

# **Infektiologie Update 2016**

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

**Rostock, 06.-08.10.2016**

## **Abstracts**

© 2016



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License:  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

# Inhalt

Vorträge	4
Symposium I: Hepatitis-C-Virusinfektionen .....	4
Symposium II: Diagnostik und Management von invasiven Mykosen.....	5
Symposium III: Therapie von MDR-Infektionen.....	6
Symposium IV: Neue Leitlinien .....	7
Plenarvortrag.....	7
GERMAP-Symposium: Antibiotika-Einsatz optimieren, aber wie?.....	8
Symposium V: Implantatinfektionen.....	9
Wissenschaftspreis.....	10
Symposium VI: Infektionen in der Primärversorgung .....	11
Poster	14
Promotionspreise.....	14
Projektförderung durch die PEG-Stiftung .....	17
Sektion und Arbeitsgemeinschaften .....	17
Freie Beiträge.....	26
Autorenindex.....	38

## Vorträge

### Symposium I: Hepatitis-C-Virusinfektionen

01

#### HCV-Therapie 2017

Christoph Neumann-Haefelin

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg

Weltweit sind ca. 170 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Mögliche Langzeitfolgen sind eine Leberzirrhose sowie deren Komplikationen inklusive dem Hepatozellulären Karzinom. Bis vor wenigen Jahren bestand die einzige Therapieoption bei der HCV-Infektion in der Kombination von (pegyliertem) Interferon-alfa und Ribavirin. Diese nebenwirkungsreiche Therapie zeigte je nach HCV-Genotyp Ansprechraten von 40–80% bei einer Therapiedauer von 24 bis 48 Wochen. Durch die erfolgreiche Lösung der Molekularstruktur der viralen Proteine sowie Entwicklung von *in vitro* Replikationsmodellen wurden die Grundlagen für direkt-antiviral wirksame Medikamente geschaffen. Diese richten sich gegen die NS3/4A Polymerase, das NS5A Protein sowie die RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B. Durch eine Kombination dieser Substanzklassen ist inzwischen eine nebenwirkungsarme, in der Regel 8–12 Wochen dauernde antivirale Therapie mit Erfolgsraten >95% bei nahezu allen HCV-Patienten möglich. Für einige Patientengruppen, bei denen eine antivirale Therapie aktuell noch problematisch ist, werden sich im Jahr 2017 weitere Verbesserungen ergeben. Dies betrifft unter anderem Patienten mit HCV-Genotyp 3, bereits bestehender Zirrhose und erfolgloser Vortherapie, sowie Patienten unter Dialysebehandlung. Zudem werden in den nächsten Jahren weiter vereinfachte, verkürzte, und hoffentlich auch kostengünstigere Therapieregime zur Verfügung stehen.

Bitte zitieren als: Neumann-Haefelin C. HCV-Therapie 2017. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg01.

02

#### Resistenzsituation von HCV – Ist eine Testung sinnvoll?

Jörg Timm<sup>1</sup>, Andreas Walker<sup>1</sup>, Nadine Lübke<sup>1</sup>, Elena Knops<sup>2</sup>, Rolf Kaiser<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

<sup>2</sup>Institut für Virologie, Universitätsklinikum Köln, Köln

Mit der Zulassung von spezifischen Inhibitoren gegen HCV („direct-acting antivirals“, DAA) ergibt sich die Frage, ob die Entwicklung von Resistenzen von klinischer Bedeutung sein wird. Für alle zugelassenen DAAs wurden mittlerweile sogenannte Resistenz-assoziierte Substitutionen (RAS) beschrieben und in den meisten Patienten mit Therapieversagen wurden RAS nach der Therapie nachgewiesen. In Abhängigkeit von der viralen Fitness können diese RAS für nur wenige Tage bis zu vielen Monaten nachweisbar bleiben. Obwohl es zwischen den zugelassenen Medikamenten der gleichen Substanzklasse erhebliche Kreuzresistenzen gibt, ist erwartungsgemäß die Wirksamkeit von Medikamenten aus den anderen Substanzklassen nicht eingeschränkt. Die beschriebenen RAS in HCV wurden unter Beteiligung der Institute für Virologie in Düsseldorf, Köln und Heidelberg, dem Labor Berg in Berlin und dem Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken zusammengetragen und bewertet. Eine Liste kann unter der Seite <http://hcv.geno2pheno.org> abgerufen werden und ist Grundlage des frei über das Internet verfügbaren Interpretationssystems [hcv\[geno2pheno\]](http://hcv.geno2pheno.org), mit dem eine automatisierte Bewertung von Virussequenzen hinsichtlich (Sub-) Genotyp sowie die Resistenzinterpretation gegen die zugelassenen DAAs vorgenommen werden kann.

Welchen Stellenwert kann bei der heutigen Therapie der Hepatitis C zukünftig eine genotypische Resistenzbestimmung haben? Eine genotypische Resistenzbestimmung erscheint dann sinnvoll, wenn sie einen Beitrag zur Optimierung einer geplanten Therapie leisten kann. Einige RAS werden auch in therapie-naiven Patienten beobachtet und können damit den Erfolg einer Therapie beeinflussen. Durch den Einsatz von Kombinationstherapien aus unterschiedlichen Substanzklassen kann das Risiko für ein Therapieversagen deutlich minimiert werden, wodurch trotz Vorliegen von RAS hohe Heilungsraten möglich sind. Ein Vorteil eines personalisierten Therapieansatzes mit Hilfe der Resistenztestung könnte neben der Reduktion des Risikos von Therapieversagen auch die Identifizierung von geeigneten Patientenkandidaten für eine verkürzte oder vereinfachte Therapie sein. Obwohl es keine generelle Empfehlung für die Durchführung einer Resistenztestung vor Therapie gibt, ist mittlerweile vor dem Einsatz einzelner DAA-Kombinationen laut Zulassung eine Testung vorgesehen. Darüber hinaus scheint es in speziellen Patientenkollektiven (z.B. nach erfolgloser Vortherapie mit einem DAA) einen Nutzen zu geben. Damit die Bedeutung der Resistenztestung von HCV in Zukunft besser definiert werden kann, muss eine systematische Auswertung der Therapieerfolge und vor allem der Therapieversager inklusive einer Bewertung der genotypischen Resistenztestung vor Therapiebeginn vorgenommen werden.

Bitte zitieren als: Timm J, Walker A, Lübke N, Knops E, Kaiser R. Resistenzsituation von HCV – Ist eine Testung sinnvoll? In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg02.

## Symposium II: Diagnostik und Management von invasiven Mykosen

03

### Diagnostik systemischer Mykosen bei hämatologischen Patienten

Dieter Buchheidt

3. Medizinische Klinik – Hämatologie und Onkologie –, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

Bei hämatologisch-onkologischen Patienten steigt die Inzidenz durch Pilze hervorgerufener lebensbedrohlicher Infektionen an; trotz rezenter Verbesserungen der Diagnostik und der Therapie ist die Letalität dieser Infektionen hoch.

Eine rasche und verlässliche Diagnose einer systemischen Pilzinfektion wäre für den Beginn einer möglichst spezifischen antimykotischen Therapie wünschenswert, ist jedoch bei hämatologischen Hochrisiko-Patienten gerade in der therapieentscheidenden Frühphase einer Infektion regelhaft nicht möglich, da kulturelle und histologische Verfahren, der diagnostische Goldstandard, in dieser Phase einer Infektion selten hinreichend sensitiv und/oder spezifisch sind. Neben den Befunden der bildgebenden Diagnostik, insbesondere bei pulmonalen Infektionen, spielen serologische und molekularbiologische Biomarker eine zunehmend wichtige Rolle in der frühen Diagnostik invasiver Pilzinfektionen. Im Vortrag wird der Stellenwert der aktuellen Biomarker-Diagnostik invasiver Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten dargestellt.

#### Literatur

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb;62(4):409-17. DOI: 10.1093/cid/civ1194
2. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug;63(4):e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
3. Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:1-4. DOI: 10.1111/1469-0691.12569
4. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Freiburger T, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Johnson E, Kathuria S, Lackner M, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meis JF, Meletiadis J, Muñoz P, Richardson M, Roilides E, Tortorano AM, Ullmann AJ, van Diepeningen A, Verweij P, Petrikos G; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:5-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371

Bitte zitieren als: Buchheidt D. Diagnostik systemischer Mykosen bei hämatologischen Patienten. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg03.

04

### Diagnostik von Pilzinfektionen aus bronchoalveolären Lavagen

Werner J. Heinz

Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Würzburg

Schimmelpilzinfektionen manifestieren sich meist primär im Respirationstrakt. Sie stellen eine lebensbedrohliche Komplikation insbesondere bei hämatologischen Patienten, nach allogener Stammzelltransplantation oder Lungentransplantation und bei anderen Formen der fortgeschrittenen Immunsuppression dar. Trotz ihrer hohen klinischen Relevanz bereitet die Diagnostik dieser Infektion weiterhin erhebliche Schwierigkeiten.

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird primär für die mikrobiologische Diagnostik empfohlen [1]. Insbesondere der kulturelle Erregernachweis gelingt jedoch zu selten. In den letzten Jahren wurde verstärkt die indirekte Detektion durch Nachweis von Galactomannan,  $\beta$ -D-Glucan und weiterer Zellwandbestandteile, wie z.B. mit Hilfe des Lateral-Flow-Devices, untersucht. Für den Galactomannan-Test wurde ein Grenzwert für die BAL diskutiert und zuletzt von der FDA auf 1.0 OD festgesetzt. Die erforderliche Spezifität ist jedoch auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen therapeutischen Strategien zu diskutieren. In einer Reihe von Publikationen konnte ein Nutzen der PCR für die Diagnostik von Aspergillosen belegt werden [2], [3]. Diese Methodik ist für die BAL jedoch bisher nicht standardisiert. Gleichzeitig finden PCR-Untersuchungen zum Nachweis von seltenen Schimmelpilzen vermehrt Anwendung [4]. Durch Kombination der einzelnen diagnostischen Verfahren kann die Sensitivität und Spezifität verbessert werden [5]. Dabei sind Limitationen zu beachten; so führt der Einsatz von Antimykotika zu einer Reduktion der Sensitivität [6] und auch Untersuchungsmaterial und -technik unterliegen erheblichen Variationen.

Insgesamt konnte in letzten Jahrzehnt durch eine Erweiterung der mikrobiologischen Untersuchungsverfahren die Diagnostik von pulmonalen Mykosen verbessert werden. Diese bleibt jedoch weiterhin eine klinische Herausforderung.

## Literatur

1. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, Lorenz J, Neumann S, Rieger C, Ruhnke M, Salwender H, Schmidt-Hieber M, Azoulay E; Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):21-33. DOI: 10.1093/annonc/mdl192
2. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, Lass-Flörl C, Kiehl M, Schultheis B, Krause SW, Wolf HH, Bertz H, Maschmeyer G, Hofmann WK, Buchheidt D. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an Aspergillus PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples. *Eur J Haematol*. 2012 Aug;89(2):120-7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01806.x
3. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J, Heinz WJ, Hahn J, Krause SW, Kiehl MG, Egerer G, Liebregts T, Koldehoff M, Klein M, Nolte F, Mueller MC, Merker N, Will S, Mossner M, Popp H, Hofmann WK, Reinwald M, Buchheidt D. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3-β-D-glucan, Aspergillus PCR, multifungal DNA-microarray, and Aspergillus azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul 5. pii: S1198-743X(16)30224-5. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.021
4. Springer J, Goldenberger D, Schmidt F, Weisser M, Wehrle-Wieland E, Einsele H, Frei R, Löffler J. Development and application of two independent real-time PCR assays to detect clinically relevant Mucorales species. *J Med Microbiol*. 2016 Mar;65(3):227-34. DOI: 10.1099/jmm.0.000218
5. White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA. Evaluation of real-time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2013 May;51(5):1510-6. DOI: 10.1128/JCM.03189-12
6. Reinwald M, Hummel M, Kovalevskaya E, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, Schultheis B, Krause SW, Claus B, Suedhoff T, Schwerdtfeger R, Reuter S, Kiehl MG, Hofmann WK, Buchheidt D. Therapy with antifungals decreases the diagnostic performance of PCR for diagnosing invasive aspergillosis in bronchoalveolar lavage samples of patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Sep;67(9):2260-7. DOI: 10.1093/jac/dks208

Bitte zitieren als: Heinz WJ. Diagnostik von Pilzinfektionen aus bronchoalveolären Lavagen. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg04.

## Symposium III: Therapie von MDR-Infektionen

05

### Maßgeschneiderte M/XDR-TB Therapien

Christoph Lange<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>International Health / Infectious Diseases, University of Lübeck, Lübeck

<sup>2</sup>Clinical Infectious Diseases, Medical Clinic Research Center Borstel, Leibniz Center for Medicine & Biosciences, Borstel

Im Jahr 2015 gab es in Deutschland eine relative Zunahme der Tuberkulosefälle im Vergleich zum Vorjahr 2014 um 30%. Obwohl dieser Zuwachs auf den ersten Blick dramatisch aussieht, ist die absolute Zahl der Tuberkulosefälle in Deutschland (ca. 7.000/ Fälle bei ca. 80.000.000 Personen) weiterhin gering. Tuberkulose wird auch in den kommenden Jahren in unserem Land eine seltene Erkrankung bleiben.

Weltweit wird in den vergangenen Jahren eine dramatische Zunahme an Patienten mit multiresistenter (MDR-TB) und extensiv-resistenter (XDR-TB) Tuberkulose beobachtet. Diese Entwicklung ist z.T. dramatisch. In den EU-Anrainerstaaten Weißrussland und Moldawien sind aktuell mehr als 40% aller Tuberkuloseerkrankungen durch M/XDR Bakterien verursacht.

Während 2014 ca. 100 M/XDR-TB Erkrankungen in Deutschland auftraten, waren es im gleichen Zeitraum im EU-Nachbarland Ukraine mehr als 13.000 Fälle.

Die Therapie der M/XDR-TB ist teuer, lang-andauernd und führt in den wenigsten Fällen zur Heilung unter einer Standard-Therapie.

Durch den Einsatz moderner Methoden zur molekularen Antibiotikaresistenztestung, therapeutisches Monitoring der Medikamente und unter Verwendung maßgeschneiderter Therapien und eines ganzheitlichen, interdisziplinären Behandlungsansatzes können an spezialisierten Zentren durch personalisierte Medizin sehr hohe Heilungsraten für Patienten mit M/XDR-TB erzielt werden.

Bitte zitieren als: Lange C. Maßgeschneiderte M/XDR-TB Therapien. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg05.

## Symposium IV: Neue Leitlinien

06

### Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016: S3-Leitlinie

Gert Höffken

Technische Universität Dresden, Dresden

Die aktualisierte Leitlinie 2016 [1] beinhaltet ein innovatives Konzept der Therapie und Prävention von Erwachsenen mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) und Prävention und löst die bisherige Leitlinie aus dem Jahr 2009 ab. Sie wurde nach Maßgabe der Methodologie einer S3-Leitlinie der AWMF mit systematischer Literaturrecherche und -bewertung sowie strukturierter Gruppendiskussion erarbeitet mit Evidenzbewertung nach GRADE. Als wesentliche Neuerungen sind anzusehen: (1) Der Gültigkeitsbereich erstreckt sich auf Deutschland, Österreich und die Schweiz, (2) Wegfall der Empfehlungen zur Therapie von akuten Atemwegsinfektionen wie akute Bronchitis und akute Exazerbation einer COPD, (3) neue Einteilung der CAP unter Berücksichtigung der Prognose zugrundeliegender Erkrankungen und Palliation, der Funktionalität und des Schweregrades, (4) Pneumonie als Notfall, (5) Management im palliativen Setting, (6) Prävention unter Einschluss von Maßnahmen zur Sekundärprävention. Eine grundsätzliche Gruppierung der CAP orientiert sich am Fehlen oder Vorliegen einer schweren Komorbidität mit infauster Prognose, wobei die letztere Konstellation sich auch sekundär im klinischen Verlauf einstellen kann. In der Gruppe ohne Palliation als Therapieziel wird zusätzlich zwischen ausreichender und eingeschränkter Funktionalität bzw. CAP im Seniorenheim unterschieden mit weiterer Differenzierung nach dem Schweregrad, wobei alle Kriterien Einfluss auf das Management (Behandlungs-Setting, Umfang der Diagnostik sowie initiale antimikrobielle Therapie) haben. Die initiale Risikostratifizierung orientiert sich an der ärztlichen Einschätzung, der Evaluation des funktionellen Status (als Korrelat Bettlägrigkeit über oder unter 50%), des Letalitätsrisikos entspr. des CRB-65-Index, der klinischen Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten sowie der Erfassung der Oxygenierung. Die Notwendigkeit einer intensivierten oder intensivmedizinischen Therapie (Risikoprädiktion) wird durch die Bestimmung von Sepsis- und Komorbiditäts-assoziierten Organdysfunktionen mittels den Minorkriterien nach ATS/IDSA erfasst. Das Monitoring der hospitalisierten Patienten soll auch die Komorbiditäten erfassen. Die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie orientiert sich nach der Schwere der CAP; Ziel ist, das Risiko einer fehlenden Erfassung eines Erregers möglichst gering zu halten. Komorbiditäten sind zusätzlich zu berücksichtigen, da sie zu einer Verbreiterung des möglichen Erregerspektrums beitragen. Neben Influenza- und Pneumokokkenimpfung sind in der CAP-Prävention Raucherentwöhnung und Begleitmedikationen (wie inhalative Steroide) zu berücksichtigen.

#### Literatur

1. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151-200. DOI: 10.1055/s-0042-101873

Bitte zitieren als: Höffken G. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016: S3-Leitlinie. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg06.

## Plenarvortrag

07

### Impfung – eine neue Strategie zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz

Isabelle Bekeredjian-Ding

Abteilung Mikrobiologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Die weltweite Zunahme der Antibiotikaresistenz stellt zunehmend die Wirksamkeit der empirischen Antibiose in Frage. Antibiotic Stewardship-Programme können zwar den unnötigen Einsatz von Antibiotika vermeiden und dadurch die Selektion und Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung reduzieren, aber die Gefahr der Therapieunwirksamkeit bei Infektionen mit multiresistenten Erregern existiert. Sie betrifft mit multiresistenten Erregern kolonisierte Patienten sowie deren Kontaktpersonen. Es ist daher nahe liegend, eine gezielte Impfung von Risikopersonen gegen bakterielle Spezies, die Antibiotikaresistenzen akkumulieren, in Betracht zu ziehen, um Infektionen und der Kolonisierung mit multiresistenten Erregern vorzubeugen.

Der Vortrag beleuchtet die grundsätzlichen Möglichkeiten, wie durch Impfung Antibiotikaresistenz bekämpft werden könnte. Er gibt eine Übersicht über den aktuellen Stand der Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen gegen die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen (ESKAPE). Darüber hinaus werden die Gründe dafür, dass solche Impfstoffe heute nicht zur Verfügung stehen, beleuchtet. Erläutert werden die Prägung des Immunsystems durch die vorhandene bakterielle Kolonisation, die klinischen Besonderheiten des Risikokollektivs gegenüber den Rezipienten klassischer Impfstoffe sowie spezifische Herausforderungen beim Design klinischer Studien für diese Impfstoffe.

Bitte zitieren als: Bekeredjian-Ding I. Impfung – eine neue Strategie zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg07.

# GERMAP-Symposium: Antibiotika-Einsatz optimieren, aber wie?

08

## Umsetzung von ABS Strategien in einem Universitätsklinikum – Auswirkungen auf den Antibiotikaverbrauch sowie die Erreger- bzw. Resistenzepidemiologie

S. Hagel<sup>1,2</sup>, C. Brandt<sup>1</sup>, K. Leichenberg<sup>3</sup>, M. Hartmann<sup>3</sup>, J. Roedel<sup>4</sup>, B. Löffler<sup>4</sup>, M. W. Pletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena

<sup>2</sup>Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena, Jena

<sup>3</sup>Apotheke des Universitätsklinikum Jena, Jena

<sup>4</sup>Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena

ABS-Programme im Krankenhaus haben das Ziel die Qualität der Verordnung von Anti-infektiva kontinuierlich zu verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität für den Patienten sowie von Resistenzentwicklung und Kosten zu erreichen. Das Konzept des Antibiotic Stewardship (ABS) umfasst ein komplexes Maßnahmenbündel zur rationalen Antibiotikatherapie, bestehend u.a. aus Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegulungen bzw. Anwendungsbeschränkungen, Schulung und Antiinfektiva-Visiten [1]. Aktuelle Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen geben einen guten Überblick über den Einfluß verschiedener ABS-Maßnahmen auf den Verbrauch von Antiinfektiva, Einfluss auf den Therapieerfolg und auf die Resistenzentwicklung. Die meisten Studien dokumentieren eine Reduktion von Antiinfektivaverordnungen um 10 bis 40%, eine verkürzte Therapiedauer und Kostenreduktion. Für ABS-Programme, die länger als 6 Monate aktiv waren, konnte ebenfalls, abhängig von Erreger und Substanz, eine Reduktion der Resistenzraten gezeigt werden [2], [3]. In dem vorliegenden Beitrag wird zum einen, eine Übersicht über die derzeitige Evidenz für den Einfluß von ABS-Programmen auf die Resistenzentwicklung gegeben, zum anderen werden die ABS-Strategien eines deutschen Universitätsklinikum mit Auswirkung auf den Antibiotikaverbrauch sowie die Erreger- bzw. Resistenzepidemiologie dargestellt.

### Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Register-Nr. 092-001. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2013. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001l\\_S3\\_Antibiotika\\_Anwendung\\_im\\_Krankenhaus\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf)
2. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jul;22;60(8):4840-52.
3. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):847-56.

Bitte zitieren als: Hagel S, Brandt C, Leichenberg K, Hartmann M, Roedel J, Löffler B, Pletz MW. Umsetzung von ABS Strategien in einem Universitätsklinikum – Auswirkungen auf den Antibiotikaverbrauch sowie die Erreger- bzw. Resistenzepidemiologie. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg08.

09

## Die unterschätzte Komplexität des Einsatzes von Antibiotika beim Tier

Thomas G. Blaha

Außenstelle für Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Bakum

Über lange Zeit wurde unterbewertet, dass jeder Einsatz von Antibiotika beim Tier zu einem unvermeidbaren Selektionsdruck hin zu mehr oder weniger bakteriellen Resistenzen führt, und das nicht nur bei den Krankheitserregern, die man bekämpfen will, sondern auch bei anderen den jeweils verabreichten Antibiotika ausgesetzten Keimen, die von großer Bedeutung für die Humanmedizin sein können [1]. Deshalb wird jeder nicht unbedingt erforderliche Antibiotikaeinsatz bei Tieren – wie der bei Menschen – zunehmend kritisch betrachtet.

Die Höhe der angewendeten Mengen von Antibiotika pro Tier ist von Bestand zu Bestand sehr unterschiedlich. Bis vor kurzem galt unangefochten die Annahme, dass die Tierbestände, die die größten Tiergesundheitsdefizite haben, deutlich höhere Antibiotikaeinsätze verzeichnen, als Betriebe, deren Tiergesundheit tadellos ist [2], [3]. Aber: es gibt auch Betriebe, die trotz einer hohen Tiergesundheit verhältnismäßig häufig und viele Antibiotika einsetzen. Dies ist nach Visse [4] und Seiler [5] auf ein sehr hohes Sicherheitsbedürfnis dieser meist professionell und sich für die Tiergesundheit ihrer Tiere engagiert einsetzenden Landwirte zurückzuführen. Dies führt zu der Erkenntnis, dass auch die Analyse und Beeinflussung der Einstellung und des Verhaltens der Landwirte zu einer intelligenten Antibiotikareduzierung gehören [6], [7].

Die ausschließliche Erfassung der Menge der eingesetzten Antibiotikamengen pro Betrieb birgt die Gefahr, dass Betriebe mit einem hohen Antibiotikaeinsatz fälschlicherweise für schlecht geführte Tierbestände und Betriebe mit einem niedrigen Antibiotikaeinsatz fälschlicherweise für gut geführte Tierbestände gehalten werden. Es ist auf alle Fälle unmöglich, aus den Antibiotika-Daten des Antibiotikamonitorings gemäß 16. Novelle des AMG „Niedrigverbrauchsbetriebe“ zu identifizieren, die dringend ihr Tiergesundheitsmanagement verbessern müssten, denn sie werden zunächst durch ihren geringen Antibiotikaeinsatz nur als „gute“ Betriebe registriert.

Deshalb ist es unverzichtbar, zeitgleich zur Antibiotika-Mengenerfassung pro Tierbestand auch eine einfache, semiquantitative Bewertung der Tiergesundheit der jeweiligen Tierbestände vorzunehmen.



## Literatur

1. Blaha T. Antibiotikamengenreduzierung ohne Wirkstoffberücksichtigung und ohne Tiergesundheitsmonitoring ist kontraproduktiv. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg, Hrsg. GERMAP 2012 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH; 2014.
2. Ungemach FR. Antibiotika und Resistenzproblematik. Dtsch. Tierärztebl. 1999;3:224-6.
3. Blaha T. Notwendigkeit, Möglichkeiten und Grenzen der Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes in der Nutztierhaltung. Der praktische Tierarzt. 2011;93(12):1042-6.
4. Visse MT. Untersuchungen zu Einflussfaktoren auf den Antibiotikaeinsatz in Ferkelaufzuchtbeständen Nordwestdeutschlands [Diss.]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2014.
5. Seiler JC. Epidemiologische Untersuchungen zur Identifizierung von Determinanten des Antibiotikaeinsatzes pro Tier in ausgewählten Schweinebeständen [Diss.]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2015.
6. Schmick K. Untersuchungen zum Antibiotikaeinsatz in der Schweinemedizin durch Erhebungen in ausgewählten Tierarztpraxen [Diss.]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2016.
7. Wesselmann S. Entwicklung eines Benchmarkingsystems zur vergleichenden Bewertung der Tiergesundheit, des Antibiotikaverbrauchs und der Qualität der Tierbetreuung von Tierbeständen, die von einer spezialisierten Fachtierarztpraxis für Schweine betreut werden [Diss.]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2016.

Bitte zitieren als: Blaha TG. Die unterschätzte Komplexität des Einsatzes von Antibiotika beim Tier. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg09.

## Symposium V: Implantatinfektionen

10

### Molekulare Mechanismen der Biofilmbildung bei Staphylokokken

Christine Heilmann

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Münster, Münster

Durch den zunehmenden Fortschritt in der modernen Medizin ist die Bedeutung der Staphylokokken als Infektionserreger in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen. Dabei spielt die ausgeprägte Fähigkeit der Staphylokokken, die künstlichen Oberflächen von medizinischen Fremdkörpern durch die Bildung eines Biofilmes zu kolonisieren, eine entscheidende Rolle. Im Gegensatz zu *S. epidermidis* besitzt *S. aureus* zudem auch das Potential, natürliche Oberflächen zu besiedeln und so z.B. bei der Entstehung der infektiösen Endokarditis Biofilme auf der nativen Herzklappe zu bilden. Die Biofilmbildung der Staphylokokken ist ein multifaktorieller Prozess, der in aufeinanderfolgenden Schritten stattfindet: (1) die Adhäsion der Bakterienzellen an eine biotische oder abiotische Oberfläche, (2) die darauffolgende Proliferation der Bakterien und Akkumulation in mehrschichtige Zellcluster, (3) die Reifung des vielschichtigen Biofilmes durch Einbettung in eine Matrix aus selbstproduzierten und/oder Wirts-Exopolymeren und (4) die Ablösung einzelner Zellen oder Zellverbände aus dem Biofilm und Dissemination mit möglicherweise anschließender metastasierender Infektion. Die unterschiedlichen Phasen werden von verschiedenen Staphylokokken-Faktoren vermittelt, die sich bei *S. epidermidis* und *S. aureus* zum Teil ähneln und zum Teil unterscheiden. Die Adhäsion an eine Kunststoffoberfläche wird durch ein Autolysin (AtlE bei *S. epidermidis* bzw. das homologe Atl bei *S. aureus*), das eine wichtige Rolle bei der Zellteilung und Zellseparation spielt, vermittelt. *S. aureus* produziert zudem eine Reihe von Oberflächenproteinen, die an Komponenten der extrazellulären Matrix binden und für die gewebespezifische Kolonisation verantwortlich sind. Die interzelluläre Adhäsion, die für Akkumulationsphase der Biofilmbildung entscheidend ist, wird bei vielen klinischen *S. epidermidis* und *S. aureus* Stämmen von einem Polysaccharid, dem interzellulären Polysaccharidadhäsion (PIA) vermittelt. Die interzelluläre Adhäsion kann aber auch PIA-unabhängig durch verschiedene Oberflächenproteine vermittelt werden. Interessanterweise nutzen Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)-Stämme vor allem die Protein-vermittelte Biofilmmakkumulation, während Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)-Stämme in der Regel PIA-abhängige Biofilme bilden. Neben Proteinen und Polysacchariden spielt auch extrachromosomale (e)DNA als Komponente der Biofilmmatrix eine wichtige Rolle. An der Biofilmdissemination sind vor allem extrazelluläre enzymatische Aktivitäten, wie Proteasen und Nukleasen sowie amphiphatische kleine Peptide, die Phenol-löslichen Moduline (PSMs) beteiligt. Die unterschiedlichen Staphylokokken-Faktoren werden durch verschiedene regulatorische Systeme kontrolliert und ihre Expression dadurch an die jeweiligen Umweltbedingungen angepasst.

Bitte zitieren als: Heilmann C. Molekulare Mechanismen der Biofilmbildung bei Staphylokokken. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg10.

## Mikrobiologische Diagnostik und Prävention Implantat-assoziiertes Infektionen

Andreas Podbielski

Universitätsmedizin Rostock, Inst. f. Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Rostock

Implantate werden vorübergehend oder dauerhaft von den meisten medizinischen Disziplinen in den menschlichen Körper eingebracht. Im Vortrag soll auf die Infektionen großer orthopädischer bzw. unfallchirurgischer Implantate fokussiert werden. Diese entstehen durch direktes Einbringen von Bakterien bzw. selten auch Pilzen in das zu ersetzende Gelenk im Rahmen einer präoperativen invasiven Diagnostik oder der Operation selbst. Seltener werden die Erreger hämatogen auch noch Monate nach der Operation zum einwachsenden Implantat verschleppt. Entsprechend der Infektionszeitpunkte und -wege muss die spezifische Prävention abgestimmt werden. Prä-operative Infektionen werden durch Unterlassung der Gelenkpunktion vermieden. Wenn diese ausschließlich für eine laborchemisch-zytologische Diagnostik unvermeidlich erscheint, sind strikt sterile Kautelen bzgl. Räumlichkeit, Instrumentarium und Vorgehensweise entsprechend einschlägiger Leitlinien einzuhalten. Im Rahmen der OP sind wiederum etablierte hygienische Vorgaben prä-, intra- und post-operativ zu beachten. Dazu zählen das Vermeiden von Rasuren, perioperative Antibiotikagaben, geeignete Hautdesinfektion mit sofort und remanent wirkenden Mitteln, wiederholte intraoperative Wunddesinfektion sowie optimale Verbandsmaterialien und Vorgehensweisen zum Verbandswechsel. Ohne Einfluss dagegen ist z.B. die Art der OP-Saal-Belüftung oder das Tragen einer besonderen Schutzausrüstung. Post-operativ ist über ein halbes Jahr eine antibiotische Prophylaxe bei weiteren invasiven Eingriffen indiziert.

Für die mikrobiologische Diagnostik sind Gelenkpunkate wenig geeignet, weil i.d.R. ohne Ergebnis bleibend. Optimal sind dagegen intra-operativ entnommene Proben. Diese sollen standardisiert an verschiedenen Stellen aus der periprothetischen Membran gewonnen werden. Zudem soll das Implantat, sofern es entfernt wird, in einem geeigneten Gefäß eingesandt werden. Die Biofilm-gebundenen Keime werden vom Implantat mittels Ultraschallbehandlung freigesetzt. Alle Materialien werden auf / in mindestens drei Kulturmedien für 14 Tage inkubiert. Zudem wird mindestens das Eluat vom Implantat einer Nukleinsäurediagnostik mittels 16 / 18 S rDNA-PCR zugeführt. Nur durch die synoptische Beurteilung aller Ergebnisse lässt sich eine belastbare Aussage treffen, da die am häufigsten nachgewiesenen Keimarten gleichermaßen Bestandteile der Hautflora und der ätiologisch relevanten Flora sein können. Kriterien für die ätiologische Relevanz sind Mehrfachnachweise aus verschiedenen Proben, Mindestkeimzahlen pro Kulturmedium sowie Mindestmengen der ggf. quantitativ durchgeführten PCR. Es ist dringend ein Abgleich der mikrobiologischen und pathologischen Untersuchungsergebnisse anzustreben, bevor dem Einsender ein endgültiger Befund übermittelt wird.

### Literatur

1. Podbielski A, Abele-Horn M, Bücken A, et al. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis - Teile I und II (MiQ 18 und 19). In: Podbielski A, Abele-Horn M, Hermann M, et al., editors. MiQ - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. München: Urban & Fischer; 2014.

Bitte zitieren als: Podbielski A. Mikrobiologische Diagnostik und Prävention Implantat-assoziiertes Infektionen. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg11.

## Wissenschaftspreis

### Teixobactin – Wirkungsmechanismus: Angriff auf die Achillesferse der bakteriellen Zellhülle

T. Schneider

Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Bonn

Antibiotika haben, mehr als jede andere Gruppe von Medikamenten, zur Verlängerung der Lebenserwartung des Menschen beigetragen. Ihre Wirksamkeit wird jedoch durch die alarmierende Verbreitung von resistenten Bakterien immer stärker eingeschränkt; zugleich nahm die Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika in den vergangenen Jahren kontinuierlich ab. Um bakterielle Infektionen weiterhin effektiv bekämpfen zu können, bedarf es neuer Antibiotika, idealerweise neuer Klassen mit Resistenz-brechenden Wirkmechanismen.

Teixobactin wurde durch ein *screening*, in welchem bislang nicht kultivierte Bodenbakterien auf antibiotische Aktivität getestet wurden, entdeckt [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  $\beta$ -Proteobakterium *Elephtheria terrae* produziert wird. Teixobactin ist hochwirksam gegenüber einer Vielzahl Gram-positiver Pathogener, einschließlich Antibiotika-resistenter Stämme.

Im Rahmen der Arbeit konnte durch eine Kombination von *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus gezeigt werden, dass Teixobactin die bakterielle Zellwandbiosynthese durch Interaktion mit multiplen, essentiellen Zielstrukturen hemmt. Hierbei bildet Teixobactin einen 2:1-Komplex (Teixobactin: Lipid) mit zentralen Lipid-gekoppelten Vorläufern der Peptidoglykan- und Wandteichonsäure-Biosynthese. Übereinstimmend identifizierten *in vitro* Bindeversuche die Pyrophosphat-Einheit der Zielmoleküle als minimale Bindestruktur, wobei die zusätzliche Interaktion mit dem ersten Zucker der Vorläufermoleküle, für die Bildung eines hochaffinen Komplexes ausschlaggebend ist. Die von Glykopeptid-Antibiotika abweichenden Bindestellen erklären auch die effektive Wirkung gegenüber Vancomycin-resistenten Erregern. Die Interaktion

mit multiplen, hochkonservierten „nicht-Protein“ Zielstrukturen, wie Lipid II, erklärt auch, warum keine Teixobactin-resistenten Mutanten (*S. aureus* und *M. tuberculosis*) selektioniert werden konnten.

Dieser neuartige Wirkungsmechanismus, zusammen mit der hohen Serumstabilität, der guten mikrosomalen Stabilität, sowie der vorteilhaften pharmakokinetischen Parametern in der Maus machen Teixobactin zu einer vielversprechenden Leitstruktur für die Entwicklung.

#### 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;517:455-9.

Bitte zitieren als: Schneider T. Teixobactin – Wirkungsmechanismus: Angriff auf die Achillesferse der bakteriellen Zellhülle. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg12.

## Symposium VI: Infektionen in der Primärversorgung

13

### Neues von der Ständigen Impfkommission (STIKO)

Martina Littmann

Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGuS) M-V, Abteilung Gesundheit, Rostock

Impfungen gehören zu den wirksamsten und wichtigsten Präventivmaßnahmen in der Medizin. Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) verabschiedet jedes Jahr die neuesten Impfeempfehlungen für Deutschland. Im August wurden die aktuellen STIKO-Empfehlungen für das Jahr 2016 veröffentlicht. Der Vortrag beschäftigt sich mit den wichtigsten Neuerungen, u. a. zu Pneumokokken-, Meningokokken-, Masern- oder HPV-Impfungen. Weitere Fragen, wie: Warum kommt es immer wieder zu Masern-Ausbrüchen? Welche neuen Impfstoffe sind auf dem Markt und welchen Indikationsgruppen werden in welchem Alter die Impfungen empfohlen? werden erläutert.

Ein aktuelles Thema ist ebenfalls die medizinische Versorgung von Asylbewerbern. Auch für diese Personengruppe besitzen Impfungen eine große Bedeutung. Wer führt diese Impfungen durch? Wer bezahlt die Impfstoffe? Gibt es ein erhöhtes Infektionsrisiko?

Nur durch einen konsequent hohen Impfschutz in der Bevölkerung ist es möglich, Infektketten zu unterbrechen und das Infektionsrisiko zu minieren. Um dieses Ziel zu erreichen, muss Impfen ein Thema auf möglichst breiter Basis sein. Niedergelassene Ärzte, Betriebsärzte und der Öffentliche Gesundheitsdienst sollten dazu beitragen, dass der Impfschutz in allen Alters- und Patientengruppen möglichst vollständig ist.

Bitte zitieren als: Littmann M. Neues von der Ständigen Impfkommission (STIKO). In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg13.

14

### Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation in der ambulanten Versorgung

Michael Kresken<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

<sup>2</sup>Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin wurde auf 700–800 Tonnen pro Jahr geschätzt. Davon entfallen 85–90 % auf den ambulanten Bereich. Die Entwicklung der Verordnungsdichte in diesem Bereich hat sich in den zurückliegenden Jahren relativ wenig geändert. Im Jahr 2014 lag sie, bezogen auf die GKV-Versicherten, bei 17,4 definierten Tagesdosen (DDD) pro 1 000 Versicherte und Tag. Dieser Wert umfasst alle Antibiotika-haltigen Arzneimittel, einschließlich der topischen Applikationsformen. Allerdings bestehen bereits seit vielen Jahren regionale Unterschiede mit einem vergleichsweise niedrigen Verbrauch in den „neuen“ und einem hohen Verbrauch in den „alten“ Bundesländern. Dies gilt aber nicht für den Antibiotikaverbrauch bei Kindern. Bemerkenswert ist zudem, dass der Anteil der Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum (Cephalosporine der Gruppen 2 und 3, Fluorchinolone der Gruppen 2–4) am Gesamtverbrauch in den letzten 10 Jahren stark zugenommen hat. In diesem Zusammenhang sind die zum Teil sehr niedrigen Tagestherapiekosten von Antibiotika (auch für Breitspektrumantibiotika) nicht eben förderlich für den sachgerechten Gebrauch.

Das Resistenzniveau für den ambulanten Versorgungsbereich kann nur sehr grob geschätzt werden, da ein Großteil der Proben aus diesem Bereich von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger stammt, zum Beispiel von Patienten mit vorangegangenem Krankenhausaufenthalt oder mit Antibiotika-vorbehandelten Patienten. Gleichwohl sind multiresistente Stämme von *Escherichia coli* auch im ambulanten Versorgungsbereich verbreitet. Der Gesamtpool resistenter Bakterien wird auch durch den Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft und Tiermedizin gespeist. So konnte in einer niederländischen Studie gezeigt werden, dass Extended-Spektrum-Beta-Lactamase-bildende (ESBL) Stämme von *Escherichia coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übertragen werden können [1]. Ein vergleichbarer Zusammenhang konnte bereits früher für Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* sowie MRSA, insbesondere vom Typ ST398 gezeigt werden. Die Beobachtung,

dass Carbapenemase-bildende Bakterien auch bei Tieren isoliert wurden [2], [3], obwohl die Antibiotika-Klasse der Carbapeneme gar keine Verwendung im Veterinärbereich findet, ist ein Beleg dafür, dass der Transfer von Antibiotika-resistenten Bakterien oder Resistenzgenen zwischen Menschen und Tieren wechselseitig möglich ist.

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

## Literatur

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

Bitte zitieren als: Kresken M. Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation in der ambulanten Versorgung. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg14.

15

## Therapie von Harnwegsinfektionen

R. Fünfstück

*Sophien- und Hufeland-Klinikum gGmbH, Weimar*

Harnwegsinfektionen gehören mit zu den häufigsten bakteriellen Infektionen. Zur Behandlung, besonders der unkomplizierten Erkrankungen, gibt es rationale Therapieempfehlungen. Eine komplizierte Harnwegsinfektion ist dagegen schwieriger beeinflussbar, da funktionelle und anatomische Anomalien sowie eine progrediente Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus oder Abwehrstörungen durch eine manifeste Immunsuppression den Krankheitsverlauf mit prägen können. Infektionen treten akut, rezidivierend oder chronisch auf und sind auf den unteren Harntrakt begrenzt (Zystitis) oder betreffen die Nieren (Pyelonephritis). Eine lebensbedrohliche Urosepsis entwickelt sich meist als Folge einer komplizierten Harnwegsinfektion.

Bei einer akuten unkomplizierten Zystitis liegt die Spontanheilungsrate bei 30–50%; unter einer antimikrobiellen Therapie klingen die Beschwerden nicht nur rascher ab, sondern es wird auch eine weitest gehende Erregerelimination sicher gestellt. Aufgrund einer guten antimikrobiellen Sensitivität werden zur Behandlung Fosfomycin, Nitroxolin, Nitrofurantoin und Pivmecillinam empfohlen. Unter Berücksichtigung der Resistenzsituation ist die Verordnung von Cotrimoxazol/Trimethoprim kritisch zu bewerten. Durch eine Kurzzeitbehandlung, meist über 1–5 Tage, ist bei einer Zystitis eine Infektsanierung möglich.

Bei einer Pyelonephritis soll die Behandlung so früh wie möglich einsetzen. Eine akute Infektion kann zu einer tubulointerstitiellen Schädigung mit einer Störung der Nierenfunktion führen. Vor Beginn jeder Therapie muss eine Urinkultur angelegt werden. Als Mittel der Wahl kommen Fluochinolone, Cephalosporine und Aminopenicilline in Betracht. Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz und einer instabilen Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus sollten stationär versorgt werden.

Bei Urosepsis belaufen sich dringliche Maßnahmen auf die Fokuskontrolle, eine unverzügliche Einleitung der Antibiotikatherapie sowie auf die Stabilisierung der Atem- und Kreislauffunktionen. Vor Beginn einer empirischen Antibiotikaverordnung (lokale Resistenzsituation beachten) sind Urin- und Blutkulturen anzulegen.

Eine antibiotische Therapie bei asymptomatischen Bakteriurie muss nur bei Gravidität, instabiler Stoffwechselsituation, progredienter Niereninsuffizienz, bei traumatisierenden Eingriffen am Urogenitaltrakt und bei Organtransplantation mit Antibiotika behandelt werden. Strategien zur Prävention rezidivierender Infektionen sollten darauf orientieren, die Virulenz der Mikroorganismen und deren Adhäsion am Uroepithel zu hemmen sowie wirtsspezifische lokale Abwehrmechanismen zu stabilisieren.

Bitte zitieren als: Fünfstück R. Therapie von Harnwegsinfektionen. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg15.

16

## Antibiotikatherapie im Kindesalter

Johannes Hübner

*Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Abteilung Pädiatrische Infektiologie, Klinikum der Universität München, München*

Infektionen gehören zu den häufigsten Krankheitsbildern, die in der stationären, aber vor allem auch in der ambulanten Pädiatrie gesehen werden. So erhält jedes zweite Kind im Durchschnitt ein Antibiotikum pro Jahr, wobei große Unterschiede hinsichtlich des Alters und des Wohnorts existieren. Damit tragen Antibiotikaverordnungen im Kindesalter signifikant zum Selektionsdruck und damit auch zur Zunahme von multiresistenten Erregern bei.

Die Antibiotikatherapie im Kindesalter weist eine ganze Reihe von Unterschieden gegenüber der Erwachsenenmedizin auf: so gibt es andere Infektionen, bei manchen spezifischen Infektionen auch andere Erregerspektren, sowie andere Grund-

erkrankungen und Risikofaktoren. Die Dosierung erfolgt im Kindesalter gewichtsadaptiert, weshalb Dosis-Empfehlungen häufig ungenauer sind. Virusinfektionen sind insgesamt bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen, wobei die rasche und sichere Unterscheidung einer viralen von einer bakteriellen Genese viel zum Einsparen von Antibiotikagaben beiträgt.

Bisher existieren nur wenige Daten zum Antibiotikaverbrauch in Kinderkliniken. Dadurch ist die Etablierung von Interventionsprogrammen zur gezielten, rationalen Antibiotikatherapie (Antibiotic Stewardship) schwierig. In einem Pilotprojekt wurde an der Dr. von Hauner'schen Kinderklinik 2011 ein Antibiotic Stewardship (ABS) Programm etabliert und dadurch der Verbrauch von Antibiotika und Antimykotika um ca. 50% reduziert. In einer Folgestudie 2015 wurde ein Maßnahmenbündel bestehend aus intensivierten und formalisierten infektiologischen Konsilen, lokalen Therapieleitlinien im Kitteltaschenformat, sowie Maßnahmen zur Dosierungsempfehlung im Sinne eines therapeutischen Drugmonitoring (TDM) eingeführt. Hierdurch konnte der Verbrauch von Cephalosporinen um 35% und der von Fluorquinolonen um 50% gesenkt werden. Die Dosis-Genauigkeit der Therapien erhöhte sich von 78% auf 96% und der Anteil leitliniengerechter Therapien der ambulant erworbenen Pneumonien von 40% auf 94%. Diese Ergebnisse zeigen, dass ABS Programme auch in Kinderkliniken von großer Bedeutung sind und damit eine Verbesserung der Therapie bei gleichzeitiger signifikanter Einsparung möglich ist. Wichtig ist die Etablierung pädiatrie-spezifischer Leitlinien sowohl im ambulanten, als auch im stationären Setting sowie die Schulung von ABS-beauftragten Ärzten in der Pädiatrie.

Bitte zitieren als: Hübner J. Antibiotikatherapie im Kindesalter. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg16.

17

## Chronische Hautinfektionen

Cord Sunderkötter

I Abteilung für Translationale Dermatoinfektologie und Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Münster

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

Chronisch infizierte Wunden werden mit Antiseptika und adäquater moderner Wundpflege behandelt, begrenzte Phlegmone oral mit Cephalosporinen (Gruppe 1/2) oder Isoxazolylpenicillin behandelt, nur tiefere Infektionen mit Clindamycin (ebenso eine Alternative bei Penicillinallergie) (s. PEG Empfehlungen).

Bei Abszessen ist die Drainage die Therapie der Wahl, die nur in besonderen Fällen durch eine Antibiotikagabe ergänzt werden muss.

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

### Literatur

1. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, et al. Diagnostik und Therapie Staphylococcus aureus bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute – S2k + IDA Leitlinie. Chemotherapie Journal. 2010;20(5).
2. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014;59(2):147-59.
3. Sunderkötter C, Becker K. Häufige bakterielle Infektionen der Haut- und Weichgewebe: Klinik, Diagnostik und Therapie [Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment]. J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(6):501-24.
4. Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, Graninger G, Kujath P, Schöfer H. Haut- und Weichgewebeeinfektionen und Bissverletzungen. In: Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie Bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2016. im Druck.

Bitte zitieren als: Sunderkötter C. Chronische Hautinfektionen. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg17.

## Poster

### Promotionspreise

18

#### Azithromycin inhibits IL-1 secretion and non-canonical inflammasome activation

Guido A. Gualdoni<sup>1</sup>, Tilman Lingscheid<sup>2</sup>, Klaus G. Schmetterer<sup>3</sup>, Annika Hennig<sup>1</sup>, Peter Steinberger<sup>1</sup>, Gerhard J. Zlabinger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Immunology, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna, Austria

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

<sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Deregulation of inflammasome activation was recently identified to be involved in the pathogenesis of various inflammatory diseases. Although macrolide antibiotics display well described immunomodulatory properties, presumably involved in their clinical effects, their impact on inflammasome activation has not been investigated. We compared the influence of macrolides on cytokine induction in human monocytes. The role of intracellular azithromycin-accumulation was examined by interference with  $\text{Ca}^{++}$ -dependent uptake. We have also analysed the signalling cascades involved in inflammasome activation, and substantiated the findings in a murine sepsis model. Azithromycin, but not clarithromycin or roxithromycin, specifically inhibited IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  secretion upon LPS stimulation. Interference with  $\text{Ca}^{++}$ -dependent uptake abolished the cytokine-modulatory effect, suggesting a role of intracellular azithromycin accumulation in the modulatory role of this macrolide. Azithromycin's inhibiting effects were observed upon LPS, but not upon flagellin, stimulation. Consistent with this observation, we found impaired induction of the LPS-sensing caspase-4 whereas NF- $\kappa$ B signalling was unaffected. Furthermore, azithromycin specifically affected IL-1 $\beta$  levels in a murine endotoxin sepsis model. We provide the first evidence of a differential impact of macrolides on the inflammasome/IL-1 $\beta$  axis, which may be of relevance in inflammasome-driven diseases such as chronic obstructive pulmonary disease or asthma.

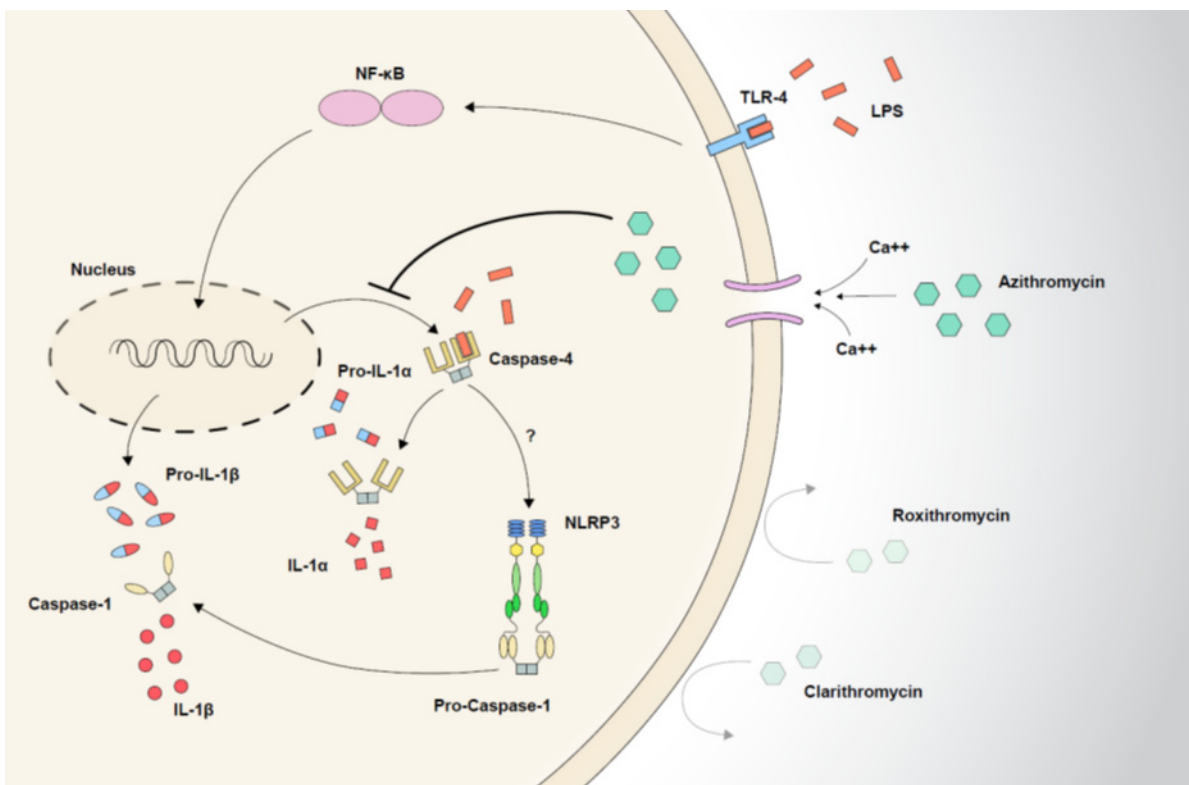


Figure 1

Please cite as: Gualdoni GA, Lingscheid T, Schmetterer KG, Hennig A, Steinberger P, Zlabinger GJ. Azithromycin inhibits IL-1 secretion and non-canonical inflammasome activation. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg18.

## The Asp20→Asn substitution in the response regulator AdeR leads to enhanced efflux activity of AdeB in *Acinetobacter baumannii*

Jennifer Nowak<sup>1</sup>, Thamarai Schneiders<sup>2</sup>, Harald Seifert<sup>1,3</sup>, Paul G. Higgins<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

<sup>2</sup>Division of Infection and Pathway Medicine, Edinburgh, United Kingdom

<sup>3</sup>German Centre For Infection Research, Bonn-Cologne, Germany

Overexpression of the resistance-nodulation-cell division-type efflux pump AdeABC is often associated with multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* and has been linked to mutations in the genes encoding the AdeRS two-component system. In a previous study, we reported the Asp20→Asn amino acid substitution in the response regulator AdeR is associated with *adeB* overexpression and reduced susceptibility to antimicrobials levofloxacin, tigecycline and trimethoprim-sulfamethoxazole [1]. To further characterise the effect of the Asp20→Asn substitution on antimicrobial susceptibility, the expression of efflux genes *adeB*, *adeJ*, *adeG*, and substrate accumulation, four plasmid constructs [containing *adeR(Asp20)S*, *adeR(Asn20)S*, *adeR(Asp20)SABC*, *adeR(Asn20)SABC*] were introduced into the *adeRSABC*-deficient *A. baumannii* isolate NIPH 60. Neither *adeRS* construct induced changes in antimicrobial susceptibility or substrate accumulation from that for the vector-only control. The *adeR(Asp20)SABC* transformant showed reduced susceptibility to 6 antimicrobials and accumulated 12% less ethidium than the control, whereas the Asn20 variant showed reduced susceptibility to 6 of 8 antimicrobial classes tested, and its ethidium accumulation was only 72% of that observed for the vector-only construct. *adeB* expression was 7-fold higher in the *adeR(Asn20)SABC* transformant than in its Asp20 variant. No changes in *adeG* or *adeJ* expression or in acriflavine or rhodamine 6G accumulations were detected. The antimicrobial susceptibility data suggest that AdeRS does not regulate any resistance determinants other than AdeABC. Furthermore, the characterisation of the Asp20→Asn20 substitution proves that reduced antimicrobial susceptibility previously associated with this substitution was indeed caused by enhanced efflux activity of AdeB.

Antimicrobial class	Antimicrobial	NIPH 60	NIPH60 pJN17/04	NIPH60 <i>adeR(Asp20)S</i>	NIPH60 <i>adeR(Asn20)S</i>	NIPH60 <i>adeR(Asp20)SABC</i>	NIPH60 <i>adeR(Asn20)SABC</i>
Aminoglycosides	Amikacin	8	4	4	4	8	16
	Gentamicin	1	1	1	1	8	16
Carbapenems	Meropenem	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
Fenicols	Chloramphenicol	128	128	128	128	128	128
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5	2
	Levofloxacin	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25	0.5
Glycylcyclines	Tigecycline	0.5	0.5	0.5	0.5	1	4
Macrolides	Erythromycin	8	8	8	8	16	32
	Azithromycin	1	1	1	1	32	64
Rifamycins	Rifampicin	4	4	4	4	4	4
Tetracyclines	Tetracycline	2	2	2	2	2	8
	Minocycline	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125

Table 1: Susceptibility data of NIPH 60 and its transformants ( $\mu\text{g/ml}$ )

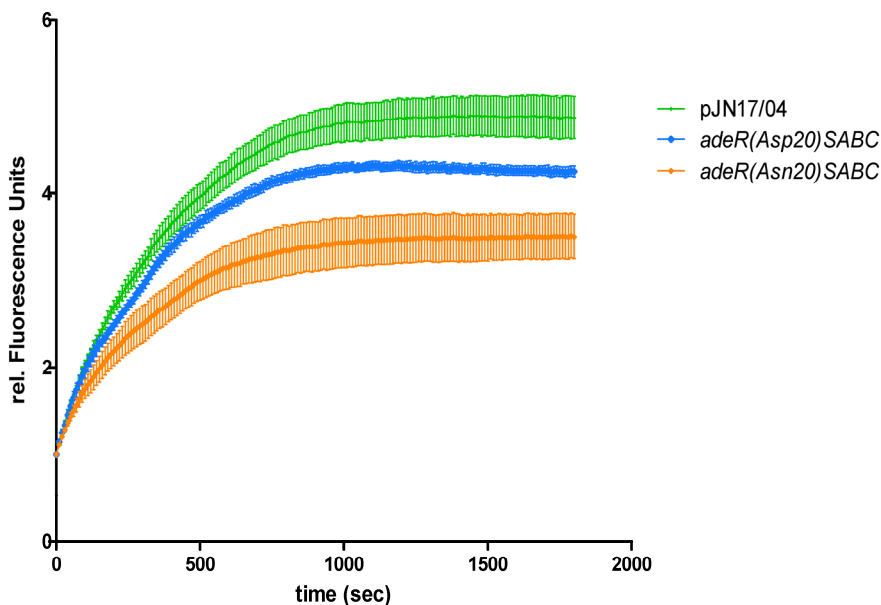


Figure 1: Ethidium accumulation of NIPH 60 transformants. The fluorescence intensity was recorded at excitation and emission wavelengths of 530 and 600 nm, respectively, every 10 seconds over a 30 min incubation period. Data displayed are representative examples of three separate experiments and are shown in mean  $\pm$  SEM.

## References

1. Higgins PG, Schneiders T, Hamprecht A, Seifert H. In vivo selection of a missense mutation in *adeR* and conversion of the novel *bla*OXA-164 gene into *bla*OXA-58 in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a hospitalized patient. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5021-7.

Please cite as: Nowak J, Schneiders T, Seifert H, Higgins PG. The Asp20→Asn substitution in the response regulator *AdeR* leads to enhanced efflux activity of *AdeB* in *Acinetobacter baumannii*. In: *Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)*. Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg19.

20

## Transfer of multidrug-resistant pathogens between humans and animals

Ricarda Schmithausen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Bonn

The primary purpose of this thesis, in the context of “One Health,” was to evaluate the risk of transmission of multidrug-resistant bacteria within biotopes shared by humans and animals (hospital and stable), and to propose measures to minimize this risk.

The research included two studies including samples of humans (86), pigs (589), and the stable environment (400), which were screened for livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) and extended-spectrum beta-lactamases carrying *Escherichia coli* (ESBL-E). Transmission, resistance dynamics, and epidemiological links were analysed. The results of the three studies are presented in the form of articles.

This thesis had three main research objectives:

- To gain more knowledge about the emergence and transmission of multidrug-resistant bacteria such as MRSA and ESBL-E;
- To assess the decontamination of stables contaminated with MRSA and ESBL-E; and
- To draw up specific proposals for incorporating additional resistance-monitoring procedures into existing inter-farm health management systems.

Samples from pigs in nursery and finishing stages were compared to samples from persons living on farms and working in pig stables, and epidemiological links were sought to identify possible reservoirs and transmission pathways of multidrug-resistant bacteria, particularly MRSA and ESBL in particular. Air samples and nasal and anal swabs from humans and pigs were obtained. All samples were subjected to microbiological analysis and molecular typing.

We discuss the roles of MRSA and ESBL-E as indicator organisms and their importance in both human medicine and agriculture. The experimental studies were inspired by the need to supplement existing inter-farm health monitoring systems with monitoring of resistance. The results of the (molecular) microbiological investigations and resistance screenings, epidemiological links, and derivations are presented in three self-contained chapters, designed for separate publication.

Hotspots in the pig-to-pig and pig-to-human transmission of MRSA and/or ESBL-E were identified: the pig stable air for MRSA, piglets on nursery farms for ESBL-E, and pigs crowded into abattoir waiting areas for both MRSA and ESBL-E. Carcass surfaces were tested and found to be completely free from both MRSA and ESBL-E.

To interrupt the infection chain and eliminate MRSA and ESBL-E, hygiene and sanitation measures are required. Therefore, the second experimental study reports on measures taken by a pig farm where MRSA and ESBL-E was confirmed in pigs of different ages and in persons having contact with the animals through their work in the pig stables.

Monitoring the decontamination measures employed in pig stables contaminated with MRSA and ESBL-E showed that, in principle, MRSA and ESBL-E can be successfully eliminated via hygiene and decontamination measures; however, the reintroduction of MRSA during restocking after disinfection is possible.

The extensive hygiene and eradication measures led to successful elimination of MRSA and ESBL-E from both the pigs and the stable environment. Nonetheless, a new strain of MRSA began to colonize both animals and humans.

Screening and elimination activities during the health-monitoring program improved the health status of pigs and consequently reduced the use of antibiotics.

Thus, all participating farms were categorized by their risk of intra- and inter-farm resistance transfer based on the results gathered in the previous experimental studies.

To present the complex results of on-site audits and measurements of test parameters, risk portfolios were created in the form of four-field panels.

Using these results, three scenarios were designed for the possible incorporation of MRSA and/or ESBL-E monitoring schemes into existing and future health management initiatives:

- Scenario I – supplementing the health status certificate of piglet-producing farms
- Scenario II – supplementing risk-oriented categorization of suppliers to abattoirs
- Scenario III – increasing farmers’ personal responsibility by demonstrating and visualizing successful prevention/combatting strategies through training and educational events pursuant to the Protection against Infection Act



The final results generated by the studies highlight the importance of interdisciplinary research at the interface between humans and animals in the context of "One Health."

Please cite as: Schmithausen R. Transfer of multidrug-resistant pathogens between humans and animals. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg20.

## Projektförderung durch die PEG-Stiftung

21

### Prevalence, antimicrobial resistance and exotoxin profiling of Pantone-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* isolated from blood culture

Heimo Lagler<sup>1</sup>, Victoria Burda<sup>1</sup>, Markus Obermüller<sup>1</sup>, Wolfgang Graninger<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical University of Vienna, Austria, Department of Medicine 1, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Vienna, Austria

<sup>2</sup>Institute of Infectiology, Karl Landsteiner Society, Vienna, Austria

*Staphylococcus aureus* (SA) is a ubiquitous bacteria and one of the most frequent causes of bacterial infections. The methicillin resistant (MR) SA can cause severe infections like bacteremia (SAB) and due to its limited therapeutic options a challenge in clinical practice. Community acquired (CA) MRSA is known to have an increased level of Pantone - Valentine leucocidin (PVL). PVL induced infections are mainly necrotizing skin and soft tissue infections and necrotizing pneumonia. The current prevalence, antimicrobial resistance and exotoxin profile of PVL positive SAB strains are of great interest.

**Materials and Methods:** We investigated a collection of 1363 SAB strains, collected from 2000 to 2015 at the Medical University of Vienna, for the presence of the PVL gene *LukSF* by GenoType MRSA (Hain Lifescience, Germany). The *LukSF* positive SAB strains were analyzed for antimicrobial resistance according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and for 30 exotoxin genes (*sea-see*, *tst-1*, *seg-ser*, *seu*, *eta*, *etb*, *ahl*, *bhl*, *ghlabc*, *ghlvar*, *dhl*, *lukDE*, *lukM*) by polymerase chain reaction (PCR).

**Results:** The PVL gene *lukSF* was found on an average of 1.1% (0% to 3%) of the SAB isolates per year. In all PVL positive strains the exotoxin genes for haemolysin alpha (*hla*) and -delta (*hld*) were detected most frequently (in 86,6% and 100%), however *sec*, *see*, *tst-1*, *sel* and *lukM* couldn't be detected in any of the samples. The highest number of resistance rate was found against penicillin G in 13 of 15 samples, only 2 of 15 were MRSA. There was no resistance found against fosfomycin, fusidic acid, linezolid, vancomycin, teicoplanin and mupirocin.

**Conclusion:** The observation of a 16 year period showed no increase in the constant low number of PVL positive SAB strains. Furthermore PVL positive CA-MRSA strains were rarely found in blood cultures. There is no significant correlation between the number of exotoxin genes and antibiotic resistance.

The study was funded by the PEG-Stiftung.

Please cite as: Lagler H, Burda V, Obermüller M, Graninger W. Prevalence, antimicrobial resistance and exotoxin profiling of Pantone-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* isolated from blood culture. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg21.

## Sektion und Arbeitsgemeinschaften

22

### Indirect multiplex enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Chlamydia*, *Borrelia*, and *Ehrlichia* in axial spondyloarthritis

Louise Thuesen Hermansen<sup>1,2</sup>, K. Garg<sup>3</sup>, K. Karvonen<sup>3</sup>, A. G. Loft<sup>4,5</sup>, T. Barington<sup>6</sup>, A. A. Christiansen<sup>1,2</sup>, B. Arnbak<sup>2,7</sup>, K. Hørslev-Petersen<sup>1,2</sup>, O. Hendricks<sup>1,2</sup>, L. Gilbert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>King Christian 10th Hospital for Rheumatic Diseases, Gråsten, Denmark

<sup>2</sup>Institute for Regional Health Research, University of Southern Denmark, Denmark

<sup>3</sup>Department of Biology and Environmental and Nano Science, University of Jyväskylä, Finland

<sup>4</sup>Department of Medicine, Hospital Lillebælt, Vejle, Denmark

<sup>5</sup>Department of Rheumatology, Aarhus University Hospital, Denmark

<sup>6</sup>Department of Clinical Immunology, Odense University Hospital, Denmark

<sup>7</sup>Research Department Spine Centre of Southern Denmark, Middelfart, Denmark

In this proof-of-concept study we assessed the presence of circulating IgG and IgM antibodies against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* together with *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Ehrlichia* in sera from patients classified as having axial spondyloarthritis (axSpA) and blood donors (BD).

An inhouse developed multiplex enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was developed to study 40 axSpA patients and 40 BDs. Novelty of this assay was inclusion of the detection of antibodies against species-specific peptides from *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*.

Based on positive tests for both *Chlamydia* species and IgG and IgM antibody isotypes, sensitivity and specificity of the assay was 75% and 88.5%, respectively. Increased prevalence of IgG and IgM antibodies in axSpA patients compared with BDs were observed against *C. pneumoniae* (20% and 12.5% for IgG and IgM respectively), *B. burgdorferi* (40%, 35%), *B. afzelii* (32.5%, 15%), *B. garinii* (50%, 20%), and *Ehrlichia* (45%, 30%). In addition, increased prevalence of IgG in axSpA patients were observed for *C. trachomatis* (17.5%).

The introduction of species-specific peptides from *C. pneumoniae* and *C. trachomatis* into an ELISA allowed for polymicrobial detection of antibodies against five microorganisms relevant for the phenotypical characterization of axSpA, simultaneously. The results support the conclusion that previous infections may play a role in the pathogenesis of axSpA and the new assay may be relevant in persistent LD in order to detect relevant coinfections.

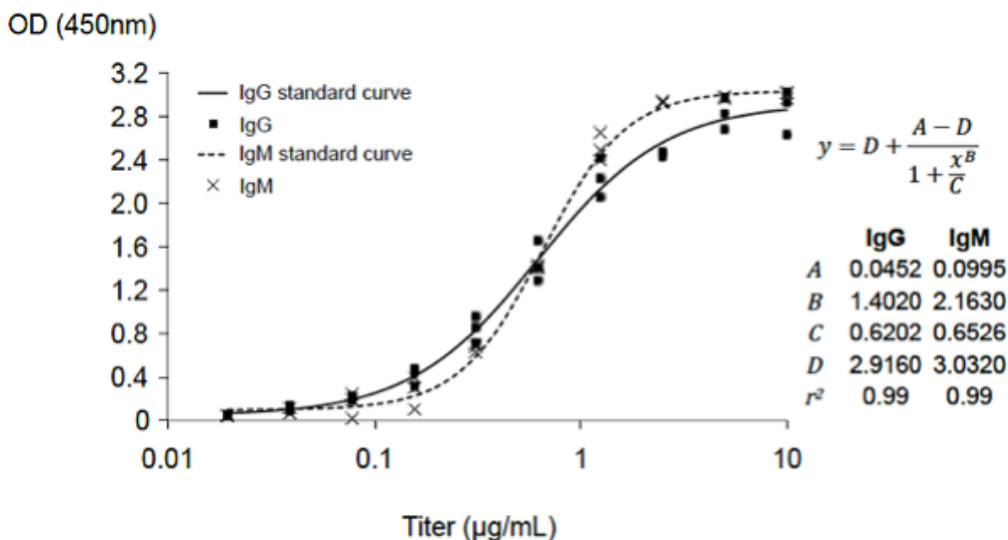


Figure 1: Standard curves for human IgG and IgM were made to determine the exact IgG and IgM antibody concentration (µg/mL) in the unknown samples. The equation and corresponding constants for IgG and IgM are displayed.

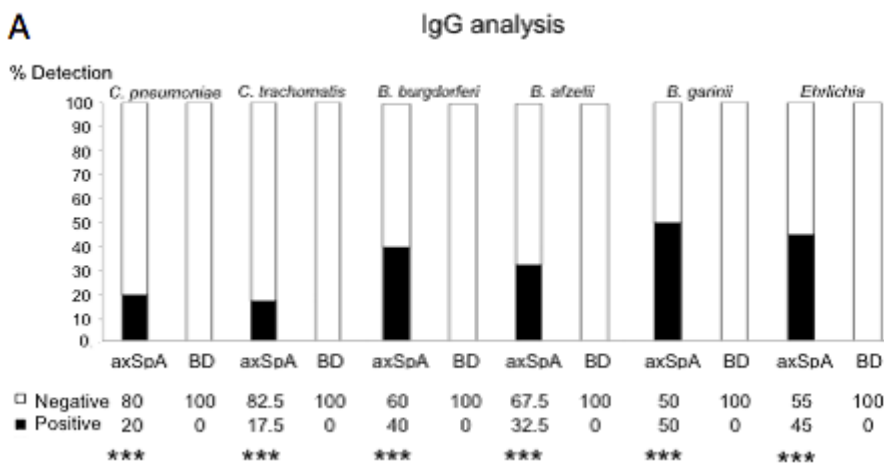


Figure 2: Proportions of samples in axial spondyloarthritis (axSpA) and blood donor (BD) groups positive for IgG antibodies against *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, and *Ehrlichia*. Samples were considered positive if the antibody titer of the sample was above the cutoff value (three standard deviations above the mean OD value of the blood donors for each antigen, mean+3SD). Significance of Fisher's exact test is indicated with the following convention: \*\*\*p < 0.001; axSpA: axial spondyloarthritis; BD: blood donors.

## References

1. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:i44-i50.
2. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, Latsch K, Rihl M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Zeidler H, Arienti S, Doria A. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:S12-7.
3. Carter JD. Bacterial agents in spondyloarthritis: a destiny from diversity? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010;24:701-14.
4. Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano-Marcet J, Snelgrove J, Oszust C, Vasey FB, Hudson AP. Chlamydiae as Etiologic Agents for Chronic Undifferentiated Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60:1311-6.
5. Berghoff W. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *Open Neurol J*. 2012;6:158-78.
6. Bockenstedt LK, Wormser GP. Unraveling Lyme Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:2313-23.
7. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:637-44.
8. Garg K, Hermansen LT, Puttaraska K, Hendricks O, Pirttinen H, Gilbert L. PolyScan: Comprehending Human Polymicrobial Infections for Vector-Borne Disease Diagnostic Purposes [Oral Presentation, Abstract 2064]. In: ECCMID; Amsterdam, The Netherlands; 09 - 12 April 2016.

Please cite as: Hermansen LT, Garg K, Karvonen K, Loft AG, Barington T, Christiansen AA, Arnbak B, Hørslev-Petersen K, Hendricks O, Gilbert L. Indirect multiplex enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of Chlamydia, Borrelia, and Ehrlichia in axial spondyloarthritis. In: *Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)*. Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg22.

23

## Elevated antibody levels against Chlamydia, Borrelia and Ehrlichia cannot discriminate patients with axial spondyloarthritis from non-specific low back pain

Louise Thuesen Hermansen<sup>1,2</sup>, A. G. Loft<sup>3,4</sup>, A. A. Christiansen<sup>1,2</sup>, L. Gilbert<sup>5</sup>, K. Garg<sup>5</sup>, K. Karvonen<sup>5</sup>, A. G. Jurik<sup>6,7</sup>, U. Weber<sup>1</sup>, B. Arnbak<sup>2,7</sup>, C. Manniche<sup>2,7</sup>, T. S. Jensen<sup>2,7</sup>, M. Østergaard<sup>8</sup>, S. J. Pedersen<sup>8</sup>, T. Barington<sup>9</sup>, H. J. Kolmos<sup>10</sup>, K. Hørslev-Petersen<sup>1,2</sup>, O. Hendricks<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>King Christian 10th Hospital for Rheumatic Diseases, Gråsten, Denmark

<sup>2</sup>Institute for Regional Health Research, University of Southern Denmark, Denmark

<sup>3</sup>Department of Medicine, Hospital Lillebælt, Vejle, Denmark

<sup>4</sup>Department of Rheumatology, Aarhus University Hospital, Denmark

<sup>5</sup>Department of Biology and Environmental and Nano Science, University of Jyväskylä, Finland

<sup>6</sup>Department of Radiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

<sup>7</sup>Research Department Spine Centre of Southern Denmark, Middelfart, Denmark

<sup>8</sup>Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet – Glostrup, Copenhagen, Denmark

<sup>9</sup>Department of Clinical Immunology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

<sup>10</sup>Department of Clinical Microbiology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

Triggering bacterial infections have been considered part of the cause of spondyloarthritis (SpA). In this study, we investigated whether antibody titers against *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, and Ehrlichia could be used to discriminate patients with axial spondyloarthritis (axSpA) from patients with non-specific low back pain (LBP).

IgG and IgM antibody titers against *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*, and Ehrlichia were measured in: 96 patients with axSpA according to Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axSpA; 38 patients not meeting the ASAS criteria (non-axSpA) but having either a “positive MRI” as defined by ASAS or a positive HLA-B27 status plus one clinical SpA feature; 82 non-specific LBP patients, and 40 randomly selected blood donors (BD).

Antibody titers were compared between groups, and analyzed for correlation with patient characteristics. No statistically significant differences were found for antibody titers against any of the pathogens between axSpA, non-axSpA and LBP groups and no statistically significant correlations were found for antibody titers and patient characteristics age, gender, HLA-B27, hsCRP, and radiographic sacroiliac joint lesions. Our results suggest that elevated antibody titers against Borrelia, Ehrlichia and Chlamydia species are not discriminative markers for the diagnosis of axSpA among patients with persistent low back pain.

However, the results demonstrated a higher degree of polymicrobial events in axSpA patients fulfilling the mNYc and AS patients. This supports the hypothesis of polyinfections, i.e. that a sum of past infectious encounters could be a possible cause in driving the axSpA disease process towards a more chronic phenotype.

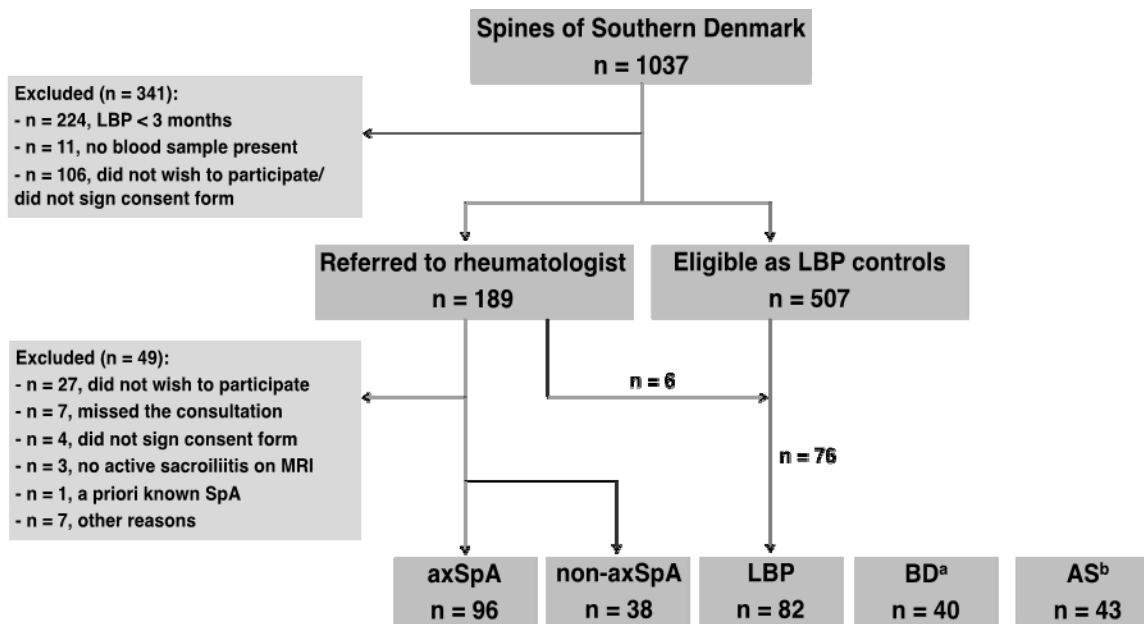


Figure 1: Flowchart depicting the inclusion/ exclusion of study subjects to the study. Patients in this study were included from the “Spines of Southern Denmark” cohort from the spine Center of Southern Denmark. Patients with low back pain (LBP) >3 month and a “positive MRI” or positive HLA-B27 with one or more concomitant SpA feature(s) were referred to a rheumatologist. Patients were grouped with axial spondyloarthritis (axSpA) according to ASAS criteria for axSpA (n=96), patients not fully meeting the ASAS criteria with either MRI sacroiliitis or positive HLA-B27 with only one concomitant SpA feature (non-axSpA, n=38) and patients with non-specific LBP without relation to SpA (n=82). As a control group, blood donors (BD) were included from the local blood bank (n=40).

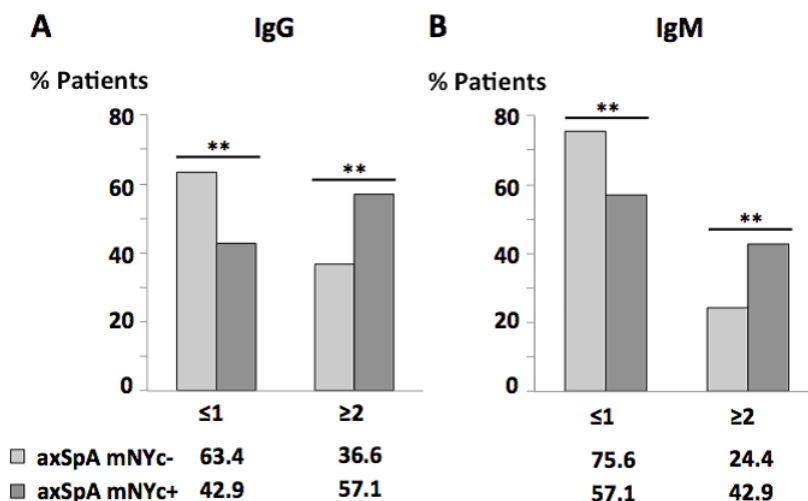


Figure 2: Percentages of individuals in the subgroups of the axSpA group, with (mNYc+) and without (mNYc-) radiographic lesions. IgG (A) and IgM (B) seropositive for ≤1 and ≥2 of the microbial agents, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *B. Burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii* and Ehrlichia. Significance is reported with the following convention: \*\*p < 0.01. axSpA: axial spondyloarthritis; mNYc+: fulfilling modified New York criteria; mNYc-: not fulfilling modified New York criteria.

## References

1. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis – beyond the MHC. Nature reviews Rheumatology. 2012;8(5):296-304. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.41
2. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. The Lancet. 2011;377(9783):2127-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8
3. Manasson J, Scher J. Spondyloarthritis and the Microbiome: New Insights From an Ancient Hypothesis. Current rheumatology reports. 2015;17(2):1-8. DOI: 10.1007/s11926-014-0487-7
4. Carter JD. Bacterial agents in spondyloarthritis: a destiny from diversity? Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2010;24(5):701-14. DOI: 10.1016/j.berh.2010.05.002
5. Hermansen LT, Loft AG, Christiansen AA, Munk HL, Gilbert L, Jurik AG, Arnbak B, Manniche C, Weber U, Østergaard M, Pedersen SJ, Barington T, Junker P, Hørslev-Petersen K, Hendricks O. No diagnostic utility of antibody patterns against *Klebsiella pneumoniae* capsular serotypes in patients with axial spondyloarthritis vs. patients with non-specific low back pain: a cross-sectional study. Scand J Rheumatol. 2016 Sep 7:1-7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/03009742.2016.1205659

Please cite as: Hermansen LT, Loft AG, Christiansen AA, Gilbert L, Garg K, Karvonen K, Jurik AG, Weber U, Arnbak B, Manniche C, Jensen TS, Østergaard M, Pedersen SJ, Barington T, Kolmos HJ, Hørslev-Petersen K, Hendricks O. Elevated antibody levels against Chlamydia, Borrelia and Ehrlichia cannot discriminate patients with axial spondyloarthritis from non-specific low back pain. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg23.

## Bestimmung der Konzentration von Moxifloxacin in der interstitiellen Flüssigkeit von Muskeln und subkutanem Fettgewebe mittels Mikrodialyse bei septischen Patienten

H. Nowak<sup>1</sup>, C. Wiesmann<sup>1</sup>, Z. Österreicher<sup>2</sup>, S. Martini<sup>1</sup>, M. Unterberg<sup>1</sup>, M. Adamzik<sup>1</sup>, F. Kees<sup>3</sup>, M. Zeitlinger<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Bochum, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Universität Wien, Allgemeines Krankenhaus (AKH), Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Universität Regensburg, Lehrstuhl für Pharmakologie, Regensburg, Deutschland

Kritisch kranke Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock [1] weisen im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Antibiotika auf Grund eines Kapillarlecks [2] andere Verteilungsvolumina als Gesunde auf [3]. Für das Antibiotikum Moxifloxacin existierten bei dieser Patientengruppe bisher keine pharmakokinetischen Daten über die erreichten Gewebekonzentrationen. Für eine erfolgreiche Therapie sind daher die initialen Gewebespiegel und deren weiterer Verlauf von großem Interesse.

Mittels in-vivo Mikrodialyse [4], [5], [6] wurde die Konzentration von Moxifloxacin in der interstitiellen Flüssigkeit, während der folgenden 12 Stunden nach intravenöser Applikation von 400 mg, bei 10 Patienten mit dem klinischen Bild einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks im Vastus medialis des M. quadriceps femoris und im subkutanen Fettgewebe des Oberschenkels an Tag 1, 3 und 5 bestimmt. Außerdem erfolgte die Bestimmung der Plasmakonzentration von Moxifloxacin über denselben Zeitraum. Die Messung der Moxifloxacin-Konzentration erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC).

**Ergebnisse:** Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 1 als Mittelwert (Standardabweichung) zusammengefasst.

	C <sub>max</sub> (mg/L)			AUC <sub>0-n</sub> (mg/L*h)		
	day1	day3	day5	day1	day3	day5
Plasma	4.08 (1.03)	3.88 (1.11)	3.82 (0.52)	18.65 (3.87)	20.53 (6.46)	20.12 (3.77)
Subcutis	2.81 (1.77)	2.70 (1.10)*	2.13 (0.88)*	15.74 (11.06)	15.45 (6.27)*	13.24 (6.31)*
Muscle	2.50 (1.31)*	2.45 (0.94)*	2.98 (1.75)	13.53 (5.98)*	14.93 (6.06)*	16.35 (8.99)

Tabelle 1

Für keine der 3 Kompartimente (Plasma, Fettgewebe und Muskel) fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 Studientagen. Dies deutet an, daß Moxifloxacin in septischen Patienten weder im Plasma noch Gewebe akkumuliert. Teilweise war die totale Konzentration im Plasma signifikant höher als die freie Konzentration im Gewebe (mit Stern gekennzeichnet). Dieser Unterschied verschwindet jedoch vollständig, wenn die Konzentration im Plasma für die Proteinbindung korrigiert wird. Dennoch sollte die beobachtete höhere Variabilität der Gewebespiegel verglichen mit jener im Plasma bei nachfolgenden PK/PD Simulationen berücksichtigt werden.

**Schlussfolgerung:** Bereits vom ersten Tag der Therapie wurden mittlere freie Konzentrationen in Fettgewebe und Muskel die jenen im Plasma entsprechen gemessen.

### Literatur

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. Chest. 2009;136(5 Suppl):e28.
2. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. Crit Care Med. 2013;41:791-9.
3. Felton TW, Hope WW, Roberts JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(4):441-7.
4. Chaurasia CS, Muller M, Bashaw ED, et al. AAPS-FDA workshop white paper: microdialysis principles, application, and regulatory perspectives. J Clin Pharmacol. 2007;47:589-603.
5. Matzneller P, Brunner M. Recent advances in clinical microdialysis. TrAC Trends Anal Chem. 2011;30:1497-1504.
6. Muller M. Science, medicine, and the future: microdialysis. BMJ. 2012;324:588-91.

Bitte zitieren als: Nowak H, Wiesmann C, Österreicher Z, Martini S, Unterberg M, Adamzik M, Kees F, Zeitlinger M. Bestimmung der Konzentration von Moxifloxacin in der interstitiellen Flüssigkeit von Muskeln und subkutanem Fettgewebe mittels Mikrodialyse bei septischen Patienten. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg24.

## Inhibition profile of an orally bioavailable 5-amidino analog of oseltamivir in the influenza virus N1 background

Anja Hoffmann<sup>1</sup>, Dennis Schade<sup>2</sup>, Johannes Kirchmair<sup>3</sup>, Bernd Clement<sup>4</sup>, Andreas Sauerbrei<sup>1</sup>, Michaela Schmidtke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Virology and Antiviral Therapy, Jena University Hospital, Jena

<sup>2</sup>Department of Chemistry and Chemical Biology, TU Dortmund University, Dortmund

<sup>3</sup>Center for Bioinformatics, University of Hamburg, Hamburg

<sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutical Institute, Christian-Albrechts University of Kiel, Kiel

Emergence of neuraminidase (NA) inhibitor (NAI) resistance is known to reduce the efficacy of influenza treatment. Recently, a 5-amidino analog of oseltamivir, (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-(ethanimidoylamino)-3-(pentan-3-yloxy)-1-cyclohex-1-ene-1-carboxylic acid (5-amidino analog), was developed as novel orally bioavailable NAI inhibiting an oseltamivir-resistant seasonal H1N1 influenza A virus strain carrying H274Y [1]. Here, its inhibition profile was studied in a uniform genetic background by using influenza virus A/WSN/33 (WSN/33) variants with potentially resistance-conferring single N1 amino acid substitutions.

Because resistance to the sole approved, orally bioavailable NAI, oseltamivir, is mostly based on H274Y or N294S substitution in N1 [2], these two amino acid substitutions were introduced into the NA of WSN/33 via reverse genetics. Further introduced NAI resistance-conferring substitutions include Q136L and Y155H that were sporadically detected in NAI-resistant clinical isolates. In addition, WSN/33 variants with I427Q/M were generated which might affect NAI interaction with the arginine triade. As expected, NA enzymatic and/or replicative kinetics of rescued viruses were hampered. Apart from the 5-amidino analog of oseltamivir, the inhibition profiles of oseltamivir, a 5-guanidino analog of it [3], zanamivir, and a 4-amidino analog of zanamivir [4] were comparatively determined with the established set of six WSN/33 variants in NA inhibition assays. NAI susceptibility was only marginally affected by the Q136L and I427M substitutions. Beyond Y155H, the so far unreported substitution I427Q was shown to confer cross-resistance to NAIs. Oseltamivir resistance based on H274Y and N294S substitution was considerably reduced by its amidine and guanidine analogs.

Thus, the inhibition profile of the 5-amidino analog was improved compared to its parent drug.

### References

- Schade D, Kotthaus J, Riebling L, Kotthaus J, Müller-Fielitz H, Raasch W, Koch O, Seidel N, Schmidtke M, Clement B. Development of novel potent orally bioavailable oseltamivir derivatives active against resistant influenza A. *J Med Chem.* 2014 Feb;57(3):759-69. DOI: 10.1021/jm401492x
- Garcia V, Aris-Brosou S. Comparative dynamics and distribution of influenza drug resistance acquisition to protein m2 and neuraminidase inhibitors. *Mol Biol Evol.* 2014 Feb;31(2):355-63. DOI: 10.1093/molbev/mst204
- Woods JM, Bethell RC, Coates JA, Healy N, Hiscox SA, Pearson BA, Ryan DM, Ticehurst J, Tilling J, Walcott SM. 4-Guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid is a highly effective inhibitor both of the sialidase (neuraminidase) and of growth of a wide range of influenza A and B viruses in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Jul;37(7):1473-9.
- Schade D, Kotthaus J, Riebling L, Kotthaus J, Müller-Fielitz H, Raasch W, Hoffmann A, Schmidtke M, Clement B. Zanamivir Amidoxime- and N-Hydroxyguanidine-Based Prodrug Approaches to Tackle Poor Oral Bioavailability. *J Pharm Sci.* 2015 Sep;104(9):3208-19. DOI: 10.1002/jps.24508

Please cite as: Hoffmann A, Schade D, Kirchmair J, Clement B, Sauerbrei A, Schmidtke M. Inhibition profile of an orally bioavailable 5-amidino analog of oseltamivir in the influenza virus N1 background. In: *Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG).* Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg25.

## Sektion Antimykotische Therapie

Birgit Willinger<sup>1</sup>, Werner Heinz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinisches Institut für Labormedizin, Klinische Abteilung für Klinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Wien, Wien

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Med.Klinik 2, Schwerpunkt Infektiologie, Würzburg, Deutschland

Die Sektion Antimykotische Therapie versteht sich als offene Plattform für Networking, wissenschaftlichen Austausch, Förderung von klinischen Studien, sowie Fortbildung und Qualitätssicherung auf dem Gebiet der klinischen Mykologie.

Die Aktivitäten der Sektion umfassen die Organisation und Durchführung der jährlichen Frühjahrstagung, Unterstützung und Initiierung von Studien sowie Erstellung und Updates von Guidelines.

Die nächste Frühjahrstagung findet vom 17.-18. März 2017 im Gustav-Stresemann-Institut in Bonn mit folgenden Themenschwerpunkten statt.

- Neues aus der Diagnostik von Pilzinfektionen
- Invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation
- Pilzinfektionen des Auges
- Hämatologisches Minisymposium
- Update zu aktuellen Leitlinien

Im Rahmen der Frühjahrstagung werden für die beiden besten Abstracts Preise vergeben. So sollen besonders junge Wissenschaftler angesprochen werden und Aktivitäten auf dem Gebiet der Medizinischen Mykologie gefördert werden.

## ESBL-Bildung und Fluorchinolon-Resistenz bei *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten aus dem Hospitalbereich

Barbara Körber-Irrgang<sup>1</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>2</sup>, Guido Werner<sup>2</sup>, Michael Kresken<sup>1,3</sup>, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

<sup>1</sup>Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn Rhein-Sieg, Rheinbach

<sup>2</sup>Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Fachgebiet Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

<sup>3</sup>Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Breitspektrum-Cephalosporine der Gruppen 2 (CG2) und 3 (CG3) sowie Fluorchinolone (FQ) gehören zu den häufig verwendeten Antibiotika im Krankenhaus [1]. Häufigste Ursachen der Resistenz gegen Cephalosporine und FQ bei *Escherichia coli* (ECO) und *Klebsiella pneumoniae* (KPN) sind die Bildung von Extended-Spektrum- $\beta$ -Laktamasen (ESBL) bzw. Mutationen in den Genen von Gyrase und Topoisomerase IV. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Verbreitung von ESBL und FQ-Resistenz bei ECO und KPN aus dem Hospitalbereich.

Das untersuchte Erregerkollektiv umfasste 596 ECO und 304 KPN, die während der PEG-Resistenzstudie 2013 in 25 Laboren in Deutschland (n=22), Schweiz (n=2) und Österreich (n=1) gesammelt wurden. Als Referenzsubstanz zur Bewertung der Resistenz gegen FQ, diente Ciprofloxacin. Die MHK-Werte wurden mittels der Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt [2]. Für die Interpretation der MHK-Werte wurden die vom EUCAST veröffentlichten klinischen Grenzwerte verwendet (<http://www.eucast.org/>; v. 6.0). Der ESBL-Phänotyp wurde anhand der Vorgaben des CLSI ermittelt [3].

14,9% (89/596) der ECO und 17,4% (53/304) der KPN zeigten den ESBL-Phänotyp. Eine Resistenz gegen CIP lag bei 24,7% der ECO und 16,8% der KPN Isolate vor (Tabelle 1). Phänotypisch ESBL-positive Isolate waren häufiger CIP-resistent (CIP-R) als ESBL-negative Isolate. Von den 89 ESBL-positiven ECO zeigten 62 (69,7%) und von den 53 ESBL-positiven KPN 35 (66%) zusätzlich eine Resistenz gegen Ciprofloxacin, während es bei den ESBL-negativen Isolaten 16,8% (85/507) bzw. 6,4% (16/251) waren. Insgesamt waren 62 der 596 (10,4%) ECO und 35 der 304 (11,5%) KPN sowohl ESBL-Bildner als auch CIP-R. Bei 39 der 62 (62,9%) ECO und 31 der 35 (88,6%) KPN wurde das CTX-M-15-Enzym nachgewiesen. Mehr als die Hälfte der CIP-R ECO, die eine CTX-M-15 exprimierten, gehörten zur klonalen Gruppe O25b-ST131.

Spezies, Phänotyp	n	CIP-S		CIP-I		CIP-R	
		n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	596	445	74,7	4	0,7	147	24,7
ESBL	89	26	29,2	1	1,1	62	69,7
Kein ESBL	507	419	82,6	3	0,6	85	16,8
<i>K. pneumoniae</i>	304	245	80,6	8	2,6	51	16,8
ESBL	53	12	22,6	6	11,3	35	66
Kein ESBL	251	233	92,8	2	0,8	16	6,4

Tabelle1: Ciprofloxacin-Empfindlichkeit bei *E.-coli*- und *K.-pneumoniae*-Isolaten

CG2, CG3 und FQ kommen aufgrund der erreichten Resistenzniveaus nur noch bedingt zur kalkulierten Behandlung von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von ECO und/oder KPN in Betracht. Geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung der Ausbreitung resistenter ECO und KPN sind daher dringend erforderlich.

### Literatur

1. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M. Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg, Hrsg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2012. pp 44-50.
2. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO; 2006. Available from [http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=41630](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630)
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Fifth Informational Supplement, M100-S26. Wayne, PA: CLSI; 2016.

Bitte zitieren als: Körber-Irrgang B, Pfeifer Y, Werner G, Kresken M, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. ESBL-Bildung und Fluorchinolon-Resistenz bei *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten aus dem Hospitalbereich. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg27.

## Antibiotika-Empfindlichkeit bakterieller Erreger von Patienten mit HNO-Infektionen in der ambulanten Versorgung – Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2013 und deren klinische Bedeutung

Michael Kresken<sup>1,2</sup>, Bernhard Olzowy<sup>3</sup>, Miriam Havel<sup>4</sup>, Dieter Hafner<sup>5</sup>, Barbara Körber-Irrgang<sup>1</sup>, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

<sup>1</sup>Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn Rhein-Sieg, Rheinbach

<sup>2</sup>Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

<sup>3</sup>HNO-Zentrum Landsberg, Landsberg

<sup>4</sup>Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der LMU, München

<sup>5</sup>Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf

Für die individuelle kalkulierte Therapie sind die Kenntnisse des Erregerspektrums sowie die lokale, aber auch regionale und nationale Resistenzsituation eine wesentliche Voraussetzung. Das Ziel der vorliegenden deutschlandweiten Studie war die Bestimmung der Resistenzsituation bei klinischen Isolaten von sechs Bakterienspezies, die häufig Hals-Nasen-Ohreninfektionen verursachen.

Im Zeitraum Oktober bis Dezember 2013 wurden in 25 medizinischen Laboren 1.066 Erregerisolate gesammelt, die aus folgenden Untersuchungsmaterialien angezüchtet wurden: Abstriche aus der Nase sowie Material aus der Nasennebenhöhle (n=449, 42,1%), Rachenabstriche (n=317, 29,7%) und Ohrabstriche (n=300, 28,1%). Die Überprüfung der Spezieszugehörigkeit sowie die Untersuchung der Antibiotika-Empfindlichkeit erfolgten in einem Zentrallabor. Die MHK-Werte wurden mittels der Mikro-Bouillondilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt [1]. Zur Bewertung der MHK-Werte wurden die Grenzwerte des NAK (<http://www.nak-deutschland.org/>) bzw. EUCAST (<http://www.eucast.org/>; v. 6.0) verwendet.

Die untersuchten Bakterienspezies waren *Haemophilus influenzae* (n=185), *Moraxella catarrhalis* (n=194), *Pseudomonas aeruginosa* (n=105), *Staphylococcus aureus* (n=118), *Streptococcus pneumoniae* (n=281) und *Streptococcus pyogenes* (n=183). Mehr als die Hälfte der Patienten (52,3%) war nicht älter als 13 Jahre. Erwartungsgemäß erwiesen sich alle *S. pyogenes*-Isolate als Penicillin-sensibel. Folglich kann Penicillin V weiterhin als Erstlinien-Therapie der GABHS-Tonsillopharyngitis empfohlen werden. Die Rate Penicillin-sensibler Isolate von *S. pneumoniae* betrug 92,9% und die Rate Amoxicillin-sensibler Isolate von *H. influenzae* 89,7%. Amoxicillin ist somit nach wie vor das Mittel der Wahl zur kalkulierten Behandlung der akuten Otitis media (AOM) und akuten Rhinosinusitis (ARS), sofern eine antibiotische Therapie erforderlich ist. Amoxicillin/Clavulansäure war zu 100% gegen *H. influenzae* und *M. catarrhalis* sowie, aufgrund der vergleichsweise niedrigen MRSA-Rate, zu 94,9% gegen *S. aureus in vitro* wirksam. Dem gegenüber ist Cefuroximaxetil weniger gut geeignet, da alle Isolate von *M. catarrhalis* und >99% der Isolate von *H. influenzae* als intermediär oder resistent bewertet werden. Die Empfindlichkeit der *P. aeruginosa*-Isolate gegenüber *Pseudomonas*-wirksamen  $\beta$ -lactam-Antibiotika, Aminoglykosiden und Colistin betrug 97–100%, während Ciprofloxacin und Levofloxacin jeweils zu 87,6% *in vitro* wirksam waren. Insgesamt ist bei den relevanten bakteriellen Erregern von HNO-Infektionen eine günstige Resistenzsituation festzustellen. Im Hinblick auf die Gefahr der Ausbreitung multiresistenter *Escherichia coli* im ambulanten Versorgungsbereich [2], ist der sachgemäße Gebrauch von Antibiotika aber mehr denn je erforderlich.

### Literatur

1. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO; 2006. Available from: [http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=41630](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630)
2. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B; Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and the role of fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(4):295-300.

Bitte zitieren als: Kresken M, Olzowy B, Havel M, Hafner D, Körber-Irrgang B, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Antibiotika-Empfindlichkeit bakterieller Erreger von Patienten mit HNO-Infektionen in der ambulanten Versorgung – Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2013 und deren klinische Bedeutung. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg28.

## Epidemiologie und Antibiotika-Empfindlichkeit multiresistenter Gram-negativer (MRGN) Blutkulturisolate in Deutschland – Ergebnisse der Blutkulturstudie im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013/14

Barbara Körber-Irrgang<sup>1</sup>, Michael Kresken<sup>1,2</sup>, Eberhard Kniehl<sup>3</sup>, Andrea Becker<sup>3</sup>, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

<sup>1</sup>Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn Rhein-Sieg, Rheinbach

<sup>2</sup>Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

<sup>3</sup>Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Karlsruhe

Der Anteil von Infektionen, der durch multiresistente Gram-negative Bakterien (MRGN), wie Extended-Spektrum- $\beta$ -Laktamase-bildende und Carbapenem-resistente Stämme verursacht wird, ist in den letzten beiden Jahrzehnten z. T. deutlich gestiegen. Dabei stellen bakteriämisch verlaufende Infektionen ein besonderes therapeutisches Problem dar, da sie mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind [1]. Das Ziel der vorliegenden deutschlandweiten Studie war die Ermittlung der Verbreitung von 3MRGN und 4MRGN Isolaten als Ursache für bakteriämisch verlaufende Episoden bei hospitalisierten Patienten und die Bestimmung deren Antibiotika-Empfindlichkeit.



In dem Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Dezember 2014 wurden in 16 über Deutschland verteilten Laboren während eines frei zu wählenden dreimonatigen Zeitraumes alle Blutkulturisolat erfasst. Zudem wurden sämtliche im Jahr 2014 aus Blutkulturen isolierten 3MRGN und 4MRGN von Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* [PAE] sowie der *Acinetobacter baumannii*-[ABA] Gruppe gesammelt und an ein Zentrallabor versendet. Dort wurden die MHK-Werte von 10 Antibiotika mittels Mikrodilution für die MRGN bestimmt [2].

Während des dreimonatigen, von den Laboren frei wählbaren Zeitraumes wurden insgesamt 4.423 Blutkulturisolat erfasst. Im Median (Range) waren dies 242 (65–910) Isolate bzw. 9 (1–31) MRGN pro Zentrum. Der von den beteiligten Laboren berichtete prozentual zusammengefasste Anteil von 3MRGN und 4MRGN an allen Isolaten variierte zwischen 0,6% und 16,9% (Median 3,4%). Insgesamt wurden 528 3MRGN und 4MRGN-Isolate im Jahr 2014 isoliert (Isolate/Zentrum: Median 29, Range 4–107 Isolate). Von den 528 Isolaten wurden 499 Isolate (449 Enterobacteriaceae [darunter 288 *E. coli*, 117 *K. pneumoniae*], 41 PAE und 9 ABA) an das Zentrallabor versendet.

Im Zentrallabor wurden 419 Isolate als 3MRGN und 48 Isolate als 4MRGN identifiziert. Die Empfindlichkeitsraten gegenüber den getesteten Antibiotika werden in der Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt. Imipenem und Meropenem zeigten zu 33,3% Aktivität gegenüber den 3MRGN von PAE. Die Empfindlichkeitsraten der Enterobacteriaceae gegenüber Tigecyclin variierten zwischen 83,3% und 100%. Colistin erwies sich als gut wirksam gegen 3MRGN und 4MRGN von *E. coli*, ABA und PAE sowie 3MRGN von *K. pneumoniae*. FOS zeigte gute Aktivität gegen 3MRGN von *E. coli*. Die vorliegenden Daten können eine wertvolle Hilfe für die Wahl der empirischen Therapie von bakteriämischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion mit MGRN sein.

Spezies bzw. Bakteriengruppe (n)	MRGN-Typ (n)	AMI	CMP	COL	ERT	IMP	MEM	P/T	FOS	TIG	T/S
<i>E. coli</i> (276)	3-MRGN (274)	98,9	81,4	97,8	99,6	100	100	69,7	96,7	100	28,1
	4-MRGN (2)	(100)	(0)	(100)	-	-	-	(0)	(0)	(100)	(0)
<i>K. pneumoniae</i> (116)	3-MRGN (105)	98,1	55,2	97,1	99,0	100	100	51,4	75,2	93,3	20,0
	4-MRGN (11)	45,5	18,2	72,7	-	-	-	0	36,4	90,9	0
Andere Enterobacteriaceae (37)	3-MRGN (30)	90,0	50,0	76,7	96,7	100	100	40,0	53,3	83,3	23,3
	4-MRGN (7)	100	28,6	71,4	-	-	-	0	42,9	100	28,6
<i>A. baumannii</i> (8)	3-MRGN (1)	(100)	(n.a.) <sup>a)</sup>	(100)	(n.a.) <sup>a)</sup>	(100)	(100)	- <sup>b)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>	(100)
	4-MRGN (7)	28,6	(n.a.) <sup>a)</sup>	85,7	(n.a.) <sup>a)</sup>	-	-	- <sup>b)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>	28,6
<i>P. aeruginosa</i> (30)	3-MRGN (9)	77,8	(n.a.) <sup>a)</sup>	88,9	(n.a.) <sup>a)</sup>	33,3	33,3	11,1	(n.a.) <sup>a)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>
	4-MRGN (21)	52,4	(n.a.) <sup>a)</sup>	100	(n.a.) <sup>a)</sup>	-	-	0	(n.a.) <sup>a)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>	(n.a.) <sup>a)</sup>

AMI, Amikacin; CMP, Chloramphenicol; COL, Colistin; ERT, Ertapenem; IMP, Imipenem; MEM, Meropenem; P/T, Piperacillin/Tazobactam; FOS, Fosfomycin; TIG, Tigecyclin; T/S, Trimethoprim/Sulfamethoxazol

<sup>a)</sup> nicht auswertbar, da kein EUCAST Grenzwert festgelegt wurde; <sup>b)</sup> Die Empfindlichkeitsprüfung von *Acinetobacter*-Isolaten gegen Penicilline und Cephalosporine in Verbindung mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor ist, insbesondere bei Piperacillin/Tazobactam, unzuverlässig [3].

Tabelle 1: Antibiotika-Empfindlichkeit von 419 3MRGN und 48 4MRGN (in %)

## Literatur

1. Arkova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence*. 2016;7:252-66. DOI: 10.1080/21505594.2016.1159366
2. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO; 2006. Available from: [http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=41630](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630)
3. Brauers J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:24-30.

Bitte zitieren als: Körber-Irrgang B, Kresken M, Kniehl E, Becker A, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Epidemiologie und Antibiotika-Empfindlichkeit multiresistenter Gram-negativer (MRGN) Blutkulturisolat in Deutschland – Ergebnisse der Blutkulturstudie im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013/14. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg29.

## Freie Beiträge

30

### Antimicrobial copper-coating for implant materials

C. Bergemann<sup>1</sup>, S. Zaatreh<sup>2</sup>, K. Wegner<sup>2</sup>, K. Arndt<sup>3</sup>, A. Podbielski<sup>3</sup>, R. Bader<sup>2</sup>, C. Prinz<sup>4</sup>, U. Lembke<sup>4</sup>, H.-G. Neumann<sup>4</sup>, B. Nebe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Rostock, Dept. of Cell Biology, Rostock

<sup>2</sup>University Medical Center Rostock, Biomechanics and Implant Technology Research Laboratory, Rostock

<sup>3</sup>University Medical Center Rostock, Institute of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, Rostock

<sup>4</sup>DOT GmbH, Rostock

Implant-associated infection is a feared complication after joint replacement. *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* are the most frequent microorganisms causing such infections. Their growth on the implant surface renders them far more resistant to the activity of antimicrobial agents. The problems associated with infected medical devices in orthopaedic surgery initiated the necessity for further research and the development of alternative treatment and prevention strategies, such as metal-ion based surface thin film with antimicrobial and biofilm-preventing properties [1]. Copper (Cu) represents a promising metal ion to exert antimicrobial effects [2], [3], [4] and with an impact on osteoblast differentiation [5]. In this *in vitro* study we investigated the cytotoxic and antimicrobial effects of copper based coatings on titanium alloy surfaces with human osteoblast like cells MG-63 and the biofilm forming species *S. epidermidis*. The surface of the cylindrical TiAl6V4 test samples was modified in a first step by titanium plasma spray (TPS, served as control). A titanium-copper-nitride (TiCuN) layer with an average Cu load of 1µg/mm<sup>2</sup> was then deposited by plasma vacuum. Two different experimental arrangements were used: (i) the MG-63 cells were directly cultivated on the TiCuN surfaces and (ii) the TiCuN samples were first rinsed in cell culture medium DMEM for 24 h and after this the cells were seeded onto the surfaces. Thereby the *in vivo* situation is simulated [6]. In a parallel set up *S. epidermidis* were cultivated with the test samples to examine the antimicrobial potential of the TiCuN coating. Planktonic *S. epidermidis* was centrifuged in the supernatants and quantified by colony forming units (CFU) counting. Quantification of *S. epidermidis* in the biofilm on the discs was performed by ultrasonic treatment and CFU counting. The concentration of Cu ions released from TiCuN films was measured by atomic absorption spectrometry.

Our results showed an initial antimicrobial effect of TiCuN films against *S. epidermidis* bacteria followed by growth of osteoblastic cells on the surface. The high amount of initially released Cu ions caused a non-desired cytotoxic effect on osteoblasts. The cytotoxicity of the TiCuN surfaces was significantly reduced by rinsing the materials in cell culture medium for 24 h to simulate *in vivo* conditions. In conclusion, copper is an interesting agent to control both bacteria and osteoblasts in the field of implant technology.

#### References

1. Borkow G, Gabbay J. Copper as a biocidal tool. *Curr Med Chem*. 2005;12-18:2163-75. DOI: 10.2174/0929867054637617
2. Heidenau F, Mittelmeier W, Detsch R, Haenle M, Stenzel F, Ziegler G, Gollwitzer H. A novel antibacterial titania coating: metal ion toxicity and *in vitro* surface colonization. *J Mater Sci Mater Med*. 2005 Oct;16(10):883-8. DOI: 10.1007/s10856-005-4422-3
3. Shirai T, Tsuchiya H, Shimizu T, Ohtani K, Zen Y, Tomita K. Prevention of pin tract infection with titanium-copper alloys. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2009 Oct;91(1):373-80. DOI: 10.1002/jbm.b.31412
4. Lüthen F, Bergemann C, Bulnheim U, Prinz C, Neumann H-G, Podbielski A, Bader R, Rychly J. A dual role of copper on the surface of bone implants. *Mater Sci Forum*. 2010;638-642:600-5. DOI: 10.4028/www.scientific.net/MSF.638-642.600
5. Burghardt I, Lüthen F, Prinz C, Kreikemeyer B, Zietz C, Neumann HG, Rychly J. A dual function of copper in designing regenerative implants. *Biomaterials*. 2015 Mar;44:36-44. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.022
6. Stranak V, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Bogdanowicz R, Nebe B, Bader R, Podbielski A, Hubicka Z, Hippler R. Deposition of titanium-copper coatings with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods. *Mater Sci Engin C*. 2011;31:1512-19. DOI: 10.1016/j.msec.2011.06.009

Please cite as: Bergemann C, Zaatreh S, Wegner K, Arndt K, Podbielski A, Bader R, Prinz C, Lembke U, Neumann HG, Nebe B. Antimicrobial copper-coating for implant materials. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg30.

31

### Rapid ESBL-Detection in clinical *E. coli* isolates with the oCelloScope™ – A novel application for identification of CTX-M-15 β-lactamases carrying *E. coli* ST131 High Risk Clones

P. Zimmermann<sup>1</sup>, K. R. Andersen<sup>2</sup>, A. Heisig<sup>1</sup>, P. Heisig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical Biology & Microbiology, Institute for Biochemistry & Molecular Biology, Department of Chemistry, University of Hamburg, Hamburg, Germany

<sup>2</sup>Philips Biocell, Allerød, Denmark

**Introduction:** CTX-M enzymes belong to the ESBL Ambler class A β-lactamases. They are widespread, often plasmid mediated and cause clinically relevant resistance to penicillins and cephalosporins [1]. Depending on the CTX-M variant the antibiotic resistance profile can be different and difficult to characterize [2]. CTX-M-15 is a highly prevalent β-lactamase in *E. coli* ST-131 clones in clinical outbreaks [3]. The aim of this study was to establish a method for rapid identification and characterization of CTX-M enzymes.

**Material and methods:** Clinical *E. coli* isolates with increased resistance to β-lactam antibiotics were investigated. Three isolates from Hamburg were tested positively for CTX-M-1, CTX-M-2 and CTX-M-15 via PCR. Four Isolates from Australia showed CTX-M-15 in screening and were previously detected to be of clonal group O25b and characterized as ST131 [4]. *E. coli* ATCC 25922 was used as control strain. The isolates underwent CTX-M identification by amplification of the *bla*<sub>ctx-m</sub> gene via PCR and Sanger sequencing.

Susceptibility testing and ESBL-characterization were done by MIC and disk-diffusion tests.

ESBL-profiles were investigated under different concentrations of cefotaxime, ceftazidime and cefepime with and without clavulanic acid, respectively. The growth curves were generated with the oCelloScope™ system, a digital microscope combined with a software that calculates the curves from the images in real time using a background corrected absorption (BCA) algorithm [5], [6].

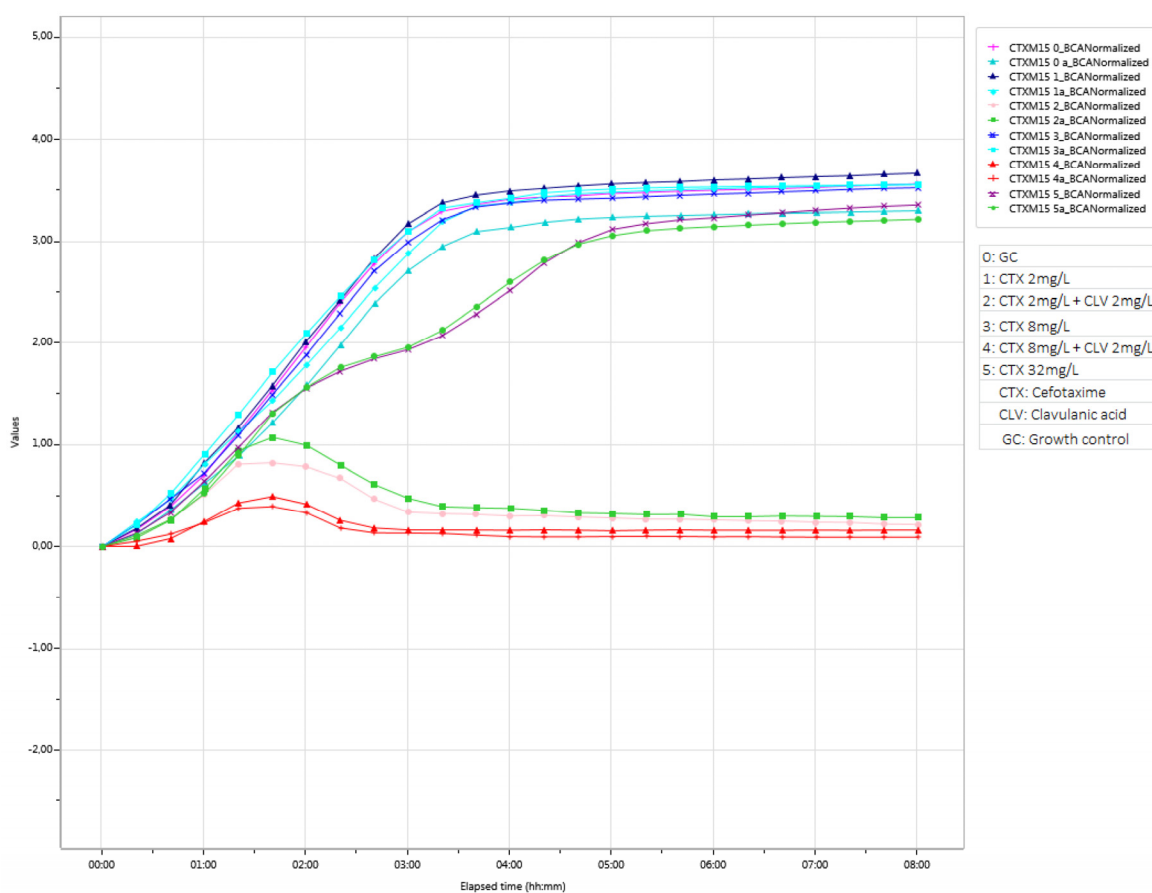
*E. coli* ST131-Isolates were evaluated on the basis of their characteristic CTX-M profile.

**Results:** Antibiotic susceptibility is observable by stagnation or decrease of calculated bacterial count compared to the control. The graphs show also a delay of growth depending on drug concentration. Resistance is shown by no reduced growth compared to the no drug control and can usually be detected after 4–6 hours.

An ESBL-phenotype can quickly be identified by parallel-testing of certain combinations of cephalosporins with or without a  $\beta$  lactamase-inhibitor. The time needed for detection is significantly reduced due to visualization of early changes in the growth curves.

Differences in antibiotic susceptibility between strains with highly related enzymes like CTX M-1 and CTX-M-15 were detected.

**Conclusion:** The novel application of the oCelloScope™ system allows fast and easy detection of specific drug susceptibility profiles and can be used for characterization of ESBLs. This method could be extended to monitor outbreaks of high risk clones like *E. coli* ST131 harboring CTX-M-15.



oCelloScope™

Figure 1: BcAn Growth curves of *E. coli* (CTX-M-15) with cefotaxime and cefotaxime/clavulanic acid (shown as duplicates) automatically generated by the oCelloScope™.

## References

1. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2012 Apr 2;3:110. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00110
2. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jan;48(1):1-14. DOI: 10.1128/AAC.48.1.1-14.2004
3. Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jul;27(3):543-74. DOI: 10.1128/CMR.00125-13
4. Platell JL, Cobbold RN, Johnson JR, Heisig A, Heisig P, Clabots C, Kuskowski MA, Trott DJ. Commonality among fluoroquinolone-resistant sequence type ST131 extraintestinal *Escherichia coli* isolates from humans and companion animals in Australia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Aug;55(8):3782-7. DOI: 10.1128/AAC.00306-11
5. Fredborg M, Andersen KR, Jørgensen E, Droce A, Olesen T, Jensen BB, Rosenvinge FS, Sondergaard TE. Real-time optical antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2013 Jul;51(7):2047-53. DOI: 10.1128/JCM.00440-13
6. Fredborg M, Rosenvinge FS, Spillum E, Kroghsbo S, Wang M, Sondergaard TE. Rapid antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates by digital time-lapse microscopy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Dec;34(12):2385-94. DOI: 10.1007/s10096-015-2492-9

## CA-MRSA-Infektionen bei Kindern: Erfahrungen aus einem Krankenhaus im Rhein-Main-Gebiet

Sabine Albert-Braun<sup>1</sup>, Alexandra Weltzien<sup>2</sup>, Franziska Layer<sup>3</sup>, Guido Werner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Laboratoriumsmedizin/Krankenhaushygiene, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt am Main

<sup>2</sup>Klinik für Kinderchirurgie, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt am Main

<sup>3</sup>Robert Koch-Institut, NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, Wernigerode

Infektionen mit CA-MRSA gelten in Deutschland nach wie vor als selten [1], [2], [3]. Im Klinikum Frankfurt Höchst (KFH) fällt seit einigen Jahren auf, dass das Auftreten von MRSA bei Kindern vor allem im Bereich der Kinderchirurgie anzusiedeln ist. Seit 2012 wurden deshalb in der mikrobiologischen Abteilung des KFH kindliche MRSA-Isolate asserviert und zur molekularbiologischen Typisierung an das NRZ für Staphylokokken gesandt. In der Zeit von 2012 bis 2015 wurden bei stationärer Aufnahme 42 kindliche MRSA-Infektionen diagnostiziert: Bei 2/42 (4,7%) Kindern handelte es sich um HNO-Infektionen mit HA-MRSA (1x spa-Typ t003 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“), 1x spa-Typ t032 („Barnim-Epidemiestamm“). In 40/42 (95,2%) Fällen wurden CA-MRSA (Alter 0–17 Jahre, Median=4) diagnostiziert, die zu 80% PVL positiv waren. Die MRSA-Isolate waren gegenüber Clindamycin, Rifampicin und Cotrimoxazol zu über 95% empfindlich (s. Tabelle 1).

Antibiotikum	sensibel	%
Clindamycin	41/42	97,6
Erythromycin	20/42	47,6
Ciprofloxacin	23/42	54,7
Doxycyclin	36/42	85,7
Rifampicin	41/42	97,6
Cotrimoxazol	40/42	95,2

Tabelle 1: Antibiotika-Empfindlichkeiten bei kindlichen MRSA-Stämmen (n=42) KFH 2012–2015

Mittels molekularer Typisierung konnte gezeigt werden, dass die 40 CA-MRSA verschiedenen klonalen Linien angehören; am häufigsten (n=8) wurde der sog. *Bengal Bay Clone* erhalten (s. Abbildung 1). Bei 36/40 (90%) Kindern bestand ein Migrationshintergrund. In 39/40 (97,5%) Fällen handelte es sich um Haut- bzw. Weichteil-Infektionen unterschiedlicher Lokalisationen (am häufigsten Gluteal- und Analabszesse), weshalb die meisten Kinder zur Abszeßspaltung im KFH vorgestellt wurden. Nur in 6/40 (15%) Fällen wurden zusätzliche Keime isoliert, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass mindestens in 85% der Fälle der CA-MRSA die Infektionsursache war. Die chirurgische Intervention (Inzision, Abszess-Spaltung etc.) war in den meisten Fällen ausreichend. Häufig waren die Kinder zum Zeitpunkt der mikrobiologischen Ergebnismitteilung bereits entlassen, nur in ca.10% der Fälle wurde eine antibiotische Therapie gegen MRSA durchgeführt.

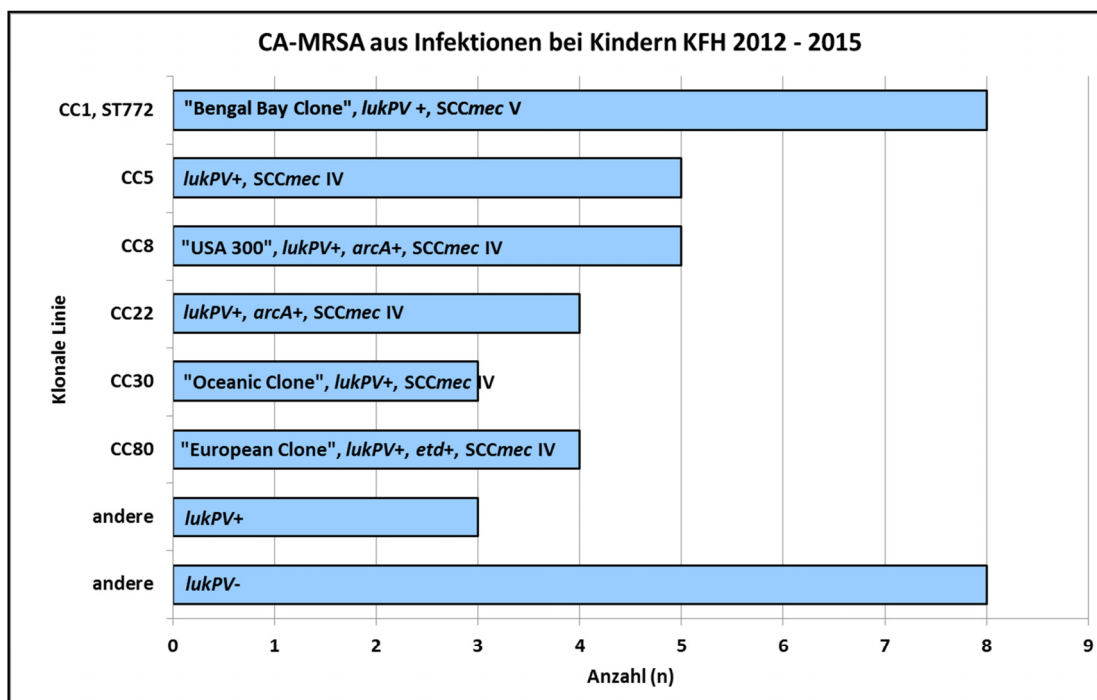


Abbildung 1: Ergebnisse der molekularen Typisierung von CA-MRSA aus Infektionen bei Kindern (n=40) im KFH

Im Beobachtungszeitraum 2012–2015 wurde in der Kinderchirurgie des KFH S. aureus als häufigster Keim bei kindlichen Abszessen isoliert (173/295 [58,6%]), wovon zu 29,5% MRSA bzw. 70,5% MSSA nachgewiesen wurde. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass CA-MRSA in Deutschland unterdiagnostiziert sind und erfordern weiterführende Studien. Kliniker und niedergelassene Ärzte sollten deshalb zur mikrobiologischen Probenentnahme bei Abszessen bzw. die Mikrobiologen zur Einsendung der MRSA-Stämme an das NRZ aufgefordert werden [4], [5].

## Literatur

1. Linde H, Wagenlehner F, Strommenger B, Drubel I, Tanzer J, Reischl U, Raab U, Höller C, Naber KG, Witte W, Hanses F, Salzberger B, Lehn N. Healthcare-associated outbreaks and community-acquired infections due to MRSA carrying the Panton-Valentine leucocidin gene in southeastern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jun;24(6):419-22. DOI: 10.1007/s10096-005-1341-7
2. Witte W. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: what do we need to know? Clin Microbiol Infect. 2009 Dec;15 Suppl 7:17-25. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03097.x
3. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriegeskorte A, Friedrich AW, Gatermann S, Peters G, von Eiff C, Becker K. Population dynamics among methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in Germany during a 6-year period. J Clin Microbiol. 2012 Oct;50(10):3186-92. DOI: 10.1128/JCM.01174-12
4. Layer F, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2011/2012. Epid Bull. 2013;21:187-93.
5. Layer F, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2013/2014. Epid Bull. 2015;31:303-9.

Bitte zitieren als: Albert-Braun S, Weltzien A, Layer F, Werner G. CA-MRSA-Infektionen bei Kindern: Erfahrungen aus einem Krankenhaus im Rhein-Main-Gebiet. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg32.

33

## Oberflächenbeschichtung von kieferorthopädischen Miniimplantaten und ihre Wirkung auf Entzündungsverhalten, Osseointegration und Verlustraten in einer Beagle-Studie

Kathrin Duske<sup>1</sup>, Stephan Kretzschmar<sup>1</sup>, Mareike Warkentin<sup>2</sup>, Jan Hendrik Lenz<sup>3</sup>, Cornelia Prinz<sup>4</sup>, Klaus Dieter Weltmann<sup>5</sup>, Silvio Redanz<sup>6</sup>, Barbara Nebe<sup>7</sup>, Bernd Koos<sup>1</sup>, Detlef Behrend<sup>2</sup>, Franka Stahl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Poliklinik für Kieferorthopädie, Rostock

<sup>2</sup>Lehrstuhl Werkstoffe für die Medizintechnik, Rostock

<sup>3</sup>Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Rostock

<sup>4</sup>DOT GmbH, Rostock

<sup>5</sup>INP Greifswald e.V., Greifswald

<sup>6</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Rostock

<sup>7</sup>Zentrum für Medizinische Forschung, Arbeitsbereich Zellbiologie, Rostock

Transgingivale Miniimplantate werden in der Kieferorthopädie als Verankerung eingesetzt, um unerwünschte Zahnbewegungen zu vermeiden. Sie verbleiben für einen Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten und werden nach Abschluss der kieferorthopädischen Behandlung entfernt. Die Verlustraten der Implantate sind mit bis zu 55% sehr hoch und resultieren in den meisten Fällen aus einer bakteriellen Entzündung. Ein neuartiger Ansatz zielt auf die langanhaltende Minimierung der Entzündungsreaktion des umliegenden Gewebes ab. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen bei beschichteten orthopädischen Implantaten, sollen durch Beschichtung der Miniimplantate ebenfalls die Verlustraten gesenkt werden. Zum einen ist die Förderung der Osseointegration, also die Verbindung zwischen Implantat und Gewebe, als auch eine antibakterielle Wirkung im Fokus. In der vorliegenden Pilotstudie mit Beagle-Hunden wurden diese Ansätze untersucht.

Es wurden 2 unterschiedlichen Nanobeschichtungen (adhäsives Plasmapolymere (PPAAm, n=6) und anti-bakterielles Kupfer/Titanoxid (Cu, n=6) auf Miniimplantate aufgebracht. Als Kontrolle (C, n=4) dienten unbeschichtete Miniimplantate. Je 2 Schrauben wurden auf beide Seiten des Unterkiefers zwischen dem 1. und 2. Molaren der Hunde implantiert (n=4 Hunde, Alter: 14 Monate, 2 ♀, 2 ♂). An 3 Zeitpunkten (T1: Implantation, T2: nach 6 Wochen, T3: nach 7 Monaten) sind mikrobiologische Proben am Ort der Insertion entnommen worden. Zusätzlich erfolgte nach Abschluss des Versuchs eine histologische Untersuchung der Miniimplantate und des umliegenden Knochens (Osseointegration).

Das bakteriologische Spektrum war, wie erwartet, sehr heterogen (z.B. Porphyromonas, Actinomyces) und die Menge an Mikroorganismen stieg mit fortschreitender Tragedauer an. Cu erzielte ein etwas besseres Ergebnis im Hinblick auf die antimikrobielle Wirkung. Im Vergleich zu T2 stieg die Anzahl an Mikroorganismen für C (+176%) zum Zeitpunkt T3, wohingegen sie bei Cu (-37%) und PPAAm (-28%) sank. PPAAm zeigte im Vergleich zu Cu (PPAAm: 43,4% ± 23,8; Cu: 33,7% ± 15,5) eine gute Osseointegration. 2 Implantate der Kontrolle (C) sind aufgrund schlechter Osseointegration vorzeitig verloren gegangen, wobei alle beschichteten Miniimplantate die gesamte Tragedauer stabil im Knochen verankert waren. Die Histologie ergab gute Ergebnisse hinsichtlich des Kontakts von Knochen und Implantat für die PPAAm-Proben.

Zusammenfassend kann zum einen gesagt werden, dass das durchgeführte Hunde-Modell für die Untersuchung von Miniimplantaten geeignet ist. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass unterschiedlich wirkende Beschichtungen die Osseointegration und die Menge der Mikroorganismen beeinflussen im Vergleich zur unbeschichteten Kontrolle. Weitere Studien sind notwendig, um mit einer größeren Anzahl an Miniimplantaten statistisch abgesicherte Daten zu ermitteln.

Bitte zitieren als: Duske K, Kretzschmar S, Warkentin M, Lenz JH, Prinz C, Weltmann KD, Redanz S, Nebe B, Koos B, Behrend D, Stahl F. Oberflächenbeschichtung von kieferorthopädischen Miniimplantaten und ihre Wirkung auf Entzündungsverhalten, Osseointegration und Verlustraten in einer Beagle-Studie. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg33.

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

Maria Neumann-Fraune<sup>1</sup>, Rolf Kaiser<sup>1</sup>, Elena Knops<sup>1</sup>, Monika Timmen-Wego<sup>1</sup>, Barbara Gärtner<sup>2</sup>, Ortwin Adams<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Virology, University of Cologne, Cologne

<sup>2</sup>Institute of Microbiology, University Hospital of Saarland, Homburg/Saar

<sup>3</sup>Institute of Virology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf

**Background:** The Respiratory Network was founded in 2009 on the initiative of the section “Clinical Virology” of the “Gesellschaft für Virologie” (GfV) and is meanwhile supported by DVV and the “Paul Ehrlich Gesellschaft” PEG. Meanwhile more than 30 laboratories from Germany, Austria, Switzerland and Netherlands are members of the network. Using an online platform, results from respiratory virus tests are collected.

**Methods:** Most of the samples are nasal swabs taken with commercially available flocked swabs in transport medium (e.g. eNAT from COPAN, Brescia, Italy). Subtyping of viruses is performed in specialized centers. Most of the samples tested derived from hospitalized patients. The members have direct and real-time access to the cumulated data. The network has an internal site for the members and a freely accessible one, which can be reached via <http://rvdev.medical-dpc.com/> without registration.

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

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

Please cite as: Neumann-Fraune M, Kaiser R, Knops E, Timmen-Wego M, Gärtner B, Adams O. The Respiratory Virus Network – an initiative to collect and provide data on respiratory virus diseases via internet. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg34.

## Antimicrobial polymer surfaces prepared by two combined plasma procedures – high power impulse magnetron sputtering (HiPIMPS) and plasma based ion implantation (PBII)

Antje Quade, Frank Hempel, Birgit Finke, Klaus-Dieter Weltmann, Maik Fröhlich, Martin Polak

Leibniz-Institut für Plasmaforschung und –technologie INP e.V. Greifswald, Abteilung Plasmaoberflächentechnologie, Greifswald

The surface finishing of medical products with anti-microbial properties is crucial for their future use in patients to reduce or prevent nosocomial infections and thus also arising costs by prolonged stays in hospital. A very high anti-microbial effect against the majority of germs show the elements copper or silver [1], [2], [3], [4] compared to conventional antibiotics or antiseptics. No resistances were found until now. Usually the enrichment of the polymers with silver or copper nanoparticles or Sol-Gel derived coatings are used as preparation methods.

More sophisticated are plasma based processes like High Power Impulse Sputtering (HiPIMS) [5] in combination with Plasma Based Ion Implantation (PBII) [6]. These are comparatively new methods with high application potential and many advantages.

We used in our study both plasma methods HiPIMS & PBII for the deposition and implantation of copper and determined the properties in detail. The chemical surface composition and also the depth profile of the copper implantation was analysed by XPS (X-ray photoelectron spectroscopy) and XRD (X-ray diffraction). The surface morphology and roughness was investigated by AFM.

The combination of HiPIMS and PBII show very promising results: The deposition rate is higher compared to the application of HiPIMS processes alone. The roughness of the polymer surface (here ABS – acrylonitrile-butadiene-styrene) is decreased whereas the size of the copper crystallites increased. Of particular importance in this context is the fact that for instance only a 1 min plasma treatment of complex 3D-shaped medical products lead to an anti-microbial efficiency for the germ inactivation shown in a reduction of at least 6 log-stages (see Figure 1).

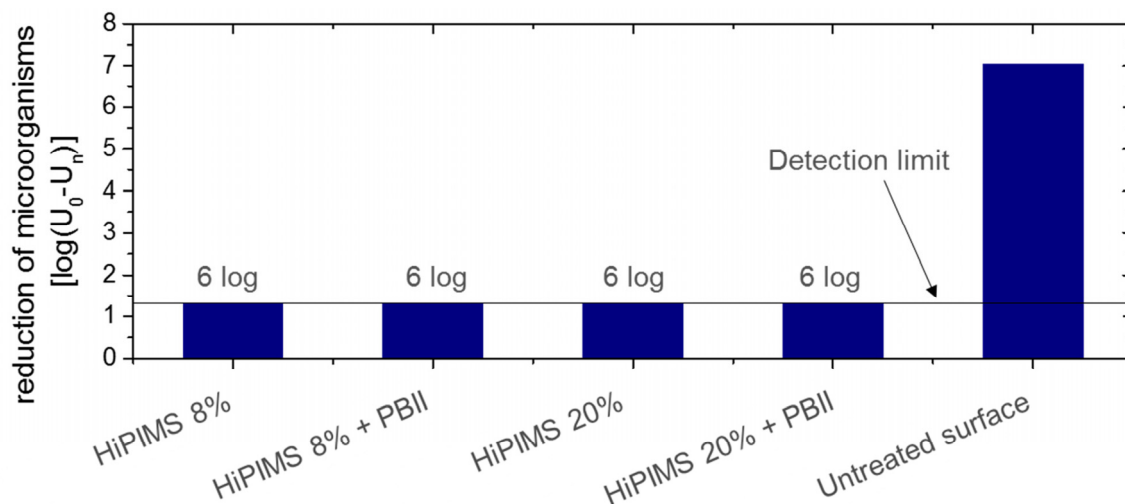


Figure 1: Antimicrobial effect of different plasma treatments: HiPIMS 8% and HiPIMS 20% without and in combination with PBII compared with an untreated polymer surface (ABS). *Staph. aureus* suspension in 0.85% NaCl with  $1.86E+07$  CFU/ml was used. The ABS (acrylonitrile-butadiene-styrene) plates were contaminated with 50  $\mu$ l suspension and 120 min incubation time. No CFU was detected. A reduction of 6 log stages (99.9999%) was determined.

## References

1. Finke B, Polak M, Hempel F, Rebl H, Zietz C, Stranak V, Lukowski G, Hippler R, Bader R, Nebe JB, Weltmann KD, Schröder K. Antimicrobial potential of copper containing titanium surfaces generated by ion implantation and dual high power impulse magnetron sputtering. *Adv Eng Mater.* 2012;14(5):B224-B230. DOI: 10.1002/adem.201180054
2. Chen W, Liu Y, Courtney HS, Bettenga M, Agrawal CM, Bumgardner JD, Ong JL. In vitro anti-bacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating. *Biomaterials.* 2006 Nov;27(32):5512-7. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.07.003
3. Hempel F, Finke B, Zietz C, Bader R, Weltmann KD, Polak M. Antimicrobial surface modification of titanium substrates by means of plasma immersion ion implantation and deposition of copper. *Surf Coat Technol.* 2014;256:52-8. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2014.01.027
4. Heidenau F, Mittelmeier W, Detsch R, Haenle M, Stenzel F, Ziegler G, Gollwitzer H. A novel antibacterial titania coating: metal ion toxicity and in vitro surface colonization. *J Mater Sci Mater Med.* 2005 Oct;16(10):883-8. DOI: 10.1007/s10856-005-4422-3
5. Stranak V, Čada M, Quaaas M, Block S, Bogdanowicz R, Kment Š, Wulff H, Hubička Z, Helm C, Tichy M, Hippler R. Physical properties of homogenous TiO<sub>2</sub> films prepared by high power impulse magnetron sputtering as a function of crystallographic phase and nanostructure. *J Phys D: Appl Phys.* 2009;42:105204 (12pp).
6. Polak M, Quade A, Weihe T, Hempel F, Weltmann KD. Combination of plasma based ion implantation and deposition (PBII&D) and high power impulse magnetron sputtering (HiPIMS) for the development of antimicrobial surfaces on polymers [Abstract 1b1633-OR]. In: 14 th International Conference on Plasma Surface Engineering – PSE 2014; September, 15–19, 2014; Garmisch-Partenkirchen.

Please cite as: Quade A, Hempel F, Finke B, Weltmann KD, Fröhlich M, Polak M. Antimicrobial polymer surfaces prepared by two combined plasma procedures – high power impulse magnetron sputtering (HiPIMS) and plasma based ion implantation (PBII). In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg35.

36

## Pharmacokinetics of ciprofloxacin and levofloxacin in patients with liver cirrhosis: influence of albumin dialysis by Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). Is a dosage adjustment necessary?

J. Majcher-Peszynska<sup>1</sup>, S. Klammt<sup>2</sup>, A. Berg<sup>3</sup>, J. Stange<sup>4</sup>, R. Mundkowski<sup>1</sup>, S. R. Mitzner<sup>2,4</sup>, B. Drewelow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Pharmacology, Rostock University Medical Centre, Rostock

<sup>2</sup>Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Extracorporeal Immunomodulation Project Group, Rostock

<sup>3</sup>Institute of Toxicology and Pharmacology, Rostock University Medical Centre, Rostock

<sup>4</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, Rostock University Medical Centre, Rostock

Bacterial infections are one of the most important clinical problems and contribute to the high mortality rate in patients with decompensated liver cirrhosis. Fluoroquinolones are highly effective drugs and are frequently used in patients with cirrhosis of the liver, especially for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. However, pharmacokinetic data on fluoroquinolones for these patients are sparse and conflicting. Albumin dialysis by Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) is an extracorporeal detoxification method with growing clinical acceptance for the therapy of patients with acute or acute on chronic liver failure. Already it was demonstrated by our group, that in-vitro experiments on drug elimination also less albumin bound substances like levofloxacin (bound fraction 24–52%) are eliminated by MARS to a higher extend compared to conventional dialysis. The aim of this clinical investigation was to determine the pharmacokinetics of ciprofloxacin and levofloxacin in patients with end-stage liver disease during albumin dialysis. During 11 clinical MARS treatments the elimination of ciprofloxacin (n=6) and levofloxacin (n=5) was evaluated. Elimination was found to be decreased in patients with decompensated chronic liver disease (Child C). Although during the entire MARS treatment period both fluoroquinolones were removed to a significant degree, no negative impact on antimicrobiological therapy could be assumed with respect to PK/PD relationship. The results suggest that the impaired endogenous clearance in liver failure might be compensated in part by increased extracorporeal clearance during MARS treatments. Therefore we conclude that no dosage adjustment of ciprofloxacin and levofloxacin seems to be necessary for patients with severe end stage liver disease during albumin dialysis treatments. Due to the individual variability of pharmacokinetics in patients with severe liver failure antimicrobial therapy with

fluoroquinolones should be accompanied by a careful observation of the patients (to provide for clinical efficacy and to detect adverse side effects) and, if available, by therapeutic drug monitoring.

Please cite as: Majcher-Peszynska J, Klammt S, Berg A, Stange J, Mundkowski R, Mitzner SR, Drewelow B. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and levofloxacin in patients with liver cirrhosis: influence of albumin dialysis by Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). Is a dosage adjustment necessary? In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg36.

37

## Studies on the surface interactions of drug-delivery implants with components of the biological matrix

Ralf G. Mundkowski<sup>1</sup>, Ulrike Tschierschky<sup>1</sup>, Theresa Berger<sup>2</sup>, Thomas Eickner<sup>2</sup>, Niels Grabow<sup>2</sup>, Katharina Wulf<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Pharmacology, University Medical Center Rostock, Rostock

<sup>2</sup>Institute for Biomedical Engineering, University Medical Center Rostock, Rostock

Infection and inflammation are among the most-feared complications following implantation of xenomaterials. One effective strategy against such incidents emerges from blending or impregnating implants or nanocarriers with suitable prophylactic drugs [1]. However, implanted materials tend to form biological coatings, which often interfere with drug release and integration into tissue [2]. Since nanoparticles (NPs) are characterised by particular high surface/volume ratios, their interaction with matrix components may markedly differ from planar surfaces. Polylactide (PLA) is a well-established biodegradable material of which oligomer chain length distribution is varied in order to control degradation time [3], [4]. However, impact of dispersity of initial protein layers on coatings has been rarely investigated yet. Therefore, this study addresses this question using a model setting comprising of homopolymeric PLA polymers differing in mean molecular weight (Resomer R202H <R203H <R207H <L207H) and two physiologically relevant proteins ubiquitous in human serum, albumin (HSA) and fibrinogen (HFG). Protein binding to planar material was assessed by surface plasmon resonance (SPR) [5] and corona formation around NPs by nanoparticle tracking analysis (NTA) [6]. On planar surfaces, the adsorbed amount of protein is increased for all resomers regarding each particular protein HSA and HFG, while no substantial differences were found between enantiomeric variants (R, L). The number of adsorbed molecules was similar for both proteins ranging 18–26 fmol/mm<sup>2</sup>. Film formation was completed <3 min. The affinity towards PLA was calculated HFG <HSA. With PLA NPs, sizes of hydrodynamic diameter for R202H and R203H were comparable, ranging 270–290 and 280–300 nm, respectively. Addition of either protein broadened the size distribution markedly (range 100–500 nm), indicating conglomeration with protein subspecies of HSA or HFG, of which were identified 6 and 3, respectively, in the range 20–400 nm. Kinetics of corona formation were completed <5 min and could not be resolved further due to technical limitations. These data suggest that the choice of homopolymeric PLA polymers in implantation can be based on material properties such as, among others, degradation rate and mechanical stability. Chemical surface modification is expected to allow for control of the protein species involved in formation of the initial layer by the interaction between implant and tissue.

### References

1. Moeller S, Kegl R, Sternberg K, Mundkowski RG. Influence of sirolimus-loaded nanoparticles on physiological functions of native human polymorphonuclear neutrophils. *Nanomedicine*. 2012 Nov;8(8):1293-300. DOI: 10.1016/j.nano.2012.01.011
2. Tang L, Thevenot P, Hu W. Surface Chemistry Influences Implant Biocompatibility. *CTMC*. 2008;8(4):270-80.
3. *Bioresorbable Polymers - Pharma polymers and parenteral drug delivery*. [August 11, 2016]; Available from: <http://www.resomer.com/product/biodegradable-polymers/en/pharma-polymers/products/pages/bioresorbable-polymer.aspx>
4. Rudolph A, Teske M, Illner S, Kiefel V, Sternberg K, Grabow N, Wree A, Hovakimyan M. Surface Modification of Biodegradable Polymers towards Better Biocompatibility and Lower Thrombogenicity. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0142075. DOI: 10.1371/journal.pone.0142075
5. Green RJ, Frazier RA, Shakesheff KM, Davies MC, Roberts CJ, Tendler SJ. Surface plasmon resonance analysis of dynamic biological interactions with biomaterials. *Biomaterials*. 2000;21(18):1823-35. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00077-6
6. Filipe V, Hawe A, Jiskoot W. Critical evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. *Pharm Res*. 2010 May;27(5):796-810. DOI: 10.1007/s11095-010-0073-2

Please cite as: Mundkowski RG, Tschierschky U, Berger T, Eickner T, Grabow N, Wulf K. Studies on the surface interactions of drug-delivery implants with components of the biological matrix. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg37.

38

## Novel procedure to assess resistance relevance of mutations in the Thymidine Kinase Gene of Herpes Simplex Virus Type 1

Marisa Kaspar<sup>1</sup>, Kathrin Bohn-Wippert<sup>1</sup>, Peter Bellstedt<sup>2</sup>, Matthias Görlach<sup>2</sup>, Andreas Sauerbrei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Virology and Antiviral Therapy, German Consulting Laboratory for HSV and VZV, Jena University Hospital, Jena

<sup>2</sup>Leibniz Institute on Aging – Fritz Lipman Institute e. V., Jena

**Introduction:** In immunocompromised patients, the prevalence of acyclovir (ACV) resistant herpes simplex virus type 1 (HSV-1) reaches amounts up to nearly 50%. For successful antiviral therapy, the rapid availability of diagnostic genotypic resistance data is of paramount importance. To meet this requirement, a broad knowledge of natural polymorphisms and resistance conferring mutations particularly in the thymidine kinase (TK) gene is crucial.

**Objectives:** The aim of this study was to assess 20 amino acid (aa) substitutions in the TK gene of clinically characterized HSV-1 strains with respect to their significance for conferring ACV resistance. Following preparation of individual recombinant TK protein mutants, the enzymatic activity of the TK mutants was evaluated.

**Materials and Methods:** Site-directed mutagenesis, cell-free protein synthesis and protein expression in *E. coli* were performed to obtain recombinant TK proteins. Authentication of expressed protein was achieved by western blot analysis. A modified



DiviTum™ assay was carried out to determine the phosphorylation activity of the individual TK mutants towards 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU). In order to evaluate the activity against ACV, the amount of ACV, ACV monophosphate and adenosine tri-/diphosphate was determined by high performance liquid chromatography/ultraviolet spectroscopy (HPLC/UV) following incubation of recombinant TK with ACV.

**Results:** Using the DiviTum™ assay, eleven aa changes in the TK gene were characterized as natural polymorphisms, six as resistance-associated mutations and three as polymorphisms with low phosphorylation activity. Additionally, the HPLC/UV method was established as a novel functional TK assay to validate the significance of aa substitutions with respect to resistance.

**Conclusion:** The modified DiviTum™ TK functional assay is suitable for the characterization of resistance-conferring aa substitutions in the HSV-1 TK. As this test does not use ACV as substrate, ambiguous results can be re-assessed by the implementation of the assay involving HPLC/UV, which, however, is more difficult to perform. More importantly, the application of purified recombinant proteins and the usage of ACV as substrate in this assay render this method highly reliable.

Please cite as: Kaspar M, Bohn-Wippert K, Bellstedt P, Görlach M, Sauerbrei A. Novel procedure to assess resistance relevance of mutations in the Thymidine Kinase Gene of Herpes Simplex Virus Type 1. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg38.

39

## Cryptococcal Bursitis in an Immunocompetent 22-year-old Painter

Stefanie Wunsch<sup>1</sup>, Ines Zollner-Schwetz<sup>1</sup>, Jürgen Prattes<sup>1,2</sup>, Robert Krause<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria

<sup>2</sup>CBmed GmbH – Center for Biomarker Research in Medicine, Graz, Austria

*Cryptococcus neoformans* is a yeast-like encapsulated fungus and was first isolated from peach juice in the 19<sup>th</sup> century. The environmental habitat of *C. neoformans* includes avian feces (mostly pigeons) and soil. Cryptococcal infection is commonly acquired by inhaling contaminated aerosols [1], [2]. Respiratory symptoms range from transient colonization to severe pneumonia with respiratory insufficiency [3]. Haematogenous spread to the central nervous system leading to cryptococcal meningoencephalitis is the most common manifestation in immunocompromised patients [2]. Cryptococcal infection further may involve the skin, soft tissue, bones and joints, although less frequent [1]. Up-to-date there is no published case of cryptococcal bursitis in an immunocompetent patient.

A 22-year-old patient was seen in an orthopaedic outpatient clinic with recurrent pain in the right knee. His profession as a painter commonly required working in a kneeling position.

Clinical examination revealed swelling and fluctuation of the right knee joint without redness or warmth. There was no history of fever or respiratory symptoms. Diagnostic arthrocentesis was performed revealing bloody serous fluid. Puncture specimen grew *Cryptococcus neoformans*. Due to the uncommon microbiological result the patient was punctured a second time confirming the diagnosis of Cryptococcal Bursitis infrapatellaris. Therefore, the patient was referred to the Section for Infectious Diseases and Tropical Medicine, University Hospital of Graz.

On admission the patient presented slight swelling of the right knee, negating fever or malaise. There was no recent injury or laceration of the knee. The patient did not report any contact with avian feces, although he described occupational exposure to soil. The patient's medical history contained a bursectomy of the left knee joint four years ago, lacking further underlying diseases as immune defects in particular. Laboratory findings including HIV serology were inconspicuous. Antifungal therapy with p.o. fluconazole 600mg once daily was initiated under regularly control of laboratory values. Magnetic resonance imaging was performed after one week of therapy showing fluid accumulation (1cm) of the right Bursa infrapatellaris. After two weeks of fluconazole therapy the patient was seen again. He tolerated antifungal therapy well; no adverse events were reported. Physical examination of the knee joint was unremarkable. Fluconazole was prescribed for another four weeks, completing six weeks duration of overall treatment.



Figure 1: MR imaging of the right knee joint showed fluid accumulation of the Bursa infrapatellaris

## References

1. Hazen KC, Howell SA. Candida, Cryptococcus, and Other Yeasts of Medical Importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1765-7.
2. Bruno KM, Farhoomand L, Libman BS, Pappas CN, Landry FJ. Cryptococcal arthritis, tendinitis, tenosynovitis, and carpal tunnel syndrome: report of a case and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;47(1):104-8. DOI: 10.1002/art1.10249
3. Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 May;15(3):254-60. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328329268d

Please cite as: Wunsch S, Zollner-Schwetz I, Prattes J, Krause R. Cryptococcal Bursitis in an Immunocompetent 22-year-old Painter. In: *Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg39.*

40

## Antimicrobial effect of thin Titanium-Copper films on implant surfaces

H. Rebl<sup>1</sup>, H. Wulff<sup>2</sup>, C. Zietz<sup>3</sup>, K. Arndt<sup>4</sup>, R. Bogdanowicz<sup>2</sup>, B. Nebe<sup>1</sup>, R. Bader<sup>3</sup>, A. Podbielski<sup>4</sup>, Z. Hubicka<sup>5</sup>, R. Hippler<sup>2</sup>, V. Stranak<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Rostock University Medical Center, Dept. of Cell Biology, Rostock, Germany

<sup>2</sup>University of Greifswald, Institute of Physics, Greifswald, Germany

<sup>3</sup>Rostock University Medical Center, Dept. of Orthopaedics, Rostock, Germany

<sup>4</sup>Rostock University Medical Center, Dept. of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, Rostock, Germany

<sup>5</sup>Academy of Sciences of the Czech Republic, Institute of Physics, Prague, Czech Republic

<sup>6</sup>University of South Bohemia, Faculty of Science, Ceske Budejovice, Czech Republic

Implant infection followed by aseptic loosening is the most common reason for revision surgery [1]. Several metal ions (e.g. Cu<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup>) are described as antimicrobial agents that can be deposited on implant surfaces. Among others, copper ions appear promising because of the good antibacterial effect while having relatively low cytotoxicity towards human body cells [2]. We used plasma assisted magnetron sputtering for the deposition of thin titanium-copper (Ti-Cu) films [3]. In particular, dual high-power impulse magnetron sputtering (dual-HiPIMS) technique was applied to generate surfaces that exert antimicrobial effects on *Staphylococcus epidermidis* bacteria (in biofilm and planktonic state) while not affecting the growth of human osteoblastic cells.

The antimicrobial effect is caused by copper released from the metallic Ti-Cu films, which was measured by atomic absorption spectroscopy (AAS). The copper release is influenced by the chemical and physical properties of the deposited films and was investigated by X-ray diffractometry and X-ray reflectometry (GIXD and XR) techniques. It was found that, within the first 24 hours in cell culture medium the amount of Cu released from dual-HiPIMS films was about 250 µg (6 mmol/l in 700 µl, see Table 1).

Time	Cumulative Cu-release [mmol/l]
10 min	0.5 ± 0.1
60 min	2.0 ± 0.9
1 day	6.4 ± 0.7
4 days	6.5 ± 0.7
10 days	6.5 ± 0.8

Table 1: Cumulative copper release in cell culture medium measured by atomic absorption spectroscopy (AAS). Saturation was avoided by adding 700 µl of fresh DMEM at time point 10 min, 60 min, 1, 4 and 10 days.

To test the antibacterial effectiveness *S. epidermidis* bacteria were seeded on the surfaces and the growth was observed over a period of 10 days to consider possibly occurring re-growth of persisting bacteria. On films prepared using the dual-HiPIMS technique both planktonic and biofilm bacteria were killed completely. No re-growth could be detected up to day 10. After the total release of copper from the Ti-Cu film the vitality of human osteoblastic cells increased significantly. An initial cytotoxic effect followed by the growth of osteoblastic cells was demonstrated.

We conclude that dual-HiPIMS is a promising technique for the deposition of thin Ti-Cu films exerting an antibacterial effect followed by satisfactory growth of human bone cells. This could be used in replacement surgery to reduce the risk of infection and to increase the acceptance of the revised implants.

## References

1. Geipel U, Herrmann M. Das infizierte Implantat. Teil 1. Bakteriologie [The infected implant. Part 1: bacteriology]. *Orthopäde.* 2004 Dec;33(12):1411-26; 1427-8. DOI: 10.1007/s00132-004-0741-1
2. Heidenau F, Mittelmeier W, Detsch R, Haenle M, Stenzel F, Ziegler G, Gollwitzer H. A novel antibacterial titania coating: metal ion toxicity and in vitro surface colonization. *J Mater Sci Mater Med.* 2005 Oct;16(10):883-8. DOI: 10.1007/s10856-005-4422-3
3. Stranak V, Wulff H, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Bogdanowicz R, Nebe B, Bader R, Podbielski A, Hubicka Z, Hippler R. Deposition of Thin Titanium-Copper Films with Antimicrobial Effect by Advanced Magnetron Sputtering Methods. *Mat Sci Eng C.* 2011;31(7):1512-9. DOI: 10.1016/j.msec.2011.06.009

Please cite as: Rebl H, Wulff H, Zietz C, Arndt K, Bogdanowicz R, Nebe B, Bader R, Podbielski A, Hubicka Z, Hippler R, Stranak V. Antimicrobial effect of thin Titanium-Copper films on implant surfaces. In: *Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg40.*

## TDM of Vancomycin in routine clinical practice – a retrospective analysis of the Rostock University Medical Center

Rainer Wacke, Christopher Matthaei, Bernd Drewelow, Silke C. Mueller  
Institute of Clinical Pharmacology, Rostock University Medical Center, Rostock

Vancomycin is a well-established treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections (MRSA). In order to maximize therapeutic effect and to reduce toxicity (e.g. nephrotoxicity) therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin is recommended. While for several years a vancomycin trough level of 5–10 mg/l was considered adequate, in 2009 a revised practice guideline [1] was released addressing the trend of higher vancomycin MIC and therefore the need of higher vancomycin exposure (vancomycin trough level 10–20 mg/l).

The aim of our study was to evaluate the rates of therapeutic range vancomycin trough levels (10–20 mg/l) within the routine monitoring of a major third level hospital and their association with nephrotoxicity.

Therefore, data of patients who received vancomycin during the period from 1 January 2011 to 31 December 2012 at Rostock University Medical Center Hospital was retrospectively evaluated. Patients were included if they were  $\geq 18$  years old, had  $\geq 3$  vancomycin trough levels measured during the therapy and corresponding serum creatinine levels within 48 hours of vancomycin trough level control. Nephrotoxicity following the initiation of vancomycin therapy was defined as an increase in serum creatinine level of 50% at two consecutive measurements. Particularly, vancomycin trough levels and serum creatinine levels after the third and seventh day of therapy were examined.

During the study period 259 patients (154 male, 105 female, 21–92 years) with 280 vancomycin therapy cycles were evaluated.

After the third day of therapy 8.21% of vancomycin trough levels were  $< 5$  mg/l, 32.86% 5–10 mg/l, 30.36%  $> 10$ –15 mg/l, 15.36%  $> 15$ –20 mg/l and 13.21%  $> 20$  mg/l, respectively. After the seventh day of therapy 7.69% of vancomycin trough levels were

$< 5$  mg/l, 32.69% 5–10 mg/l, 40.38%  $> 10$ –15 mg/l, 15.38%  $> 15$ –20 mg/l and 3.85%  $> 20$  mg/l, respectively. Over the course of vancomycin therapy there were 9 patients (3.47%) with evidence of nephrotoxicity identified as an increase in serum creatinine level of 50%.

Overall, underexposure of vancomycin was more evident in routine clinical practice than overexposure. Implementation of new treatment guidelines and routines takes some time, since one third of trough levels was kept targeted in the traditional target range (5–10 mg/l). However, over the course of therapy an increase of sufficient vancomycin trough levels into the therapeutic range of 10–20 mg/l from 45.72% to 55.76% was observed. This is especially achieved by the considerable reduction of nephrotoxic trough values above

20 mg/l, which is accompanied by a low rate of increasing serum creatinine levels.

In conclusion our results confirm the clinical benefit of TDM during a vancomycin based anti-infective therapy.

### References

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Jan;66(1):82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434

Please cite as: Wacke R, Matthaei C, Drewelow B, Mueller SC. TDM of Vancomycin in routine clinical practice – a retrospective analysis of the Rostock University Medical Center. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg41.

## In vitro Aktivität von Cefoxitin gegenüber ESBL-produzierenden *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten aus dem Hospitalbereich

Barbara Körber-Irrgang<sup>1</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>2</sup>, Guido Werner<sup>2</sup>, Michael Kresken<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Antii Infectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn Rhein-Sieg, Rheinbach

<sup>2</sup>Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Fachgebiet Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

<sup>3</sup>Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Die Behandlung von Infektionen durch Extended-Spektrum- $\beta$ -Laktamase (ESBL)-produzierende Enterobacteriaceae erfolgt vielfach mit Carbapenemen, was zur Selektion und Verbreitung von Carbapenemase-bildenden Stämmen führen kann. Um den „Status“ der Carbapeneme als Reserveantibiotika zu erhalten, sind alternative Therapieoptionen wünschenswert. Cefoxitin ist ein parenteral applizierbares Cephalosporin-Derivat, das nicht durch ESBL hydrolysiert wird. Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung der *in vitro* Aktivität von Cefoxitin (COX) gegenüber ESBL-produzierenden *Escherichia coli* (ECO) und *Klebsiella pneumoniae* (KPN) Isolaten von hospitalisierten Patienten aus Deutschland.

Das Studienkollektiv umfasste 100 Carbapenem-sensible (Carba-S) ECO (50 non-ESBL und 50 ESBL Isolate) und 69 Carba-S KPN (35 non-ESBL und 34 ESBL Isolate), die während der PEG-Resistenzstudie 2013 in 22 Laboren gesammelt wurden. Die häufigste ESBL war CTX-M-15 (48% [24/50] der ESBL ECO, 85,3% [29/34] der ESBL KPN). 40% [20/50] der ESBL ECO gehörten zur klonalen Gruppe O25b-ST131. Die MHK-Werte wurden mittels der Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt

[1]. Für die Interpretation der COX-MHK-Werte wurde der vom EUCAST veröffentlichte ECOFF (S ≤8 mg/l, resistent [R] >8 mg/l) verwendet.

Insgesamt waren 94% der ECO und 82,6% der KPN Isolate COX-S. ESBL-Bildner waren häufiger COX-R als Non-ESBL (Tabelle 1). Gründe für die COX-Resistenz können die Expression von AmpC-β-Laktamasen (z. B. vom Typ CMY, die COX hydrolysieren) sowie die verminderte Expression von Porinen der äußeren Membran sein [2].

Spezies, Phänotyp	n	COX-S		COX-R	
		n	%	n	%
<i>E. coli</i>	100	94	94	6	6
ESBL	50	45	90	5	10
Non-ESBL	50	49	98	1	2
<i>K. pneumoniae</i>	69	57	82,6	12	17,4
ESBL	34	24	70,6	10	29,4
Non-ESBL	35	33	94,3	2	5,7

Tabelle 1: Anteile von COX-sensiblen und COX-resistenten Isolaten

In der vorliegenden Studie zeigte COX gute Aktivität gegen non-ESBL sowie ESBL ECO. Dem gegenüber erwies sich ein Großteil der ESBL KPN als COX-R. Diese Beobachtung wird durch frühere Studien gestützt [2], [3]. COX stellt somit primär eine Alternative zu den Carbapenemen in der Therapie von Infektionen durch ESBL ECO dar. COX-haltige Arzneimittel sind z. Zt. aber weder in Deutschland noch in Österreich auf dem Markt erhältlich.

## Literatur

1. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO; 2006. Available from [http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=41630](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630)
2. Guet-Revillet H, Emirian A, Groh M, Nebbad-Lechani B, Weiss E, Join-Lambert O, Bille E, Jullien V, Zahar JR. Pharmacological study of cefoxitin as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Aug;58(8):4899-901. DOI: 10.1128/AAC.02509-14
3. Mambie A, Vuotto F, Poitrenaud D, Weyrich P, Cannesson O, Dessein R, Faure K, Guery B, Galpérine T. Cefoxitin: An alternative to carbapenems in urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect.* 2016 Jun;46(4):215-9. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.04.008

Bitte zitieren als: Körber-Irrgang B, Pfeifer Y, Werner G, Kresken M. In vitro Aktivität von Cefoxitin gegenüber ESBL-produzierenden *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten aus dem Hospitalbereich. In: *Infektiologie Update 2016*. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg42.

43

## GERMAP: Verbreitung von ESBL-bildenden und Chinolon-resistenten *Escherichia coli*-Erregerisolaten in der Human- und Veterinärmedizin

Michael Kresken<sup>1,2</sup>, Barbara Körber-Irrgang<sup>1</sup>, Jürgen Wallmann<sup>3</sup>, Heike Kaspar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn Rhein-Sieg, Rheinbach

<sup>2</sup>Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

<sup>3</sup>Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Dienstsitz Berlin, Berlin

Breitspektrum-Cephalosporine und (Fluor)Chinolone finden sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin Anwendung. Häufigste Ursachen der Resistenz gegen Cephalosporine und Chinolone bei *Escherichia coli* (ECO) sind die Bildung von Extended-Spektrum-β-Laktamasen (ESBL) bzw. Mutationen in den Genen von Gyrase und Topoisomerase IV. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Verbreitung von ESBL und Chinolon-Resistenz bei ECO von erkrankten Menschen und Tieren.

Das Erregerkollektiv umfasste 596 Erregerisolate von Patienten aus dem Hospitalbereich und 494 Urinisolate von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich, die während der PEG-Resistenzstudie 2013 in 45 Laboren in Deutschland (n=42), der Schweiz (n=2) und Österreich (n=1) gesammelt wurden, sowie 255 Erregerisolate von Schweinen und 102 Isolate von Hunden und Katzen mit Infektionen des Urogenitaltrakts, die im Rahmen des nationalen Resistenzmonitorings für tierpathogene Bakterien (GERM-Vet) in den Jahren 2012 (Schwein) bzw. 2011–2013 (Hund / Katze) an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit gesendet wurden. Als Screening Substanz zum Nachweis der Chinolon-Resistenz wurde Nalidixinsäure (NAL) verwendet. Die MHK-Werte wurden mittels der Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 (Humanisolate [1]) bzw. nach CLSI (Tierisolate [2]) und der ESBL-Phänotyp gemäß den Richtlinien des CLSI ermittelt [3]. Für die Interpretation der MHK-Werte von NAL wurden die Epidemiological Cut-Off Values (ECOFF) verwendet, die aus den Verteilungen der MHK-Werte berechnet wurden. Für alle vier Erregerkollektive wurde ein ECOFF von 4 mg/l zur Differenzierung von wildtypischen (aus biologischer Sicht sensiblen) und nicht wildtypischen (aus biologischer Sicht resistenten) Bakterienisolaten ermittelt (<http://clsi.org/standards/micro/ecoffinder/>).

Phänotypisch ESBL-positiv waren 89 (14,9%) von 596 Humanisolaten aus dem Hospitalbereich, 23 (4,7%) von 494 Humanisolaten aus dem ambulanten Versorgungsbereich sowie 24 (9,4%) von 255 Isolaten vom Schwein und 8 (7,8%) von 102 Isolaten von Hund und Katze. Eine Resistenz gegen NAL lag bei 37,8% und 25,7% der Humanisolate aus dem Hospitalbereich bzw. ambulanten Versorgungsbereich sowie bei 19,2% der Isolate vom Schwein und 23,5% der Isolate von

Hund und Katze vor (Tabelle 1). Phänotypisch ESBL-positive Isolate waren häufiger NAL-resistent (NAL-R) als ESBL-negative Isolate. NAL-Resistenz fand sich bei 77 (86,5%) der 89 ESBL-positiven Humanisolate aus dem Hospitalbereich, 20 (87%) der 23 ESBL-positiven Humanisolate aus dem ambulanten Versorgungsbereich und 18 (56,3%) der 32 ESBL-positiven Tierisolate, während bei den ESBL-negativen Isolaten 29,2% (148/507), 22,7% (107/471) bzw. 16% (52/325) NAL-R waren. Insgesamt waren 77 der 596 (12,9%) Humanisolate aus dem Hospitalbereich, 20 der 494 (4,0%) Humanisolate aus dem ambulanten Versorgungsbereich, 11 der 255 (4,3%) Isolate vom Schwein und 7 (6,9%) der 102 Isolate von Hund und Katze sowohl ESBL-Bildner als auch NAL-R.

Reservoir	Phänotyp (n)	S (%)	R (%)
Humanisolate (Hospitalbereich)	Gesamt (596)	62,2	37,8
	Non-ESBL (507)	70,8	29,2
	ESBL (89)	13,5	86,5
Humanisolate (ambulanter Bereich)	Gesamt (494)	74,3	25,7
	Non-ESBL (471)	77,3	22,7
	ESBL (23)	13,0	87,0
Schwein	Gesamt (255)	80,8	19,2
	Non-ESBL (231)	84,8	15,2
	ESBL (24)	54,2	45,8
Hund / Katze	Gesamt (102)	76,5	23,5
	Non-ESBL (94)	81,9	18,1
	ESBL (8)	12,5	87,5

Tabelle 1: Nalidixinsäure-Empfindlichkeit bei *E.-coli*-Erregerisolaten von Patienten sowie erkrankten Schweinen und Hunden und Katzen

ESBL und Chinolon-Resistenz bei ECO sind unter Erregerisolaten aus dem Hospitalbereich deutlich weiter verbreitet als unter solchen von ambulanten Patienten und erkrankten Schweinen und Hunden und Katzen.

#### Literatur

1. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO; 2006. Available from [http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=41630](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630)
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard, VET01 A4. Wayne, PA, USA: CLSI; 2013.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Fifth Informational Supplement, M100-S25. Wayne, PA: CLSI; 2016.

Bitte zitieren als: Kresken M, Körber-Irrgang B, Wallmann J, Kaspar H. GERMAP: Verbreitung von ESBL-bildenden und Chinolon-resistenten *Escherichia coli*-Erregerisolaten in der Human- und Veterinärmedizin. In: Infektiologie Update 2016. 25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Rostock, 06.-08.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16peg43.

## Autorenindex

Adams, Ortwin	34	Kniehl, Eberhard	29
Adamzik, M.	24	Knops, Elena	02, 34
Albert-Braun, Sabine	32	Kolmos, H. J.	23
Andersen, K. R.	31	Koos, Bernd	33
Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.	27, 28, 29	Körper-Irrgang, Barbara	27, 28, 29, 42, 43
Arnbak, B.	22, 23	Krause, Robert	39
Arndt, K.	30, 40	Kresken, Michael	14, 27, 28, 29, 42, 43
Bader, R.	30, 40	Kretzschmar, Stephan	33
Barington, T.	22, 23	Lagler, Heimo	21
Becker, Andrea	29	Lange, Christoph	05
Behrend, Detlef	33	Layer, Franziska	32
Bekeredjian-Ding, Isabelle	07	Leichenberg, K.	08
Bellstedt, Peter	38	Lembke, U.	30
Berg, A.	36	Lenz, Jan Hendrik	33
Bergemann, C.	30	Lingscheid, Tilman	18
Berger, Theresa	37	Littmann, Martina	13
Blaha, Thomas G.	09	Löffler, B.	08
Bogdanowicz, R.	40	Loft, A. G.	22, 23
Bohn-Wippert, Kathrin	38	Lübke, Nadine	02
Brandt, C.	08	Majcher-Peszynska, J.	36
Buchheidt, Dieter	03	Manniche, C.	23
Burda, Victoria	21	Martini, S.	24
Christiansen, A. A.	22, 23	Matthaei, Christopher	41
Clement, Bernd	25	Mitzner, S. R.	36
Drewelow, B.	36	Mueller, Silke C.	41
Drewelow, Bernd	41	Mundkowski, R.	36
Duske, Kathrin	33	Mundkowski, Ralf G.	37
Eickner, Thomas	37	Nebe, B.	30, 40
Finke, Birgit	35	Nebe, Barbara	33
Fröhlich, Maik	35	Neumann, H.-G.	30
Fünfstück, R.	15	Neumann-Fraune, Maria	34
Garg, K.	22, 23	Neumann-Haefelin, Christoph	01
Gärtner, Barbara	34	Nowak, H.	24
Gilbert, L.	22, 23	Nowak, Jennifer	19
Görlach, Matthias	38	Obermüller, Markus	21
Grabow, Niels	37	Olzowy, Bernhard	28
Graninger, Wolfgang	21	Østergaard, M.	23
Gualdoni, Guido A.	18	Österreicher, Z.	24
Hafner, Dieter	28	Pedersen, S. J.	23
Hagel, S.	08	Pfeifer, Yvonne	27, 42
Hartmann, M.	08	Pletz, M. W.	08
Havel, Miriam	28	Podbielski, A.	30, 40
Heilmann, Christine	10	Podbielski, Andreas	11
Heinz, Werner J.	04	Polak, Martin	35
Heinz, Werner	26	Prattes, Jürgen	39
Heisig, A.	31	Prinz, C.	30
Heisig, P.	31	Prinz, Cornelia	33
Hempel, Frank	35	Quade, Antje	35
Hendricks, O.	22, 23	Rebl, H.	40
Hennig, Annika	18	Redanz, Silvio	33
Hermansen, Louise Thuesen	22, 23	Roedel, J.	08
Higgins, Paul G.	19	Sauerbrei, Andreas	25, 38
Hippler, R.	40	Schade, Dennis	25
Höffken, Gert	06	Schmetterer, Klaus G.	18
Hoffmann, Anja	25	Schmidtke, Michaela	25
Hørslev-Petersen, K.	22, 23	Schmithausen, Ricarda	20
Hubicka, Z.	40	Schneider, T.	12
Hübner, Johannes	16	Schneiders, Thamarai	19
Jensen, T. S.	23	Seifert, Harald	19
Jurik, A. G.	23	Stahl, Franka	33
Kaiser, Rolf	02, 34	Stange, J.	36
Karvonen, K.	22, 23	Steinberger, Peter	18
Kaspar, Heike	43	Stranak, V.	40
Kaspar, Marisa	38	Sunderkötter, Cord	17
Kees, F.	24	Timm, Jörg	02
Kirchmair, Johannes	25	Timmen-Wego, Monika	34
Klammt, S.	36	Tschierschky, Ulrike	37
		Unterberg, M.	24
		Wacke, Rainer	41

Walker, Andreas	02
Wallmann, Jürgen	43
Warkentin, Mareike	33
Weber, U.	23
Wegner, K.	30
Weltmann, Klaus Dieter	33
Weltmann, Klaus-Dieter	35
Weltzien, Alexandra	32
Werner, Guido	27, 32, 42
Wiesmann, C.	24
Willinger, Birgit	26
Wulf, Katharina	37
Wulff, H.	40
Wunsch, Stefanie	39
Zaatreh, S.	30
Zeitlinger, M.	24
Zietz, C.	40
Zimmermann, P.	31
Zlabinger, Gerhard J.	18
Zollner-Schwetz, Ines	39