin überlegen sei (Sedlock & Bailey, 1985). Auch eine jüngere Studie von Koburger et al., in welcher die Effektivität von Antiseptika mittels Mikrodilutionsverfahren hinsichtlich diverser Bakterien und Pilze, unter anderem gegenüber MSSA, MRSA und *Candida albicans*, untersucht wurde, gelangte zu ähnlichen Ergebnissen. Octenidin rangierte in seiner Effektivität noch vor Chlorhexidin und Triclosan. Die Wirksamkeit hinsichtlich resistenter Stämme betrachtet, schnitt Octenidin, verglichen mit den anderen Antiseptika ebenfalls am besten ab. Die MIC, mit der das Wachstum von 48% der *Staphylococcus aureus*-Isolate verhindert wurde (MIC₄₈), lag bei 2 µg/ml (Koburger et al., 2010). Eine schottische Studie, die 100 *Staphylococcus aureus*-Stämme, welche in Krankenhäusern in Schottland isoliert worden waren, auf ihre Octenidinempfindlichkeit prüfte, zeigte eine MIC zwischen 2 – 4 µg/ml (MRSA und MSSA). Dabei lag die MIC, bei der 50% der getesteten MSSA-Stämme einen Wachstumsstopp zeigten (MIC₅₀), mit

2 µg/ml deutlich niedriger als die MIC₅₀ der MRSA-Stämme (4 µg/ml) (Al-Doori et al., 2007).

In der hier durchgeführten Resistenztestung lag die durchschnittliche MIC der *Staphylococcus aureus*-Stämme für Octenidin bei 1,4180 µg/ml. 144 der Teststämme (61,80%) wiesen eine MIC von 1,6275 µg/ml auf. Für zehn Stämme (4,29%) waren Hemmkonzentrationen von 3,2550 µg/ml nötig, um das Keimwachstum zu inhibieren, bei 77 Stämmen (33,05%) war bereits eine Konzentration von 0,8138 µg/ml Octenidin ausreichend. Zwei der Stämme (0,86%) konnten schon bei einer Konzentration von 0,4069 µg/ml am Wachstum gehindert werden.

Die zwei untersuchten MRSA-Stämme hatten ihre MIC bei 1,6275 µg/ml bzw. 0,8138 µg/ml. Es gab kein Isolat, das eine MIC aufwies, die innerhalb der verwendeten Verdünnungsreihe nicht erfasst werden konnte (Thum et al., 2013).

Obwohl die Effektivität von Octenidin hier nicht der von Chlorhexidin überlegen zu sein scheint, spiegeln die MICs doch durchaus die bereits in anderen Studien erhobenen Daten wider. Die durchschnittliche MIC lag mit 1,4180 µg/ml sogar noch etwas unterhalb der in der gängigen Literatur beschriebenen Konzentration. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der sehr niedrigen MRSA-Quote zu sehen sein, aber auch regionale Unterschiede der *Staphylococcus aureus*-Isolate könnten ein unterschiedliches Ansprechen auf Octenidin begründen.

4.4.3 Resistenzen gegenüber Triclosan

Triclosan findet sich nicht nur in Gebrauchsgegenständen, wie Mundspüllösungen, sondern hat sich auch in der Therapie von Ekzemen und chronischen Wunden bewährt (Levy et al., 1999; Suller & Russell, 2000; Gloor et al., 2002).

Vorangegangene Studien zeigten unterschiedliche MIC von *Staphylococcus aureus* gegenüber Triclosan. Suller & Russell beobachteten eine Bandbreite der MIC von 0,025 – 1 µg/ml (Suller & Russell, 2000), während Nielsen et al. die untersuchten MIC zwischen 0,0125 – 4 µg/ml angaben (Nielsen et al., 2013). Lambert erhielt bei seinen 256 untersuchten *Staphylococcus aureus*-Stämmen MIC-Werte von 0,005 – 0,32 µg/ml, wobei 160 der untersuchten Stämme eine MIC aufwiesen, die niedriger als die kleinste getestete Verdünnungsstufe (0,005 µg/ml) lag. Er beobachtete auch, dass die getesteten MRSA-Stämme im Verlauf der Jahre 1989 – 2000 keine signifikante Veränderung innerhalb ihrer MIC aufwiesen und dass es keinen relevanten Unterschied der MIC von

MSSA und MRSA gab (Lambert, 2004). Die Effektivität von Triclosan zeigte sich somit geringer als die von Octenidin und Chlorhexidin (Koburger et al., 2010).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhaltenen Ergebnisse wiesen eine relativ große Heterogenität hinsichtlich der Verteilung ihrer MIC auf. Bei 33 von 233 Stämmen (14,16%) konnte selbst mit der höchsten getesteten Triclosankonzentration (0,8333 µg/ml) keine Wachstumshemmung erreicht werden.

Die meisten Stämme (n = 87; 37,34%) wurden bei einer Konzentration von 0,1042 µg/ml im Wachstum gestoppt. Bei 26 Stämmen (11,16%) lag die MIC bei 0,2083 µg/ml, bei 21 Stämmen (9,01%) bei 0,4167 µg/ml und bei 13 Stämmen (5,58%) war eine Triclosankonzentration von 0,8333 µg/ml nötig. Dahingegen reichten bei 17,17% der Stämme (n = 40) und bei 5,58% der Stämme (n = 13) bereits minimale Hemm-konzentrationen von 0,0521 µg/ml bzw. 0,0260 µg/ml aus, um das Bakterienwachstum einzudämmen.

Die durchschnittliche MIC aller messbaren Hemmkonzentrationen lag somit bei 0,1824 µg/ml. Dabei fanden sich MIC der MRSA-Isolate von 0,8333 µg/ml und 0,1042 µg/ml (Thum et al., 2013).

Auch hier ist erkennbar, dass die Effektivität von Triclosan der von Octenidin und Chlorhexidin unterlegen ist. Im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien fällt eine Diversität in höheren Konzentrationsbereichen auf. Wegen des stark lipophilen Charakters von Triclosan (Löslichkeit von 10 mg Triclosan auf ein Liter H₂O) sind die mittels der MIC-Testung erhaltenen Hemmwerte für diese Substanz wahrscheinlich nur eingeschränkt verwertbar und somit nur bedingt mit der bisherigen Literatur vergleichbar.

4.5 Antibiotikaresistenzen

4.5.1 Resistenzen gegenüber dem topischen Antibiotikum Retapamulin

Retapamulin, der erste Abkömmling aus der Gruppe der Pleuromutiline, stellt ein topisches Antibiotikum mit sehr guter Aktivität besonders im Bereich der grampositiven Bakterien dar (Traczewski & Brown, 2008). Spontane Resistenzen gegenüber *Staphylococcus aureus* sind selten, insbesondere im Vergleich mit Fusidinsäure oder Mupirocin (Kosowska-Shick et al., 2006). Traczewski & Brown demonstrierten eine vierfach höhere Aktivität gegenüber MSSA und eine 16-fach höhere Aktivität

gegenüber MRSA als Mupirocin, wobei die MIC₉₀ bei durchschnittlich 0,12 µg/ml lag (Traczewski & Brown, 2008). Eine andere Studie arbeitete eine MIC gegenüber *Staphylococcus aureus* von 0,03 – 0,25 µg/ml heraus (Pankuch et al., 2006). Die von Rittenhouse et al. getesteten MIC lagen zwischen 0,016 – 0,12 µg/ml bei MSSA und zwischen 0,03 – 0,25 µg/ml bei MRSA (Rittenhouse et al., 2006). Die Gruppe um Jones erhielt ebenfalls eine MIC₉₀ für *Staphylococcus aureus* von 0,12 µg/ml (Jones et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit zeigten 201 Stämme (86,27%) eine MIC von 0,1628 µg/ml. Bei zehn Stämmen (4,29%) war ein Stopp des Bakterienwachstums bei 0,3255 µg/ml festzustellen. Insgesamt 22 mal (9,44%) wurden die getesteten Stämme durch eine Retapamulinkonzentration von 0,0814 µg/ml gehemmt. Davon lagen die MIC-Werte der MRSA-Stämme bei 0,1628 µg/ml und 0,0814 µg/ml. Hieraus errechnet sich eine durchschnittliche MIC von 0,1621 µg/ml (Thum et al., 2013).

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind weitgehend kongruent mit denen aus der Literatur. Daraus kann gefolgert werden, dass Retapamulin noch immer konstante Ergebnisse hinsichtlich der MIC zeigt und auch einige Jahre nach der Markteinführung seine antibiotische Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* noch nicht verloren zu haben scheint. Wie bereits bei den Antiseptika erwähnt, kann aufgrund der geringen Fallzahl der MRSA-Stämme keine Aussage zur Wirksamkeit gegenüber den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen getroffen werden.

4.5.2 Verlauf der Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus* im Zeitraum 2004-2009

Im Folgenden sollen die wichtigsten Antibiotika, die zur Therapie staphylogener Hauterkrankungen eingesetzt werden, diskutiert werden.

Die Resistenzrate von *Staphylococcus aureus* gegenüber Penicillin G bzw. gegenüber Amoxicillin/ Ampicillin lag im untersuchten Kollektiv der vorliegenden Arbeit bei 60,09%. Im diagnoseunabhängigen Gesamtpatientengut der Klinik lag die Rate im Jahr 2009 bei 69,90% und war verglichen zum Ausgangsjahr 2004 (69,68%) konstant geblieben.

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft gibt in ihrer Resistenzstudie aus dem Jahr 2007 für Deutschland, Österreich und die Schweiz die Resistenzrate von *Staphylococcus aureus*

mit 75,1% an (Kresken et al., 2004). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie werden (Breitband-)Penicilline ohne β -Lactamase-Inhibitoren nicht mehr zur Behandlung von *Staphylococcus aureus*-bedingten Infektionen empfohlen (Schöfer et al., 2011).

Die herausgearbeiteten Resistenzdaten dieser Arbeit unterstreichen die Empfehlung, im täglichen Klinik- bzw. Praxisalltag, nicht mehr auf diese Substanzgruppe zur Therapie bei Verdacht auf staphylokokkenbedingte Infektionen zurückzugreifen.

Von den 233 *Staphylococcus aureus*-Stämmen der Patienten mit atopischem Ekzem bzw. Impetigo contagiosa wiesen lediglich jeweils zwei Stämme, das entspricht 0,86%, Resistenzen gegenüber Oxacillin/Flucloxacillin, Cefotiam, Ceftriaxon, Cefotaxim und Cefuroxim auf. Bei diesen Stämmen handelt es sich um die beiden gefundenen MRSA-Stämme. Kein Stamm war gegen Vancomycin resistent.

Demgegenüber zeigten die *Staphylococcus aureus*-Stämme der Untersuchungszeiträume 2004 – 2009 (n = 6228) maximale Resistenzwerte von 4,59% (2008) gegenüber Oxacillin/Flucloxacillin, von 5,38% (2008) gegenüber Cefotiam, von 5,38% (2008) gegenüber Ceftriaxon, von 6,09% (2008) gegen Cefotaxim und von 4,94% (2008) gegenüber Cefuroxim. Insgesamt war eine leichte Zunahme der Resistenzen obiger Antibiotika im Untersuchungszeitraum auszumachen. Die MRSA-Prävalenz stieg dabei kontinuierlich, ausgehend vom Jahr 2004 mit 1,56% bis hin zum Jahr 2008 mit 4,50% an. Im Untersuchungszeitraum des Jahres 2009 war dann wieder ein leichter Rückgang der MRSA-Quote auf 3,26% zu beobachten.

Eine deutsche Arbeit, welche die Resistenzlage von *Staphylococcus aureus* bei 102 Patienten mit Neurodermitis untersuchte, erhielt jeweils 3% Resistenzen auf Oxacillin, Ampicillin/Sulbactam, Cefuroxim und Cephalexin (Niebuhr et al., 2008). Hoeger untersuchte die *Staphylococcus aureus*-Stämme von 115 Kindern mit atopischem Ekzem hinsichtlich ihrer Antibiotikaempfindlichkeit. Alle untersuchten Stämme waren sensibel auf Oxacillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefudroxil und Cefuroxim (Hoeger, 2004).

Die vorliegende Untersuchung spiegelt folglich die bereits in der Literatur beschriebenen Daten bei Patienten mit atopischem Ekzem sehr gut wider.

Verglichen mit den *Staphylococcus aureus*-Stämmen bei atopischem Ekzem und Impetigo contagiosa zeigen sich deutlich höhere Resistenzraten bei den

diagnoseunabhängigen isolierten *Staphylococcus aureus*-Stämmen. Eine mögliche Ursache könnte in den hier mit inbegriffenen Isolaten von Patienten mit chronischen Wunden und multipler antiseptischer und antibiotischer Vorbehandlung zu sehen sein.

Bezugnehmend auf die gewonnenen MRSA-Daten zeigt sich in den vorliegenden Auswertungen eine relativ geringe MRSA-Quote der untersuchten *Staphylococcus aureus*-Isolate, obgleich sich grundsätzlich eine steigende Tendenz im Beobachtungszeitraum von 2004 – 2009 abzeichnet. Die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft weist einen MRSA-Anteil von 20,7% auf (Kresken et al., 2004). Eine global angelegte Untersuchung zur Resistenzentwicklung von 1998 – 2004 wies eine MRSA-Quote von 23% in Europa aus. In Latein- und Nordamerika lag der Anteil mit 30% bzw. 36% noch deutlich höher (Moet et al., 2007).

Die doch merkliche Differenz könnte durch das untersuchte Patientengut zu erklären sein. Die von Kresken et al. untersuchten Proben stammten zu über 50% von Patienten auf Allgemeinstationen, zu knapp einem Viertel von Intensivstationen und nur die restlichen kamen aus dem ambulanten Sektor. Moet et al. zogen lediglich Bakterienstämme von hospitalisierten Patienten mit Haut- und Weichteilinfektionen heran (Moet et al., 2007). Die in der vorliegenden Arbeit gefundene MRSA-Prävalenz (0,86%) von Patienten mit atopischem Ekzem und Impetigo decken sich besser mit den untersuchten *Staphylococcus aureus*-Stämmen von der Gruppe um Niebuhr et al., die über eine Resistenzrate gegen Oxacillin von 3% berichtet hatte (Niebuhr et al., 2008) und schließlich mit den Ergebnissen von Hoeger, der keinen MRSA-Stamm bei den untersuchten Kindern mit Neurodermitis identifizierte (Hoeger, 2004).

Aufgrund der niedrigen Resistenzzahlen scheinen penicillinasefeste Penicilline und Cephalosporine nach wie vor eine gute Therapieoption von *Staphylococcus aureus*-induzierten Hauterkrankungen zu sein. Dabei gilt zu beachten, dass Flucloxacillin aufgrund möglicher Hepatotoxizität nicht länger als 14 Tage angewendet werden sollte (Schöfer et al., 2011). Zudem sind bereits steigende MRSA-Zahlen unter Gabe von Flucloxacillin beobachtet worden (Carapetis & Currie, 1996). Vancomycin hingegen sollte, da es ein Reserveantibiotikum ist bzw. eine Therapieoption in der MRSA-Behandlung darstellt und auf Oxacillin-empfindliche Stämme eine schlechtere Wirkung als β -Lactam-Antibiotika zeigt, weiterhin dieser Indikation vorbehalten bleiben (Schöfer et al., 2011).

Die Resistenzraten für Fusidinsäure lagen bei den hier untersuchten Patienten mit atopischem Ekzem und Impetigo bei 7,30%. In der Verlaufsbeobachtung der Jahre 2004 – 2009 rangierten die Werte von 3,54% im Jahr 2009 bis hin zu 8,19% im Jahr 2007. Niebuhr et al. identifizierten 25% der Staphylokokken-Stämme als resistent, Hoeger wies in seinem kindlichen Patientenkollektiv nur 6% als resistent und intermediär empfindlich aus (Niebuhr et al., 2008; Hoeger, 2004). 3,3% Fusidinsäureresistenzen ergab die Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts, in welcher Bakterienstämme aus Deutschland, Österreich und der Schweiz herangezogen wurden (Kresken et al., 2004).

Die Resistenzzahlen in der vorliegenden Arbeit sind etwa identisch mit denen, die Hoeger erarbeitete, übersteigen aber den Durchschnittswert aus der PEG-Resistenzstudie von Kresken et al. Eine Erklärung könnte darin bestehen, dass das Präparat in unserer Klinik zunehmend zur topischen Therapie von kutanen *Staphylococcus aureus*-Infektionen, wie beispielsweise Follikulitiden oder kleineren Wundinfektionen sowie bei nicht klar aufgearbeiteten Mischinfektionen eingesetzt wird.

Fusidinsäure hat als topisches Antibiotikum den Vorteil geringerer Nebenwirkung im Vergleich zu einer Systemtherapie. Jedoch scheint die äußerliche Applikation direkt proportional mit dem Anstieg der Resistenzen auf Fusidinsäure zu sein (Ravenscroft et al., 2000). Als orales Präparat stellt es ein Reserveantibiotikum dar, welches nur in Kombinationsbehandlung gegeben werden darf (Schöfer et al., 2011).

Die 233 *Staphylococcus aureus*-Stämme der Ekzem- bzw. Impetigopatienten waren in 15,02% der Fälle resistent auf Erythromycin. Die im Verlauf der Jahre 2004-2009 untersuchten *Staphylococcus aureus*-Stämme zeigten das mit 12,78% niedrigste Resistenzniveau im Jahr 2009 bzw. das mit 16,84% höchste in 2005.

Damit liegt die Resistenzrate deutlich niedriger als beispielsweise in der Publikation von Niebuhr et al., deren Teststämme in 46% der Fälle resistent auf Erythromycin waren (Niebuhr et al., 2008). Hoeger erhielt mit einer 16%-igen Erythromycinresistenz ähnliche Ergebnisse wie die hier diskutierte Arbeit (Hoeger, 2004). Dazwischen liegt die Arbeit um Kresken et al., die 28,5% der Stämme als resistent gegenüber Erythromycin diagnostizierte und 6% intermediäre Stämme verzeichnete (Kresken et al., 2004). Auch hier könnte die Ursache der im Gesamtvergleich eher niedrigen Resistenzsituation darin begründet liegen, dass in größer angelegten Studien wie im Falle von Kresken et al., die Abstrichentnahme meist bei hospitalisierten Patienten

erfolgte. Die hohe Resistenzrate in der Arbeit von Niebuhr et al. könnte beispielsweise durch regionale Unterschiede erklärbar sein, da die Patienten ausschließlich über die Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover rekrutiert worden waren. Auch wenn die Erythromycinresistenz niedriger als bei vergleichbaren Studien lag, sollten bei absolut recht hoher Resistenzproblematik Makrolidantibiotika nicht als Mittel der ersten Wahl in der Therapie von *Staphylococcus aureus* bedingten Hautinfektionen verwendet werden.

13,30% der 233 Teststämme wiesen Resistenzen auf Clindamycin auf. Eine große Varianz bieten auch die Resistenzstatistiken der Jahre 2004-2009. Lag das Resistenzniveau gegenüber Clindamycin noch bei 2,04% im Jahre 2006, stiegen die Zahlen bis 2009 auf 11,51% an. Damit stellt es den größten prozentualen Anstieg aller ausgewerteten Antibiotika im Zeitverlauf.

Dagegen beobachtete die Studie der Paul-Ehrlich Gesellschaft eine Resistenz bei 17,8% der untersuchten Stämme (Kresken et al., 2009). Niebuhr et al. fanden in 21% aller *Staphylococcus aureus*-Stämme ein Nicht-Ansprechen auf Clindamycin (Niebuhr et al., 2008). In der Studie von Hoeger war keiner der untersuchten Stämme resistent auf das Antibiotikum (Hoeger, 2004). Die Resistenzlagen scheinen starken geographischen Schwankungen zu unterliegen, fanden doch Moet et al. Resistenzraten von *Staphylococcus aureus* gegenüber Clindamycin von 14% in Europa, 23,3% in Nordamerika und 27,4% in Lateinamerika (Moet et al., 2007).

Aufgrund der doch nicht unerheblich hohen Versagerquote von Clindamycin ist es zu überdenken, Clindamycin bei staphylogenen bedingten Hautinfektionen erst im Falle einer Cephalosporinallergie einzusetzen. Da aber Keimbesiedelungen bzw. Hautinfektionen bei Patienten mit atopischem Ekzem ohnehin zum Großteil durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden, ist ein so breites antibiotisches Spektrum wie das von Clindamycin häufig ohnehin nicht nötig.

Von den 233 getesteten Stämmen waren alle sowohl auf Doxycyclin als auch auf Mupirocin sensibel. Im Gesamtkollektiv der *Staphylococcus aureus*-Stämme zeigten sich jahresabhängige Schwankungen von 1,68% Resistenzen im Jahr 2009 bis hin zu 4,43% im Jahr 2005 auf Doxycyclin. Für Mupirocin lagen die Resistenzen mit einem Minimum im Jahr 2009 von 0,27% bzw. einem Maximum von 1,54% in 2005 beträchtlich niedriger.

Die von Niebuhr et al. untersuchten Stämme von Patienten mit atopischem Ekzem waren in 83% der Fälle sensibel auf Tetracykline. In der globalen Verlaufsbeobachtung von Moet et al. erwies sich *Staphylococcus aureus* zu 92% sensibel auf Tetracykline in Nordamerika, in Lateinamerika waren es 75% der Stämme und schließlich 85,2% waren in Europa empfindlich (Moet et al., 2006).

Kresken et al. fanden in ihrer Arbeit insgesamt 0,5% auf Mupirocin intermediär empfindliche bzw. resistente MSSA-Stämme. In der MRSA-Gruppe waren es 6,9% Resistenzen bzw. intermediäre Empfindlichkeiten (Kresken et al., 2004).

Eine indische Arbeit, die 102 MRSA-Stämme zwischen 2004 und 2011 isolierte und die Antibiotikaresistenz auswertete, erhielt lediglich sensible Stämme auf Mupirocin (Kali et al., 2013). Von 193 aus koreanischen Universitätskliniken untersuchten MRSA-Stämmen zeigten sich 14,1% resistent auf Mupirocin (Park et al., 2012).

Doxycyclin, das noch immer eine gute Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* aufweist, ist nicht als First-line-Therapie zur Behandlung von durch Staphylokokken verursachten Hautinfektionen empfohlen, sondern wird allenfalls zur Bekämpfung von MRSA-Infektionen propagiert. Zu beachten ist, dass das Präparat erst ab dem vollendeten achten Lebensjahr zugelassen ist, da vorher die Gefahren einer verzögerten skelettalen Entwicklung und Zahnverfärbungen drohen (Schöfer et al., 2011).

Der Einsatz von Mupirocin, welches zur Behandlung von Hautinfektionen und zur Eradikation von MRSA in der Nasenschleimhaut Anwendung findet, sollte weiterhin einer strengen Indikationsstellung unterliegen, um einer vorzeitigen Resistenzentwicklung vorzubeugen. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um den Verlauf der Resistenzlage in den nächsten Jahren zu erfassen.

5 Zusammenfassung

Staphylococcus aureus ist im Bereich der Dermatologie eines der am häufigsten anzutreffenden Bakterien und für eine Vielzahl von infektiösen Krankheitsbildern der Haut verantwortlich.

Staphylococcus aureus stellt einen maßgeblichen Provokationsfaktor für das atopische Ekzem dar und ist der am meisten nachgewiesene Keim bei der Impetigo contagiosa.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* von Patienten mit atopischem Ekzem und Impetigo zu untersuchen, eine Korrelation zwischen der Besiedelung und dem Schweregrad der jeweiligen Erkrankung herzustellen und mögliche Zusammenhänge mit wirkstoffhaltigen Vortherapien beim atopischen Ekzem zu eruieren. Das Resistenzmuster gegenüber den für die Therapie des atopischen Ekzems relevanten Antiseptika Chlorhexidin, Octenidin und Triclosan, sowie des vor allem bei der Impetigo contagiosa verwendeten topischen Antibiotikums Retapamulin sollte anhand der gewonnenen Isolate mittels Mikrodilutionsverfahren evaluiert werden. Zudem sollte das derzeitige Resistenzverhalten der jeweiligen Bakterienstämme gegenüber den im Standardantibiogramm der Klinik getesteten Antibiotika geprüft und mit der Resistenzsituation des Gesamtguts aller, von 2004-2009 isolierten, *Staphylococcus aureus*-Stämme der Dermatologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München verglichen werden.

Staphylococcus aureus war bei insgesamt 200 der 258 Patienten mit atopischem Ekzem entweder läsional, nasal oder sowohl läsional als auch in der Nasenschleimhaut nachweisbar. Lediglich zwei Personen waren Keimträger von MRSA, was den bereits in kindlichen Kollektiven beobachteten Trend einer verhältnismäßig niedrigen MRSA-Prävalenz bei Patienten mit atopischem Ekzem auch in unserem Patientengut bestätigt. Bei den Patienten mit Impetigo contagiosa gelang der Nachweis von *Staphylococcus aureus* in 19 von 21 Fällen.

Interessanterweise zeigten die Patienten mit atopischem Ekzem, welche während der letzten zwei Wochen eine topische antibakterielle, antiinflammatorische oder antiseptische Vorbehandlung durchgeführt hatten, nahezu identische qualitative Besiedelungsergebnisse für *Staphylococcus aureus*, verglichen mit denen ohne äußerliche Vorbehandlung (78,57% vs. 74,66%; $p = 0,463$).

Die positive Korrelation einer verstärkten Besiedelung von *Staphylococcus aureus* beim atopischen Ekzem und dem Schweregrad der Ausprägung des Ekzems konnte in unserer Untersuchung bestätigt werden. Der SCORAD-Wert lag in der Gruppe derer, bei denen *Staphylococcus aureus* isoliert werden konnte, deutlich höher als im Vergleichskollektiv ohne Keimnachweis (42,88 vs. 34,08; $p = 0,064$). Außerdem konnte der SCORAD-Wert auch durch eine antibiotische Systemtherapie während der letzten 12 Wochen beeinflusst werden. In dem Patientenkollektiv mit anamnestischer Antibiotikaeinnahme betrug er 38,38 verglichen mit 41,42 im Patientengut ohne systemische Antibiose ($p = 0,029$).

Die gewonnenen Resistenzdaten hinsichtlich Chlorhexidin, Octenidin und Retapamulin zeigten mit MICs von 0,9029 $\mu\text{g/ml}$, 1,4180 $\mu\text{g/ml}$ und 0,1621 $\mu\text{g/ml}$ ähnliche Ergebnisse wie in der veröffentlichten Literatur. Somit scheinen die Präparate auch Jahre nach ihrer Markteinführung gut für Staphylokokken-induzierte Hauterkrankungen anwendbar zu sein und stellen eine Alternative zur rasch fortschreitenden Resistenzentwicklung der gängigen antibiotischen Therapie dar. Aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Herstellung einer Stammlösung ließ sich die Resistenzlage gegenüber Triclosan nicht adäquat beurteilen.

Hohe Resistenzraten fanden sich gegenüber Penicillin G bzw. Amoxicillin/Ampicillin. Diese lag bei den in dieser Arbeit isolierten *Staphylococcus aureus*-Stämmen bei 60,09% bzw. bei 69,90% (2009) im Gesamtkollektiv der Klinik.

Kaum Resistenzen, das heißt lediglich 0,86% der Teststämme, zeigten sich gegen Oxacillin/Flucloxacillin, Cefotiam, Ceftriaxon, Cefotaxim und Cefuroxim. Damit scheinen diese Substanzen weiterhin gut für den Einsatz von *Staphylococcus aureus* induzierten Hauterkrankungen anwendbar zu sein. Die MRSA-Rate war mit 0,86% der 233 Teststämme bzw. mit 3,26% des Gesamtgutes der Klinik deutlich unter dem europaweiten Durchschnitt.

Für Fusidinsäure betrug die Resistenzrate 7,30% für das Patientengut mit atopischem Ekzem sowie Impetigo und liegt damit etwas über den in der Literatur berichteten Daten.

Unter dem erwarteten Resistenzniveau blieb Erythromycin, das aber aufgrund der mit 15,02%-igen Resistenzrate der 233 isolierten *Staphylococcus aureus*-Stämme trotzdem nicht als primäre Therapieoption in Erwägung gezogen werden sollte.

Obwohl auch Clindamycin in dieser Studie unter dem europaweitem Resistenzniveau lag, konnte insbesondere in der Verlaufsbeobachtung ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzen im Gesamtpatientengut der Klinik von 2006 (2,04%) bis 2009 (11,51%) nachgewiesen werden.

Keiner der 233 isolierten *Staphylococcus aureus*-Stämme wies Resistenzen gegenüber Doxycyclin und Mupirocin auf. Auch das Gesamtklinikgut der *Staphylococcus aureus*-Stämme zeigte mit 1,68% gegenüber Doxycyclin und 0,27% gegenüber Mupirocin ein sehr niedriges Resistenzlevel (2009).

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die getesteten Antiseptika Chlorhexidin und Octenidin sowie das topische Antibiotikum Retapamulin, insbesondere bei steigenden Resistenzraten gegenüber den gängigen Systemantibiotika, eine gut wirksame Alternative in der Behandlung des superinfizierten atopischen Ekzems und der Impetigo contagiosa darstellen. Die nachhaltige Wirksamkeit von Triclosan für obige Indikationen sollte in einem lipophileren Set-up in weiteren Studien geprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol.* 1998;139 Suppl 53:13–6.

Abeck D, Mempel M, Seidl HP, Schnopp C, Ring J, Heeg K. Impetigo contagiosa - Erregerspektrum und therapeutische Konsequenzen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000;125(42):1257–9.

Al-Doori Z, Goroncy-Bermes P, Gemmell CG, Morrison D. Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1280–1.

Aly R, Maibach HI, Shinefield HR. Microbial flora of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1977;113(6):780–2.

Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):524–37.

Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol.* 2002;119(2):433–9.

Ashida Y, Ogo M, Denda M. Epidermal interleukin-1 alpha generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):238–43.

Avery DT, Ma CS, Bryant VL, Santner-Nanan B, Nanan R, Wong M, et al. STAT3 is required for IL-21-induced secretion of IgE from human naive B cells. *Blood*. 2008;112(5):1784–93.

Bangert S, Levy M, Hebert AA. Bacterial resistance and impetigo treatment trends: a review. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(3):243–8.

Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):16–29.

Bera A, Biswas R, Herbert S, Kulauzovic E, Weidenmaier C, Peschel A, et al. Influence of wall teichoic acid on lysozyme resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 2007;189(1):280–3.

Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–94.

Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD003871. doi: 10.1002/14651858.CD003871.pub2.

Böhm I, Bauer R. Th1-Zellen, Th2-Zellen und atopische Dermatitis. *Hautarzt*. 1997;48(4):223–7.

Breuer K, Häussler S, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):55–61.

Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):814–9.

Carapetis JR, Currie BJ. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. *Lancet*. 1996;347(9010):1271–2.

Chase EP, Armstrong AW. Advances in management of atopic dermatitis: new therapies and novel uses of existing treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(1):17–24.

Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):269–74.

Ciusa ML, Furi L, Knight D, Decorosi F, Fondi M, Raggi C, et al. A novel resistance mechanism to triclosan that suggests horizontal gene transfer and demonstrates a potential selective pressure for reduced biocide susceptibility in clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(3):210–20.

Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e39803.

Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):16–34.

Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs AC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1998;138(6):1022–9.

Fischer S, Ring J, Abeck D. Atopisches Ekzem. *Hautarzt*. 2003;54(10):914–24.

Fraunholz M, Sinha B. Intracellular *Staphylococcus aureus*: live-in and let die. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:43. doi 10.3389/fcimb.2012.00043.

Free A, Roth E, Dalessandro M, Hiram J, Scangarella N, Shawar R, et al. Retapamulin ointment twice daily for 5 days vs oral cephalexin twice daily for 10 days for empiric treatment of secondarily infected traumatic lesions of the skin. *Skinmed*. 2006;5(5):224–32.

Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology*. 2003;207(1):15–21.

Gemoll W (1965). *Griechisch-Deutsches Schul- und Handwörterbuch*. München/ Wien, G. Freytag Verlag.

Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J, et al. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *J Invest Dermatol*. 2008;129(3):641–9.

Gloor M, Becker A, Wasik B, Kniehl E. Triclosan, ein dermatologisches Lokalthapeutikum. *Hautarzt*. 2002;53(11):724–9.

Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today*. 1998;19(8):359–61.

Guillén J, Bernabeu A, Shapiro S, Villalín J. Location and orientation of Triclosan in phospholipid model membranes. *Eur Biophys J*. 2004;33(5):448-53. doi 10.1007/s00249-003-0378-8.

Guzman Strong C de, Conlan S, Deming CB, Cheng J, Sears KE, Segre JA. A milieu of regulatory elements in the epidermal differentiation complex syntenic block: implications for atopic dermatitis and psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2010;19(8):1453–60.

Harder J, Gläser R, Schröder JM. Human antimicrobial proteins effectors of innate immunity. *J Endotoxin Res*. 2007;13(6):317–38.

Hashiro M, Okumura M. Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. *J Dermatol Sci*. 1997;14(1):63–7.

Heratizadeh A, Breuer K, Kapp A, Werfel T. Symptomatische Therapie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt*. 2003;54(10):937–45.

Herrmann M, Petit C, Dawson A, Biechele J, Halfmann A, von Müller L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Saarland, Germany: a statewide admission prevalence screening study. *PLoS One*. 2013;8(9):e73876. doi 10.1371/journal.pone.0073876.

Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A, Fournier JM. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis.* 1992;165(6):1064–8.

Hoeger PH, Ganschow R, Finger G. Staphylococcal septikemia in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):111–4.

Hoeger PH. Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing *S. aureus* strains in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):474–7.

Hoeger PH (2011). *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen.* 3. Auflage, Stuttgart: Schattauer.

Hon KL, Lam MC, Leung TF, Kam WY, Li MC, Ip M, et al. Clinical features associated with nasal *Staphylococcus aureus* colonisation in Chinese children with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34(10):602–5.

Horner C, Mawer D, Wilcox M. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(11):2547–59.

Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics.* 2009;123(5):e808–e814.

Iovino SM, Krantz KD, Blanco DM, Fernández JA, Ocampo N, Najafi A, et al. NVC-422 topical gel for the treatment of impetigo. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(6):587–95.

Jacobs MR. Retapamulin: a semisynthetic pleuromutilin compound for topical treatment of skin infections in adults and children. *Future Microbiol.* 2007;2(6):591–600.

Jappe U, Heuck D, Strommenger B, Wendt C, Werner G, Altmann D, et al. *Staphylococcus aureus* in dermatology outpatients with special emphasis on community-associated methicillin-resistant strains. *J Invest Dermatol.* 2008;128(11):2655–64.

Jee R, Nel L, Gnanakumaran G, Williams A, Eren E. Four cases of anaphylaxis to chlorhexidine impregnated central venous catheters: a case cluster or the tip of the iceberg? *Br J Anaesth.* 2009;103(4):614–5.

Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2004;122(6):1423–31.

Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. Activity of retapamulin (SB-275833), a novel pleuromutilin, against selected resistant gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2583–6.

Kali A, Stephen S, Umadevi S, Kumar S, Joseph NM, Srirangaraj S. Changing trends in resistance pattern of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(9):1979-82.

Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (2001). *Medizinische Mikrobiologie: Verstehen - Lernen - Nachschlagen*. 10. Auflage, Stuttgart/New York: Georg Thieme.

Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, de Jongh CM, Thio HB, Campbell LE, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2008;128(8):2117–9.

Kisich KO, Carspecken CW, Fiéve S, Boguniewicz M, Leung DY. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human β -defensin-3. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):62–8.

Klunker S, Trautmann A, Akdis M, Verhagen J, Schmid-Grendelmeier P, Blaser K, et al. A second step of chemotaxis after transendothelial migration: keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis. *J Immunol.* 2003;171(2):1078–84.

Koburger T, Hübner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1712–9.

Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD003261. doi 10.1002/14651858.CD003261.pub3.

Kosowska-Shick K, Clark C, Credito K, McGhee P, Dewasse B, Bogdanovich T, et al. Single- and multistep resistance selection studies on the activity of retapamulin compared to other agents against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):765–9.

Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA; Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of

Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis: results of the Antimicrobial Resistance Surveillance Study of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2001. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(6):577–81.

Krishna BV, Gibb A. Use of octenidine dihydrochloride in meticillin-resistant Staphylococcus aureus decolonisation regimens: a literature review. *J Hosp Infect*. 2010;74(3):199–203.

Lambert RJ. Comparative analysis of antibiotic and antimicrobial biocide susceptibility data in clinical isolates of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa between 1989 and 2000. *J Appl Microbiol*. 2004;97(4):699–711.

Leung DY, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol*. 1995;105(1 Suppl):37S–42S.

Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;113(5):651–7.

Levy CW, Roujeinikova A, Sedelnikova S, Baker PJ, Stuitje AR, Slabas AR, et al. Molecular basis of triclosan activity. *Nature*. 1999;398(6726):383–4.

Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1974;90(5):525–530.

Lina G, Bohach GA, Nair SP, Hiramatsu K, Jouvin-Marche E, Mariuzza R. Standard nomenclature for the superantigens expressed by Staphylococcus. *J Infect Dis*. 2004;189(12):2334–6.

Maillard JY. Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: should it be of genuine concern? *J Hosp Infect.* 2007;65Suppl 2:60–72.

Malaviolle X, Nonhoff C, Denis O, Rottiers S, Struelens MJ. Evaluation of disc diffusion methods and Vitek 2 automated system for testing susceptibility to mupirocin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(5):1018–23.

Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Campbell LE, et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):912-7.

Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science.* 1990;248(4959):1066.

Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, Pong A, Friedlander SF. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(1):6–11.

McDanel JS, Murphy CR, Diekema DJ, Quan V, Kim DS, Peterson EM, et al. Chlorhexidine and mupirocin susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from colonized nursing home residents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):552–8.

McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature.* 1998;394(6693):531–2.

Mempel M, Schnopp C, Hojka M, Fesq H, Weidinger S, Schaller M, et al. Invasion of human keratinocytes by *Staphylococcus aureus* and intracellular bacterial persistence

represent haemolysin-independent virulence mechanisms that are followed by features of necrotic and apoptotic keratinocyte cell death. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):943–51.

Mempel M, Lina G, Hojka M, Schnopp C, Seidl HP, Schäfer T, et al. High prevalence of superantigens associated with the *egc* locus in *Staphylococcus aureus* isolates from patients with atopic eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(5):306–9.

Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190.

Mielke M. (2009) Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. RKI-Ratgeber für Ärzte. Retrieved 10.01.2015, from http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html

Mittermann I, Aichberger KJ, Bündler R, Mothes N, Renz H, Valenta R. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(5):367–71.

Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(1):7–13.

Nagendran V, Wicking J, Ekbote A, Onyekwe T, Garvey L. IgE-mediated chlorhexidine allergy: a new occupational hazard? *Occup Med (Lond).* 2009;59(4):270–2.

Neuber K, Stephan U, Fränken J, König W. Staphylococcus aureus modifies the cytokine-induced immunoglobulin synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology*. 1991;73(2):197-204.

Neuber K, König W. Effects of Staphylococcus aureus cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology*. 1992;75(1):23-8.

Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol*. 2008;17(11):953–7.

Nielsen LN, Larsen MH, Skovgaard S, Kastbjerg V, Westh H, Gram L, et al. Staphylococcus aureus but not Listeria monocytogenes adapt to triclosan and adaptation correlates with increased fabI expression and agr deficiency. *BMC Microbiol*. 2013;13(1):177.

NN. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.

Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171(6):3262–9.

North EA, Christie R, Rank BK. Penicillin-resistant staphylococci in wounds; a report based on a study of 59 cases of infected war wounds. *Med J Aust*. 1946;2:43–51.

Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):429–40.

Ong PY, Ohitake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1151–60.

Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N, et al. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology.* 2007;215(4):331–40.

Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–6.

Pankuch GA, Lin G, Hoellman DB, Good CE, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of retapamulin against *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* evaluated by agar dilution, microdilution, e-test, and disk diffusion methodologies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(5):1727–30.

Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM, et al. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1003–13.

Park SY, Kim SM, Park SD. The Prevalence, Genotype and Antimicrobial Susceptibility of High- and Low-Level Mupirocin Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Dermatol.* 2012;24(1):32-8.

Pearson H. “Superbug” hurdles key drug barrier. *Nature.* 2002;418(6897):469.

Pinho MG, de Lencastre H, Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10886–91.

Ravenscroft JC, Layton A, Barnham M. Observations on high levels of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus* in Harrogate, North Yorkshire, UK. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(4):327–30.

Ring J, Brockow K, Abeck D. The therapeutic concept of “patient management” in atopic eczema. *Allergy*. 1996;51(4):206–15.

Ring J, Przybilla B, Ruzicka T (2005). *Handbook of Atopic Eczema*. 2nd ed. Berlin / Heidelberg: Springer.

Rittenhouse S, Biswas S, Broskey J, McCloskey L, Moore T, Vasey S, et al. Selection of retapamulin, a novel pleuromutilin for topical use. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3882–5.

Rørtveit S, Skutlaberg DH, Langeland N, Rørtveit G. Impetigo in a population over 8.5 years: incidence, fusidic acid resistance and molecular characteristics. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1360–4.

Rousset F, Robert J, Andary M, Bonnin JP, Souillet G, Chrétien I, et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(1 Pt 1):58–69.

Schena D, Papagrigoraki A, Girolomoni G. Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema. *Dermatol Ther.* 2008;21 Suppl 2:S35–8.

Scheynius A, Johansson C, Buentke E, Zargari A, Linder MT. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127(3):161–9.

Schmitt J, Schäkel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Der Venereol.* 2007;87(2):100–11.

Schmitt J, Bauer A, Meurer M. Atopisches Ekzem im Erwachsenenalter. *Hautarzt.* 2008;59(10):841–50.

Schnopp C, Ring J, Mempel M. The role of antibacterial therapy in atopic eczema. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(6):929–36.

Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Plettenberg A, Reimann H, et al. (2011) S2k + IDA Leitlinie: Diagnostik und Therapie Staphylococcus aureus bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute
Retrieved 10.01.2015, from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-038l_S2k_Staphyococcus_aureus_2011-09_1.pdf

Schröder JM. Antimicrobial peptides in healthy skin and atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2011;60(1):17–24.

Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(9):1076–82.

Sedlock DM, Bailey DM. Microbicidal activity of octenidine hydrochloride, a new alkanediylbis[pyridine] germicidal agent. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(6):786–90.

Shaw WV, Brenner DG, LeGrice SFJ, Skinner SE, Hawkins AR. Chloramphenicol acetyltransferase gene of staphylococcal plasmid pC221. Nucleotide sequence analysis and expression studies. *FEBS Lett.* 1985;179(1):101–6.

Shawar R, Scangarella-Oman N, Dalessandro M, Breton J, Twynholm M, Li G, et al. Topical retapamulin in the management of infected traumatic skin lesions. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):41-9.

Suller MT, Russell AD. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(1):11–8.

Taha RA, Minshall EM, Leung DY, Boguniewicz M, Luster A, Muro S, et al. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(5):1002–7.

Tan WP, Suresh S, Tey HL, Chiam LY, Goon AT. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):e109–e112.

Tennent JM, Lyon BR, Midgley M, Jones IG, Purewal AS, Skurray RA. Physical and biochemical characterization of the *qacA* gene encoding antiseptic and disinfectant resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Gen Microbiol.* 1989;135(1):1–10.

Thum D, Seidl HP, Hein R, Ring J, Andres C, Mempel M. Current resistance patterns of *Staphylococcus aureus* towards topical antibiotics and relevant antiseptics in patients with atopic dermatitis and impetigo. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(9):875-8.

Traczewski MM, Brown SD. Proposed MIC and disk diffusion microbiological cutoffs and spectrum of activity of retapamulin, a novel topical antimicrobial agent. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):3863–7.

Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, et al. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med.* 2004;10(3):243–5.

Weisblum B. Inducible resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin type B antibiotics: the resistance phenotype, its biological diversity, and structural elements that regulate expression – a review. *J Antimicrob Chemother.* 1985;16 Suppl A:63–90.

Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, et al. Atopic dermatitis: S2-guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7 Suppl 1:S1-46.

Wiegand C, Abel M, Ruth P, Hipler UC. Analysis of the adaptation capacity of *Staphylococcus aureus* to commonly used antiseptics by microplate laser nephelometry. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(6):288–97.

Wischnewski N, Mielke M. Übersicht über aktuelle Eradikationsstrategien bei Methicillin- resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) aus verschiedenen Ländern. *Hyg Med.* 2007;32(10):389–94.

Wohlrab J, Jost G, Abeck D. Antiseptic efficacy of a low-dosed topical triclosan/chlorhexidine combination therapy in atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007;20(2):71–6.

Xu SX, McCormick JK. Staphylococcal superantigens in colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:52. doi: 10.3389/fcimb.2012.00052.

Young HK, Skurray RA, Amyes SG. Plasmid-mediated trimethoprim-resistance in *Staphylococcus aureus*. Characterization of the first gram-positive plasmid dihydrofolate reductase (type S1). *Biochem J.* 1987;243(1):309–12.

7 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AB	Antibiotikum
AE	atopisches Ekzem
CLSI	Clinical and laboratory standards institute
et al.	et alii, lateinisch für „und andere“
ETA, ETB, usw.	Exfoliativtoxin A, Exfoliativtoxin B, usw.
H ₂ O	Dihydrogenmonoxid, Wasser
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KBE	Koloniebildende Einheiten
l	Liter
MCH-II	Major histocompatibility complex class II, Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse 2
mg	Milligramm
MHB	Müller-Hinton-Bouillon
MIC	minimal inhibiting concentration
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>

Abkürzungsverzeichnis

NN	Nomen nominandum
NSH	Nasenschleimhaut
Octenidin	Octenidin-dihydrochlorid
p	p-value; Signifikanzwert
PBP	penicillin-binding-Protein
S. aureus	Staphylococcus aureus
SSSS	Staphylococcal scaled skin syndrome
TLR	Toll-like Rezeptor
TSS	Toxic Shock Syndrome
well	Vertiefung, „Loch“ der Mikrotitrierplatte
WTA	wall teichoic acid
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfragebogen	22
Abbildung 2: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Patienten mit AE.....	30
Abbildung 3: Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit AE	31
Abbildung 4: S. aureus-Nachweis in der Gruppe der Patienten mit AE	32
Abbildung 5: Darstellung des SCORAD-Werts in Abhängigkeit der S. aureus- Besiedelung	33
Abbildung 6: Übersicht wirkstoffhaltiger Externa in der Gruppe der Patienten mit AE	34
Abbildung 7: Übersicht wirkstoffhaltiger Externa in der Gruppe der Patienten mit AE innerhalb der letzten zwei Wochen	35
Abbildung 8: Darstellung der S. aureus-Besiedelung in Abhängigkeit der wirkstoffhaltigen Vorbehandlung.....	36
Abbildung 9: Verwendete Basispflegeprodukte in der Gruppe der Patienten mit AE ...	37
Abbildung 10: Antibiotikaeinnahme in den vergangenen 12 Wochen in der Gruppe der Patienten mit AE.....	38
Abbildung 11: S. aureus-Nachweis in der Gruppe der Patienten mit Impetigo	39
Abbildung 12: Verteilung der minimalen Chlorhexidin-Hemmkonzentrationen aller Teststämme.....	41
Abbildung 13: Verteilung der minimalen Octenidin-Hemmkonzentrationen aller Teststämme.....	42
Abbildung 14: Verteilung der minimalen Triclosan-Hemmkonzentrationen aller Teststämme.....	43
Abbildung 15: Verteilung der minimalen Retapamulin-Hemmkonzentrationen aller Teststämme.....	44
Abbildung 16: Antibiotikaresistenzen aller Teststämme.....	45

Abbildung 17: Antibiotikaresistenzen aller isolierten S. aureus-Stämme der Klinik im Jahr 2004.....	46
Abbildung 18: Antibiotikaresistenzen aller isolierten S. aureus-Stämme der Klinik im Jahr 2005.....	47
Abbildung 19: Antibiotikaresistenzen aller isolierten S. aureus-Stämme der Klinik im Jahr 2006.....	47
Abbildung 20: Antibiotikaresistenzen aller isolierten S. aureus-Stämme der Klinik im Jahr 2007.....	48
Abbildung 21: Antibiotikaresistenzen aller isolierten S. aureus-Stämme der Klinik im Jahr 2008.....	48
Abbildung 22: Antibiotikaresistenzen aller isolierten S. aureus-Stämme der Klinik im Jahr 2009.....	49
Abbildung 23: Verlauf der Resistenzentwicklung aller in der Klinik isolierten S. aureus-Stämme zwischen 2004 und 2009	49

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der verwendeten Chemikalien.....	23
Tabelle 2: Übersicht der eingesetzten Geräte	24
Tabelle 3: Bewertungsgrundlage zur Erstellung der Antibiogramme	26
Tabelle 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.....	28

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation unterstützt, begleitet und motiviert haben und ohne deren Hilfe die Arbeit in der vorliegenden Form nicht gelungen wäre:

Frau PD Dr. med. Christina Schnopp und Herrn Prof. Dr. med. Martin Mempel für die Überlassung des interessanten Themas und die fortwährend gute Betreuung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring sowie Herrn Prof. Dr. med. Tilo Biedermann für die Möglichkeit der Promotion an ihrer Klinik,

Herrn Dr. Hans Peter Seidl, Frau Katja Krockner und Frau Ulrike Rothenhäusler für ihre Ideen und Unterstützung in allen praktischen Belangen,

Meinem Ehemann, Oliver Thum, für seine unaufhörliche Motivation und seinen emotionalen Beistand.

Meinen Eltern, ohne die das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.