

Infektiologie Update 2014

**24. Jahrestagung
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie (PEG)**

Weimar, 16.–18. Oktober 2014

Abstracts

© 2014



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 3.0 License.

Inhalt

Vorträge

Symposium I: Resistenzdetektion, mikrobiologische Diagnostik und Stammtypisierung mittels moderner Hochdurchsatzverfahren.....	2
Plenarvortrag.....	3
Symposium II: Harnwegsinfektionen	4
Symposium III: Nicht immer sind Antibiotika notwendig	7
Symposium IV: PK/PD: Dosierung von Antibiotika	8
Lunchsymposium II.....	9
Workshop Grundlagen: Antibiotikaresistenz – Epidemiologie, Detektion & Therapiestrategie	10
Workshop Antibakterielle Chemotherapie: Aktuelle Hot Topics in der antimikrobiellen Therapie	10
Wissenschaftspreis.....	11
Symposium V: Infektionen in der Primärversorgung	12
Poster	
Promotionspreise.....	14
Projektförderung durch die PEG-Stiftung 2012	16
Initiativen.....	17
Sektion und Arbeitsgemeinschaften	18
Freie Beiträge.....	23
Autorenindex.....	34

Vorträge

Symposium I: Resistenzdetektion, mikrobiologische Diagnostik und Stammtypisierung mittels moderner Hochdurchsatzverfahren

01

MALDI-TOF MS zum Nachweis von Resistenzen gegen Antinfektiva: Möglichkeiten und Grenzen

Sören Schubert¹, Katrin Sparbier², Markus Kostrzewa², Jette Jung¹

¹Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

²Bruker Daltonik GmbH, Bremen

Die MALDI-TOF Massenspektrometrie hat die Diagnostik im klinisch mikrobiologischen Labor durch ihre Schnelligkeit, Zuverlässigkeit und Wirtschaftlichkeit innerhalb weniger Jahre revolutioniert. Dabei ermöglicht es die MALDI-TOF Massenspektrometrie, mit geringsten Kosten in wenigen Minuten über das ribosomale Proteilmuster die vorliegende Erregerart kultivierter Bakterien und Pilze zu identifizieren. Seit kurzem wird erfolgreich versucht, die MALDI-TOF MS-Technologie auch zur raschen Identifikation von Antibiotika-Resistenzen einzusetzen. Zunächst wurden hydrolysierten β -Laktam-Antibiotika, bzw. deren Abbauprodukte nach 1–2 h Inkubation des Erregers mit einem Antibiotikum als Massen-Peak-Verschiebung durch MALDI-TOF MS dargestellt. Hier lassen sich allerdings nur Resistenzmechanismen detektieren, die auf einer Molekülveränderung des Antibiotikums beruhen, z.B. der Degradation der β -Laktam-Antibiotika durch β -Laktamasen. Ein anderer methodischer Ansatz beruht auf dem Nachweis neu synthetisierter bakterieller Proteine bei Inkubation der Erreger in Gegenwart eines Antibiotikums. Hierbei werden Bakterien in speziellen, Antibiotika-haltigen Medien inkubiert werden, in denen Aminosäuren enthalten sind, die eine bestimmte Anzahl stabiler Isotope tragen (²H-, ¹³C- und ¹⁵N-Atome). Durch Einsatz dieser „markierten“ Aminosäuren kann deren Einbau in Proteine des Erregers nachgewiesen und quantifiziert werden. Die Empfindlichkeit der Erreger wird dabei als Neusynthese markierter Proteine, respektive eines *peak-shifts* der bakteriellen Proteine definiert. Erste Ergebnisse dieser und vergleichbarer MALDI-TOF MS-basierter Resistenz-Testverfahren zeigen gute Übereinstimmungen mit konventionellen Resistenzbestimmungen, sowohl bei gramnegativen (*P. aeruginosa*, Klebsiellen, *E. coli*) als auch grampositiven Isolaten (*S. aureus* MRSA). Auch direkt aus positiven Blutkulturen konnten diese schnellen MALDI-TOF MS-basierter Resistenz-Testverfahren bereits erfolgreich eingesetzt werden.

Literatur

1. Jung JS, Eberl T, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S, Wieser A. Rapid detection of antibiotic resistance based on mass spectrometry and stable isotopes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:949-55. DOI: 10.1007/s10096-013-2031-5
2. Jung JS, Popp C, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid detection of beta-lactam resistance in Enterobacteriaceae derived from blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2014;52:924-30. DOI: 10.1128/JCM.02691-13
3. Sparbier K, Lange C, Jung J, Wieser A, Schubert S, Kostrzewa M. MALDI biotyper-based rapid resistance detection by stable-isotope labeling. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3741-8. DOI: 10.1128/JCM.01536-13

Bitte zitieren als: Schubert S, Sparbier K, Kostrzewa M, Jung J. MALDI-TOF MS zum Nachweis von Resistenzen gegen Antinfektiva: Möglichkeiten und Grenzen. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg01.

DOI: 10.3205/14peg01, URN: urn:nbn:de:0183-14peg012

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg01.shtml>

02

Mehrwert von Next Generation Sequencing zur molekularen Charakterisierung von Meningokokken

Ulrich Vogel

Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und *Haemophilus influenzae*, Würzburg

Die molekulare Charakterisierung von Meningokokken dient seit mehreren Jahrzehnten der Identifikation und Bestätigung von Infektketten, der Charakterisierung global verbreiteter Meningokokkenlinien, der Abschätzung des Virulenzpotenzials sowie der Charakterisierung von Impfantigenen und Antibiotikaresistenzdeterminanten. Für all diese Determinanten konnten Typisierungsschemata entwickelt werden, die auf PCR und DNA-Sequenzierung beruhen [1]. U.a. durch die enge Vernetzung mit europäischen Referenzlaboratorien innerhalb der EMGM Society und dem ECDC Netzwerk IBD Labnet hat die Universität Oxford eine einheitliche Datenbankplattform entwickeln können, die mittlerweile auch Genomsequenzen abdeckt [2]. Die Datenbankstruktur und die konsequente Anwendung durch alle Referenzlaboratorien sorgt für eine Harmonisierung der Typisierung von Meningokokken. Da die klassische Typisierung durch PCR und DNA-Sequenzierung den oben genannten Anforderungen an die Typisierung üblicherweise genügt, wird derzeit der Übergang zur Genomsequenzierung genutzt, um die Informationen über einen Stamm schneller, mit geringerem Arbeitsaufwand und ggf. kostengünstiger zu erhalten. Die MRF *meningococcus genome library* (<http://www.meningitis.org/research/genome>) zeigt für das englische Referenzlabor, dass bei ausreichender Infrastruktur und Finanzierung eine vollständige Umstellung der Typisierung auf Genomsequenzierung möglich ist. Derzeit geht dies allerdings noch auf Kosten der Schnelligkeit, die am deutschen Referenzlabor z.B. zur Clusteridentifikation gewünscht wird [3]. Der EMGM Workshop on Implementation of Genome Sequencing (<http://emgm.eu/>) soll Ende des Jahres eine Plattform bieten, um die weitere Entwicklung innerhalb der Referenzlaboratorien zu steuern. Der Nutzen der hohen Auflösung der Genomsequenzierung über die Standardtypisierung hinaus soll im Vortrag anhand eines Meningokokken C Ausbruchs bei MSM, der kürzlich beschrieben wurde [4], verdeutlicht werden.

Literatur

1. Fox AJ, Taha MK, Vogel U. Standardized nonculture techniques recommended for European reference laboratories. *FEMS Microbiol Rev.* 2007 Jan;31(1):84-8. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2006.00048.x
2. Jolley KA, Maiden MC. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC Bioinformatics.* 2010 Dec 10;11:595. DOI: 10.1186/1471-2105-11-595
3. Elias J, Harmsen D, Claus H, Hellenbrand W, Frosch M, Vogel U. Spatiotemporal analysis of invasive meningococcal disease, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov;12(11):1689-95. DOI: 10.3201/eid1211.060682
4. Marcus U, Vogel U, Schubert A, Claus H, Baetzing-Feigenbaum J, Hellenbrand W, Wichmann O. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28):pii=20523. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20523>

Bitte zitieren als: Vogel U. Mehrwert von Next Generation Sequencing zur molekularen Charakterisierung von Meningokokken . In: *Infektiologie Update 2014.* 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg02.

DOI: 10.3205/14peg02, URN: urn:nbn:de:0183-14peg024

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg02.shtml>

Plenarvortrag

03

Viral-bedingte respiratorische Krankenhausinfektionen

Marcus Panning

Institut für Virologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

In den letzten Jahren führte eine deutliche Verbesserung der virologischen Untersuchungs-möglichkeiten dazu, dass die wissenschaftliche Evidenz epidemiologischer Daten zu viral-bedingten respiratorischen Erkrankungen im ambulanten und stationären Bereich stetig zunimmt. Eine virologische Diagnostik zur Aufdeckung nosokomial erworbener akuter respiratorischer Infektionen (ARI) oder der hospital-acquired pneumoniae (HAP) wird bisher allerdings nur in Einzelfällen oder Ausbruchssituationen durchgeführt. Umfassende evidenz-basierte Daten zur Prävalenz nosokomial erworbener viraler ARI und zu klinischen Algorithmen fehlen. Aufgrund ihrer leichten Übertragbarkeit über Tröpfchen- oder Schmierinfektion stellen ARI und HAP im Krankenhaus ein großes Gefährdungspotenzial dar. Patienten, das medizinische Personal oder Besucher sind als Infektionsquellen in Betracht zu ziehen.

Besonders gefährdet sind immunsupprimierte Patienten, denn aufgrund einer oftmals nicht eindeutigen Symptomatik, einer erhöhten Morbidität und Mortalität, sowie einer verlängerten Virusscheidung stellen immunsupprimierte Patienten eine besondere Herausforderung dar. Dies wurde beispielsweise im Rahmen eines großen RSV-Ausbruchs auf einer onkologischen Station deutlich, der über mehrere Wochen andauerte und 12 Todesfälle verursachte [1].

Auch nosokomiale Influenzavirus-Infektionen sind im Winter ein regelmäßig wiederkehrendes Problem. Unsere eigenen Daten zeigten in zwei aufeinanderfolgenden Influenzasaisons eine Rate von 21% nosokomialer Übertragungen. Giannella und Mitarbeiter konnten kürzlich zeigen, dass während der Wintermonate eine Influenza bei etwa einem Drittel der intensivpflichtigen Patienten mit respiratorischer Symptomatik nachzuweisen war. Interessanterweise wurde bei der Hälfte der Fälle eine Influenza klinisch nicht vermutet. Die Influenza wurde von 42% der Patienten nosokomial erworben [2].

Neben bekannten Erregern treten auch bei neu auftretenden respiratorischen Erregern wie dem Middle-East-Respiratory-Syndrom (MERS) Coronavirus nosokomiale Übertragungen auf [3].

Zusammenfassend erlaubt eine moderne molekularbiologische Diagnostik den sensitiven und schnellen Nachweis respiratorischer Viren und sollte konsequent bei Verdacht auf nosokomiale Übertragungen veranlasst werden. Neben dem frühen Erkennen sollte als wichtige prophylaktische Maßnahme die regelmäßige Influenza-Impfung des medizinischen Personals dringend verbessert werden.

Literatur

1. Geis S, Prifert C, Weissbrich B, Lehnert N, Egerer G, Eisenbach C, et al. Molecular characterization of a respiratory syncytial virus outbreak in a hematology unit in Heidelberg, Germany. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):155-62. DOI: 10.1128/JCM.02151-12
2. Giannella M, Rodriguez-Sanchez B, Roa PL, Catalan P, Munoz P, de Viedma DG, et al. Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during the influenza season? *Crit Care.* 2012;16(3):R104. DOI: 10.1186/cc11387
3. Penttinen PM, Kaasik-Aaslav K, Friaux A, Donachie A, Sudre B, Amato-Gauci AJ, Memish ZA, Coulombier D. Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally - Is the epidemic changing? *Euro Surveill.* 2013;18(39):pii=20596. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20596>

Bitte zitieren als: Panning M. Viral-bedingte respiratorische Krankenhausinfektionen. In: *Infektiologie Update 2014.* 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg03.

DOI: 10.3205/14peg03, URN: urn:nbn:de:0183-14peg035

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg03.shtml>

Symposium II: Harnwegsinfektionen

04

Epidemiologie akuter und chronischer Harnwegsinfektionen

Jürgen E. Scherberich

Städt. Klinikum München-Harlaching der LMU und KfN, München

Harnwegsinfektionen (HWI) sind nach Infektionen des Respirationstrakts am zweithäufigsten, bei älteren und hospitalisierten Patienten verbunden mit hoher Morbidität und Mortalität. Etwa 40% aller nosokomialer Infektionen bei Frauen und Männern sind HWI. Intensivpflichtige Pat. und solche mit Blasenkatheatern sind bekannte Hochrisikopat. für HWI und eine Urosepsis. Häufigste Keime sind *E. coli* (60–98%), Klebsiellen & *Proteus*. Die HWI Inzidenzraten für Mädchen & Jungen im Alter 0–14 nach Erhebungen von 1966 bis 2014 schwanken z.T. extrem von 0.17–18 (Jungen) und von 0.4–66 (Mädchen) pro 1000 Personenjahre; die über alles Inzidenz (0–18 J.) liegt nach einer holländischen Studie bei 19 Episoden/1000 Personenjahre. Mädchen (0–18 J.) haben eine achtfach höhere Inzidenzrate für HWI als Jungen, ein erster Gipfel liegt beim vierten, ein zweiter um das 17. Lebensjahr. Während bei jüngeren Frauen zwischen 18 und 25 J. (HWI Inzidenz um 20%, >24 J bis zu 33%) mit akuten HWI das Verhältnis zu betroffenen Männern um 25:1 liegt, nähert sich die Relation Frauen zu Männern mit HWI im höheren Alter zunehmend an (ca. 2–3:1). Gleichzeitig nimmt die Zahl sog. asymptomatischer Bakteriurien zu. Ca. 20% aller Frauen und ca. 10% der Männer >65 J. leiden an einer signifikanten Bakteriurie, wobei sich die Raten bei einem Alter über 80 J. verdoppeln können. Mit 97% am häufigsten sind Zystitiden, gefolgt von rekurrenten HWI Episoden (28%) und einer Pyelonephritis (ca 2%). Klinisch imponierten bei Älteren weniger Dysurie, Drang und Pollakisurie (jeweils um 29–33%), sondern fauliger Geruch des Urins (60%). Etwa jede 10. Schwangerschaft geht mit einer HWI einher (37–80% *E. coli*), deren Inzidenz vom 1. Trimenon (ca 9%) über das 2. (ca 12%) bis zum 3. Trimenon auf ca. 78% ansteigt. Die ökonomische Bedeutung akuter und chron. HWI ist, wie auch deren epidemiologische „Dunkelziffer“, nach wie vor hoch.

Literatur

1. Agodi A, Barchitta M. Epidemiology and control of UTI in intensive care patients. In: Nikibakhsh A, editor. Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection. InTech; 2011. DOI: 10.5772/23113
2. Foxman B. Epidemiology of UTI: incidence, morbidity & economic costs. Dis Mon. 2003;49:53-70. DOI: 10.1067/mda.2003.7
3. Girish MNG, et al. Incidence of UTI and its aetiological agents among pregnant women in Karnataka regio. Adv Microbiol. 2013;13:473-8.
4. Jacobsen SM, et al. Complicated catheter-assoc. UTI due to *E.coli* & *Proteus mir*. Clin Microbiol Rev. 2008;21:26. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
5. Kwok WY, et al. Incidence rates and management of UTI among children in Dutch general practice. BMC Pediatrics. 2006;6:10. DOI: 10.1186/1471-2431-6-10
6. Lo E, et al. Strategies to prevent Catheter-associated UTI in acute care hospitals: 2014 update. Infect Contr Hosp Epidem. 2014;35:464. DOI: 10.1086/675718
7. Lu CC. The incidence of UTI in patients with a chronic indwelling urethral Foley catheter. Incont Pelv Floor Dysfunct. 2007;2:67-8.
8. Marques LPJ, et al. Epidemiology & clinical aspect of UTI in community-dwelling elderly women. Braz J Infect Dis. 2012;16:436-41. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.06.025
9. Obiogbolu CH, et al. Incidence of UTIs among pregnant women in southeastern Nigeria. Sci Res Ess. 2009;4:820-4.
10. Parveen K, et al. Prevalence of URI during pregnancy. J Dhaka Nat Med Coll Hos. 2011;17:8-12.
11. Shaikh N, et al. Prevalence of UTI in Childhood. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:302-8. DOI: 10.1097/INF.0b013e31815e4122

Bitte zitieren als: Scherberich JE. Epidemiologie akuter und chronischer Harnwegsinfektionen. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg04.

DOI: 10.3205/14peg04, URN: urn:nbn:de:0183-14peg049

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg04.shtml>

05

Klinische Relevanz bakterieller Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren uropathogener Keime

Tobias A. Oelschlaeger

Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg, Würzburg

Die häufigste bakteriell verursachte Infektionskrankheit in Industrieländern ist die Harnwegsinfektion (HWI). Für die Mehrheit sowohl der ambulanten als auch der nosokomialen Harnwegsinfektionen sind uropathogenen *Escherichia coli* (UPEC) Stämme verantwortlich. Diese UPEC Stämme besitzen eine ganze Bandbreite von Virulenzgenen. Diese kodieren u.a. für Adhäsine, Toxine, Eisenaufnahmesysteme, Invasine und Protektine. Die klinische Relevanz dieser Gene bzw. der korrespondierenden Virulenzfaktoren kann auf verschiedene Weise untersucht werden, und zwar durch

1. in vitro Studien unter Einbeziehung von wildtypischen UPEC und isogenen Mutanten, in denen jeweils das zu untersuchende Virulenzgen inaktiviert wurde,
2. Untersuchungen der Pathogenität von wildtypischen UPEC und isogenen Mutanten im HWI-Tiermodell,
3. Untersuchungen von Biopsien und exfoliierten Zellen von HWI Patienten bzw. Patienten mit rezidivierenden HWI, die sich in einer symptomlosen Periode befinden, mittels konventioneller Lichtmikroskopie und konfokaler Laserscanning-Mikroskopie,
4. Vergleich der Präsenz (mittels PCR und Sequenzierung) und in vivo-Expression dieser Gene in UPEC und asymptomatischen Bakteriurie (ABU)-Stämmen isoliert aus Patienten mit HWI bzw. ABU.

Diese Techniken zeigten Ergebnisse, die zeigten, dass Adhäsine nicht nur als Haftfaktoren fungieren, sondern immunmodulatorische Aktivität aufweisen und die Invasion von Wirtszellen ermöglichen, Toxine (α -Hämolyysin, CNF1) neben ihrer toxischen

Wirkung auch Immunreaktion hervorrufen (z.B. die Produktion von IL-8 und „monocyte chemoattractant protein-1“: MCP-1 durch CNF1), Eisenaufnahmesysteme in UPEC wichtige Virulenzfaktoren darstellen, dass tatsächlich die Invasivität und die Bildung von intrazellulären Reservoiren in Harnblasenepithelzellen eine weitere Ursache für rezidivierende HWI repräsentieren und Protektine (Kapsel, O-Antigen) nicht nur einen möglichen Schutz gegen Phagozyten und das Komplement bilden können, sondern auch wichtig sind für die Bildung der intrazellulären biofilmähnlichen Kolonien und die Inhibierung der Infiltration von Neutrophilen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die bisher identifizierten Virulenzfaktoren der UPEC verantwortlich sind für verschiedene Interaktionen mit dem Wirt, die zur Ausprägung von Krankheitssymptomen führen. In Übereinstimmung damit konnte bei ABU Stämmen entweder das Fehlen der typischen UPEC-Virulenzgene, oder deren Inaktivierung durch Mutation oder eine nicht stattfindende Expression dieser Virulenzgene festgestellt werden.

Bitte zitieren als: Oelschlaeger TA. Klinische Relevanz bakterieller Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren uropathogener Keime. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg05.

DOI: 10.3205/14peg05, URN: urn:nbn:de:0183-14peg056

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg05.shtml>

06

Urogenitale Infektionen in der Gravidität

Udo B. Hoyme

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, St. Georg Klinikum Eisenach, Eisenach

Die Mehrzahl der bei aufgestiegenen Infektionen aus Harntrakt, Vagina, Zervix und Fruchtwasserhöhle nachweisbaren Mikroorganismen ist im Wesentlichen der normalen Scheidenflora zuzuordnen. Für die Bewertung der konkreten Pathogenität und damit die Differenzierung zwischen Kontamination und Infektion sind u.a. die Keimkonzentration, die Lokalisation und davon in Abhängigkeit das klinische Bild entscheidend. Dies bedeutet, dass bei der gesunden Schwangeren durchaus sämtliche Bakterienarten der Mund-, Darm- und Hautflora in der Scheide auffindbar sind, z.B. also nachgewiesene *E.coli* bei der Diagnose Kolpitis/Zervizitis nicht der Erreger sein müssen, wohl aber bei Nachweis aus adäquat gewonnenen Proben bei Harnwegsinfektion oder Chorioamnionitis. Eine Ausnahme stellen selbstverständlich STI mit *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* dar.

Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft disponieren zur Harnwegsinfektion bzw. deren klinischer Manifestation bei okkultem Vorbestehen. Die Diagnostik der Harnwegsinfektion in graviditate erfolgt analog der außerhalb der Schwangerschaft unter Limitierung von Röntgenuntersuchungen. Genitale Infektionen können weitgehend mit klinischen Mitteln sowie u.a. Mikroskopie bewertet werden. Mikrobiologische Methoden sind dagegen zum Ausschluss von bakteriellen STI unerlässlich.

Für die streng zu indizierende Therapie einer Harnwegsinfektion vor Abschluss der 12. Schwangerschaftswoche gilt Amoxicillin als unbedenklich. Für die Zeit danach liegen bei zwangsläufig ungenügender Studienlage für einige Cefalosporine, auch für Fosfomycin und selbst für die theoretisch bedenklichen Pharmaka Gentamicin, TMP/Sulfa sowie Nitrofurantoin Empfehlungen vor. Die Kombination Clindamycin/Cefalosporin stellt eine Option bei genitaler Infektion und z.B. assoziierter Frühgeburtlichkeit dar. Wegen der in der Gravidität veränderten Pharmakokinetik und des größeren Verteilungsvolumens muss eine pharmakonspezifische Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Die Einmal- oder Kurzzeittherapie in der Gravidität ist bislang nicht überzeugend etabliert, das Rezidivrisiko ist vergleichsweise hoch.

Literatur

1. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Leitlinie. AWMF-Reg.-Nr. 043-044. 2010. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>
2. Mylonas I, Hoyme UB. Kommentar aus Sicht der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektionsimmunologie (AGII) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Frauenarzt. 2011;52:116.

Bitte zitieren als: Hoyme UB. Urogenitale Infektionen in der Gravidität. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg06.

DOI: 10.3205/14peg06, URN: urn:nbn:de:0183-14peg066

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg06.shtml>

07

Therapiestrategien bei chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen

Winfried Vahlensieck

Fachklinik Urologie, Kurpark-Klinik, Bad Nauheim

Meist sind junge oder postmenopausale Frauen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen (rHWI) (≥ 3 HWI/Jahr) betroffen. Therapierbare Ursachen findet man häufig nicht. Durch Modifikationen des Verhaltens wird die Rezidivrate um bis zu 2/3 gesenkt. Die Rezidivrate kann durch eine kontinuierliche niedrig dosierte Langzeitprophylaxe (LP) mit Antibiotika oder eine postkoitale Einmaldosis auf bis zu 5% gesenkt werden. Mittel der ersten Wahl gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie sind Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cotrimoxazol oder Fosfomycintrometamol, bei speziellen Indikationen werden Cephalosporine oder Fluorochinolone eingesetzt. Zur Stärkung der Immunkompetenz oder wenn eine antibiotische LP nicht möglich ist, stellt eine orale bzw. parenterale Immunprophylaxe eine Alternative zur LP von rHWI dar. In der Postmenopause hat eine lokale Estriolsubstitution zur LP von rHWI, meist keine Nebenwirkungen. Zum Einsatz von Cranberries zur LP von rHWI gibt es widersprüchliche Daten, so dass die optimale Form der Therapie noch zu klären ist. Andere Ansätze wie Phytotherapeutika, Mannose, Harnansäuerung, die Beeinflussung der Bakterien in Darm oder Vagina oder eine Immunstimulation durch Akupunktur und stationäre Rehabilitation müssen bezüglich ihrer Wertigkeit noch weiter abgeklärt werden.

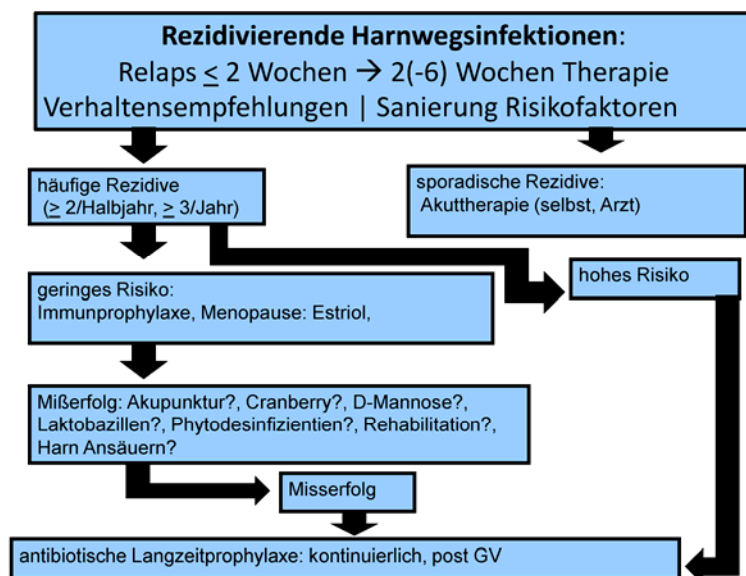


Abbildung 1: Vorschlag für einen Therapiealgorithmus zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen

Literatur

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; 2013. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf
2. Vahlensieck W, Bauer HW, Piechota HJ, Ludwig M, Wagenlehner F. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). Urologe. 2014, in Druck.

Bitte zitieren als: Vahlensieck W. Therapiestrategien bei chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg07.

DOI: 10.3205/14peg07, URN: urn:nbn:de:0183-14peg071

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg07.shtml>

08

Metaanalyse zur klinischen Wirksamkeit von Nitroxolin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Kurt G. Naber¹, Hiltrud Niggemann², Gisela Stein³, Günter Stein⁴

¹Technische Universität München, München

²Statistische Beratung und Datenanalyse, Jena

³Rosen Pharma GmbH, Blieskastel

⁴Universität Jena, Innere Medizin, Jena

Fragestellung: Nitroxolin (NTX) wird seit langem bei Harnwegsinfektionen verwendet. Vier nicht publizierte Studien bei unkomplizierter Zystitis (UZ) wurden metaanalysiert.

Material und Methoden: Die individuellen Patientendaten (IPD) von 466 Frauen mit akuter oder rez. UZ von vier prospektiv randomisierten, kontrollierten, einfach blinden, klinischen Studien wurden metaanalysiert. NTX 250 mg 3x tägl wurde mit Cotrimoxazol (CTX) 960 mg 2x tägl oder Norfloxacin (NFX) 400 mg 2x tägl über 5 (3 Studien) bzw. 10 Tage (1 Studie) verglichen. Das primäre Zielkriterium war die Beseitigung der Bakteriurie von $\geq 10^5$ KBE/ml vor auf $< 10^4$ KBE/ml 7-13 Tage nach Ende der Behandlung. Die klinische Wirksamkeit wurde nach klinischen Symptomen und die Verträglichkeit nach Nebenwirkungen beurteilt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 234 Patientinnen mit NTX und 232 mit den Kontrollsubstanzen (KS) behandelt. Bei der mikrobiologischen ITT-, bei der PP- und der modifizierten PP-Auswertung (fehlende Daten sind Misserfolge) wurde bei über 90% die Bakteriurie mit NTX beseitigt. Im Vergleich zu den KS war NTX bei allen drei Auswertungen statistisch (95%-Konfidenzintervall) nicht unterlegen (10% Grenze). Die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit war zwischen NTX und den KS vergleichbar.

Schlussfolgerungen: Die IPD-Metaanalyse ergab eine gleich gute (statistisch nicht unterlegene) Wirksamkeit von NTX im Vergleich zu den KS (CTX, NFX) bei 5-tägiger Behandlung einer akuten bzw 10-tägiger Behandlung einer rez. UZ. Bei über 90% der Patienten wurde mit NTX die Bakteriurie beseitigt. Angesichts der guten Verträglichkeit und Wirksamkeit von NTX und der weltweiten Zunahme resistenter Erreger, nicht aber gegen NTX innerhalb der letzten 20 Jahren, sollte NTX als ein Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der akuten UZ empfohlen werden.

Förderung: Die Studie wurde durch Rosen Pharma gefördert.

Bitte zitieren als: Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Metaanalyse zur klinischen Wirksamkeit von Nitroxolin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg08.

DOI: 10.3205/14peg08, URN: urn:nbn:de:0183-14peg086

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg08.shtml>

Symposium III: Nicht immer sind Antibiotika notwendig ...

09

Nicht immer sind Antiinfektiva notwendig ... bei Nachweis von Candida

Christina Forstner^{1,2}

¹Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Candida species sind die wichtigsten humanpathogenen Vertreter der Sprosspilze, wobei nach wie vor *Candida albicans* am häufigsten nachgewiesen wird. Als fakultativer Pathogen kann *Candida* sp. sowohl als Kommensale im Gastrointestinaltrakt bei Gesunden vorkommen als auch als wichtiger Erreger einer invasiven Mykose disseminieren und ins Gewebe invadieren. Das vorliegende Referat diskutiert die Relevanz und Therapieindikation bei Nachweis von *Candida* sp. in unterschiedlichen klinischen Materialien (Stuhl, respiratorischen Sekreten, Harn, Haut- und Schleimhäuten, Gewebe, sterile Körperflüssigkeiten) und gibt entsprechende Empfehlungen unter Berücksichtigung des Immunstatus des Patienten.

Literatur

1. Pande K, Chen C, Noble SM. Passage through the mammalian gut triggers a phenotypic switch that promotes *Candida albicans* commensalism. *Nat Genet.* 2013;45:1088-91. DOI: 10.1038/ng.2710
2. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Dec;106(51-52):837-42.
3. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Fllr C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 7):19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039
4. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective autopsy study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1526-31. DOI: 10.1007/s00134-009-1482-8

Bitte zitieren als: Forstner C. Nicht immer sind Antiinfektiva notwendig ... bei Nachweis von *Candida*. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg09.

DOI: 10.3205/14peg09, URN: urn:nbn:de:0183-14peg099

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg09.shtml>

10

Nicht immer sind Antibiotika bei einem positiven Harnkulturbefund notwendig

Kurt G. Naber

Technische Universität München, München

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen. Mit der Einführung der sog. signifikanten Bakteriurie, sollte ursprünglich zwischen einer echten (behandlungsbedürftigen) Bakteriurie und einer Kontamination unterschieden werden.

Heute geht es aber vor allem auch darum, dass eine klinisch symptomatische HWI von einer asymptomatischen Bakteriurie (unabhängig von der Keimzahl) unterschieden wird, da letztere nicht eine Infektion, sondern eine Kolonisation darstellt und deshalb in der Regel auch nicht behandelt werden soll. Eine Behandlung kann u.U. sogar kontraproduktiv sein, da durch eine bakterielle Interferenz die Rezidivhäufigkeit ggf. sogar gesenkt werden kann.

Eine akute Zystitis kann auch bei sehr kleinen Keimzahlen entsprechend uropathogener Erreger, vor allem *Escherichia coli*, vorliegen, die häufig in der bakteriologischen Routinediagnostik nicht erfasst werden. Für die antimikrobielle Therapie sollten nach den geltenden Leitlinien vor allem die älteren oralen Antibiotika (Fosfomycintrometamol, Nitrofurantoin, Pivmecillinam) verwendet werden, da gegenüber diesen Antibiotika die Empfindlichkeit von *E. coli* noch über 90% liegt.

Bei neueren Therapiekonzepten steht nicht mehr die Beseitigung der bakteriellen Erreger, sondern die Behandlung der inflammatorischen (Über)Reaktion des Wirtes im Vordergrund. Um den Stellenwert dieser Therapieoptionen gegenüber der Standardantibiotikatherapie abzusichern, müssen die Ergebnisse der laufenden bzw. geplanten Phase 3-Studien abgewartet werden.

Damit erlangen zuverlässige klinische Messparameter sowohl für die Diagnostik als auch den Therapieverlauf zunehmende Bedeutung. Hierzu wurde der Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) jetzt auch in deutscher Sprache entwickelt und validiert. Aufgrund seiner hohen Zuverlässigkeit, Validität und Vorhersagegenauigkeit kann er sowohl für die tägliche Praxis als auch für klinische Studien zur Diagnose einer akuten unkomplizierten Zystitis bei Patientinnen verwendet werden.

Bitte zitieren als: Naber KG. Nicht immer sind Antibiotika bei einem positiven Harnkulturbefund notwendig. In: *Infektiologie Update 2014*.

24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg10.

DOI: 10.3205/14peg10, URN: urn:nbn:de:0183-14peg103

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg10.shtml>

Chlamydienserologie macht krank

Eberhard Straube

Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena, Konsiliarlabor für Chlamydien, Jena

Chlamydien bilden eine große Gruppe obligat intrazellulär parasitierender Bakterien. Wenige davon sind auch für den Menschen pathogen, während die meisten Chlamydienarten in der Umwelt vorkommen und für den Menschen nicht pathogen, aber als Antigene wirksam sind. Wegen ihrer engen Verwandtschaft weisen die Chlamydien sehr viele Gemeinsamkeiten auf. Das betrifft insbesondere die Zusammensetzung der Bakterien aus Antigenen, die unser Immunsystem kaum auseinander halten kann. Bestimmte Chlamydien, wie insbesondere *Chlamydia pneumoniae* erzeugen besonders häufig und auch wiederholt Infektionen beim Menschen. Dies und der Umstand, dass wir häufig Kontakt mit Umweltchlamydien haben, spiegeln sich in den Antikörpern gegen Chlamydien wider, die im Serum häufig gemessen werden können.

Antikörper gegen Chlamydien werden oft dann gesucht, wenn Beschwerden der Patienten eine klare Zuordnung zu einer bestimmten Krankheit nicht zulassen. Ein Chlamydientiter stigmatisiert solche Patienten, obwohl sie aktuell meist gar keine Infektion mit Chlamydien haben, und behindert eine sorgfältige Diagnostik der vorgetragenen Beschwerden.

Ein Chlamydientiter ist also keine Krankheit, sondern nur das Ergebnis unserer immunologischen Abwehr, die sich irgendwann einmal auch mit Chlamydien auseinandersetzen musste. Ein Chlamydientiter ist demzufolge auch keine Indikation für eine Therapie mit Antibiotika.

Bitte zitieren als: Straube E. Chlamydienserologie macht krank. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg11.

DOI: 10.3205/14peg11, URN: urn:nbn:de:0183-14peg110

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg11.shtml>

Symposium IV: PK/PD: Dosierung von Antibiotika

Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) von β -Laktamen

A. Brinkmann¹, A. Köberer¹, Th. Fuchs¹, S. Helbig², J. Preisenberger², A. C. Röhr², O. R. Frey²

¹Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Klinikum Heidenheim, Heidenheim

²Apotheke Klinikum Heidenheim, Heidenheim

In der klinischen Versorgungsrealität der Intensivmedizin wird unter adäquater Antibiotika-therapie der korrekte Einsatz einer antiinfektiven Substanz vor dem Hintergrund klinisch-infektiologischer und mikrobiologischer Evidenz verstanden. Pharmakologische Aspekte, wie z.B. Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und die daraus resultierende Abtötungskinetik finden bei der Therapieentscheidung im Alltag weniger Berücksichtigung. Gerade bei Intensivpatienten mit Sepsis und Multiorganversagen zeigen sich erhebliche inter- und intraindividuelle Veränderungen der substanzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften, hier vor allem im Eliminations- und im Verteilungsverhalten [1].

In der kalkulierten Strategie benötigen wir Substanzen mit einem breiten Wirkspektrum, die nach Möglichkeit innerhalb der 1. Stunde nach Auftreten der schweren Sepsis und/oder des septischen Schocks appliziert werden sollten. Besonders bei β -Laktam-Antibiotika, die eine zeitabhängige Abtötungskinetik aufweisen, kommt es im Rahmen der Sepsis zu erheblichen Veränderungen der Pharmakokinetik. Ein Anstieg des Verteilungsvolumens durch kapilläres Leck und hohe Flüssigkeitszufuhr sowie eine gesteigerte Arzneistoffclearance sind in der frühen Phase der Sepsis häufig anzutreffen [2]. Die Folge sind niedrige Wirkstoffkonzentrationen zunächst im primären Kompartiment, aber natürlich auch am eigentlichen Wirkort. Besonders bei den hydrophilen β -Laktam-Antibiotika kommt es häufig bereits innerhalb der ersten Stunden nach Bolusgabe zu einem Abfall der Wirkstoffkonzentration unter die minimale Hemmstoffkonzentration für zahlreiche Keime [3]. In späteren Krankheitsphasen führt zunehmendes Organversagen häufig zu einer kompensierten Metabolisierung und Ausscheidung mit potentiell toxischen Wirkstoffkonzentrationen, die mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sein können. Vor dem Hintergrund der oben aufgezeigten pathophysiologischen Veränderung erscheinen Standarddosierungen („one size fits all“) von Antibiotika beim septischen Patienten nicht zielführend. Das Messen von Serumkonzentrationen im Rahmen eines TDM kann hier den diagnostischen Blick verfeinern und die antiinfektive Therapie optimieren.

Für ein TDM bei Intensivpatienten sprechen zusammenfassend [2], [3], [4]:

- Hohe Variabilität der Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von antiinfektiven Arzneistoffen bei kritisch kranken Patienten
- Klinisch relevante Interaktionen, die zu massiven Über- oder Unterdosierungen führen können
- Organfunktionsstörungen (Leber, Niere)
- Einsatz extrakorporaler Verfahren (z.B. Nierenersatzverfahren)
- Etablierte PK/PD-Modelle für Antibiotika, die klare Zusammenhänge zwischen erreichten Serumspiegeln und erfolgreicher Therapie belegen
- Das Fehlen von zuverlässigen Parametern zur Beurteilung des Therapieerfolgs in den entscheidenden ersten 24–48 h der Therapie
- Zunehmendes Auftreten multiresistenter Erreger ohne neue Therapieoptionen

Die Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten ist heute sicher mehr als nur eine Frage der richtigen Substanz und einer zeitnahen Applikation. Individuelle Dosierung, prolongierte Applikation und TDM eröffnen möglicherweise neue, interessante Horizonte.

Literatur

1. Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2010. *Chemother J.* 2010;19(6):179-255. Verfügbar unter: <http://www.chemotherapie-journal.de/archiv/artikel/2010/06/186.html>
2. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
3. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: Are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
4. Frey O, Köberer A, Röhr A, Fuchs Th, Brinkmann A. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva bei kritisch Kranken. *Intensiv-News.* 2013; 17(4):16-8.

Bitte zitieren als: Brinkmann A, Köberer A, Fuchs T, Helbig S, Preisenberger J, Röhr AC, Frey OR. Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) von β -Laktamen. In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg12.
DOI: 10.3205/14peg12, URN: urn:nbn:de:0183-14peg126
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg12.shtml>

Lunchsymposium II

13

Epidemiologie von invasiven und nichtinvasiven Pneumokokken in Deutschland

Gert Höffken

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Med. Klinik I – Pneumologie, Dresden

Pneumokokken sind die häufigsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, der Otitis media und der akuten Sinusitis sind. Angetroffen werden sie auch bei Bakteriämien und bei Meningitiden. Aufgrund der unterschiedlichen Prognose werden die Infektionen in invasive und nicht invasive Verlaufsformen eingeteilt. Von invasiven Infektionen wird dann gesprochen, wenn die Pneumokokken aus sterilen Materialien wie Blut, Liquor oder Pleurapunktat nachgewiesen werden können. Es sind grampositive, bekapselte Diplokokken, wobei bis heute 94 unterschiedliche Serotypen differenziert werden. Die Polysaccharidkapsel schützt die Pneumokokken vor der Ingestion und dem intrazellulären Killing durch Makrophagen. Erst durch Bildung von opsonierenden Antikörper kommt es zu einer effektiven „*innate immunity*“ mit Opsonophagozytose der Erreger.

Pneumokokken können die Schleimhäute der oberen Atemwege (Nase, Mund) besiedeln, ohne dort eine Infektion hervorzurufen. Diese Kolonisation durch Pneumokokken ist im Kleinkind- und Kindesalter hoch. Untersuchungen zeigen, dass ca. 50% der Kleinkinder mit Pneumokokken kolonisiert sind [1]. Im Laufe des Lebens nimmt – mit zunehmender Ausbildung der Immunität – die Trägerrate kontinuierlich ab und beläuft sich im Erwachsenenalter auf nur noch ca. 5% [2].

Pneumokokkeninfektionen betreffen vorwiegend Menschen mit einem kompromittierten Immunsystem. So können sie gehäuft bei Kleinkinder mit noch fehlender Reifung des Immunsystems und bei älteren Personen mit Immunseneszenz nachgewiesen werden sowie bei Personen mit Grunderkrankungen. Das relative Risiko, eine Pneumokokkeninfektion zu entwickeln, ist im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung signifikant erhöht bei D. mellitus, chronischen Herz- und Lungenerkrankungen, bei Tumorpatienten, HIV-Patienten und Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. Die höchste Krankheitslast – definiert als das Produkt aus Inzidenz und Letalität – hat die ambulant erworbene Pneumonie (CAP). Die höchste Letalität weisen invasive Pneumokokkeninfektionen auf, die Morbidität wird durch die Schwere der Grunderkrankungen bestimmt. Mit Einführung des Pneumokokkenkonjugatimpfstoffes in Deutschland ist es zu einer progredienten Abnahme der Inzidenzzahlen relevanter Pneumokokkeninfektionen gekommen.

Literatur

1. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC, Verbrugh HA, Hermans PW. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet.* 2004 Jun 5;363(9424):1871-2. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16357-5
2. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, Mendelman PM, Bohidar N, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis.* 1996 Dec;174(6):1271-8. DOI: 10.1093/infdis/174.6.1271

Bitte zitieren als: Höffken G. Epidemiologie von invasiven und nichtinvasiven Pneumokokken in Deutschland. In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg13.
DOI: 10.3205/14peg13, URN: urn:nbn:de:0183-14peg134
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg13.shtml>

Workshop Grundlagen: Antibiotikaresistenz – Epidemiologie, Detektion & Therapiestrategie

14

Resistenzentwicklung – international, national, regional

Michael Kresken^{1,2}

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Zur Beschreibung der Resistenzrends bei klinisch wichtigen Gram-positiven und Gram-negativen Infektionserregern wurden die Daten der Resistenzstudien diverser Resistenz-Surveillance-Systeme (u. a. Studien der PEG, Antibiotika-Resistenz-Surveillance [ARS] des Robert Koch-Instituts [RKI], Studien und Projekte des European Centre for Disease Control and Prevention [ECDC], Daten Nationaler Referenzzentren [NRZ] des RKI) gesichtet.

MRSA: Im Jahr 2012 betrug der EU/EWR Durchschnittswert (gewichtet mit der Bevölkerungszahl der Länder) bei den invasiven *S. aureus* Isolat 17,8%. In den nordeuropäischen Ländern sowie in den Niederlanden lag die Rate jeweils unter 3%, während der Anteil in Portugal und Rumänien >50% erreichte. Im Zeitraum 2009–2012 fand sich für 7 von 28 Ländern (inkl. Deutschland) ein rückläufiger Trend der MRSA-Rate. Nordrhein-Westfalen scheint die Region mit der höchsten MRSA-Prävalenz zu sein. Basierend auf einer durchschnittlichen MRSA-Krankenhausprävalenz von 0,92% im Jahr 2013 ergeben sich hochgerechnet ca. 173.000 Fälle von MRSA-Patienten im Krankenhaus. Die MRSA-Inzidenzdichte nosokomialer Fälle ist in den letzten Jahren stetig gesunken. In den meisten Fällen handelt es sich dabei nach wie vor um HA-MRSA. Jedoch hat der Anteil von LA-MRSA überregional in den letzten Jahren auf >5% zugenommen. In Regionen mit intensiver Nutztierhaltung kann er auch deutlich darüber liegen.

VRE: Der Anteil von VRE an den invasiven *E. faecium* Isolat in Deutschland lag in den letzten Jahren bei 16-17%. Dieser Wert liegt deutlich über dem EU/EWR Durchschnittswert von 8,1% im Jahr 2012. In 17 von 28 Ländern lag die Rate unter 5%. Der zur Zeit in Deutschland vorherrschende Resistenz-Phänotyp ist der VanB-Typ, der Vancomycin-resistent, aber Teicoplanin-sensibel ist. Seine Verbreitung steht im Zusammenhang mit der Ausbreitung eines bestimmten Stammes (MLST-ST192).

ESBL: Im Jahr 2012 betrug der EU/EWR Durchschnittswert bei den invasiven *E. coli* Isolat mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (3GC) 11,8% und variierte zwischen 4,4% in Schweden und 38,1% in Bulgarien. Dabei fand sich im Zeitraum 2009-2012 für 19 von 28 Ländern (inkl. Deutschland) ein steigender Trend der Resistenz-Rate. Bei *K. pneumoniae* zeigt sich ein vergleichbares Bild. Der EU/EWR Durchschnittswert der Resistenzrate lag hier bei 25,7%. Durchweg sind ESBL vom Typ CTX-M (meist CTX-M-15) für die Resistenz gegen 3GC verantwortlich. Die Mehrzahl der ESBL-Bildner zeigt zudem eine Resistenz gegen Fluorchinolone und Aminoglykoside. Dem gegenüber ist die Resistenz gegen Carbapeneme bei *E. coli* und *K. pneumoniae* in Deutschland (noch) vergleichsweise selten. Allerdings sind Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae bereits in allen Bundesländern nachgewiesen worden. Der EU/EEA EU/EWR Durchschnittswert bei den invasiven *K. pneumoniae* Isolat mit Resistenz gegen Carbapeneme lag in 2012 bei 6,2%. Dieser Wert resultierte jedoch maßgeblich aufgrund der hohen Resistenzraten in Griechenland (60,5%) und Italien (28,8%).

Bitte zitieren als: Kresken M. Resistenzentwicklung – international, national, regional. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg14.

DOI: 10.3205/14peg14, URN: urn:nbn:de:0183-14peg147

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg14.shtml>

Workshop Antibakterielle Chemotherapie: Aktuelle Hot Topics in der antimikrobiellen Therapie

15

Aktuelle Aspekte zu Nebenwirkungen und Interaktionen von Antibiotika

Christina Forstner^{1,2}, Mathias W. Pletz²

¹Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Antibiotika sind die Eckpfeiler in der Prävention und Therapie schwerer bakterieller Infektionskrankheiten. Allerdings können unerwünschte Antibiotika-induzierte Reaktionen und Interaktionen mit der Komedikation häufig die antimikrobielle Therapie komplizieren bzw. unter Umständen sogar einen Abbruch der Therapie notwendig machen. Zu lebensbedrohlichen Reaktionen zählen insbesondere Arrhythmien, Hepatotoxizität, akutes Nierenversagen, Laktatazidose und die toxische epidermale Nekrolyse. Das vorliegende Referat gibt eine Übersicht über spezifische Nebenwirkungen und Interaktionen neuer Antibiotika (wie Daptomycin, Tigecyclin, Linezolid, Telavancin, Ceftarolin) und beinhaltet ein Update zur Kardiotoxizität sowie zu Interaktionen von Antibiotika mit Antikoagulantien. Desweiteren werden neue Aspekte zu Nebenwirkungen von antibakteriellen Substanzen diskutiert, die erst nach Zulassung dokumentiert wurden.

Literatur

1. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clin.* 2008 Apr;24(2):421-42, xi. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.011
2. Miller BA, Gray A, Leblanc TW, Sexton DJ, Martin AR, Slama TG. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun;50(11):e63-8. DOI: 10.1086/652656
3. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):1699-709. DOI: 10.1093/cid/cis270
4. Rimawi RH, Frenkel A, Cook PP. Ceftaroline - a cause for neutropenia. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Aug;38(4):330-2. DOI: 10.1111/jcpt.12062
5. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013 May;368(18):1704-12. DOI: 10.1056/NEJMoa1300799
6. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012 Feb;125(2):183-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014
7. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jan;29(1):1-12. DOI: 10.1185/03007995.2012.747952

Bitte zitieren als: Forstner C, Pletz MW. Aktuelle Aspekte zu Nebenwirkungen und Interaktionen von Antibiotika . In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg15.

DOI: 10.3205/14peg15, URN: urn:nbn:de:0183-14peg152

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg15.shtml>

Wissenschaftspreis

16

Pneumocystis jirovecii kann in pseudostratifizierten air-liquid-interface Zellkulturen produktiv gezüchtet werden

Verena Schildgen, Stephanie Mai, Soumaya Khalfaoui, Jessica Lüsebrink, Monika Pieper, Ramona L. Tillmann, Michael Brockmann, Oliver Schildgen

Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Klinikum der Privaten Universität Witten-Herdecke mit Sitz in Köln, Institut für Pathologie, Köln

Der Pilz *Pneumocystis jirovecii* ist ein opportunistisches Pathogen, das vor allem bei bei AIDS-Patienten und sonstigen Immunsupprimierten Personen eine schwere, meist lebensbedrohliche Pneumonie mit einer hohen Mortalitätsrate auslösen kann.

Obwohl *P. jirovecii* seit nunmehr 105 Jahren als Pathogen bekannt ist, konnte der Pilz bislang nicht produktiv angezüchtet oder gar passagiert werden. Dadurch ist einerseits die Diagnostik auf molekulare Verfahren wie die PCR, unspezifische Methoden wie die Grocott-Färbung oder schlecht quantifizierbare und wenig sensitive, wenn auch spezifische, Immunfluoreszenzverfahren beschränkt, andererseits kann keine gezielte Therapie- oder Vakzin-Entwicklung erfolgen.

Mittels eines pseudostratifizierten Air-Liquid-Interface Atemwegsepithel-Zellkulturmodells als CuFi-8 Modell bezeichneten Systems gelang es uns erstmals den bislang als nicht kultivierbar geltenden Pilz *Pneumocystis jirovecii* zu isolieren, in Kultur zu vermehren, und erfolgreich zu passagieren und erneut zu vermehren.

In mehreren unabhängigen Versuchsreihen konnten wir Wachstum um mehrere log-Stufen beobachten, welches sich nach Passage in neu inokulierten CuFi-8 Zellen fortsetzte, wobei das Inokulum aus *P. jirovecii* infizierten CuFi-8 Zellen in verdünnter Suspension bestand. Versuche mit kommerziell erhältlichen Atemwegsepithelzellkulturen (EpiAirway Zellen der Firma Mattek Inc., USA) bestätigten die Beobachtungen im CuFi-8 Modell [1]. Das Wachstum von *P. jirovecii* konnte dabei mit mehreren, kommerziell erhältlichen und überwiegend als IVD zugelassenen CE markierten Assays bestätigt werden.

Im Gegensatz zu früheren Arbeiten, in denen *P. jirovecii* mit Zellkulturen ko-kultiviert wurde, erfolgte im CuFi-8 Modell erstmals eine nennenswerte Vermehrung um mehrere log-Stufen. Die Tatsache, dass, wie von uns beschrieben, auch kommerziell erhältlichen Zellkulturen mit *P. jirovecii* produktiv infiziert werden können, eröffnet dem gesamten Fachgebiet eine deutliche Verbesserung der kulturellen Diagnostik des Pilzes sowie die Entwicklung spezifischer Therapeutika und Vakzine.

In Anbetracht der Tatsache, dass ein Kultursystem zur Erregeranzucht in der Mikrobiologie und Virologie immer noch ein Goldstandard ist, da ausschließlich diese Methodik die Information liefert, dass ein vermehrungsfähiges und somit infektiöses Pathogen vorliegt, eröffnet sich nun die Möglichkeit, zahlreiche Probleme im Zusammenhang mit *Pneumocystis jirovecii* Infektionen zu bearbeiten.

Literatur

1. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, Lüsebrink J, Pieper M, Tillmann RL, Brockmann M, Schildgen O. *Pneumocystis jirovecii* can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. *MBio.* 2014 May 13;5(3):e01186-14. DOI: 10.1128/mBio.01186-14

Bitte zitieren als: Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, Lüsebrink J, Pieper M, Tillmann RL, Brockmann M, Schildgen O. *Pneumocystis jirovecii* kann in pseudostratifizierten air-liquid-interface Zellkulturen produktiv gezüchtet werden. In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg16.

DOI: 10.3205/14peg16, URN: urn:nbn:de:0183-14peg161

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg16.shtml>

Symposium V: Infektionen in der Primärversorgung

17

Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation in der ambulanten Versorgung

Michael Kresken^{1,2}

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin wurde auf ca. 800 Tonnen pro Jahr geschätzt. Davon entfallen 85–90% auf den ambulanten Bereich. Die Verordnungsdichte in diesem Bereich lag in den letzten Jahren bei 14 bis 15 definierten Tagesdosen (DDD) pro 1.000 Versicherte und Tag. Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland damit eine Position im unteren Drittel ein. Allerdings sind regionale Unterschiede mit einem vergleichsweise niedrigen Verbrauch in den östlichen und einem hohen Verbrauch in den westlichen Bundesländern auffällig. Bemerkenswert ist zudem, dass der Anteil der Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum (Cephalosporine der Gruppen 2 und 3, Fluorchinolone der Gruppen 2–4) am Gesamtverbrauch in den letzten 10 Jahren stark zugenommen hat. In diesem Zusammenhang sind die zum Teil sehr niedrigen Tagestherapiekosten von Antibiotika (auch für Breitspektrumantibiotika) nicht eben förderlich für den sachgerechten Gebrauch.

Das Resistenzniveau für den ambulanten Versorgungsbereich kann nur sehr grob geschätzt werden, da ein Großteil der Proben aus diesem Bereich von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger stammt, zum Beispiel von Patienten mit vorangegangenem Krankenhausaufenthalt oder mit Antibiotika-vorbehandelten Patienten. Gleichwohl scheint eine Zunahme der Infektionen durch multiresistente Stämme von *Escherichia coli* in den zurückliegenden Jahren bei Patienten im ambulanten Versorgungsbereich wahrscheinlich. Der Gesamtpool resistenter Bakterien wird auch durch den Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft und Tiermedizin gespeist. So konnte in einer niederländischen Studie gezeigt werden, dass Extended-Spektrum-Beta-Lactamase-bildende (ESBL) Stämme von *Escherichia coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übertragen werden können [1]. Ein vergleichbarer Zusammenhang konnte bereits früher für Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* sowie MRSA, insbesondere vom Typ ST398 gezeigt werden. Die kürzlich gemachte Beobachtung, dass Carbapenemase-bildende Bakterien auch bei Tieren isoliert wurden [2], [3], obwohl diese Antibiotika-Klasse gar keine Verwendung im Veterinärbereich findet, ist ein Beleg dafür, dass der Transfer von Antibiotika-resistenten Bakterien oder Resistenzgenen zwischen Menschen und Tieren wechselseitig möglich ist.

Neue Wirkstoffe mit guter Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger sind in der näheren Zukunft nicht zu erwarten. Aus diesem Grund stellt die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen eine Angelegenheit mit hoher Priorität und Aktivitäten in vielen Bereichen dar. Es bleibt zu hoffen, dass die in der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) formulierten Ziele zur Vermeidung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen erreicht werden.

Literatur

1. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius DJ; National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Jun;17(6):873-80. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03497.x
2. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1793-5. DOI: 10.1093/jac/dks108
3. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:478-80. DOI: 10.1093/jac/dks393

Bitte zitieren als: Kresken M. Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation in der ambulanten Versorgung. In: *Infektiologie Update 2014.*

24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg17.

DOI: 10.3205/14peg17, URN: urn:nbn:de:0183-14peg176

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg17.shtml>

18

Antibiotikatherapie im Kindesalter

Markus Hufnagel

Sektion für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Antibiotika gehören zu den verordnungsstärksten Medikamenten in Deutschland und der höchste Prokopf-Verbrauch betrifft Kleinkinder unter 4 Jahren [1]. Antibiotika sind keine harmlosen Medikamente, sie sind die häufigste Medikamentenklasse, die aufgrund von Nebenwirkungen zu Vorstellungen in Notfallambulanzen führen [2]. Mit jeder einzelnen Antibiotikagabe werden Resistenzen induziert [3]. Prinzipien der rationalen Antibiotikatherapie im Kindesalter in Bezug auf die richtige, d.h. restriktive Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie und der korrekten Antibiotika(klassen)auswahl werden anhand von ausgesuchten Fallbeispielen erläutert. Außerdem wird ein Ausblick auf neue Antibiotika gegeben, die gegen multiresistente Problemkeime im Kindesalter zum Einsatz kommen. Auf deren Limitationen und die möglichen Konsequenzen einer „postantibiotischen“ Ära [4] wird hingewiesen.

Literatur

1. Zeidan R, Telschow C, Schröder H. Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin. In: GERMAP 2012. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. 2014. S. 11-38.
2. Shebab N, Patel RR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. Clin Infect Dis. 2008;47:735-43. DOI: 10.1086/591126
3. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M, Gratten M, Laming AC, Currie BJ, Mathews JD. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis. 1997;24:356-62. DOI: 10.1093/clinids/24.3.356
4. WHO. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. 2014. p. 1-256. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

Bitte zitieren als: Hufnagel M. Antibiotikatherapie im Kindesalter. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg18. DOI: 10.3205/14peg18, URN: urn:nbn:de:0183-14peg180

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg18.shtml>

19

Chronische Hautinfektionen

Cord Sunderkötter

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Münster

Wichtige chronische bakterielle Hautinfektionen für die allgemeine Praxis sind die so genannten Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Sie gehen häufig aus chronischen Wunden hervor (z.B. im Rahmen eines Ulkus bei chronisch venöser Insuffizienz), die immer kolonisiert sind, sich aber auch infizieren können. Letzteres erkennt man anhand des Hauptsymptoms Eiter sowie der zusätzlichen Symptome Nekrosen, Sistieren der Granulation oder zunehmende Schmerzen. Dringen Erreger in das umgebende Gewebe ein, so spricht man von Weichgewebeeinfektion. Sie laufen meist als sog. *Begrenzte Phlegmone* ab, sofern keine schwere Immuninsuffizienz oder metabolische Störung (Diabetes mellitus) vorliegen. Sie werden klinisch von einem Erysipel unterschieden durch a) ähnlich überwärmte, aber mehr ödematöse, schmerzhaft Rötung bzw. teigige Schwellung, b) lividere, matte und weniger scharfe Begrenzung, c) nicht immer initial vorliegende systemischen Infektionszeichen. Ihr häufigster Erreger ist *S. aureus*. Sog. *schwere Phlegmone (Phlegmone in sensu strictu)* sind Infektionen des Weichgewebes, die bis zur Faszie reichen und einer zusätzlichen chirurgischen Sanierung bedürfen.

Chronisch infizierte Wunden werden mit Antiseptika und adäquater moderner Wundpflege behandelt, begrenzte Phlegmone oral mit Cephalosporinen (Gruppe 1/2) oder Isoxazolylpenicillin, Clindamycin oder Aminopenicillin plus BLI (s. entsprechende PEG Empfehlungen).

Komplizierte Weichgewebeeinfektionen sind durch Komorbiditäten oder besondere Umstände definiert. Zu ihnen zählt z.B. der infizierte Fuß bei Diabetikern. Er entsteht oft aus Bagateltraumata infolge neuropathischer und angiopathischer Spätschäden und kann die tiefen Hautschichten sowie Sehnen, Gelenkkapseln und Knochen erfassen. Meist liegen Mischinfektionen durch Staphylokokken, Streptokokken, Enterobacteriaceae, Pseudomonaden oder Anaerobiern vor. Die Therapie erfolgt mit Antibiotika die ausreichend hohe Wirkspiegel in Weichgewebe und angrenzenden Knochenregionen erreichen (s. PEG Empfehlungen).

Literatur

1. Sunderkötter C, Altiner A, Berner R, Eckmann C, Fritsche G, Gross G, Shah P, Graninger W. Haut- und Weichgewebeeinfektionen, Mastitis. In: Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten oralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2014. 2014 [in Vorbereitung].
2. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, Reimann H, Seifert H, Shah P, Sunderkötter C, Weberschock T, Wichelhaus TA, Nast A. Diagnostik und Therapie Staphylococcus aureus bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute. S2k + IDA Leitlinie. Chemother J. 2011;20(5):141-56. Verfügbar unter: <http://www.chemotherapie-journal.de/archiv/artikel/2011/05/387.html>
3. Kujath P, Eckmann C, Graninger W, Gross G, Sunderkötter C. Haut- und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen. In: Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie Bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2010. Chemother J. 2010;19(6):225-31. Verfügbar unter: <http://www.chemotherapie-journal.de/archiv/artikel/2010/06/186.html>

Bitte zitieren als: Sunderkötter C. Chronische Hautinfektionen. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg19.

DOI: 10.3205/14peg19, URN: urn:nbn:de:0183-14peg196

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg19.shtml>

Poster

Promotionspreise

20

Target-based discovery of novel inhibitors of enzymatic targets from *Wolbachia* endosymbionts and evaluation as antifilarial drug candidates

Christian S. Lentz^{1,2}, Victoria S. Halls³, Jeffrey S. Hannam³, Achim Hoerauf¹, Michael Famulok³, Kennet M. Pfarr¹

¹Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

²Stanford University School of Medicine, Dept. of Pathology, Stanford, USA

³LIMES Institute, Chemical Biology & Medicinal Chemistry Unit, Universität Bonn, Bonn, Germany

Lymphatic Filariasis and Onchocerciasis are neglected tropical diseases caused by parasitic filarial nematodes affecting more than 150 million people worldwide. The final success of mass drug administration programs (MDA) in endemic countries using combination therapies of diethylcarbamazine or ivermectin with albendazole mainly targeting transmission stages of the parasite is threatened by the emergence of suboptimal drug responses and the lack of efficacy against adult worms that persist in the human host for years. Depletion of the worms' endosymbiotic α -proteobacteria *Wolbachia* by doxycycline represents an efficient alternative therapeutic strategy inducing long-term sterility and death of adult worms. While the long treatment regimen and contraindications for certain population groups make the implementation of doxycycline in MDA difficult, exploiting drug targets within the endobacteria is a promising strategy for the development of new antifilarial drug leads.

Wolbachia have conserved a functional *de novo* heme biosynthesis pathway and are expected to provide their filarial hosts, which are unable to synthesize tetrapyrroles *de novo*, with these essential biomolecules. Inhibition of this metabolic pathway with a subsequent loss of heme-dependent enzyme function in both endosymbiont and filarial host is presumed to be lethal for the parasite. In this work a chemical library of ~18,000 drug-like small molecules was screened for inhibitors of the recombinant heme biosynthesis enzyme δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) of *Wolbachia* of the filarial nematode *Brugia malayi*. This has led to the identification of the trisubstituted benzimidazole inhibitor "*Wolbachia* ALAD inhibitor 1" (wALADin1, IC₅₀ ~22 μ M) which had no effect on the human ALAD ortholog [1]. The selectivity was explained by the molecular mode of action of wALADin1, i.e. interference with an allosteric activation mechanism present in *Wolbachia* ALAD (wALAD) as well as various orthologs from human pathogens and other organisms, but not in the human enzyme [2]. The specific antifilarial activity of wALADin1 was demonstrated on adult female worms *ex vivo*, where the compound induced a characteristic low-motility phenotype with reduced viability in *Wolbachia*-containing rodent filarial nematodes, but not in *Wolbachia*-free filariae [1].

Along with the characterization of the molecular mode of inhibition [1], [2] and the identification of a specific wALAD inhibitor based on an alternative non-benzimidazole chemotype (wALADin2) [3], systematic Structure-Activity-Relationship studies on wALADin1-benzimidazole derivatives performed on wALAD [1] and a representative series of ALAD orthologs from other organisms [2] provide the framework for the future development of more potent wALAD inhibitors with potential antifilarial activity *in vivo*. Beyond the field of filarial research, our results indicate that wALADin-like benzimidazoles may also gain importance as herbicidal, antimicrobial [2] or antimalarial agents [4].

References

1. Lentz CS, Halls V, Hannam JS, Niebel B, Struebing U, Mayer G, Hoerauf A, Famulok M, Pfarr KM. A selective inhibitor of heme biosynthesis in endosymbiotic bacteria elicits antifilarial activity *in vitro*. *Chem Biol*. 2013 Feb 21;20(2):177-87. DOI: 10.1016/j.chembiol.2012.11.009
2. Lentz CS, Halls VS, Hannam JS, Strassel S, Lawrence SH, Jaffe EK, Famulok M, Hoerauf A, Pfarr KM. wALADin Benzimidazoles differentially modulate the function of porphobilinogen synthase orthologs. *J Med Chem*. 2014 Mar 27;57(6):2498-510. DOI: 10.1021/jm401785n
3. Lentz CS, Stumpfe D, Bajorath J, Famulok M, Hoerauf A, Pfarr KM. New chemotypes for wALADin1-like inhibitors of delta-aminolevulinic acid dehydratase from *Wolbachia* endobacteria. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013 Oct 15;23(20):5558-62. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.08.052
4. Lentz CS, Sattler J, Fendler M, Gottwald S, Halls VS, Strassel S, Arriens S, Hannam JS, Specht S, Famulok M, Mueller AK, Hoerauf A, Pfarr KM. *In vitro* activity of wALADin-benzimidazoles against different life-cycle stages of Plasmodium parasites. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 [manuscript accepted].

Please cite as: Lentz CS, Halls VS, Hannam JS, Hoerauf A, Famulok M, Pfarr KM. Target-based discovery of novel inhibitors of enzymatic targets from *Wolbachia* endosymbionts and evaluation as antifilarial drug candidates. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg20.

DOI: 10.3205/14peg20, URN: urn:nbn:de:0183-14peg200

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg20.shtml>

21

Bacterial response to membrane-active peptide antibiotics

Michaela Wenzel¹, Julia E. Bandow²

¹Bacterial Cell Biology, Swammerdam Institute for Life Sciences, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

²Angewandte Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Increasing antibiotic resistance in hand with decreasing antibiotic approvals has founded an urgent need for novel antimicrobial agents. Antibiotics acting on the bacterial cell envelope have been highly successful in terms of inhibition of peptidoglycan crosslinking [1]. However, the cell envelope offers further interesting antibiotic targets such as membrane biogenesis and integrity.

Specific proteomic signatures for fatty acid biosynthesis inhibition, membrane damage, and inhibition of membrane-bound cell wall biosynthesis steps were established to form a basis for mode of action diagnosis of novel cell envelope-targeting antibiotics [2], [3]. The established signatures were employed in mode of action elucidation of antimicrobial peptides and organometallic peptidomimetics [4], [5], [6].

Synthetic organometallic peptide backbone derivatives constitute a completely novel class of antibiotics. Displaying excellent antibacterial activity and limited toxicity for mammalian cells, the hetero-tri-metallic compound FcPNA, containing a ferrocene, a cymantrene, and a rhenium complex, targets the cytoplasmic membrane leading to depolarization and energy limitation. The ferrocene moiety additionally caused formation of reactive oxygen species in bacterial cells [5].

The hexapeptide MP196, a small but yet typical representative of short cationic antimicrobial peptides, was chosen for in depth analysis of the mode of action of this compound class and the countermeasures bacteria employ to survive peptide stress [6]. MP196 was found to integrate into the bacterial membrane. Its antibacterial action is based on delocalization of peripheral membrane proteins like cytochrome c and MurG, resulting in inhibition of respiration and cell wall biosynthesis. Consequently, bacterial cells suffer substantial energy limitation and cell wall integrity is corrupted. Bacteria adapt to this peptide stress by adjusting their membrane and cell wall composition, up-regulation of impaired cellular processes, synthesis of membrane stabilizing proteins, and release of osmoprotective amino acids.

References

1. Schneider T, Sahl HG. An oldie but a goodie – cell wall biosynthesis as antibiotic target pathway. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:161-9. DOI: 10.1016/j.ijmm.2009.10.005
2. Wenzel M, Patra M, Albrecht D, Chen DY, Nicolaou KC, Metzler-Nolte N, Bandow JE. Proteomic signature of fatty acid biosynthesis inhibition available for in vivo mechanism-of-action studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2590–6. DOI: 10.1128/AAC.00078-11
3. Wenzel M, Kohl B, Münch D, Raatschen N, Albada HB, Hamoen LW, Metzler-Nolte N, Sahl HG, Bandow JE. Proteomic response of *Bacillus subtilis* to lantibiotics reflects differences in interaction with the cytoplasmic membrane. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5749–57. DOI: 10.1128/AAC.01380-12
4. Wenzel M, Patra M, Sengeles CH, Ott I, Stepanek JJ, Pinto A, Prochnow P, Langklotz S, Metzler-Nolte N, Bandow JE. Analysis of the mechanism of action of potent hetero-tri-organometallic compounds: a structurally new class of antibiotics. *ACS Chem Biol.* 2013;8:1442-50. DOI: 10.1021/cb4000844
5. Münch D, Müller A, Schneider T, Kohl B, Wenzel M, Bandow JE, Maffioli S, Sosio M, Donadio S, Wimmer R, Sahl HG. The lantibiotic NAI107 binds to bactoprenol-bound cell wall precursors and impairs membrane functions. *J Biol Chem.* 2014;289:12063-76. DOI: 10.1074/jbc.M113.537449
6. Wenzel M, Chiriac AI, Otto A, Zweytick D, May C, Schumacher C, Gust R, Albada HB, Penkova M, Krämer U, Erdmann R, Metzler-Nolte N, Straus SK, Bremer E, Becher D, Brötz-Oesterhelt H, Sahl HG, Bandow JE. Antimicrobial peptides delocalize peripheral membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E1409-18. DOI: 10.1073/pnas.1319900111

Please cite as: Wenzel M, Bandow JE. Bacterial response to membrane-active peptide antibiotics. In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg21.

DOI: 10.3205/14peg21, URN: urn:nbn:de:0183-14peg219

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg21.shtml>

22

Characterization of bla_{OXA-143} variants in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter pittii*

Esther Zander¹, Rémy A. Bonnin², Harald Seifert¹, Paul G. Higgins¹

¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital Cologne, Cologne

²Institut de Génétique et Microbiologie, CNRS UMR8621, Université Paris-Sud, Paris

Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is commonly conferred by carbapenem-hydrolysing oxacillinases (OXA), including the intrinsic OXA-51 subclass and the acquired subclasses OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-143 and OXA-235. In the present study we characterized OXA-143 variants in two carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates originated from Honduras (OXA-253) and Brazil (OXA-231), as well as a carbapenem-susceptible *A. pittii* isolate (OXA-255) from the USA. In contrast to other OXA subclasses, the genetic environment of bla_{OXA-143-like} showed great diversity. 5´-RACE identified the same transcription initiation site and revealed differences in the putative promoter regions (Figure 1). However, cloned bla_{OXA-143-like} conferred carbapenem resistance in the *A. baumannii* reference strain ATCC 17978. Furthermore, OXA-255 conferred carbapenem resistance in the *A. pittii* reference strain SH024, which was associated with overexpression of the gene. In summary, this is the first report of OXA-143 variants from Honduras and the USA, which indicates further spread of this subclass on the American continent. The variability of the bla_{OXA-143-like} genetic context suggests different origins of the investigated genes. OXA-255-mediated carbapenem resistance in *A. baumannii* and *A. pittii* highlights the potential of this variant to spread in the genus *Acinetobacter*.

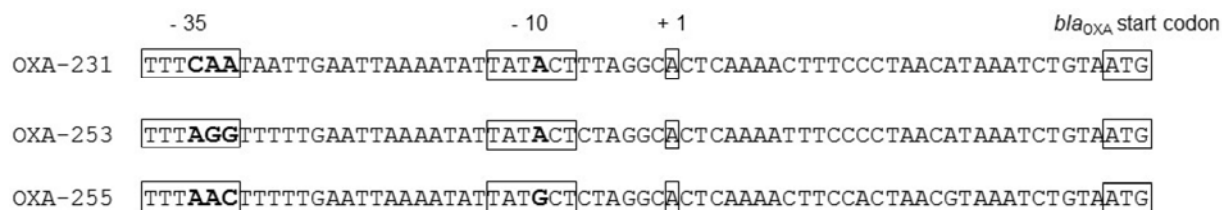


Figure 1: Alignment of bla_{OXA-143-like} predicted promoter sequences.

The start codon, the transcription initiation site, -10 and -35 boxes are highlighted with black boxes. Differences in the -10 and -35 boxes are marked in bold and larger font.

References

1. Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2121-2126. DOI: 10.1128/AAC.02413-12
2. Higgins PG, Poiriel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5035-5038. DOI: 10.1128/AAC.00856-09
3. Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, Costa SF. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:396-401. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.01.021

Please cite as: Zander E, Bonnin RA, Seifert H, Higgins PG. Characterization of blaOXA-143 variants in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter pittii*. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg22. DOI: 10.3205/14peg22, URN: urn:nbn:de:0183-14peg228
Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg22.shtml>

Projektförderung durch die PEG-Stiftung 2012

23

Prävalenz von Hepatitis E-Virus-spezifischen Antikörpern bei Kindern und bei Personen mit direktem Schweinekontakt

A. Krumbholz¹, S. Joel², A. Neubert², R. Zell², A. Sauerbrei²

¹Institut für Infektionsmedizin, Christian-Albrechts Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

²Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Universitätsklinikum Jena, Jena

In Deutschland ist ein Anstieg der akuten Hepatitis E Virus (HEV)-Infektionen zu verzeichnen. Bei Immunsupprimierten wurden chronische HEV-Infektionen und Reaktivierungen beobachtet. Ebenso kamen Übertragungen durch kontaminierte Blutprodukte zur Meldung.

Die meisten HEV-Infektionen werden im Inland erworben und stehen im Zusammenhang mit dem Genuss von ungenügend gegartem Schweinefleisch. Serologische Untersuchungen zeigen, dass ein Großteil der deutschen Hausschweine Kontakt zu HEV hat [1].

Zur Epidemiologie der HEV-Infektion bei Kindern und bei Personen mit direktem Schweinekontakt gab es bisher kaum Daten. In der von der PEG-Stiftung geförderten Studie wurden über 2357 Seren von Kindern aller Altersgruppen und wohnhaft in verschiedenen Regionen Deutschlands einbezogen. Ebenso wurden 302 Seren von Probanden mit Schweinekontakt (Exponierte) und 235 Seren von Probanden ohne Schweinekontakt (Nicht-Exponierte) untersucht. Diese wurden aktuell in Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen gesammelt.

Die Prävalenz von anti-HEV-Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen beträgt 1,7% und ist damit deutlich niedriger als bei Erwachsenen. Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Durchseuchung mit zunehmendem Alter (1,1% bei 0- bis 2-Jährigen; 3,2% bei 15- bis 17-Jährigen). Geschlechtsunterschiede bestehen nicht. Maternale IgG-Antikörper sind noch in den ersten Lebensmonaten bei Kindern nachweisbar und liegen dabei auf dem Prävalenzniveau von Frauen im gebärfähigen Alter [2].

Bei Blutspendern beträgt die HEV-Seroprävalenz 13,8%, wobei exponierte Blutspender (17,9%) im Vergleich zu nichtexponierten (8,5%) eine signifikant höhere Seroprävalenz aufweisen. Bei jüngeren Blutspendern ist dieser Effekt besonders gut nachweisbar [3].

Die Daten zeigen, dass ein hoher Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen für eine Infektion durch HEV empfänglich ist. Diese wird erst im Erwachsenenalter erworben [2]. Die direkte Exposition zum Schwein ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko für HEV verbunden [3].

Literatur

1. Krumbholz A, Joel S, Neubert A, Dremsek P, Dürrwald R, John R, Hlinak A, Walther M, Lange J, Wutzler P, Sauerbrei A, Ulrich RG, Zell R. Age-related and regional differences in the prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in pigs in Germany. *Vet Microbiol.* 2013 Dec 27;167(3-4):394-402. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.10.001
2. Krumbholz A, Neubert A, Joel S, Girschick H, Huppertz H, Kaiser P, Liese J, Streng A, Niehues T, Peters J, Sauerbrei A, Schrotten H, Tenenbaum T, Wirth S, Zell R, Sauerbrei A. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in children in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Mar;33(3):258-62. DOI: 10.1097/INF.000000000000077
3. Krumbholz A, Joel S, Dremsek P, Neubert A, John R, Dürrwald R, Walther M, Müller TH, Kühnel D, Lange J, Wutzler P, Sauerbrei A, Ulrich RG, Zell R. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany. *Med Microbiol Immunol.* 2014 Aug;203(4):273-82. DOI: 10.1007/s00430-014-0336-3

Bitte zitieren als: Krumbholz A, Joel S, Neubert A, Zell R, Sauerbrei A. Prävalenz von Hepatitis E-Virus-spezifischen Antikörpern bei Kindern und bei Personen mit direktem Schweinekontakt. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg23. DOI: 10.3205/14peg23, URN: urn:nbn:de:0183-14peg233

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg23.shtml>

Initiativen

24

GERMAP – eine Initiative von BVL, PEG und Infektiologie Freiburg

Michael Kresken^{1,2}, Heike Kaspar³, Jürgen Wallmann³, Winfried V. Kern⁴

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

³Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

⁴Zentrum für Infektiologie und Reisemedizin, Medizinische Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

Die Arbeitsgruppe GERMAP stellt regelmäßig Informationen über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin für Deutschland zur Verfügung. Die Berichte tragen dazu bei, die Risiken bestehender und potenzieller Resistenzentwicklungen zu erkennen, damit bakteriell bedingte Infektionskrankheiten auch zukünftig erfolgreich behandelt werden können. Bisher sind drei Ausgaben erschienen, GERMAP 2008 [1], GERMAP 2010 [2] und GERMAP 2012 [3]. In jeder Ausgabe werden die wichtigsten Trends dargestellt und bewertet. Zudem enthält jeder Bericht diverse Schwerpunktthemen zur Antibiotikaresistenzentwicklung und -ausbreitung.

Das Datenmaterial zur Resistenzsituation im Humanbereich stammt zum großen Teil aus den Studien der PEG, dem SARI-Projekt und dem European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, früher EARSS). Ferner werden die Resistenzdaten der nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger sowie die Daten der vom Robert Koch-Institut initiierten Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) eingebracht. ARS liefert sowohl Daten zur Resistenzsituation in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung. Die Antibiotikaverbrauchsdaten im Bereich Humanmedizin werden für den ambulanten Bereich vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) gestellt. Die wichtigste Datenquelle für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Hospitalbereich stellt inzwischen das ADKA-if-RKI-Surveillance-Projekt dar.

Die Resistenzdaten tierpathogener Bakterien basieren auf den Resultaten des nationalen Resistenzmonitorings GERM-Vet, durchgeführt seit 2001 vom BVL, sowie auf Daten regionaler Studien. Die Daten aus dem Veterinärbereich werden differenziert nach Tierarten, Produktionsstufen (-richtungen), Alter und Organsystemen dargestellt. Verlässliche Angaben zu den Abgabemengen stehen aufgrund gesetzlicher Regelungen seit 2011 zur Verfügung und wurden erstmals in GERMAP 2012 veröffentlicht [3].

Literatur

1. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; Infektiologie Freiburg. GERMAP 2008 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2008.
2. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; Infektiologie Freiburg. GERMAP 2010 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2011.
3. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2014.

Bitte zitieren als: Kresken M, Kaspar H, Wallmann J, Kern WV. GERMAP – eine Initiative von BVL, PEG und Infektiologie Freiburg. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg24.

DOI: 10.3205/14peg24, URN: urn:nbn:de:O183-14peg244

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg24.shtml>

25

Aktivitäten des Deutschen Nationalen Antibiotika-Sensitivitätskomitee (NAK), 2012–2014

Michael Kresken^{1,2}, Sören Gatermann³

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

³Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Das Deutsche Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) wurde auf Initiative der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und des Robert Koch-Instituts (RKI) im Jahr 2012 als unabhängige Arbeitsgruppe der PEG gegründet. Das NAK will die Vorschläge des EUCAST in Deutschland kommunizieren und den nationalen Bedürfnissen und Vorgaben anpassen. Organe des NAK sind das Plenum und die Lenkungsgruppe. Mitglieder des Plenums sind in Deutschland ansässige Fachgesellschaften, Institutionen oder Körperschaften mit medizinisch-mikrobiologischer oder infektiologischer Ausrichtung. Z.Zt. umfasst das Plenum Stimmberechtigte von neun Organisationen. Sechs weitere Institutionen haben einen Beobachterstatus. Das Plenum wählt die Mitglieder der Lenkungsgruppe (LG). Die LG identifiziert den Anpassungsbedarf der EUCAST-Richtlinien an nationale Bedürfnisse, entwickelt Vorschläge für diese Anpassungen und beantwortet Fragen zu diesem Themenkomplex.

Die LG hat in den ersten beiden Jahren ihrer Tätigkeit sämtliche EUCAST *Rationale Documents* gesichtet und bewertet. In der Folge hat das NAK von EUCAST abweichende Grenzwerte für Aminopenicilline ($\pm\beta$ -Laktamase-Inhibitor) und Cefuroxim i.v. für Enterobakterien festzulegen (*sensibel* jeweils $\leq 0,5$ mg/l). Sie entsprechen damit durch den bereits früher vom DIN-Normenausschuss Medizin beschlossenen Bewertungsgrenzen. Die Änderung hat zur Folge, dass auch Enterobakterien ohne einen Resistenzmechanismus (Wildtyp) als *intermediär* klassifiziert werden. Dies ist den unterschiedlichen Dosierungen der

Antibiotika in Deutschland geschuldet und weist darauf hin, dass zur Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien hohe Dosen der betreffenden Antibiotika (Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Cefuroxim) benötigt werden. Bei Cefuroxim z.B. sind dies 3x1,5 g i. v., wenn eine Infektionen durch *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* oder *Klebsiella* spp. vorliegt.

Zudem hat das NAK Grenzwerte für das Harnwegstherapeutikum Nitroxolin festgelegt. Nitroxolin wird als Alternative zur Behandlung von Harnwegsinfektionen durch multiresistente Erreger betrachtet wird. Aufgrund der Datenlage besitzen die Grenzwerte z.Zt. allerdings nur eine Gültigkeit für *E. coli* von Patienten mit unkomplizierter Zystitis. Das EUCAST Steering Committee diskutiert gegenwärtig ebenfalls über die Festlegung von Grenzwerten für Nitroxolin. Schließlich hat das NAK eine Empfehlung zum Einsatz von Fluorchinolonen bei chronisch bakterieller Prostatitis (CBP) durch *Enterococcus faecalis* verabschiedet.

Sämtliche Dokumente können kostenlos von der Website des NAK (<http://www.nak-deutschland.org/>) heruntergeladen werden. Fragen zur Thematik können an nak@p-e-g.org gesendet werden.

Bitte zitieren als: Kresken M, Gatermann S. Aktivitäten des Deutschen Nationalen Antibiotika-Sensitivitätskomitee (NAK), 2012–2014. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg25.
DOI: 10.3205/14peg25, URN: urn:nbn:de:0183-14peg258
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg25.shtml>

Sektion und Arbeitsgemeinschaften

26

Die viralen Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir und DANA hemmen die Neuraminidase von *Streptococcus pneumoniae* kompetitiv

Lilia Schumann, Elisabeth Walther, Martina Richter, Zhongli Xu, Andreas Sauerbrei, Michaela Schmidtke
Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Jena

Sekundärerkrankungen mit *Streptococcus pneumoniae* erschweren bei Kindern und Immunsupprimierten häufig den Verlauf der Influenza. Bei der Koinfektion spielt eine strukturell ähnliche Neuraminidase (NA) der Influenzaviren und Pneumokokken eine entscheidende Rolle als Virulenzfaktor. Die vorliegende Arbeit soll (a) die Wirkung der viralen Neuraminidase-Hemmer (NAH) Oseltamivir, Zanamivir und DANA auf die virale und bakterielle NA sowie (b) den Bindungsmodus der untersuchten NAH an die NA von Pneumokokken zeigen.

Um die Aktivität sowie die Empfindlichkeit der viralen und bakteriellen NA gegenüber Oseltamivir, Zanamivir und DANA zu nachzuweisen, wurden mit einem pandemischen Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1 (pH1N1) und mit Proteinpräzipitaten von Pneumokokken ein fluoreszenzbasierter (FL-basierter) NA-Hemmtest durchgeführt. Zur Bestätigung der Substanzwirkung auf die virale und die bakterielle Neuraminidase fand ein Hemmagglutinations (HA)-Hemmtest Anwendung. Um den Bindungsmodus von Oseltamivir und DANA an die bakterielle NA aufzuklären, wurden die beiden Substanzen in Enzymkinetiken mit einer rekombinanten NA aus Pneumokokken (rNanA) untersucht.

Wie erwartet, hemmten alle drei NAH die virale NA im FL-basierten NA-Hemmtest mit 50%igen Hemmkonzentrationen (IC₅₀) im nanomolaren (Oseltamivir und Zanamivir) bzw. mikromolaren (DANA) Konzentrationsbereich. Oseltamivir sowie DANA wirkten auch gegen die bakterielle NA, Zanamivir dagegen nicht. Mit dem bakteriellen Präzipitat konnte im FL-Hemmtest für Oseltamivir bzw. DANA eine IC₅₀ von 1,12 µM bzw. 9,95 µM ermittelt werden. Die Wirkung von Oseltamivir und DANA auf die bakterielle Neuraminidase ließ sich im HA-basierten Hemmtest sehr gut bestätigen. In der Enzymkinetik mit der rNanA konnte gezeigt werden, dass Oseltamivir und DANA einen kompetitiven Bindungsmodus aufweisen.

Die erzielten Ergebnissen belegen, dass Oseltamivir und DANA sowohl auf die virale als auch auf die bakterielle NA wirken, Zanamivir hingegen nur auf die virale NA. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Oseltamivir und DANA einen kompetitiven Bindungsmodus an rNanA aufweisen. Damit wurde ein weiterer Beleg für Ähnlichkeiten und Unterschiede der beiden NA erbracht.

Diese Arbeit wird gefördert vom Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Technologie aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds (2011 FGR 0137).

Bitte zitieren als: Schumann L, Walther E, Richter M, Xu Z, Sauerbrei A, Schmidtke M. Die viralen Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir und DANA hemmen die Neuraminidase von *Streptococcus pneumoniae* kompetitiv. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg26.
DOI: 10.3205/14peg26, URN: urn:nbn:de:0183-14peg266
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg26.shtml>

Oseltamivir – ein dual-wirkender Neuraminidasehemmer im Koinfektionsmodell mit Influenzaviren und Pneumokokken

Elisabeth Walther¹, Zhongli Xu¹, Andreas Sauerbrei¹, Wolfgang Pfister², Michaela Schmidtke¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Jena

²Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena

Bakterielle Sekundärinfektionen mit *Streptococcus pneumoniae* folgen häufig auf eine Influenzavirusinfektion. Sie können eine Pneumonie bis hin zur Sepsis hervorrufen und die Morbidität- und Mortalitätsrate der Influenza erhöhen. Sowohl Influenzaviren als auch Pneumokokken exprimieren strukturell-ähnliche Neuraminidasen (NA), die sich funktionell ergänzen und maßgeblich zu diesem letalen Synergismus beitragen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, das therapeutische Potenzial von Neuraminidasehemmern (NAH: Oseltamivir und Zanamivir) auf die Koinfektion von Influenzaviren und Pneumokokken *in vitro* zu vergleichen.

Zunächst wurde die NAH-Empfindlichkeit von neun Pneumokokken-Stämmen und einem pandemischem Influenza-Isolat (pH1N1) gegenüber Oseltamivir und Zanamivir untersucht. Hierzu wurden Proteinpräzipitate der Pneumokokken durch Ethanol-fällung hergestellt und in einem Fluoreszenztest deren NA-Aktivität bestimmt. Im nachfolgenden Hemmtest zeigte sich, dass Oseltamivir die Pneumokokken-NA (IC₅₀ von 1 µM) hemmen kann, während Zanamivir nicht wirkt. Diese Befunde wurden mit rekombinant-hergestellter NanA eines Pneumokokken-Stammes vom Serotyp 1 bestätigt. pH1N1 erwies sich als hochsensitiv gegenüber beiden NAH (IC₅₀ von 3 nM für Oseltamivir und 0,5 nM für Zanamivir).

Für die Untersuchungen zum Einfluss von NanA auf die Virusausbreitung wurde ein Koinfektionsmodell mit pH1N1 und rekombinanter NanA in A549-Zellen etabliert. Dazu wurden pH1N1-infizierte A549-Zellen mit und ohne rekombinanter NanA für 48 h inkubiert. Anschließend wurde der Virustiter im Überstand mittels Plaquetest sowie die Menge an viralem Nukleoprotein in den methanolfixierten Zellen immunohistochemisch bestimmt. Es zeigte sich, dass NanA den Virustiter signifikant erhöht und auch die Virusausbreitung unterstützt. Die Zugabe von Oseltamivir reduzierte den Virustiter bei Ab- und in Anwesenheit der bakteriellen NanA. Im Unterschied dazu verlor Zanamivir in Anwesenheit von NanA seine Wirkung, da die Zanamivir-resistente bakterielle NanA die Funktion der blockierten viralen NA übernahm und die Virusausbreitung weiterhin stattfinden konnte.

Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass die NA der Pneumokokken die Influenzavirusausbreitung unterstützt. NAH, die sowohl die virale als auch die bakterielle NA hemmen, könnten zur Optimierung der Influenzatherapie beitragen.

Diese Arbeit wird gefördert vom Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Technologie aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds (2011 FGR 0137).

Bitte zitieren als: Walther E, Xu Z, Sauerbrei A, Pfister W, Schmidtke M. Oseltamivir – ein dual-wirkender Neuraminidasehemmer im Koinfektionsmodell mit Influenzaviren und Pneumokokken. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg27.

DOI: 10.3205/14peg27, URN: urn:nbn:de:0183-14peg270

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg27.shtml>

The Respiratory Virus Network – an initiative to collect and provide data on respiratory virus diseases via internet

Ortwin Adams¹, Barbara Gärtner², Rolf Kaiser³, Netzwerk Respiratorische Viren

¹Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, Düsseldorf

²Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

³Institut für Virologie der Universität zu Köln

The Respiratory Network was founded in 2009 on the initiative of the section “Clinical Virology” of the “Gesellschaft für Virologie” (GfV) and is meanwhile supported by the “Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruserkrankungen” (DVV) and the “Paul Ehrlich Gesellschaft” PEG. Meanwhile more than 30 laboratories from Germany, Austria and Switzerland and Netherlands are members of the network. Using an online platform, the following data are collected: positive and negative results of respiratory virus tests, detection method, and – optionally – basic patient characteristics. Molecular techniques, e.g. multiplex PCRs such as realtime or Luminex-approaches are meanwhile state of the art. Most of the samples are nasal swabs taken with commercially available flocked swabs in transport medium (e.g. eNAT from COPAN, Brescia, Italy). Subtyping of viruses is performed in specialized centers. Most of the samples tested derived from hospitalized patients. The members have direct and real-time access to the cumulated data. The network has an internal site for the members and a freely accessible one which can be reached via <http://rvdev.medical-dpc.com/> without registration.

So far, data from more than 35,000 patients are in the database. Seasonal variations of the beginning, intensity and end of virus activities could be found not only for influenza viruses but also for viruses which are not routinely documented in other surveillance programs, like RSV, HMPV, Rhino-, Entero-, Adeno-, Parainfluenza- and Human Coronaviruses. Data from the RSV-epidemiology are of special interest for the RSV-prophylaxis with Palivizumab in preterm infants.

The Respiratory Network has proven to be a powerful tool in synergy to previously established surveillance systems of public health authorities in Germany. While the latter are focused on Germany and mainly collecting data on Influenza viruses from outpatients in Germany, the spectrum of the patients and the spectrum of viruses is broader in the Respiratory Network, most samples derive from inpatients and the data are collected also from Austria, Switzerland and The Netherlands. Electronic export functions of the database are established for the exchange with other databases. The current activity is to extend the data collection under coordination of bacterial specialists to the collection of respiratory bacteria, beginning with *Mycoplasma*

pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* and expanding to others. A similar tool for the surveillance of gastroenteric pathogens is also in preparation.

Please cite as: Adams O, Gärtner B, Kaiser R, Netzwerk Respiratorische Viren. The Respiratory Virus Network – an initiative to collect and provide data on respiratory virus diseases via internet. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg28. DOI: 10.3205/14peg28, URN: urn:nbn:de:0183-14peg284
Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg28.shtml>

29

Micafungin Twice Weekly as Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients at High Risk for Invasive Fungal Disease

A. H. G. Groll¹, K. Bochennek², A. Balan², L. Müller-Scholden², M. Becker², F. Farowski³, C. Müller⁴, T. Lehrnbecher¹

¹Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital Münster, Münster

²Pediatric Hematology and Oncology, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt

³Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne

⁴Department of Pharmacology, University of Cologne, Cologne

Current guidelines recommend antifungal prophylaxis for children at high risk for invasive fungal disease (IFD), but the use of polyenes and triazoles is limited by toxicity and drug-drug interactions. Micafungin is well tolerated, but intravenous daily dosing is the current standard. Since recent reports indicate safety and efficacy of intermittent dosing of micafungin, we analyzed the potential of antifungal prophylaxis with micafungin given at a dose between 3 and 4 mg/kg twice weekly to children at high risk for IFD, who were intolerant to or in whom polyenes and azoles were contraindicated. A total of 21 children (median age, 9 years) were included in the analysis. The median duration of severe neutropenia (absolute neutrophil count <500/ μ L) of the 87 analyzed episodes was 9 days. No significant clinical adverse event occurred, and end of treatment values of aspartate and alanine transaminase, bilirubin, alkaline phosphatase, and creatinine were not significantly increased compared to baseline. In none of the patients, proven or probable breakthrough IFD occurred, which was considerable less than in comparable historical controls (7/43), although this difference did not reach statistical significance. Overall, 26 (87%) of trough levels of micafungin were higher than 150 ng/mL, a concentration suggested to be effective for prophylaxis. Our data indicate that micafungin administered twice weekly at a dosage between 3 and 4 mg per kg body weight could be a convenient, safe and efficient alternative for antifungal prophylaxis in children at high risk for IFD.

Please cite as: Groll AHG, Bochennek K, Balan A, Müller-Scholden L, Becker M, Farowski F, Müller C, Lehrnbecher T. Micafungin Twice Weekly as Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients at High Risk for Invasive Fungal Disease. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg29.

DOI: 10.3205/14peg29, URN: urn:nbn:de:0183-14peg293

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg29.shtml>

30

Resistenzentwicklung von *Streptococcus pneumoniae* Isolaten gegenüber Doxycyclin, Erythromycin und Penicillin G in Deutschland, 2001–2010

Barbara Körber-Irrgang¹, Michael Kresken^{1,2}

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Hintergrund: *Streptococcus pneumoniae* (SPN) gilt als Haupterreger der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) [1]. Zur Therapie der CAP werden je nach Schweregrad der Erkrankung und Vorliegen von Risikofaktoren vorrangig Aminopenicilline (\pm β -Laktamase-Inhibitor) in hoher Dosierung empfohlen. Als Alternativen stehen Makrolide, Doxycyclin (DOX) und Fluorchinolone (FQ) zur Verfügung [2]. Überregionale Daten zur Resistenzentwicklung von SPN in Deutschland wurden bisher nur für invasive Isolate publiziert [3]. In der vorliegenden Studie werden die Daten der PEG-Resistenzstudien zur Antibiotika-Empfindlichkeit von SPN aus dem Zeitraum 2001–2010 zusammenfassend dargestellt.

Methoden: Das Bakterienkollektiv umfasst 1.659 Isolate von hospitalisierten Patienten aus den Jahren 2001 [n=360], 2004 [n=415], 2007 [n=406] und 2010 [n=478] und 359 Isolate, die in 2010 von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich gesammelt wurden. Der Anteil der aus Blut isolierten klinischen SPN betrug in den vier Studienjahren ca. 25%, der entsprechende Anteil bei den ambulanten SPN im Jahr 2010 0,8%. Die Bestimmung der MHK-Werte erfolgte mittels Mikrobouillonlondilution entsprechend der Norm ISO 20776-1 [4]. Zur Bewertung der Empfindlichkeit der Isolate gegenüber den Antibiotika wurden die aktuellen EUCAST-Grenzwerte verwendet [5].

Ergebnisse: Die Empfindlichkeitsraten für Erythromycin (ERY) und DOX blieben über den Untersuchungszeitraum hinweg nahezu unverändert, während für Penicillin G (PEN) ein Rückgang der Empfindlichkeit zu beobachten war (Tabelle 1). Allerdings lag der Prozentsatz von Isolaten mit PEN-Resistenz (MHK >2 mg/L) in allen Untersuchungsjahren bei <1%. Isolate mit Resistenz gegenüber Pneumokokken-wirksamen FQ (Testsubstanz Moxifloxacin, MFX) waren ebenfalls selten. Ein Unterschied in der Antibiotika-Empfindlichkeit zwischen den Isolaten, die von Patienten aus dem ambulanten und stationären Bereich im Jahr 2010 isoliert worden waren, wurde nicht beobachtet. In der Gruppe der unter 20-Jährigen fanden sich höhere Resistenzraten für PEN, ERY und DOX als bei den über 20-Jährigen (PEN 1,1% vs. 0,3%; ERY 19,9% vs. 15,2%; DOX 14,4% vs. 9,8%). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Im Untersuchungszeitraum 2001-2010 hat die Empfindlichkeit von SPN gegenüber PEN abgenommen, während der Anteil von Isolaten mit Empfindlichkeit gegenüber ERY und DOX nahezu unverändert war. Bei Kindern und Jugendlichen werden häufiger resistente SPN nachgewiesen als bei Erwachsenen.

Antibiotikum	Kategorie	2001 (H) N=360	2004 (H) N=415	2007 (H) N=406	2010 (H) N=478	2010 (A) N=359
PEN	S	91,7***	93,0	89,7	85,1***	86,4
	I	8,1***	6,7	10,1	14,2***	13,1
	R	0,3	0,2	0,2	0,6	0,6
ERY	S	83,9	80,7	84,0	82,8	85,8
	I	0,8	1,2	1,7	0,2	0
	R	15,3	18,1	14,3	16,9	14,2
DOX	S	86,9	86,0	87,2	87,7	87,5
	I	3,1*	2,2	2,2	0,8*	0,3
	R	10,0	11,8	10,6	11,5	12,3
MFX	S	98,6	98,8	99,3	98,7	100
	R	1,4	1,2	0,7	1,3	0

Unterschied 2001 vs. 2010: *P < 0,05; ***P < 0,001

S, sensibel; I, intermediär; R, resistent

H, hospitaler Versorgungsbereich; A, ambulanter Versorgungsbereich

Tabelle 1: Verhältnis der empfindlichen zu den resistenten Isolaten

Literatur

- Vila-Corcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Gomez-Bertomeu F, Raga-Luria X, Cliville-Guasch X, Arija V. Drug-resistance in Streptococcus pneumoniae isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis. 2009 Mar 25;9:36. DOI: 10.1186/1471-2334-9-36
- Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. S3-Leitlinie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 082/001. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-001l_S3_Atemwegsinfektionen_Pneumonie_2009_abgelaufen.pdf [wird derzeit überarbeitet]
- Imöhl M, et al. Streptococcus pneumoniae. In: BVL; PEG; Infektiologie Freiburg, Hrsg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2014.
- Deutsches Institut für Normung (DIN). Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme – Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO 20776-1:2006); Deutsche Fassung EN ISO 20776-1:2006. Beuth Verlag: Berlin; 2007.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters – Version 4.0. Januar 2014. Verfügbar unter: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.pdf

Bitte zitieren als: Körper-Irrgang B, Kresken M. Resistenzentwicklung von Streptococcus pneumoniae Isolaten gegenüber Doxycyclin, Erythromycin und Penicillin G in Deutschland, 2001–2010. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg30.

DOI: 10.3205/14peg30, URN: urn:nbn:de:0183-14peg307

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg30.shtml>

31

Charakterisierung der ambulant erworbenen Pneumonie durch *Hämophilus influenzae* und Ansprechen der antimikrobiellen Therapie bei Erwachsenen

Christina Forstner^{1,2}, Gernot Rhode³, Jan Rupp⁴, Hartwig Schuette⁵, Sebastian R. Ott⁶, Stefan Hage^{2,7}, Nicole Harrison¹, Heike von Baum⁸, Mathias W. Pletz², CAPNETZ Study Group

¹Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

³Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Medical Centre (MUMC+), Maastricht, the Netherlands

⁴Sektion für Molekulare und Klinische Infektiologie, Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁵Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité Berlin, Berlin Deutschland

⁶Universitätsklinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Universitätsspital (Inselspital) und Universität Bern, Bern, Schweiz

⁷Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁸Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hämophilus influenzae zählt zu den häufigsten aber auch am wenigsten beachteten Pathogenen der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP). Ziel der vorliegenden Studie war es klinische Charakteristika der CAP durch *H. influenzae* zu identifizieren und die Wirksamkeit unterschiedlicher empirische Therapieregime zu bewerten.

9348 erwachsene Patienten wurden prospektiv in das Kompetenznetzwerk für ambulant erworbene Pneumonie CAPNETZ im Zeitraum von 2002 bis 2013 eingeschlossen. Klinische Charakteristika wurden zwischen Patienten mit *H. influenzae* Monoinfektion gegenüber CAP durch einen spezifischen Pathogen oder CAP ohne Erregernachweis verglichen. Frühes Therapieansprechen definiert als klinische Stabilität am Tag 4 und klinische Heilung nach Ende der Therapie wurden ausschließlich bei Patienten mit *H. influenzae* Pneumonie analysiert.

H. influenzae wurde bei 176 von 2790 Patienten mit Nachweis eines spezifischen Erregers detektiert (6,3%). CAP durch *H. influenzae* war signifikant mit einer zugrunde liegenden chronischen Erkrankung des Respirationstrakts ($p < 0,05$), purulentem Sputum ($p < 0,001$) und mit einem Zustand nach Pneumokokkenimpfung ($p < 0,001$) assoziiert, wohingegen nicht-respiratorische Komorbiditäten ($p < 0,05$) und stationäre Behandlung ($p < 0,001$) weniger häufig waren. Die frühen klinischen Ansprechraten lagen bei 97,9% (46/47) für Fluorochinolone, 85,2% (92/108) für Beta-Laktame und 80,6% (29/36) für Makrolide. Der empirische Einsatz eines Fluorochinolons war der einzige positive Prädiktor (Odds ratio 8,846 $p = 0,036$) und Makrolid-Monotherapie der einziger negative Prädiktor (Odds ratio 0,239 $p = 0,031$) für frühes Therapieansprechen. Die Gesamtheilungsraten am Tag 14 waren hoch mit 93%.

Zusammenfassend bleibt *Hämophilus influenzae* ein häufiger Pathogen bei Patienten mit CAP mit meistens gutartigem Verlauf. Bei Vorhandensein der oberhalb erwähnten Charakteristika dürfte der empirische Einsatz eines Fluorochinolons die beste Therapieoption darstellen.

Literatur

1. Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul 7. pii: S1473-3099(14)70734-0. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70734-0

Bitte zitieren als: Forstner C, Rhode G, Rupp J, Schuette H, Ott SR, Hagem S, Harrison N, von Baum H, Pletz MW, CAPNETZ Study Group. Charakterisierung der ambulant erworbenen Pneumonie durch *Hämophilus influenzae* und Ansprechen der antimikrobiellen Therapie bei Erwachsenen. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg31.

DOI: 10.3205/14peg31, URN: urn:nbn:de:0183-14peg317

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg31.shtml>

32

Moderne Methodik für die Konzentrationsbestimmung von Antibiotika mittels Mikrodialyse in der interstitiellen Flüssigkeit von Muskeln und Unterhaut bei septischen Patienten

S. Martini¹, L. Bergmann¹, M. Adamzik¹, M. Zeitlinger²

¹Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum

²Department of Clinical Pharmacology, Medical University Vienna, Vienna

Sepsis und septischer Schock [1] sind lebensbedrohliche Krankheitsbilder deren Mortalität in den letzten Jahrzehnten nicht befriedigend reduziert werden konnten. Dies ist umso unbefriedigender, da eine Reihe von hochpotenten Antibiotika erfolgreich eingeführt wurden, und bei anderen Krankheitsbildern zufriedenstellend eingesetzt werden können.

Neben anderen Aspekten könnte die Ursache eine unzureichende Penetration des Antibiotikums vom Plasma ins Gewebe im Rahmen des septischen Geschehens sein. Ausschlaggebend für die Wirksamkeit eines Antibiotikums sind jedoch gerade die im Gewebe erreichten Konzentrationen des Antibiotikums.

Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, Konzentrationen von Breitbandantibiotika, welche im Rahmen der Sepsistherapie routinemäßig eingesetzt werden, im Blut und im Weichteilgewebe (Fett und Muskel) von septischen Patienten sequentiell zu messen. Die Messungen im Weichteilgewebe werden mit Hilfe der Mikrodialyse, einer etablierte Methode [2], [3] zur Messung der freien Anteile eines Medikaments oder Stoffwechselprodukte (Laktat, Glucose, etc.) im Gewebe erfolgen.

Die Immunantwort bei Sepsis führt zu einer Aktivierung von Abwehrzellen, was zur Freisetzung von zytotoxischen Substanzen führt. Diese wirken nicht nur antimikrobiell, sondern schädigen auch Endothelzellen. Die Endothelzellschäden bewirken u.a. Störungen der Mikrozirkulation sowie die Ausbildung eines Kapillarlecks, wodurch der Austritt intravasaler Flüssigkeit in das Interstitium bedingt wird. Dieser Flüssigkeitsverlust wird durch gesteigerte Flüssigkeitszufuhr therapiert. Massive Flüssigkeitsverschiebungen sind die Folge mit intravasalen Volumenmangel und ausgeprägtem Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe. Aufgrund des dadurch entstehenden vergrößerten Verteilungsvolumens können sowohl die Blutkonzentrationen als auch die Gewebekonzentrationen lebensnotwendiger Medikamente wie z.B. die der Antibiotika erniedrigt sein. Insbesondere die exzessive Volumentherapie in den ersten Stunden der Sepsistherapie kann diesen Effekt verstärken. Da eine inadäquate antimikrobielle Therapie bei septischen Schock die Letalität um 8% pro Stunde steigert, ist es wichtig zu wissen, ob die Gewebe- und Blutkonzentrationen der Antibiotika bei schwerer Sepsis ausreichend hoch sind. Da sich insbesondere in den ersten Tagen der schweren Sepsis die Verteilungsvolumina beim septischen Patienten stetig verändern, ist eine Verlaufbeobachtung der Gewebekonzentrationen von Antibiotika eine wichtige Information, welche die Therapie und damit das Überleben deutlich verbessern könnte. Bis dato wurden sequentielle Beobachtungen dazu noch nicht durchgeführt. Deshalb soll die folgende Null-Hypothese getestet werden:

Trotz vergrößertem Verteilungsvolumen bei schwerer Sepsis sind die Konzentrationen von Antiinfektiva bei schwerer Sepsis sowohl im Blut als auch im Gewebe nicht unterdosiert.

Dies wird aktuell im Rahmen einer Pilotstudie untersucht, bis zum aktuellen Zeitpunkt sind 7 von insgesamt 16 Patienten in unsere Studie eingeschlossen worden, im ersten Quartal des kommenden Jahres erwarten wir die Gesamtergebnisse.

Literatur

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. Chest. 2009 Nov;136(5 Suppl):e28.
2. Dimopoulou I, Nikitas N, Orfanos SE, Theodorakopoulou M, Vassiliadi D, Ilias I, Ikonomidis I, Boutati E, Maratou E, Tsangaris I, Karkouli G, Tsafo E, Diamantakis A, Kopterides P, Maniatis N, Kotanidou A, Armaganidis A, Ungerstedt U. Kinetics of adipose tissue microdialysis-derived metabolites in critically ill septic patients: associations with sepsis severity and clinical outcome. Shock. 2011 Apr;35(4):343-8. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318206aafa
3. Stjernström H, Karlsson T, Ungerstedt U, Hillered L. Chemical monitoring of intensive care patients using intravenous microdialysis. Intensive Care Med. 1993;19(7):423-8. DOI: 10.1007/BF01724886

Bitte zitieren als: Martini S, Bergmann L, Adamzik M, Zeitlinger M. Moderne Methodik für die Konzentrationsbestimmung von Antibiotika mittels Mikrodialyse in der interstitiellen Flüssigkeit von Muskeln und Unterhaut bei septischen Patienten. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg32.
DOI: 10.3205/14peg32, URN: urn:nbn:de:0183-14peg321
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg32.shtml>

Freie Beiträge

33

Die Chronik von Antibiotika und -Resistenzen dargestellt durch scientometrische Daten

Christian Brandt¹, Oliwia Makarewicz², Thomas Fischer², Claudia Stein¹, Yvonne Pfeifer³, Guido Werner³, Mathias W. Pletz¹

¹Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

²Lehrstuhl für Wirtschaftsinformatik, Friedrich Schiller University, Jena, Deutschland

³Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Robert Koch Institut, Wernigerode, Deutschland

Um die schnelle und globale Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu überwachen sind überregionale Surveillance Programme zwingend nötig. Diese Daten sind von Natur aus Zeit und Ort limitiert, basieren nur auf aggregierten Informationen der teilnehmenden Laboratorien und stehen selten als reiner Datensatz der wissenschaftlichen Gesellschaft zur Verfügung. Daher testeten wir einen alternativen Surveillance-Ansatz mittels der semantischen und scientometrischen Analyse aller verfügbaren thematisch zugehörigen PubMed Einträgen (>100.000). Für die semantische Suche wurden „Gene Ontology“ und „MeSH“ Suchbegriffe verwendet und ggf. normale Suchbegriffe für weitere Differenzierungen. Für die Datenextraktion wurde die semantische Suchmaschine „GoPubMed“ verwendet. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Markteinführung von neuen β -Laktamantibiotika und die Entstehung der jeweiligen Resistenzen wurden mit Hilfe von 22.300 Publikationen der letzten 70 Jahre untersucht. Weitere Themen wie Infektionen durch Photogene (54.000) und Antimikrobielle Resistenzen (50.000) wurden analysiert um Entwicklungen seit 1940 abschätzen zu können. Die scientometrischen Ergebnisse wurden – wenn möglich – gegen die Datenbank des EARS-Net verglichen. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Mikroorganismus, Jahr und der Markteinführung von acht wichtigen Antibiotikaklassen untersucht (ca. 37.500 Publikationen). Bedingt durch verschiedene Einflussfaktoren, wie alternative Antibiotika Verfügbarkeiten, korreliert die scientometrische Analyse nur partiell mit der Resistenzentwicklung. Allerdings liefern diese Daten eine schnelle und globale Übersicht über die aktuelle Bedeutung von spezifischen Resistenzen im Gesundheitswesen und decken dabei Zeiträume von 1940–1980 ab, als Surveillance Systeme noch nicht etabliert waren.

Bitte zitieren als: Brandt C, Makarewicz O, Fischer T, Stein C, Pfeifer Y, Werner G, Pletz MW. Die Chronik von Antibiotika und -Resistenzen dargestellt durch scientometrische Daten. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg33.
DOI: 10.3205/14peg33, URN: urn:nbn:de:0183-14peg332
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg33.shtml>

34

Long-term follow-up of patients with alveolar echinococcosis in Germany

Beate Grüner¹, Petra Kern², Benjamin Mayer², Rainer Mücke², Peter Kern¹

¹Comprehensive Infectious Diseases Center Ulm, Ulm University, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ulm

²Department of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm University, Ulm

From 1992 to 2011, 312 patients with alveolar echinococcosis (AE) were diagnosed and treated at the specialized outpatient clinic of the Ulm University. Demographic and clinical data were assessed and updated from the patients' first visits until December 2012 (end of follow-up). At that time, 232 patients (74.4%) were alive, 39 (12.5%) had died, and 41 (13.1%) were lost to follow-up. Patients were treated either by surgery with subsequent benzimidazole prophylaxis for at least 2 years (n=133), or continuous benzimidazole treatment in case of inoperability (n=157). At first diagnosis, 17 patients had inactive lesions (possible cases; Brunetti et al. [1]); 2 of them converted to an active stage 2.3 and 5.3 years after diagnosis.

Imaging and treatment schemes changed during the 20 years of observation. AE was diagnosed more often by chance in patients from 2000 onwards (48.0%) than before 2000 (28.7%). Since 2000, the disease was detected more frequently with lesions at PNM stages I and II (27.0% vs. 15.8%) according to WHO classification (Kern et al. [2]); as a consequence, radical resections were feasible in more patients (57.7% vs. 20.0%). Overall, surgical resections were less frequent since 2000 (38.2% vs. 50.5%) as were modifications of the medical treatment (29.7% vs. 59.6%) during follow-up.

Since 1993, PET-CT-scans with ¹⁸F-FDG were used routinely to visualize larval activity at time of diagnosis. For follow-up, the rationale for performing a PET-CT every other year was to monitor the effect of continuous benzimidazole treatment, as well as to detect relapses after surgery. At the end of follow-up, medical treatment had been interrupted for 25.3% of the patients, as warranted by a lack of ¹⁸F-FDG uptake in the liver at two consecutive scans, normal levels of inflammation parameters, and other criteria (see WHO treatment recommendations, Brunetti et al. [1]). Benzimidazole interruption was possible for 46.6% of the patients with surgery and 10.8% of the patients with medical treatment alone. Of 56 patients with R0 resection, 42 (75%) had stopped medical treatment.

At their last visit, the disease status of 73.1% of the patients was judged as stable, in 5.1% as progressive while under medical treatment. AE was considered as being cured in 15.7% of the patients (treatment interrupted). The 5- and 10-years' survival rates in this cohort were 96.8% and 90.5%.

Data analysis of two decades' experience in the management of AE showed that best care can be provided to the patients when they present at an early stage of the disease. Staging is the prerequisite for a structured therapeutic approach. As the disease is rare, expertise is best acquired in a single specialized institution; a benefit for the patients results from strict adherence to the WHO treatment recommendations.

References

1. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010 Apr;114(1):1-16. DOI: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001
2. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol Int.* 2006;55 Suppl:S283-7. DOI: 10.1016/j.parint.2005.11.041

Please cite as: Grüner B, Kern P, Mayer B, Muche R, Kern P. Long-term follow-up of patients with alveolar echinococcosis in Germany. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg34.

DOI: 10.3205/14peg34, URN: urn:nbn:de:0183-14peg341

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg34.shtml>

35

Comparison between bacterial proof in sonication fluid and periprosthetic membranes in prosthetic hip and knee joint infection

Gunnar T. R. Hischebeth¹, Ernst Molitor¹, Dieter C. Wirtz², Achim Hoerauf¹, Sascha Gravius², Isabelle Bekeredian-Ding³

¹Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

²Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

³Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Surgeries of the large joints, especially those of knee and hip joints with prosthetic replacements are among the most successful operations worldwide. Approximately 370,000 hip and knee joints are replaced in Germany per year (DRG Statistik 2012, Statistisches Bundesamt). One of the major complications in prosthetic joint surgery is septic loosening, e.g. infection of the replaced joint. Prosthetic joint infections lead to difficult, cost intensive treatment [1], functional deficits and long lasting hospitalization. Due to the demographic change the numbers of prosthetic joint arthroplasties will increase in the next decades and this will almost unavoidably be accompanied by an increase in the number of prosthetic joint infections.

In cases of suspected prosthetic joint infection microbiological and pathological diagnoses are the mainstay for treatment decisions. To date, the histopathological examination of periprosthetic membranes according to consensus classification of Morawietz and Krenn [2] is an important tool for the diagnosis of infections in joint replacements. Special emphasis is given to the occurrence of type 2 membranes that are typically seen in prosthetic joint infections and to type 3 membranes that combine the features of both wear particles and infection. Recently, sonication was implemented as a new diagnostic microbiological method in prosthetic joint infection. In periprosthetic knee and hip infection it was shown that sonication has a higher sensitivity than tissue cultures (78.5% versus 60.8%) [3].

In this study we evaluated the concordance between detection of bacteria in sonication fluid and the appearance of histological periprosthetic membranes type 2 and type 3 in 79 explanted prosthetic joint devices (47 prosthetic hip joints and 32 prosthetic knee joints). The foreign bodies were explanted due to aseptic loosening or suspicion of prosthetic joint infection. In 41 out of 79 prosthetic hip and knee joints proof of bacterial infection was achieved by sonication. 46 cases showed histopathological periprosthetic membranes classified as type 2 or type 3 membrane indicating an inflammatory process. Fisher's exact testing showed that the correlation of positive bacterial culture following sonication and appearance of type 2 or type 3 membrane is statistically highly significant (p-value 0.0001).

In septic prosthetic joint surgery any proof of bacterial growth is a useful clue for the definition of the subsequent antibiotic and surgical treatment regime. With the implementation of sonication in foreign body associated infections we have gained an additional invaluable method that complements the histopathological examination of periprosthetic membranes. Additionally, our results show that there is a close correlation between these two methods in the verification of prosthetic joint infections.

References

1. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012 Sep;27(8 Suppl):61-5.e1. DOI: 10.1016/j.arth.2012.02.022
2. Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J, Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rütther W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol*. 2006 Jun;59(6):591-7. DOI: 10.1136/jcp.2005.027458
3. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007 Aug;357(7):654-63. DOI: 10.1056/NEJMoa061588

Please cite as: Hischebeth GTR, Molitor E, Wirtz DC, Hoerauf A, Gravius S, Bekeredjian-Ding I. Comparison between bacterial proof in sonication fluid and periprosthetic membranes in prosthetic hip and knee joint infection. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg35.

DOI: 10.3205/14peg35, URN: urn:nbn:de:0183-14peg354

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg35.shtml>

36

Nitroxolin blockiert die Bildung infektiöser Harnsteine durch verschiedene Mechanismen: Eine Alternative zur Behandlung mit Acetohydroxamsäure?

T. Jonczyk, A. Sobke, S. Sachse, W. Pfister

Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena

Das Anliegen der Studie war, den Gebrauch von Nitroxolin (NIT) in der Prophylaxe des infektiösen Harnsteinleidens zu überprüfen. Das einzige evidenzbasierte Medikament zur Behandlung dieser Erkrankung ist Acetohydroxamsäure (AHA). Es sollte getestet werden, ob NIT neben seiner antibiotischen Wirksamkeit einen Einfluss auf die Urease-Aktivität besitzt.

Methode: Es wurde eine Über-Nacht-Kultur von *P. mirabilis*, *P. vulgaris* oder *P. rettgeri* in TSB und 12 g/l Urea angelegt. Nach Zentrifugation wurden die Bakterien im gleichen Volumen künstlichen Urins mit oder ohne NIT und zusätzlichem Überschuss an Fe^{2+} oder Ni^{2+} resuspendiert. In festgelegten Intervallen wurde Überstand zur pH-Messung entnommen und Präzipitat per Zentrifugation gewonnen. Ammoniak wurde mittels Indophenol-Reaktion im Überstand gemessen und das Präzipitat mit AlizarinrotS-Färbung dargestellt.

Außerdem wurde ein Biofilm in TSB mit oder ohne Urea gezogen und anschließend in Urin mit NIT bzw. AHA in verschiedenen Konzentrationen gebracht. Der Biofilm wurde entweder mit Kristallviolett oder AlizarinrotS gefärbt, um die Bakterien oder das enthaltene Präzipitat zu zeigen. Bakterien-Adhärenz und Präzipitat-Bildung wurden außerdem mikroskopisch nach 24 stündiger Inkubation in Urin mit und ohne NIT oder AHA beobachtet.

Eine mögliche Interferenz von NIT mit der Enzyminduktion wurde mit Hilfe einer β -Galactosidase-Assays in *E. coli* überprüft. Die Transkription wurde mit Rifampicin verhindert und anschließend die Menge durch Translation entstandener aktiver Galactosidase in An- oder Abwesenheit von NIT gemessen.

Ergebnisse: Der durch Urease verursachte pH-Anstieg konnte in Anwesenheit von NIT durch Ni^{2+} -Chelierung verhindert werden. Begleitend zeigte sich eine verminderte Ammoniak- und Präzipitat-Konzentration in den Proben. Ein erneuter pH-Anstieg konnte durch Zufügen eines Überschusses an Ni^{2+} erzeugt werden, währenddessen Fe^{2+} keinen Effekt hatte.

Auch im Biofilm inhibierte NIT die Stein-Bildung schon bei Konzentrationen von 1 μM und reduzierte die Bakterien-Quantität. AHA reduzierte die Stein-Bildung erst ab 1 mM und hatte keinen Effekt auf die Bakterien-Anzahl.

Im β -Galactosidase-Assay konnte in Anwesenheit von nur 40 μM eine vollständige Inhibition der Translation gezeigt werden.

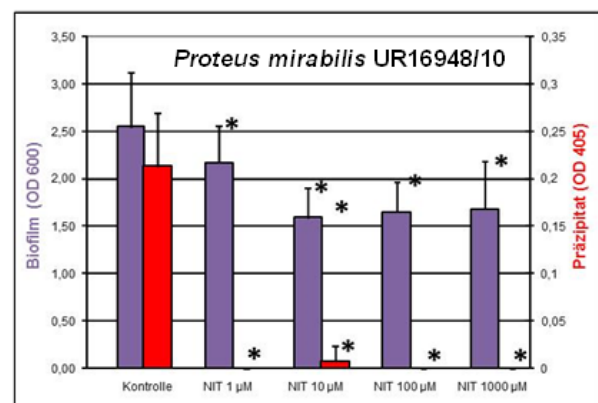
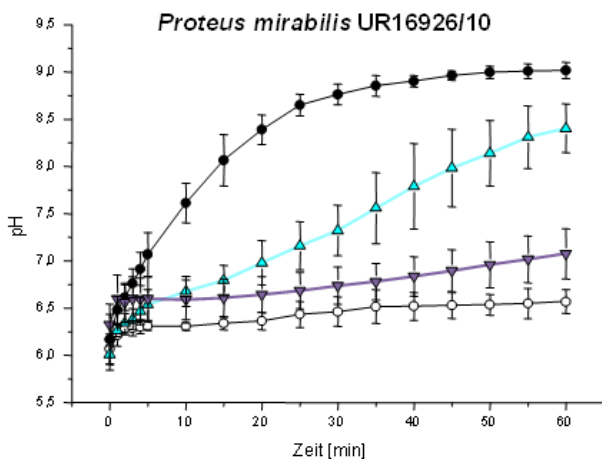


Abbildung 1

Schlussfolgerung: NIT ist in vitro effektiver als AHA in der Inhibition der infektiösen Harnsteinbildung. Klinische Studien sollten folgen.

Bitte zitieren als: Jonczyk T, Sobke A, Sachse S, Pfister W. Nitroxolin blockiert die Bildung infektiöser Harnsteine durch verschiedene Mechanismen: Eine Alternative zur Behandlung mit Acetohydroxamsäure?. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg36.
DOI: 10.3205/14peg36, URN: urn:nbn:de:0183-14peg362
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg36.shtml>

37

New drugs for bad bugs: Bioaktive Überstände von im Boden lebenden Bakterien gegen die Biofilme von humanpathogenen Bakterien

Mareike Klinger^{1,2}, Oliwia Makarewicz^{1,2}, Mathias W. Pletz^{1,2}

¹Universitätsklinikum Jena, CSCC-Center for Sepsis Control and Care, Jena

²Universitätsklinikum Jena, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena

Ziele: Viele natürliche Metabolite weisen antimikrobielle Aktivitäten auf und sind daher interessante Kandidaten für die Entwicklung neuer antimikrobieller Arzneimittel. Darüber hinaus wurden in der Literatur schon einige Metabolite von marinen Bacillen beschrieben, die die Bildung von Biofilmen hemmen. Wir untersuchen die antimikrobiellen und anti-Biofilm Aktivitäten von Naturstoffen aus im Boden lebenden Gram-positiven Bakterien, die bekannter dafür sind, Substanzen gegen phytopathogenen Mikroorganismen, Pilze und Insekten zu produzieren. Für die Testung der Exsudate wurden typische humanpathogene Bakterien-Spezies ausgewählt, die die Mehrheit der multi-resistenten Erreger in der klinischen Praxis repräsentieren.

Methoden: Gesamtexsudate (Überstände) von 10 Gram-positiven Stämmen (*B. amyloliquefaciens* n=5, *P. polymyxa* n=3, *B. licheniformis* n=1, *B. pumilus* n=1) wurden für Disc-Diffusion-Tests sowie für die Behandlung von Biofilmen der folgenden humanpathogenen Indikatorstämme verwendet: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. aureus* mit und ohne Methicillin-Resistenz, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium* mit und ohne Vancomycin-Resistenz. Eine analytische HPLC gekoppelt mit der Massenspektrometrie (HPLC-MS) wurde zur Analyse der Verbindungen in den Überständen durchgeführt.

Ergebnisse: Alle getesteten Exsudate zeigten in den Disc-Diffusion-Tests antimikrobielle Aktivitäten gegen mindestens einen humanpathogenen Indikatorstamm. Jedoch nur drei Exsudate zeigten eine antimikrobielle Aktivität gegen bestehende Biofilme von *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. HPLC-Daten wiesen einige Lipopeptide, Polyketide sowie kleine Peptide auf, die den getesteten Exsudaten diese antimikrobielle Aktivität verleihen könnten.

Fazit: Im Boden lebende Mikroorganismen produzieren eine Vielzahl von antibiotischen Substanzen, die eine Aktivität im Bereich der Destabilisierung und Beseitigung von Biofilmen aufweisen. Da diese Gram-positiven Stämme für den Menschen harmlos sind, gibt es eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass die bioaktiven Wirkstoffe in den Überständen ebenfalls untoxisch sind und somit für die medizinisch-therapeutische Behandlung des Menschen eingesetzt werden könnten. Im nächsten Schritt werden wir uns auf die Reinigung sowie auf die Strukturanalyse dieser Metabolite konzentrieren.

Bitte zitieren als: Klinger M, Makarewicz O, Pletz MW. New drugs for bad bugs: Bioaktive Überstände von im Boden lebenden Bakterien gegen die Biofilme von humanpathogenen Bakterien. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg37.
DOI: 10.3205/14peg37, URN: urn:nbn:de:0183-14peg375
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg37.shtml>

38

Empfindlichkeit von Gram-negativen und -positiven Harnwegserregern gegenüber Nitroxolin und Nitrofurantoin

Barbara Körber-Irrgang¹, Michael Kresken^{1,2}

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Hintergrund: Nitroxolin (NTX) ist ein Hydroxychinolin-Derivat (5-Nitro-8-Hydroxychinolin), das zur Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfektionen (HWI) verwendet wird. NTX ist antibakteriell wirksam gegen Gram-positive und Gram-negative Erreger von HWI. Sein Wirkmechanismus basiert auf der Chelatbildung mit zweiwertigen Kationen [1]. Ziel der Studie war die Bestimmung der In-vitro-Aktivität von NTX im Vergleich zu Nitrofurantoin (NIT) gegenüber uropathogenen Enterobacteriaceae und Staphylokokken.

Methoden: Die Bestimmung der MHK erfolgte mittels Mikrobouillondilution gemäß der Norm ISO 20776-1 [2]. Das Bakterienkollektiv umfasste 710 Bakterienstämme, einschließlich multiresistenter Erreger: 499 *Escherichia coli* (ECO), 101 *Proteus mirabilis* (PMI), 30 *Klebsiella pneumoniae* (KPN), 30 *Morganella morganii* (MMO), 20 *P. vulgaris* (PVU), und 30 *Staphylococcus saprophyticus* (SSA). Zur Bewertung der Empfindlichkeit von ECO gegenüber NTX wurden die Grenzwerte des Deutschen Nationalen Antibiotika Komitees (NAK) (≤ 16 mg/l [empfindlich] und > 16 mg/l [resistent]) verwendet. Für NIT kamen die EUCAST Grenzwerte zur Anwendung. Außerdem wurde der Einfluss des pH (5,5, 7,4 und 8,0) auf die In-vitro-Aktivität der beiden Antibiotika, sowohl mittels MHK-Bestimmung an 27 Stämmen als auch mittels Absterbekinetik an zwei Stämmen (ECO, PMI), untersucht.

Ergebnisse: Die MHK_{50/90}-Werte (mg/l) für ECO, PMI, KPN, MMO, PVU und SSA waren wie folgt: NTX - 2/4, 8/8, 4/8, 4/8, 4/4 bzw. 8/8; NIT - $\leq 16/32$, 128/128, 64/128, 32/32, 64/64 bzw. $\leq 16/\leq 16$. Die höchsten MHK-Werte betragen 8 mg/l (NTX) bzw. ≥ 512 mg/l (NIT). Alle ECO Isolate, inkl. der multiresistenten Stämme, wurden als NTX-sensibel bewertet, während sich 4 Stämme als NIT-resistent erwiesen. NTX zeigte im sauren Milieu eine höhere und im alkalischen Milieu eine geringfügig verminderte Aktivität im Vergleich zur Wirkung bei pH 7,4. Die größten Unterschiede in der Aktivität waren bei den PMI und

Staphylokokken zu beobachten (Tabelle 1). NIT zeigte ebenfalls höhere Aktivität bei pH 5,5. In den Absterbekinetiken mit NTX zeigte sich nach 24 h fast immer ein bakteriostatischer Effekt. Bei pH 5,5 wurde mit Konzentrationen \geq der 8-fachen MHK gegenüber dem PMI Stamm ein bakterizider Effekt erzielt (Tabelle 2).

Spezies (n)	pH 5,5		pH 7,4		pH 8,0	
	NTX	NIT	NTX	NIT	NTX	NIT
<i>E. coli</i> (9)	0,5 – 4 (2)*	≤ 16 – 128 (16)	2 – 8 (2)	≤ 16 – 256 (16)	2 – 8 (4)	≤ 16 – 256 (32)
<i>K. pneumoniae</i> (9)	2 – 32 (4)	≤ 16 – ≥ 512 (64)	2 – 32 (8)	≤ 16 – ≥ 512 (64)	2 – 32 (8)	32 – ≥ 512 (64)
<i>K. oxytoca</i> (1)	4	32	8	32	16	64
<i>P. mirabilis</i> (3)	0,25 – 0,5	32 – 64	8	128	8 – 16	256
<i>S. aureus</i> (2)	0,5 – 2	≤ 16	2 – 8	≤ 16	8	32
<i>S. saprophyticus</i> (3)	1 – 4	≤ 16	8 – 16	≤ 16	16 – 32	≤ 16

*Median der MHK-Werte

Tabelle 1: MHK-Werte von NTX und NIT bei pH 5,5, 7,4 und 8,9 (mg/l)

Konzentrationsbereich von NTX (mg/l)*	ECO 1135121		PMI 1057	
	pH 5,5 ^{a)}	pH 7,4 ^{a)}	pH 5,5 ^{b)}	pH 7,4 ^{b)}
0,25	n.g.	n.g.	4,07	n.g.
0,5	3,33	n.g.	3,61	n.g.
1	2,56	3,70	1,46	n.g.
2	0,92	1,90	0,46	n.g.
4	0,60	1,30	-2,05	3,45
8	0,19	0,47	-3,34	2,03
16	-0,17	0,19	-3,58	0,91
32	n.g.	-0,39	-4,29	-0,99
64	n.g.	n.g.	-4,29	-2,93

^{a)}MHK-Werte bei pH 5,5 und 7,4 betragen 2 mg/l bzw. 4 mg/l.

^{b)}MHK-Werte bei pH 5,5 und 7,4 betragen 1 mg/l bzw. 16 mg/l.

*Der Konzentrationsbereich umfasste die 0,25-fache MHK bis zur mindestens 4-fachen MHK.

n.g., nicht getestet

Tabelle 2: Absterbeverhalten von zwei Bakterienstämmen in Anwesenheit von NTX bei pH 5,5 und 7,4; Veränderung der Lebendzellzahl (\log_{10} Diff KBE/ml) im Vergleich zum Inokulum (ca. 5×10^5 KBE/ml) nach 24 h

Schlussfolgerung: NTX zeigte gegenüber den getesteten Bakterienspezies nahezu identische In-vitro-Aktivität, die bis zu 64-mal höher war als die von NIT. Alle ECO-Isolate waren NTX-sensibel. Die höchste Aktivität besitzt NTX im sauren Milieu. Hierbei zeigte NTX eine bakteriostatische Aktivität gegenüber dem ECO Teststamm und bakterizide Aktivität gegenüber dem PMI Stamm.

Literatur

1. Pelletier C, Prognon P, Bourlioux P. Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroxoline against Escherichia coli strains. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Mar;39(3):707-13. DOI: 10.1128/AAC.39.3.707
2. Deutsches Institut für Normung (DIN). Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme – Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO 20776-1:2006); Deutsche Fassung EN ISO 20776-1:2006. Beuth Verlag: Berlin; 2007

Bitte zitieren als: Körper-Irrgang B, Kresken M. Empfindlichkeit von Gram-negativen und -positiven Harnwegserregern gegenüber Nitroxolin und Nitrofurantoin. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg38. DOI: 10.3205/14peg38, URN: urn:nbn:de:0183-14peg389

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg38.shtml>

Fitness und Capsular switch von Pneumokokkenisolaten aus Deutschland

Marie Lucas¹, Leonie Herrmann², John Paul Fobiwe¹, Oliwia Makarewicz¹, Mark van der Linden³, Jörn Kalinowski², Andreas Albersmeier², Christian Rückert², Mathias W. Pletz¹

¹Universitätsklinikum Jena, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena

²Universität Bielefeld, Centrum für Biotechnologie, Bielefeld

³Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Nationales Referenzzentrum für Streptokokken, Aachen

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind die häufigsten Erreger für ambulant erworbene Pneumonien und können auch Meningitis und Sepsis hervorrufen. Invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPE) betreffen besonders Säuglinge, Kleinkinder und ältere Menschen und weisen eine hohe Letalität (10%) auf. Der wichtigste Virulenzfaktor bei IPE ist die Polysaccharidkapsel, wobei 94 verschiedene Kapseltypen/Serotypen (ST) bekannt sind. Neben der antibiotischen Behandlung sind verschiedene Impfungen möglich. Seit Einführung der 7-valenten Konjugatimpfung (PCV7) für Kinder im Juli 2006 verzeichnet man einen starken Rückgang von IPE was auf einer drastischen Reduktion der IPE durch Vakzineserotypen (VST) beruht. Gleichzeitig steigt jedoch die Zahl der IPE durch Nicht-VST [1]. Dieses Serotypen-*Replacement* kann sowohl durch die Selektion neuer Klone vom Nicht-VST als auch durch einen Austausch des Kapselgenclusters vom VST zum Nicht-VST der derzeit zirkulierenden Klone erklärt werden (*capsular switch*).

Um zu prüfen, ob die Zunahme einzelner Nicht-VST durch ihre Fitness erklärt werden könnte, untersuchten wir die Wachstumseigenschaften von 188 deutschen Isolaten der ST 6B, 14, 3, 19A, 15B und 15C *in vitro*. Wir konnten zeigen, dass die vor Einführung der PCV7 erfolgreichsten ST 6B und 14 (in PCV7 erfasst) höchste Wachstumsraten aufwiesen. Demnach wurden diese durch die PCV7 verdrängt und es entstand eine ökologische Nische, die durch Nicht-VST mit ähnlich hohen Wachstumsraten besetzt wurde.

Die genetische Variante MLST 199 tritt nach Einführung der PCV7 mit auffällig vielen ST auf (besonders mit ST 19A, 15C, 15B und 15A) [2]. Hierbei könnte es sich um *capsular switches* handeln. Um dies zu belegen, haben wir die Genome von 39 deutschen Isolaten mit MLST 199 der ST 19A, 15B und 15C mittels Illumina Technik sequenziert und mit einander verglichen. Hierbei konnte für ein Isolat des ST 15B gezeigt werden, dass es mit den Isolaten des ST 19A sehr stark verwandt ist und lediglich des *cps* Cluster, welches für die Synthese der Kapselpolysaccharide kodiert, ausgetauscht wurde. Damit scheint der *capsular switch* von ST 19A zu 15B möglich zu sein. Da der ST 15B im Gegensatz zu 19A nicht in der seit Ende 2009 in Deutschland verfügbaren 13-valenten PCV enthalten ist, könnte dieser einer der neuen *Replacement*-Klone werden. Hierfür gibt es bereits deutliche Hinweise; so hat der Anteil an IPE durch ST 15B, besonders bei Kindern unter 16 Jahren, in Deutschland stark zugenommen. ST 15B sollte daher unbedingt in zukünftige Impfungen integriert werden.

Literatur

1. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32-41. DOI: 10.1086/648593
2. Thomas JC, Figueira M, Fennie KP, Laufer AS, Kong Y, Pichichero ME, et al. *Streptococcus pneumoniae* Clonal Complex 199: Genetic Diversity and Tissue-Specific Virulence. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e18649. DOI: 10.1371/journal.pone.0018649

Bitte zitieren als: Lucas M, Herrmann L, Fobiwe JP, Makarewicz O, van der Linden M, Kalinowski J, Albersmeier A, Rückert C, Pletz MW. Fitness und Capsular switch von Pneumokokkenisolaten aus Deutschland. In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg39.

DOI: 10.3205/14peg39, URN: urn:nbn:de:0183-14peg390

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg39.shtml>

Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* mit OXA-72 Carbapenemase und extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) CTX-M-2-like (KluA)

Y. Pfeifer¹, G. Werner¹, K.-P. Hunfeld², D. Maneg², S. Borgmann³, W. Blobner³, P. G. Higgins⁴

¹Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

²Krankenhaus Nordwest, Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie & Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main

³Klinikum Ingolstadt, Klinische Infektiologie und Hygiene, Ingolstadt

⁴University of Cologne, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Köln

Das vermehrte Auftreten multiresistenter *Acinetobacter baumannii*-Isolate in deutschen Krankenhäusern ist besorgniserregend, da im Falle einer Infektion oft keine Antibiotika mehr zur Verfügung stehen. Die Ursache der Carbapenemresistenz multiresistenter *A. baumannii* ist die Bildung von Carbapenemasen, z.B. OXA, IMP, VIM oder NDM. Diese Studie untersucht die Mechanismen der β -Laktamresistenz dreier multiresistenter *A. baumannii*-Isolate.

Die Isolate 1 & 2 stammen von einem Patienten eines Krankenhauses in Hessen (isoliert Juli 2012), während Isolat 3 von einem Patienten stammte, der in einem bayerischen Krankenhaus behandelt worden war (September 2013). Beide Patienten waren zuvor in Russland hospitalisiert worden. Die drei Isolate wurden auf ihre antimikrobielle Empfindlichkeit sowie das Vorhandensein von β -Laktamase Genen getestet. Die Verwandtschaftsanalyse der Isolate erfolgte durch *ApaI*-Makrorestriktion und Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) sowie rep-PCR (Diversilab). Die Plasmide wurden mittels S1-PFGE und Konjugationsanalysen untersucht.

Alle drei Isolate waren gegen β -Laktam-Antibiotika, einschließlich der Cephalosporine und Carbapeneme, sowie gegen Aminoglykoside und Fluorochinolone, resistent, nicht aber gegen Colistin.

Alle drei Isolate waren positiv für das Gen der Carbapenemase OXA-72 die Isolate 1 und 3 waren zudem in der PCR positiv für das ESBL-Gen *bla*_{CTX-M-2-like}, welches in der Sequenzanalyse als *kluA-1* Gen identifiziert wurde. Das *kluA* Gen wurde ursprünglich im Chromosom von *Kluyvera ascorbata* gefunden und unterscheidet sich von *bla*_{CTX-M-2} durch zwei Aminosäure-Substitutionen (V251I und I279V). Allerdings war den hier nachgewiesenen *kluA* Genen die *bla*_{CTX-M}-typische Insertionssequenz *ISEcp1* vorgelegt.

Die Diversilab-Typisierung ergab, dass die zwei *kluA*-positiven *A. baumannii*-Isolate der internationalen klonalen Linie 6 (IC6) zugeordnet werden können. Beide Isolate wiesen außerdem ein Plasmid von ca. 30 kb Größe auf. Da das *kluA*-Gen im Konjugationsexperiment nicht transferiert werden konnte und die Hybridisierung der Plasmids-DNA mit einer *kluA*-Sonde negativ war, ist zu vermuten, dass das *kluA*-Gen in das Chromosom integriert ist.

Im Gegensatz zu Enterobacteriaceae werden *bla*_{CTX-M-like} Gene in *A. baumannii* sehr selten gefunden. Das zusätzliche Vorhandensein des *kluA*-Gens scheint in unseren Isolaten für die Resistenz gegen Cephalosporine aber nicht erforderlich zu sein zu sein, weil beide ohnehin die Carbapenemase OXA-72 bilden. Es besteht aber die Gefahr einer unbemerkten Verbreitung, da *bla*_{CTX-M-like} Gene nur per PCR detektierbar sind und deren Vorhandensein deshalb leicht übersehen werden kann.

Bitte zitieren als: Pfeifer Y, Werner G, Hunfeld KP, Maneg D, Borgmann S, Blobner W, Higgins PG. Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii mit OXA-72 Carbapenemase und extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) CTX-M-2-like (KluA). In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg40.

DOI: 10.3205/14peg40, URN: urn:nbn:de:0183-14peg404

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg40.shtml>

41

Untersuchungen zur Resistenz von Erregern bei Harnwegsinfektionen stationärer Patienten gegenüber Nitroxolin

Wolfgang Pfister¹, Astrid Sobke¹, Theresa Jonczyk¹, Thomas Werner², Michael Baier¹, Reinhard Fünfstück²

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena

²Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar gGmbH, Klinik für Innere Medizin I, Weimar

Nitroxolin (5-nitro-8-hydroxy-chinolin ist eine antimikrobiell wirksame Substanz, die zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen genutzt wird [1]. Mittels Mikrobouillondilutionstest (Micronaut-S, Merlin), wurde die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Nitroxolin gegenüber 481 Stämmen gramnegativer und 135 Stämmen grampositiver Erreger von Harnwegsinfektionen stationärer Patienten ermittelt (Tabelle 1). Unter den 616 Patienten befanden sich 155 Patienten mit einem Diabetes mellitus. Der Zweck der Untersuchung bestand darin, Daten für einen NAK- bzw. EUCAST-Antrag zur Festlegung von Grenzwerten bereit zu stellen.

Gramnegative Spezies	Zahl
Escherichia coli	331
Klebsiella spp.	63
Enterobacter spp.	31
andere Enterobakterien	22
Pseudomonas aeruginosa	34
Grampositive Spezies	Zahl
Enterococcus faecalis	81
Staphylococcus aureus	54

Tabelle 1: Art und Zahl der getesteten Stämme

Ergebnisse: Abbildung 1 und Abbildung 2

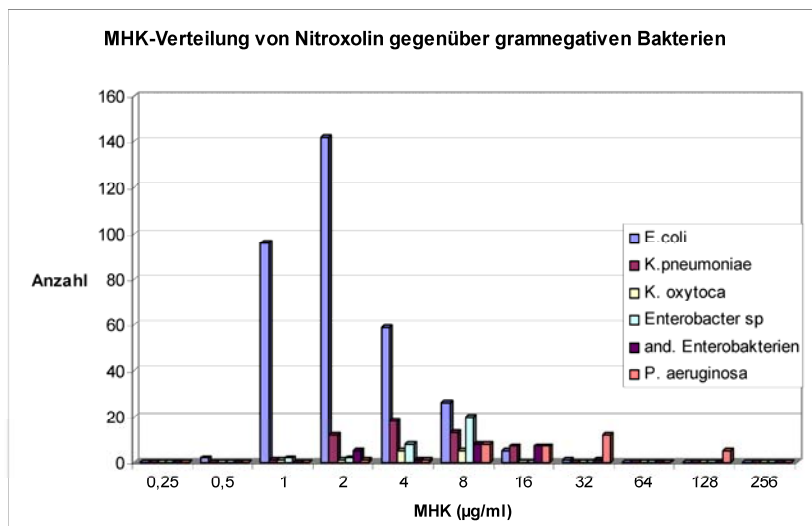


Abbildung 1

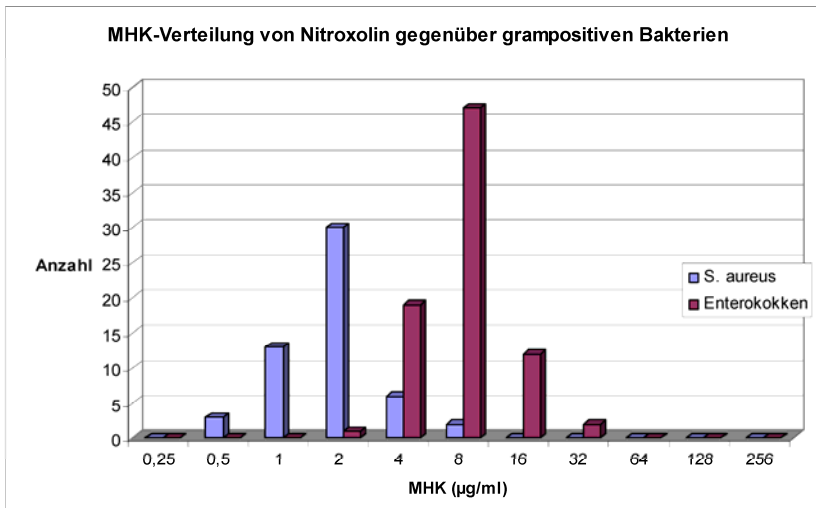


Abbildung 2

Diskussion: Die MHK-Werte zeigen bei den getesteten Stämmen eine modale Verteilung mit klaren Spitzenwerten, die bei *E. coli* mit 2, bei *Klebsiella* spp. mit 4, bei *Enterobacter* spp. mit 8, bei *S. aureus* mit 2 und bei Enterokokken mit 8 µg/ml gefunden wurden. Lediglich bei der Testung der *P. aeruginosa*-Stämme ergaben sich höhere MHK-Werte (Range von 2–128 µg/ml).

Die Ergebnisse zeigen, dass aus mikrobiologischer Sicht Nitroxolin für die Behandlung von Harnwegsinfektionen, die nicht durch *P. aeruginosa* verursacht worden sind, geeignet erscheint.

Literatur

1. Bergogne-Berezin E, Berthelot G, Muller-Serieys C. Actualite de la nitroxoline [Present status of nitroxoline]. *Pathol Biol (Paris)*. 1987 Jun;35(5 Pt 2):873-8.

Bitte zitieren als: Pfister W, Sobke A, Jonczyk T, Werner T, Baier M, Fünfstück R. Untersuchungen zur Resistenz von Erregern bei Harnwegsinfektionen stationärer Patienten gegenüber Nitroxolin. In: *Infektiologie Update 2014*. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg41. DOI: 10.3205/14peg41, URN: urn:nbn:de:0183-14peg416

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg41.shtml>

42

Neue Wirkstoffe gegen die Biofilmbildung von *Streptococcus pneumoniae*

Martina Richter¹, Elisabeth Walther¹, Svetlana Savina², Vadim A. Makarov², Sandor Nietzsche³, Andreas Sauerbrei¹, Michaela Schmidtke¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Jena

²Russian Academy of Science, A. N. Bach Institute of Biochemistry, Moscow, Russia

³Universitätsklinikum Jena, Elektronenmikroskopisches Zentrum, Jena

Streptococcus pneumoniae ist der häufigste Erreger der schwer verlaufenden bakteriellen Pneumonie und Sepsis. Es wurde beschrieben, dass die von den Pneumokokken produzierten Neuraminidasen (NA) von besonderer Bedeutung für deren Kolonisation und Biofilmbildung sind. Als Virulenzfaktoren stellen die NA ein vielversprechendes therapeutisches Target für neue Wirkstoffe dar.

In der vorliegenden Studie sollte die Empfindlichkeit der NA des Pneumokokken-Stammes DSM20566 (Serotyp 1) auf die aus der Influenzavirus-Therapie bekannten NA-Hemmer (NAH; Oseltamivir, Zanamivir) und auf drei neue potenzielle NAH (G3, B2, 258) mithilfe eines neu etablierten Hämagglutinations (HA)-Hemmtestes untersucht werden. Anschließend wurde die Wirkung der Substanzen auf das bakterielle Wachstum sowie die Biofilmbildung analysiert.

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass der NAH Oseltamivir die NA der Pneumokokken in niedrigen Konzentrationsbereich ($2,1 \pm 1,3 \mu\text{M}$) hemmt. Die neuen Wirkstoffe G3, B2 und 258 inhibierten die Pneumokokken-NA im HA-Hemmtest mit durchschnittlich $10,0 \pm 0,0 \mu\text{M}$, $7,7 \pm 3,5 \mu\text{M}$ bzw. $3,2 \pm 0,0 \mu\text{M}$. Zanamivir hatte auf die Aktivität der bakteriellen NA bis zum maximal untersuchten Konzentrationsbereich von $100 \mu\text{M}$ keinen Einfluss und verhinderte weder das bakterielle Wachstum noch die Biofilmbildung. Überraschenderweise zeigte auch Oseltamivir keinen hemmenden Effekt auf das Wachstum von *Streptococcus pneumoniae* oder dessen Biofilmbildung. Die neuen NAH G3, B2 und 258 wirkten hingegen sowohl auf das planktonische Wachstum als auch die Biofilmbildung. Letzteres wurde mittels Rasterelektronenmikroskopie bestätigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen unterstreichen das Potenzial der Substanzen G3, B2 und 258 als Inhibitoren des Wachstums und der Biofilmbildung von Pneumokokken.

Diese Arbeit wird gefördert vom Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Technologie aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds (2011 FGR 0137).

Bitte zitieren als: Richter M, Walther E, Savina S, Makarov VA, Nietzsche S, Sauerbrei A, Schmidtke M. Neue Wirkstoffe gegen die Biofilmbildung von *Streptococcus pneumoniae*. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg42.
DOI: 10.3205/14peg42, URN: urn:nbn:de:0183-14peg423
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg42.shtml>

43

Schnellverfahren zum Nachweis von Betalaktam-Resistenzen direkt aus Vollblutproben

Claudia Stein, Oliwia Makarewicz, Mathias W. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena

Die globale Verbreitung von bakteriellen Betalaktam-Resistenzen ist eine große Bedrohung für die öffentliche Gesundheit. Der schnelle und sensitive Nachweis von Resistenzen ist vor allem bei Sepsispatienten überlebenswichtig. Betalaktam-Resistenzen mit erweitertem Wirkungsspektrum (Extended-spectrum beta-lactamases ESBL) können in verschiedene Klassen unterteilt werden. Innerhalb der ESBLs ist die Klasse der CTX-M Varianten die derzeit am häufigsten detektierte Resistenz weltweit und zeigt eine schnelle evolutionäre Divergenz. Bis heute wurden mehr als 120 Varianten mit leicht unterschiedlichen Resistenzspektren fünf phylogenetischen CTX-M-Gruppen zugeordnet. Die schnelle Identifizierung verschiedener CTX-M-Typen ist für Epidemiologen und Kliniker von großem Wert. Neben der genomischen Vielfalt der Resistenzen stellt die geringe Keimkonzentration im Blut (1–100 KBE/ml) eine Herausforderung bei der Entwicklung eines Schnelltestsystems dar. Im Rahmen der Arbeit wird eine Methode zum Nachweis von bakterieller mRNA in Humanblut basierend auf einer Umschrift in cDNA mittels Reverse Transkription, Amplifikation und Pyrosequenzierung validiert. Die Methode basiert aktuell auf dem Nachweis aller CTX-M Varianten, die mittels degenerierter Primer amplifiziert werden und kann auf weitere Betalaktamaseklassen erweitert werden. Das Testverfahren erreicht eine Nachweisgrenze von 10 bis 400 Bakterien pro ml Blut. Diese RNA-basierte Analyseverfahren ist in der Lage, individuelle CTX-M Betalaktamase innerhalb von acht Stunden direkt aus Blutproben zu detektieren. Durch die Verkürzung der Messzeit gegenüber kulturellen Standardverfahren wird ein frühzeitiger Therapiebeginn ermöglicht. Weiterhin kann die Methode auch bei der Analyse von Blutkulturen angewendet werden.

Bitte zitieren als: Stein C, Makarewicz O, Pletz MW. Schnellverfahren zum Nachweis von Betalaktam-Resistenzen direkt aus Vollblutproben. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg43.
DOI: 10.3205/14peg43, URN: urn:nbn:de:0183-14peg432
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg43.shtml>

44

Presence of *mecC* and its impact on β -lactam susceptibility in clinical *S. aureus* isolates

Birgit Strommenger¹, Franziska Layer¹, Ingo Klare¹, Evgeny A. Idelevich², André Kriegeskorte², Karsten Becker², Guido Werner¹

¹National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci, Robert Koch Institute, Wernigerode Branch, Wernigerode, Germany

²Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Münster, Germany

Objectives: In 2011 an alternative methicillin resistance gene, *mecC*, was described in *Staphylococcus aureus*. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates carrying *mecC* have been recovered from humans, ruminants, pets, and other animals. Previous studies suggested that the *mecC* encoded penicillin binding protein (PBP) might exhibit a higher affinity for oxacillin as compared to other β -lactams, in especially to the cephalosporin cefoxitin. This might result in false negative MRSA screening results in test systems using oxacillin for MRSA detection. Thus, we determined susceptibility of clinical *mecC* positive isolates towards different β -lactam antibiotics, including oxacillin, oxacillin + sulbactam, cefoxitin and the “novel” cephalosporin ceftaroline.

Material and methods: We investigated the susceptibility of 76 clinical *mecC* positive *S. aureus* isolates originating from all over Germany towards various β -lactams. Isolates were typed based on *spa*-typing. Initially, all isolates were tested for their susceptibility towards oxacillin (OXA) via broth microdilution (BMD); additionally they were subjected to an MRSA screening test using oxacillin + sulbactam (OXASu). Cefoxitin (COX) and ceftaroline (CPT) susceptibility was assessed by disc diffusion (DD) methodology according to EUCAST guidelines. Susceptibility towards CPT was additionally tested by BMD for all and by Etest® for selected isolates.

Results: *spa* typing revealed for the majority of isolates affiliation to ST130. Our collection included 23 (30%) *mecC* positive, phenotypically oxacillin-susceptible isolates (MIC range, 0.5–2 mg/L); all isolates with OXA MICs of 0.5–1 mg/L (n=5) revealed also a susceptible OXASu Screeningtest result whereas isolates with an OXA MIC of 2 mg/L were tested resistant. All 76 isolates were resistant towards COX using disk diffusion methodology. With regard to CPT susceptibility testing by disc diffusion, only four isolates revealed “borderline” zone diameters of 21 mm and subsequent broth microdilution revealed a susceptible phenotype for all of them (MIC range, 0.5–1 mg/L). Among the 72 isolates with CPT zone diameters above 22 mm, we detected three non-susceptible isolates (zone diameters: 22–23 mm; MIC: 2 mg/L). MICs for the CPT susceptible isolates were 0.25 mg/L (n=3), 0.5 mg/L (n=32) and 1 mg/L (n=38), respectively. Subsequent CPT Etest® for selected isolates revealed MICs which were generally 2- to 3-fold lower than those generated by BMD.

Conclusion: Results corroborate the superiority of COX based screening procedures for the detection of *mecC* positive “low-level” MRSA in comparison to OXA. Additionally we demonstrated a low prevalence of CPT non-susceptibility among *mecC* positive *S. aureus* (4% of all isolates investigated) indicating that the variant structure of Pbp2 apparently has no influence on its binding affinity for ceftaroline (in contrast to cefoxitin).

Please cite as: Strommenger B, Layer F, Klare I, Idelevich EA, Kriegeskorte A, Becker K, Werner G. Presence of mecC and its impact on β -lactam susceptibility in clinical *S. aureus* isolates. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg44.
DOI: 10.3205/14peg44, URN: urn:nbn:de:0183-14peg449
Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg44.shtml>

45

Evaluation of an in-house panfungal real-time PCR assay for detection of fungal infections

Birgit Willinger, Gabriele Manhart, Brigitte Selitsch, Omar Hassan, Claudia Schabereiter-Gurtner

Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Objectives: The rise in the incidence of fungal infections and the expanding spectrum of fungal pathogens make early and broad detection as well as accurate identification of fungal pathogens essential. While species- or genus-specific PCR assays assume a certain infection, panfungal real-time PCR enables the unspecific detection and quantification of any fungal DNA present in a clinical sample. In a panfungal PCR assay, universal primers should target sequences specific for all fungal species to guarantee the detection of all fungal taxa. For species identification, PCR amplicons have subsequently to be sequenced and phylogenetically analysed. Thus, in addition to improving turn-around time of microbiological identification, panfungal PCR can provide results which in some cases lead to potentially surprising diagnoses, as enabling diagnosis of also uncommon and rare fungal infections.

Methods: In this study a new panfungal HybProbe real-time PCR assay was designed and analytically as well as clinically evaluated. The panfungal real-time PCR assay targets the complete fungal ITS2 region using the LightCycler instrument (Roche®). Due to the broad-range feature of the primers and probe set, the assay allows for the detection of any fungal pathogen. Fungal DNA can be detected by a positive amplification curve at 640 nm in the LightCycler instrument (Roche®). Species are identified by subsequent phylogenetic sequence analysis (BLAST).

After having developed the PCR assay 401 clinical samples derived from patients with clinically suspected invasive or superficial fungal infection were investigated. Results were compared to conventional methods (culture, KOH and histology) and clinical signs of infection and other molecular techniques.

Results: The samples consisted of 90 BALs and 6 bronchial secretions, 52 tissue samples, 66 samples of various sterile fluids, four paraffin tissue sections, 60 EDTA blood samples and 133 dermatological samples (90 nail samples and 43 skin scrapings). Out of these 401 samples 206 showed concordant positive or negative results. 20 samples showed positive results only by the panfungal PCR thus allowing for diagnosis which would have been missed if only culture would have been used. Especially, the use of PCR in blood and tissue samples showed better results than culture. However, there were cases when PCR detected airborne contamination (e.g. *Cladosporium* sp.) or colonization (e.g. *Candida* spp. in respiratory samples) In sum, fungal pathogens were properly identified by the panfungal assay.

Conclusion: Results showed that the new assay improved the early diagnosis of fungal infections. The molecular approach helped to identify the species of culture negative but histologically positive samples. The assay was able to reduce time to detection and identification from two weeks down to two days. It was further able to successfully detect rare emerging pathogens, particularly in specimens from invasive infections. Its evident benefits make it a valuable tool especially where accurate and fast detection is necessary, such as the emergency setting, or where culture does not provide a clear or no result. As fungi due to colonization or airborne contamination can be detected as well as the infecting agent, results have to be interpreted in context with conventional methods and clinical data for reliable diagnosis.

Bitte zitieren als: Willinger B, Manhart G, Selitsch B, Hassan O, Schabereiter-Gurtner C. Evaluation of an in-house panfungal real-time PCR assay for detection of fungal infections. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg45.
DOI: 10.3205/14peg45, URN: urn:nbn:de:0183-14peg450
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg45.shtml>

46

Reverse Genetik: Ein Werkzeug zur Untersuchung von Resistenzmechanismen bei Influenzaviren gegenüber Nucleoproteininhibitoren (NPI)

Anja Hoffmann¹, Susanne von Grafenstein², Klaus R. Liedl², Judith M. Rollinger³, Andreas Sauerbrei¹, Michaela Schmidtke¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Jena

²Universität Innsbruck, Institut für Allgemeine, Anorganische und Theoretische Chemie, Innsbruck, Österreich

³Universität Innsbruck, Institut für Pharmazie, Abteilung für Pharmakognosie, Innsbruck, Österreich

Das hochkonservierte Nucleoprotein (NP) ist essentiell für die Replikation von Influenzaviren. Es stellt ein potenzielles Zielprotein für die Influenzatherapie dar, was mit der Entdeckung des ersten NP-Inhibitors nachgewiesen wurde [1]. Unter humanpathogenen Influenzastämmen zeigen einige H1N1 und H3N2 Stämme eine Resistenz gegenüber Nucleozin und seinen Analoga. In pandemischen H1N1 Influenza-A-Virus (A(H1N1)pdm09)-Isolaten vermittelt der Aminosäureaustausch NP Y289H eine Resistenz. Da auch der Austausch Y52H eine Nucleozinresistenz hervorruft, wird angenommen, dass Nucleozin durch Bindung an zwei verschiedene Bindetaschen NP-Oligomere induziert [2], was zum Funktionsverlust des viralen Proteins führt. In der vorliegenden Studie wurden (a) Resistenzprofile von Chlornucleozinanaloga analysiert, welche zur Überbrückung dieser Resistenz entwickelt wurden und (b) die reverse Genetik eingesetzt, um deren resistenzbrechende Wirkmechanismen genauer zu untersuchen.

Zunächst wurde die Inhibitorempfindlichkeit von H3N2 und pandemischem H1N1, repräsentiert durch A/Hongkong/1/68 (HK/68) und A/Jena/8178/09 (pH1N1), in zellbasierten Tests ermittelt. Hier zeigten einige der Analoga eine vielversprechende, duale Hemmwirkung mit Hemmkonzentrationen im Bereich $<10 \mu\text{M}$. Zusätzlich wurden Virusvarianten mit den Resistenzmutationen Y52H und Y289H im NP auf dem genetischen Hintergrund von HK/68 und H1N1 A/WSN/1933 mit Hilfe eines Plasmid-Transfektionssystems in Zellkultur erzeugt, um diese duale Wirkung zu bestätigen. In zytopathischen Effekt-Hemmtests wurde die 50%ige Hemmkonzentration für die Analoga mit den Virusvarianten bestimmt und mit den jeweiligen Nucleozin-empfindlichen Wildtyp-Varianten verglichen. Es stellte sich heraus, dass die auf das pandemische Virus wirksamen Substanzen keinen inhibierenden Effekt auf die Replikation des äquivalenten WSN/33 Virus mit Y289H besitzen. Auch die WSN/33 Variante mit Y52H-Austausch zeigte diese Unempfindlichkeit. Um diesen Unterschied auszugleichen und die molekularen Mechanismen der NP-Hemmung weiter zu analysieren, wurde ein zusätzlicher Aminosäureaustausch eingeführt und somit die Sequenz des WSN/33 NP der des NP von pH1N1 weiter angenähert.

Unsere Ergebnisse geben erste Hinweise darauf, dass NPI-Resistenzen bei pandemischen Influenzastämmen mit Modifikationen am Chlornucleozin-Molekülgerüst überwunden werden können. Gleichzeitig zeigen sie, dass erfolgsversprechende Ergebnisse innerhalb eines Influenzastammes trotz der hohen Konservierung des NP nicht zwangsläufig auf andere Influenzastämme übertragen werden können.

Förderung: Diese Arbeit wird gefördert vom Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Technologie aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds (2011 FGR 0137) sowie vom FWF – die Wissenschaftsfonds (P23051, P24587).

Literatur

1. Kao RY, Yang D, Lau LS, Tsui WH, Hu L, Dai J, Chan MP, Chan CM, Wang P, Zheng BJ, Sun J, Huang JD, Madar J, Chen G, Chen H, Guan Y, Yuen KY. Identification of influenza A nucleoprotein as an antiviral target. *Nat Biotechnol.* 2010 Jun;28(6):600-5. DOI: 10.1038/nbt.1638
2. Gerritz SW, Cianci C, Kim S, Pearce BC, Deminie C, Discotto L, McAuliffe B, Minassian BF, Shi S, Zhu S, Zhai W, Pendri A, Li G, Poss MA, Edavettal S, McDonnell PA, Lewis HA, Maskos K, Mörtl M, Kiefersauer R, Steinbacher S, Baldwin ET, Metzler W, Bryson J, Healy MD, Philip T, Zoeckler M, Schartman R, Sinz M, Leyva-Grado VH, Hoffmann HH, Langley DR, Meanwell NA, Krystal M. Inhibition of influenza virus replication via small molecules that induce the formation of higher-order nucleoprotein oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 13;108(37):15366-71. DOI: 10.1073/pnas.1107906108

Bitte zitieren als: Hoffmann A, von Grafenstein S, Liedl KR, Rollinger JM, Sauerbrei A, Schmidtke M. Reverse Genetik: Ein Werkzeug zur Untersuchung von Resistenzmechanismen bei Influenzaviren gegenüber Nucleoproteininhibitoren (NPI). In: *Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)*. Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg46.

DOI: 10.3205/14peg46, URN: urn:nbn:de:0183-14peg467

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/peg2014/14peg46.shtml>

Autorenindex

Adams, Ortwin	28	Lentz, Christian S.	20
Adamzik, M.	32	Liedl, Klaus R.	46
Albersmeier, Andreas	39	Lucas, Marie	39
Baier, Michael	41	Lüsebrink, Jessica	16
Balan, A.	29	Mai, Stephanie	16
Bandow, Julia E.	21	Makarewicz, Oliwia	33, 37, 39, 43
Becker, Karsten	44	Makarov, Vadim A.	42
Becker, M.	29	Maneg, D.	40
Bekeredjian-Ding, Isabelle	35	Manhart, Gabriele	45
Bergmann, L.	32	Martini, S.	32
Blobner, W.	40	Mayer, Benjamin	34
Bochennek, K.	29	Molitor, Ernst	35
Bonnin, Rémy A.	22	Muche, Rainer	34
Borgmann, S.	40	Müller, C.	29
Brandt, Christian	33	Müller-Scholden, L.	29
Brinkmann, A.	12	Naber, Kurt G.	08, 10
Brockmann, Michael	16	Netzwerk Respiratorische Viren	28
CAPNETZ Study Group	31	Neubert, A.	23
Famulok, Michael	20	Nietzsche, Sandor	42
Farowski, F.	29	Niggemann, Hiltrud	08
Fischer, Thomas	33	Oelschlaeger, Tobias A.	05
Fobiwe, John Paul	39	Ott, Sebastian R.	31
Forstner, Christina	09, 15, 31	Panning, Marcus	03
Frey, O. R.	12	Pfarr, Kennet M.	20
Fuchs, Th.	12	Pfeifer, Y.	40
Fünfstück, Reinhard	41	Pfeifer, Yvonne	33
Gärtner, Barbara	28	Pfister, W.	36
Gatermann, Sören	25	Pfister, Wolfgang	27, 41
Gravius, Sascha	35	Pieper, Monika	16
Groll, A. H. G.	29	Pletz, Mathias W.	15, 31, 33, 37, 39, 43
Grüner, Beate	34	Preisenberger, J.	12
Hagel, Stefan	31	Rhode, Gernot	31
Halls, Victoria S.	20	Richter, Martina	26, 42
Hannam, Jeffrey S.	20	Röhr, A. C.	12
Harrison, Nicole	31	Rollinger, Judith M.	46
Hassan, Omar	45	Rückert, Christian	39
Helbig, S.	12	Rupp, Jan	31
Herrmann, Leonie	39	Sachse, S.	36
Higgins, P. G.	40	Sauerbrei, A.	23
Higgins, Paul G.	22	Sauerbrei, Andreas	26, 27, 42, 46
Hischebeth, Gunnar T. R.	35	Savina, Svetlana	42
Hoerauf, Achim	20, 35	Schabereiter-Gurtner, Claudia	45
Hoffmann, Anja	46	Scherberich, Jürgen E.	04
Höffken, Gert	13	Schildgen, Oliver	16
Hoyme, Udo B.	06	Schildgen, Verena	16
Hufnagel, Markus	18	Schmidtke, Michaela	26, 27, 42, 46
Hunfeld, K.-P.	40	Schubert, Sören	01
Idelevich, Evgeny A.	44	Schuette, Hartwig	31
Joel, S.	23	Schumann, Lilia	26
Jonczyk, T.	36	Seifert, Harald	22
Jonczyk, Theresa	41	Selitsch, Brigitte	45
Jung, Jette	01	Sobke, A.	36
Kaiser, Rolf	28	Sobke, Astrid	41
Kalinowski, Jörn	39	Sparbier, Katrin	01
Kaspar, Heike	24	Stein, Claudia	33, 43
Kern, Peter	34	Stein, Gisela	08
Kern, Petra	34	Stein, Günter	08
Kern, Winfried V.	24	Straube, Eberhard	11
Khalfaoui, Soumaya	16	Strommenger, Birgit	44
Klare, Ingo	44	Sunderkötter, Cord	19
Klinger, Mareike	37	Tillmann, Ramona L.	16
Köberer, A.	12	Vahlensieck, Winfried	07
Körper-Irrgang, Barbara	30, 38	van der Linden, Mark	39
Kostrzewa, Markus	01	Vogel, Ulrich	02
Kresken, Michael	14, 17, 24, 25, 30, 38	von Baum, Heike	31
Kriegeskorte, André	44	von Grafenstein, Susanne	46
Krumbholz, A.	23	Wallmann, Jürgen	24
Layer, Franziska	44	Walther, Elisabeth	26, 27, 42
Lehrnbecher, T.	29	Wenzel, Michaela	21

Werner, G.	40
Werner, Guido	33, 44
Werner, Thomas	41
Willinger, Birgit	45
Wirtz, Dieter C.	35
Xu, Zhongli	26, 27
Zander, Esther	22
Zeitlinger, M.	32
Zell, R.	23