



KIT 2005

8. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Aktuelles aus der Infektiologie/Tropenmedizin

Bernhard R. Ruf, Winfried V. Kern

Prof. Dr. Bernhard R. Ruf

II. Medizinische Klinik

Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Gastroenterologie, Nephrologie

Klinikum St. Georg Leipzig

Leipzig

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin,

Medizinische Klinik und Poliklinik,

Universitätsklinikum,

Freiburg

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard R. Ruf

II. Medizinische Klinik

Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Gastroenterologie, Nephrologie

Klinikum St. Georg Leipzig

Delitzscher Str. 141, D-04129 Leipzig

Email: ruf@sanktgeorg.de

Es gibt eine ganze Reihe von Fortschritten im breiten Gebiet der Infektionskrankheiten. Dazu gehören neue grundlagenwissenschaftliche Befunde aus der medizinischen Mikrobiologie und Immunologie, aber auch anwendungsbezogene Fortschritte in der klinischen Infektiologie, inclusive der Bereiche Tropenmedizin, internationale Gesundheit, Klinikhygiene und Präventivmedizin. Durch eindrucksvolle Erfolge der antimikrobiellen Therapie und Präventivmedizin hatte die Aufmerksamkeit diesem Bereich gegenüber nachgelassen, die Bedeutung jedoch kaum. Infektiologie erlebt eine gewisse Renaissance. Das Spektrum von Infektionskrankheiten hat sich geändert. Nosokomiale Infektionen, zunehmende Erregerresistenzen, neue Infektionserreger, geänderte epidemiologische Bedingungen, geänderte Infektionsabläufe bei Immundefekten, bioterroristische Szenarien repräsentieren derzeit die klinischen und wissenschaftlichen Aufgabenfelder und stellen auch an die öffentliche Gesundheitsvorsorge neue Herausforderungen.

Weiterbildung

Infektiologie/Immunologie ist inzwischen nicht nur als neuer Querschnittsbereich in der neuen Approbationsordnung Pflichtfach. Auch hat der Deutsche Ärztetag nach langjährigen Verhandlungen – auch in Anbetracht einer zunehmend europäischen Perspektive der ärztlichen Weiterbildung – das Fachgebiet Klinische Infektiologie in die Musterweiterbildungsordnung als für Internisten und Pädiater (führbare) Zusatzbezeichnung aufgenommen. Schon im Vorfeld dieser Entscheidung hat die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie ein kompetitives Curriculum zur Zertifizierung zum Infektiologen und zur Zertifizierung zum Zentrum für Infektiologie angeboten (www.dgi-net.de). Seither sind mehr als 220 Infektiologen und 15 Weiterbildungseinrichtungen in diesem Sinne zertifiziert worden.

HIV-Infektion

Genetische Aspekte. Der Chemokinrezeptor 5 (CCR5) ist essentieller Korezeptor für HIV. Eine Δ -32 Basenpaar-Deletion von CCR5 führt bei heterozygoten Trägern zu einer verminderten Infizierbarkeit bzw. zu einem verzögerten HIV-Krankheitsverlauf. Bei homozygoten Personen ist eine Infektion mit HIV praktisch ausgeschlossen. Neu sind Arbeiten zum Einfluss von segmentalen Duplikationen, die Gene für den CCR5-Liganden, den Chemokinligand 3 – like 1 (CCL3L1) enthalten, auf die Empfänglichkeit für HIV. CCL3L1 bindet an CCR5. Damit wird dessen Korezeptor-Funktion an der Zielzelle für HIV

inhibiert (16). Die Anzahl der segmentalen Duplikationen ist in verschiedenen Populationen sowie auch individuell unterschiedlich. Die niedrigste Gen-Kopienzahl haben Kaukasier, eine deutlich höhere Gen-Kopienzahl findet sich bei Afrikanern. Weniger die absolute Anzahl der segmentalen Duplikationen, sondern mehr die individuelle Kopienanzahl im Verhältnis zum Durchschnitt der zugehörigen Population ist für die HIV-Empfindlichkeit ausschlaggebend. Es konnte gezeigt werden, dass die CCL3L1 - Konzentration einen größeren Stellenwert für die HIV-Prognose hat als das Vorhandensein eines funktionsfähigen CCR5-Rezeptors.

Antiretroviral wirksame Substanzen. Mit derzeit 20 Substanzen kann heute nahezu jeder Patient mit Erfolgsaussicht behandelt werden. Neu ist die zunehmende Entwicklung von Kombinationspräparaten für eine einmal tägliche Einnahme. Derzeit ist eine 3-fach-Kombination mit 2 Tabletten 1x täglich, demnächst die 3-fach-Kombination mit einer einzigen Tablette täglich möglich. In Erprobung sind verschiedene Reverse-Transkriptase-Hemmer und Protease-Inhibitoren mit deutlich reduzierter Kreuzresistenz. Aufmerksam wird die Entwicklung von Entry- oder Fusionsinhibitoren beobachtet. Der erste Fusionsinhibitor ist mit Enfuvirtide inzwischen auf dem Markt, doch muss der optimale Zeitpunkt zu seinem Einsatz im Verlauf der HIV-Infektion noch besser definiert werden. Ein weiteres neues Prinzip der antiretroviralen Therapie mit Hemmung des CCR5-Rezeptors befindet sich in frühen Phasen der klinischen Entwicklung (4).

Langzeitkomplikationen der antiretroviralen Therapie. Seit 1998 wird bei antiretroviral behandelten Patienten das sogenannte Lipodystrophie-Syndrom beobachtet. Vor allem Protease-Inhibitoren tragen zur sogenannten Lipohypertrophie, Hyperlipidämie und Insulinresistenz bei, dagegen sind die Nukleosidanaloga insbesondere d4T und ddi für die Schädigung der mitochondrialen DNA verantwortlich, die ursächlich an der von den Patienten am stärksten befürchteten Lipoatrophie mit Verlust des subkutanen Fettgewebes im Gesicht und an den Extremitäten beteiligt ist (17). Die Klasse der NNRTI wird wie bisher mit diesen Langzeitkomplikationen nicht in Zusammenhang gebracht.

Internationale Gesundheit, Tropen- und Reisemedizin

Influenza, Vogelgrippe. Auch 2004 wurde wieder über humane Infektionen mit verschiedenen Subtypen von Vogel-Influenzaviren berichtet. H5N1 hat die größte Bedeutung. Es hat seit 1997 in Südostasien große Epidemien in den Geflügelpopulationen ausgelöst. Starben früher etwa 5% des infizierten Geflügels, sind es inzwischen >80%, was auf deutliche Pathogenitätsverschiebung des Virus hinweist. H5N1 ist inzwischen auch in anderen

Haustieren und Wildvögeln nachgewiesen worden. Vor allem durch Etablierung in Wildvögeln wird es eine weitere Verbreitung erfahren (14,34).

Nach Einschätzung der Experten ist es nicht die Frage ob, sondern wann eine Influenza-Pandemie auftritt. Daher hat im Einklang mit den Empfehlungen der WHO die Bund-Länder-Arbeitsgruppe Influenza-Pandemieplanung beim Robert Koch-Institut sich auf einen Pandemieplan geeinigt, der kurz vor der Verabschiedung steht. In diesem sind die notwendigen antiepidemischen Maßnahmen, Sicherstellung der Versorgung Erkrankter und Einlagerung antiviraler Substanzen zur Prophylaxe bei bestimmten Berufsgruppen festgelegt. Die letztgenannte Maßnahme ist Gegenstand intensiver Diskussionen, da die Bevorratung mit dem Neuraminidaschlemmer Oseltamivir in der Verantwortung der Bundesländer steht und mit erheblichen finanziellen Investitionen verbunden ist.

Infektionskrankheiten in der Folge des Tsunamis. In den ersten Tagen nach der Tsunami-Katastrophe wurde neben Traumaopfern aller Schweregrade und mit entsprechenden Komplikationen ein rasches Ansteigen von Infektionskrankheiten mit hohem epidemischen Potential (Cholera, Dysenterie, Masern) erwartet. Durch das Zusammenwirken von flächendeckender Soforthilfe konnte diese Problematik klein klein gehalten werden. Analysen der Vektorsituation kamen zudem zum Schluß, dass die kurzfristigen ökologischen Veränderungen in diesen Regionen auch mittelfristige weitere Ausbrüche von Dengue und Masern nicht in dem befürchteten Masse begünstigen würden (3). Bemerkenswert war das gehäufte Auftreten von Aspirationspneumonien durch den Melioidose-Erreger *Burkholderia pseudomallei* („Tsunami lung“) (1).

Ausbruch von hämorrhagischem Fieber in Nordangola. Filoviren (Ebola und Marburg) sind bekannt als Erreger von viralem hämorrhagischem Fieber (VHF). Die jüngste VHF-Epidemie fand im Norden Angolas statt. Seit Oktober 2004 (bis Anfang Mai 2005) fielen hier 280 von 313 Erkrankten dem Marburg-Virus zum Opfer. Dies ist der sechste bekannte Marburgvirus-VHF-Ausbruch; 1998 war es in der Demokratischen Republik Kongo zum bisher größten Ausbruch mit 149 Fällen und 123 Toten gekommen. Das Erregerreservoir der Filoviren ist weiterhin nicht identifiziert (12,23).

Neue Impfstoffe

Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff. Neu sind Befunde aus USA, wonach durch Impfung von Kleinkindern mit dem neuen 7-valenten Konjugat-Impfstoff die Inzidenz invasiver Pneumokokken-Infektionen incl. der Infektionen durch makrolid-resistente Stämme auch bei

Erwachsenen deutlich (je nach Altersgruppe, 25-54%) gesenkt werden kann (Abbildung 1) (30). Unklar ist, ob dieser Effekt nur kurze Zeit anhält dadurch, dass die in der Vakzine enthaltenen Serotypen durch andere ersetzt werden. Daten aus Gambia zeigten ebenfalls eine sehr deutliche Reduktion der Pneumonieinzidenz und auch der Sterblichkeit bei Säuglingen nach Impfung mit einem 9-valenten Konjugat-Impfstoff (10). Die neuen Impfstoffe sind wahrscheinlich auch ein Vorteil für die Impfversager nach herkömmlicher Polysaccharid-Impfung wie z.B. Patienten nach Splenektomie, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten mit immunsuppressiver Behandlung.

Varicella-Zoster-Impfung. Die Komplikationsrate der Windpocken beträgt etwa 5%. Man schätzt die Zahl der Todesfälle pro Jahr in Deutschland auf 25 bis 40. Durch die jüngst neu in die deutschen Impfempfehlungen aufgenommene Varizellenimpfung soll die Morbidität, vor allem aber die Rate von Komplikationen und Krankenhausbehandlungen gesenkt werden. Erfahrungen mit der seit bereits 1995 in den USA zugelassen Impfung zeigen einen Rückgang der Morbidität um >90% und der Mortalität um 66% - beide Effekte waren am deutlichsten in der Zielgruppe der 1-4-Jährigen. Bei immungesunden Kindern genügt eine Impfdosis, ab dem 13. Lebensjahr sind zwei Impfdosen notwendig. Die Effektivität der Vakzine reduziert sich 80-85% nach acht Jahren, so dass mit Impfdurchbrüchen zu rechnen ist. Diese verlaufen jedoch in der Regel leicht, mit teils untypischen Hauteffloreszenzen. Eine erneute Boosterung könnte daher für eine effektive Kontrolle der Varizellen wichtig sein. Ein von einigen Kritikern befürchteter später überproportionaler Anstieg der Zoster-Inzidenz wurde bisher nicht dokumentiert.

Resistenzepidemiologie in Deutschland – Antibiotikaaanwendung

Der ambulante Antibiotikaverbrauch in Deutschland liegt im europäischen Vergleich im unteren Drittel (11). Dies geht einher mit einer vergleichsweise noch günstigen Antibiotika-resistenzsituation außerhalb des Klinikbereiches. So ist derzeit die bei Meningitis klinisch relevante, bei Atemwegsinfektion jedoch wenig relevante, hochgradige Penicillin-Resistenz bei Pneumokokken in Deutschland nach wie vor eine Rarität. Die Makrolidresistenz liegt bei Pneumokokken dagegen bei 15 bis 25% (Tendenz steigend), die Doxycyclinresistenz etwas darunter (Tendenz fallend) (5,27,28). Erhöhte Fallzahlen durch zunehmende (Multi-)Morbidität und zunehmendes Alter und ökonomische Zwänge mit Verweildauerverkürzung haben im Gegensatz zum ambulanten Bereich zu einer Verdichtung der Antibiotikaaanwendung im Klinikbereich geführt. Folgen sind vermehrte Resistenzentstehung

und -ausbreitung. Steigend sind die Nachweise von multiresistenten sogenannten Nonfermentern wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*. In einer vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass die Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer bei der beatmungsassoziierten Pneumonie von 15 auf 8 Tage die Probleme mit multiresistenten Nonfermentern reduzieren kann, ohne dass dabei klinisch schlechtere Ergebnisse befürchtet werden müssen (8).

Antibiotische Behandlung ambulant erworbener Pneumonie. Von vielen Experten, so auch in der demnächst verfügbaren neuen deutschen Leitlinie empfohlen - jedoch ohne erstklassige Evidenz - ist die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (häufigster Erreger: Pneumokokken) im Falle einer Klinikaufnahme mit einer Kombination aus β -Lactam und Makrolid. Beobachtungsstudien haben zu dieser Behandlungsempfehlung geführt (2,15,24,25,32); es fehlen prospektive randomisierte Studien. Während diese intensiviertere Therapie derzeit gängige Praxis ist, darf die Problematik inadäquater Indikationen für Antibiotika bei Atemwegsinfektionen nicht unterschätzt werden. Von Bedeutung sind hier aktuelle Untersuchungsergebnisse, nach denen es gelingen kann, mithilfe der Messung von Procalcitonin in der Notfallaufnahme die Häufigkeit einer aus Zeitmangel oft bereits empirisch gestarteten, in aller Regel jedoch nicht wirksamen antibiotischen Behandlung bei Atemwegsinfektionen ohne Pneumonie sehr deutlich zu senken (Abbildung 2) (9).

Cotrimoxazol- versus Fluorchinolonresistenz. Bei Patienten in der Praxis des niedergelassenen Allgemeinarztes oder Allgemeininternisten scheint die Trimethoprim- bzw. Cotrimoxazol-Resistenz von *Escherichia coli* noch <10% zu liegen, die Fluorchinolon-Resistenz <5% (31). Modellrechnungen für unkomplizierte Harnwegsinfektionen haben ergeben, dass in einer solchen Situation – bei Resistenzraten bis etwa 19-22% – die empirische Gabe von Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol adäquat und kostengünstig ist (18,21,29). Eine Untersuchung speziell bei Frauen mit symptomatischer Harnwegsinfektion hat für Deutschland allerdings bereits ungünstigere Resultate für Cotrimoxazol ergeben: die Resistenzrate war hier 23%, d.h. an der Schwelle der Kosteneffektivität (20). Ähnliche Daten wurden auch in einer kleinen Untersuchung aus Süddeutschland berichtet (19). Andere, vornehmlich klinikbasierte Resistenzstatistiken aus Deutschland berichten mittlere Raten von 29 bis 32% für Cotrimoxazol-Resistenz bei *Escherichia coli* bzw. 14 bis 15% für die Fluorchinolon-Resistenz, vermutlich aufgrund einer gehäuften Probeneinsendung von Patienten mit vorangehenden Krankenhausaufenthalten bzw. wiederholten

Antibiotikatherapien. Erregersicherung und –austestung sind in dieser Situation sinnvoll und empfohlen.

MRSA und VRE. Von besonderem Interesse im Klinikbereich ist die Oxacillin-Resistenz (bzw. Methicillin-Resistenz, d.h. Parallelresistenz gegenüber allen β -Lactamen) bei *Staphylococcus aureus*. Die sogenannten MRSA-Raten im Krankenhausbereich sind in Deutschland seit einigen Jahren ansteigend, jedoch je nach Patientenbereichen und Orten bzw. Kliniken stark schwankend. Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (www.p-e-g.org) aus dem Jahr 2001 zeigen mittlere Resistenzraten von 13% (ambulante Bereiche) bis 26% (Intensivbereiche); in ausgewählten Universitätskliniken (www.genars.de) betrug die mittlere Rate im Jahr 2004 insgesamt 13%; in einem anderen Projekt betrug die mittlere Rate bei Patienten auf Intensivstationen 26% (www.sari-antibiotika.de); bei Patienten aus süddeutschen Allgemeinpraxen war die MRSA-Rate von Isolaten aus dem Nasenrachenraum jedoch <1% (22).

Eine Verbesserung der Situation ist nicht erkennbar; MRSA-Screening- und Isolierungsprotokolle wie vielerorts aktiviert sind sicher ausreichend wirksam (6,26). Neu sind Beobachtungen auch aus Deutschland zum Auftreten sogenannter *community acquired MRSA* (cMRSA), Stämme, die zwar β -Lactam-resistent sind, aber nicht aus dem Krankenhausbereich zu stammen scheinen (7,33,35). Sie sind in aller Regel doxycyclin-empfindlich jedoch fusidinsäure-resistent. Marker dieser Stämme ist zumindest teilweise auch das sogenannte PVL-Toxin (*panton-valentine leukocidin*). Solche Stämme sind auch in Ländern beobachtet worden, die geringe MRSA-Probleme im Klinikbereich berichten. Oft verursachen sie kleinere Ausbrüche von Pyodermien, selten sind sie im Zusammenhang mit schweren hämorrhagischen Pneumonien und nekrotisierenden Fasciitiden meist bei ansonsten gesunden jungen Erwachsenen beschrieben worden. Relativ neu für Deutschland sind auch die zunehmend beobachteten Ausbrüche von vancomycin-resistenten Enterokokken in Kliniken der Maximalversorgung.

Zwei neue Antibiotika mit Wirkung gegen MRSA und VRE wurden in den letzten Jahren zugelassen: Linezolid und Daptomycin. Ein besonderes Merkmal von Linezolid, ein Oxazolidinon, ist die sehr hohe orale Bioverfügbarkeit, was eine Behandlung auf ambulanter Basis vereinfacht. Es wirkt bakteriostatisch und kann bei längerer Anwendung Störungen der Blutbildung und Neuropathien verursachen. Daptomycin, ein Lipopeptid-Antibiotikum, wirkt in einem frühen Stadium auf die Zellwandsynthese und ist stark bakterizid. In den USA wurde

es 2003 zugelassen. Es stellt ebenfalls eine neue Therapieoption bei resistenten grampositiven Erregern dar.

Neue Antimykotika

Caspofungin war die erste verfügbare Substanz aus der neuen Klasse der Echinocandine. Die Substanz ist sehr gut verträglich. Sie wird vor allem bei der empirischen Behandlung von Fieber bei Neutropenie, bei Candidämie und bei therapierefraktärer invasiver Aspergillose eingesetzt. Eine weitere neue Substanz ist Voriconazol. Aufgrund der Ergebnisse einer größeren vergleichenden Studie bei Aspergillose wird es heute als Mittel der Wahl bei dieser Indikation betrachtet. Erfahrungen mit dieser Substanz, die sowohl parenteral als auch oral verabreicht werden kann, bestehen auch in der Behandlung von Infektionen durch *Fusarium*- oder *Scedosporium*-Arten. Durch den breiten Einsatz von Voriconazol insbesondere bei Tumor- und Transplantationspatienten werden inzwischen vermehrt Infektionen beobachtet, die durch voriconazolresistente Pilze (z.B. *Mucor*-Arten) verursacht werden.

Neue Erreger, neue Infektionen

Humanes Metapneumovirus (HMPV). HMPV ist Ursache für tiefe Atemwegsinfektionen im Kindesalter. Die Häufigkeitsangaben schwanken wegen saisonaler und geographischer Variabilität zwischen 5-57%. Im Mittel haben Kinder bis zu einem Alter von fünf Jahren mindestens einmal Kontakt mit HMPV gehabt. Die klinische Symptomatik ist ähnlich der RSV-Infektion. HMPV wurde auch bei komplizierten Atemwegsinfektionen des älteren Menschen oder Immunsupprimierten nachgewiesen (14).

Neue Coronavirus-Varianten. Nach dem seit 2002 bekannten SARS-Coronavirus wurden zwei neue humane Coronaviren in den Niederlanden (HCoV-NL) und in Hong Kong (HCoV-HKU1) beschrieben. Beide Varianten wurden im Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen isoliert. Eine weitere Variante, HCoV-NH, die ebenfalls in Atemwegssekret nachgewiesen werden kann, wurde kürzlich mit dem Kawasaki-Syndrom in Zusammenhang gebracht (13,14).

Fazit: Zu den vielleicht wichtigsten Befunden der letzten 1-2 Jahre gehören die Entwicklung neuer antiviraler Substanzen bzw. Substanzkombinationen und einiger neuer Antimykotika, die gegenüber dem langjährig nahezu konkurrenzlosen konventionellen Amphotericin B einen wesentlichen Fortschritt darstellen. Kritischer wird auch hierzulande allmählich die Situation im Bereich bakterielle Resistenzentwicklung vor allem im Krankenhausbereich mit der Notwendigkeit, einen intelligenten Antibiotikaeinsatz weiter zu optimieren und vielleicht auch neue Wege im Bereich Klinikhygiene zu gehen. Abgesehen von den jetzt eingeführten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffen und der Varizellenimpfung gab es jüngst keine bahnbrechenden Erfolge in der Vakzineentwicklung – vor allem nicht bei den „großen drei“: HIV, Tuberkulose, Malaria. Das Problem internationale Gesundheit/Reisemedizin ist heute mehr denn je bereits im Alltag zu spüren und für die verschiedensten Bereiche und Ebenen des Gesundheitswesens relevant. Eine verbesserte Aus- und Weiterbildung wird dem auch in Deutschland in Zukunft Rechnung tragen können und müssen.

Literatur

1. Allworth AM. Tsunami lung: a necrotising pneumonia in survivors of the Asian tsunami. *Med J Austral* 2005; 183: 364.
2. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 440-4.
3. Balaraman K, Sabesan S, Jambulingam P, Gunasekaran K, Boopathi Doss PS. Risk of outbreak of vector-borne diseases in the tsunami hit areas of southern India. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 128-9.
4. Barber CG. CCR5 antagonists for the treatment of HIV. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:851-61.
5. Brauers J, Bagel S, Kresken M. Aktuelle Resistenzsituation bei bakteriellen Erregern von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. *Chemother J* 2005; 14:45-53.
6. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 2005; 365:295-304.
7. Chambers HF. Community-associated MRSA — Resistance and virulence converge. *New Engl J Med* 2005; 352:1485-7.
8. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
9. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
10. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1139-46.
11. de With K, Schröder H, Meyer E, et al. Antibiotikaaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1987-92.
12. Enserink M. A puzzling outbreak of Marburg Disease. *Science* 2005; 308: 31-3.
13. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry MI., Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 191:499-502.
14. Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD. Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:141-6.
15. Garcia Vazquez E, Mensa J, Martinez JA, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:190-5.
16. Gonzales E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications of HIV-1/AIDS susceptibility. *Science* 2005; 307:1434-40
17. Greenspoon S, Carr A: Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62
18. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:554-6.
19. Jahn H, Graf von Luckner A. Keime, Resistenzen und die DEGAM-Leitlinie. *Z Allg Med* 2003; 79: 187-92.
20. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:69-76.

21. Le TP, Miller LG. Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance: a decision and cost analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:615-21.
22. Lietzau S, Stürmer T, Erb A, von Baum H, Marre R, Brenner H. Prevalence and determinants of nasal colonization with antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* among unselected patients attending general practitioners in Germany. *Epidemiol Infect* 2004; 132:655-62.
23. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infectious Diseases* 2004; 4:487-98.
24. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
25. Osterheert JJ, Bonten MJM, Hak E, Schneider MME, Hoepelman IM. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:555-63.
26. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA "search and isolate" strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:127-33.
27. Reinert RR, Lütticken R, Bryskier A, Al-Lahham A. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the pediatric population in Germany during 2000-2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:489-93.
28. Reinert RR, Lütticken R, Reinert S, Al-Lahham A, Lemmen S. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates of outpatients in Germany, 1999-2000. *Chemotherapy* 2004; 50:184-9.
29. Rothberg MB, Wong JB. All dysuria is local. A cost-effectiveness model for designing site-specific management algorithms. *J Gen Intern Med* 2004; 19:433-43.
30. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365:855-63.
31. Stürmer T, Erb A, Marre R, Brenner H. Prevalence and determinants of antibiotic resistance in faecal *Escherichia coli* among unselected patients attending general practitioners in Southwest Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004; 13:303-8.
32. Weiss K, Low DE, Cortes I, et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11:589-93.
33. Witte W. Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2005; 5:33-6.
34. Zeitlin GA, Maslow MJ. Avian influenza. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:193-9.
35. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:275-86.

Abbildung 1: Rückgang der invasiven Pneumokokken-Infektionen in verschiedenen Altersgruppen nach Impfung von Kleinkindern mit einem 7-valenten Konjugat-Impfstoff in der Bevölkerung Atlantas beginnend im Jahr 2000. Durch die Impfung kam es nicht nur zu einem „begleitenden“ Erkrankungsrückgang bei nichtgeimpften Erwachsenen, sondern auch zu einer Reduktion der Makrolidresistenz von Pneumokokken.

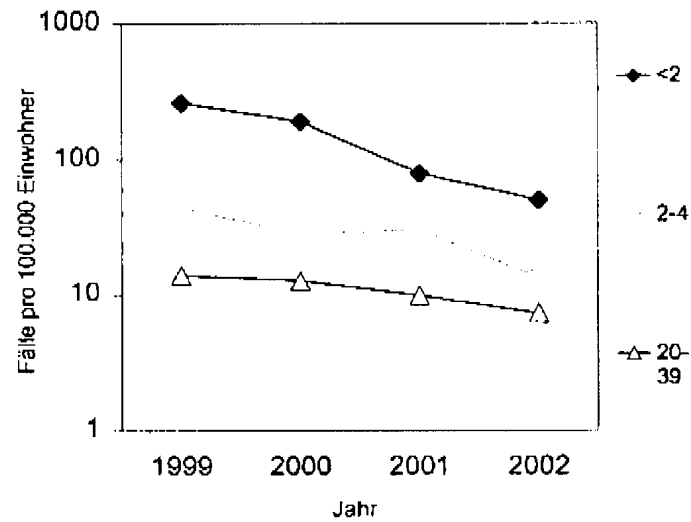


Abbildung 2: Häufigkeit einer antibiotischen Behandlung bei Krankenhausaufnahme wegen Verdachts auf tiefe Atemwegsinfektionen/Pneumonie je nach Entlassdiagnose bei Patienten, bei denen zur Therapieindikation Procalcitonin-Blutspiegelmessungen als Hilfestellung verwendet wurden (PCT) oder nicht. Insgesamt kam es zu einer Reduktion der antibiotischen Therapie von 83% (Standardgruppe) versus 44% (Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Therapie), vor allem bei Patienten ohne gesicherte Pneumonie. Das klinische Behandlungsergebnis war in beiden Gruppen gleich. AECB=akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis.

