

Abstracts

Bad Honnef-Symposium

Strategien zur Bekämpfung multiresistenter Erreger

30. – 31. März 2015 in Königswinter



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.

www.p-e-g.org

Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2013 - Resistenzsituation im ambulanten Versorgungsbereich

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

¹ Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, D-53359 Rheinbach, ² Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Schaevenstraße 1 a-b, D-50676 Köln

Im Jahr 2010 wurden im Rahmen der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG-Resistenzstudie) erstmalig auch Daten zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei wichtigen Bakterien-Spezies aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich erhoben [1]. Durch Vergleich dieser Daten mit denen aus der aktuellen PEG-Studie aus dem Jahr 2013 können nun erste Resistenzrends für den ambulanten Versorgungsbereich erhoben werden.

Die Bakterienkollektive in den beiden Studien umfassten 499/494 *Escherichia-coli*-Urinisolate (ECO), 230/236 *Haemophilus influenzae* (HIN), 229/242 *Moraxella catarrhalis* (MCA), 250/246 *Pseudomonas-aeruginosa* (PAE) von non-CF Patienten, 373/373 *Staphylococcus aureus* (SAU), 251/245 *Streptococcus agalactiae* (SAG), 359/364 *Streptococcus pneumoniae* (SPN) und 241/246 *Streptococcus pyogenes* (SPY). Die Resistenzraten (RR) für Amoxicillin (AMX), Fosfomycin (FOS) und Nitrofurantoin (NIT) gegenüber ECO waren in den beiden Untersuchungsjahren vergleichbar (AMX ca. 43%, FOS und NIT je ca. 1%), während die RR für Cefuroximaxetil (2010: 10%; 2013: 6,7%), Ciprofloxacin (2010: 19,8%; 2013: 16%) und Cotrimoxazol (SXT) (2010: 30,9%; 2013: 23,7%) rückläufig waren. Die Rate der Isolate mit dem ESBL-Phänotyp verminderte sich von 8% in 2010 auf 4,7% in 2013.

Von den HIN-Isolaten waren 8,9% (12,6% in 2010) AMX-resistent. Demgegenüber waren alle Isolate gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (AMC) sensibel, was auf BL-Bildung als Resistenzursache hinweist. Die Empfindlichkeitsraten der 3.-Generations-Cephalosporine (Cefixim [CFM], Cefpodoxim) sowie von Doxycyclin (DOX) und den Fluorchinolonen (FQ) lagen im dem Bereich 98-100%. Fast alle untersuchten MCA-Isolate erwiesen sich als BL-Bildner, die (wie im Jahr 2010) jedoch zu 100% gegen AMC, CFM, DOX und FQ sensibel waren. Die RR für PAE lagen bei einer Ausnahme (Levofloxacin) erneut unter 10%.

Bei SAU reduzierte sich die Rate von Isolaten mit dem MRSA-Phänotyp von 10,5% in 2010 auf 8% in 2013. Die Empfindlichkeit gegen Moxifloxacin, DOX, SXT und Rifampicin an allen SAU-Isolaten betrug 85,8% (2010: 82%), 97,3% (2010: 97,3%), 100% (2010: 100%) bzw. 100% (2010: 99,7%). Der Anteil von Pneumokokken mit verminderter Penicillin(PEN)-Empfindlichkeit betrug 10,2% (13,6% in 2010), wobei PEN-resistente Isolate nach wie vor sehr selten (<1%) sind. Die SAG- und SPY-Isolate waren erwartungsgemäß zu 100% PEN-sensibel. Eine Resistenz gegen Makrolide (Erythromycin) fand sich bei 32,2% (2010: 27,1%) der SAG-Isolate, 11,3% (201: 14,2%) der SPN-Isolate und 4,5% (2010: 2,5%) der SPY-Isolate.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zur Studie in 2010 war bei den meisten untersuchten Bakterienspezies und Antibiotika eine unveränderte Resistenzsituation oder ein rückläufiger Resistenztrend zu beobachten. Als besonders erfreulich sind bei ECO der Rückgang der ESBL-Rate und bei SAU der Rückgang der MRSA-Rate zu werten.

Literatur

Kresken M., Hafner D. und Körber-Irrgang B. für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klin. wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach 2013.

Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2013 - Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich

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

¹ Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, D-53359 Rheinbach, ² Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Schaevenstraße 1 a-b, D-50676 Köln

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie untersucht seit 1975 regelmäßig (zuletzt im Abstand von drei Jahren) die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterien-Spezies im mitteleuropäischen Raum. Der vorliegende Bericht informiert über Ergebnisse zur Resistenzsituation im Jahr 2013, die das Referenzlabor bei den im Rahmen von Teilprojekt H (Hospitalbereich) von der Arbeitsgemeinschaft untersuchten Bakteriengruppen ermittelt hat, und analysiert die Änderungen zu der Resistenzlage im Jahr 2010 [1].

Im Zeitraum Oktober bis Dezember 2013 wurden in 25 Laboren (davon 22 in Deutschland, 2 in der Schweiz und eines in Österreich) jeweils ca. 240 klinisch Isolate, die als Infektionsursache angesehen wurden, gesammelt. Die Empfindlichkeitsprüfungen erfolgten in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence) mittels der Mikrodilution gemäß der Norm DIN EN ISO 20776-1. Zur Einstufung der Isolate als *sensibel*, *intermediär* bzw. *resistent* wurden (soweit vorhanden) die aktuellen vom EUCAST (Version 5.0) bzw. Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte herangezogen.

Insgesamt wurden 5.852 Bakterienstämme getestet. Häufigste Untersuchungsmaterialien waren Wundmaterial (29,3%; +5,9%) gefolgt von Atemwegsmaterial (22,5%; +2,5%), Harnwegsmaterial (11,1%; -3,9%) und Blut (11,6%; -3,4%). 63,8% (+0,9%) der Bakterienstämme stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 25,9% (±0%) von Patienten auf Intensivstationen und 10,3% (-0,9%) von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Mehrzahl der Patienten (59,4%; +1,1%) war männlich. Die Altersverteilung der Patienten weist einen Median [Q1, Q3] von 65 [49, 75] (2010: 64 [47, 75]) Jahren auf.

Im Vergleich zur vorhergehenden Studie war bei mehreren Bakterienspezies und Antibiotikagruppen eine Veränderung der Resistenzhäufigkeit zu beobachten. Der Anteil von *Staphylococcus-aureus*-Isolaten mit dem MRSA-Phänotyp sank von 16,7% auf 13,5% (-3,2%). Die Resistenzhäufigkeit bei *Enterococcus faecium* gegenüber Vancomycin stieg von 12,6% auf 16,6% (+4%). Der Anteil von Pneumokokken mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit betrug 10,6% (-4,2%), wobei kein Isolat als Penicillin-resistent bewertet (MHK >2 mg/l) wurde. In 2010 fanden sich drei Penicillin-resistente Isolate.

Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp betrug bei *Escherichia coli* 14,9% (-2,5%), *Klebsiella pneumoniae* 17,4% (+2,7%), *Klebsiella oxytoca* 8,3% (-3,1%) und *Proteus mirabilis* 2,3% (+0,5%). Die Häufigkeit der Fluorchinolon-Resistenz (Ciprofloxacin) nahm bei *Enterobacter cloacae* (8,1%; +0,4%) und *P. mirabilis* (16,2%; +1,6%) zu, während bei *E. coli* (24,7%; -7,4%), *K. pneumoniae* (16,8%; -2,3%) und *K. oxytoca* (7,6%; -0,3%) ein Rückgang zu beobachten war. Eine Resistenz oder verminderte Empfindlichkeit gegen Meropenem wurde bei fünf (1,6%) Isolaten von *K. pneumoniae* und je einem Stamm von *Enterobacter aerogenes* (1,7%) und *E. cloacae* (0,5%) nachgewiesen. Bei *Pseudomonas aeruginosa* reduzierte sich der Anteil von Stämmen mit verminderter Meropenem-Empfindlichkeit von 19,9% auf 18,1% (-1,8%), während der Anteil bei *Acinetobacter baumannii* von 20% auf 30,7% (+10,7%) anstieg. Bei *Acinetobacter pittii* betrug der Anteil 1,9% in 2010 und 1,2% in 2013.

Schlussfolgerung: Insgesamt ist eine günstigere Resistenzsituation als in 2010 festzustellen. Jedoch zeigen sich z. T. erhebliche Unterschiede in den Resistenzrends zwischen den untersuchten Spezies.

Literatur

1. Kresken M., Hafner D., Körber-Irrgang B. für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach 2013.

Resistenztransfer in der Darmflora am Beispiel von ESBL- und Carbapenemase-Genen

Yvonne Pfeifer, Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Burgstr. 37 38855 Wernigerode; pfeifery@rki.de

Die Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sowie auch Carbapenemen wird in den letzten 10 Jahren zunehmend bei Enterobacteriaceae beobachtet (<https://ars.rki.de/>). Die verschiedensten enterobakteriellen Spezies sind sowohl bekannt als harmlose oder sogar nützliche Darmbesiedler als auch als Infektionserreger.

Resistenzen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika, wie Cephalosporinen und Carbapenemen, können spontan entstehen, basierend auf intrinsischen (Spezies/Erreger-eigenen) Mechanismen, wie z.B. Gen-Mutationen in Porinen (Außenmembranproteinen) oder in Regulatoren für die Expression von Effluxpumpen oder Beta-Laktamasen. Sehr häufig erfolgt bei Enterobacteriaceae jedoch ein Erwerb der Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Carbapenemen durch Aufnahme von verschiedenen Resistenzgenen, die für Beta-Laktam hydrolysierende Enzyme, wie die sog. Extended-Spektrum Beta-Lactamases (ESBL) oder die Carbapenemasen, kodieren.

Die meisten ESBL- und Carbapenemase-Gene liegen auf Plasmiden, die durch Konjugation sehr schnell zwischen verschiedenen enterobakteriellen Spezies ausgetauscht werden können. Das Vorhandensein eines Antibiotika-bedingten Selektionsdruckes fördert somit das Auftreten und die Verbreitung von Resistenzen in Enterobacteriaceae. Beispielhaft gezeigt werden konnte dies bei Untersuchungen von Stuhlproben dreier junger Patienten mit Salmonellen- bzw. Shigellen-Infektionen [1]. Nach Therapie mit einem Drittgenerations-Cephalosporin wurden ESBL-bildende *Salmonella/Shigella*-Isolate identifiziert obwohl diese in den initialen Stuhlproben ESBL-negativ getestet wurden. Die darauf folgende Untersuchung weiterer vorhandener enterobakterieller Spezies ergab, dass die initialen Proben ESBL-bildende *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Citrobacter freundii* enthielten, die ihre ESBL-Gen-tragenden Plasmide *in vivo* an die Salmonellen/Shigellen weitergegeben hatten.

Das Auftreten eines Resistenzgens in verschiedenen Spezies kann das Erkennen eines Ausbruchs erschweren, wie die Häufung von Carbapenemase-bildenden Erregern in einem hessischen Klinikum im letzten Jahr zeigte [2-3]. Dort wurden bei verschiedenen Patienten eine Besiedlung mit KPC-2 Carbapenemase-bildenden *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca* oder *Escherichia coli* festgestellt. Weitere Untersuchungen von Stuhlproben einiger Patienten ergaben, dass bis zu fünf verschiedene KPC-bildende Spezies gleichzeitig vorhanden waren und auch hier eine Übertragung des KPC-Gens erfolgte. Beide hier dargestellte Beispiele demonstrieren die Möglichkeiten des schnellen Resistenzgentransfers in verschiedene enterobakterielle Spezies im Darm unter antibiotischem Selektionsdruck. Wie häufig dieser

Austausch unter den verschiedenen Bedingungen tatsächlich erfolgt, müssen zukünftige Studien zeigen.

Referenzen

1. Spellerberg B, Pfeifer Y, Denzer C, Posovszky C, Essig A, Wolfgang Rabsch W. 2014. Acquisition of ESBLs in *Salmonella* spp. and *Shigella* spp. under systemic cephalosporin therapy. 24. Jahrestagung der ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) 2014 in Barcelona. Posterbeitrag P1114
2. Robert-Koch-Institut. Häufung von KPC-2 produzierenden Stämmen verschiedener Enterobacteriaceae-Spezies in Hessen. Epidemiologisches Bulletin 24/2014.
3. Yao Y, [Imirzalioglu C](#), [Hain T](#), [Kaase M](#), [Gatermann S](#), [Exner M](#), [Mielke M](#), [Hauri A](#), [Dragneva Y](#), [Bill R](#), [Wendt C](#), [Wirtz A](#), [Domann E](#), [Chakraborty T](#). Complete Nucleotide Sequence of a *Citrobacter freundii* Plasmid Carrying KPC-2 in a Unique Genetic Environment. Genome Announc. 2014 Nov-Dec; 2(6): e01157-14.

Plasmid-vermittelte Linezolid-Resistenz cfr

Franziska Layer, Jennifer Bender, Birgit Strommenger, Christiane Cuny, Ingo Klare, Guido Werner

¹Robert Koch Institut, Abt. Infektionskrankheiten, FG Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode

Linezolid ist ein Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen mit Mehrfach-resistenten Staphylokokken und Enterokokken. Linezolid inhibiert die bakterielle Proteinbiosynthese. Eine Linezolid-Resistenz in Staphylokokken und Enterokokken wird vermittelt durch (i) Mutationen in ribosomaler RNA (23S rDNA); (ii) Mutationen in ribosomalen Proteinen (rplC, rplD) und/oder (iii) Plasmid-vermittelter Resistenz vom cfr Typ [2]. Das cfr Gen wurde erstmals in Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) vom Tier beschrieben und stammt auch voraussichtlich von dort [1]. Es kodiert für eine Methylase, die Kreuzresistenz gegen mehrere Antibiotika vermittelt (Phenicol, Oxazolidinone, Lincosamide, Pleuromutiline, Streptogramin A). In Tier-KNS trat cfr Plasmid-kodiert auf, diese Plasmide sind z.T. übertragbar [2,3].

In den letzten Jahren häufen sich Einsendungen an das NRZ mit Linezolid-resistenten KNS von deutschen Patienten. Die Raten von Linezolid-resistenten MRSA sind dagegen stabil sehr niedrig. Ein Teil der KNS-Isolate war positiv für das cfr Gen. Durch molekulare Typisierung und Charakterisierung konnten in verschiedenen Einrichtungen Häufungen mit Linezolid-resistenten KNS, u.a. mit Plasmid-vermittelter cfr Resistenz nachgewiesen werden. Die Isolate trugen dabei meist eine Kombination verschiedener Resistenzmechanismen (23S rDNA, rplC/D) und/oder cfr (z.B. [4]). In den cfr-positiven, klinischen KNS-Stämmen wurden neue Plasmidtypen identifiziert [4].

In Linezolid-resistenten Enterokokken ist weltweit vereinzelt cfr nachgewiesen worden [5]. Das cfr Gen sowie deren entsprechende Plasmide/Plasmidabschnitte entsprachen dabei zumeist dem genetischen Arrangement in Staphylokokken. Molekulare Analysen belegten zwar eine Expression des cfr-Gens aus Staphylokokken in Enterokokken; eine phänotypische Ausprägung einer Linezolidresistenz blieb in den genetisch generierten *E. faecalis* Teststämmen aber aus [6]. Insgesamt 5 von 251 Linezolid-resistenten *E. faecium* Isolaten aus Einsendungen an das NRZ (2008-2014) waren PCR-positiv für cfr (PCR mit Staph-Primern). Vier dieser Isolate besaßen bekannte Linezolid Resistenzmutationen, ein Isolat zeigte bis auf cfr keine weiteren, bekannten Veränderungen für Linezolidresistenz. Untersuchungen zu cfr-vermittelnder Linezolidresistenz in Enterokokken sind Bestandteil aktueller Analysen.

Eine Zunahme cfr- bzw. Plasmid-vermittelter Linezolidresistenz bei humanpathogenen Staphylokokken und Enterokokken stellt ein erhöhtes Bedrohungspotenzial hinsichtlich einer schnellen Resistenzverbreitung dar. Eine Weitergabe dieser Resistenzplasmide auf verwandte und nicht-verwandte Stämme, über Spezies- und Gattungsgrenzen hinweg ist bereits belegt.

Literatur

1. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant Staphylococcus. J Antimicrob Chemother. 2013; 68:4-11.
2. Tewhey R, Gu B, Kelesidis T, Charlton C, Bobenchik A, Hindler J, Schork NJ, Humphries RM. Mechanisms of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci determined by whole-genome sequencing. MBio. 2014, 5:e00894-14.
3. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene cfr in Gram-positive and Gram-negative bacteria. J. Antimicrob Chemother 2013; 68: 1697–1706.
4. Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, Fenner I, Lensing C, Dagwadordsch U, Kekulé AS, Werner G, Layer F. Linezolid resistance in clinical isolates of Staphylococcus epidermidis from German hospitals and characterization of two cfr-carrying plasmids. J Antimicrob. Chemother (2015) [in press] (doi:10.1093/jac/dkv025)
5. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul;56(7):3917-22.
6. Liu Y, Wang Y, Schwarz S, Wang S, Chen L, Wu C, Shen J. Investigation of a multiresistance gene cfr that fails to mediate resistance to phenicols and oxazolidinones in Enterococcus faecalis. J Antimicrob Chemother 69: 892-8.

Import von ESBL und Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriaceae* nach Deutschland durch Reisende

Laurentia Straube, Mathias W. Pletz, Arne C. Rodloff, und Christoph Lübbert

225 gesunde, deutsche Freiwillige, die in 53 verschiedene Länder (meist nach Asien, Afrika und Südamerika) reisten, wurden in eine prospektive Kohortenstudie aufgenommen. Stuhlproben und Daten über potenzielle reiseassoziierte Risikofaktoren (wie Reisestil, Essgewohnheiten, Auftreten von Gastroenteritis, Hygienemaßnahmen) wurden vor und nach der Reise mittels Fragebogen gesammelt. Mittels Selektivmedien (CHROMagar™ ESBL/KPC-Platten) wurden eine Untersuchung der Stuhlproben auf extended-spectrum beta-lactamase bildende *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) und Carbapenemase bildende *Enterobacteriaceae* (CPE) durchgeführt. Isolate mit bestätigtem ESBL-Phänotyp wurden auf das Vorhandensein von *bla*_{CTX-M}-, *bla*_{TEM}-, *bla*_{SHV}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{KPC}- und *bla*_{OXA-48}-Genen mit Hilfe von PCR-Amplifikation und -Sequenzierung getestet. Bei den Antibiotikaempfindlichkeitstests wurde mit konventioneller Mikrobouillonverdünnung gearbeitet.

Die Auswertung von 205 kompletten Teilnahmen zeigte vor Reiseantritt eine ESBL-PE Prävalenzrate von 6,8% (14/205). Unter den 191 Teilnehmern, die vor der Reise ESBL-negativ getestet wurden, waren nach Reiserückkehr 58 (30,4%) mit ESBL-bildenden *Escherichia coli* kolonisiert und 5 Reisende (8,6%) waren zusätzlich mit ESBL-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* besiedelt. Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* wurden nicht nachgewiesen. Die molekulargenetische ESBL-Typisierung zeigte, dass 52/54 (96,6%) der *E. coli* und 4/4 (100%) der *K. pneumoniae*-Stämme, die für die Sequenzierung verfügbar waren, CTX-M-Enzyme produzierten, und zwar überwiegend CTX-M-15 (33/56, 58,9%), und 2/54 (3,7%) der *E. coli*-Stämme SHV-12-Enzyme bildeten. Die Reisenden nach Indien wiesen die höchste Kolonisationsrate mit ESBL-PE (11/15, 73,3%; p=0.015) auf, gefolgt von Reisenden

nach Südostasien (22/46, 47,8%; $p=0.038$). Die Auswertung der reiseassoziierten Risikofaktoren ergab allein für das Auftreten einer Gastroenteritis eine statistische Signifikanz ($p=0.011$). Strikte Händehygiene und ausschließliches Konsumieren abgepackter Getränke zeigten keinen protektiven Effekt. Die ESBL-PE-Persistenzrate nach 6 Monaten lag bei 8,6% (3/35).

Daraus schlossen wir, dass weltweite Anstrengungen notwendig sind, um die weitere Ausbreitung von ESBL-PE in der Bevölkerung anzugehen. Eine aktive Überwachung und Kontaktisolation ist bei Aufnahme in eine medizinische Einrichtung speziell für Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate nach Indien und Südostasien gereist waren, empfehlenswert.

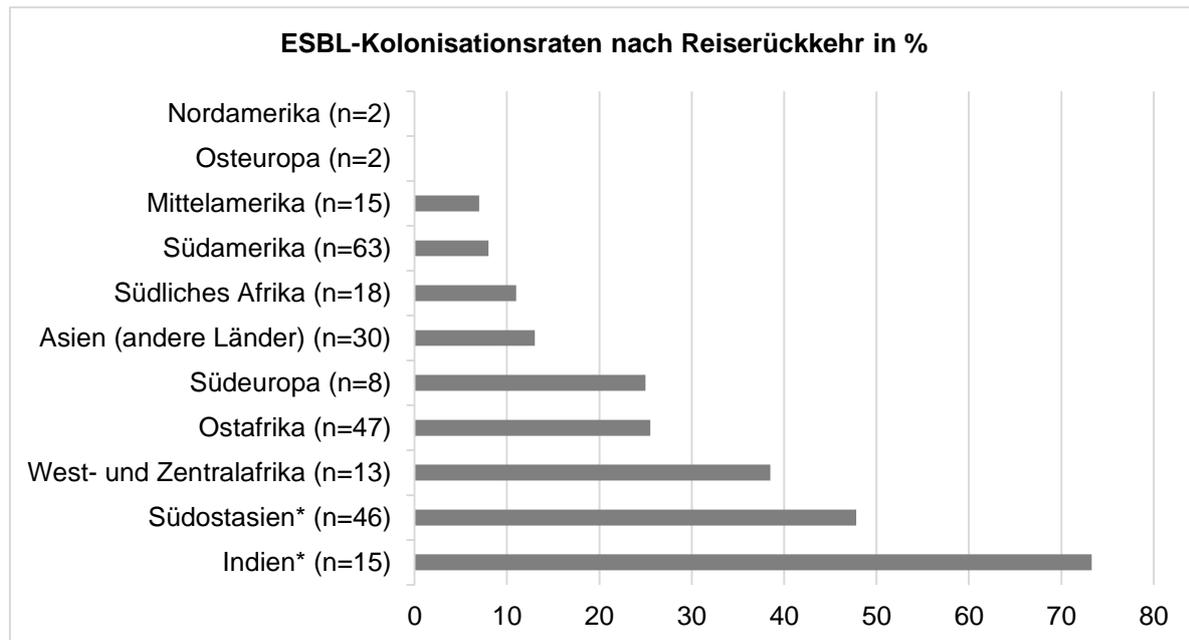


Abb. 1: ESBL-Kolonisationsrate nach Reiserückkehr

* Für Reisende, die aus Indien ($p=0.015$) und Südostasien ($p=0.038$) zurückkehrten, war die Rate der intestinalen Besiedlung mit ESBL-PE statistisch signifikant.

Hinweis: Da 50 Teilnehmer (26,2%) mehr als ein Land und 5 (2,6%) mehr als einen Kontinent besuchten, übersteigt die Anzahl der Reisenden im Diagramm die Anzahl der 191 Studienteilnehmer.

Literatur:

Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mössner J, Pletz MW, Rodloff AC. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015; 305(1):148-56.

Status-quo der Antibiotikaabgabemengenerfassung (D, EU)

Wallmann, Jürgen, Alice Bender, Inke Reimer, Rüdiger Hauck

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Mauerstrasse 39-42, 10117 Berlin, E-Mail: juergen.wallmann@bvl.bund.de

Durch den Einsatz von Antibiotika werden Keime selektiert, die gegenüber Antibiotika resistent sind und damit unter Umständen einen Vorteil gegenüber ihren Konkurrenten ohne diese Resistenz-eigenschaften haben. Zum erkennbaren Problem werden sie immer

dann, wenn es sich um Infektionserreger handelt, die nur noch schwer bzw. nicht mehr therapiert werden können.

Seit 2011 werden in Deutschland Daten gemäß Tierarzneimittelabgabemengenregister (TAR) zu den Antibiotikaabgabemengen erfasst¹. Im Jahr 2013 wurden insgesamt ca. 1.452 t antimikrobiell wirksamer Grundsubstanzen (ohne Arzneimittelvormischungen) an in Deutschland ansässige Tierärzte mit einer Hausapotheke abgegeben². Gegenüber der ersten Erfassung im Jahr 2011 ist dies ein Minus von rund 250 t (Tab. 1). Im gleichen Zeitraum war für Fluorchinolone ein Plus von 4 t (2011 8 t, 2013 12 t) zu verzeichnen. Die Zunahme der abgegebenen Mengen an Fluorchinolonen zwischen 2011 und 2013 ist praktisch allein durch die Zunahme für den Wirkstoff Enrofloxacin begründet (Abb. 1), der mittlerweile zahlreich in kostengünstigen Generika zur Verfügung steht. Fluorchinolone führen bei Bakterien zu einer erhöhten Mutationsrate³. Aus diesem Grund ist ihr Einsatz in der Tiermedizin, auch abgesehen von ihrer Bedeutung für die Humanmedizin, besonders zu hinterfragen. In allen Jahren dominierten Tetracykline und Penicilline. Fast die Hälfte der Gesamtmenge wurde an Tierärzte im nördlichen Nordrhein Westfalen und westlichen Niedersachsen geliefert. Mehr als 95% der Wirkstoffe wurden in Präparaten für die orale Applikation abgegeben.

Im Europäischen Vergleich des „*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*“ (ESVAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden 2012 für Deutschland 1.714 t, für Spanien 1.694 t und für Italien 1.543 t gelistet (Wirkstoffangaben als Salz oder als Grundsubstanz)⁴. Diese Mengenangaben beruhen nicht in allen Mitgliedstaaten auf einer gesetzlichen Meldeverpflichtung. Um eine mögliche Vergleichbarkeit der Daten in Europa zu erzielen, wurde ein Korrekturfaktor [Population Correction Factor (PCU)] eingeführt, der aus der Tieranzahl für das jeweilige Land und dem angenommenen Gewicht der Tiere zum Behandlungszeitpunkt berechnet wird. Bei der Kalkulation der Abgabemengen im Verhältnis zum PCU kommt Deutschland auf den Wert 204 mg/PCU [antimikrobiell wirksame Substanz (mg)/PCU]. Höhere Werte wurden für Spanien, Italien, Ungarn und Zypern berechnet. Sehr niedrige Werte ergaben die Berechnungen u. a. für Norwegen, Schweden und Finnland.

Bei indirekten Maßzahlen besteht das Problem, dass sich der Zusammenhang zwischen diesen Parametern und der Resistenzentwicklung nicht quantifizieren lässt. Außerdem kann eine einseitige Berücksichtigung dieser Parameter bei der Therapie zu ungewollten und kontraproduktiven Ergebnissen führen.

Die Verbesserung der Tiergesundheit, z. B. über tierzüchterische Maßnahmen, optimierte Fütterung und Hygiene sowie die gezielte evidenzbasierte Behandlung von tatsächlich therapiebedürftigen Infektionskrankheiten sind nötig. Nur die gemeinsame vorbeugende Bekämpfungsstrategie von Veterinär- und Humanmedizin (One Health Ansatz) kann gegen die Ausbreitung von antibiotikaresistenten Erregern nachhaltig erfolgreich sein.

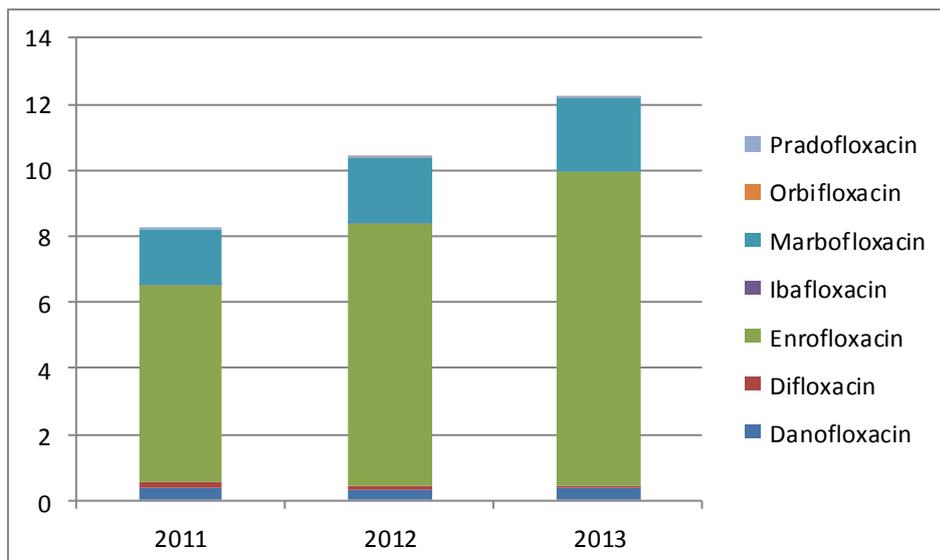


Abbildung 1: Vergleich der Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz bei den Fluorchinolonen [t] 2011 bis 2013

Tab. 1: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse [t] und Abgabedifferenzen 2011 / 2013

WIRKSTOFFKLASSE	ABGEGEBENE MENGE [t] 2011	ABGEGEBENE MENGE [t] 2012	ABGEGEBENE MENGE [t] 2013	DIFFERENZ [t]* 2011 zu 2013
Tetrazykline	564	566	454	-110
Penicilline	528	501	473	-55
Sulfonamide	185	162	152	-33
Makrolide	173	145	126	-47
Polypeptid-Antibiotika	127	124	125	-2
Aminoglykoside	47	40	39	-8
Trimethoprim	30	26	24	-6
Lincosamide	17	15	17	0
Pleuromutiline	14	18	15	+1
Fluorchinolone	8	10	12	+4
Phenicole	6	6	5	-1
Ionophore	-	-	-**	-
Cephalosp., 1.Gen.	2	2	2	0
Cephalosp., 3. Gen.	2	2,5	2,3	+0,3
Cephalosp., 4. Gen.	1,5	1,5	1,5	0
Fusidinsäure	<1t	<1t	<1t	

Nitrofurane	<1t	<1t	<1t	
Nitroimidazole	<1t	<1t	<1t	
Summe	1.706	1.619	1.452	-254*

*mögliche Abweichungen sind rundungsbedingt

**nur ein Pharmazeutischer Unternehmer

Literatur

1. Anonymous Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19. November 2010, eBAnz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
2. Wallmann J, Bender A, Hauck R, Reimer I, Heberer T. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2013. Deutsches Tierärztebl. 2014;9: 1234-39.
3. Wiedemann B, Heisig P. Bakterielle Resistenz gegenüber Chinolonen. CTJ 1999 8(3):99-108.
4. European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012 - Fourth ESVAC report“ 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf (Accessed 05.02.2015).

Aktuelle Resistenzsituation im Veterinärbereich

Cephalosporine und Fluorchinolone

Heike Kaspar, Ulrike Steinacker, Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Mauerstraße 39-42, D-10117 Berlin, E-Mail: heike.kaspar@bvl.bund.de

WHO und OIE haben u. a. die Cephalosporine der 3. und 4. Generation sowie die Gruppe der Fluorchinolone als „highest priority critically important antimicrobials“ bzw. als „critically important“ eingestuft. Wirkstoffe dieser Klassen sind auch in der Veterinärmedizin zugelassen.

Antibiotika sind ein wichtiges Werkzeug zur Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten bei Tieren. Sie dienen sowohl dem Verbraucher- als auch dem Tierschutz, stellen jedoch keinen Ersatz für suboptimale Haltungsbedingungen und mangelnde Hygiene dar. Vielmehr muss auf den wirklich gerechtfertigten Einsatz gemäß der geltenden Antibiotika-Leitlinien geachtet werden¹.

Zur Erfassung der Resistenzsituation bei tierpathogenen Bakterien und einer frühzeitigen Aufdeckung neuer Resistenzen ist ein umfassendes nationales Monitoringsystem notwendig. Hierzu wird im Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) seit dem Jahr 2001 eine jährliche Multicenterstudie mit Bakterienisolaten von erkrankten Tieren (Lebensmittel liefernde und Nicht-Lebensmittel liefernde Tiere) durchgeführt.

Die Daten werden entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den verschiedenen Bakterienspezies, Tierarten und Indikationen ausgewertet.

Insgesamt zeigen die Bakterienisolate von an **Mastitis** erkrankten Kühen niedrige Resistenzraten: *S. aureus* liegt bei 0-0,8% bei den getesteten Cephalosporinen, gleiches gilt für Enrofloxacin (MHK₉₀ 0,25 mg/L). Bei der Spezies *E. coli* stieg die Resistenzrate innerhalb von 2 Jahren von 2 auf 9% an, dieser Trend zeigte sich auch bei den übrigen Cephalosporinen. (Anstieg der MHK₉₀-Werte von 0,12 auf 8 mg/L im gleichen Zeitraum). Die ESBL-Raten beim Kalb liegen derzeit bei ca. 29%.

Die Bakterienisolate von an **Enteritis** erkrankten Kälbern weisen sowohl gegenüber den Cephalosporinen als auch gegenüber den Fluorchinolonen hohe MHK₉₀-Werte auf (>32 resp. >16 mg/L). Dies Ergebnis betrifft v. a. die Spezies *E. coli*. Für die Tierart Schwein stellt sich die Situation etwas günstiger dar. Die MHK₉₀-Werte der neueren Cephalosporine zeigten über mehrere Studienjahre eine günstigere Empfindlichkeitslage als diejenigen vom Kalb; für Fluorchinolone zeigte sich eine ansteigende Tendenz der MHK₉₀-Werte (derzeit bei 8 mg/L).

Im **Geflügelbereich** liegen die Resistenzraten bei den Fluorchinolonen sowohl für die Pute als auch für die Legehennen unter 5%, die Raten für Masthähnchen liegen mit 6% etwas darüber.

Beim **Heimtier** (Hund und Katze) zeigen sich bei Bakterienisolaten der Spezies *E. coli* des Urogenitaltraktes höhere Resistenzraten als bei Isolaten des Gastrointestinaltraktes, dies betrifft insbesondere die Fluorchinolone (ca. 30%).

Aufgrund dieser soliden wissenschaftlichen Datenbasis ist es möglich, die Resistenzlage im veterinärmedizinischen Bereich zu bewerten und in Bezug zur Einschätzung des Risikos für die Humanmedizin zu setzen. Mit dieser Kenntnis kann derzeit zusammenfassend festgestellt werden, dass sich das Resistenzlevel im Laufe der letzten 10 Jahre bzgl. einiger Indikationen/Tierarten im Veterinärbereich erhöht hat.

Literatur

- 1 Anonymous (2010b): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln. <http://www.bundestieraerztekammer.de/downloads/btk/antibiotika/Antibiotika-Leitlinien.pdf>

Multiresistente Erreger in Klein- und Großtierarztpraxen

Birgit Walther¹, Szilvia Vincze¹, Antina Lübke-Becker¹

¹Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Zentrum für Infektionsmedizin, Freie Universität Berlin
Robert-von-Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin, birgit.walther@fu-berlin.de

Analog zum medizinisch-technischen Fortschritt in der Kleintier- und Pferdemedizin („companion animals“) treten zunehmend Probleme/Komplikationen durch Infektionen mit mehrfach- bis panresistente Bakterien in Tierkliniken, die u. a. nosokomial erworben wurden.

Zu den am häufigsten mit diesem Problemkreis assoziierten Infektionserregern gehören u.a. Methicillin-resistente Staphylokokken (MRS) und Extended-Spectrum-beta-Lactamase (ESBL)-bildende Enterobacteriaceae (besonders: *E. coli*) (1).

Bei Hunden und Katzen auftretende MRSA entsprechen den aus der Humanmedizin bekannten Genotypen. In Deutschland dominieren die klonalen Komplexe (CC)22 und CC5 (2), aber auch *mecC*-MRSA sind beschrieben (3). Die Anzahl der Mitarbeiter (>10) in der Praxis/Klinik, postoperative Wundinfektion sowie antibiotische Vorbehandlung sind als signifikante MRSA-Risikofaktoren identifiziert worden (4). Erhebliche therapeutische Probleme zeigen sich auch bei der Behandlung von Infektionen mit multi-resistenten, Methicillin-resistenten *S. pseudintermedius* (MRSP) (1).

Seit ca. 2009 finden sich oftmals ESBL-produzierende Enterobacteriaceae spp. in vet. med. Untersuchungsmaterialien. Neben *E. coli* ST131-CTX-M-15 gibt es zahlreiche weitere ESBL- und AmpC-produzierende klonale Linien, die Infektionen sowohl bei Menschen als auch bei companion animals verursachen (5).

Fast alle nosokomialen Infektionserreger in der Veterinärmedizin sind zwischen Menschen und Tieren übertragbar. Eine kontinuierliche Verbesserung der Biosicherheit und des Infektionsschutzes von Mensch und Tier in veterinärmedizinischen Einrichtungen sind daher ein Ziel unserer Arbeitsgruppe (IP8) in der 2. Förderphase des interdisziplinären Forschungsnetzwerks MedVet-Staph.

Literatur

1. Ewers, C., A. Bethe, T. Semmler, S. Guenther, and L. H. Wieler. 2012. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *CMI* 18:646-655.
2. Vincze, S., A. G. Brandenburg, W. Espelage, I. Stamm, L. H. Wieler, P. A. Kopp, A. Luebke-Becker, and B. Walther. 2014. Risk factors for MRSA infection in companion animals: results from a case-control study within Germany. *IJMM* 304:787-793.
3. Vincze, S., I. Stamm, P. A. Kopp, J. Hermes, C. Adlhoch, T. Semmler, L. H. Wieler, A. Luebke-Becker, and B. Walther. 2014. Alarming proportions of MRSA in wound samples from companion animals, Germany 2010-2012. *PLoS one* 9:e85656.
4. Walther, B., L. H. Wieler, S. Vincze, E.-M. Antão, A. Brandenburg, I. Stamm, P. A. Kopp, B. Kohn, T. Semmler, and A. Luebke-Becker. 2012. MRSA variant in companion animals. *EID* 18:2017-2020.
5. Wieler, L. H., C. Ewers, S. Guenther, B. Walther, and A. Luebke-Becker. 2011. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *IJMM* 301:635-641.

Die Nasen-„WG“: *S. aureus* und das nasale Mikrobiom

Ursula Kaspar¹, Frieder Schaumburg¹, Claudia Rudack², Dietmar H. Pieper³, Karsten Becker¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 10, Münster, kbecker@uni-muenster.de

²Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 10, Münster

³Arbeitsgruppe Mikrobielle Interaktionen und Prozesse, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Inhoffenstraße 7, Braunschweig

Screening und Dekolonisierung sind unerlässliche Teile des Maßnahmenbündels zur Prävention und Kontrolle von MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*). Die menschliche Nasenhöhle als primäres Habitat des Erregers stellt Quelle und Risikofaktor für invasive Infektionen dar (1).

Untersuchungen zur nasalen Mikrobiota und ihrer Interaktionen mit *S. aureus* können Hinweise für alternative Eradizierungskonzepte liefern. Mittels kultureller und metagenomischer Techniken konnten individuelle Mikrobiota-Profile aufgezeigt werden, die unabhängig von nasaler Inflammation, Geschlecht oder einer nasalen *S. aureus*-Trägerschaft auftraten.

Keine signifikanten Unterschiede in der Mikrobiotazönose fanden sich zwischen den vier untersuchten Nasen-Habitaten (vorderer und hinterer Nasenvorhof, unterer und mittlerer Nasengang). Ko-kolonisierend mit *S. aureus* (59% positive Träger) traten am häufigsten (>50%) *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium accolens*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum* und *Fingoldia magna* auf. Die Gattungen *Corynebacterium* (23 Arten), *Staphylococcus* (12 Arten) und *Streptococcus* (11 Arten) waren am artenreichsten vertreten. Auch konnte gezeigt werden, dass *S. aureus* zum einen regelmäßig in den hinteren,

mukosalen Bereichen der Nasenhöhle vorkommt und außerdem deutlich häufiger den hinteren als den vorderen Bereich des Nasenvorhofs kolonisiert. Bisher galt letzterer als prinzipielles Habitat. Bei Erwachsenen verschiedener Populationen (Deutschland und Gabun) zeigten sich in einem metagenomischen Ansatz zu 85% übereinstimmende Phylotypen. Drastische Unterschiede in der Zusammensetzung der nasalen Flora innerhalb einer Population waren bei unterschiedlichen Altersgruppen zu verzeichnen. Kinder waren hierbei durch einen hohen Anteil an *Moraxellaceae* und *Streptococcaceae* charakterisiert (2). Die Bestimmung des "Kulturoms" zeigte, dass dieser Ansatz - wenn ergänzt um moderne physikalische und molekulargenetische Identifizierungsverfahren - als Referenzmethode für die Sensitivität und Spezifität metagenomischer Studien dienen kann.

Literatur

1. C. von Eiff, K. Becker, K. Machka, H. Stammer, G. Peters. N. Engl. J. Med. 2001 344(1):11-6.
2. Camarinha-Silva, R. Jáuregui, D. Chaves-Moreno, A.P. Oxley, F. Schaumburg, K. Becker, M.L. Wos-Oxley, D.H. Pieper. Environ Microbiol. 2014 16(9):2939-52

Nasale MRSA-Dekolonisierung mit antiseptischen Formulierungen - Erfahrungen mit Polihexanid in einer MRSA-Sprechstunde

Tobias Goerge¹, Robin Köck²

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Münster, Von-Esmarch-Str. 58, Münster, tobias.goerge@ukmuenster.de

² Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 10, Münster, robin.koeck@ukmuenster.de

Die Mehrzahl der nosokomialen Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) entsteht endogen. Deshalb ist die peri-interventionelle Dekolonisierungstherapie ein wichtiger Teil von MRSA-Infektionspräventionsbündeln. Bei der Dekolonisierungstherapie gilt die nasale Behandlung mit Mupirocin als Standard. Mupirocinresistenz und Einschränkungen in der Verfügbarkeit der Substanz machen jedoch die Evaluation neuer Therapiemaßnahmen notwendig.

Die Wirksamkeit einer MRSA-Dekolonisierungstherapie unter nasalem Einsatz des topischen Antiseptikums Polihexanid 0,1% (3x/d) bei Verzicht auf Mupirocin wurde in der MRSA-Ambulanz der Universitätshautklinik Münster untersucht. Die nasale Therapie wurde von weiteren in Abb. 1 dargestellten topischen und systemischen Therapiemaßnahmen begleitet [1].

In einem 15-monatigen Beobachtungszeitraum stellten sich insgesamt 63 Patienten in der Ambulanz vor; 42 (66,7 %) dieser Personen waren MRSA-positiv, wovon 27 (64,3 %) dem Dekolonisierungsprotokoll folgten.

Diese Patienten wurden hinsichtlich Lokalisation der Kolonisation, Vorhandensein von den Dekolonisierungserfolg erschwerenden Faktoren, MRSA-*spa*-Typen, sowie der Effektivität der topischen Therapie untersucht. In 81,5 % (n=22) konnte eine erfolgreiche Dekolonisierung mit einem sechsmonatigen rezidivfreien Nachbeobachtungszeitraum erzielt werden. Bei Fehlen von dekolonisierungshemmenden Faktoren und Kolonisation von nur einer Körperlokalisierung gelang eine Dekolonisierung in ca. einem Drittel (n=7; 31,8 %) der betroffenen Patienten. Eine zusätzliche systemische Antibiose (Rifampicin, Cotrimoxazol, Vancomycin) musste bei 15 Patienten (68,2 %) eingesetzt werden. Bei isolierter nasaler

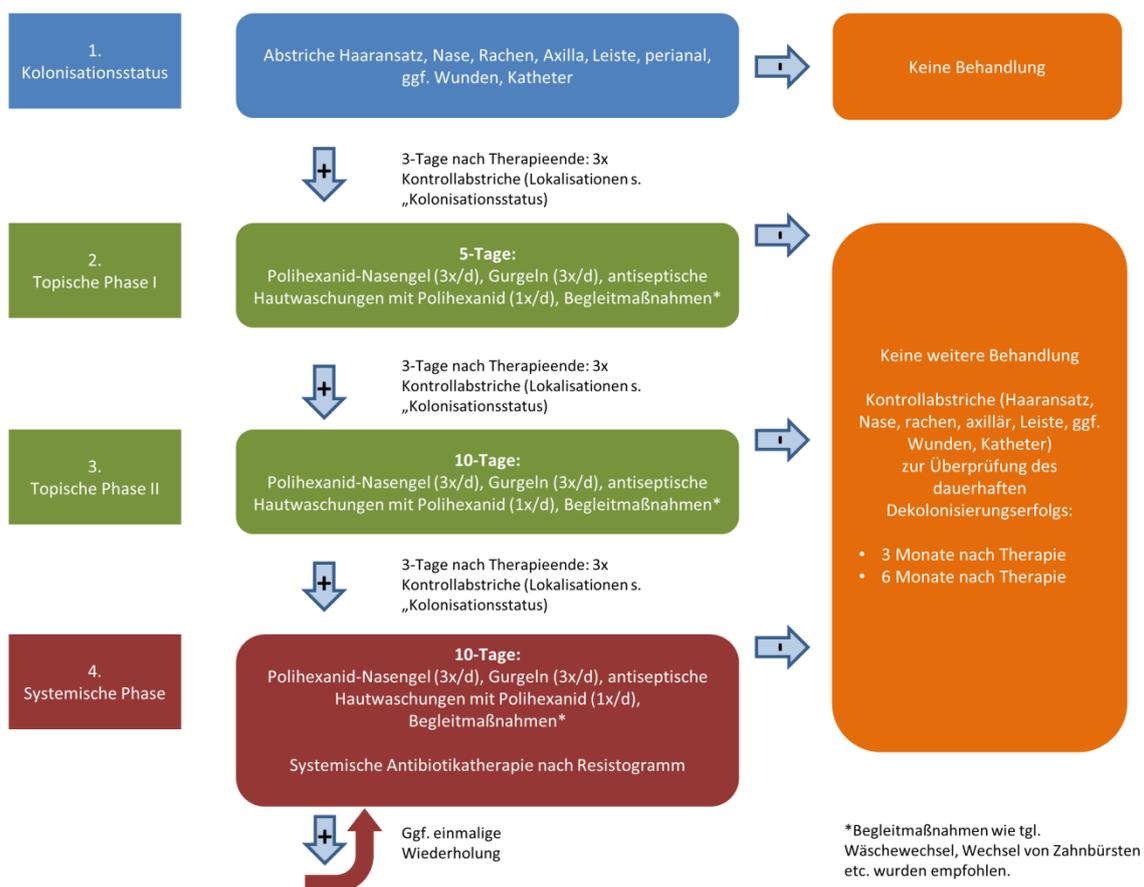
MRSA-Besiedlung (25,0 %) war ein alleiniger topischer Dekolonisierungszyklus mit dem Mupirocin-freien Antiseptikum Polihexanid 0,1% zielführend.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine ambulante Dekolonisierung bei Besiedelung mit MRSA auch ohne Mupirocin erfolgreich durchzuführen. Bei zunehmender Resistenzentwicklung stellt der topische Einsatz von Polihexanid eine gut durchführbare und nebenwirkungsarme Therapiealternative zum Standardverfahren dar.

Literatur

1. Meyer V, Kerk N, Mellmann A, Friedrich A, Luger TA, Goerge T. MRSA eradication in dermatologic outpatients - theory and practice. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10(3):186-96

Abbildung 1



Dekolonisierungstherapiechema nach [1]

Potential use of bacteriophage endolysins for MRSA decolonization

Evgeny A. Idelevich

Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Domagkstr. 10, 48149 Münster, email: evgeny.idelevich@ukmuenster.de

The worldwide spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains has challenged the treatment of infections caused by *S. aureus* and emphasized the importance of preventive strategies. *S. aureus* carriage is a major risk factor for subsequent infection,

thus, decolonization has become one of the main approaches to prevent infection and reduce transmission. Mupirocin ointment is currently a standard topical antibiotic for nasal decolonization of *S. aureus*, but its use has been compromised by the need for long application (5-7 days), damage to the commensal flora, bacteriostatic activity and growing resistance.

The recent increase in antibiotic resistance and lack of new innovative antibiotics revitalized interest in use of bacteriophages and bacteriophage endolysins against pathogenic bacteria. Endolysins are peptidoglycan hydrolases produced by bacteriophages to cause degradation of bacterial cell wall followed by rapid cell lysis. Endolysins have been shown to kill Gram-positive bacteria even if applied exogenously. In the recent years, several recombinantly produced bacteriophage endolysins have been investigated by academic institutions and biotech companies for use in *S. aureus* decolonization regimens. *In vitro* data have demonstrated very specific and rapid bactericidal activity of endolysins against *S. aureus*. Furthermore, high efficacy and safety of recombinant endolysins against *S. aureus* have been shown *in vivo* using mice nasal elimination models. Several endolysins have entered drug development programs for *S. aureus* decolonization and are currently in preclinical or clinical development.

The rapid activity and high specificity of bacteriophage endolysins make them promising targeted agents for *S. aureus* decolonization.

Pharmakokinetik und Dosierung von Reserveantibiotika bei Kindern

Johannes Hübner^{*}, Katharina Kreitmeyr

Dr. von Hauner'sche Kinderklinik, Klinikum der Ludwig Maximilians Universität München, Lindwurm-Straße 4, München, johannes.huebner@med.uni-muenchen.de

Multiresistente Erreger sind ein weltweites Problem aller Bereiche der Medizin und Infektionen und Kolonisationen mit diesen Bakterien kommen natürlich auch bei pädiatrischen Patienten vor (1). Insbesondere in der Neonatologie haben diese Infektionen auch meist ein breites Echo in der Laienpresse, weshalb besonders strenge Hygienerichtlinien für diesen Bereich erarbeitet wurden. Der breite und unkritische Einsatz von Antibiotika hat zu der aktuellen Problematik sicherlich entscheidend beigetragen, weshalb Ansätze zum rationalen Einsatz von Antibiotika ("Antibiotic Stewardship") von großer Bedeutung sind (2). In der Pädiatrie gibt es aber auch spezielle Patientenpopulationen, die sowohl bzgl. Pharmakokinetik, also auch bzgl. der isolierten Erreger eine Besonderheit darstellen. Dazu gehören z.B. Früh- und Neugeborene, deren Verteilungsvolumina und Nierenfunktion sich deutlich von Erwachsenen oder größeren Kindern unterscheiden, sowie Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen aufgrund der Grunderkrankung meist andere Dosierungen verwendet werden müssen.

Viele der Reserveantibiotika sind entweder alt, oder auch relativ neu, weshalb es häufig keine Zulassung für Kinder gibt und breite klinische Erfahrungen für pädiatrische Patienten fehlen. Dies gilt besonders für Substanzen, die bei multiresistenten gram-negativen Erregern eingesetzt werden können. Die Dosierung und Pharmakokinetik von Colistin ist auch bei Erwachsenen problematisch. Bei Kindern und vor allem bei Patienten mit zystischer Fibrose wird diese Substanz auch bisher verwendet, wobei die aktuellen Dosierungs-Empfehlungen sowie auch möglich Kombinationspartner eine wichtige Rolle in der Therapie multiresistenter Erreger spielen. Für Quinolone gibt es keine Zulassung im Kindesalter,

trotzdem wird Ciprofloxacin nicht selten "off label" z.B. bei der Therapie von Harnwegsinfektionen sowie bei Patienten mit zystischer Fibrose verwendet. Vor allem für die neueren Quinolone (z.B. Moxifloxacin) fehlen aber Dosierungsangaben für Kinder, wobei diese Substanz als Reserveantibiotikum mit breitem Wirkspektrum sowie exzellenter oraler Bioverfügbarkeit eine wichtige Rolle spielt. Bei den Substanzen für multiresistente gram-positive Erreger sind Daptomycin und Tigecyclin noch nicht für pädiatrische Patienten zugelassen, wobei diese Antibiotika aber durchaus immer wieder bei Kindern eingesetzt werden müssen, wenn keine weiteren Alternativen zur Verfügung stehen.

Literatur

1. Huebner J. 2014. Multiresistente Erreger in Klinik und Praxis. Monatsschrift Kinderheilkunde 162:649–659.
2. Huebner J, Rack-Hoch A, Pecar A, Schmid I, Klein C, Borde J. 2013. Pilotprojekt einer pädiatrischen Antibiotic-Stewardship-Initiative am Dr. von Haunerschen Kinderspital - neue Wege der pädiatrischen Infektiologie. Klinische Pädiatrie 225:223–229.

Veränderte Pharmakokinetik beim älteren Patienten

Prof. Dr. Hans Jürgen Heppner¹

¹Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Witten/Herdecke, Klinik für Geriatrie am HELIOS Klinikum Schwelm, Dr.-Moeller-Str. 15, 58332 Schwelm, hans.heppner[at]uni-wh.de

Die demographische Entwicklung und der Anstieg chronischer Erkrankungen bewirken, dass der Anteil ältere Patienten in allen Versorgungsbereichen stetig ansteigt. Im Jahr 2050 wird der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtpopulation auf 30 bis 40% geschätzt. Dies stellt besondere Herausforderungen an die medizinische Versorgung von geriatrischen Patienten in Bezug auf Organalterung, Multimorbidität und Funktionseinschränkungen. Die altersbedingten Änderungen der Pharmakokinetik betreffen verschiedene Stoffwechselwege.

Freisetzung

Diese hängt vorwiegend von der galenischen Zubereitung ab und ist nicht wirklich altersrelevant.

Resorption

Die passive Diffusion stellt den wichtigsten Resorptionsmechanismus dar, veränderte Kontaktzeit zur Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts und können bedingt sein durch:

- Abnahme der Geschwindigkeit der Magenentleerung
- Zunahme des pH-Wert des Magensafts
- atrophisierte Darmmukosa
- Abnahme von Darmmotilität und Durchblutung

Verteilung

Mit zunehmendem Alter kommt es zu Veränderungen der Körperzusammensetzung mit einer Abnahme des extra- und intrazellulären Wassers und einer Zunahme des relativen Fettanteils, was zu einer veränderten Verteilung lipo- bzw. hydrophiler Substanzen führt. Hierauf hat auch Eiweißbindung Einfluss. Durch die verminderte Konzentration von Albumin im Alter, sind ein vermindertes Verteilungsvolumen und eine höhere Konzentration des nicht-gebundenen Antibiotikums zu erwarten.

Metabolisierung

Diese erfolgt überwiegend in der Leber. Mit zunehmendem Alter kommt es zu folgenden Veränderungen:

- Abnahme der absoluten und relativen Lebermasse
- Verminderung der Leberperfusion
- Verminderung der Gesamtaktivität hepatischer Enzyme

Ausscheidung

Die Abnahme der renalen Elimination stellt die klinisch bedeutsamste Veränderung im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik dar. Der renale Blutfluss verringert sich altersabhängig und somit auch die glomeruläre Filtrationsrate. Da gleichzeitig die Muskelmasse und damit die Kreatinin-Produktion sinken, bleibt der Serum-Kreatinin-Spiegel konstant, auch wenn die Nierenfunktion bereits eingeschränkt ist.

Generell beruhen die üblichen Empfehlungen zur Dosierung der Antiinfektiva auf Studien an jungen Erwachsenen. Ältere Patienten haben häufig chronische Begleiterkrankungen, die ihrerseits zu einer Multimedikation führen. Daher ist es essentiell, über die Auswirkungen einer zusätzlichen antibiotischen Therapie zu reflektieren, denn typischerweise bedeutet die Behandlung älterer Patienten mit einer Infektionskrankheit das Hinzufügen eines Antibiotikums zu einer langen Liste.

Tabelle 1: Pharmakokinetik und physiologisches Altern

Pharmakokinetik	Alterns-physiologische Veränderungen	Veränderung
Resorption	Magensaftproduktion ↓ Magen-Darm-Motilität ↓ Magenentleerungsgeschwindigkeit ↓ Gastrointestinale Durchblutung ↓ First-Pass-Effekt ↓	Konzentration säurelabiler Arzneistoffe ↑ Konzentration schwacher Säuren ↓ Verzögerte Resorption
Verteilung	Anteil Körperfett ↑ Anteil Körperwasser ↓ Muskelmasse ↓ Herzleistung ↓ Albumin ↓	Verteilungsvolumen von hydrophilen Arzneistoffen ↓ von lipophilen Arzneistoffen ↑
Hepatische Metabolisierung	Leberdurchblutung ↓ Lebermasse ↓	hepatische Clearance ↓ Halbwertszeit ↑
Renale Elimination	Nierendurchblutung ↓ Glomeruläre Filtrationsrate ↓ Tubuläre Exkretion und Rückresorption ↓	Renale Clearance ↓ Halbwertszeit ↑ Gefahr der Kumulation

Pharmakokinetik von Antibiotika bei Intensivpflegepatienten

Brinkmann A.¹, Köberer A.¹, Fuchs Th.¹, Helbig S.², Preisenberger J.², König C.³ Frey OR.², Röhr AC.²

Professor Dr. med. Alexander Brinkmann, MBA

¹Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Klinikum Heidenheim, Schlosshaustraße 100, 89522 Heidenheim, Alexander.Brinkmann@kliniken-heidenheim.de

²Apotheke Klinikum Heidenheim

³Apotheke Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Schwere Sepsis und septischer Schock führen bei fast allen antiinfektiven Substanzen zu einer erheblichen Veränderung der substanzspezifischen Pharmakokinetik (1-3). In der frühen Phase der Sepsis kommt es durch die hyperdynamische Kreislaufsituation häufig zu einer verstärkten Organdurchblutung und somit bei zahlreichen Substanzen zu einer gesteigerten Arzneistoff-Clearance, die mit niedrigen Wirkortkonzentrationen verbunden sein kann. Darüber hinaus können kapilläres Leck und Störungen der Proteinbindung das Verteilungsvolumen vergrößern und ebenfalls die Konzentration am Wirkort beeinflussen (1). Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bestimmen eher Störungen der Organfunktionen (vor allem Niere und Leber) mit einer erniedrigten Arzneistoff-Clearance die Pharmakokinetik (1). Hier gilt es mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verhindern.

Um ein weites Spektrum möglicher Erreger beim kritisch Kranken sicher zu erfassen, werden Breitspektrumantibiotika in möglichst hohen Konzentrationen am Wirkort benötigt. Empfohlene Dosierungen und in Antibiogrammen ausgewiesene Sensibilitäten (sensibel, intermediär oder resistent getestet) beruhen auf der Annahme, dass die Pharmakokinetik des Arzneistoffs der eines „Normpatienten“ entspricht. Tatsächlich ist jedoch die Verteilung und Ausscheidungskapazität der Arzneistoffe beim kritisch Kranken sehr variabel und schwer vorhersehbar (1-3). Allein die Nierenfunktion von Patienten mit schweren Infektionen zeigt eine große inter- und intraindividuelle Variabilität, so dass die Arzneistoff-Clearance und damit die optimale Dosierung überwiegend renal ausgeschiedener Antiinfektiva um den Faktor 10 variieren kann (1). Vor dem Hintergrund der pathophysiologischen Veränderungen im Bereich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik erscheinen individuelle Dosierungen und das Therapeutisches Drug Monitoring wichtig, um eine zeitgerechte und adäquate antiinfektive Therapie sicherzustellen (1-4). Bei bekannter minimaler Hemmkonzentration (MHK) ist auf Basis gemessener Arzneistoff-Konzentrationen und bekannter PK/PD-Zusammenhänge eine Einstellung auf optimale Serumspiegel möglich. In diesen Situationen ist allerdings eine patientennahe, schnelle Analytik und eine klinisch orientierte Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung lokaler Voraussetzungen unabdingbar (3,4).

Die antiinfektive Therapie bei septischen Intensivpflegepatienten ist heute mehr als nur eine Frage der richtigen Substanz und einer zeitnahen Applikation. Individuelle Dosierung, prolongierte Applikationsformen und TDM eröffnen möglicherweise neue, interessante Horizonte.

Literaturverzeichnis:

1. 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.
2. 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.
3. Frey O, Köberer A, Röhr A, Fuchs Th, Brinkmann A. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva bei kritisch Kranken, *Intensiv-News* 2013; 17(4):16-18.
4. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El HN, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1416-23.

Verbessert adäquate empirische Antibiotikatherapie das Outcome bei Infektionen durch MDR Bakterien?

Christina Forstner^{1,2}

¹ Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena, christina.forstner@med.uni-jena.de

² Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, christina.a.forstner@meduniwien.ac.at;

Frühe, adäquate empirische Antibiotikatherapie und Fokussanierung sind entscheidend für das Überleben von Patienten mit schweren Infektionen. Rezente Daten des Europäischen Überwachungssystems für antimikrobielle Resistenz zeigen, dass die Rate der multiresistenten (MDR) bakteriellen Erreger, insbesondere bei invasiven Infektionen durch Enterobakterien, dramatisch ansteigt. Eine rezente retrospektive Kohortenstudie bei über 1000 septischen Intensivpatienten mit gramnegativer Bakteriämie bestätigte eine erhöhte Mortalität bei Nachweis eines MDR Erregers sowie bei inadäquater empirischer Therapie.¹ Allerdings zeigte eine weitere multizentrische Beobachtungsstudie, dass bei Intensivpatienten mit Pneumonie und Risiko für MDR Bakterien, der empirische Einsatz einer 3fach Antibiotika-Kombinationstherapie (Pseudomonas wirksames Betalaktam + Aminoglykosid/Fluorchinolon + MRSA-wirksames Antibiotikum) zur besseren Abdeckung von MDR-Erregern mit einer erhöhten 28-Tagesmortalität (34% versus 20%) assoziiert war.² Dies wurde auf eine erhöhte Antibiotika-spezifische Toxizität für Aminoglykoside, Colistin und Fluorchinolone zurückgeführt. Bei schweren Infektionen mit Extended-Betalaktamase-produzierenden Enterobacteriaceae ist eine Monotherapie mit einem Carbapenem gut wirksam.³ Allerdings fördert der zunehmende Einsatz dieser Antibiotikaklasse die weitere Resistenzentwicklung und Selektion von multiresistenten Erregern. Ceftolozan/Tazobactam stellt zukünftig eine neue empirische Therapieoption bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen oder intraabdominellen Infektionen mit ESBL-Erregern dar⁴. Der neue Beta-Laktamaseinhibitor Avibactam in Kombination mit Ceftazidim/Ceftarolin und Aztreonam steht derzeit noch in klinischer Prüfung. Bei schweren Infektionen mit 4MRGN, insbesondere bei Nachweis einer KPC-produzierenden Klebsiella species, erzielte der Einsatz einer Kombinationstherapie mit zwei bis drei wirksamen antimikrobiellen Substanzen (v.a. Colistin, Carbapenem und Tigecyclin) in retrospektiven Studien aus Italien und Griechenland die niedrigste Mortalität. Randomisierte Studien in diesem Setting mit einer adäquaten Anzahl von Patienten stehen allerdings noch aus.

Literatur

1. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18: 596.
2. Kett DH, Cano E, Quartin AA et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:181-189.
3. Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared to piperacillin/tazobactam for patients with extended spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015 Jan 13.
4. Popejoy MW, Cloutier D, Huntington JA et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of cUTI and cIAI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. ID week 2014, Poster #260.

Empirische Therapie bei febriler Neutropenie

Helmut Ostermann¹ & Werner Heinz²

¹Medizinische Klinik und Poliklinik III, KUM, Großhadern, Marchioninistrasse 15, 81377 München

² Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Oberduerrbacher Str. 6, 97080 Würzburg

Infektionen in Neutropenie bleiben mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Im Gegensatz zu Infektionen bei Patienten ohne Immunsuppression bleibt oft sowohl der klinische Infektionsort unbekannt, als auch der mikrobiologische Nachweis negativ. Daher ist Fieber weiterhin oft der einzige Hinweis auf die Infektion (Fever of Unknown Origin, FUO).

Allerdings ist lange bekannt dass in dieser Situation eine umgehende, empirische Therapie mit antimikrobiellen Substanzen erfolgen muss. Auf das Ergebnis der Diagnostik kann nicht gewartet werden. Diese müssen die wesentlichen in Frage kommenden grampositiven und gramnegativen Erreger abdecken.

Berücksichtigt werden muss dabei die Risikosituation der Patienten die vor allem von Dauer und Tiefe der Granulozytopenie geprägt ist. Eine Unterteilung in eine Standardrisikogruppe (Dauer der Granulozytopenie <8 Tage; und eine Hochrisikogruppe (Dauer der Granulozytopenie > 7 Tage) hat sich bewährt. Eine Therapiestratifizierung in Anlehnung an diese Risikoeinschätzung ist notwendig. In der Standardrisikogruppe ist es möglich selektierte Patienten ambulant mit oralen Antimikrobiellen Substanzen zu behandeln. Alle anderen Patienten benötigen eine stationäre Therapie mit intravenösen antimikrobiellen Substanzen.

Entfiebert der Patient nicht sollte nach 3-5 Tagen erneut eine Diagnostik inklusive CT Bildgebung der Lunge stattfinden. Gelingt es weiterhin nicht einen Infektionsort oder –erreger zu identifizieren sollte eine systemische antimykotische Therapie eingeleitet werden.

Bei der Auswahl der antimikrobiellen Therapiestrategie muss immer das lokale Resistenzspektrum mit bedacht werden.

Literatur

Heinz et al, Management of fever of unknown origin in adult, neutropenic patients—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), submitted

MRSA Sepsis – Was ist die Therapie der 1. Wahl?

Achim Kaasch

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Goldenfelsstr. 19-21, 50935 Köln

Blutstrominfektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) haben eine schlechtere Prognose als Infektionen mit Methicillin-sensiblen Erregern [1]. Als mögliche Ursache werden die bisher eingeschränkten Therapieoptionen bei MRSA diskutiert. In den letzten Jahren wurden weitere MRSA-wirksame Antibiotika entwickelt. Daher bieten sich nun verschiedene Behandlungsoptionen, die unter Berücksichtigung aktueller Studien vorgestellt werden.

Literatur

1. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. J Infect 2014; 68(3): 242-51.

Nitroxolin - mikrobiologische und pharmakokinetische Aspekte

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

¹ Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, D-53359 Rheinbach, ² Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Schaevenstraße 1 a-b, D-50676 Köln

Akute Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigen Infektionskrankheiten. Die Behandlung mit Standardantibiotika ist aufgrund steigender Resistenzen bei *Escherichia coli* (ECO) und anderen uropathogenen Bakterien in den letzten 10-15 Jahren zunehmend schwieriger geworden [1]. Vor diesem Hintergrund ist der Einsatz von Nitroxolin (8-Hydroxy-5-nitrochinolin; NTX), einem in den 1960er Jahren eingeführten oral applizierbaren Harnwegstherapeutikum, von Interesse. Zugelassene Indikationsgebiete von NTX in Deutschland sind akute und chronische Infektionen der ableitenden HW sowie die Rezidivprophylaxe [2]. Die Standarddosierung zur Behandlung akuter HWI beträgt 250 mg alle 8 h. NTX besitzt In-vitro-Aktivität gegen zahlreiche Mikroorganismen, einschließlich Gram-negative und Gram-positiven Bakterien sowie *Candida*. Als Wirkmechanismus von NTX, der vornehmlich in einer bakterio-statischen Aktivität resultiert, wird die Hemmung der RNA-Polymerase mittels Chelatierung zweiwertiger Kationen diskutiert [3].

NTX wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach 1-1,5 h werden maximale Plasmaspiegel von 6-8 mg/l erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 10%. NTX wird in erheblichem Umfang (>95%) zu konjugierten und nicht-konjugierten Derivaten metabolisiert. Die Wiederfindungsrate im Urin beträgt >50% (davon 30% in der Form mikrobiologisch wirksamer Derivate) [4]. In Gegenwart subinhibitorischer Konzentrationen hemmt NTX die bakterielle Adhäsion an Epithelzellen des Harntrakts sowie an Blasenkatheter [5], [6].

In eigenen Untersuchungen wurden die minimalen Hemmkonzentrationen von NTX für 499 uropathogene ECO (einschließlich multiresistenter Stämme) sowie 101 *Proteus mirabilis* (PMI), 30 *Klebsiella pneumoniae* (KPN), 30 *Morganella morganii* (MMO), 20 *P. vulgaris* (PVU) und 30 *Staphylococcus saprophyticus* (SSA), die im Rahmen multizentrischer Surveillance-Studien gesammelt wurden, bestimmt. Zudem wurde der Einfluss des pH auf die In-vitro-Aktivität von NTX ermittelt. Sämtliche ECO erwiesen sich als NTX-sensibel (Grenzwert des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees [NAK]: sensibel ≤ 16 mg/l). Die $MHK_{50/90}$ -Werte (mg/l) für ECO, PMI, KPN, MMO, PVU und SSA betragen 2/4, 8/8, 4/8, 4/8, 4/4 und 8/8. NTX zeigte bei pH 5,5 eine höhere und bei pH 8 eine etwas geringere Aktivität als bei pH 7,4.

NTX stellt aufgrund der günstigen Resistenzsituation eine vielversprechende Option zur Therapie von akuten HWI dar.

Literatur

1. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012;39(1):45-51.
2. Rosen Pharma GmbH. 2012. Fachinformation Nitroxolin forte 2012. Rosen Pharma GmbH, Blieskastel, Germany.
3. Fraser RS, Creanor J. Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline. *Eur. J. Biochem.* 1974;46(1):67-73.
4. Bergogne-Berezin E, Berthelot G, Muller-Serieys C. Present status of nitroxoline. *Pathol. Biol. (Paris)* 1987;35(5 Pt 2):873-8. (In French.)
5. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. Inhibition of bacterial adherence by nitroxoline on cellular adhesion and on urinary catheter surfaces. *Pathol. Biol. (Paris)* 1989;37(5):451-4. (In French.)
6. Karam D, Amgar A, Bourlioux P. Inhibition of bacterial adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* strains by the urine of patients treated with nitroxoline. *Pathol. Biol. (Paris)* 1988;36(5):452-5. (In French.)

Nitroxolin inhibiert *in vitro* die Adhärenz an und die Invasion von humanen Harnwegsepithelzellen durch uropathogene Bakterien.

Tobias A. Ölschläger

Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2 / D15,
t.oelschlaeger@uni-wuerzburg.de

Obwohl in Industrieländern Harnwegsinfektionen zu den häufigsten bakteriell verursachten Infektionen zählen, gibt es noch immer keine präventiv-wirksame Vakzine und die Antibiotika-basierte Therapie versagt häufig aufgrund von resistenten Stämmen.

In dieser Studie wurde daher das Antibiotikum Nitroxolin (N) nicht auf bakteriostatische oder bakterizide Wirkung sondern auf eine mögliche antiadhäsive und antiinvasive Aktivität *in vitro* getestet. Für diesen Zweck wurde die humane Harnblasenepithelzelllinie T24 sowie N-sensitive uropathogenen *Escherichia coli* Stämme (UPEC), ein uropathogener *Klebsiella pneumoniae* und ein uropathogener *Citrobacter freundii* Stamm eingesetzt. Zudem wurden die von uns isolierten isogenen Nitroxolin-resistenten Derivate dieser Stämme in diese Studie miteinbezogen.

Die Adhäsion der Bakterien an konfluente T14-Monolayer wurde in Gegenwart N für die N-sensitiven wie auch die N-resistenten uropathogenen Bakterien bestimmt. Zudem wurde geprüft, ob auch der Hauptmetabolit, sulfatiertes Nitroxolin (NS), in der Lage ist die bakterielle Adhärenz zu inhibieren. Die Adhäsion wurde quantifiziert indem ein konfluenter T24-Monolayer mit den Bakterien für 2 h infiziert, dann nicht adhärenente Bakterien entfernt, mit Methanol fixiert, mit Giemsa-Lösung gefärbt und schließlich die Anzahl der adhärenenten Bakterien lichtmikroskopisch ermittelt wurde.

Die Fähigkeit der Invasion in die T24 Epithelzellen durch zwei N-resistente UPEC wurde ebenfalls geprüft. Dafür kam der Gentamicin-Schutzassay zur Anwendung bei dem der T24-Rasen für 2 h mit den Bakterien infiziert, dann das Medium durch Gentamicin-haltiges Medium ersetzt, für 1 h inkubiert, der Epithelzellrasen lysiert und die intrazellulären Bakterien durch ausplattieren geeigneter Verdünnungen bestimmt wurde.

Die Adhärenz der N-sensitiven UPEC Stämme CFT073, 536 und NU14, des N-sensitiven *K. pneumoniae* und des N-sensitiven *C. freundii* Stamms an T24 Zellen wurde durch 25 µg/ml N zu über 99 % inhibiert. Auch die Adhärenz der N-resistenten Stämme wurde reduziert, allerdings in geringerem Ausmaß.

Die Invasion der T24 Zellen durch die beiden N-resistenten UPEC Stämme 536r und NU14r wurde durch N um mehr als 90 % reduziert. NS inhibiert die Invasion ebenfalls jedoch nicht so effizient.

Offensichtlich interferiert Nitroxolin mit der Fähigkeit der Bakterien sich an Wirtszellen zu binden und in diese einzudringen.

Teixobactin – Entdeckung und Wirkungsmechanismus

Schneider T¹ & Lewis K²

¹Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn,
tanja@microbiology-bonn.de

²Antimicrobial Discovery Center, Northeastern University, Department of Biology, Boston, MA 02115, USA

Weltweit nimmt die Ausbreitung pathogener Bakterien mit ausgeprägten Antibiotika-Resistenzen stetig zu; demgegenüber sinkt die Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika in den vergangenen Jahren kontinuierlich. Um bakterielle Infektionen weiterhin effektiv bekämpfen zu können, bedarf es neuer Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen. Bei der Mehrzahl der heute in Anwendung befindlichen Antibiotika handelt es sich um mikrobielle Naturstoffe oder um Derivate solcher Substanzen. Nur etwa 1–10% aller Mikroorganismen unserer Umwelt sind mit klassischen Methoden im Labor kultivierbar. Diese bislang unkultivierten Mikroorganismen stellen potentielle Quellen für neue Antibiotika dar. ein enormes Potential brach.

Teixobactin wurde im Rahmen eines *screenings* entdeckt, bei dem 10.000 Isolate bislang nicht kultivierter Bodenbakterien auf antibiotische Aktivität getestet wurden (1). Bei Teixobactin handelt es sich um ein Depsipeptid, bestehend aus teils ungewöhnlichen Aminosäuren, wie Enduracididin, N-Methyl-D-Phenylalanin und D-Aminosäuren, das von dem neu entdeckten β -Proteobakterium *Elephtheria terrae* produziert wird.

Teixobactin ist hochwirksam gegenüber einer Vielzahl Gram-positiver Pathogener, einschließlich Antibiotika-resistenter Stämme. Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus zeigten, dass Teixobactin die bakterielle Zellwandbiosynthese durch spezifische und hochaffine Interaktion mit mehreren Zielstrukturen, zentralen Lipid-gekoppelten Intermediaten der Peptidoglykan und Wandteichonsäure-Biosynthese inhibiert.

Literatur

1. Ling LL*, Schneider T*, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Poullenc K, Steadman V, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C, Lewis K. Killing of pathogens by teixobactin without associated resistance. *Nature*. 2015; 517,455–459. * contributed equally