

Abstracts

Bad Honnef-Symposium 2018

**Update Antibiotika-Resistenzen: Erkennen, Bewerten,
Handeln**

26. – 27. März 2018 in Bonn



Medizinische Mikrobiologie 2025

Werner Solbach

Zentrum für Infektions- und Entzündungsforschung (Z.I.E.L.), Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, Haus 50, 23538 Lübeck, werner.solbach@uni-luebeck.de

Die Medizinische Mikrobiologie war schon immer Vorreiter in der Entwicklung der individualisierten Präzisionsmedizin. Von je her hat sie jedes relevante Patientenisolat auf Wirksamkeit von oder Resistenz gegen Antibiotika charakterisiert, und schafft so wie in keinem anderen Gebiet der Medizin die Voraussetzungen, die eine maßgeschneiderte Individualtherapie ermöglichen.

Die technologischen Fortschritte der letzten Jahre -und viele haben ihren Anfang aus Fragestellungen in der medizinischen Mikrobiologie genommen- mit der Anwendung finanzierbarer phänotypischer (z. B. MALDI-TOF) und genetischer (z. B. WGS, multiplex PCR) und auch „Omics“-Methoden beschleunigen den Ergebniserhalt und erhöhen die Präzision der Diagnostik. Die Einbindung intelligenter IT-Möglichkeiten mit Digitalisierung, Automatisierung und Algorithmisierung gibt Hilfestellung für therapeutische Optimierung und Implementierung.

Zukünftige Diagnostik wird also nicht mehr erregerbasiert, sondern systemisch und Organbezogen (z. B. „Lungen“-Panel, „Nieren“- Panel etc.) erfolgen. Dies bedeutet ein Umdenken sowohl in der Klinik als auch im Labor.

Es bedarf der Analyse weniger, aber dafür vom Patienten optimal gewonnener Patientenmaterialien. Im Labor wird es darauf ankommen, die großen Mengen digitaler Messwerte, die häufig mit Wahrscheinlichkeiten operieren, in die verständliche Sprache eines ärztlichen Befundes mit therapeutischer Relevanz umzusetzen.

Hierfür fehlen weithin entsprechend ausgebildete technische Fachkräfte mit sowohl medizinischem als auch IT-Hintergrund. Das ärztliche Personal wird eine besondere Verantwortung für die Qualität der Befunde übernehmen müssen. Dies bedarf der besonderen laborbezogenen ärztlichen Qualifikation, die der am Patienten tätige Arzt nicht haben kann.

Die Universitäten, die „MTA-Schulen“, und besonders die Fachgesellschaften müssen sich in ihrem Auftrag zur Aus- und Weiterbildung dieser Herausforderung annehmen.

Leitlinien für Ärztinnen und Ärzte: Wer leitet wen?

Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, wolf-dieter.ludwig@akdae.de

Klinische Leitlinien haben im letzten Jahrzehnt für die ärztliche Tätigkeit in Klinik und Praxis erheblich an Bedeutung gewonnen. Sie gelten als Regeln guten ärztlichen Handelns und sind als systematisch – von ärztlichen Fachvertretern zusammen mit Biometrikern –entwickelte Entscheidungshilfen eine wichtige Hilfestellung für eine angemessene und konkrete Vorgehensweise bezüglich der Diagnostik und/oder Therapie bei speziellen Gesundheitsproblemen (1). Auch in der Rechtsprechung werden inzwischen ärztliche Leitlinien mit einem hohen Grad an Evidenz als wichtiges Mittel bei der Feststellung des

medizinischen Standards herangezogen und damit mittelbar das Konzept der evidenzbasierten Medizin als eine Methode dieser Festsetzung akzeptiert (2).

Wenn Leitlinien jedoch aufgrund von vorwiegend finanziellen Interessenkonflikten verzerrte Informationen und Bewertungen enthalten, untergräbt dies den Patientennutzen und gefährdet die Qualität der Versorgung in der Medizin. Angesichts deutlicher Hinweise für Über-, Unter- und Fehlversorgung in der Medizin und steigender Gesundheitsausgaben (z. B. im Arzneimittelsektor) kann davon ausgegangen werden, dass Leitlinien und Initiativen wie „Klug entscheiden“ künftig noch stärkere Beachtung zukommt.

Sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene sind in den letzten Jahren eindeutige Empfehlungen publiziert worden zur Offenlegung, zum Vermeiden und zum Umgang mit Interessenkonflikten bei der Erstellung von Leitlinien. Diese werden kurz vorgestellt und diskutiert am Beispiel der Empfehlungen des Institute of Medicine, des Council of Medical Specialty Societies, des Guidelines International Network und der kürzlich aktualisierten Regeln der AWMF zur Erstellung und Publikation von Leitlinien sowie der Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II.

Analysen zur Umsetzung dieser (inter)nationalen Empfehlungen haben widersprüchliche Ergebnisse ergeben – sowohl hinsichtlich der Angaben zu Interessenkonflikten bei beteiligten Autoren als auch der Finanzierung von Institutionen, die Leitlinien in Auftrag geben. Aktuelle Beispiele wie die Leitlinien der European Society of Cardiology zur Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern bzw. der akuten und chronischen Herzinsuffizienz zeigen eine eher zunehmende Anzahl von Interessenkonflikten bei den Autoren und verdeutlichen, dass einem verantwortungsvollen Umgang mit Interessenkonflikten noch mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Nur durch eine konsequente Einhaltung der o. g. Regelwerke können Qualität, Validität und Glaubwürdigkeit von Leitlinien garantiert werden. Dies liegt im Interesse der Leitlinienautoren und dient der bestmöglichen Patientenversorgung.

Literatur

1. Schott G, Ludwig W-D: Interessenkonflikte bei klinischen Leitlinien. GuP 2016; 6:201-206.
2. Hart D: Kongruenz und Kontinuität in der Entwicklung von Medizin und Medizinrecht. MedR 2015; 33:1-11.

Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 - Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich

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

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 vorläufige Bericht informiert über Ergebnisse zur Resistenzsituation im Jahr 2016, 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 in den Jahren 2010 und 2013.

Im Zeitraum Oktober bis Dezember 2016 wurden in 25 Laboren (davon 22 in Deutschland, 2 in der Schweiz und eines in Österreich) jeweils ca. 240 klinisch Isolate gesammelt, die als

Infektionsursache angesehen wurden. 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 8.0) bzw. Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte herangezogen.

Insgesamt wurden 5.860 Bakterienstämme getestet. Häufigste Untersuchungsmaterialien waren Wundmaterial (24,1%; -5,9%-Punkte im Vergleich zu 2013) gefolgt von Atemwegsmaterial (18,5%; -4,0%-Punkte), Harnwegsmaterial (13,7%; +2,6%-Punkte) und Blut (17,9%; +6,3%-Punkte). 62,6% (-1,2%-Punkte) der Bakterienstämme stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 26,2% (+0,3%-Punkte) von Patienten auf Intensivstationen und 11,2% (+0,9%-Punkte) von Patienten aus dem Bereich der Klinikambulanzen. Die Mehrzahl der Patienten (59,4%; ±0%-Punkte) war männlich. Die Altersverteilung der Patienten weist einen Median [Q1, Q3] von 66 [51, 76] Jahren auf (2013: 65 [49, 75]; 2010: 64 [47, 75]).

Im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Studien 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% im Jahr 2010 auf 13,5% im Jahr 2013 und betrug 12% im Jahr 2016. Demgegenüber stieg die Resistenzhäufigkeit bei *Enterococcus faecium* gegenüber Vancomycin von 12,6% im Jahr 2010 auf 16,6% im Jahr 2013 und dann auf 24,2% im Jahr 2016. Bei vier (Vancomycin-sensiblen) *E. faecium*-Isolaten fand sich eine Resistenz gegen Linezolid.

Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp im Jahr 2016 betrug bei *Escherichia coli* 20,4% (2013: 14,9%; 2010: 17,4%), *Klebsiella pneumoniae* 16,8% (2013: 17,4%; 2010: 14,7%), *Klebsiella oxytoca* 7,3% (2013: 8,3%; 2010: 11,4%) und *Proteus mirabilis* 0,6% (2013: 2,3%; 2010: 1,8%). Die Häufigkeit der Fluorchinolon-Resistenz (Ciprofloxacin) im Jahr 2016 betrug bei *E. coli* 28,4% (2013: 25,3%; 2010: 33,2%), *Enterobacter cloacae* 11,1% (2013: 9,1%; 2010: 8,7%), und *P. mirabilis* 20,9% (2013: 23,1%; 2010: 19,3%). Bei *K. pneumoniae* war ein Rückgang von 21,3% im Jahr 2010 auf 19,3% im Jahr 2013 und weiter auf 15,2% im Jahr 2016 zu beobachten. Bei *K. oxytoca* war gleichfalls ein Rückgang der Fluorchinolon-Resistenz zu beobachten (2010: 10,7%; 2013: 7,6%; 2016: 4,1%). Eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit gegen Meropenem (MHK >2 mg/l) wurde bei fünf (1,6%) Isolaten von *K. pneumoniae*, je zwei Isolaten von *E. coli* (0,35%) und *E. cloacae* (0,86%) und je einem Isolat von *Citrobacter freundii* und *K. oxytoca* nachgewiesen. Der Anteil von *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten mit Resistenz oder intermediärer Empfindlichkeit gegen Meropenem im Jahr 2016 betrug 18,4% (2013: 18,1%; 2010: 19,9%). Von den im Jahr 2016 untersuchten *Acinetobacter-baumannii*-Isolaten zeigten 9,6% eine Resistenz gegen Meropenem (2013: 29,5%; 2010: 18,9%).

Schlussfolgerung: Insgesamt ist seit dem Jahr 2010 ein stabiles Resistenzniveau festzustellen. Jedoch zeigen sich z. T. erhebliche Unterschiede in den Resistenzrends zwischen den untersuchten Spezies.

Linezolid-resistente *Staphylococcus epidermidis* in Deutschland

Franziska Layer¹, Birgit Strommenger¹, Jennifer Bender¹, Christina Wessels², Frauke Mattner², Spyros Pournaras³ und Guido Werner¹

¹National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci, Division 13: Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances, Department of Infectious Diseases, Robert Koch Institute, Wernigerode, Germany

²Institute of Hospital Hygiene, City of Cologne Hospitals, Cologne, Germany

³Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Zwischen 2006 und 2017 stiegen Einsendungen von humanen Staphylokokkenisolaten an das NRZ zur Verifizierung der Linezolidempfindlichkeit kontinuierlich an. In ~ 500 Fällen konnten wir eine Linezolid-Resistenz bestätigen, bei dreiviertel der Stämme handelte es sich dabei um *S. epidermidis*. Die meist plasmidgebundene mobile genetische Determinante *cfr*, die den sog. PHLOPS-Resistenzphänotyp vermittelt, wurde dabei in über 30% der Linezolid-resistenten *S. epidermidis* (LRSE) nachgewiesen. Neben der übertragbaren, *cfr*-kodierte Linezolidresistenz können auch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der Bakterien diesen Resistenzphänotyp bedingen.

Die detaillierte Charakterisierung von ausgewählten LRSE aus verschiedenen deutschen Krankenhäusern zeigte, dass es sich um multiresistente Stämme handelte, welche hauptsächlich dem klonalen Komplex 5 zugeordnet wurden. Diese klonale Linie wird weltweit am häufigsten im Rahmen von hospital-assoziierten *S. epidermidis* beschrieben. Die untersuchten Stämme trugen bereits bekannte aber auch neue ribosomale Mutationen. Durch die Rekonstruktion von *cfr*-Plasmiden aus Genom-Daten waren wir in der Lage, zwei neue Kategorien von *cfr*-tragenden Plasmiden zu beschreiben. Dabei handelte es sich in einem Fall erstmalig um die Detektion von *cfr* auf einem konjugativen Plasmid mit breiter Wirtsspezifität [1].

Das NRZ unterstützt regelmäßig einsendende Labore bei der Aufklärung von (nosokomialen) Infektketten. Die Typisierungsergebnisse zu den in den letzten Jahren eingesandten LRSE im Rahmen von Häufungen, zeigten die klonale Verbreitung bestimmter Stämme und ließen außerdem die Übertragung *cfr*-assoziiierter Plasmide vermuten [1,2].

Die Selektion und Ausbreitung Linezolid-resistenter Stämme wird durch den verstärkten Einsatz von Linezolid begünstigt. Wir konnten zeigen, dass LRSE aus deutschen Krankenhäusern zum Teil ein Linezolid-abhängiges Wachstum aufweisen [3]. Somit ist die restriktive Verwendung von Linezolid eine wichtige Maßnahme im Rahmen der Infektionskontrolle von Ausbrüchen mit LRSE [2].

Literatur

1. 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;70(6):1630-8.
2. Weißels C, Strommenger B, Klare I, Bender J, Messler S, Mattner F, Krakau M, Werner G, Layer F. Emergence and control of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an ICU of a German hospital. J Antimicrob Chemother. 2018 Feb 9. [Epub ahead of print]
3. Layer F, Vourli S, Karavasilis V, Strommenger B, Dafopoulou K, Tsakris A, Werner G, Pournaras S. Dissemination of linezolid-dependent, linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates belonging to CC5 in German hospitals. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 19. [Epub ahead of print]

Besondere Aspekte der *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie

Stefan Hagel

Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Center for Sepsis Control and Care (CSCC)
Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Stefan.hagel@med.uni-jena.de

S. aureus ist nach *E. coli* der zweithäufigste Erreger von ambulant erworbenen und nosokomialen Blutstrominfektionen. Das klinische Management einer *S. aureus* Blutstrominfektion (SAB) unterscheidet sich von dem der Blutstrominfektionen durch andere Erreger. Gründe hierfür sind der komplikationsträchtige Verlauf, die hohe Sterblichkeit von bis zu 30% und das häufigere Auftreten von Rezidiven. Der Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur sollte grundsätzlich als klinisch relevant betrachtet werden. Mittel der Wahl bei einer Blutstrominfektion mit Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) ist Flucloxacillin (8-12g i.v./Tag). In neuen Beobachtungsstudien war der Einsatz von Cefazolin mit einer vergleichbaren Sterblichkeit, in einer kürzlich publizierten Studie sogar mit einer verminderten 90-Tage Sterblichkeit assoziiert. Bei den Studien handelt es sich jedoch um retrospektive Studien, bei denen ein ‚confounding by indication‘ (Einsatz von β -Laktam/ β -Laktamaseinhibitoren bei schwerer erkrankten Patienten oder kein Einsatz von Cefazolin bei Infektionen mit hohem Inokulum) nicht ausgeschlossen werden kann. Somit bleibt hochdosiertes Flucloxacillin bis auf weiteres das Medikament der ersten Wahl, während Cefazolin eingesetzt werden kann, wenn Flucloxacillin auf Grund von Allergie oder Nebenwirkungen nicht in Frage kommt. Bei einer Blutstrominfektion mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) werden Vancomycin oder Daptomycin empfohlen. Ob überhaupt und wenn ja, welche Patienten von einer Kombinationstherapie im Rahmen einer SAB profitieren ist weiterhin Gegenstand einer Kontroverse. Nach derzeitigem Stand kann eine Kombinationstherapie für alle Patienten mit SAB nicht empfohlen werden. Die Abnahme von Folgeblutkulturen, eine intensive Fokussuche, einschließlich transösophagealer Echo-kardiographie bei Patienten mit Risikoprofil, und eine rasche Fokussanierung (inkl. interventioneller/chirurgischer Drainage und Entfernung infizierter Fremdkörper) sind wichtige Maßnahmen. Die Therapiedauer beträgt bei unkomplizierter SAB mindestens 14 Tage, wobei die gesamte Therapie intravenös durchgeführt werden soll. Bei komplizierter SAB wird eine Gesamttherapiedauer von mindestens 4-6 Wochen empfohlen. Durch Adhärenz an dieses Maßnahmenbündel im Rahmen einer infektiologischen Mitbetreuung kann die Sterblichkeit um bis zu 50% reduziert werden.

Bedeutung von ABS für den Bereich der Intensivtherapie

Christian Lanckohr

Antibiotic Stewardship (ABS)-Team, Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster, Robert-Koch-Str. 41, 48149 Münster, christian.lanckohr@ukmuenster.de

Antibiotic Stewardship (ABS) umfasst ein Maßnahmenbündel, das eine Verbesserung des Antiinfektivaeeinsatzes verfolgt (1, 2). Kernstrategie von ABS ist die interdisziplinäre Visite zum Infektionsmanagement auf der Station, bei der die Behandler vom ABS-Team beraten werden. Häufige Ansatzpunkte zur Optimierung sind Substanzauswahl, Applikationsweg, Dosierung der Medikamente und die Therapiedauer. Neben der unmittelbar patientenbezogenen Tätigkeit bemühen sich ABS-Teams um eine infrastrukturelle Verbesserung des Infektionsmanagements. Hierunter fallen die Erstellung und Interpretation von Resistenzstatistiken, die Surveillance von nosokomialen Infektionen und die Erstellung

lokaler Therapieleitlinien. Interventionen im Sinne des ABS führen typischerweise zu einer Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, was günstige Effekte auf die Resistenzinduktion hat und auch andere Kollateralschäden der Antibiotikatherapie verringert (3-5). Meist können Kosten eingespart werden. Das Outcome der Patienten ist durch einen zurückhaltenden Einsatz von Antiinfektiva nicht nachteilig beeinflusst. Die Strategien von ABS können ohne Bedenken auch bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation angewandt werden. Der Bereich der Intensivmedizin ist aufgrund der typischerweise hohen Verordnungsdichten von Antiinfektiva und häufig nosokomial erworbenen Infektionen ein wichtiges Betätigungsfeld für ABS. Darüber hinaus profitieren kritisch kranke Patienten oft von einer pharmakokinetischen Optimierung der Therapie (6). Die adäquate Behandlung von schweren Infektionen ist eine Kernkompetenz in der Intensivmedizin, die durch die Einbindung unterschiedlicher Qualifikationen (Pharmazie, Mikrobiologie, Infektiologie) weiter unterstützt werden kann (7). Ebenso können Intensivmediziner einen wichtigen Beitrag im Rahmen von ABS-Programmen leisten.

Literatur

1. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(10):e51-77.
2. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001. 2013.
3. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2:CD003543.
4. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990-1001.
5. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847-56.
6. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):681-91.
7. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive care medicine*. 2017;43(9):1187-97.

Angepasste Antibiotika-Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion und unter Nierenersatzverfahren

Brinkmann A.¹, Röhr AC.², Köberer A.¹, Fuchs Th.¹, König C³ Frey OR.²

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

Bei septischen Intensivpatienten ist heute eine adäquate Antibiotikatherapie mehr als nur eine Frage der richtigen Substanz und einer zeitnahen Applikation. Das „heilige Mantra“ der frühzeitigen Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Stunde sollte kritisch reflektiert (1) und das Prädikat zeitnah bedingungslos durch patientenindividuell ergänzt werden (2,3,4). Dieses trifft insbesondere für Patienten mit relevanten Nierenfunktionsstörungen und unter Nierenersatzverfahren (RRT) zu. Für viele antiinfektive Substanzen gilt, dass die gesunde Niere mehr Arzneistoff aus dem Körper eliminiert als ein RRT, bei einigen ist die Arzneistoffausscheidung unverändert, in seltenen Fällen aber auch erhöht. Somit ist im

Verläufe Therapie eine individuelle Anpassung der Dosierung notwendig. Individuelle Dosierung und Applikation antiinfektiver Substanzen eröffnen in diesem Zusammenhang neue therapeutische Horizonte.

Sepsis und septischer Schock führen bei fast allen antiinfektiven Substanzen zu einer erhebliche Veränderung der substanzspezifischen Pharmakokinetik (2,3,4). Diese Veränderungen haben Auswirkungen auf Verteilungs- und Ausscheidungsprozesse im Körper. Gesteigerte Clearance und ein erhöhtes Verteilungsvolumen (Vd) mit konsekutiv erniedrigten Wirkortkonzentrationen, besonders aber kompromittierte Organfunktionen mit verminderter Arzneistoffausscheidung sind bei septischen Patienten häufig anzutreffen. Darüber hinaus können kapilläres Leck und Störungen des Flüssigkeitshaushaltes sowie der Proteinbindung das Verteilungsvolumen vergrößern und ebenfalls die Konzentration am Wirkort beeinflussen (2,3). Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bestimmen eher Störungen der Organfunktionen (vor allem Niere und Leber) mit einer erniedrigten Arzneistoff-Clearance die Pharmakokinetik (2,3). Hier gilt es mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und potentielle Toxizität zu verhindern.

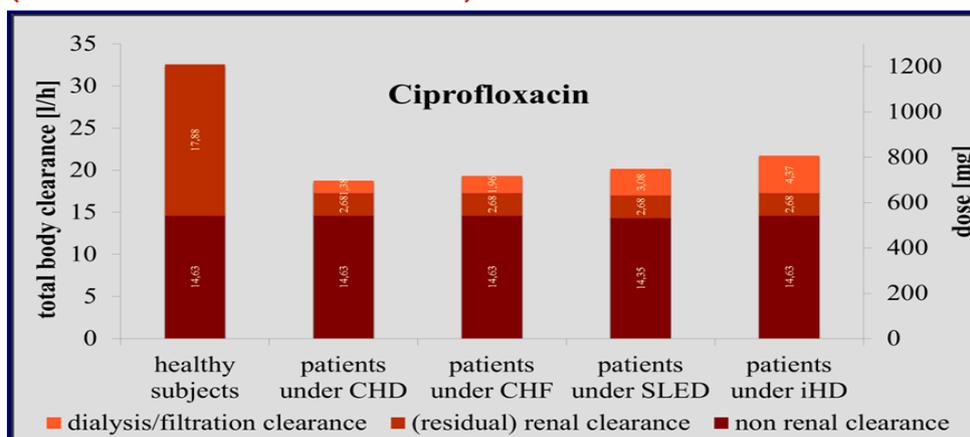
Die im Rahmen eines akuten Nierenversagens häufig angewendeten RRT haben teilweise einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik. In den meisten Fällen sind diese Verfahren in ihrer Eliminationsleistung aber nicht so effektiv wie die gesunde Niere (Abbildung 1) Individuelle Dosierungen auf dem Boden gemessener Serumspiegel und die Berücksichtigung pharmakokinetischer Zusammenhänge werden inzwischen durch internationale Leitlinien empfohlen. Die Umstellung der Applikationsform von β -Lactam-Antibiotika auf prolongierte oder kontinuierliche Infusion findet ebenfalls zunehmend Einzug in die aktuelle Literatur.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen im Bereich der Pharmakokinetik und der Grundlagen der substanzspezifischen Pharmakodynamik erscheinen individuelle Dosierungen und Applikation wichtig, um eine zeitgerechte und adäquate antiinfektive Therapie sicherzustellen (2-5). Kalkulations-Tools (2,3), Dosis-Nomogramme (6) und das Therapeutisches Drug Monitoring (4,5) können dabei hilfreich sein.

Ciprofloxacin

Arzneistoffclearance

(Nierenersatzverfahren)



Abbildung

Arzneistoffelimination am Beispiel von Ciprofloxacin (Q_0 0,4, $T_{1/2}$ 4 Std., VD 2-3 L/kgKG, Proteinbindung 30-40%). Gesunde Probanden, Patienten unter CHD kontinuierlicher Dialyse, unter CHF kontinuierlicher Hämofiltration, unter SLED slow efficiency dialysis, unter iHD intermittierender Hämodialyse. Dialyse/Filtrations Clearance, Nieren (Restnieren) Clearance, nicht renale (extrarenale) Clearance (Q_0).

Literaturverzeichnis:

1. Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? Am J Respir Crit Care Med 2017;196:800-2
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.
3. Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A T, Fuchs, J. Preisenberger, W. A. Krüger, O. R. Frey Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis Modern oder nur „modisch“? Med Klin Intensivmed Notfmed 2016;Sep 13. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00063-016-0213-5:
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):16-18.
5. 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.
6. Minichmayr IK, Roberts JA, Frey OR, Roehr AC, Kloft C, Brinkmann A Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model. J Antimicrob Chemother 2018, <https://doi.org/10.1093/jac/dkx526> Published: 07 February 2018

Resistenzsituation bei *Pseudomonas aeruginosa*: Stellenwert von Ceftolozan/Tazobactam

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

Pseudomonas aeruginosa zählt zu den am häufigsten dokumentierten Erregern von nosokomialen Infektionen. Nach den Angaben der europäischen Punkt-Prävalenzstudie ist *P. aeruginosa* für etwa 17% der unteren Atemwegsinfektionen, jeweils 8% der postoperativen Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen und ca. 6% der Blutstrominfektionen verantwortlich. Für die kalkulierte Therapie werden primär *Pseudomonas*-wirksame β -Lactame empfohlen, entweder alleine oder in Kombination mit einem geeigneten Fluorchinolon bzw. Aminoglykosid. Der Erwerb von Resistenzmechanismen und die schnelle Resistenzentwicklung unterhalb der Therapie stellen jedoch Herausforderung an die Therapie dar.

Ceftolozan ist ein Cephalosporin der Gruppe 3c entsprechend der Einteilung der PEG mit einer um 2-3 Titerstufen besseren Aktivität gegen *P. aeruginosa* als Ceftazidim bzw. Cefepim. Ceftolozan wird fix mit dem β -Lactamase-Inhibitor Tazobactam kombiniert. Neben *P. aeruginosa* werden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und zahlreiche andere Enterobakterien erfasst, inkl. der meisten AmpC- und ESBL-produzierenden Stämme. Ceftolozan/Tazobactam (C/T) besitzt jedoch keine Aktivität gegen KPC- und Metallo- β -Lactamasen (MBL) produzierende Bakterien. Im Rahmen einer deutschlandweiten, multizentrischen Studie wurde die Verbreitung der Resistenz bei *P.-aeruginosa*-Isolaten gegen Carbapeneme und andere Standardantibiotika untersucht und die Empfindlichkeit der Isolate gegenüber C/T ermittelt.

Im Zeitraum Januar 2016 bis April 2017 wurden in 20 Laboratorien der medizinischen Mikrobiologie 985 *P.-aeruginosa*-Isolate konsekutiv gesammelt, die aus

Untersuchungsmaterial von stationären Patienten mit Blutstrominfektionen, unteren Atemwegsinfektionen, intraabdominellen Infektionen sowie Harnwegsinfektionen angezüchtet worden waren. Die Empfindlichkeitsprüfungen wurden unter Verwendung der Mikrodilution gemäß dem Standard ISO 20776-1 in einem Zentrallabor durchgeführt. Die ermittelten MHK-Werte wurden mit Hilfe der EUCAST Grenzwerte (v. 8.0) interpretiert. Die Untersuchungen zur Abklärung des Verdachts auf Carbapenemasen (CP) erfolgten im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger.

34% der gesammelten Isolate stammten von Patienten auf Intensivtherapiestationen. Die Empfindlichkeits- und Resistenzraten für wichtige Pseudomonas-wirksame Antibiotika sind in der Tabelle dargestellt. 704 der 985 Isolate (71,5%) waren gegen die beiden Carbapeneme Imipenem und Meropenem sensibel, 173 (17,6%) waren gegen mindestens ein Carbapenem resistent und 74 (7,5%) zeigten eine Resistenz gegen beide Carbapeneme. Bei 24 Isolaten (2,4%) wurde eine CP nachgewiesen. 23 Isolate produzierten eine CP und ein Isolat zwei CP. Die detektierten MBL waren VIM-1 (n=4), VIM-2 (n=12), VIM-11 (n=1), NDM (n=2), IMP-1 (n=1), and IMP-7 (n=2). Bei drei Isolaten fand sich eine GES-Variante. C/T war gegen 142 der 173 (82,1%) Carbapenem-resistenten Isolate und 140 der 149 (94%) Carbapenem-resistenten, nicht-CP-bildenden Isolate in vitro wirksam, aber nicht – wie erwartet - gegen die MBL-bildenden Isolate.

Insgesamt fand sich bei 2,4% der untersuchten *P.-aeruginosa*-Isolate eine CP als Resistenzmechanismus, während bei 15,1% der Isolate andere Mechanismen für die beobachtete Carbapenem-Resistenz verantwortlich sind. Vor diesem Hintergrund kann C/T als eine wertvolle Option für die Therapie von nosokomialen *P. aeruginosa*-Infektionen betrachtet werden, besonders in Situationen, wo ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch multiresistente Erreger besteht.

Tabelle: Empfindlichkeit von *P.-aeruginosa*-Isolaten gegen Pseudomonas wirksame Antibiotika (n=985)

Antibiotikum	Gehemmte Isolate bei MHK (in mg/l):										%S	%R
	≤0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	>32		
Piperacillin/ Tazobactam	7	6	7	6	152	421	141	93	38	114	84,6	15,4
Ceftolozan/ Tazobactam		48	582	246	56	18	3	2	2	28	96,4	3,6
Ceftazidim		3	10	123	416	199	81	51	45	57	84,5	15,5
Cefepim	1	2	8	128	342	224	138	83	34	25	85,6	14,4
Imipenem	4	19	200	376	106	45	110	85	19	21	76,1	12,7
Meropenem	84	214	207	120	95	69	74	76	20	16	73,1	12,4
Ciprofloxacin	388	215	117	64	51	36	30	34	35	15	73,1	25,9
Levofloxacin	17	75	444	130	89	67	47	50	35	31	67,6	32,4
Amikacin		12	45	253	452	138	44	14	9	18	95,8	2,7
Tobramycin	259	534	89	28	10	7	12	12	11	23	94,1	5,9

%S, Prozent sensible Stämme; %R, % resistente Stämme

Die Studie wurde von der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH (Haar) finanziert.

***Clostridium difficile* Infektion – Eine Herausforderung?**

Reinier Mutters

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hans-Meerwein-Str. 2, 35043 Marburg,
mutters@staff.uni-marburg.de

Die in den letzten Jahren gesehenen epidemischen Ausbrüche von *Clostridium difficile* haben im Jahr 2017 abgenommen. Offensichtlich ein Ergebnis der Akzeptanz und Umsetzung von strikten Hygienemaßnahmen, wie umgehende Isolierung der betroffenen Patienten, Umstellung der Flächendesinfektion auf sporenwirksame Präparate und Addition von Händewaschungen zur üblichen alkoholischen Händedesinfektion. Dennoch bleibt die Behandlung einer Infektion mit dem Erreger weiter eine Herausforderung. Eine Therapie mit den klassischen Präparaten birgt zunehmend das Risiko von Therapieversagern oder schweren Verläufen. Die Einführung von Fidaxomicin hat hier neue, sichere Optionen eröffnet. Weitere neue Präparate und neue Strategien, wie die Kombination eines Antibiotikums mit monoklonalen Antikörpern könnten künftig eine erfolgreiche Behandlung dieser Infektionen erleichtern und verbessern.

Mikrobiomdiagnostik: Möglichkeiten und Grenzen

André Gessner

Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93059 Regensburg,
andre.gessner@ukr.de

Im Jahr 2007 begann im Rahmen des amerikanischen Human Microbiome Projects (HMP) und des europäischen MetaHIT-Projekts die intensive und systematische Erforschung des „Mikrobioms“ mittels „Next Generation Sequencing“. Seitdem sind über 55.000 Publikationen zur Thematik in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften erschienen. Heute wissen wir: Der menschliche Körper beherbergt auf allen äußeren und inneren Oberflächen komplexe mikrobielle Ökosysteme, auch in Bereichen, die früher als steril galten. Die meisten dieser Studien hatten den Einfluss der Darmbakterien, der sogenannten gastrointestinalen Mikrobiota, auf verschiedene Erkrankungen des Menschen zum Inhalt. Basierend auf Erkenntnissen, dass intestinale Mikroorganismen die Darmbarriere, den Stoffwechsel, das Immunsystem und die Neurobiologie des Wirts entscheidend beeinflussen, ist die gezielte Modulation des menschlichen Mikrobioms ein vielversprechender Ansatzpunkt in der Prävention und Therapie zahlreicher Erkrankungen. Die medizinische Untersuchung des menschlichen Mikrobioms ist eine sehr anspruchsvolle Analytik, die zukünftig eine evidenzbasierte prophylaktische oder therapeutische Optimierung des Mikrobioms von Patienten ermöglichen soll. Durch systematische Standardisierung der aufwändigen Sequenzierungsverfahren, Entwicklung neuer Möglichkeiten der Stabilisierung von Patientenproben vor Eingang in das Labor sowie ein inzwischen von unserem Labor patentiertes Verfahren zur Quantifizierung und Qualitätskontrolle der Mikrobiomuntersuchung war es 2017 möglich, erstmals in Europa die Akkreditierung durch Regierungsbehörden für die Mikrobiomuntersuchung als medizinische Diagnostik für Patienten zu erhalten. Das Regensburger Mikrobiomlabor ist seit 2014 Qualitätsringversuchszentrum für Deutschland und andere europäische Länder. Die bisher durchgeführten vier internationalen Ringversuche zeigten zwar hohe Reproduzierbarkeit der Mikrobiomanalytik in den teilnehmenden Laboratorien aber eine deutlich zu hohe Divergenz

der Ergebnisse der verschiedenen Teilnehmer. Vor dem Einsatz der Mikrobiomanalytik zur Routinediagnostik und Therapiesteuerung individueller Patienten ist deshalb eine Standardisierung und Qualitätskontrolle der Untersuchungsverfahren dringend erforderlich.

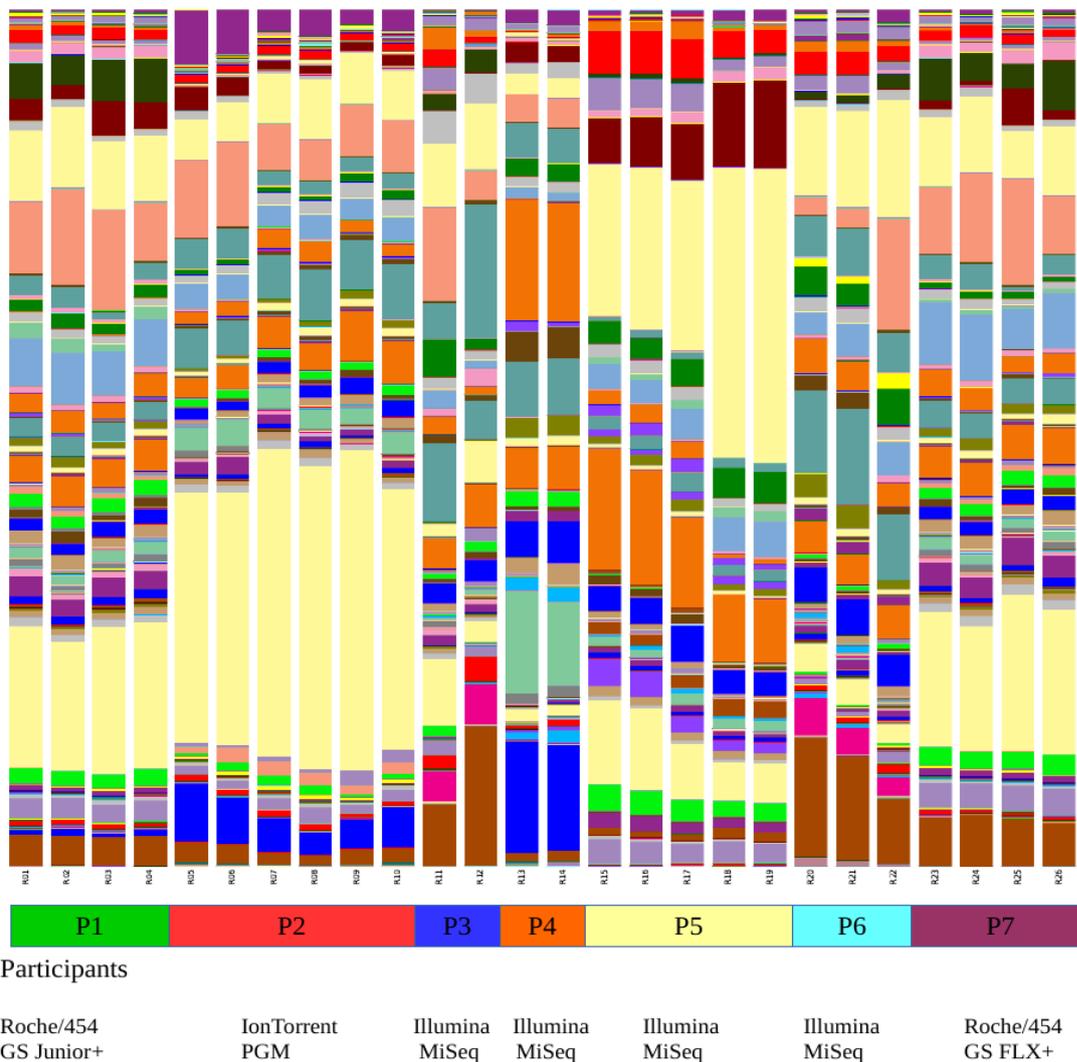


Abbildung:

Mikrobiota-Komposition einer Ringversuchprobe verdeutlicht sehr hohe inter-Zentrums-Variabilität der Analytik. Relative Genus-Verteilung auf Ebene der operational taxonomic units (OTU) der verschieden NGS-Zentren (Participant (P) 1-7).

Literatur

1. Stämmler F, Gläsner J, Hiergeist A, Holler E, Weber D, Oefner PJ, Gessner A, Spang R. Adjusting microbiome profiles for differences in microbial load by spike-in bacteria. *Microbiome*. 2016; 21;4(1):28.
2. Hiergeist A, Reischl U; Priority Program 1656 Intestinal Microbiota Consortium/ quality assessment participants, Gessner A. Multicenter quality assessment of 16S ribosomal DNA-sequencing for microbiome analyses reveals high inter-center variability. *Int J Med Microbiol*. 2016; 306(5):334-42.
3. Hiergeist A, Gläsner J, Reischl U, Gessner A. Analyses of Intestinal Microbiota: Culture versus Sequencing. *ILAR J*. 2015;56(2):228-40.

Lungenmikrobiom, Dysbiose, Infektionen: Neue Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms bei der Pathogenese chronischer Lungenerkrankungen

Dunja Bruder

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, dunja.bruder@med.ovgu.de

Multizentrische Studien wie das *Human Microbiome Project* haben gezeigt, dass unsere Körperoberflächen mit bis zu 1000 verschiedenen Bakterienspezies mikrobiell besiedelt sind, wobei sich in jeder untersuchten Körperregion eine ganz eigene, dem jeweiligen Milieu angepasste Mikrobengemeinschaft ansiedelt. Während in der Vergangenheit das Dogma galt, dass die Lunge weitestgehend steril sei, wissen wir dank moderner kultivierungsabhängiger Nachweisverfahren seit wenigen Jahren, dass auch die Lunge über eine definierte Mikroflora verfügt. Die Lunge des gesunden Menschen stellt ein relativ nährstoffarmes Milieu dar und ist im Gegensatz zum Darm oder der Haut entsprechend weniger stark mikrobiell besiedelt. Die bakterielle Biomasse nimmt von den oberen zu den unteren Atemwegen beständig ab und ähnelt in der Art ihrer Zusammensetzung der Mikroflora der Mundhöhle. Chronische Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma gehen mit zum Teil deutlichen Veränderungen in der Zusammensetzung des Lungenmikrobioms einher, welches u.a. auf ein entzündungsbedingt verändertes Nährstoffangebot und veränderte Sauerstoffbedingungen zurückzuführen ist. Diese Veränderungen im Mikromilieu haben eine Selektion auf bestimmte Mikroorganismen zur Folge hat, die sich unter den gegebenen Umständen bevorzugt vermehren und andere Bakterienspezies verdrängen können. Hinzu kommt, dass die Art der Therapie (Antibiotika, Kortikosteroide, etc.) maßgeblichen Einfluss auf die Lebensbedingungen von Mikroorganismen in der Lunge hat und somit unmittelbar zur Selektion bestimmter Bakterien in der chronisch-kranken Lunge beiträgt. Sehr aktuelle Studie legen sogar die Vermutung nahe, dass das Lungenmikrobiom selber unter bestimmten Umständen zur Entstehung des Lungenemphysems beitragen kann.

Akute Exazerbationen bei Patienten mit COPD tragen maßgeblich zur Verschlechterung der Lebensqualität bei und beeinflussen die Prognose der Erkrankung negativ. Die Tatsache, dass im Sputum akut exazerbierter Patienten regelmäßig bestimmte Erreger bakterieller und viraler Atemwegsinfektionen nachgewiesen werden, legt nahe, dass die akute Verschlechterung der Erkrankung oftmals durch eine Infektion ausgelöst wird. Analysen des Lungenmikrobioms von COPD Patienten haben gezeigt, dass dieses im Vergleich zu Gesunden bereits deutlich verändert ist und auch vermehrt Bakterien aufweist, die im Allgemeinen als Krankheitserreger gelten. Vor diesem Hintergrund wird derzeit als eine weitere mögliche Ursache akuter Exazerbation eine Verstärkung einer bereits bestehenden Dysbiose in der Lunge diskutiert. Durch einen externen Auslöser – z.B. durch eine Virusinfektion – wird die chronische Entzündung in der Lunge neu angefacht, dadurch kommt es zu weiteren Veränderungen im lokalen Mikromilieu und damit zu Veränderungen in den Wachstumsbedingungen für Bakterien in der ohnehin schon dysbiotischen Lunge. Durch diesen sogenannten „Dysbiose-Entzündungs-Kreislauf“ kann es innerhalb kurzer Zeit zu einem sprunghaften Anstieg bestimmter Mikroorganismen in der kranken Lunge kommen, die nicht notwendiger Weise der Auslöser der Exazerbation waren, ihrerseits jedoch die Entzündung weiter anfachen. Tatsächlich wurde dieses Szenario im Rahmen einer Studie an COPD Patienten belegt, die gezielt mit Rhinoviren infiziert wurden.

Ob und inwieweit das Lungenmikrobiom an der Pathogenese chronischer Lungenerkrankungen im Menschen tatsächlich eine übergeordnete Rolle spielt, müssen

zukünftige Untersuchungen zeigen. Sollte sich das aber tatsächlich bewahrheiten, würde dieses sicherlich einen direkten Einfluss auf die Entwicklung zukünftiger Therapien haben.

Literatur

- Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014 Dec;14(12):827-35
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Junt T, Nicod LP, Harris NL, Marsland BJ. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014 Feb;20(2):159-66.
- Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):691-702.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:481-504.
- Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, Trujillo-Torralbo MB, Elkin S, Kon OM, Cookson WO, Moffatt MF, Johnston SL. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Nov 15;188(10):1224-31.
- Richmond BW, Brucker RM, Han W, Du RH, Zhang Y, Cheng DS, Gleaves L, Abdolrasulnia R, Polosukhina D, Clark PE, Bordenstein SR, Blackwell TS, Polosukhin VV. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat Commun.* 2016 Apr 5;7:11240.

Status Quo des Einsatzes und der Erfassung der Antibiotikaabgabe in der Veterinärmedizin in Deutschland und der EU?

Jürgen Wallmann¹, Alice Bender¹, Christoph Bode¹, Lydia Köper¹, Thomas Heberer¹

¹Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung 3 Tierarzneimittel, Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin, juergen.wallmann@bvl.bund.de

Die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten mit Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin wird zunehmend durch das Auftreten von Antibiotikaresistenzen erschwert [1,2].

Seit 2011 sind Pharmazeutische Unternehmen und Großhändler auf Basis des Arzneimittelgesetzes [3] und der DIMDI-Arzneimittelverordnung [4] gesetzlich zur Meldung der an Tierärzte abgegebenen Antibiotika verpflichtet.

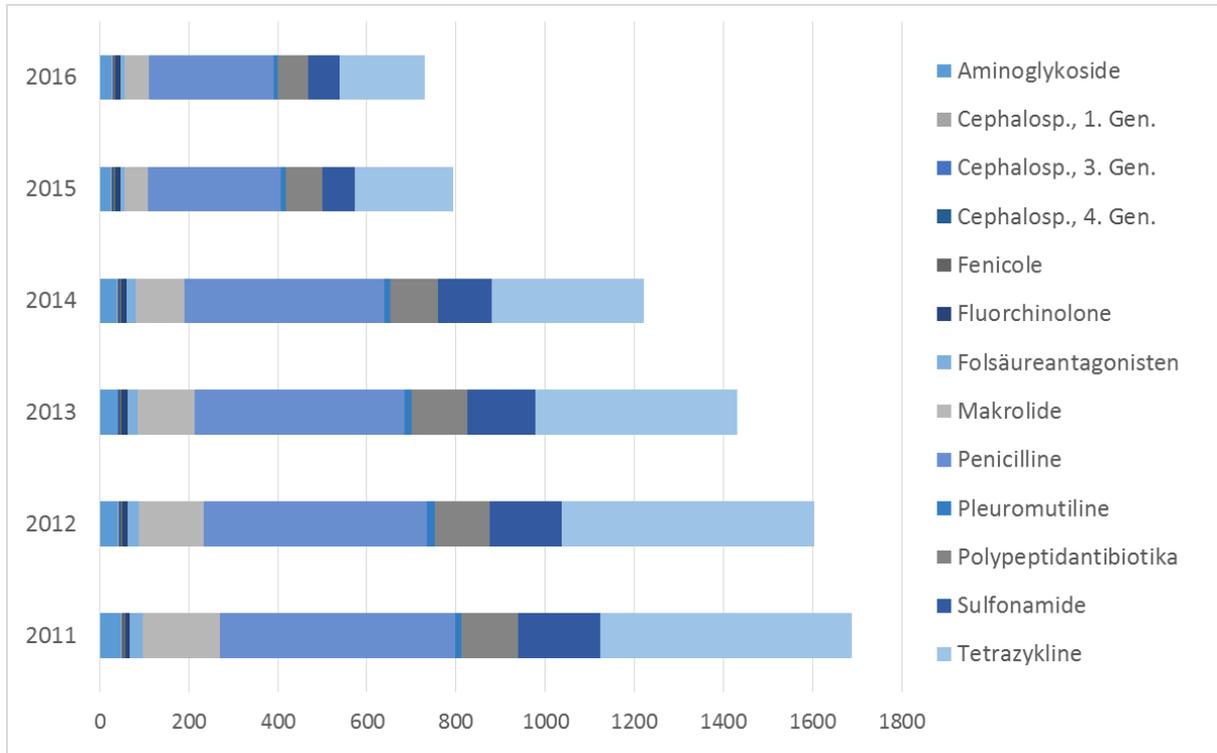
Im Jahr 2016 wurden insgesamt 743 t antimikrobiell wirksamer Grundsubstanzen an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegeben. Die größten Abgabemengenanteile entfielen auf Penicilline (278,969 t) und Tetrazykline (192,550 t).

Gegenüber der ersten Erfassung im Jahr 2011 betrug das Minus rund 964 t. Dies entsprach einer Reduktion von ca. 56,5 Prozent. Von der Reduktion betroffen waren mengenmäßig v. a. Penicilline, Tetrazykline, Makrolide und Sulfonamide. Die Abnahme der Gesamtmengen im Zeitraum 2011 bis 2016 ging allerdings mit einer Zunahme der Abgabemengen von Fluorchinolonen (13,2 %) und Cephalosporinen der 3. Generation (11,9 %) einher. Deren Verwendung in der Veterinärmedizin wird wegen ihrer besonderen Bedeutung für die Humanmedizin sehr kritisch gesehen.

Auf europäischer Ebene werden von der European Medicines Agency durch das ESVAC-System „sales data“ in den Mitgliedstaaten erfasst [5]. Ein Korrektur-Faktor (PCU) berücksichtigt bei der Berechnung die Masse der Lebensmittel liefernden Tiere in dem Mitgliedsstaat. Die Antibiotikaabgabemengen in 30 europäischen Staaten zeigen für 2015 eine weite Spannweite (2,9 bis 434.2 mg/PCU entspricht 0,6 bis 3027 t). Deutschland liegt mit 97,9 mg/PCU im Mittelfeld.

Auch wenn sich die Abgabemengen antibiotisch wirksamer Stoffe deutlich um ca. 56,5 Prozent reduziert haben, gilt grundsätzlich, gesunde Tiere benötigen keine Antibiotika.

Optimierungspotenzial ist gegeben durch verbesserte Hygiene, optimierte Haltungsbedingungen und auch durch Modifikation der Zuchtziele. Die Erregerdiagnostik und die Bestimmung des am besten geeigneten Antibiotikums stellen im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen ebenfalls ein wichtiges Werkzeug dar.



Literatur

1. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. Int J Med Microbiol. 2013;303(6-7):388-95.
2. Schwarz S, Loeffler A, Kadlec K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. Vet Dermatol. 2017;28:82–e19.
3. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18.07.2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
4. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19.11.2010, eBAnz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
5. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017. ‘Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015’. (EMA/184855/2017)

Auswirkungen des Antibiotikaverbrauchs auf die Resistenzsituation im Veterinärbereich: Resistenzenentwicklung bei Heimtieren

Heike Kaspar, Ulrike Steinacker, Anne-Kathrin Karaalp, Britta Ballhausen, Antje Römer, Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Referat Antibiotikaresistenzmonitoring,
Mauerstrasse 39-42, 10117 Berlin

Auch bei Heimtieren werden Breitspektrum-Antibiotika wie Aminopenicilline, Cephalosporine und Fluorchinolone eingesetzt. Jedoch werden Cephalosporine der 3. und 4. Generation und Fluorchinolone von der WHO als “highest priority critically important antimicrobials” und von der OIE als “critically important antimicrobials” klassifiziert. Dennoch müssen diese Wirkstoffe auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden, um

Infektionskrankheiten zu bekämpfen. Das BVL erhebt seit dem Jahr 2001 im Rahmen des nationalen Resistenzmonitorings GERM-Vet in jährlichen Studien quantitative Empfindlichkeitsdaten zur Beurteilung der aktuellen Resistenzsituation und -entwicklung bei tierpathogenen Bakterien. Bakterien von Hund und Katze sind seit dem Jahr 2006 in die Studie eingeschlossen. Sie werden nach den Vorgaben des CLSI Dokuments VET01-A4 untersucht und die Ergebnisse nach dem Dokument VET01-S3 bewertet. Lagen keine klinischen Grenzwerte vor, wurden die MHK₉₀-Daten bewertet. Die Auswertung erfolgt entsprechend der untersuchten Bakterienspezies und Tierarten.

B. bronchiseptica Isolate zeigten hohe MHK₉₀ Werte gegenüber den Cephalosporinen (bis zu 32 mg/L), weniger hohe Werte gegenüber der Fluorchinolone (0,5 bis 1 mg/L). *E. coli* isoliert aus gastrointestinalen Infektionen beim Kleintier zeigten hohe MHK₉₀ Werte gegenüber den getesteten Fluorchinolonen (bis zu 16 mg/L). ESBL positive *E. coli* Isolate können regelmäßig nachgewiesen werden. *S. aureus* Isolate, isoliert von Infektionen der Haut, zeigten Resistenzraten von bis zu 24%, 30% der untersuchten Isolate wurden als MRSA identifiziert. *S. pseudintermedius*, ebenfalls ein wichtiger Erreger von Hautinfektionen bei Hunden, zeigte bislang eine gute Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen.

Ein intelligenter und rationaler Einsatz von antibakteriellen Wirkstoffen ist notwendig, um die Selektion und weitere Verbreitung von Resistenzen so weit wie möglich zu minimieren. Das Resistenzmonitoring GERM-Vet trägt dazu bei, Risiken aus dem Tierbereich einzuschätzen. Insbesondere das enge Zusammenleben von Mensch und Haustier ist dabei als möglicher Übergang von Resistenzgenen in beide Richtungen nicht zu unterschätzen.

Literatur

1. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, 4th edition: Approved Standard VET01A4. CLSI, Wayne USA
2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, Approved Standard VET01S 3rd Edition. CLSI, Wayne USA
3. Bericht zur Resistenzmonitoringstudie 2014/2015.
https://www.bvl.bund.de/DE/09_Untersuchungen/01_Aufgaben/03_Nationales%20Resistenz-Monitoring/untersuchungen_NatResistenzmonitoring_node.html

Erste Ergebnisse der Antibiotika Verbrauchs-Surveillance des RKI

Birgitta Schweickert¹, Marcel Feig¹, Marc Schneider¹, Niklas Willrich¹, Michael Behnke², Luis Alberto Peña Diaz², Petra Gastmeier², Muna Abu-Sin¹, Doreen Richter¹, Hans-Peter Blank¹, Elke Missa¹, Tim Eckmanns¹

¹Robert Koch-Institut, Abt. Infektionsepidemiologie, FG Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und Antibiotikaverbrauch, Seestr.10, 13353 Berlin; ²Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin

Die Verfügbarkeit von Antibiotikaverbrauchsdaten ist eine wichtige Voraussetzung für die Planung und Evaluation von Antibiotic Stewardship (ABS)-Maßnahmen im Krankenhaus. Das Robert Koch-Institut hat in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen ein elektronisches, webbasiertes Surveillancesystem für den Antibiotikaverbrauch aufgebaut mit dem Ziel die Krankenhäuser in der Durchführung der Antibiotikaverbrauchs-Surveillance zu unterstützen und ein geeignetes Tool für ABS bereitzustellen. Es werden erste Ergebnisse zum Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika (BS-ATB) vorgestellt.

Die Berechnung der Verbrauchsdaten erfolgt nach der ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)/DDD (Defined Daily Dose)-Methode der WHO, wobei RDD (Recommended Daily

Dose) anstelle von DDD genutzt werden. Kenngröße ist die Anzahl der Tagesdosen eines Wirkstoffes in Bezug auf 100 Patiententage (Verbrauchsichte, VD). Die Gruppe der BS-ATB umfasst Piperacillin/Tazobactam, Fluorchinolone, Cephalosporine der 3.-5. Gen., Carbapeneme, Aminoglykoside, Fosfomycin, Tigecyclin. In die Berechnungen einbezogen wurden die Daten von 147 Akutkrankenhäusern der Jahre 2015/2016. Die Fachbereiche Pädiatrie/Psychiatrie wurden ausgeschlossen. Die Verbrauchsdichten (VD) werden als Median (IQR) differenziert nach Stationstyp (Normal (NS)/Intensivstation (ITS)), Fachabteilung (konservativ/operativ) und Krankenhausgröße (≤ 800 / >800) präsentiert.

Der Median der VD der Gesamtgruppe der BS-ATB ist auf den ITS mehr als doppelt so hoch wie auf den konservativen NS, die wiederum einen deutlich höheren Einsatz verzeichnen als die operativen NS (Tab.1). Über die Gesamtheit der Krankenhäuser, sowie in den Kategorien ITS, konservative und operative NS haben die BS-ATB einen Anteil von 40%, 56%, 45% und 30% am Gesamtantibiotikaverbrauch. Betrachtet man die Einzelsubstanzen gesondert zeigen sich unterschiedliche Verbrauchsmuster: Während auf den ITS Piperacillin/Tazobactam gefolgt von Carbapenemen am häufigsten eingesetzt werden, stehen in den operativen NS die Fluorchinolone an erster Position. Die Differenzierung nach Krankenhausgröße zeigt für die Gesamtgruppe der BS-ATB auf den ITS ca. 20% höhere VD in den Krankenhäusern >800 Betten, während bei den konservativen und operativen NS kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ist. Insgesamt tragen die ITS mit einem Anteil von ca. 20 % zum Verbrauch der BS-ATB in Krankenhäusern bei.

Tabelle 1. Verbrauchsdichten (Median, IQR) von Breitspektrum-Antibiotika der Jahre 2015/16 von 147 deutschen Akutkrankenhäusern, stratifiziert nach Stationstyp, Fachabteilung und Krankenhausgröße (≤ 800 : n=130; >800 : n=17)

Verbrauchsdichte RDD*/100PT	Alle Krankenhäuser						Intensivstation					
	Gesamt		≤ 800		>800		Gesamt		≤ 800		>800	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Antibiotika gesamt**	45.6	40.4-50.2	45.2	39.7-49.6	49.5	45.9-55.7	88.1	75.3-104.1	87.0	73.8-101	102.5	81.2-122.3
Breitspektrum-Antibiotika	17.7	14.3-21.5	17.6	14.2-21.1	19.8	14.7-25.2	51.1	40.4-60.7	50.7	40-58.7	59.1	42.6-68.3
Fluorchinolone	5.9	4.8-8.4	5.8	4.8-8.2	7.1	5.6-9.3	10.2	6.5-13.8	9.8	6.5-13.6	11.8	6.5-15.6
Cephalosporine d. 3. Gen	3.7	2.4-6.0	3.8	2.4-6.4	2.6	1.7-3.5	6.6	4.7-10.1	6.9	4.8-10.4	5.6	4.2-7.9
Piperacillin/Tazobactam	4.5	3.3-5.7	4.4	3.2-5.7	4.7	3.6-6.5	17.3	12.5-20.5	17.4	12.5-20.6	15.7	12.6-19.4
Carbapeneme	1.6	1.1-2.5	1.5	1.0-2.3	3.0	2.0-4.3	11.0	7.3-15.7	10.6	7.2-15.3	15.0	10.9-22.5
Aminoglykoside	0.19	0.1-0.4	0.16	0.1-0.3	0.55	0.3-0.8	0.77	0.4-1.6	0.69	0.4-1.3	1.85	1.0-3.0
Fosfomycin	0.14	0.1-0.2	0.14	0.0-0.2	0.20	0.1-0.3	0.17	0.0-0.5	0.13	0.0-0.4	0.46	0.3-1.6
Tigecyclin	0.04	0.0-0.1	0.02	0.0-0.1	0.18	0.1-0.5	0.40	0.0-1.2	0.25	0.0-1.1	1.29	0.5-3.4
Cephalosporine d. 4. Gen.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.0-0.4	0.00	0.0-0.1	0.00	0.00	0.04	0.0-0.3
Cephalosporine d. 5. Gen.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Konservative Normalstationen				Operative Normalstationen					
Verbrauchsdichte RDD*/100PT	Gesamt		≤ 800		>800		Gesamt		≤ 800		>800	
Antibiotika gesamt**	44.2	38.2-52.7	44.1	37.7-51.8	47.9	41.5-54.8	39.4	31.2-47.6	38.7	30.7-46.7	44.8	38.9-50.6
Breitspektrum-Antibiotika	18.8	15.1-24.6	18.6	14.9-23.9	22.6	15.5-25.1	11.1	7.9-15.3	11.0	7.4-14.8	11.5	9.3-16.2
Fluorchinolone	5.9	4.4-9.2	5.8	4.4-8.4	10.0	5.3-11.8	5.0	3.5-6.8	4.8	3.3-6.5	5.5	3.9-7.7
Cephalosporine d. 3. Gen	4.8	2.6-7.5	5.2	2.6-8.4	3.5	2.4-4.6	1.8	0.9-3.2	1.9	1.0-3.7	1.2	0.7-2.0
Piperacillin/Tazobactam	4.8	3.7-6.3	4.7	3.6-6.3	6.1	3.9-7.6	2.3	1.4-3.4	2.3	1.3-3.3	2.3	1.9-3.4
Carbapeneme	1.5	0.8-2.1	1.3	0.8-1.9	2.6	1.8-4.7	0.7	0.4-1.1	0.6	0.3-1.0	1.1	0.7-1.8
Aminoglykoside	0.15	0.1-0.3	0.14	0.1-0.3	0.35	0.1-0.6	0.10	0.0-0.2	0.09	0.0-0.2	0.26	0.2-0.7
Fosfomycin	0.07	0.0-0.2	0.06	0.0-0.2	0.09	0.0-0.2	0.13	0.0-0.3	0.12	0.0-0.3	0.17	0.1-0.3
Tigecyclin	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.0-0.2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.0-0.2
Cephalosporine d. 4. Gen.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0-0.3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0-0.02
Cephalosporine d. 5. Gen.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

*RDD, Recommended Daily Dose, <http://www.antinfektiva-surveillance.de>; ** Antibiotika gesamt: A07AA, J01, J04AB02, P01AB01

Chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen – wie vermeiden und behandeln?

Florian Wagenlehner¹

¹Justus-Liebig Universität Gießen, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Rudolf-Buchheim Straße 7, 35392 Gießen, E-Mail: florian.wagenlehner@chiru.med.uni-giessen.de

Chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen (HWI) sind häufig. Immunologisch lassen sich untere von oberen rezidivierenden HWI unterscheiden, klinisch verhalten sich unkomplizierte HWI unterschiedlich zu komplizierten. Verschiedene pathogenetische und pathophysiologische Aspekte können die Neigung an rezidivierenden HWI zu erkranken beeinflussen. Die Aszension von Bakterien in den Harntrakt ist abhängig vom Mikrobiom, Pathogenitätsfaktoren der Bakterien und Abwehrstrategien des Wirts. Z.B. fungieren Geschmackszellen in der Urethra die Bakterien erkennen können, als Wächterzellen und sind neuronal mit der Harnblasenaktivität verschaltet. Wenn Bakterien am Uroepithel anhaften, wird die Wirtsantwort auch durch Punktmutationen reguliert. Intrazelluläre Invasion der Bakterien erfolgt z.B. über transzelluläre Membranmotilität. Intrazelluläre Bakterien der Harnblase sind praktisch inert gegenüber Antibiotikatherapie. Experimentell wurden verschiedene Ansätze zum Teil erfolgreich verwendet. U.a. kann Forskolin intrazelluläre Bakterien wieder aus der Harnblase ausschleusen. In die Klinik übersetzt haben sich bisher Strategien, die das angeborene Immunsystem beeinflussen. Hier sind im Wesentlichen zwei Immunstimulantien in klinischen Studien getestet: Orales OM-89, welches in 6 Placebo kontrollierten Studien einen positiven Effekt aufgezeigt hat. Eine adaptive Formulierung von OM-89S hat diesen Effekt nicht mehr nachweisen können. Weiterhin hat eine vaginale Immunstimulation einen positiven Effekt gezeigt, wenn die Stimulation über 14 Wochen durchgeführt wurde. Bei postmenopausalen Patientinnen ist eine vaginale Östrogengabe zur Rekonstitution der vaginalen Flora sinnvoll. D-Mannose wurde in einer 3-armigen Studie getestet und zeigte einen ähnlichen Effekt, wie Nitrofurantoin. In der S3 Leitlinie wurden die verschiedenen Präventionsstrategien nach Evidenz gesichtet und Empfehlungen ausgearbeitet: Primär sollte eine nicht antibiotische Präventionsstrategie angewandt werden, erst nach Versagen dieser sollte eine antibiotische Prophylaxe angesetzt werden. Eine Impfung ist nach wie vor in klinischer Erprobung. Die erste Studie mit einer ExPEC4V Vakzine wurde an Patientinnen mit rezidivierender Zystitis in einer klinischen Studie erprobt.

Rezidivierende HWI und Pyelonephritis kommen in bestimmten Patientenkohorten vor. Eine Kohorte stellen Kinder mit vesiko-uretero-renalem Reflux dar. Placebo-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass durch Antibiotikaprophylaxe die HWI-Frequenz gesenkt werden konnte, die Prophylaxe aber keinen Einfluss auf die Entwicklung von Nierennarben hatte. Weitere spezifische Kohorten, sind Patienten mit Fremdkörpern, bzw. Nierensteinen, die nur dann rezidivfrei werden, wenn Fremdkörper und Steine entfernt werden.

Literatur

1. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. Uncomplicated Bacterial Community acquired Urinary Tract Infection in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Dec 15;114(50):866-873.
2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269-84.
3. Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, Dreyer AM, Martin P, Davies T, Fae K, van den Nieuwenhof I, Thoelen S, de Vallière S, Kuhn A, Bernasconi E, Viereck V, Kavvadias T, Kling K, Ryu G, Hülder T, Gröger S, Scheiner D, Alaimo C, Harbarth S, Poolman J, Fonck VG. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis.* 2017 May;17(5):528-537.
4. Hoberman A, Chesney RW; RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):1072-3.

Prävention von postoperativen Wundinfektionen

Rainer Isenmann

Abteilung Chirurgie, St. Anna-Virngrund-Klinik, Dalkinger Straße 8-12, 73479 Ellwangen

Postoperative Wundinfektionen sind seltene aber schwerwiegende Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Für ihr Auftreten gibt es verschiedene patientenspezifische (z.B. Adipositas, Diabetes mellitus, Immunsuppression) und eingriffsspezifische (z.B. Fremdkörperimplantation, Notfalloperation) Risikofaktoren. Grundvoraussetzung für einen infektionsfreien postoperativen Verlauf ist eine subtile Operationstechnik. Darüber hinaus gibt es weitere Standards zur Minimierung des Infektionsrisikos durch standardisierte präoperative Vorbereitung und optimiertes intraoperatives Management des Patienten. Von der WHO existiert diesbezüglich eine umfassende Guideline¹. Die Empfehlungen reichen vom Verzicht auf eine präoperative Rasur über ein adäquates intraoperatives Temperaturmanagement bis zur engmaschigen postoperativen Wundkontrolle. Für Deutschland werden die KRINKO Empfehlungen aus dem Jahr 2007 derzeit überarbeitet und sollen im Jahresverlauf publiziert werden.

Zentrales Thema der Prävention ist die perioperative Antibiotikaphylaxe. Die Effektivität der Prophylaxe ist durch zahlreiche Studien hinreichend belegt und in entsprechenden Leitlinien publiziert^{2,3}. Zusammengefasst gilt:

- Eine perioperative Antibiotikaphylaxe ist bei zahlreichen Eingriffen in allen operativen Fachgebieten evidenzbasiert und indiziert.
- Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem beim Eingriff zu erwartenden Erregerspektrum und dem hausspezifischen Keim- und Resistenzspektrum.
- Das Antibiotikum muss rechtzeitig präoperativ gegeben werden. Für die Dauer des Eingriffes müssen im OP-Gebiet wirksame Spiegel vorhanden sein.
- Die postoperative Antibiotikagabe (sog. „verlängerte Prophylaxe“) ist zu unterlassen, da sie keinen zusätzlichen Infektionsschutz bietet aber die bakterielle Resistenzbildung fördert.

Zunehmende Bedeutung gewinnt die Problematik des Managements von Trägern multiresistenter Erreger vor elektiven Eingriffen. Hier gibt es verschiedene Ansätze die vom Versuch einer präoperativen Eradikationsbehandlung bis zur Erweiterung der Antibiotikaphylaxe um ein wirksames Präparat reichen.

Trotz all dieser Vorsichtsmaßnahmen sind postoperative Wundinfektionen ein Problem dessen Auftreten sich nicht gänzlich vermeiden sondern nur minimieren lässt.

Literatur

1. World Health Organization. WHO recommends 29 ways to stop surgical infections and avoid superbugs. Available from <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/recommendations-surgical-infections/en/>. Accessed 9 Februar 2018
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weistein RA. Clinical practice guideline for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm 2013; 70: 195-283
3. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, Lebert C, Naber K, Salzberger B. Perioperative Antibiotika – Prophylaxe. Chemotherapie Journal 2010;19: 70-84