

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Gerd Geerling

**Untersuchung des Erreger- und Resistenzspektrums  
von Proben der Augenoberfläche in der  
Universitätsaugenklinik Düsseldorf von 2009 - 2019**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Paul Goerke

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Roth, M., P. Goerke, C. Holtmann, A. Frings, C. R. MacKenzie and G. Geerling (2022).

"Spectrum and resistance in bacterial infections of the ocular surface in a German tertiary referral center 2009-2019." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **260**(12): 3909-3917.

## Zusammenfassung

Eine bakterielle Infektion der Augenoberfläche kann als harmlose Bindehautentzündung verlaufen oder bei schwerem Verlauf einer Hornhautentzündung zu einer verminderten Sehkraft bis hin zum Verlust des Augenlichts führen. Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion wird nach Abwägung von Risiken und Nutzen eine empirische antibiotische Behandlung begonnen. Da das Spektrum der Erreger sehr vielfältig ist, werden zunächst Breitbandantibiotika eingesetzt. Das Erregerspektrum wird von Faktoren wie Patientenalter, Geschlecht, Kontaktlinsentragen und geografischer Lage beeinflusst. Daher ist es für eine angemessene Therapie wichtig, individuelle und standortbezogene Gegebenheiten zu berücksichtigen.

In dieser Arbeit werden durch die retrospektive Datenerhebung und -auswertung des Erreger- und Resistenzspektrums in Proben von der Augenoberfläche und Kontaktlinsenmaterial der Universitätsaugenklinik Düsseldorf alters- und geschlechtsspezifische Häufungen identifiziert und die Wirksamkeit verwendeter Antibiotika bewertet, um die Ergebnisse in aktuelle Therapiestandards einfließen zu lassen.

Im Zeitraum von 2009 bis 2019 wurden insgesamt 6361 Proben untersucht, von denen in 1079 Fällen (680 von der Augenoberfläche, 399 von Kontaktlinsenmaterial) Bakterien nachgewiesen wurden. Die häufigsten Erreger waren *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.* und *Staphylococcus aureus*. Gramnegative Erreger wurden hauptsächlich in Kontaktlinsenproben gefunden.

Patienten mit grampositiven Bakterien waren im Durchschnitt älter (52 Jahre  $\pm$  24) als Patienten mit gramnegativen Bakterien (41 Jahre  $\pm$  20;  $p < 0.001$ ). Mit zunehmendem Alter stieg auch die Zahl der multiresistenten Erreger, die sowohl gegen einzelne Antibiotika als auch gegen ganze Gruppen resistent waren, signifikant an ( $p < 0.0001$ , einzelne Antibiotika:  $r = 0.14$ ; Antibiotika-Gruppen:  $r = 0.12$ ). Insgesamt nahm die Zahl der Resistenzen pro Erreger mit dem Alter signifikant zu ( $p = 0.02$ ,  $r = -0.09$ ). Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Levofloxacin-Resistenz ( $p=0.0239$ ), wohingegen die Tendenz für Oxacillin ( $p = 0.0119$ ) und Gentamicin rückläufig war ( $p < 0.0001$ ). Lediglich 9 beziehungsweise 11 Erreger wiesen eine Resistenz gegen die Kombination von Gentamicin und Levofloxacin beziehungsweise Moxifloxacin auf.

Die Daten zeigen, dass neuere Antibiotikaklassen nicht unbedingt weniger Resistenzen oder eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Gentamicin kann daher als erste Wahl bei Verdacht auf eine bakterielle Bindehautentzündung empfohlen werden. Bei therapierefraktärer Konjunktivitis oder Beteiligung der Hornhaut sollte das Regime mit einem Fluorchinolon wie Moxifloxacin oder Ofloxacin erweitert werden, um das Wirkspektrum zu verbreitern. Bei Verdacht auf eine Methicillin-resistente Infektion, etwa bei Patienten in Pflegeeinrichtungen, sollte die Zugabe von Vancomycin in Betracht gezogen werden.

Es ist sinnvoll, regelmäßig das Erreger- und Resistenzspektrum zu erheben, um nicht erkannte Resistenzdynamiken zu identifizieren, Therapiestandards zu überarbeiten und gegebenenfalls anzupassen.

## English Abstract

A bacterial infection of the surface of the eye can proceed as harmless conjunctivitis or, in the case of severe corneal inflammation, can lead to reduced vision or even loss of sight. If a bacterial infection is suspected, empirical antibiotic treatment is started after weighing up the risks and benefits. As the spectrum of pathogens is very diverse, broad-spectrum antibiotics are used initially. The spectrum of pathogens is influenced by factors such as patient age, gender, contact lens wear and geographical location. It is therefore important to take individual and location-specific circumstances into account for appropriate treatment.

In this study, the retrospective data collection and analysis of the pathogen and resistance spectrum in samples from the ocular surface and contact lens media of the University Eye Clinic Düsseldorf will identify age- and gender-specific clusters and evaluate the efficacy of antibiotics used in order to incorporate the results into current therapy standards.

In the period from 2009 to 2019, a total of 6361 samples were analyzed, of which bacteria were detected in 1079 cases (680 from the ocular surface, 399 from contact lens material). The most common pathogens were *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.* and *Staphylococcus aureus*. Gram-negative pathogens were mainly found in contact lens samples.

Patients with Gram-positive bacteria were on average older (52 years  $\pm$  24) than patients with Gram-negative bacteria (41 years  $\pm$  20;  $p < 0.001$ ). With increasing age, the number of multidrug-resistant pathogens that were resistant to both individual antibiotics and entire groups also increased significantly ( $p < 0.0001$ , individual antibiotics:  $r = 0.14$ ; antibiotic groups:  $r = 0.12$ ). Overall, the number of resistances per pathogen increased significantly with age ( $p = 0.02$ ,  $r = -0.09$ ).

During the observation period, there was a significant increase in levofloxacin resistance ( $p = 0.0239$ ), whereas a decreasing trend for oxacillin ( $p = 0.0119$ ) and gentamicin resistance was observed ( $p < 0.0001$ ).

Only 9 and 11 pathogens showed resistance to the combination of gentamicin and either levofloxacin or moxifloxacin respectively.

The data show that newer antibiotic classes do not necessarily have less resistance or greater efficacy. Gentamicin can therefore be recommended as the first choice for suspected bacterial conjunctivitis. In cases of refractory conjunctivitis or corneal involvement, the regimen should be extended with a fluoroquinolone such as moxifloxacin or ofloxacin in order to broaden the spectrum of efficacy. If a methicillin-resistant infection is suspected, for example in patients in care facilities, the addition of vancomycin should be considered.

It makes sense to regularly survey the pathogen and resistance spectrum in order to identify unrecognized resistance dynamics, revise treatment standards and adapt them if necessary.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CIP</b>	Ciprofloxacin
<b>CoNS</b>	Koagulase-negative Staphylokokken
<b>DAP</b>	Daptomycin
<b>et al.</b>	et alii/aliae/alia
<b>ggfs.</b>	gegebenenfalls
<b>LEV</b>	Levofloxacin
<b>MFX</b>	Moxifloxacin
<b>MHK</b>	minimale Hemmkonzentration
<b>MR</b>	Methicillin-Resistenz
<b>MRSA</b>	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MRSE</b>	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>ns</b>	nicht signifikant
<b>OTC</b>	<i>over-the-counter</i>
<b>P</b>	Penicillin
<b>PCR</b>	<i>polymerase chain reaction</i> ; Polymerasekettenreaktion
<b>spp.</b>	Spezies
<b>STAAUR</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VA</b>	Vancomycin
<b>vs.</b>	versus

In der folgenden Dissertationsschrift wird auf die gleichzeitige Verwendung von Personenbezeichnungen verzichtet und zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Sofern nicht anders gekennzeichnet, beziehen sich sämtliche Personenbezeichnungen auf alle Geschlechter.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	IV
English Abstract.....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Inhaltsverzeichnis.....	VIII
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>1.1 Bakterielle Konjunktivitis .....</b>	<b>- 1 -</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	- 3 -
1.1.2 Keimspektrum der bakteriellen Konjunktivitis .....	- 4 -
1.1.3 Diagnostik der bakteriellen Konjunktivitis .....	- 4 -
1.1.4 Therapie der bakteriellen Konjunktivitis.....	- 6 -
<b>1.2 Bakterielle Keratitis.....</b>	<b>- 7 -</b>
1.2.1 Epidemiologie .....	- 7 -
1.2.2 Keimspektrum der bakteriellen Keratitis .....	- 9 -
1.2.3 Diagnostik der bakteriellen Keratitis.....	- 10 -
1.2.4 Therapie der bakteriellen Keratitis .....	- 13 -
<b>1.3 Antibiotikaresistenz .....</b>	<b>- 16 -</b>
1.3.1 Resistenzmechanismen .....	- 16 -
1.3.2 Dynamik der Resistenzentwicklung .....	- 17 -
<b>1.4 Ziele der Arbeit .....</b>	<b>- 18 -</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>- 19 -</b>
2.1 Ethikvotum .....	- 19 -
2.2 Datenerhebung .....	- 19 -
2.3 Datenauswertung und Statistik .....	- 24 -
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>- 25 -</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>- 38 -</b>
4.1 Isolationsrate .....	- 38 -
4.2 Epidemiologie: Einfluss von Alter und Geschlecht.....	- 39 -
4.3 Kontaktlinsengebrauch als Einflussfaktor .....	- 41 -
4.4 Keimspektrum.....	- 43 -
4.5 Resistenzen gegen Antibiotika.....	- 44 -
4.6 Limitationen.....	- 48 -
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick .....	- 49 -
<b>5 Literaturverzeichnis und Quellen .....</b>	<b>- 51 -</b>
<b>6 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>- 64 -</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>- 64 -</b>
<b>8 Danksagung .....</b>	<b>- 66 -</b>

# **1 Einleitung**

Augenerkrankungen bedingt durch mikrobielle Infektionen stellen weltweit eine bedeutende Herausforderung dar, da diese die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen können und das potenzielle Risiko einer irreversiblen Erblindung mit sich tragen. Gleichzeitig zeichnet sich mit einer alarmierenden Dynamik eine globale Zunahme von Antibiotikaresistenzen ab, die die Effektivität der Behandlung von Infektionen erheblich gefährdet [1]. Mitentscheidend für eine angemessene, empirische Therapieeinleitung sowie -adaptation ist die Kenntnis der lokalen Gegebenheiten unter Berücksichtigung möglicher Änderungen im Laufe der Zeit [2, 3].

Durch eine umfassende Analyse des Erreger- und Resistenzspektrums in einem deutschen tertiären Referenzzentrum sollen mögliche Trends analysiert und die Wirksamkeit häufig verwendeter mikrobieller Substanzen untersucht werden. Ferner zielt die Dissertationsschrift darauf ab, mögliche Zusammenhänge zwischen Patientenalter und -geschlecht in Bezug auf die Antibiotikaresistenzen darzustellen, um so mögliche Empfehlungen für Therapiemaßnahmen zu bieten.

## **1.1 Bakterielle Konjunktivitis**

Eine bakterielle Konjunktivitis bezeichnet die durch Bakterien hervorgerufene Entzündung der Bindehaut, ohne dass die Hornhaut des entsprechenden Auges primär betroffen ist. Die bakterielle Konjunktivitis ist neben der viralen Konjunktivitis die häufigste Form einer infektiösen Bindehautentzündung [4, 5]. Häufig wird die bakterielle Konjunktivitis auch primär vom Allgemeinarzt oder Kinderarzt behandelt. In den USA ist die Konjunktivitis verantwortlich für etwa zwei Prozent der ärztlichen Konsultationen und einer Vielzahl an Apothekenbesuchen [6, 7]. Zur Situation in Deutschland liegen dazu keine Daten vor.

Entsprechend ihres Verlaufes lässt sich die bakterielle Konjunktivitis in hyperakute, akute und chronische Formen unterteilen [8]. Bei hyperakutem Verlauf, gekennzeichnet durch

eine erhebliche Entzündungsreaktion mit Schmerzen und deutlicher putriden Sekretion, sollte eine mikrobielle Kulturanzucht mittels Abstrichentnahme sowie eine Gramfärbung von Ausstrichen erfolgen, um gegebenenfalls eine Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* frühzeitig feststellen oder ausschließen zu können [8]. Eine akute Konjunktivitis präsentiert sich mit einem weniger ausgeprägten Befund respektive einem geröteten Auge mit mukopurulenten Ausfluss [8]. Sind die Symptome über vier Wochen anhaltend und zeigen einen rezidivierenden Verlauf, liegt eine chronische Konjunktivitis vor, wie beispielsweise im Rahmen einer Chlamydieninfektion [8-10].

Typische Symptome sind Rötung des Auges, vermehrte Tränensekretion und auch muköse Sekretion, Juckreiz, Brennen und Fremdkörpergefühl. Bei besonders ausgeprägten Befunden kann auch die Sehkraft beeinträchtigt sein. Der Krankheitsverlauf der bakteriellen Konjunktivitis ist häufig selbstlimitierend, jedoch zeigt sich durch topische Applikation von Antibiotika eine frühere Rekonvaleszenz [11].

Abzugrenzen sind übrige Ursachen einer Konjunktivitis wie mitunter Allergien, reizende sowie ätzende Substanzexpositionen, virale Infektionen oder das sogenannte „trockene Auge“ [9]. Andere Ursachen für das „rote Auge“ abgesehen von der Bindehaut müssen ausgeschlossen werden. Hierzu zählen unter anderem Keratitis, (Epi-)Skleritis, Iritis oder Glaukomanfälle ebenso wie Fremdkörper der Hornhaut [9].

Als Übertragungsweg einer bakteriellen Konjunktivitis bei Kindern und institutionalisierten Patienten wird vor allem direkter Kontakt angenommen. Bei gesunden Erwachsenen kann die Transmission über kontaminierte Hände oder Oberflächen, den Lidrand, die angrenzende Haut, den Nasopharynx, durch infizierte Augentropfen und Kontaktlinsen oder selten über die Genitalien und den Blutkreislauf erfolgen [4, 10-15]. Risikofaktoren für eine bakterielle Konjunktivitis sind eine gestörte Tränenproduktion, eine beeinträchtigte epitheliale Barriere oder Verletzung der Augenoberfläche sowie Immunsuppression [4, 15]. Auch eine gestörte Homöostase der okulären Mikrobiota begünstigt die Entstehung einer Infektion [16]. So kann eine bakterielle Konjunktivitis ebenfalls durch übermäßige Proliferation von

Keimen entstehen, die ursprünglich zur Bindehautflora gehören können, aber im gesunden Milieu nicht zur Infektion führen [4, 16].

### **1.1.1 Epidemiologie**

Bakterielle Bindehautentzündungen treten gehäuft im Kindesalter auf [17, 18]. Im weiteren Verlauf können alle Individuen unabhängig von Alter, Geschlecht oder sozioökonomischen Status betroffen sein [5, 15, 19, 20]. Im Jahr 2005 sind schätzungsweise bis zu 4 Millionen Menschen in den USA an einer bakteriellen Konjunktivitis erkrankt, was einer Inzidenz von 135/10.000 entspricht [21].

Daten aus Norwegen und Großbritannien zur Folge liegt die Inzidenz für eine infektiöse Konjunktivitis (einschl. viraler Genese) bei 300-400/10.000 [10]. Berücksichtigt man, dass die zweithäufigste Ursache einer Konjunktivitis bakterieller Genese ist, sind diese Zahlen mit denen aus den USA vergleichbar [4].

Aufgrund häufiger Selbstmedikation, beispielsweise mittels sogenannter OTC-Präparaten, ist die epidemiologische Datenlage eingeschränkt und beruht oft auf Näherungen [5, 7, 20, 22]. Ergänzend kann eine inkorrekte Diagnosestellung im Rahmen einer nicht-ophthalmologischen Erstvorstellung der Patienten die Datenlage beeinflussen [7, 23].

In der Regel verläuft eine Konjunktivitis komplikationslos. Einige Erreger sind jedoch mit einem erhöhten Risiko für einen komplikativen Verlauf vergesellschaftet. Eine Infektion mit *Haemophilus influenzae* kann insbesondere bei Kindern zu einer begleitenden Mittelohr- oder in seltenen Fällen mitunter lebensbedrohlichen Hirnhautentzündung führen [5]. Auch wenn die bakterielle Konjunktivitis eine ausgezeichnete Prognose mit einer hohen Rate an Spontanheilungen hat [7, 11], kann sie zu Fehltagen am Arbeitsplatz und in der Schule führen [7, 17, 18]. Die durch Konjunktivitiden verursachten Gesamtkosten in den USA werden auf über 500 Millionen Dollar jährlich geschätzt [21].

### 1.1.2 Keimspektrum der bakteriellen Konjunktivitis

Das Keimspektrum unterscheidet sich je nach Alter der Patienten. So werden bei Neugeborenen etwa 40% aller bakterieller Bindehautentzündungen innerhalb der ersten 28 Tage nach der Geburt vor allem durch *Chlamydia trachomatis* verursacht [24]. Auch *Neisseria gonorrhoeae* zählt zu den Erregern einer neonatalen Konjunktivitis. Die Gonokokken rufen bereits innerhalb weniger Tage nach Geburt eine Entzündung hervor, während Chlamydien typischerweise ab dem fünften Tag bis zu zwei Wochen nach Geburt Symptome verursachen [18]. Im Kindesalter werden Infektionen vor allem durch *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* hervorgerufen, wohingegen im Erwachsenenalter überwiegend Staphylokokken festgestellt werden [18].

Zu den isolierten bakteriellen Erregern, welche am häufigsten mit einer Konjunktivitis assoziiert sind, zählen *Staphylococcus* spp. wie *S. aureus* sowie *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* [10, 25-27].

In der Allgemeinbevölkerung generell, jedoch auch zunehmend bei in Pflegeeinrichtungen untergebrachten Patienten, steigt die Zahl an Infektionen hervorgerufen durch Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) [8]. Der steigende Trend hinsichtlich MRSA-Infektionen ließ sich in diversen internationalen Studien belegen [28-30].

### 1.1.3 Diagnostik der bakteriellen Konjunktivitis

Die Diagnose einer bakteriellen Konjunktivitis wird in der Regel anhand der Anamnese, Inspektion und der klinischen Untersuchung des betroffenen Auges mittels Spaltlampe gestellt [15, 31]. Zur zielführenden Anamnese gehören mitunter Fragen zum Erkrankungsbeginn (akut oder chronisch), sowie der Verlaufsform (erstmalig oder wiederkehrend), Tränen- beziehungsweise Eitersekretion. Insbesondere morgens nach dem Schlafen kann es zu verklebten Augenlidern kommen [32]. Allergiestatus, Augenerkrankungen- oder

Operationen und ob Kontaktlinsen getragen werden sollte erfragt werden. Weiterführend kann eine Berufs-, Medikamenten-, Kosmetika und Sexualanamnese hilfreich sein [9].

Zu den häufigsten Symptomen gehören neben Juckreiz und einem Fremdkörpergefühl eine geschwollene Bindehaut mit generalisierter Gefäßinjektion, Photophobie und wässrigem, teils mukopurulentem Ausfluss [4, 15, 32].

Die Befunde einer bakteriellen Bindehautentzündung variieren in Abhängigkeit des Schweregrades der Infektion. Neben der meist disseminierten konjunktivalen Injektion unterschiedlicher Ausprägung, geht eine bakterielle Konjunktivitis häufig mit einer (muko-) purulenten oder auch wässrigen Sekretabsonderung einher [33]. Bei schwereren Verläufen können begleitend ein Lidödem bzw. -erythem sowie kleine fleckigförmige Hä-morrhagien und auch eine Chemosis auftreten [33].

Ein Fremdkörperausschluss erfolgt mittels Ektropionierung. Ergänzend sollte eine körperliche Untersuchung erwogen werden mit Palpation der regionären Lymphknoten [9]

Auch die Sehschärfe und der Augendruck sollten bestimmt werden. Die Sehschärfe ist meist nicht beeinträchtigt [4, 15, 32, 34]. Eine eingeschränkte Sehfähigkeit und möglicherweise starke Schmerzen sind als Alarmzeichen zu werten und bedürfen einer erweiterten Diagnostik, um beispielsweise eine Uveitis, Skleritis oder Keratitis mit teils irreversiblen Folgeschäden festzustellen [4].

Die Durchführung eines Abstrichs der Augenoberfläche erfolgt nicht regelhaft und wird nur empfohlen, wenn sich der klinische Anhalt für einen moderaten bis schweren Verlauf, eine nosokomiale Infektion mit resistenten Keimen sowie eine Neugeborenen- oder Gonokokken-assoziierte Konjunktivitis ergibt [15]. Bei positiver Anamnese hinsichtlich Risikofaktoren wie beispielsweise Pflegebedürftigkeit oder einer Heimunterbringung sollte eine Abstrichentnahme ebenso erwogen werden wie bei chronischen sowie rezidivierenden Verläufen, welche möglicherweise bereits therapiert wurden [8, 15].

Differentialdiagnostisch muss in Abhängigkeit der Jahreszeit, der beruflichen Tätigkeit und bei wiederkehrender Symptomatik an eine Exposition mit einem Toxin oder Allergen gedacht werden [4].

#### **1.1.4 Therapie der bakteriellen Konjunktivitis**

Bei infektiöser Konjunktivitis mit Verdacht auf eine bakterielle Genese ohne eindeutigen Erregernachweis kann zwar die Rekonvaleszenz durch eine topische Antibiotikatherapie verkürzt werden [5, 35, 36]. Da es sich hierbei jedoch um wenige Tage handelt, empfiehlt sich vor dem Hintergrund einer Risiko-Nutzen-Abwägung bei einem zu erwartenden komplikationslosen Verlauf ein zurückhaltender Therapiebeginn mit antimikrobiellen Substanzen [32]. Der Beginn einer antibiotischen Therapie kann erwogen werden, wenn sich innerhalb von 3 Tagen nach Krankheitsbeginn die initial dargestellten Symptome nicht gebessert zeigen [5, 32].

In diesem Fall wird bei erwarteter bakterieller Konjunktivitis eine empirische Therapie mittels Breitband-Antibiotikum empfohlen [15, 35]. Die Wahl des Antibiotikums sowie die Dauer der Anwendung richtet sich hierbei nach dem klinischen Erscheinungsbild. In der Regel zeigt sich innerhalb von fünf bis sieben ein Therapieansprechen bei topischer Applikation der gängigen Antibiotika, welche in der Ophthalmologie regelhaft angewendet werden, wie Fluorchinolone, Makrolide und Aminoglykoside [15, 27]. Da bei empirischer Therapie keine eindeutige Evidenz für eine überlegene Substanz vorliegt, kann unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und möglichen Allergien je nach Ressourcenverfügbarkeit ein kostengünstiges Präparat verwendet werden [4, 15, 21, 27]. Eine mögliche MRSA-Infektion muss bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden [8].

Neuerdings sind in Deutschland auch antiseptische Augentropfen mit dem Wirkstoff Hexamidindisetonat auf dem Markt zugelassen. In Kombination mit Chlorhexidin wird dieser Wirkstoff bereits zur Behandlung der *Acanthamoeben*-Keratitis mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt, wenn auch nicht in allen Teilen der Welt verfügbar [37]. In-vitro

Ergebnisse zeigen einen antibakteriellen respektive antimykotischen Effekt gegenüber teils auch multiresistenten *Streptococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* sowie *Candida* Spezies, während Hexamidin gegenüber *Pseudomonas* spp. weniger wirksam erscheint [38].

## **1.2 Bakterielle Keratitis**

Die bakterielle Keratitis, die vereinzelt auch als Folge einer bakteriellen Konjunktivitis auftreten kann [4], wird definiert als eine durch Bakterien hervorgerufene Infektion der Hornhaut des Auges. Bei der bakteriellen Keratitis handelt es sich um eine potenziell den Visus bedrohende Erkrankung. Aufgrund der natürlichen Barrierefunktion der Kornea treten Keratitiden selten am gesunden Auge auf [39]. Prädisponierende Umstände, die eine bakterielle Keratitis begünstigen können, sind beispielsweise das verlängerte und nächtliche Tragen von Kontaktlinsen, chirurgische Eingriffe am Auge, Traumata, Erkrankungen der Augenoberfläche und systemische Erkrankungen sowie systemische oder lokale Immunsuppression [33, 40-42].

### **1.2.1 Epidemiologie**

Weltweit ist die mikrobielle Keratitis weiterhin eine ernstzunehmende Ursache von Hornhauttrübungen, -vernarbungen und kornealer Blindheit [43-47]. Schätzungsweise erblinden dadurch bis zu zwei Millionen Menschen jährlich [47]. In sozioökonomisch weniger gut situierten Ländern besteht ein stark eingeschränkter oder gar fehlender Zugang zu adäquater medizinischer Versorgung, sodass von einer deutlich höheren Dunkelziffer auszugehen ist [48-50]. Dies bestätigen die gemeldeten Zahlen bezüglich infektiöser Keratitiden etwa aus Indien und Nepal [51, 52]. Darüber hinaus ist die Datenerfassung in Bezug auf die mikrobielle Keratitis uneinheitlich und gestaltet sich schwierig, da eine Vielzahl der Daten unter dem Überbegriff der „kornealen Erblindung“ veröffentlicht werden [53]. Hierzu zählen jedoch nicht nur Infektion, sondern beispielsweise auch Traumata, Entzündungen oder erbliche Formen [53].

Während in den vergangenen Jahrzehnten insbesondere in den USA und Asien Studien bezüglich mikrobieller Keratitis erfolgten, liegen aus dem europäischen Raum zum Vergleich weniger Informationen vor. Lediglich aus Großbritannien stammen einige aktuelle Übersichtsarbeiten [20, 54, 55].

Vergleicht man verschiedene sozioökonomische sowie klimatische Regionen hinsichtlich der Inzidenzen und Risikofaktoren miteinander, so zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede [53, 56, 57]. Angaben beispielsweise aus den USA, Großbritannien und Hong Kong zufolge schwanken die Inzidenzen der mikrobiellen Keratitis zwischen etwa 2,5 – 52 Fälle pro 100.000 Einwohner [45, 50, 55, 58-61].

Demgegenüber liegen laut epidemiologischen Daten aus dem südlichen Teil Asiens beispielsweise die Fallzahlen deutlich höher. Vor allem in wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern oder in denen der Zugang zum Gesundheitssystem erschwert ist sowie der Arbeitnehmeranteil in Berufen mit erhöhtem Risiko wie Viehzucht und Landwirtschaft höher liegt, schwankt die Inzidenz zwischen circa 113 bis 799 pro 100.000 Einwohner [50-53].

Die höheren Inzidenzzahlen in den entsprechenden Regionen lassen sich auf weitere Risikofaktoren wie schlechtere Hygienemaßnahmen und -bedingungen sowie arbeitsbedingt ein erhöhtes Expositionsrisiko mit Pathogenen im Rahmen von landwirtschaftlicher Tätigkeit oder Unfälle mit Augenbeteiligung zurückführen [50]. Katalysiert werden diese Umstände möglicherweise durch kulturell-religiöse Umstände sowie einen mangelhaften Bildungsstand einschließlich medizinischer Aufklärung, nicht zuletzt bezüglich sexuell übertragbarer Infektionen mit teilweise fatalen Folgen für das Augenlicht Neugeborener in ärmeren Regionen der Welt [50].

In ihrer Übersichtsarbeit stellen Ting et al [50] dar, dass die mikrobielle beziehungsweise bakterielle Keratitis grundsätzlich Menschen aller Altersgruppen und jeden Geschlechts betrifft. Es zeigte sich jedoch, dass insbesondere Personen im Alter zwischen 30 und 55 betroffen sind [50, 53]. Eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit wurde bislang nicht festgestellt [50, 62].

Die infektiöse Keratitis stellt auch für das Gesundheitssystem eine finanzielle Herausforderung dar. So belaufen sich die Behandlungskosten beispielsweise in Sydney, Australien, zur Folge auf jährlich umgerechnet mehr als 9 Millionen US-Dollar [63]. Schätzungsweise erfolgen jährlich etwa eine Million der allgemeinärztlichen Vorstellungen in den USA aufgrund einer mikrobiellen Keratitis, bis zu 60.000 davon im notfallmedizinischen Setting [53].

### 1.2.2 Keimspektrum der bakteriellen Keratitis

In einer umfassenden Literaturübersicht aller relevanten begutachteten Artikel stellten Bartimote et al. [64] das Erregerspektrum der mikrobiellen Keratitis im Zeitraum von 1950 – 2019 dar. Insgesamt konnten 688 verschiedene Erreger identifiziert werden, welche eine Keratitis hervorrufen können. Von diesen 688 Erregern waren 254 Bakterien, während der Rest sich auf Pilze, Amöben und Viren verteilte [64].

Während durch Pilze hervorgerufene Keratitiden ein äußerst diverses Erregerspektrum mit über 140 Spezies aufweisen, sind sie im Vergleich zu Bakterien verhältnismäßig seltener ursächlich für eine Hornhautentzündung [65]. Diese machen einen weitaus höheren Anteil an Infektionen aus, obgleich die Speziesvielfalt weniger mannigfaltig ausfällt und sich überwiegend auf einzelne Gattungen konzentriert [64-66].

Je nach geografischer Lage, Alter, Geschlecht und Vorliegen von Risikofaktoren wie beispielsweise der Nutzung von Kontaktlinsen gibt es Schwankungen in der Verteilung und Häufigkeit der Erreger [54, 67, 68]. Der Anteil an grampositiven Keimen variiert zwischen 49% bis 82%, wobei in der Mehrheit der Studien ein Großteil der grampositiven Isolate auf Koagulase-negative Staphylokokken entfallen [54, 64-67, 69, 70]. Ergänzend zu den am häufigsten nachgewiesenen grampositiven Bakterien zählen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (insbesondere *Streptococcus pneumoniae*), Corynebakterien sowie Propionibakterien (*Cutibacterium* spp.) [54, 64-67, 69-71].

Das Spektrum der gramnegativen Erreger ist sehr divers, wobei neben *Enterobacterales* und *Haemophilus* spp. hauptsächlich *Pseudomonas* spp. beziehungsweise vor allem *Pseudomonas aeruginosa* isoliert wurde [54, 64-66, 69-71]. Insbesondere im Rahmen der

Kontaktlinsen-assoziierten Keratitis wird *Pseudomonas aeruginosa* als hauptursächlicher Keim angeführt [64, 72].

### **1.2.3 Diagnostik der bakteriellen Keratitis**

Die korrekte Diagnose ist Voraussetzung, um schnellstmöglich eine zielgerichtete Therapie einleiten zu können. Bei Verdacht auf eine bakterielle Keratitis soll die Diagnostik deshalb die Verdachtsdiagnose einerseits schnellstmöglich bestätigen und gegenüber den anderen möglichen mikrobiellen Erregern (Akanthamöben, Pilze) abgrenzen, welche eine gänzlich andere Therapie notwendig machen. Andererseits ist es das Ziel, bei bestätigter bakterieller Genese den Erreger und mögliche Resistenzen festzustellen, um die Therapie gegebenenfalls adaptieren zu können.

Im Rahmen einer ausführlichen Anamnese sollten mögliche Risikofaktoren einer bakteriellen Keratitis erfragt werden. Hierzu zählen vor allem vorbekannte Erkrankungen der Augenoberfläche, stattgehabte okuläre Traumata oder Operationen, Kontaktlinsengebrauch sowie die Anwendung topischer Steroide, aber auch eine systemische Immunsuppression oder relevante Allgemeinerkrankungen [37, 39, 50, 53].

Klinisch präsentiert sich eine bakterielle Keratitis mannigfaltig und oft unspezifisch. Die Patienten beklagen häufig Schmerzen am betroffenen Auge, teilweise unter Einbezug der umliegenden Strukturen, ein Fremdkörper- respektive Druckgefühl und Lichtscheu (Photophobie) [73, 74]. Nicht selten manifestiert sich die bakterielle Keratitis am entsprechenden Auge zudem durch Rötung, eine eingeschränkte Sehfähigkeit, Infiltrationen der Hornhaut sowie eine Entzündung der vorderen Augenkammer [37]. Typischerweise zeigt sich eine Sekretabsonderung, ein tränendes Auge, Gefäßeinsprossungen der Bindehaut respektive eine Hyperämie bis hin zu Ulzerationen [39].

Mithilfe der Spaltlampendiagnostik lässt sich der Schweregrad der Erkrankung dokumentieren. Untersucht werden Lage, Eindringtiefe, Ausdehnung und Form des kornealen

Infiltrates, eine Hornhauttrübung sowie das Vorliegen eines Epitheldefektes oder eines Hypopyons [73, 75, 76].

Das Erregerspektrum kann durch die klinische Befunderhebung zum Teil eingegrenzt werden [37]. Während sich eine Infektion mit grampositiven Kokken nicht selten mit einer lokalisierten, ovalen Ulzeration mit teils gräulicher Stromainfiltration an der betroffenen Hornhaut präsentiert, zeigt sich bei einer Keratitis hervorgerufen durch gramnegative Stäbchen häufig eine abszessartige Stromainfiltration mit Umgebungsödem der Hornhaut [37].

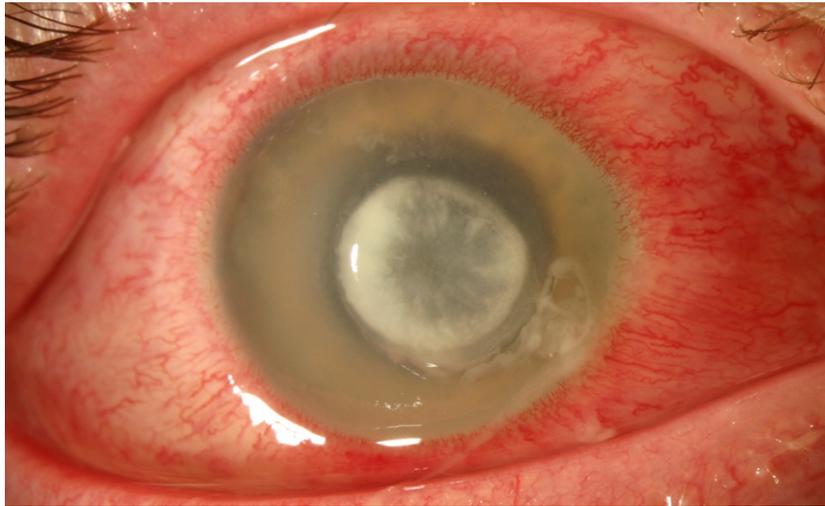


Abbildung 1: Fulminante Kontaktlinsen-assoziierte Keratitis bei Mischinfektion mit *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas* [73]

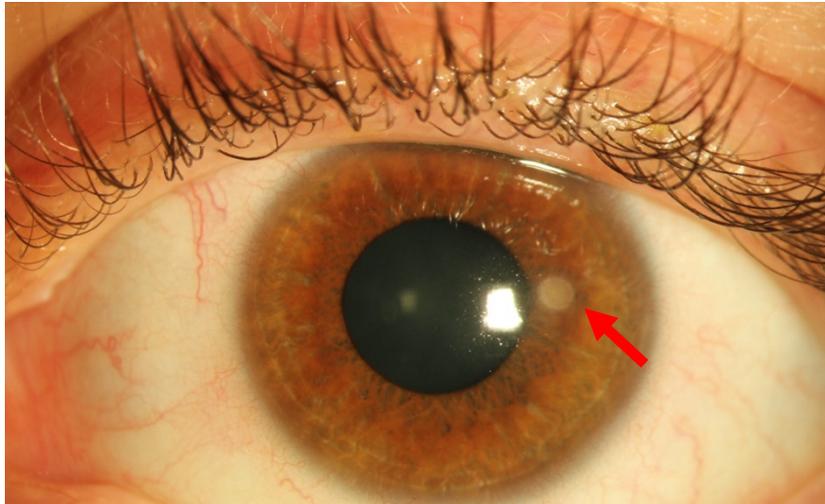


Abbildung 2: *Staphylococcus aureus* - Keratitis mit rundem, scharf begrenzten Infiltrat in der mittleren Hornhautperipherie bei drei Uhr (roter Pfeil) [73]

Neben der obligatorischen Visus- und Tensiobestimmung sowie der Spaltlampendiagnostik sollte vor Beginn der antibiotischen Behandlung zum Keimnachweis und Sensitivitätsprüfung eine mikrobielle Diagnostik mittels Abstrich der Binde- und Hornhaut durchgeführt werden [39, 57, 77, 78]. Bei bereits anbehandelten Patienten ist die Aussagekraft der mikrobiellen Diagnostik eingeschränkt und es kommt vermehrt zu falsch negativen Befunden [39, 57, 79, 80], weshalb insbesondere bei unklarem Erkrankungsverlauf gegebenenfalls eine 24-48-stündige Therapieunterbrechung vor Durchführung eines Hornhautabstriches erwogen werden sollte [57].

Je nach Schweregrad der Ulzeration sollte gegebenenfalls auch ein „scharfer“ Hornhautabstrich, das sogenannte *Scraping*, in Lokalanästhesie durchgeführt werden, um mehr Material für die mikrobiologische Untersuchung mittels Kultur, PCR und möglicherweise auch Ausstrich zu gewinnen [39, 57, 81, 82]. Hierbei sollten nach Möglichkeit Proben von verschiedenen Stellen des Ulkus entnommen werden, weil einige Erreger bevorzugt am Ulkusgrund oder -rand isoliert werden können [57]. Als steriles Instrument dient beispielsweise ein Hockeymesser oder der Kimura-Spatel, durch das das gewonnene Material auf einen Objektträger und das Transportmedium transferiert werden kann [57].

Mittels Giemsa- beziehungsweise Gramfärbung können auf dem Objektträger Erreger zeitsparend festgestellt und orientierend zugeordnet werden [73, 83]. Hierbei existieren jedoch Untersucher-abhängige Unsicherheiten, sodass zur sicheren Erregerbestimmung ergänzend eine mikrobiologische Kultivierung erfolgen sollte [75].

Neben der Kultivierung des Erregers sowie Gram-Färbung zur Sensitivitätsprüfung hat sich innerhalb der letzten Jahre der Erregernachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) als Untersuchungsmethode vor allem für schwer anzüchtbare Keime wie Pilze, beispielsweise *Fusarium* spp. oder *Acanthamoeba* etabliert [57, 84]. Die PCR stellt so insbesondere aufgrund der Zeitersparnis, der hohen Sensitivität und Spezifität und einem möglichen Erregernachweis auch bei sehr wenig Untersuchungsmaterial eine wertvolle Ergänzung der Diagnostik mittels Kultur und Abstrich dar [57, 75, 85, 86].

#### **1.2.4 Therapie der bakteriellen Keratitis**

Die infektiöse Keratitis kann unbehandelt aufgrund schwerwiegender Komplikationen wie kornealer Perforation oder Endophthalmitis bis hin zur völligen Erblindung des betroffenen Auges führen [71, 75, 83]. Folglich sollte die bakterielle Keratitis als ophthalmologischer Notfall angesehen werden, der einer sofortigen antibiotischen Behandlung bedarf [72].

Erstlinientherapie einer bakteriellen Keratitis ist die unverzügliche Anwendung eines Breitband-Antibiotikums. Aufgrund der Avaskularität der Hornhaut wird hierbei eine topische Applikation, in der Regel in Form von Augentropfen, die mehrmals täglich appliziert werden, empfohlen, um eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration zu erreichen [39, 57, 77, 83, 87, 88]. Um im Gewebe zügig eine hohe Wirkstoffkonzentration zu erreichen, ist je nach Ausmaß der Keratitis zu Therapiebeginn eine Aufsättigungsdosis empfohlen [39]. Die Applikation erfolgt hierbei im Abstand von 5-15 Minuten und kann in den Folgetagen auf ein Intervall von ein bis zwei Stunden reduziert werden [39, 57, 77]. Werden durch diese Maßnahmen korneal adäquate Wirkstoffkonzentrationen erreicht, lässt sich möglicherweise das Risiko einer Resistenzentwicklung reduzieren [50]. Ergänzend kann je nach Befund eine Hinzunahme von Augensalben insbesondere vor dem Schlafengehen sinnvoll sein.

Wespiser et al. konnten in ihrer Übersichtsarbeit grundlegende regionale Unterschiede bezüglich der Therapiewahl darstellen. Im globalen Vergleich ist die bevorzugte Ersttherapie der bakteriellen Keratitis in Nordamerika, Europa und Asien eine Kombination aus zwei verschiedenen Antibiotika. In Südamerika, Afrika und Ozeanien hingegen wurde häufiger eine Monotherapie mittels Fluorchinolon verschrieben [89].

Das Therapieregime richtet sich nach der vorliegenden Klinik [39, 73, 82]. In weniger schweren Fällen kann eine Monotherapie beispielsweise mit Fluorchinolonen erfolgen [39, 73]. Bei ausgeprägten kornealen Ulzerationen sowie bei Vorliegen eines Hypopyons wird eine Kombinationstherapie mittels weiterem Breitspektrum-Antibiotikum empfohlen [39, 82]. Hierfür wird die Therapie häufig um ein Aminoglykosid (beispielsweise Gentamicin) ergänzt [73, 82]. Ebenso sollte eine Kombinationstherapie eingeleitet werden, sollte es nach initialer Monotherapie mit einem Fluorchinolon zu einer Befundverschlechterung gekommen sein [83]. Eine systemische Antibiose ist nur in Ausnahmefällen wie beispielsweise einer Gonokokkenkeratitis im Rahmen einer systemischen Infektion oder bei Nachweis von *N. meningitidis* oder bei besonders schweren Verläufen mit Entwicklung einer Endophthalmitis oder Beteiligung angrenzender Strukturen sinnvoll bzw. notwendig [33, 39].

Die Wirksamkeit der initial eingeleiteten Therapie sollte 24 bis 48 Stunden nach Therapiebeginn evaluiert und das mikrobiologische Labor ggf. zur weiteren Therapieplanung miteinbezogen werden (siehe Tabelle 1) [33, 39]. Bei einem positiven Ansprechen auf die Behandlung kommt es zum Rückgang der eingangs geschilderter Symptomatik: Schmerzreduktion, Reduktion der Sekretausflussmenge, eine schärfere Abgrenzung des Infiltrats, Rückgang der konjunktivalen Gefäßeinsprossung und der Beginn der Reepithelialisierung [39].

Individuell kann es unter Antibiotikatherapie zu stärkeren subjektiven Beschwerden und Rötung des Auges kommen, obwohl klinische Befunde auf eine Besserung hindeuten und möglicherweise keine Infektion mehr vorliegt. So kann eine andauernde Entzündung beispielsweise aufgrund von Epitheltoxizität einzelner Antibiotika oder einer ausbleibenden Reepithelialisierung, insbesondere bei zusätzlicher Anwendung lokaler Steroide mit einer anhaltenden Infektion verwechselt werden [33, 39]. In solchen Fällen ist eine

Therapieanpassung notwendig. Eine Adaptation der Ersttherapie ist bei mikrobiologischem Nachweis eines resistenten Keimes nur dann notwendig, wenn sich das klinische Bild unter der Therapie nicht verbessert [33]. Gegebenenfalls ist nach 48 Stunden ohne Verbesserung des Befundes auch eine Unterbrechung der Antibiotikagabe mit erneuter Probengewinnung zur erweiterten Diagnostik sinnvoll, um auch einen möglichen nichtbakteriellen Organismus als Ursache zu identifizieren [33].

Grampositive Kokken	Vancomycin Bacitracin Fluorchinolone
Gramnegative Kokken	Fluorchinolone
Grampositive Stäbchen (nichttuberkulöse Mykobakterien)	Clarithromycin Amikacin Azithromycin Fluorchinolone
Grampositive Stäbchen (Nokardien)	Amikacin Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Gramnegative Stäbchen	Gentamicin, Tobramycin Fluorchinolone
Keine oder mehrere Arten von Organismen nachgewiesen	Kombination aus: Vancomycin mit Gentamicin <i>oder</i> Tobramycin <i>oder</i> Fluorchinolone

Tabelle 1 - Übersicht der einzelnen Antibiotika und ihrer Wirksamkeit gegen verschiedene Organismen entsprechend den Empfehlungen der *American Academy of Ophthalmology*. Eigene Darstellung, modifiziert nach Lin et al. (2019) [39]

## **1.3 Antibiotikaresistenz**

### **1.3.1 Resistenzmechanismen**

Die Resistenzentstehung in mikrobiellen Organismen ist ein natürlicher, dem darwinistischen Ansatz folgender Selektionsprozess. Der überwiegende Anteil an antibiotisch wirkenden Medikamenten wird durch andere, natürlich vorkommende Mikroorganismen wie beispielsweise Pilze oder Saprophyten hergestellt beziehungsweise auf Grundlage dessen modifiziert. Nur wenige Antibiotika wie zum Beispiel die Fluorchinolone werden vollständig synthetisch hergestellt [90]. Simultan zur Entwicklung und Modifikation neuer potenter Antibiotika werden regelmäßig neue Resistenzmechanismen beschrieben [91].

Die Resistenz gegenüber Antibiotika wird von verschiedenen Genen kodiert, die zwischen Bakterien übertragen werden können. Wenn Bakterienarten bei allen Vertretern innerhalb der Spezies stabile, genetisch kodierte Merkmale besitzen, die sie vor der Wirkung eines Antibiotikums schützen, spricht man von intrinsischer Resistenz [91]. Neben diesen natürlichen Resistenzen tragen besonders die erworbenen Resistenzen zur zunehmenden Antibiotikaresistenz bei [91]. Über die Zeit haben Bakterien vielfältige Mechanismen entwickelt, um sich dem wachstumshemmenden oder bakteriziden Einfluss von Antibiotika zu entziehen [92]. Genetische Mutationen, die Übertragung von Plasmiden mit Resistenzgenen oder der Gentransfer durch Konjugation oder Transduktion mittels sogenannter Sexpili bieten den Bakterien einen Selektionsvorteil [93].

Die Resistenzmechanismen können in drei Hauptkategorien eingeteilt werden: Reduktion der Antibiotikakonzentration in der Zelle, Umbau der Zielstruktur durch posttranslationale Modifikation oder Mutation und chemische Inaktivierung des Antibiotikums [91, 92, 94]. Weiterhin können Bakterien die Antibiotikakonzentration aktiv durch beispielsweise Effluxpumpen oder Enzyme, die das Antibiotikum inaktivieren, reduzieren [91, 95]. Außerdem kann eine verminderte Membranpermeabilität die intrazelluläre Antibiotikakonzentration senken, indem Porine herunterreguliert oder durch selektivere Kanäle ersetzt werden [91].

Genetische Mutationen, aber auch chemische Veränderungen können die Zielstruktur des Antibiotikums verändern, was zu einer geringeren Hemmung durch das Antibiotikum führt [92].

Ein weiterer Mechanismus ist die *Target Protection*, bei der ein Resistenzprotein die Zielstruktur vor dem Antibiotikum schützt, ohne die Struktur dauerhaft zu verändern [92]. Antibiotika können auch durch enzymatische Prozesse wie Hydrolyse, Acetylierung, Phosphorylierung oder Nucleotidylierung inaktiviert oder zerstört werden [96]. Beispielsweise inaktivieren Betalaktamasen Antibiotika durch Spaltung des Betalaktam-Rings, und Proteinkinasen können durch chemische Modifikation die Bindung des Antibiotikums an die Zielstruktur verhindern [91, 96].

### **1.3.2 Dynamik der Resistenzentwicklung**

Viele pathogene Erreger haben mittlerweile Abwehrmechanismen gegen zuvor wirkungsvolle Antibiotika entwickelt [97]. Die Resistenzraten in Europa sind sowohl im grampositiven als auch gramnegativen Bereich hoch [98, 99]. Insgesamt ist die zunehmende Resistenzentwicklung mit enormen Kosten im Gesundheitswesen und einer großen Zahl von Todesfällen assoziiert [99].

Auch im Bereich der Augenheilkunde stellt sich Resistenzentwicklung als zunehmendes Problem dar. So zeigt sich beispielsweise bei grampositiven Kokken, die bei bakterieller Keratitis isoliert werden konnten, seit 2010 eine signifikante Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolone [100]. In Asien weisen teilweise sogar die Hälfte der grampositiven sowie der gramnegativen Erreger, die im Rahmen okulärer Infektionen identifiziert wurden, Resistenzen gegen Fluorchinolone auf [101].

Die Ursache dieser Dynamik im Rahmen der Resistenzentwicklung ist multifaktoriell. Die Ausbreitung von Keimen wird grundsätzlich durch mangelhafte hygienische Verhältnisse in öffentlichen Einrichtungen und Krankenhäusern begünstigt. Zunehmendes Reisen und internationaler Handel erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Übertragung von entsprechenden Genen zwischen verschiedenen Spezies diverser Klimazonen [102].

Katalysiert wird die Dynamik durch Antibiotika-Überverordnungen im ambulanten Sektor sowie in Krankenhäusern durch ärztliches, aber auch veterinärmedizinisches Personal, Unsicherheiten in der Diagnosestellung, falsche Indikationsstellung, fehlende Leitlinien, der Verzicht auf Probenentnahmen und folglich keine Adaptation der Antibiose an den Erreger und die inkorrekte Dosierung ohne das Erreichen adäquater Wirkspiegel, was zu einer stufenweisen Resistenzselektion führt [67, 102]. Hinzu kommt, dass der Zugang zu Antibiotika in manchen Ländern nicht oder nur teilweise reguliert ist und Antibiotika als *over-the-counter*-Arzneimittel für Mensch und Tier verkauft werden [103]. Ein weiterer großer Faktor zur Entstehung multiresistenter Keime ist der flächendeckende, präventive Einsatz antibiotischer Substanzen in der Nutztierhaltung und Landwirtschaft [67, 102].

#### **1.4 Ziele der Arbeit**

Eine bakterielle Infektion der Augenoberfläche kann als harmlose Konjunktivitis ablaufen oder bei fulminantem Verlauf einer Keratitis zu einer eingeschränkten Sehschärfe bis hin zum Verlust des Augenlichts führen. Bei erwarteter bakterieller Infektion erfolgt nach Risiko-Nutzen-Abwägung die Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie. Da sich das Erregerspektrum als äußerst mannigfaltig darstellt, kommt es primär zum Einsatz von Breitband-Antibiotika. Das entsprechende Erregerspektrum wird durch diverse Parameter wie beispielsweise das Patientenalter und -geschlecht, das Tragen von Kontaktlinsen oder die geografische Lage beeinflusst. Demnach ist für eine adäquate Therapieeinleitung die Berücksichtigung der individuellen Faktoren und Gegebenheiten des Standortes obligatorisch. Ziel dieser Dissertation ist, im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung und -auswertung das Erreger- und Resistenzspektrum in Proben von der Augenoberfläche und von Kontaktlinsenmaterial über einen Zeitraum von 10 Jahren an der Universitätsaugenklinik in Düsseldorf darzustellen, und darüber hinaus geschlechts- und altersspezifische Häufungen sowie mögliche Trends zu identifizieren, die Wirksamkeit verwendeter Präparate zu evaluieren und daraus resultierend mögliche Empfehlungen zur Implementierung der Ergebnisse in aktuelle Therapiestandards abzuleiten.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Die Durchführung der retrospektiven anonymisierten Datenanalyse mit der Studiennummer 4797 wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Düsseldorf geprüft und folgte den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki.

### **2.2 Datenerhebung**

Für diese Arbeit wurden in der Datenbank des Institutes für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Universitätsklinik Düsseldorf alle Proben identifiziert, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2019 in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Düsseldorf von der Augenoberfläche oder von Kontaktlinsen entnommen wurden und zur mikrobiologischen Untersuchung in das Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene geschickt wurden. Die so identifizierten Proben wurden anonymisiert und für die weitere Auswertung in einer Datenbank zusammengeführt.

Folgende Parameter wurden bei der Auswertung eingeschlossen:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Abnahmedatum
- Alter bei Abnahme
- Probenmaterial
- Keimnachweis
- Gramfärbung

Folgende, in der Augenheilkunde relevante Antibiotika wurden ausgewertet:

- Penicillin
- Oxacillin
- Gentamicin
- Levofloxacin
- Ciprofloxacin
- Moxifloxacin
- Cotrimoxazol
- Erythromycin
- Clindamycin
- Vancomycin
- Fusidinsäure

Alle Proben, bei denen ein Keim isoliert wurde, wurden einer Erregergruppe zugeteilt. Insgesamt wurden 8 Erregergruppen festgelegt:

- Koagulase-negative Staphylokokken
- Streptokokken
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas* spp.
- *Enterobacterales*
- *Haemophilus influenzae*
- Pilze
- Sonstige

Gemäß interner Handlungsanweisung „Erregernachweis und Notfalltherapie bei Verdacht auf mikrobielle Keratitis“ der Universitätsaugenklinik in Düsseldorf erfolgt die Probengewinnung am Standort seit 2015 einheitlich. Um eine Kontamination zu vermeiden, werden die Lider sicher weit offengehalten, bei Bedarf mit einem sogenannten Lidsperrer. Bei einer Keratitis mit Verdacht auf eine Infektion durch Bakterien, Pilze oder Amöben wird mit einem

Hockeymesser Material direkt vom Infiltrat und nicht nur vom aufgelagerten Sekret entnommen. Dabei erfolgt die Entnahme im Bereich der Läsion von innen nach außen, möglichst sowohl vom Grund als auch vom Rand der Läsion. Für die Giemsa-Färbung wird das entnommene Material direkt auf einem markierten Bereich eines Objektträgers aufgebracht, luftgetrocknet und in einem verschließbaren Transportbehälter transportiert. Ein Fixierspray wird nur bei Verdacht auf Amöben verwendet. Für die mikrobielle Kultur und PCR wird das Material mit dem Hockeymesser auf den Tupfer eines „eSwab®“ (*Elution Swab*) – Abstrichkits mit flüssigem Mehrzweck-Amies Medium (Copan Diagnostics, Brescia, Italien) (s. Abbildung 3) übertragen, der Tupfer abgebrochen und in einem Transportcontainer sicher verschlossen. Generell sollen auch Kontaktlinsenbehältnisse samt Flüssigkeit in das Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Düsseldorf verschickt werden.



Abbildung 3: Material zur Abstrichentnahme: Tupfer, „eSwab“-Abstrichset (Copan Diagnostics, Brescia, Italien) mit flüssigem Mehrzweck-Amies Medium und Hockeymesser

Im Institut für Mikrobiologie wurden die eingeschickten Proben zum Keimnachweis und zur anschließenden Resistenzbestimmung nach standardisiertem Vorgehen kultiviert. Zu den verwendeten Kulturmethoden gehörten der Blutagar, Kochblut- beziehungsweise

Schokoladenagar, Thioglykolat-Bouillon, MacConkeyagar und Sabouraud-Dextrose-Agar. Kam es nach einer festgelegten Zeit zu einem Wachstum auf dem jeweiligen Agar, wurde diese Kultur als positiv bewertet. Untersucht wurde das Spektrum der Organismen aus positiven Kulturen.

Zur Erstellung eines AntibioGRAMMS wurde eine Empfindlichkeitsprüfung der isolierten Erreger gegenüber Antibiotika durchgeführt. In Abhängigkeit der Art des isolierten Organismus wurde die Antibiotikaresistenz gegenüber Penicillin, Oxacillin, Gentamicin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Cotrimoxazol, Erythromycin, Clindamycin, Vancomycin und Fusidinsäure getestet.

Zu den Methoden der Empfindlichkeitsprüfung zählen die Agardiffusion (Abb. 4A und 4B) und gegebenenfalls ergänzend die Gradientendiffusion (Abb. 4C und 4D).

Die Bewertung der Empfindlichkeit der isolierten Erreger gegenüber den Antibiotika erfolgte in 3 Stufen:

- s = sensibel
- i = intermediär
- r = resistent

Empfindlichkeitsprüfungen, welche als intermediär bewertet wurden, wurden gemäß EUCAST ab Januar 2019 aufgrund hoher Konzentrationen der antimikrobiellen Wirkstoffe bei topischer Anwendung auf der Oberfläche des Auges als sensibel gezählt beziehungsweise grundsätzlich als „sensibel bei erhöhter Exposition“ bewertet [104].

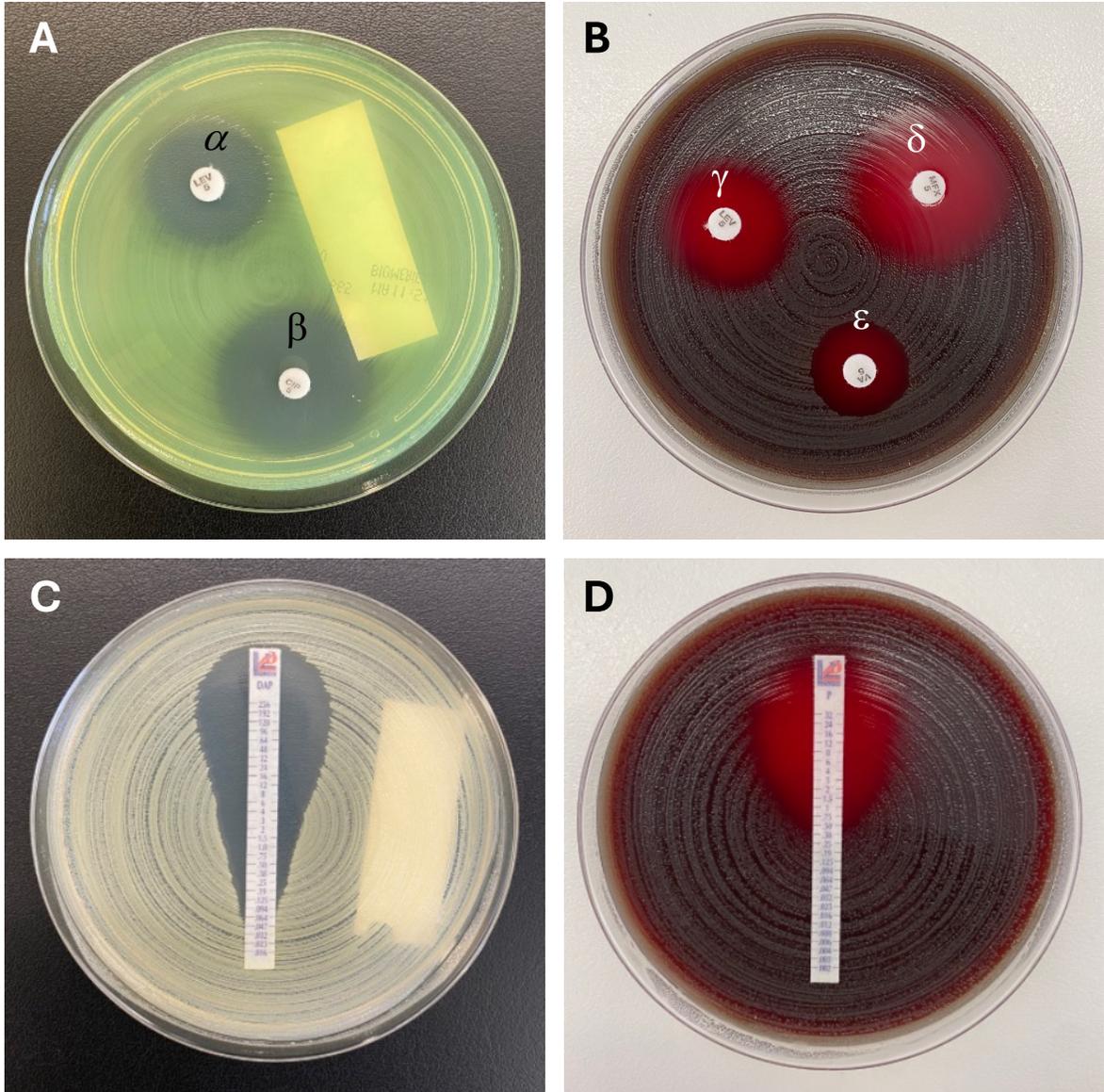


Abbildung 4 A - D: Resistenzprüfung eines *Pseudomonas aeruginosa* auf Ciprofloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\beta$ ) und Levofloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\alpha$ ) mittels Agardiffusionstest auf einem Mueller-Hinton-Agar (A) sowie eines *Streptococcus pneumoniae* auf Moxifloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\delta$ ), Levofloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\gamma$ ) und Vancomycin (Konzentration 5mg/l,  $\epsilon$ ) mittels Agardiffusionstest auf einem Mueller-Hinton-Agar mit Schafsblut (B). Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration eines *Streptococcus pneumoniae* auf Penicillin mittels Gradientendiffusionstest auf einem Mueller-Hinton-Agar mit Schafsblut und eines *Staphylococcus aureus* auf Daptomycin auf einem Mueller-Hinton-Agar. DAP = Daptomycin

## 2.3 Datenauswertung und Statistik

Nach Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfung wurden alle Proben in die Auswertung eingeschlossen, bei denen in dem oben genannten Zeitraum ein bakterieller Erreger isoliert werden konnte.

Da retrospektiv der genaue Ursprung der entnommenen Probe nicht immer mit Sicherheit bestimmt werden konnte (beispielsweise Abstrich der Konjunktiven vs. scharfer Abstrich der Hornhaut), wurden einerseits alle Proben der Augenoberfläche sowie alle Proben von Kontaktlinsen in jeweils einer Gruppe zusammengefasst.

Die Erreger wurden entsprechend der oben genannten Erregergruppen und hinsichtlich Gramfärbung eingeteilt. Pro Organismus wurden die Art und Anzahl der getesteten Resistenzen ausgewertet. Hinsichtlich möglicher Korrelationen mit einer Veränderung des Erregerspektrums und der Resistenzen wurden Alter und Geschlecht der jeweiligen Patienten sowie das Jahr der Probenentnahme ausgewertet.

Die Datenerhebung und -aufbereitung zur statistischen Analyse erfolgte mit Excel (Microsoft, Version 16.50, 2020). Die statistische Auswertung erfolgte mit Prism (Graph Pad Software Inc., Version 9.0.0, La Jolla, California, USA). Die Darstellung der Daten erfolgt deskriptiv mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median mit Interquartilen (IQR) (IQR 25%; IQR 75%). Mittels ANOVA oder Mann-Whitney-Test wurden die jeweiligen Gruppen analysiert. Zur Untersuchung möglicher Korrelationen wurden sowohl der Chi-Test als auch Spearmans R verwendet. Um einen Trend im Verlauf der Jahre darstellen zu können wurde der Cochran-Armitage-Test angewendet. Zur Darstellung von Trendlinien wurde eine einfache lineare Regression durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet.

### 3 Ergebnisse

Im gesamten Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2019 wurden 6361 Proben untersucht. 90% (n=5724) aller Proben wurden von der Augenoberfläche entnommen, 10% (n=637) stammten von Kontaktlinsen oder Kontaktlinsenmaterialien. 52% (n=3309) aller untersuchten Proben stammten von weiblichen Patientinnen, 48% (n=3052) von männlichen Patienten. In insgesamt 1181 Proben konnte ein Keim isoliert werden (18,6%). Insgesamt zeigt sich über die Jahre bis 2019 ein tendenzieller Rückgang des Anteils an positiven Kulturen ( $p=0,0306$ ). Mit 28,4% zeigte sich 2010 der höchste Anteil an positiven Kulturen, 2010 wurde bei 12,7% der Proben ein Keim nachgewiesen (siehe Abbildung 5). Im Jahr 2019 lag die Rate an positiven Isolaten jedoch wieder bei 26,4%.

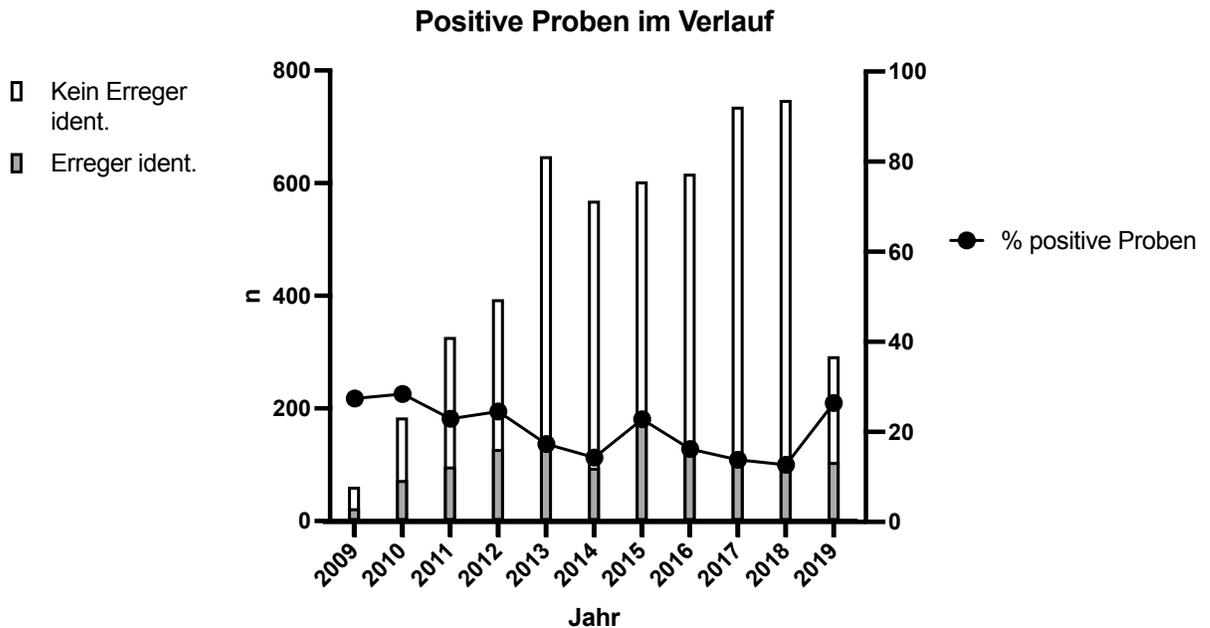


Abbildung 5: Positive Proben im Verlauf im Zeitraum von 2009 bis 2019 (Gesamtzeitraum)

In 91,4% (n=1079) der positiven Kulturen wurden Bakterien und in 8,6% (n=102) Pilze nachgewiesen. Mit einem Anteil von 55% (n=56) aller nachgewiesenen Pilze stellt *Candida* spp. die größte Fraktion, gefolgt von 31% (n=32) *Fusarium* spp. und *Aspergillus* spp. 3,9% (n=4). In 9,8% (n=10) wurden sonstige Pilze nachgewiesen (beispielsweise nicht bestimmbare Hyphen; siehe Abbildung 6).

### Verteilung myk. Erreger

n = 102

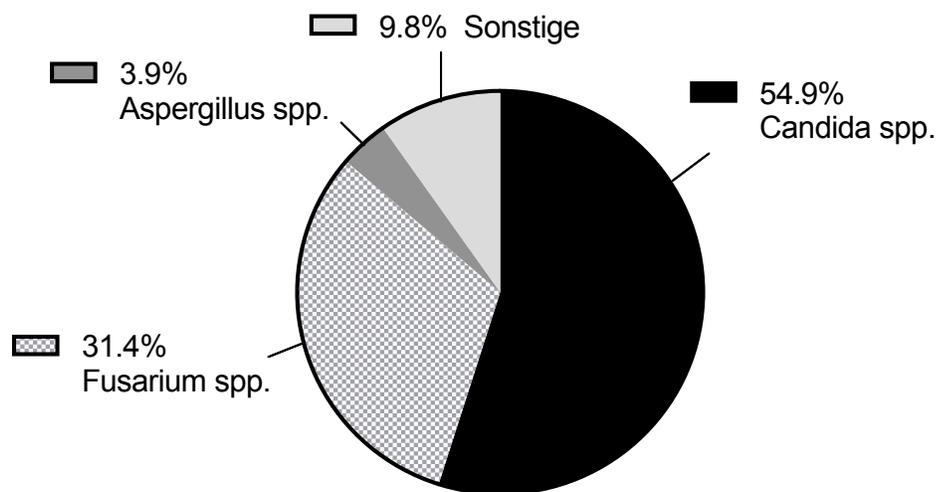


Abbildung 6: Verteilung der isolierten mykotischen Erreger im Gesamtzeitraum

Für die weiterführenden Analysen wurden alle nachgewiesenen Pilze ausgeschlossen und lediglich 1079 Proben mit einem positiven Nachweis von Bakterien zur Auswertung eingeschlossen. Die 1079 bakteriellen Erreger wurden bei insgesamt 632 unterschiedlichen Patienten (48,7% weiblich, 51,3% männlich; Alter im Median 44 (26;75) Jahre bzw. 49 (28;69) Jahre; siehe Abbildung 7 A und B) nachgewiesen.

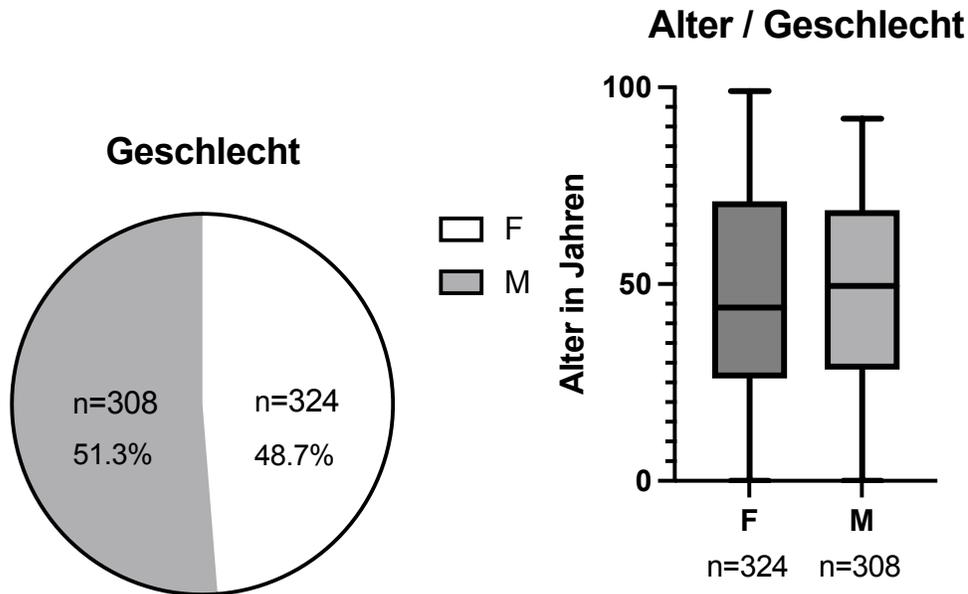


Abbildung 7 A & B: Geschlechterverteilung (A) und das mediane Alter (B) in Bezug auf die nachgewiesenen bakteriellen Erreger

Von allen Proben mit positivem Bakterien-Nachweis stammen 63% (n=680) aus Probenmaterial der Augenoberfläche (einschließlich Abstriche der Konjunktiva sowie scharfe Abstriche der Hornhaut), 37% (n=399) von Kontaktlinsen respektive Kontaktlinsenmaterialien. Von den insgesamt 632 unterschiedlichen Patienten wurde bei 469 Proben (74,2%) nur Material von der Augenoberfläche untersucht, bei 163 Patienten (25,8%) zusätzlich oder in seltenen Fällen teils auch ausschließlich von Kontaktlinsen (siehe Abbildung 8).

## Kontaktlinsengebrauch

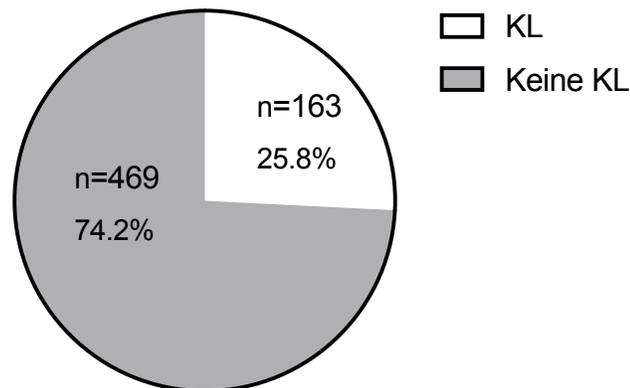


Abbildung 8: Bei ca. einem Viertel der Patienten wurde zusätzlich (in seltenen Fällen teils auch ausschließlich) neben Probenmaterial von der Augenoberfläche (einschließlich Abstriche der Konjunktiva sowie scharfe Abstriche der Hornhaut) Kontaktlinsenmaterial zur Untersuchung eingesandt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Geschlechts im Vergleich der Kontaktlinsenträger gegenüber den Patienten, bei denen keine Probe von Kontaktlinsenmaterial untersucht wurde (KL: 74 Männer vs. 89 Frauen, Keine KL: 234 Männer vs. 235 Frauen). Die Kontaktlinsenträger waren jedoch signifikant jünger als diejenigen Patienten, bei denen keine Probe von Kontaktlinsenmaterial entnommen wurde (36 (24;45) Jahre vs. 53 (29;74) Jahre;  $p < 0.0001$ , s. Abbildung 9 A).

Außerdem unterschieden sich die beiden Gruppen durch eine signifikant höhere Zahl festgestellter Erreger bei den Patienten mit Kontaktlinsen (KL:  $2,8 \pm 1,7$ ; Min: 1 – Max: 10 vs. Keine KL:  $1,3 \pm 0,7$ ; Min: 1 – Max: 7;  $p = < 0.0001$ ; s. Abbildung 8 B). Analog zeigte sich eine signifikant höhere Erregerzahl mit abnehmendem Alter ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0,14$ ; s. Abbildung 10).

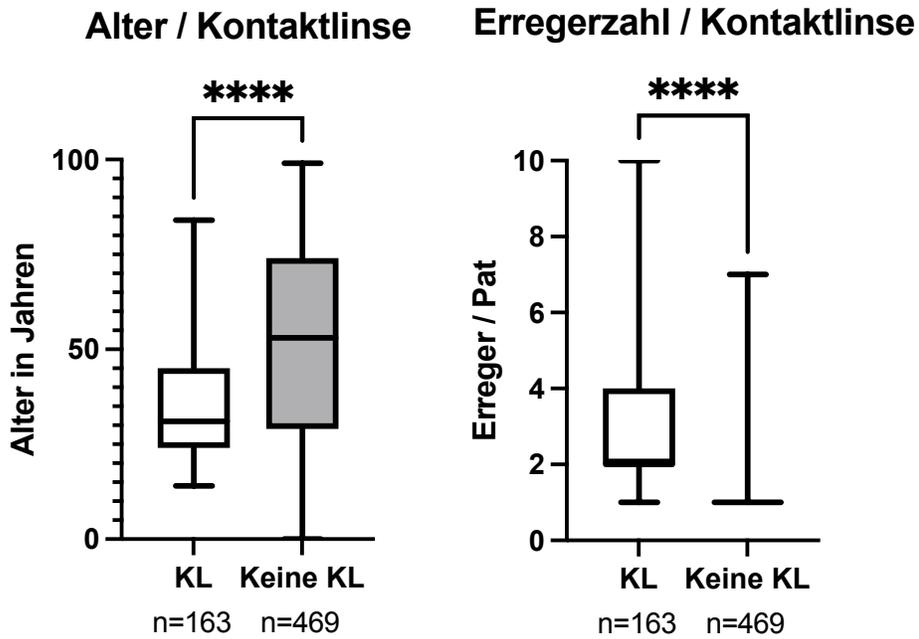


Abbildung 9 A & B: Medianes Alter (A) und Erregeranzahl (B) der Patienten mit Probenentnahme von Kontaktlinsenmaterial vs. Patienten bei denen nur eine Probe der Augenoberfläche untersucht wurde (Keine KL) (links). Erregeranzahl bei Patienten mit Kontaktlinsenmaterial vs. Nicht-Kontaktlinsenmaterial (rechts)

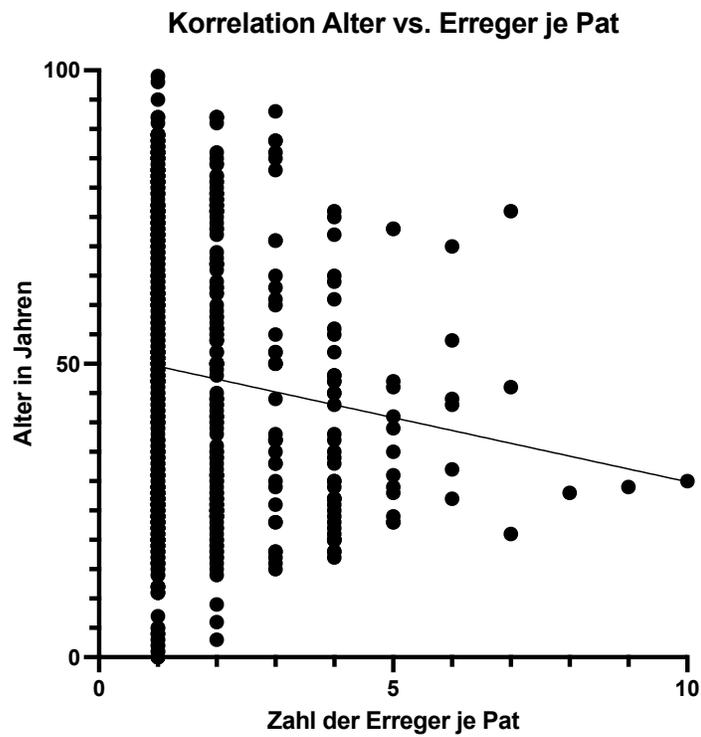


Abbildung 10: Anzahl der isolierten Erreger je Patient in Korrelation zum Patientenalter

Insgesamt waren 55,5% der Isolate gramnegativ und 45,5% grampositiv. Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien zählten zur Ordnung der *Enterobacterales* (19,4%, n=209). In 18,1% (n=196) der Proben mit Bakteriennachweis wurden *Pseudomonas* spp. festgestellt, gefolgt von *Staphylococcus aureus* in 16% (n=173), Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) in 14% (n=152), Streptokokken in 4,6% (n=50) und *Haemophilus influenzae* in 4,4% (n=47). 23,4% (n=253) entfielen auf andere, verschiedene Bakterienarten. Diese Verteilung der einzelnen Bakterien ist in Abbildung 11 gezeigt.

### Verteilung bakt. Erreger

n = 1079

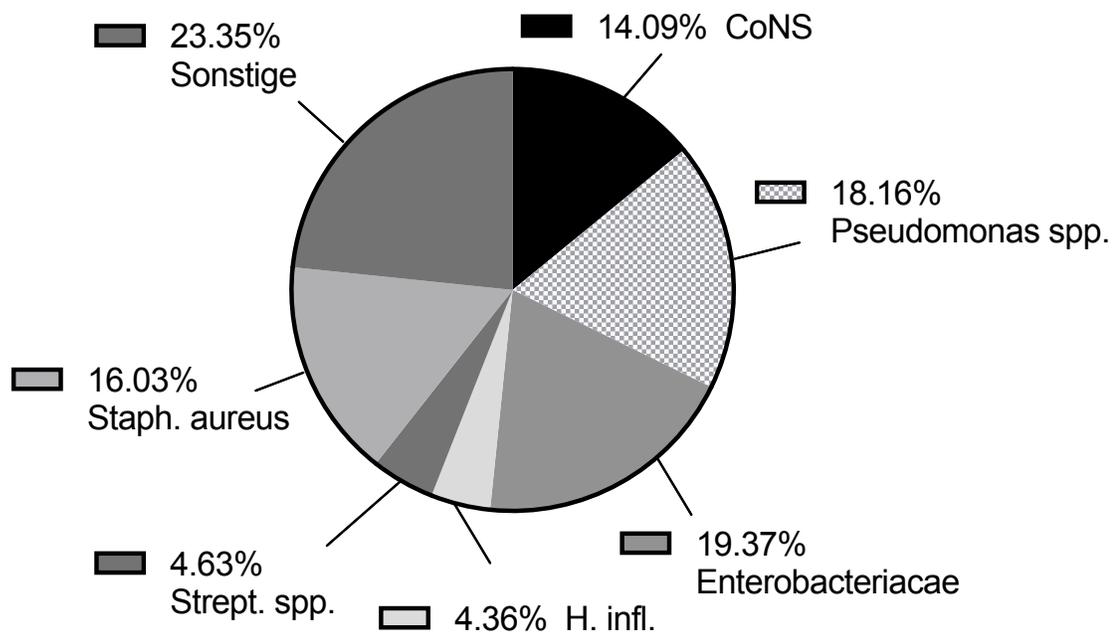


Abbildung 11: Verteilung der isolierten bakteriellen Erreger im Gesamtzeitraum

Vergleicht man die einzelnen Bakteriengruppen miteinander, lassen sich für *Pseudomonas*, *Enterobacterales* und *Staphylococcus aureus* signifikante Unterschiede in der Verteilung hinsichtlich des Geschlechts feststellen (jeweils  $p < 0.001$ ) beziehungsweise für

*Pseudomonas*, *Enterobacterales*, Streptokokken und *Staphylococcus aureus* bezüglich des Alters (jeweils  $p < 0.001$ , siehe Tabelle 2).

Vergleicht man jeweils die positiven Proben, welche von der Augenoberfläche entnommen wurden, mit den Abstrichen von Kontaktlinsenmaterial, lässt sich ein signifikanter Unterschied im nachgewiesenen Bakterienspektrum feststellen. Mit 87% ( $n=348$  von insgesamt 399) wurden hauptsächlich gramnegative Erreger im Material festgestellt, welches von Kontaktlinsen entnommen wurde, wohingegen zwei Drittel ( $n=440$  von insgesamt 680) aller isolierten Keime von der Augenoberfläche grampositiv waren (siehe Abbildung 12).

Eine geschlechtsabhängige Unterscheidung hinsichtlich der Gramfärbung konnte nicht festgestellt werden, wohl aber das Alter betreffend: Patienten mit einem grampositiven bakteriellen Keimnachweis waren signifikant älter ( $52 \text{ Jahre} \pm 24$ ) als Patienten, bei denen ein gramnegatives Bakterium isoliert werden konnte ( $41 \text{ Jahre} \pm 20$ ;  $p < 0.001$ ).

	Gesamt	CoNS	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Enterobacte- rales</i>	<i>H. influenzae</i>	Streptokokken	<i>S. aureus</i>	Andere	Gram- positiv	Gram- negativ
Gesamt n / %	1079 / 100%	152 / 14%	196 / 18%	209 / 19%	47 / 4%	50 / 5%	173 / 16%	252 / 23%	491 / 46%	588 / 54%
Trendanalyse über die Zeit, p-Wert		ns	0.0039	ns	0.003	ns	ns	ns	ns	ns
Geschlecht (weiblich), p-Wert	48%, --	53%, ns	59%, <0.001	58%, <0.001	47%, ns	46%, ns	45%, <0.001	48%, ns	49%, ns	55%, ns
Alter (MW in Jahren +- SD), p-Wert	46 ± 23, --	46 ± 22, ns	40 ± 20, <0.001	39 ± 18, <0.001	45 ± 25, ns	56 ± 23, <0.001	56 ± 24, <0.001	48 ± 24, ns	52 ± 24, <0.001	41 ± 20, <0.001
Anzahl Resistenzen (MW +- SD), p-Wert	0.45 ± 1.12, --	0.79 ± 1.71, <0.001	0.06 ± 0.28, <0.001	0.1 ± 0.37, <0.001	0.21 ± 0.55, ns	0.2 ± 0.53, ns	1.12 ± 1.18, <0.001	0.46 ± 1.34, ns	0.83 ± 1.5, <0.001	0.13 ± 0.44, <0.001
Entnahmestelle der Erreger										
Anzahl Erreger Augenoberfläche, n / %	680 / 63%	128 / 19%	77 / 11%	52 / 8%	47 / 7%	50 / 7%	169 / 25%	157 / 23%	440 / 65%	240 / 35%
Anzahl Erreger KL-Material, n / %	399 / 37%	24 / 6%	119 / 30%	157 / 39%	-- / --	-- / --	4 / 1%	95 / 24%	51 / 13%	348 / 87%
Resistenzen										
Oxacillin, n / %	28 / 13%	13 / 23%	-- / --	-- / --	-- / --	-- / --	0 / 0%	15 / 94%	28 / 13%	-- / --
Gentamicin, n / %	35 / 7%	12 / 21%	3 / 3%	0 / 0%	-- / --	-- / --	6 / 4%	14 / 18%	22 / 10%	13 / 4%
Levofloxacin, n / %	35 / 8%	6 / 11%	0 / 0%	4 / 10%	1 / 2%	1 / 4%	8 / 5%	15 / 24%	29 / 12%	6 / 3%
Ciprofloxacin, n / %	12 / 3%	1 / 50%	1 / 1%	5 / 4%	1 / 2%	-- / --	-- / --	4 / 5%	1 / 14%	11 / 3%
Moxifloxacin, n / %	42 / 9%	6 / 11%	2 / 40%	7 / 7%	1 / 2%	0 / 0%	8 / 5%	18 / 23%	26 / 11%	16 / 8%
Cotrimoxazol, n / %	34 / 7%	8 / 14%	6 / 100%	4 / 3%	6 / 16%	0 / 0%	2 / 1%	8 / 8%	11 / 5%	23 / 9%
Erythromycin, n / %	73 / 27%	28 / 49%	-- / --	-- / --	1 / 25%	4 / 17%	28 / 19%	12 / 27%	72 / 29%	1 / 4%
Clindamycin, n / %	51 / 20%	9 / 16%	-- / --	-- / --	-- / --	5 / 19%	27 / 18%	10 / 38%	51 / 20%	0 / 0%
Vancomycin, n / %	0 / 0%	0 / 0%	-- / --	-- / --	-- / --	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%
Fusidinsäure, n / %	25 / 12%	21 / 40%	-- / --	-- / --	-- / --	-- / --	3 / 2%	1 / 6%	25 / 12%	-- / --

Tabelle 2 - Übersicht des bakteriellen Spektrums und Resistenzprofils. Die Tabelle spiegelt die Spezies-bezogenen Resistenzprofile wider. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl des jeweils angegeben Entnahmeortes bzw. die Gesamtzahl der auf die jeweiligen Resistenzen untersuchten Keime. ns = nicht signifikant

## Kontaktlinse / Gramfärbung

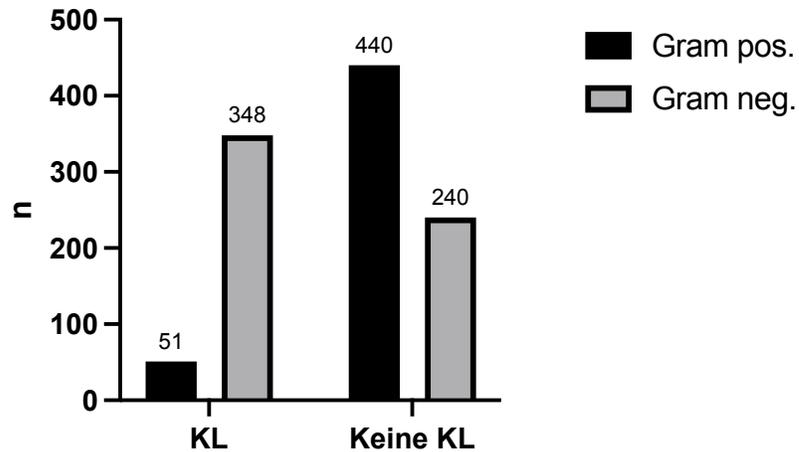


Abbildung 12: Verteilung im Gramverhalten hinsichtlich der Entnahmestelle von Kontaktlinsenmaterial vs. Nicht-Kontaktlinsenmaterial

*Staphylococcus aureus* konnte fast nur in Abstrichen der Augenoberfläche nachgewiesen werden (169/173), während *Enterobacterales* überwiegend in Kontaktlinsenmaterial isoliert wurde (157/209). Ausschließlich in Proben der Augenoberfläche nachgewiesen werden konnten Streptokokken und *Haemophilus influenzae* (siehe Tabelle 2).

Bei der Trendanalyse der Entwicklung über die Jahre zeigte sich, dass *Haemophilus influenzae* im Verlauf in der Häufigkeit signifikant zunahm ( $p=0.0030$ ), während der Anteil an durch *Pseudomonas* spp. hervorgerufenen Infektionen im Verlauf signifikant abnahm ( $p=0.0039$ ) (siehe Abbildung 9). Bei den übrigen Gruppen hingegen ließ sich kein signifikanter Trend über die Zeit feststellen (siehe Abbildung 13).

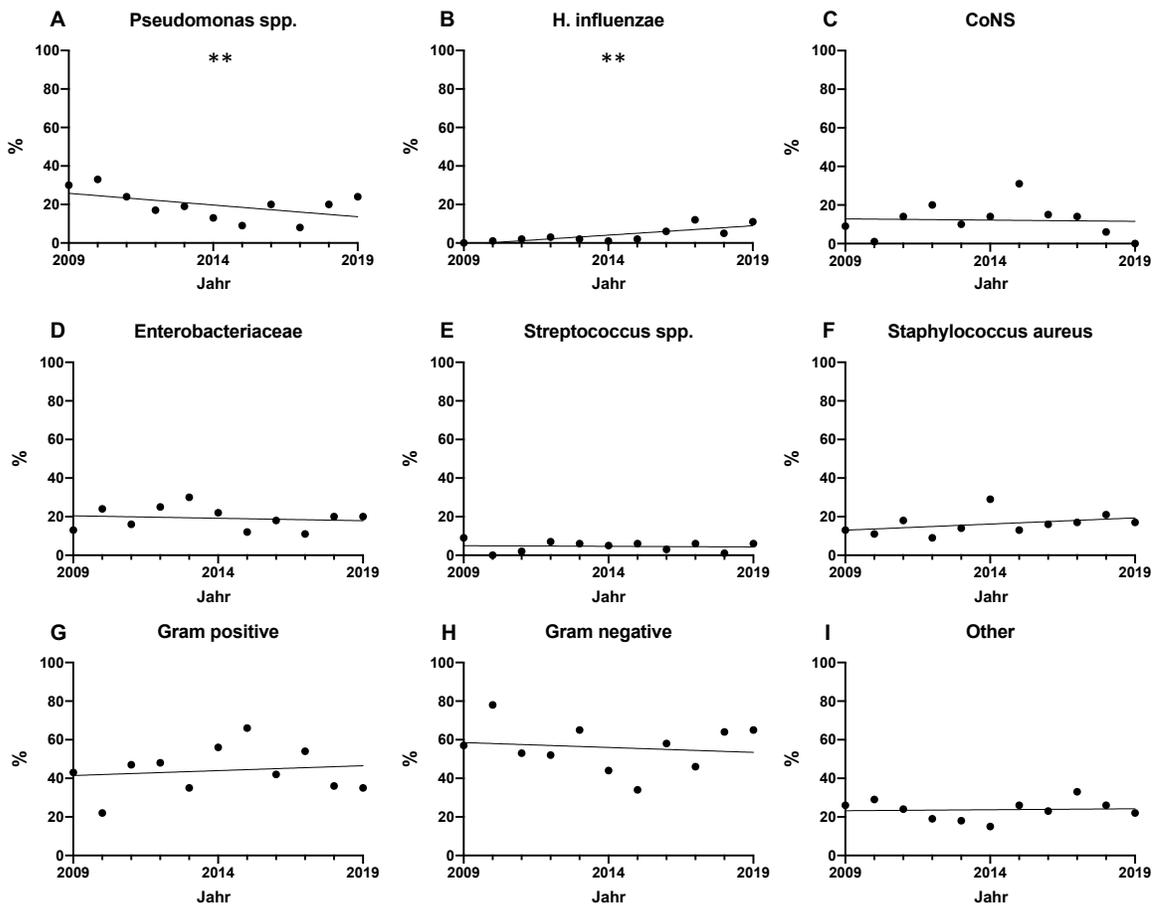


Abbildung 13: Übersicht der jeweiligen nachgewiesenen Spezies im Laufe des Untersuchungszeitraum 2009 – 2019

Betrachtet man die festgestellten Resistenzen, zeigt sich, dass 245 von 1079 Proben (22,7%) gegen mindestens eines der untersuchten Antibiotika resistent waren. Im Mittel wiesen diese Proben eine Resistenz gegenüber  $1.97 \pm 1.59$  Antibiotika generell und  $1.71 \pm 1.16$  anderer Gruppen der jeweils untersuchten Antibiotika auf.

Die höchste Anzahl an einzelnen Antibiotika, gegenüber denen im untersuchten Datensatz ein einzelnes Bakterium eine Resistenz aufweist, beträgt insgesamt neun. Werden die Antibiotika zusammengefasst, ist dieses Bakterium gegen 6 Antibiotikagruppen resistent.

Es zeigte sich, dass mit steigendem Lebensalter der Patienten ebenso die Zahl der multiresistenten Erreger, welche sowohl gegen einzelne Antibiotika als auch gegen ganze Gruppen

resistent sind, in einem signifikanten Maße zunimmt ( $p < 0.0001$ , einzelne Antibiotika:  $r = 0.14$ ; Antibiotika-Gruppen:  $r = 0.12$ ). Generell nimmt mit steigendem Lebensalter die Zahl der Resistenzen je Erreger signifikant zu ( $p = 0,02$ ,  $r = -0,09$ ) (siehe Abbildung 14).

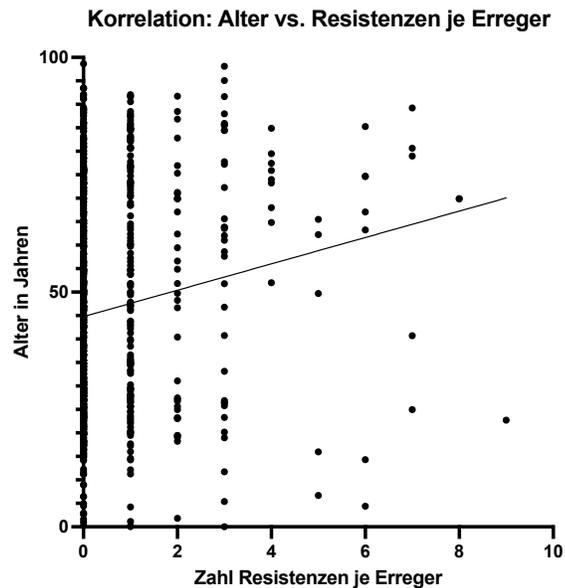


Abbildung 14: Zahl der Resistenzen pro Erreger in Bezug zum Alter der Patienten

Hinsichtlich der multiresistenten Bakterien konnte weder für einzelne Antibiotika noch für die jeweiligen Antibiotika-Gruppen eine Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden. Ebenso wenig veränderte sich die Zahl dieser Bakterien über die Jahre.

Im Rahmen der Trendanalyse konnte für den Beobachtungszeitraum ein signifikanter Anstieg der Resistenz bei Levofloxacin ( $p = 0.0239$ ) gezeigt werden, wohingegen für Oxacillin/Methicillin ( $p = 0.0119$ ), Gentamicin ( $p < 0.0001$ ) und Cotrimoxazol ( $p = 0.0024$ ) eine rückläufige Tendenz bezüglich der Resistenzen vorzuweisen ist (siehe Abbildung 15).

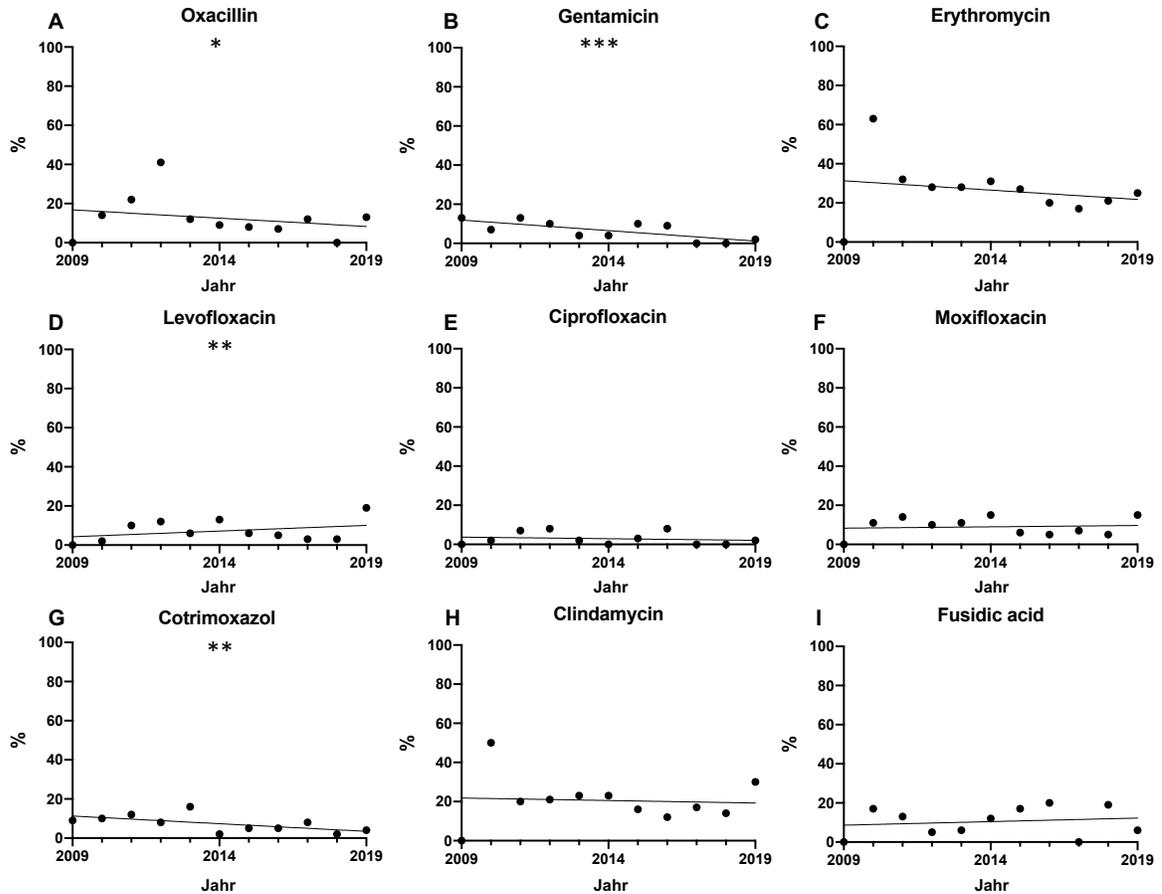


Abbildung 15: Resistenzanalyse der jeweiligen antimikrobiellen Substanzen im Laufe des Untersuchungszeitraum 2009 – 2019

Im Vergleich zu allen anderen Erregern zeigte *Staphylococcus aureus* die höchste Anzahl an gleichzeitig vorliegenden Resistenzen, gefolgt von *Pseudomonas* spp. (sowohl einzelne Substanzen als auch Antibiotika-Gruppen) (siehe Tabelle 2).

Alle isolierten *Staphylococcus aureus* Proben waren Oxacillin-sensibel, während gegen diesen Wirkstoff bei 23% der Koagulase-negativen Staphylokokken eine Resistenz vorlag.

Lediglich neun Organismen wiesen eine Resistenz gegen die Kombination von Gentamicin und Levofloxacin und elf Erreger gegen die Kombination aus Gentamicin und Moxifloxacin auf. Von diesen neun beziehungsweise elf Proben entfallen jeweils sechs auf Koagulase-negative Staphylokokken.

Unterschiede der Resistenzen in Abhängigkeit vom jeweiligen Geschlecht konnten nicht festgestellt werden, jedoch korrelierten das Alter der Patienten mit der Resistenz gegen einzelne Antibiotika. Patienten mit Erregern, welche eine Erythromycin- beziehungsweise Fusidinsäure-Resistenz aufwiesen, waren signifikant jünger als die, bei denen eine entsprechende Sensibilität vorlag (Erythromycin-resistent:  $47 \pm 24$  Jahre vs. Erythromycin-sensibel  $57 \pm 24$  Jahre;  $p=0.002$ ; Fusidinsäure-resistent:  $43 \pm 26$  Jahre vs. Fusidinsäure-sensibel  $55 \pm 25$  Jahre;  $p=0.024$ ). Demgegenüber waren Patienten mit Erregern, welche eine Oxacillin- beziehungsweise Levofloxacin-Resistenz aufwiesen, signifikant älter im Vergleich zu Patienten mit einem sensiblen Erregernachweis der jeweiligen Antibiotika (Oxacillin-resistent:  $63 \pm 26$  Jahre vs. zu Oxacillin-sensibel:  $46 \pm 22$  Jahre;  $p=0.037$ ; Levofloxacin-resistent:  $63 \pm 25$  Jahre vs. zu Levofloxacin-sensibel  $48 \pm 24$  Jahre;  $p=0.001$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Isolationsrate

Mit einem Anteil von 18,6% positiven Proben sind die Ergebnisse vergleichbar mit der Studie von Silvester et al. in Liverpool, Großbritannien, bei der von 8209 Bindehautabstrichen in 1300 Fällen (15,8%) ein Erreger nachgewiesen werden konnte [20]. In dieser Studie wurden die Abstriche von Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Konjunktivitis retrospektiv ausgewertet. Ein ähnliches Resultat bei vergleichbarem Studiendesign zeigte die Analyse von Peng et al. in San Francisco, USA mit einer Nachweis 23,7% bei 2203 Abstrichen [105]. Demgegenüber liegt die Rate an positiven Kulturen in einer Untersuchung von Tan et al. aus Manchester, Großbritannien, mit 32,6% deutlich höher [54]. Auch in weiteren Arbeiten mit vergleichbarem Studiendesign an diversen Standorten liegt ein höherer Anteil (32,6 - 61%) an positiven Isolaten vor [71, 106-110]. Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit, in der alle Proben der Augenoberfläche berücksichtigt wurden, erfolgte in den anderen Studien jedoch ausschließlich die Analyse aus Material von Hornhautabstrichen [111]. Viele Studien schlossen zudem nur Material von Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine mikrobielle Keratitis ein [110, 112, 113].

Die höheren Isolationsraten sind also möglicherweise auf eine mutmaßlich höheren Erregerlast in Abstrichen der Hornhaut zurückzuführen. Ein (scharfer) Hornhautabstrich beziehungsweise Scraping erfolgt in der Praxis nicht routinemäßig, sondern bei Verdacht auf eine mikrobielle Keratitis meist erst in fortgeschritteneren Stadien beziehungsweise, wenn klinisch ein entsprechend großes Infiltrat festzustellen ist. Im Gegensatz hierzu werden Bindehautabstriche auch bei Konjunktivitis entnommen, die aber häufig auch auf ein Virus oder gegebenenfalls auch auf eine Allergie oder ein trockenes Auge zurückzuführen sind [114]. Ferner erfolgt bei einer Konjunktivitis die Probenentnahme möglicherweise häufiger, nachdem bereits eine topische antimikrobielle Therapie initiiert wurde, während bei einer Keratitis möglichst vor Therapiebeginn ein Hornhautabstrich zur Anlage mikrobieller Kulturen erfolgen sollte.

Es muss jedoch ebenso in Betracht gezogen werden, dass teilweise niederschwellig Proben der Augenoberfläche im Rahmen von nicht-infektiösen Entzündungen beziehungsweise Erkrankungen des Auges entnommen worden sind. Dieser Umstand oder eine mögliche Zunahme an Antibiotika-Applikationen in den vergangenen Jahren können als Ursachen in Betracht gezogen werden, schaut man auf die rückläufige Zahl an positiven Kulturen im Laufe des analysierten Studienzeitraums. Einen entsprechend negativen Trend über die Zeit verzeichneten auch Tan et al., die Proben von mikrobiellen Keratitiden analysierten [54]. Sie vermuteten neben einer inadäquaten Probenentnahme unter anderem einen Zusammenhang mit der Verschreibung von Antibiotika durch die hausärztlichen Praxen oder Apotheken vor Konsultation eines fachärztlichen Personals [54].

Ebenso sehen Zhang et al. im Rahmen einer Metaanalyse bakteriellen Keratitiden über einen Zeitraum von 20 Jahren im internationalen Vergleich eine große Spannweite hinsichtlich positiver Isolationsraten (21-83%). Die Gründe hierfür wurden als multifaktoriell angesehen: Unterschiede in der Indikationsstellung zur Durchführung eines (scharfen) Hornhautabstrichs in den verschiedenen medizinischen Zentren, die labormedizinische respektive mikrobiologische Expertise und Ausstattung vor Ort sowie der bereits angeführte Beginn einer antibiotischen Therapie vor Abstrichentnahme [100].

In Hinblick auf den Nachweis mykotischer Erreger mit vorwiegend *Candida* spp., *Fusarium* spp. und *Aspergillus* spp. lassen sich die vorliegenden Ergebnisse mit den Daten von Pate et al, Wang et al. sowie den Ergebnissen des Deutschen Pilz-Keratitis-Registers von Roth et al. vergleichen [44, 115, 116].

## **4.2 Epidemiologie: Einfluss von Alter und Geschlecht**

Die mikrobielle beziehungsweise bakterielle Keratitis betrifft grundsätzlich Menschen aller Altersgruppen und jeden Geschlechts [50].

Wie auch in vergleichbaren Arbeiten ergab sich in der hier untersuchten Gesamtkohorte eine ausgeglichene Verteilung hinsichtlich des Geschlechts [50, 106, 109, 117-122]. Während in anderen Studien keine geschlechtsspezifischen Abweichungen für die einzelnen Erreger nachgewiesen wurden, ergaben die hier analysierten Daten jedoch signifikante Unterschiede für *Enterobacteriales*, *Pseudomonas* sowie *Staphylococcus aureus* in Abhängigkeit des Geschlechts [50, 106, 109, 117-122].

Die Literaturrecherche zeigte jedoch, dass insbesondere Personen im Alter zwischen 30 und 55 betroffen sind, was in urbanen, entwickelten Teilen der Welt auf Risikofaktoren wie das vermehrte Tragen von Kontaktlinsen und in Entwicklungs- beziehungsweise Schwellenländern auf Tätigkeiten mit erhöhtem Risiko für Augenverletzungen zurückgeführt werden kann [50, 53]. Bograd et al. sehen in ihrer Studie ebenfalls einen Zusammenhang mit dem Tragen von Kontaktlinsen als Risikofaktor in den verschiedenen Altersgruppen [69, 123]. Grundsätzlich lässt sich mehrheitlich keine eindeutige geschlechtsspezifische Zuordnung feststellen [50]. Mit Blick auf die Risikofaktoren ist weltweit der Anteil an Kontaktlinsenträgern eher weiblich, wohingegen der Anteil an Trauma-assoziierten Keratitiden eher männlich ist und die Anteile sich dadurch im Mittel aufheben [3, 50]. In meiner Analyse zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf die Geschlechterverteilung bei Kontaktlinsenträgern. Insbesondere in ressourcenärmeren Regionen in Afrika, Asien oder Südamerika korreliert der überwiegend männliche Anteil an mikrobiellen Keratitiden mit einem erhöhten männlichen Anteil im Rahmen von Trauma-assoziierten Keratitiden [50].

Sowohl Asbell et al. [120] als auch Lee et. al [124] konnten an ihren Standorten in den USA respektive Großbritannien eine Häufung von *Haemophilus* spp. bei jungen Patienten feststellen. Entgegen diesen Ergebnissen lag in unserer Studie keine entsprechende Korrelation von *Haemophilus* spp. mit dem Alter der Patienten vor.

Demgegenüber bestätigten die untersuchten Daten die Ergebnisse anderer Übersichtsarbeiten, wonach ein Zusammenhang eines steigenden Patientenalters mit den isolierten Erregern sowie zunehmender Resistenzen besteht [120, 125]. So liegt im höheren

Patientenalter eine höhere Inzidenz von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* sowie CoNS vor [119, 120]. Als Ursache werden Risikofaktoren wie die Institutionalisierung von älteren Patienten in Pflegeunterkünften oder häufigere Krankenhausaufenthalte diskutiert [8, 119, 125]. Zudem ergaben Untersuchungen des Mikrobioms der Augenoberfläche altersabhängige Unterschiede [126]. Analog zu Analysen des Mikrobioms des Gastrointestinaltrakts, bei denen sich ebenfalls altersabhängige Unterschiede ergaben, vermutet man einen ähnlichen Alterungsprozess des Gewebes einschließlich der Barrierefunktion und immunmodulatorischer Prozess [126, 127]. Möglicherweise resultiert dies in einer herabgesetzten Abwehrreaktion gegen opportunistische Keime mit konsekutiv gesteigerter Entzündungsreaktion [126]. Gleichwohl liegen mit zunehmendem Alter gehäuft Komorbiditäten des Auges, aber auch systemische Erkrankungen mit herabgesetzter Immunabwehr vor [50, 55, 128].

#### **4.3 Kontaktlinsengebrauch als Einflussfaktor**

Die Altersspanne von Kontaktlinsenträgern ist sehr breit. Sie beginnt im Jugendalter und reicht bis ins Seniorenalter. Nach Edwards et al. lag das mittlere Alter von Kontaktlinsenträgern in der untersuchten Population in Australien bei 36 Jahren [123]. AlSarhan et al. analysierten in einer untersuchten Population in Saudi-Arabien, dass das Alter bei dem Großteil der Träger zwischen 21 und 40 lag [129]. Bei Ramos-Davila et al. lag das mediane Alter im Nordosten Mexicos bei einer Altersspanne von 14-78 Jahren von Kontaktlinsennutzern bei 25 Jahren [130]. Aktuelle Daten aus Schweden stützen diese Daten, bei denen im Rahmen einer nachgewiesenen mikrobiellen Keratitis Kontaktlinsenträger im Mittel 42 Jahre und somit signifikant jünger waren im Vergleich zu Nicht-Kontaktlinsenträgern [131]. Diese Untersuchungen decken sich mit den hier untersuchten Daten, wonach Kontaktlinsenträger mit einem mittleren Alter von 36 Jahren ebenso signifikant jünger waren.

Auch die Tatsache, dass Patienten mit Nachweis gramnegativer Keime signifikant jünger waren, deutet darauf hin, dass eine große Überschneidung von Kontaktlinsengebrauch und Patientenalter vorliegen könnte. Grund für diese Annahme ist der überwiegende Anteil

gramnegativer Bakterienisolate von Kontaktlinsenmaterial im Vergleich zu Abstrichen der Augenoberfläche mit anteilig mehr grampositiven Erregern [132, 133]. Ergänzend verzeichnen Daten aus Nordengland eine steigende Anzahl für Pseudomonas-assoziierte Keratitiden [111]. Tsoumas et al. führen dies auf eine mögliche zunehmende Nutzung von Kontaktlinsen zurück [111]. Steigende Inzidenzen von mikrobiellen Keratitiden in Entwicklungsländern deuten ebenso auf eine Mehrnutzung von Kontaktlinsen hin [133].

Die festgestellte Anzahl an Erregern pro Patienten lag bei Kontaktlinsenträgern signifikant höher im Vergleich zu Nicht-Kontaktlinsenträgern. In einer Probenentnahme konnten von Kontaktlinsenmaterial 9 Erreger nachgewiesen werden. In der Literatur finden sich hierzu verschiedene mögliche Erklärungsansätze. Einige Studien weisen auf ein verändertes Mikrobiom der Augenoberfläche durch das Tragen von Kontaktlinsen hin [134, 135]. Shin et al. wiesen eine Änderung des okulären Mikrobioms durch das Tragen von Kontaktlinsen mit dem Einbringen von Hautkeimen auf, was zu einer Dysregulation führen und Infektionen begünstigen könne [136]. Darüber hinaus können viele Keime, die von Kontaktlinsenmaterial isoliert werden, potenziell Biofilme bilden [137]. Die Komplexität dieser Biofilme wird ebenso durch das unterschiedliche Kontaktlinsenmaterial beeinflusst [138]. So sollte ergänzend diskutiert werden, dass durch eine Probenentnahme von Kontaktlinsen respektive Kontaktlinsenmaterial nicht zuletzt aufgrund der Adhärenz der Erreger durch die Biofilme deutlich mehr Probenmaterial gewonnen werden könnte im Vergleich zur Probenentnahme von der Augenoberfläche [138, 139].

Sagerfors et al. aus Örebro, Schweden, wiesen unter den untersuchten mikrobiellen Keratitiden das Tragen von Kontaktlinsen in 73% der Fälle als hauptsächlichen Risikofaktor aus [131]. Ebenso stufen Rhee et al. den Kontaktlinsengebrauch als führenden Risikofaktor für die bakterielle Keratitis in den Vereinigten Staaten von Amerika ein, während in anderen Regionen weiterhin Trauma-assoziierte Keratitiden dominieren [75].

#### 4.4 Keimspektrum

Es ist bekannt, dass es geografische Unterschiede hinsichtlich von der Augenoberfläche isolierten Erregern gibt [67]. Dennoch ist aufgrund der bereits beschriebenen, verschiedenen Einschlusskriterien der jeweiligen Arbeiten [20, 54, 71, 106, 107, 110, 125] auch das bakterielle Spektrum teils schwierig von Standort zu Standort zu vergleichen. Der untersuchte Standort Düsseldorf zeigte Parallelen mit geografisch sowie sozioökonomisch vergleichbaren Orten wie Manchester (Großbritannien), New York (USA), St. Louis (USA), San Francisco (USA) und Basel (Schweiz) in Bezug auf das Verhältnis von grampositiven und gramnegativen Bakterien [54, 69, 105, 140, 141]. Unter Ausschluss der Abstriche von Kontaktlinsenmaterial registrierten auch Peng et al. in San Francisco übereinstimmende Anteile von grampositiven und -negativen Keimen [105]. Wie in der vorliegenden Arbeit ist bei Peng et al. *Pseudomonas* der am häufigsten isolierte gramnegative Erreger [105].

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, stellten auch Steger et al. in Basel bei Patienten mit bakterieller Keratitis einen deutlich höheren Anteil an gramnegativen Bakterienisolaten in Kontaktlinsenproben (71%) im Vergleich zu Bindehautabstrichen (37%) fest [132]. Diese Beziehung zwischen gramnegativen bakteriellen Infektionen und dem Tragen von Kontaktlinsen ist in der wissenschaftlichen Literatur ausführlich dokumentiert und wird möglicherweise durch die Bildung von Biofilmen begünstigt [117, 118, 142, 143].

Allerdings finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der variierenden Verhältnisse von gramnegativen und grampositiven Keimen im Zeitverlauf [71, 108, 111, 117]. In dem im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Zeitraum von 10 Jahren ließ sich diesbezüglich kein Trend feststellen, das Verhältnis von grampositiven zu gramnegativen Keimen blieb konstant.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich wie bei Soleimani et al. (Teheran, Iran) ein signifikanter Rückgang von *Pseudomonas* spp. [108]. Im Gegensatz dazu stellten Hsu et al. in St. Louis, USA eine tendenzielle Zunahme dieses Erregers in den letzten 15 Jahren fest [141].

Die in dieser Arbeit festgestellte Zunahme über die Zeit von *Haemophilus influenzae* ließ sich im Rahmen der Literaturrecherche nicht durch Vergleichsarbeiten belegen.

Sicherlich muss berücksichtigt werden, dass das Keimspektrum variieren kann und Ortsunterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren existieren [100, 144]. Demnach finden sich in der Literatur beispielsweise grampositive Bakterien vor allem im Rahmen von Infektionen nach Augenoperationen [144]. Liegt ein akzidentelles okuläres Trauma vor, möglicherweise entstanden im Zuge von landwirtschaftlicher Tätigkeit, überwiegen demgegenüber ähnlich wie beim Tragen von Kontaktlinsen Pseudomonaden als ursächliche Keime [113, 144].

#### **4.5 Resistenzen gegen Antibiotika**

Während Vergleichsarbeiten an Standorten wie Neapel (23,7% STAAUR bzw. 61,7% CoNS), Lublin (29,6% STAAUR), Alexandria (23,9% MR-CoNS + STAAUR) oder die multizentrisch angelegte Studie von Asbell et al. in den USA (35% STAAUR bzw. 49% CoNS) hohe Methicillin-Resistenzraten für *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken beschreiben, ließ sich dies in der durchgeführten Studie nur für Koagulase-negative Staphylokokken mit einem Methicillin-Resistenzanteil von 23% feststellen [119, 120, 145]. Alle untersuchten *Staphylococcus aureus* Isolate waren sensibel gegenüber der Referenzsubstanz Oxacillin. Eine ähnliche Konstellation bot sich in der Analyse von Lichtinger et al. in Toronto mit weniger als 2% MRSA, jedoch 43,1% Methicillin-resistente CoNS [117]. Daten aus Köln von Wohlfarth et al. zeigen im Zeitraum von 2020-2021 bei *Staphylococcus aureus* eine 3,4%-ige Cefoxitin-Resistenz (verwendetes Leitantibiotikum anstelle Methicillin) und somit insgesamt eine rückläufige Tendenz zu den von ihnen verglichenen Daten aus 2005 beziehungsweise 2009 [146]. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Rate an Methicillin- bzw.

Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken höher liegen könnte. Grund hierfür ist möglicherweise, dass im Vergleich zu allen isolierten CoNS abschließend weniger CoNS getestet wurden, da diese als Hautkeim bzw. Probenverunreinigung eingeschätzt wurden.

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bezüglich des Methicillin-Resistenzverhaltens über die Zeit sind teils kontrovers. So registrierten Deguchi et al. in Japan ebenso wie Wohlfarth et al. rückläufige Methicillin-Resistenzen, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt [121, 146]. Keinen deutlichen, jedoch statistisch ebenfalls signifikanten Rückgang von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* zeigten die Daten von Asbell et al. in den USA (39% im Jahr 2009 vs. 32% im Jahr 2021) [120, 147]. Weitere Daten aus den USA von Bispo et al. stützen diese Untersuchungen [148].

Zuvor registrierten Asbell et al. in den Jahren von 2000 bis 2005 in den USA noch einen deutlichen Anstieg der okulären MRSA-Raten auf über 40% innerhalb der *Staphylococcus aureus* Infektion [149]. Nithya et al. stellten in einem Zeitraum von 2007 bis 2017 in Madurai (Indien) ebenso einen Anstieg der MRSA-Isolate von 9% auf 38% fest.

Fluorchinolone und Aminoglykoside sind in der Ophthalmologie häufig verwendete Antibiotika-Klassen [15, 39, 150, 151]. Die erhobenen Gesamtresistenzen für Ciprofloxacin (3%), Levofloxacin (8%), Moxifloxacin (9%) sowie Gentamicin (7%) sind mit denen anderer Arbeiten kongruent [106, 117, 152]. Mitunter finden sich in der Literatur deutlich höhere Resistenzraten. So berichten Petrillo et al. in Neapel über Resistenzraten für Ciprofloxacin und Moxifloxacin bzw. Gentamicin bei Koagulase-negativen Staphylokokken von jeweils 84,2% bzw. 72,8%, während die eigenen erhobenen Daten vergleichsweise deutlich niedrigere Resistenzraten aufweisen [119].

In der Trendanalyse zeigt sich im untersuchten Zeitraum insgesamt eine zunehmende Resistenz gegenüber Fluorchinolonen. Diese Entwicklung bilden auch diverse vergleichbare Arbeiten ab [105, 108, 141, 153-156]. Möglicherweise sind diese Ergebnisse der Ausdruck

einer vermehrten Nutzung dieser Substanzklasse als Erstlinientherapie bei bakteriellen Konjunktividen respektive Keratitiden.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede innerhalb der Fluorchinolone im untersuchten Datensatz. So ist Ciprofloxacin (2. Generation) seltener resistent getestet worden (3% gesamt) im Vergleich zur Levofloxacin (3. Generation) und Moxifloxacin (4. Generation) (8% bzw. 9%). Diese Ergebnisse sind kontrovers zur Literatur, wonach Ciprofloxacin ähnliche Resistenzraten wie Levofloxacin aufweist [157, 158]. Moxifloxacin weist, wenn getestet, generell eine geringere Resistenzrate auf im Vergleich zu Fluorchinolonen der älteren Generationen [158, 159]. Die genannten Unterschiede sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchungen bei erwartetem Resistenzprofil keine Testung von Ciprofloxacin erfolgt, wodurch die Resistenzraten gering erscheinen.

Durch eine gute korneale Gewebegängigkeit, verhältnismäßig geringer Zellschädigung und gleichzeitig breitem antibakteriellen Spektrum mit niedrigeren Resistenzraten findet Moxifloxacin in der Ophthalmologie im Rahmen von chirurgischen Eingriffen als Prophylaxe Gebrauch [160]. Sich häufende Berichte über eine ebenfalls zunehmende Resistenzbildung gegen Moxifloxacin (4. Generation) geben daher begründeten Anlass zur Sorge und sollten zukünftig engmaschig geprüft werden [155, 161]. Vor diesem Hintergrund müssen bei therapierefraktären Verläufen nachweislich bakterieller okulärer Infektionen und entsprechenden Resistenzen weitere Therapieoptionen evaluiert werden. Mit einem ebenfalls der vierten Generation angehörigen Vertreter der Fluorchinolone bietet sich beispielsweise Besifloxacin an [162]. Die Substanz erhielt seine Zulassung im Jahr 2009 durch die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) gezielt zur topischen Applikation am Auge, steht hierzulande jedoch noch nicht zur Verfügung [162]. Ein weiteres in Deutschland, aber auch in den USA nicht zugelassenes Medikament, das Chloramphenicol, kommt als mögliche empirische Antibiotikatherapie in Frage. Im Vereinigten Königreich dokumentierten Silvester et al. trotz Zulassung von Chloramphenicol als erstes antimikrobielles OTC-Präparat im Jahr 2005 keine Resistenzzunahme im Zeitraum von 2006 – 2011 mit schwankenden Resistenzwerten von 3% bis 16,4% [20]. Bei Kombination mit Ciprofloxacin fanden Watson et al. aus

Australien eine Resistenzrate von lediglich 1,3% [163]. Der nicht flächendeckende Einsatz oder die fehlende Zulassung von Chloramphenicol unter anderem in den USA ist möglicherweise zurückzuführen auf einzelne Meldungen über einen vermuteten Zusammenhang des Präparats in Form von Augentropfen als Trigger einer aplastischen Anämie respektive Agranulozytose [20, 164, 165]. Laporte et al. konnten 1998 einen Zusammenhang nicht widerlegen, schätzen jedoch ein mögliches Risiko als sehr gering ein [165]. Nach Walker et al. fehle eine entsprechende Evidenz für eine dosisabhängige Knochenmarkstoxizität nach Anwendung von Chloramphenicol-Augentropfen, sodass Chloramphenicol keinen Risikofaktor darstelle [20, 166]. Berücksichtigt man den Anwendungszeitraum über Jahrzehnte, so können die sehr seltenen Fallberichte auch zufällig sein, nicht zuletzt aufgrund möglicher genetischer Dispositionen oder zeitgleicher Anwendung myelotoxischer Substanzen [166].

Mit der Markteinführung im März 2024 in Deutschland sind seit kurzem Nettacin-Augentropfen (Aminoglykosid) zur Therapie bakterieller Augeninfektion zugelassen [167]. Im Rahmen von Katarakt-Operationen testeten Caporossi et al. 2021 in Italien Netilmicin in einer Fixkombination mit Dexamethason im Vergleich zur Fixkombination Chloramphenicol mit Betamethason zur Reduktion postoperativer Komplikationen wie okuläre Entzündung oder bakterielle Infektionen [168]. Bereits 2013 zeigen Daten von Blanco et al. eine gute mikrobielle Sensitivität topisch applizierten Netilmicins insbesondere gegenüber MRSA und MRSE [169].

Um der Resistenzproblematik und dem drohenden Verlust von antimikrobiellen Substanzen entgegenzutreten, wird an alternativen Behandlungsmethoden geforscht. Im Rahmen dessen sollten auch antiseptische Substanzen als Therapieoption wie Hexamidindiisetionat berücksichtigt werden [38]. In-vitro Ergebnisse deuten auf einen geeigneten Nutzen zur Behandlung von Staphylokokken, MRSE sowie zur antimikrobiellen Prophylaxe vor Glaskörperinjektionen [38]. Ferner sind beispielsweise lichtbasierte Verfahren wie die photodynamische Therapie oder eine Bakteriophagen-Behandlung Gegenstand aktueller Forschung [170].

## 4.6 Limitationen

Eine im Vergleich zu anderen Arbeiten geringere Isolationsrate in der Gesamtkohorte sowie eine daraus resultierende, vergleichsweise niedrigere Anzahl von Resistenztestungen der untersuchten Wirkstoffe limitieren möglicherweise die Aussagekraft der Ergebnisse.

Die mittels Handlungsanweisung eingeführten Standards hinsichtlich der Probenentnahme sollen eine Vergleichbarkeit der Proben gewährleisten. Inwieweit vor Einführung dieser Handlungsanweisung eine konsistente Probenentnahme und -behandlung erfolgte und auch wie weit diese im Einzelfall aktuell eingehalten wird, kann abschließend nicht sicher nachvollzogen werden.

Einflussfaktoren wie beispielsweise vorangehende okuläre und systemische Vorerkrankungen, die möglicherweise das Keimspektrum beeinflussen, konnten aufgrund der Auswertung anhand einer Datenbank aus der Mikrobiologie retrospektiv nicht nachvollzogen werden. Auch konnten im Rahmen dieser Studie keine anamnestischen Daten bzgl. eines möglichen Kontaktlinsengebrauchs erhoben werden, so dass möglicherweise Augenoberflächen-Proben von Kontaktlinsenträgern stammen, deren Material nicht zur mikrobiologischen Untersuchung zur Verfügung stand.

Zur bakteriellen Resistenzbestimmung wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) herangezogen. Hierbei wird die niedrigste Antibiotika-Konzentration gemessen, die auf dem untersuchten Nährmedium das mikrobielle Wachstum *in vitro* hemmt [171]. Häufig basiert die Angabe von MHK auf Grundlage einer systemischen Antibiotika-Applikation mit konsekutivem Erreichen von Wirkspiegeln im Gewebe [147, 171]. Eine topische und teils hochfrequente Applikation von antimikrobiellen Substanzen, welche regelmäßig in der Ophthalmologie angewendet werden, führt kumulativ nicht zuletzt intrakorneal zu deutlich höheren Wirkstoffkonzentrationen [29, 57, 67]. Die intrakorneal erzielten Wirkstoffkonzentrationen übersteigen meist das Niveau, das durch eine systemische Antibiotika-Applikation in nicht schädlicher Dosis erreicht wird und auf der die Sensibilitätsprüfung zur MHK-Bestimmung

in vitro basiert [67]. Insofern ist die tatsächliche ophthalmologische klinische Sensibilität wahrscheinlich höher, respektive die Resistenzrate niedriger als die in vitro festgestellten und im Rahmen der Studie untersuchten Werte [57, 67, 69].

#### **4.7 Schlussfolgerung und Ausblick**

Gegenüber geografisch und sozioökonomisch vergleichbaren Standorten ergeben sich hinsichtlich des erhobenen mikrobiellen Spektrums keine grundlegenden Unterschiede. Ähnlich wie in den verglichenen Studien zählten zu den am häufigsten nachgewiesenen Erregern *Enterobacterales* sowie Koagulase-negative Staphylokokken und *Pseudomonas* spp. Letztere wurden im Vergleich zu Probenentnahmen der Augenoberfläche signifikant häufiger in Proben von Kontaktlinsenmaterial festgestellt. Folglich sollte das Tragen von Kontaktlinsen, insbesondere an sozioökonomisch ähnlichen Standorten, als mutmaßlich häufigster Risikofaktor hinsichtlich des erwarteten Erregerspektrums in der Auswahl der antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass sich das Trageverhalten von Kontaktlinsen in absehbarer Zeit ändern wird. Im Gegenteil kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz von Kontaktlinsenträgern insbesondere in Entwicklungs- und Schwellenländern und gleichwohl die hiermit assoziierten Infektionen zunehmen.

Vorrangig sollte eine intensivierete Aufklärung zur Prävention von Kontaktlinsen-assoziierten Infektionen einschließlich der korrekten Nutzung und Hygienemaßnahmen erfolgen. Ergänzend bedarf es weiterführender Forschung zur Identifikation möglicher pathophysiologischer Mechanismen, welche die Entstehung dieser Infektionen begünstigen, um auf diese Weise das Therapieregime optimieren zu können.

Es gilt der Grundsatz, dass der unreflektierte, wenig empirische Einsatz von antimikrobiellen Substanzen vermieden und stets eine Indikationsprüfung erfolgen sollte. Auf diese Weise kann ein Beitrag zur Entschleunigung der Resistenzdynamik von Antibiotika geleistet werden. Insbesondere die individuellen Krankheitsaspekte mit dem multifaktoriellen Risikoprofil müssen bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, anhand der Analyse des bakteriellen Spektrums am Standort Düsseldorf die aktuellen Therapieempfehlungen zu evaluieren und ergänzend mögliche Empfehlungen zur Implementierung der Ergebnisse in aktuelle Therapie-Standards bieten. Bei der Wahl der Therapie sollte nicht zuletzt eine sinnvolle Kosten-Nutzen-Evaluation erfolgen, um den ohnehin überlasteten Gesundheitssektor nicht unnötig zu strapazieren. Dabei ist es wichtig, nicht nur die unmittelbaren Kosten, sondern auch die langfristigen Folgen einer möglichen Resistenzentwicklung zu berücksichtigen. Eine ausgewogene Abwägung kann dazu beitragen, sowohl eine bestmögliche medizinische Versorgung der Patienten zu gewährleisten als auch die Ressourcen des Gesundheitssystems nachhaltig zu schonen.

Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die jüngeren Antibiotikagenerationen beziehungsweise neueren Klassen von antimikrobiellen Substanzen nicht zwangsläufig weniger Resistenzen oder eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Gentamicin empfiehlt sich daher weiterhin als Medikament der ersten Wahl, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Bindehautentzündung besteht. Zeigt sich eine therapieresistente Konjunktivitis oder ergibt sich klinisch der Anhalt auf eine Einbeziehung der Hornhaut, sollte das antibiotische Regime mittels Gentamicin um ein Fluorchinolon, beispielsweise Moxifloxacin oder Ofloxacin, ergänzt werden, um so das Wirkspektrum zu verbreitern. Sollte aufgrund entsprechender Risikofaktoren wie eine Institutionalisierung anamnestisch sowie klinisch der Verdacht geäußert werden, dass es sich um eine Infektion mit einem Methicillin-resistenten Keim handeln könnte, sollte die Hinzunahme von Vancomycin evaluiert werden.

Erfreulicherweise zeigen die im klinischen Alltag häufig eingesetzten antimikrobiellen Substanzen gegenüber den analysierten Erregern grundsätzlich eine gute Sensitivitätsrate. Es ist sinnvoll, eine erneute Erhebung des Erreger- und Resistenzspektrums für einen anschließenden Zeitraum durchzuführen, um eine möglicherweise nicht detektierte Resistenzdynamik zu identifizieren, die Therapie-Standards zu reevaluieren und nach Möglichkeit zu adaptieren.

## 5 Literaturverzeichnis und Quellen

1. Antimicrobial Resistance, C., *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*. Lancet, 2022. **399**(10325): p. 629-655.
2. Alsarhani, W.K., et al., *Antibiotic resistance profile in bacterial keratitis: a single-centre study*. Can J Ophthalmol, 2023. **58**(6): p. e238-e239.
3. Ibrahim, Y.W., D.L. Boase, and I.A. Cree, *Epidemiological characteristics, predisposing factors and microbiological profiles of infectious corneal ulcers: the Portsmouth corneal ulcer study*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(10): p. 1319-24.
4. Azari, A.A. and A. Arabi, *Conjunctivitis: A Systematic Review*. J Ophthalmic Vis Res, 2020. **15**(3): p. 372-395.
5. Epling, J., *Bacterial conjunctivitis*. BMJ Clin Evid, 2012. **2012**.
6. Shields, T. and P.D. Sloane, *A comparison of eye problems in primary care and ophthalmology practices*. Fam Med, 1991. **23**(7): p. 544-6.
7. Yeu, E. and S. Hauswirth, *A Review of the Differential Diagnosis of Acute Infectious Conjunctivitis: Implications for Treatment and Management*. Clin Ophthalmol, 2020. **14**: p. 805-813.
8. Messmer, E.M., *[Bacterial conjunctivitis--diagnosis and therapy update]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2012. **229**(5): p. 529-33.
9. Gesellschaft, D.O. *Leitlinie Nr. 12 Bakterielle Konjunktivitis*. 2012 [cited 2024 12. Mai 2024]; Available from: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-12-Bakterielle-Konjunktivitis.pdf>.
10. Hovding, G., *Acute bacterial conjunctivitis*. Acta Ophthalmol, 2008. **86**(1): p. 5-17.
11. Hutnik, C. and M.H. Mohammad-Shahi, *Bacterial conjunctivitis*. Clin Ophthalmol, 2010. **4**: p. 1451-7.
12. Azari, A.A. and N.P. Barney, *Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment*. JAMA, 2013. **310**(16): p. 1721-9.
13. Sheikh, A. and B. Hurwitz, *Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review*. Br J Gen Pract, 2001. **51**(467): p. 473-7.
14. Leibowitz, H.M., *The red eye*. N Engl J Med, 2000. **343**(5): p. 345-51.

15. Varu, D.M., et al., *Conjunctivitis Preferred Practice Pattern(R)*. *Ophthalmology*, 2019. **126**(1): p. P94-P169.
16. Aragona, P., et al., *The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders*. *Surv Ophthalmol*, 2021. **66**(6): p. 907-925.
17. Gigliotti, F., et al., *Etiology of acute conjunctivitis in children*. *J Pediatr*, 1981. **98**(4): p. 531-6.
18. Mahoney, M.J., et al., *Pediatric Conjunctivitis: A Review of Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management*. *Children (Basel)*, 2023. **10**(5).
19. Golde, K.T. and M.F. Gardiner, *Bacterial conjunctivitis in children: a current review of pathogens and treatment*. *Int Ophthalmol Clin*, 2011. **51**(4): p. 85-92.
20. Silvester, A., et al., *Adult bacterial conjunctivitis: resistance patterns over 12 years in patients attending a large primary eye care centre in the UK*. *BMJ Open Ophthalmol*, 2017. **1**(1): p. e000006.
21. Smith, A.F. and C. Waycaster, *Estimate of the direct and indirect annual cost of bacterial conjunctivitis in the United States*. *BMC Ophthalmol*, 2009. **9**: p. 13.
22. Davis, H., et al., *Relative impact of clinical evidence and over-the-counter prescribing on topical antibiotic use for acute infective conjunctivitis*. *Br J Gen Pract*, 2009. **59**(569): p. 897-900.
23. Katsimpris, A., et al., *A closed-loop audit of the prescription practice of topical antibiotics for acute infective conjunctivitis*. *Rom J Ophthalmol*, 2023. **67**(1): p. 41-45.
24. Manasseh, G.S.L., et al., *Approach to conjunctivitis in newborns*. *BMJ*, 2022. **376**: p. e068023.
25. Chikviladze, D., et al., *[Microbial structure of acute bacterial conjunctivitis]*. *Georgian Med News*, 2013(216): p. 12-5.
26. Woodland, R.M., et al., *Causes of conjunctivitis and keratoconjunctivitis in Karachi, Pakistan*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1992. **86**(3): p. 317-20.
27. Wang, J.J., et al., *Treating with besifloxacin for acute bacterial conjunctivitis: a Meta-analysis*. *Int J Ophthalmol*, 2019. **12**(12): p. 1898-1907.

28. Adebayo, A., et al., *Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common bacterial conjunctival isolates in the last decade at the New York Eye and Ear Infirmary*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011. **249**(1): p. 111-9.
29. Asbell, P.A., et al., *Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(6): p. 951-958.
30. Cavuoto, K., et al., *Update on bacterial conjunctivitis in South Florida*. Ophthalmology, 2008. **115**(1): p. 51-6.
31. Feder, R.S., et al., *Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines*. Ophthalmology, 2016. **123**(1): p. P209-36.
32. Visscher, K.L., C.M. Hutnik, and M. Thomas, *Evidence-based treatment of acute infective conjunctivitis: Breaking the cycle of antibiotic prescribing*. Can Fam Physician, 2009. **55**(11): p. 1071-5.
33. Bowling, B., *Kanskis Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz*. Vol. 8th. 2019: Elsevier.
34. Wirbelauer, C., *Management of the red eye for the primary care physician*. Am J Med, 2006. **119**(4): p. 302-6.
35. Sheikh, A., et al., *Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(9): p. CD001211.
36. Shrestha, S.P., et al., *Acute bacterial conjunctivitis - antibiotic susceptibility and resistance to commercially available topical antibiotics in Nepal*. Nepal J Ophthalmol, 2016. **8**(15): p. 23-35.
37. Cabrera-Aguas, M., P. Khoo, and S.L. Watson, *Infectious keratitis: A review*. Clin Exp Ophthalmol, 2022. **50**(5): p. 543-562.
38. Pinna, A., et al., *In Vitro Antimicrobial Activity of a New Ophthalmic Solution Containing Hexamidine Diisethionate 0.05% (Keratosept)*. Cornea, 2020. **39**(11): p. 1415-1418.
39. Lin, A., et al., *Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern(R)*. Ophthalmology, 2019. **126**(1): p. P1-P55.
40. Yildiz, E.H., et al., *Trends in contact lens-related corneal ulcers at a tertiary referral center*. Cornea, 2012. **31**(10): p. 1097-102.

41. Henry, C.R., et al., *Infectious keratitis progressing to endophthalmitis: a 15-year study of microbiology, associated factors, and clinical outcomes*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(12): p. 2443-9.
42. Jin, H., et al., *Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital*. *Br J Ophthalmol*, 2017. **101**(11): p. 1483-1487.
43. Green, M.D., et al., *Clinical outcomes of keratitis*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2007. **35**(5): p. 421-6.
44. Roth, M., et al., *[The German keratomycosis registry : Initial results of a multicenter survey]*. *Ophthalmologe*, 2019. **116**(10): p. 957-966.
45. Erie, J.C., et al., *Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988*. *Arch Ophthalmol*, 1993. **111**(12): p. 1665-71.
46. Jeng, B.H. and S.D. McLeod, *Microbial keratitis*. *Br J Ophthalmol*, 2003. **87**(7): p. 805-6.
47. Whitcher, J.P., M. Srinivasan, and M.P. Upadhyay, *Corneal blindness: a global perspective*. *Bull World Health Organ*, 2001. **79**(3): p. 214-21.
48. Roth, L., et al., *Expanding global access to essential medicines: investment priorities for sustainably strengthening medical product regulatory systems*. *Global Health*, 2018. **14**(1): p. 102.
49. Newton, P.N., K.C. Bond, and s. Oxford Statement, *Global access to quality-assured medical products: the Oxford Statement and call to action*. *Lancet Glob Health*, 2019. **7**(12): p. e1609-e1611.
50. Ting, D.S.J., et al., *Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance*. *Eye (Lond)*, 2021. **35**(4): p. 1084-1101.
51. Gonzales, C.A., et al., *Incidence of corneal ulceration in Madurai district, South India*. *Ophthalmic Epidemiol*, 1996. **3**(3): p. 159-66.
52. Upadhyay, M.P., et al., *The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal*. *Br J Ophthalmol*, 2001. **85**(4): p. 388-92.
53. Ung, L., et al., *The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance*. *Surv Ophthalmol*, 2019. **64**(3): p. 255-271.

54. Tan, S.Z., et al., *Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital*. Eye (Lond), 2017. **31**(8): p. 1229-1236.
55. Ting, D.S.J., et al., *Seasonal patterns of incidence, demographic factors and microbiological profiles of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study*. Eye (Lond), 2021. **35**(9): p. 2543-2549.
56. Shah, A., et al., *Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(6): p. 762-7.
57. Rachwalik, D. and U. Pleyer, *[Bacterial Keratitis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(6): p. 738-44.
58. Ibrahim, Y.W., D.L. Boase, and I.A. Cree, *Incidence of Infectious Corneal Ulcers, Portsmouth Study, UK*. Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012.
59. Jeng, B.H., et al., *Epidemiology of ulcerative keratitis in Northern California*. Arch Ophthalmol, 2010. **128**(8): p. 1022-8.
60. Lam, D.S., et al., *Incidence and risk factors for microbial keratitis in Hong Kong: comparison with Europe and North America*. Eye (Lond), 2002. **16**(5): p. 608-18.
61. Seal, D.V., et al., *Population-based cohort study of microbial keratitis in Scotland: incidence and features*. Cont Lens Anterior Eye, 1999. **22**(2): p. 49-57.
62. Roth, M., et al., *Spectrum and resistance in bacterial infections of the ocular surface in a German tertiary referral center 2009-2019*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022.
63. Daley, J.R., et al., *Epidemiology and Economic Cost Analysis of Microbial Keratitis from a Tertiary Referral Hospital in Australia*. Pathogens, 2023. **12**(3).
64. Bartimote, C., J. Foster, and S. Watson, *The Spectrum of Microbial Keratitis: An Updated Review*. The Open Ophthalmology Journal, 2019. **13**(1): p. 100-130.
65. Karsten, E., S.L. Watson, and L.J. Foster, *Diversity of microbial species implicated in keratitis: a review*. Open Ophthalmol J, 2012. **6**: p. 110-24.
66. Gopinathan, U., et al., *Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade*. Indian J Ophthalmol, 2009. **57**(4): p. 273-9.

67. Grzybowski, A., P. Brona, and S.J. Kim, *Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017. **255**(5): p. 851-862.
68. Gentile, R.C., et al., *Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review*. Ophthalmology, 2014. **121**(8): p. 1634-42.
69. Bograd, A., et al., *Bacterial and Fungal Keratitis: A Retrospective Analysis at a University Hospital in Switzerland*. Klin Monbl Augenheilkd, 2019. **236**(4): p. 358-365.
70. Alexandrakis, G., E.C. Alfonso, and D. Miller, *Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones*. Ophthalmology, 2000. **107**(8): p. 1497-502.
71. Hsiao, C.H., et al., *Shifting Trends in Bacterial Keratitis in Taiwan: A 10-Year Review in a Tertiary-Care Hospital*. Cornea, 2016. **35**(3): p. 313-7.
72. Bourcier, T., et al., *Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(7): p. 834-8.
73. Borgardts, K.C., M. Roth, and G. Geerling, *Bakterielle Keratitis: Diagnose und Therapie*, in *Die Augenheilkunde*. 2023. p. 1-13.
74. Schmack, I., M. Muller, and T. Kohnen, *[Microbial keratitis: Understand, recognize, and treat - part 1: General aspects and characteristics of bacterial keratitis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2018. **235**(3): p. 331-350.
75. Rhee, M.K., et al., *Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern(R)*. Ophthalmology, 2024. **131**(4): p. P87-P133.
76. Acharya, M., et al., *Bacterial isolates in microbial keratitis: Three-year trend analysis from North India*. Indian J Ophthalmol, 2019. **67**(9): p. 1508-1509.
77. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. *Leitlinie Nr. 13: Keratitis 2011*, August 17; Available from: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-13-Keratitis.pdf>.
78. Pakzad-Vaezi, K., et al., *The corneal ulcer one-touch study: a simplified microbiological specimen collection method*. Am J Ophthalmol, 2015. **159**(1): p. 37-43 e1.
79. Benson, W.H. and J.D. Lanier, *Current diagnosis and treatment of corneal ulcers*. Curr Opin Ophthalmol, 1998. **9**(4): p. 45-9.

80. McLeod, S.D., et al., *The Role of Smears, Cultures, and Antibiotic Sensitivity Testing in the Management of Suspected Infectious Keratitis*. Ophthalmology, 1996. **103**(1): p. 23-28.
81. Ong, H.S. and M.C. Corbett, *Corneal infections in the 21st century*. Postgrad Med J, 2015. **91**(1080): p. 565-71.
82. Gurnani, B. and K. Kaur, *Bacterial Keratitis*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
83. Austin, A., T. Lietman, and J. Rose-Nussbaumer, *Update on the Management of Infectious Keratitis*. Ophthalmology, 2017. **124**(11): p. 1678-1689.
84. Roth, M., et al., *Impact of implementation of polymerase chain reaction on diagnosis, treatment, and clinical course of Acanthamoeba keratitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023. **261**(7): p. 1951-1959.
85. Ting, D.S.J., et al., *Diagnostic armamentarium of infectious keratitis: A comprehensive review*. Ocul Surf, 2022. **23**: p. 27-39.
86. Panda, A., et al., *Comparison of polymerase chain reaction and standard microbiological techniques in presumed bacterial corneal ulcers*. Int Ophthalmol, 2015. **35**(2): p. 159-65.
87. Benson, H., *Permeability of the cornea to topically applied drugs*. Arch Ophthalmol, 1974. **91**(4): p. 313-27.
88. Souza, J.G., et al., *Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods*. J Pharm Pharmacol, 2014. **66**(4): p. 507-30.
89. Wespiser, S., et al., *Practice patterns in the management of bacterial keratitis: a five-continent survey*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023.
90. Holmes, A.H., et al., *Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance*. Lancet, 2016. **387**(10014): p. 176-87.
91. Blair, J.M., et al., *Molecular mechanisms of antibiotic resistance*. Nat Rev Microbiol, 2015. **13**(1): p. 42-51.
92. Wilson, D.N., et al., *Target protection as a key antibiotic resistance mechanism*. Nat Rev Microbiol, 2020. **18**(11): p. 637-648.
93. Davies, J. and D. Davies, *Origins and evolution of antibiotic resistance*. Microbiol Mol Biol Rev, 2010. **74**(3): p. 417-33.

94. Morar, M. and G.D. Wright, *The genomic enzymology of antibiotic resistance*. *Annu Rev Genet*, 2010. **44**: p. 25-51.
95. Webber, M.A. and L.J. Piddock, *The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance*. *J Antimicrob Chemother*, 2003. **51**(1): p. 9-11.
96. Wright, G.D., *Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005. **57**(10): p. 1451-70.
97. Laxminarayan, R., et al., *Antibiotic resistance—the need for global solutions*. *Lancet Infect Dis*, 2013. **13**(12): p. 1057-98.
98. ECDC. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020*. 2020 31 May 2023]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2020>.
99. ECDC/EMA, *ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react*. 2009.
100. Zhang, Z., et al., *Pathogens and Antibiotic Susceptibilities of Global Bacterial Keratitis: A Meta-Analysis*. *Antibiotics (Basel)*, 2022. **11**(2).
101. Cabrera-Aguas, M., et al., *Antimicrobial resistance trends in bacterial keratitis over 5 years in Sydney, Australia*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020. **48**(2): p. 183-191.
102. Laxminarayan, R., et al., *Antibiotic resistance—the need for global solutions*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013. **13**(12): p. 1057-1098.
103. WHO. *Antibiotic resistance*. 2020 31 May 2023]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
104. Kahlmeter, G. and E.S. Committee. *Redefining susceptibility testing categories S, I and R*. 2019 2023, September 12]; Available from: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/EUCAST\\_Presentations/2018/EUCAST\\_-\\_Intermediate\\_category\\_-\\_information\\_for\\_all.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pdf).
105. Peng, M.Y., et al., *Bacterial Keratitis: Isolated Organisms and Antibiotic Resistance Patterns in San Francisco*. *Cornea*, 2018. **37**(1): p. 84-87.
106. Ferreira, C.S., et al., *Clinical and Microbiological Profile of Bacterial Microbial Keratitis in a Portuguese Tertiary Referral Center-Where Are We in 2015?* *Eye Contact Lens*, 2018. **44**(1): p. 15-20.

107. Orland, H.O., S.J. Hornby, and I.C. Bowler, *In vitro antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review*. Eye (Lond), 2011. **25**(4): p. 489-93.
108. Soleimani, M., et al., *Infectious keratitis: trends in microbiological and antibiotic sensitivity patterns*. Eye (Lond), 2021. **35**(11): p. 3110-3115.
109. Xu, S., et al., *Ocular pathogens and antibiotic resistance in microbial keratitis over three years in Harbin, Northeast China*. Acta Ophthalmol, 2021. **99**(8): p. 909-915.
110. Zaccaron, B.A., et al., *Bacterial keratitis in a tertiary hospital in Sao Paulo: a 21-year review of the epidemiological, laboratory, and clinical data*. Braz J Infect Dis, 2023. **27**(5): p. 102809.
111. Tzoumas, N., et al., *Microbiological profile of infectious keratitis in the Newcastle and Gateshead region: a 10-year analysis*. Eye (Lond), 2024. **38**(4): p. 813-814.
112. Kase, C., et al., *Microbial keratitis in Sao Paulo, Brazil: a 10-year review of laboratory results, epidemiological features, and risk factors*. Arq Bras Oftalmol, 2023. **87**(6): p. e202200660.
113. Astley, R.A., et al., *Ocular Bacterial Infections: A Ten-Year Survey and Review of Causative Organisms Based on the Oklahoma Experience*. Microorganisms, 2023. **11**(7).
114. Tsui, E., et al., *Pathogen Surveillance for Acute Infectious Conjunctivitis*. JAMA Ophthalmol, 2023. **141**(12): p. 1140-1144.
115. Pate, J.C., D.B. Jones, and K.R. Wilhelmus, *Prevalence and spectrum of bacterial co-infection during fungal keratitis*. Br J Ophthalmol, 2006. **90**(3): p. 289-92.
116. Wang, Y., et al., *Six-year analysis of the pathogenic spectrum, risk factors, and prognosis of non-traumatic fungal keratitis in Northern China*. Clin Exp Ophthalmol, 2024. **52**(1): p. 111-113.
117. Lichtinger, A., et al., *Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review*. Ophthalmology, 2012. **119**(9): p. 1785-90.
118. Konda, N., et al., *Microbial analyses of contact lens-associated microbial keratitis*. Optom Vis Sci, 2014. **91**(1): p. 47-53.

119. Petrillo, F., et al., *Antimicrobial Susceptibility Patterns and Resistance Trends of Staphylococcus aureus and Coagulase-Negative Staphylococci Strains Isolated from Ocular Infections*. *Antibiotics* (Basel), 2021. **10**(5).
120. Asbell, P.A., et al., *Trends in Antibiotic Resistance Among Ocular Microorganisms in the United States From 2009 to 2018*. *JAMA Ophthalmol*, 2020. **138**(5): p. 439-450.
121. Deguchi, H., et al., *The trend of resistance to antibiotics for ocular infection of Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci, and Corynebacterium compared with 10-years previous: A retrospective observational study*. *PLoS One*, 2018. **13**(9): p. e0203705.
122. Ashfaq, H., et al., *Procedures, Visits, and Procedure Costs in the Management of Microbial Keratitis*. *Cornea*, 2021. **40**(4): p. 472-476.
123. Edwards, K., et al., *The penetrance and characteristics of contact lens wear in Australia*. *Clin Exp Optom*, 2014. **97**(1): p. 48-54.
124. Lee, A.E., et al., *Antibacterial resistance in ophthalmic infections: a multi-centre analysis across UK care settings*. *BMC Infect Dis*, 2019. **19**(1): p. 768.
125. Asbell, P.A., et al., *Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States: Five-Year Results From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study*. *JAMA Ophthalmol*, 2015. **133**(12): p. 1445-54.
126. Katzka, W., et al., *The Ocular Microbiome Is Altered by Sampling Modality and Age*. *Transl Vis Sci Technol*, 2021. **10**(12): p. 24.
127. Dong, T.S. and A. Gupta, *Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. **17**(2): p. 231-242.
128. Ginaldi, L., et al., *Cell proliferation and apoptosis in the immune system in the elderly*. *Immunol Res*, 2000. **21**(1): p. 31-8.
129. AlSarhan, R.S., et al., *Use, Misuse, and Complications of Contact Lens Among the General Population of the Kingdom of Saudi Arabia*. *Cureus*, 2023. **15**(12): p. e51368.
130. Ramos-Davila, E.M., et al., *Knowledge and compliance with contact lens care: A population-based study at a referral center in Northeast Mexico*. *Cont Lens Anterior Eye*, 2024: p. 102126.

131. Sagerfors, S., et al., *In the eye of the ophthalmologist: the corneal microbiome in microbial keratitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2024. **262**(5): p. 1579-1589.
132. Steger, B., et al., *[Effectiveness of initial antibiotic therapy for treatment of contact lens-related bacterial keratitis]*. Ophthalmologe, 2014. **111**(7): p. 644-8.
133. Ispizua Mendivil, E. and J.A. Duran de la Colina, *Infectious keratitis associated with contact lens wear: REGINFECOR multicenter study*. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed), 2024.
134. Zhang, H., et al., *Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(1): p. 128-136.
135. Ge, C., et al., *Conjunctival microbiome changes associated with fungal keratitis: metagenomic analysis*. Int J Ophthalmol, 2019. **12**(2): p. 194-200.
136. Shin, H., et al., *Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing*. mBio, 2016. **7**(2): p. e00198.
137. Raksha, L., et al., *Study of biofilm formation in bacterial isolates from contact lens wearers*. Indian J Ophthalmol, 2020. **68**(1): p. 23-28.
138. Mordmuang, A., L. Udomwech, and K. Karnjana, *Influence of Contact Lens Materials and Cleaning Procedures on Bacterial Adhesion and Biofilm Formation*. Clin Ophthalmol, 2021. **15**: p. 2391-2402.
139. Donlan, R.M. and J.W. Costerton, *Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms*. Clin Microbiol Rev, 2002. **15**(2): p. 167-93.
140. Oydanich, M., et al., *Retrospective report of antimicrobial susceptibility observed in bacterial pathogens isolated from ocular samples at Mount Sinai Hospital, 2010 to 2015*. Antimicrob Resist Infect Control, 2017. **6**: p. 29.
141. Hsu, H.Y., et al., *Laboratory Results, Epidemiologic Features, and Outcome Analyses of Microbial Keratitis: A 15-Year Review From St. Louis*. Am J Ophthalmol, 2019. **198**: p. 54-62.
142. Bohm, M.R., et al., *[Microbiological analysis in contact lens-associated keratitis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2011. **228**(9): p. 808-14.
143. Andersson, J., et al., *Ocular Surface Microbiota in Contact Lens Users and Contact-Lens-Associated Bacterial Keratitis*. Vision (Basel), 2021. **5**(2).

144. Stapleton, F., *The epidemiology of infectious keratitis*. Ocul Surf, 2023. **28**: p. 351-363.
145. Jasinska, E., et al., *Evaluation of the role of staphylococci in the pathomechanism of conjunctivitis*. Int Ophthalmol, 2021. **41**(7): p. 2585-2600.
146. Wohlfarth, E., M. Kresken, and F. Deuchert, *Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens from Patients with Ocular Surface Infections in Germany, 2020–2021: A Comparison with the Data from Three Previous National Studies*. Antibiotics, 2024. **13**(6).
147. Cabrera-Aguas, M., et al., *Antimicrobial resistance in ocular infection: A review*. Clin Exp Ophthalmol, 2024. **52**(3): p. 258-275.
148. Bispo, P.J.M., D.F. Sahm, and P.A. Asbell, *A Systematic Review of Multi-decade Antibiotic Resistance Data for Ocular Bacterial Pathogens in the United States*. Ophthalmol Ther, 2022. **11**(2): p. 503-520.
149. Asbell, P.A., et al., *Increasing prevalence of methicillin resistance in serious ocular infections caused by Staphylococcus aureus in the United States: 2000 to 2005*. J Cataract Refract Surg, 2008. **34**(5): p. 814-8.
150. Lum, F., et al., *The Preferred Practice Pattern Guidelines in Ophthalmology*. Ophthalmology, 2016. **123**(5): p. 928-9.
151. Zhou, R., et al., *Safety and efficacy of fortified antibiotics and fluoroquinolones for the treatment of bacterial keratitis: A meta-analysis*. J Fr Ophtalmol, 2023.
152. Kowalski, R.P., et al., *In vitro comparison of combination and monotherapy for the empiric and optimal coverage of bacterial keratitis based on incidence of infection*. Cornea, 2013. **32**(6): p. 830-4.
153. Afshari, N.A., et al., *Trends in resistance to ciprofloxacin, cefazolin, and gentamicin in the treatment of bacterial keratitis*. J Ocul Pharmacol Ther, 2008. **24**(2): p. 217-23.
154. Goldstein, M.H., R.P. Kowalski, and Y.J. Gordon, *Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis*. Ophthalmology, 1999. **106**(7): p. 1213-1318.
155. Chang, V.S., et al., *Antibiotic Resistance in the Treatment of Staphylococcus aureus Keratitis: a 20-Year Review*. Cornea, 2015. **34**(6): p. 698-703.
156. Chen, Z., *Distribution of bacterial keratitis and emerging resistance to antibiotics in China from 2001 to 2004*. Clin Ophthalmol, 2008.

157. Asbell, P.A., C.M. Sanfilippo, and H.H. DeCory, *Antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from the conjunctiva in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) surveillance study (2009-2021)*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024. **108**(1): p. 116069.
158. Guo, R.Q., et al., *Spectrum and antibiotic sensitivity of bacterial keratitis: a retrospective analysis of eight years in a Tertiary Referral Hospital in Southwest China*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024. **14**: p. 1363437.
159. Nayel, A.A., et al., *A comparison of antimicrobial regimen outcomes and antibiogram development in microbial keratitis: a prospective cohort study in Alexandria, Egypt*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024.
160. Gentili, V., et al., *Comparison Between Moxifloxacin and Chloramphenicol for the Treatment of Bacterial Eye Infections*. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2024. **100**: p. 100740.
161. Oldenburg, C.E., et al., *Emerging moxifloxacin resistance in Pseudomonas aeruginosa keratitis isolates in South India*. *Ophthalmic Epidemiol*, 2013. **20**(3): p. 155-8.
162. Deschenes, J. and J. Blondeau, *Besifloxacin in the management of bacterial infections of the ocular surface*. *Can J Ophthalmol*, 2015. **50**(3): p. 184-91.
163. Watson, S.L., et al., *Bacterial Ocular Surveillance System (BOSS) Sydney, Australia 2017-2018*. *Commun Dis Intell* (2018), 2020. **44**.
164. Rosenthal, R.L. and A. Blackman, *Bone-Marrow Hypoplasia Following Use of Chloramphenicol Eye Drops*. *JAMA*, 1965. **191**: p. 136-7.
165. Laporte, J.R., et al., *Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia--the absolute risk is very low*. *Br J Clin Pharmacol*, 1998. **46**(2): p. 181-4.
166. Walker, S., et al., *Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use*. *Eye (Lond)*, 1998. **12 ( Pt 5)**: p. 875-9.
167. Salich, J. *Neueinführung Nettacin zur topischen Behandlung von Augeninfektionen*. 2024 [cited 2024 11 June 2024]; Available from: <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/nettacin-netilmicin-augeninfektionen>.
168. Caporossi, A., et al., *Short-Term Use of Dexamethasone/Netilmicin Fixed Combination in Controlling Ocular Inflammation After Uncomplicated Cataract Surgery*. *Clin Ophthalmol*, 2021. **15**: p. 2847-2854.

169. Blanco, A.R., et al., *Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococci clinical isolates to netilmicin and other antibiotics commonly used in ophthalmic therapy*. *Curr Eye Res*, 2013. **38**(8): p. 811-6.
170. Marasini, S., et al., *Managing Corneal Infections: Out with the old, in with the new?* *Antibiotics* (Basel), 2023. **12**(8).
171. Falagas, M.E., et al., *Impact of antibiotic MIC on infection outcome in patients with susceptible Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012. **56**(8): p. 4214-22.

## 6 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 - Übersicht der einzelnen Antibiotika und ihrer Wirksamkeit gegen verschiedene Organismen entsprechend den Empfehlungen der American Academy of Ophthalmology. Eigene Darstellung, modifiziert nach Lin et al. (2019) [39] ..... - 15 -
- Tabelle 2 - Übersicht des bakteriellen Spektrums und Resistenzprofils. Die Tabelle spiegelt die Speziesbezogenen Resistenzprofile wider. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl des jeweils angegeben Entnahmeortes bzw. die Gesamtzahl der auf die jeweiligen Resistenzen untersuchten Keime. ns = nicht signifikant ..... - 32 -

## 7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Fulminante Kontaktlinsen-assoziierte Keratitis bei Mischinfektion mit *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas* [73]..... - 11 -
- Abbildung 2: *Staphylococcus aureus* - Keratitis mit rundem, scharf begrenzten Infiltrat in der mittleren Hornhautperipherie bei drei Uhr (roter Pfeil) [73] ..... - 12 -
- Abbildung 3: Material zur Abstrichentnahme: Tupfer, „eSwab“-Abstrichset (Copan Diagnostics, Brescia, Italien) mit flüssigem Mehrzweck-Amies Medium und Hockeymesser ..... - 21 -
- Abbildung 4 A - D: Resistenzprüfung eines *Pseudomonas aeruginosa* auf Ciprofloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\beta$ ) und Levofloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\alpha$ ) mittels Agardiffusionstest auf einem Mueller-Hinton-Agar (A) sowie eines *Streptococcus pneumoniae* auf Moxifloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\delta$ ), Levofloxacin (Konzentration 5mg/l,  $\gamma$ ) und Vancomycin (Konzentration 5mg/l,  $\epsilon$ ) mittels Agardiffusionstest auf einem Mueller-Hinton-Agar mit Schafsblut (B). Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration eines *Streptococcus pneumoniae* auf Penicillin mittels Gradientendiffusionstest auf einem Mueller-Hinton-Agar mit Schafsblut und eines *Staphylococcus aureus* auf Daptomycin auf einem Mueller-Hinton-Agar. DAP = Daptomycin ..... - 23 -
- Abbildung 5: Positive Proben im Verlauf im Zeitraum von 2009 bis 2019 (Gesamtzeitraum)..... - 25 -
- Abbildung 6: Verteilung der isolierten mykotischen Erreger im Gesamtzeitraum..... - 26 -
- Abbildung 7 A & B: Geschlechterverteilung (A) und das mediane Alter (B) in Bezug auf die nachgewiesenen bakteriellen Erreger ..... - 27 -
- Abbildung 8: Bei ca. einem Viertel der Patienten wurde zusätzlich (in seltenen Fällen teils auch ausschließlich) neben Probenmaterial von der Augenoberfläche (einschließlich Abstriche der Konjunktiva sowie scharfe Abstriche der Hornhaut) Kontaktlinsenmaterial zur Untersuchung eingesandt. .... - 28 -
- Abbildung 9 A & B: Medianes Alter (A) und Erregeranzahl (B) der Patienten mit Probenentnahme von Kontaktlinsenmaterial vs. Patienten bei denen nur eine Probe der Augenoberfläche untersucht wurde

(Keine KL) (links). Erregeranzahl bei Patienten mit Kontaktlinsenmaterial vs. Nicht-Kontaktlinsenmaterial (rechts) .....	- 29 -
Abbildung 10: Anzahl der isolierten Erreger je Patient in Korrelation zum Patientenalter .....	- 29 -
Abbildung 11: Verteilung der isolierten bakteriellen Erreger im Gesamtzeitraum .....	- 30 -
Abbildung 12: Verteilung im Gramverhalten hinsichtlich der Entnahmestelle von Kontaktlinsenmaterial vs. Nicht-Kontaktlinsenmaterial .....	- 33 -
Abbildung 13: Übersicht der jeweiligen nachgewiesenen Spezies im Laufe des Untersuchungszeitraum 2009 – 2019 .....	- 34 -
Abbildung 14: Zahl der Resistenzen pro Erreger in Bezug zum Alter der Patienten .....	- 35 -
Abbildung 15: Resistenzanalyse der jeweiligen antimikrobiellen Substanzen im Laufe des Untersuchungszeitraum 2009 – 2019 .....	- 36 -

## 8 Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Gerd Geerling, der mir die Möglichkeit zur Promotion grundsätzlich erst ermöglicht hat. Gleiches gilt für Prof. Colin MacKenzie, der mir als Zweitbetreuer stets kurzfristig bei Rückfragen, für Bildmaterial, Korrekturen und mit Empfehlungen zur Seite stand.

Insbesondere hervorheben möchte ich meinen Betreuer dieser Doktorarbeit, Dr. Mathias Roth. Durch Mathias kam die Idee für das gemeinsame Projekt zustande. Als Ansprechpartner danke ich Dir, dass du deine Zeit und Geduld aufgebracht hast für alle Planungen, Rückfragen, Empfehlungen und Korrekturen. Ohne Deine Unterstützung wäre das Projekt abschließend nicht zustande gekommen.

Danken möchte ich ebenso meinen Eltern, welche mir durch meine schulische Ausbildung die Weichen für das Studium stellten, das Studium und somit auch diese Promotion ermöglichen konnten.

Ein großer Halt während der gesamten Zeit und darüber hinaus war und ist meine Verlobte Noa Sophie Fath, die mir insbesondere emotionalen Halt gegeben und mich regelmäßig motiviert hat. Danke, dass du mir wann immer nötig den Rücken freigehalten und mich stets unterstützt hast.

Abschließend danken möchte ich selbstverständlich allen meinen Freunden und meiner Familie, die mich auf diesem Weg begleitet haben und hilfreiche Tipps oder ein offenes Ohr hatten, wann auch immer ich Unterstützung benötigte, sei es fachlich oder menschlich mit einem Erfrischungsgetränk.

Vielen Dank und auf viele weitere spannende Projekte, sowohl beruflich als auch privat!