

Diplomarbeit

**Surveillance der Antibiotika- Empfindlichkeit von
Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) in Österreich**

eingereicht von

Petra Fussi

Mat.Nr.: 0111111

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin

unter der Anleitung von

Erstbetreuer: Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Andrea J. Grisold

Zweitbetreuer: o. Univ. Prof. DDr. E. Marth

Graz,

(Unterschrift).....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Andrea J. Grisold für die ausgezeichnete Betreuung und Begleitung, sowie für die unterstützenden Ratschläge und die ständige Motivation bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ein herzliches Dankeschön darf ich auch meinem Zweitbetreuer, Herrn o. Univ. Prof. DDr. E. Marth, für die Unterstützung und Begleitung bei dieser Diplomarbeit aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr.ⁱⁿ Ilse Wendelin für die Unterstützung und Hilfestellung bei der Aufschlüsselung und Auswertung der Daten.

Diese Diplomarbeit wurde durch das Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz, Vorstand o. Univ. Prof. DDr. E. Marth, ermöglicht und unterstützt. Ein großes Dankeschön für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Themas.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
Zusammenfassung	11
Abstract.....	12
1 Einleitung	13
2 Mikrobiologie.....	15
2.1 Allgemeine Charakteristika von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
2.2 Serovar- Klassifikation von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	16
2.2.1 Diagnostik von <i>S. pneumoniae</i>	16
2.3 Pathogenese und Virulenzfaktoren.....	17
2.3.1 Genom.....	17
2.3.2 Kapsel.....	17
2.4 Erkrankungen durch <i>S. pneumoniae</i>	18
2.4.1 Infektionen des oberen Respirationstraktes	18
2.4.2 Infektionen des unteren Respirationstraktes/ invasive Infektionen...	20
2.4.3 Risikofaktoren.....	23
2.4.4 Prophylaxe.....	23
2.4.5 Generelle Antibiotika- Empfehlungen	25
2.4.6 Therapieoptionen bei <i>S. pneumoniae</i> - Infektionen.....	25
2.5 Globale Resistenzsituation/ Resistenzproblematik	30
2.5.1 Resistenzentwicklung bei <i>S. pneumoniae</i>	30
2.5.2 Penicillin- Resistenz	30
2.5.3 Makrolid- Resistenz.....	32
2.5.4 Weitere Resistenzprobleme	33
3 Material and Methodik	36
3.1 Labordiagnostik von <i>S. pneumoniae</i>	36
3.1.1 Identifikation von <i>S. pneumoniae</i>	36
3.1.2 Resistenztestung.....	38
3.2 Methodik	39
3.2.1 Retrospektive Analyse.....	39
4 Ergebnisse	40

4.1	Gesamtsumme von <i>S. pneumoniae</i> 1997-2006	40
4.2	Demographische Daten	41
4.2.1	Verteilung <i>S. pneumoniae</i> in Bezug auf Einsender	41
4.2.2	Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Stämme in Bezug auf Alter	45
4.2.3	Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Bezug auf Materialien.....	49
4.2.4	Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Bezug auf Geschlecht	51
4.3	Resistenzverhalten von <i>S. pneumoniae</i>	53
4.3.1	Resistenz gegen Penicillin.....	53
4.3.2	Resistenzverhalten gegen Makrolidantibiotika bzw. Lincosamide....	59
4.3.3	Resistenzverhalten gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol und Ofloxacin	61
4.3.4	Auftreten und Häufigkeit von Zusatzresistenzen bei Penicillin- resistenten <i>S. pneumoniae</i>	63
5	Diskussion	65
6	Anhang	70
7	Literaturverzeichnis.....	74

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
bzw	beziehungsweise
CAP	Community Acquired Pneumonia
CO ₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EARSS	Antimicrobial Resistance Surveillance System
erm- Gen	erythromycin ribosomal methylation gene
ev	eventuell
I	intermediär resistent
L	Liter
MDRP	Multi Drug Resistant Pneumococci
mef- Gen	macrolide efflux system gene
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MLSB	Makrolide, Lincosamide und Streptogramine B
mm	Millimeter

NCCLS	National Committee on Clinical Laboratory Standards
ORT	Oberer Respirationstrakt
OPSI	Overwhelming postsplenectomy infection
PBP	Penicillin- bindende Proteine
PCR	Polymerase chain reaction
R	resistant
RSV	Respiratory Syncytial Virus
S	sensibel
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
St. p.	Status post
SXT	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol
Tab	Tabelle
URT	Unterer Respirationstrakt
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>S. pneumoniae</i> : Trends zu Zweifachresistenzen gegenüber Penicillin und Erythromycin in europäischen Ländern (EARSS Annual Report 2006).....	35
Abbildung 2: <i>S. pneumoniae</i> : Optochin Testplatte (Blutagarplatte), Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz 2008	37
Abbildung 3: <i>S. pneumoniae</i> : Optochin Testplatte (Blutagarplatte), Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz 2008	37
Abbildung 4: Anzahl der <i>S. pneumoniae</i> - Erstisolate pro Jahr, Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz	40
Abbildung 5: <i>S. pneumoniae</i> - Isolate/ Jahr in Prozent, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen (ambulant/ stationären) Bereich.....	43
Abbildung 6: <i>S. pneumoniae</i> - Isolate/ Jahr in Prozent, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich (Ambulanzen und Stationen zusammengefasst).....	44
Abbildung 7: <i>S. pneumoniae</i> : Prozentuelle Altersverteilung bis zum 10. Lebensjahr (1997 bis 2006)	47
Abbildung 8: Altersverteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Prozent (1997 bis 2006).....	48
Abbildung 9: Prozentuelle Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Bezug auf eingesandte Materialien.....	50
Abbildung 10: Prozentuelle Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Bezug auf das Geschlecht	51
Abbildung 11: MHK- Verteilung von Penicillin 1997 (in Prozent).....	56
Abbildung 12: MHK- Verteilung von Penicillin 1998 (in Prozent).....	56
Abbildung 13: MHK- Verteilung von Penicillin 1999 (in Prozent).....	56
Abbildung 14: MHK- Verteilung von Penicillin 2000 (in Prozent).....	56
Abbildung 15: MHK- Verteilung von Penicillin 2001 (in Prozent).....	57
Abbildung 16: MHK- Verteilung von Penicillin 2002 (in Prozent).....	57
Abbildung 17: MHK- Verteilung von Penicillin 2003 (in Prozent).....	57
Abbildung 18: MHK- Verteilung von Penicillin 2004 (in Prozent).....	57
Abbildung 19: MHK- Verteilung von Penicillin 2005 (in Prozent).....	58
Abbildung 20: MHK- Verteilung von Penicillin 2006 (in Prozent).....	58

Abbildung 21: MHK- Verteilung von Penicillin in den Jahren 1997 bis 2006 (in Prozent)	58
Abbildung 22: <i>S. pneumoniae</i> : Zusammenfassung aller Isolate mit verminderter und kompletter Resistenz gegen Erythromycin und Clindamycin in Prozent (1997 bis 2006).....	61
Abbildung 23: <i>S. pneumoniae</i> : Übersicht über die Antibiotikaresistenzen in Prozent	63
Abbildung 24: Auftreten von Zusatzresistenzen bei Penicillin- resistenten <i>S. pneumoniae</i> - Stämmen 1997- 2006 in Prozent	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Richtlinien für die Austestung der Antibiotika- Empfindlichkeit bei <i>S. pneumoniae</i> gemäß CLSI Kriterien (Clinical and Laboratory Standards Institute)....	38
Tabelle 2: Anzahl der <i>S. pneumoniae</i> - Erstisolate pro Jahr, Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz.....	40
Tabelle 3: <i>S. pneumoniae</i> - Isolate/ Jahr, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen (ambulant/ stationären) Bereich.....	42
Tabelle 4: <i>S. pneumoniae</i> - Isolate/ Jahr, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich (Ambulanzen und Stationen zusammengefasst)	44
Tabelle 5: Altersverteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate (1997 bis 2006).....	46
Tabelle 6: Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Bezug auf eingesandte Materialien...	49
Tabelle 7: Verteilung der <i>S. pneumoniae</i> - Isolate in Bezug auf das Geschlecht.....	51
Tabelle 8: Breakpoints für Penicillin gemäß CLSI 2005, Clinical and Laboratory Standards Institute.....	53
Tabelle 9: <i>S. pneumoniae</i> : Verteilung der MHK- Werte von Penicillin im Zeitraum 1997 bis 2006	54
Tabelle 10: <i>S. pneumoniae</i> : Prozentuelle Verteilung der MHK- Werte von Penicillin im Zeitraum 1997 bis 2006.....	54
Tabelle 11: Empfindlichkeit von <i>S. pneumoniae</i> gegenüber Makroliden (Erythromycin) bzw. Lincosamiden (Clindamycin)	59
Tabelle 12: Empfindlichkeit von <i>S. pneumoniae</i> gegenüber Makroliden (Erythromycin) bzw. Lincosamiden (Clindamycin) in Prozent	60
Tabelle 13: <i>S. pneumoniae</i> : Antibiotika- Empfindlichkeit der isolierten Stämme pro Jahr gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol und Ofloxacin.....	61
Tabelle 14: <i>S. pneumoniae</i> : Antibiotika- Empfindlichkeit der isolierten Stämme pro Jahr gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (SXT) und Ofloxacin in Prozent	62
Tabelle 15: Auftreten von Zusatzresistenzen bei Penicillin- resistenten <i>S. pneumoniae</i> - Stämmen 1997- 2006.....	64

Zusammenfassung

Die zunehmende Problematik des weltweiten Auftretens von resistenten *Streptococcus pneumoniae*- Stämmen (Pneumokokken) bildete den Hintergrund der vorliegenden Arbeit, mit einer retrospektiven Analyse von 10 Jahren Resistenztestung und Auswertung demographischer Daten von *S. pneumoniae* am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz.

Im Zeitraum 1997- 2006 wurden am Hygiene Institut Graz dabei insgesamt 1439 *S. pneumoniae*- Erstisolate detektiert und auf ihre Antibiotika- Empfindlichkeit getestet.

Bei Penicillin lagen die Resistenzraten über den gesamten Beobachtungszeitraum bei insgesamt 3,0%, wobei sich in den einzelnen Jahren jeweils nur einzelne Pneumokokken- Stämme mit einer verminderten (MHK 0,125 mg/L bis 1,0 mg/L) oder kompletten Resistenz (MHK \geq 2 mg/L) gegen Penicillin fanden.

Bei Tetrazyklin waren im Jahr 2000 4,5% der Pneumokokken- Stämme resistent, mit einem leichten Anstieg auf 8,8% im Jahr 2006. Stärker der Anstieg bei Erythromycin, hier lagen die Resistenzraten zwischen 3,5% (1997) und 12,2% (2006), bei Clindamycin waren 1,8% (1997) bzw. 5,4% (2006) der Pneumokokken- Stämme resistent. Ein Anstieg der Resistenz auch bei Trimethoprim/ Sulfamethoxazol, die Resistenzraten lagen 1998 bei 7,1%, im Jahr 2006 fand sich eine Resistenzrate von 9,5%.

Im internationalen Vergleich zeigen sich somit zwar keine dramatischen Anstiege, was die Resistenz von *S. pneumoniae* gegen Penicillin betrifft, bei den anderen Antibiotika, wie Erythromycin, Clindamycin, Tetrazyklin oder Trimethoprim/ Sulfamethoxazol zeigen sich aber doch beobachtenswerte Anstiege in den Resistenzraten. Die Einspeisung lokaler Resistenzdaten aus routinemäßigen Untersuchungen und Resistenztestungen in internationale Datenbanken stellt einen wichtigen Bestandteil in der Surveillance der Ausbreitung antibiotikaresistenter Stämme dar.

Abstract

World- wide emergence of resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) has increased. This triggered our intention to perform a retrospective analysis of *S. pneumoniae* resistance testing over a ten years period of time at the Institute of Hygiene, Microbiology and Environmental Medicine, Medical University of Graz.

From 1997 – 2006, a total of 1439 isolates were identified as *S. pneumoniae* followed by antibiotic susceptibility testing. Resistance patterns of tested isolates and demographic data were statistically analyzed.

For *penicillin*, overall resistance rates were found to be consistently 3 % (MIC \geq 0,125 mg/L). For *tetracycline*, increased resistance rates for *S. pneumoniae* were observed with a 4,5 % resistance rate in 2000 and an 8,8 % resistance rate in 2006. For *erythromycin* (3,5 % in 1997; 12,2 % in 2006) and *clindamycin* (1,8 % in 1997; 5,4% in 2006) even higher increases of resistance rates for *S. pneumoniae* were detected. Also there was an increased resistance rate observed for *trimethoprim/sulfamethoxazol* with a 7,1 % rate of resistance in 1998 and a 9,5 % rate of resistance in 2006.

No significant increases of resistance rates of *S. pneumoniae* in comparison to international trends were observed for *penicillin*, whereas increases of resistance rates for *tetracycline*, *erythromycin*, *clindamycin* and *trimethoprim/sulfamethoxazol* were remarkable high. This once more indicates the importance of feeding international resistance databases with routinely evaluated local data to guarantee a meaningful surveillance of antibiotic-resistant bacterial strains.

1 Einleitung

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind bakterielle Krankheitserreger, die weltweit als Ursache schwerer Infektionen eine Rolle spielen.

Infektionen, die durch Pneumokokken ausgelöst werden, sind in erster Linie Infektionen des oberen Respirationstraktes (wie z. B. Sinusitis, Otitis media, mit der möglichen Komplikation einer Mastoiditis, oder eine eitrige bakterielle Konjunktivitis). Ausgelöst werden können aber auch lebensbedrohende Infektionen, wie Meningitis, Pneumonie oder Sepsis (1). Die Sterblichkeitsrate bei schweren Pneumokokken- Infektionen ist dabei erschreckend hoch: etwa 10 Prozent der betroffenen Patienten sterben und in etwa 15% bleiben Folgeschäden (wie z. B. ein eingeschränktes Hörvermögen bei St. p. Pneumokokken- Meningitis) zurück (2).

Betroffen von Infektionen durch Pneumokokken sind vor allem Kinder, wobei auch in dieser Patientengruppe vor allem Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (bis etwa zum 10. Lebensjahr) betroffen sind (1, 3). Weltweit sind Pneumokokken- Infektionen, laut WHO (World Health Organisation), eine der häufigsten Todesursache bei Kindern. Pro Jahr sterben in etwa eine Million Kinder an Erkrankungen, die durch Pneumokokken verursacht werden (4).

Ein weiterer Höhepunkt in der Erkrankungshäufigkeit findet sich dann wieder bei älteren Patienten, ab etwa dem 60. bis 65. Lebensjahr (5).

Eine frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie ist für den Verlauf einer Pneumokokken- Infektion von großer Bedeutung- wobei eine reine Besiedlung/ Kolonisation der Schleimhäute keine Indikation für eine Antibiotikatherapie darstellt (6).

Für die Therapie von Pneumokokken werden vor allen Penicilline, beta-Laktamantibiotika, Makrolide oder Chinolone eingesetzt (7). Allerdings haben Überwachungssysteme für das Auftreten von Resistenzen bei verschiedenen Bakteriengruppen, wie z. B. das EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), bei Pneumokokken Probleme bei der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin bzw. Makroliden aufgezeigt. Der Anteil resistenter Pneumokokken- Stämme variiert aber von Land zu Land und ist auch regional in den einzelnen Ländern durchaus verschieden (8).

Augrund dieser Problematik und der Möglichkeit des Auftretens resistenter Stämme kommt daher der routinemäßigen Resistenztestung von Pneumokokken-Stämmen in den mikrobiologischen Laboratorien große Bedeutung zu.

In der folgenden Arbeit werden 10 Jahre Resistenztestung bei Pneumokokken am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz analysiert und mögliche Trends im Resistenzverhalten herausgearbeitet.

Ziele der Studie

- 1) Retrospektive Analyse sämtlicher Pneumokokken- Isolate aus den Jahren 1997- 2006 (10 Jahre)
- 2) Aufarbeitung der demographischen Daten in Bezug auf: Alter, Geschlecht und Eingangsmaterialien
- 3) Aufarbeitung der durchgeführten Resistenztestungen, mit Trendanalyse im internationalen Kontext
- 4) Analyse der Penicillin- Empfindlichkeit (MHK- Verteilung) im 10 Jahres Zeitraum

2 Mikrobiologie

2.1 Allgemeine Charakteristika von *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) wurden 1886 von A. Fraenkel entdeckt. In ihrer Bedeutung als weltweiter Erreger lebensbedrohlicher Infektionen, wie Pneumonie, Septikämie oder Meningitis haben *S. pneumoniae* trotz der Möglichkeit einer antibiotischen Therapie und der Entwicklung von Impfstoffen bis heute nichts an Aktualität verloren (9).

S. pneumoniae sind längsovale bis lanzettenförmig geformte, grampositive Kokken, die sich meist paarweise zu Diplokokken zusammenlagern (früher daher als *Diplococcus pneumoniae* bezeichnet). Generell können *S. pneumoniae* von einer Schleimkapsel (Polysaccharidkapsel) umgeben sein, wobei es durch die unterschiedlichen chemischen Eigenschaften dieser Kapselpolysaccharidstrukturen möglich ist, *S. pneumoniae* in etwa 90 verschiedene Serotypen zu unterteilen (10, 11).

Pathogenetisch wichtig für die Entstehung von Erkrankungen beim Menschen sind nur etwa 10 bis 20 dieser Serotypen. Die Verteilung im Vorkommen der verschiedenen Pneumokokken- Serotypen variiert geographisch zwischen Europa, Asien und den USA. Dieses Phänomen zeigt sich auch in den geographischen Unterschieden im Auftreten von antibiotikaresistenten Pneumokokken- Stämmen (10, 12).

2.2 Serovar- Klassifikation von *Streptococcus pneumoniae*

Die am häufigsten verwendete Einteilung von *S. pneumoniae* in verschiedene Serotypen erfolgt mittels Typisierung von Kapselpolysaccharidstrukturen. Zur Klassifikation der Serotypen können generell jedoch zwei unterschiedliche Nomenklaturen herangezogen werden: Die dänische Nomenklatur bezieht sich auf Charakteristika in der Struktur der Polysaccharidkapsel und deren Antigene. Im Gegensatz dazu klassifiziert das amerikanische System Pneumokokken hinsichtlich der Reihenfolge ihrer Isolierung (12). Eine Bestimmung der verschiedenen Serotypen wird nicht routinemäßig von mikrobiologischen Labors durchgeführt, meist sind es Speziallabors oder bestimmte Forschungsgruppen, die sich dieser Problematik annehmen.

Am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Graz wird eine Unterteilung bzw. Zuteilung zu verschiedenen Serogruppen ebenfalls nicht routinemäßig durchgeführt- die Pneumokokken Diagnostik stützt sich aber auf die sonst gängigen phänotypischen Eigenschaften, die im Folgenden dargestellt sind:

2.2.1 Diagnostik von *S. pneumoniae*

Der Nachweis von *S. pneumoniae* im mikrobiologischen Labor wird durch das Wachstum des Erregers auf verschiedenen Nährböden (wie z. B. Blutagar-Platten, Kochblutagar- Platten) erzielt. Pneumokokken erscheinen als glatte, eventuell schleimig wachsende Kolonien, eventuell mit Ausbildung einer in der Mitte gelegenen Delle (11).

Zusätzlich kann es zu einer durch alpha- Hämolyse bedingten Vergrünung am Rande der Kolonie kommen. Zur Unterscheidung der Pneumokokken von anderen alpha- hämolysierenden Streptokokken wird z. B. der Optochin-Test durchgeführt (11, 13). (Siehe auch Seite 36- Material und Diagnostik)

2.3 Pathogenese und Virulenzfaktoren

2.3.1 Genom

Durch Sequenzierung des Genoms von *S. pneumoniae* können vergleichende Analysen der einzelnen Pneumokokken- Stämme durchgeführt werden. Mittels DNA- Microarrays wurde gezeigt, dass sich die verschiedenen Stämme in bis zu einem Zehntel ihres Genoms unterscheiden (14).

Penicillinresistente Pneumokokken- Stämme weisen genetische Veränderungen in ihren Penicillin- bindenden Proteinen (PBP) auf und verhindern so eine Interaktion mit Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine). Die Gene dieser modifizierten Penicillin- bindenden Proteine werden als Mosaikgene bezeichnet. Diagnostisch können durch Detektierung des *PBP 2X*-Gen penicillinresistente Pneumokokken- Stämme identifiziert werden (15, 16).

2.3.2 Kapsel

Es werden Stämme von *S. pneumoniae* mit und ohne Bekapselung unterschieden. Das Vorhandensein einer Polysaccharidkapsel gilt als Voraussetzung von Pneumokokken, um im menschlichen Organismus durch Hemmung der Phagozytose invasive Erkrankungen auslösen zu können. Den unbekapselten Stämmen fehlt die Fähigkeit zur Invasion und Umgehung des menschlichen Immunsystems (10, 17).

2.4 Erkrankungen durch *S. pneumoniae*

Das natürliche Habitat von *S. pneumoniae* sind die Schleimhäute des Naso- und Oropharynx. Jedes Kind jünger als zwei Jahre gilt dabei als potentieller Pneumokokkenträger. Bei älteren, gesunden Kindern und gesunden Erwachsenen besteht eine Trägerrate zwischen 5 Prozent bis hin zu 70 Prozent (17, 18).

Die Übertragung des Erregers erfolgt durch Tröpfcheninfektion (18, 19). Nach der Besiedelung des oberen Respirationstraktes stellt *S. pneumoniae* einen Bestandteil der dort vorkommenden physiologischen Schleimhautflora dar (20, 21). Die Abnahme der lokalen oder systemischen Immunkompetenz des Wirts, wie z. B. nach respiratorischen Infekten, bei neoplastischen Erkrankungen, nach Milzexstirpation oder auch im höheren Lebensalter, ermöglicht den Pneumokokken die Ausbreitung vor Ort und den Zugang zur Blutbahn. Eine Pneumokokken- Infektion stellt daher meist eine endogene Infektion dar (19, 20, 22).

2.4.1 Infektionen des oberen Respirationstraktes

2.4.1.1 Otitis media

Die Otitis media ist eine aus dem Nasenrachenraum aszendierende seröse bis eitrige Mittelohrentzündung, welche in ihrer Entstehung durch Obstruktionen im Bereich der Tube, wie etwa bei Adenoiden, begünstigt wird. Krankheitssymptome sind klopfende, stechende Ohrschmerzen, begleitet von hohem Fieber bei bis zu 50% der Erkrankten (23). In der Otoskopie findet sich bei der bakteriellen Otitis media ein gerötetes, geschwollenes und vorgewölbtes Trommelfell (24).

Zu den häufigsten bakteriellen Erregern der Otitis media zählen *Streptococcus pneumoniae* (30%), *Haemophilus influenzae* (20%) und β -haemolysierende Streptokokken der Gruppe- A (*Streptococcus pyogenes*) (10%) (23, 25). Bis zum dritten Lebensjahr sind zwei Drittel der Kinder zumindest einmal bereits an einer Otitis media erkrankt (26).

2.4.1.2 Sinusitis

Entzündungen der Nasennebenhöhlen, *Sinus paranasales*, nehmen ihren Ursprung meist in Infektionen der Nasenhaupthöhle oder münden aus Infektionen des Nasenrachenraums (17).

Prädisponierende Faktoren für eine Sinusitis sind Nasenpolypen, Nasenmuschelhyperplasien, vorausgegangene Virusinfekte im Bereich der oberen Atemwege, eine chronisch eitrige Rhinitis, sowie Schwimmbadbesuche und Tauchgänge. Das Beschwerdebild umfasst, je nach Lokalisation der Sinusitis, frontal betonte Kopfschmerzen oder dumpfe Oberkieferschmerzen, eitrige Sekretion aus Nase und Nasopharynx, subfebrile Temperaturen und eine veränderte Stimmresonanz (27).

Das Erregerspektrum bei akuten Sinusitiden ist vergleichbar mit dem bei einer Otitis media: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* (28). Bei chronischen Nasennebenhöhlenentzündungen kommen vor allem gram-negative Enterobakterien, *Staphylococcus aureus*, sowie anaerobe Bakterien als Erreger vor (29).

2.4.1.3 Konjunktivitis

Sehr häufig kann *S. pneumoniae* auch als Erreger bei eitrigen Konjunktividen nachgewiesen werden. Die Infektion entsteht dabei fortgeleitet aus einer Kolonisation des oberen Respirationstraktes (z. B. *S. pneumoniae*-Nasenträger). Auslöser können auch Kontaktlinsen sein, die von ihren Träger in den Mund genommen und dann wieder ins Auge gesetzt werden (17, 30, 31).

Zu den Symptomen der bakteriellen Konjunktivitis zählen ein- oder beidseitig gerötete, brennende Augen, Druck- oder Fremdkörpergefühl sowie eine mukopurulente Sekretion mit morgendlich eitrig verklebten Lidern (30, 32).

2.4.2 Infektionen des unteren Respirationstraktes/ invasive Infektionen

2.4.2.1 Pneumonie

S. pneumoniae ist über alle Altersgruppen hinweg der häufigste bakterielle Erreger von ambulant erworbenen Pneumonien (community- acquired pneumonia/ CAP) (19). Weitere häufige Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* (33).

S. pneumoniae verursacht typischerweise Lobärpneumonien, charakterisiert durch plötzlichen Beginn mit Schüttelfrost, raschem Fieberanstieg, Husten, Atemnot und eitrigem Auswurf. Mittels Auskultation werden feinblasige, feuchte Rasselgeräusche hörbar, im Labor ist ein Erregernachweis aus dem Sputum, einer Bronchoalveolären Lavage (BAL) oder eventuell aus dem Blut möglich. Zusätzlich besteht die Möglichkeit eines Antigentests aus dem Harn des Erkrankten. Die morphologischen Veränderungen der Lunge in Folge der Entzündungsreaktion erstrecken sich zeitlich auf eine Dauer von mindestens acht bis zehn Tagen. Diagnostisch können mittels Röntgenuntersuchung luftgefüllte Bronchien und großflächige Verschattungen im Bereich der betroffenen Lungenlappen dargestellt werden (33, 34).

An einer Lobärpneumonie erkranken in überwiegender Mehrzahl ältere oder immunsupprimierte Menschen. Die Entwicklung einer Bakteriämie im Zuge einer Pneumokokken- Pneumonie verläuft in 6 bis 20 Prozent der Fälle tödlich (19, 35).

2.4.2.2 Meningitis

Die bakterielle Meningitis ist eine eitrige Entzündung der weichen Hirnhäute. Bei Neugeborenen verursachen *Escherichia coli*, β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B (*Streptococcus agalactiae*) und ev. *Listeria monocytogenes* die meisten Fälle von bakteriellen Meningitiden. Nach dem zweiten Lebensmonat zählen *Hämophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* und *S. pneumoniae* zu den häufigsten Erregern einer eitrigen Meningitis, wobei *S. pneumoniae* im Erwachsenenalter den vorherrschenden Meningitiserreger darstellt (36, 37).

Pathogenetisch stellt die vorangehende Besiedelung des Nasenrachenraums durch *S. pneumoniae* den Ausgangspunkt für die spätere Streuung ins Blut dar. Die Polysaccharidkapsel des Keimes verhindert eine Abwehr von Seiten des Immunsystems und das zelltoxisch wirkende Pneumolysin verursacht eine Lyse von Zellen, unter anderem im Bereich der Blut- Hirn- Schranke, und ermöglicht dadurch das Eindringen von *S. pneumoniae* in die Liquorräume (38, 39).

Zum Diagnosezeitpunkt ist es bei bis zur Hälfte aller, an einer Pneumokokken-Meningitis erkrankten Personen, möglich, eine Pneumonie nachzuweisen. Ein Drittel der Patienten leidet zur gleichen Zeit an einer Otitis media oder an einer paranasalen Sinusitis (37, 40).

Die typischen Krankheitssymptome einer bakteriellen Meningitis bestehen aus Nackensteifigkeit, Erhöhung der Körpertemperatur und Beeinträchtigung des Bewusstseins. Im Laufe der Erkrankung sind Komplikationen wie Steigerung des intrakraniellen Drucks, Krampfanfälle, Verlust des Hörvermögens und die Entstehung eines Hydrozephalus möglich. Diagnostisch von besonderer Bedeutung sind die klinische Untersuchung, eine Liquorpunktion und ein bildgebendes Verfahren wie CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) (36, 37).

Prognostisch ergibt sich bei einer durch *S. pneumoniae* verursachten Meningitis eine Sterblichkeitsrate von 25%, bei 50% der Überlebenden bleiben neurologische Defizite, wie Hörverlust oder Beeinträchtigung der Motorik bestehen (40).

2.4.2.3 Bakteriämie/ Septikämie

Die Invasion von *S. pneumoniae* in die Blutbahn verursacht eine Bakteriämie, welche durch die Anzucht des Erregers in Blutkulturen nachgewiesen werden kann. Bei 25 bis 30 Prozent der an einer Pneumonie erkrankten Personen kann eine Bakteriämie nachgewiesen werden (19).

Eine Bakteriämie kann, muss aber nicht, mit klinischen Symptomen einhergehen. Die am meisten gefürchtete Komplikation einer Pneumokokken- Bakteriämie ist die Pneumokokken- Sepsis, welche sich aus einer Septikämie mit nachfolgender systemischer Immunantwort (Systemic Inflammatory Response Syndrom, SIRS) ergibt. Als laborchemisch sensibler Messwert für eine Sepsis kann das Procalcitonin bestimmt werden. Eine Tachypnoe, eine Tachycardie, eine Hypokapnie und entweder eine Leukozytopenie oder Leukozytose mit Linksverschiebung über 10% weisen auf SIRS hin (41).

Besonders schwerwiegende Verläufe einer Pneumokokken- Sepsis werden bei Patienten mit funktioneller Asplenie oder bei Zustand nach Splenektomie beobachtet. Durch die fehlende Funktion der Milz können bekapselte Bakterien vom Organismus nicht mehr unschädlich gemacht werden. Diese Patienten haben ein lebenslang erhöhtes Risiko an einer Pneumokokken- Sepsis (OPSI- Syndrom, Overwhelming postsplenectomy infection) zu erkranken. Die Letalität dieser sehr rasch verlaufenden Erkrankung liegt bei über 50 Prozent. Es wird daher eine lebenslange Infektprophylaxe in Form einer dringend empfohlenen Pneumokokken- Impfung und gezielter Antibiotikaprophylaxe/ -gabe angestrebt (z.B. bei Zahnarztbesuchen) (42, 43).

2.4.3 Risikofaktoren

Das Risiko, an einer invasiven Pneumokokken- Infektion zu erkranken, ist bei Kleinkindern und Personen über dem sechzigsten Lebensjahr besonders groß. Die Sterblichkeitsrate einer Pneumokokken- Bakteriämie kann im Alter über sechzig Jahren 30 bis 50 Prozent betragen (42, 44).

Zu den weiteren Risikopatientengruppen werden, wie angeführt, gezählt (42):

- a) Chronisch Kranke mit chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischen Atemwegserkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen
- b) Splenektomierte Personen und Patienten mit funktioneller Asplenie
- c) Immunsupprimierte oder immuninkompetente Personen wie z. B. Tumorpatienten; Leukämiepatienten oder Organtransplantationspatienten
- d) Patienten mit neurologischen Erkrankungen, wie z. B. Anfallsleiden
- e) Frühgeborene, Säuglinge und Kinder mit verzögertem Gedeihen
- f) Andere Personengruppen, wie etwa Alkoholiker oder chronische Raucher

2.4.4 Prophylaxe

Eine der zu Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Prophylaxe von Pneumokokken- Infektionen ist die aktive Immunisierung von Risikopatienten und Menschen, älter als sechzig Jahre, mittels einer Schutzimpfung. Unter besonderen Umständen, wie etwa nach einer Milzentfernung, wird zusätzlich zur Impfung, die vor der Milzexstirpation durchgeführt wird, bei späteren zahnärztlichen oder invasiven Eingriffen eine prophylaktische Antibiotikaabschirmung durchgeführt (43, 45).

Derzeit gibt es in Österreich zwei Impfstoffe: In den ersten zwei Lebensjahren wird Kindern ein 7- valenter Konjugatimpfstoff verabreicht (Prevenar®). Dieser Impfstoff ist in Europa seit dem Jahr 2001 zugelassen und ist gegenüber den *S. pneumoniae*- Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F wirksam. Bei älteren Kindern und Erwachsenen kommt ein 23- valenter Polysaccharidimpfstoff zur Anwendung (Pneumovax®). Dieser seit den frühen 80er Jahren verfügbare Impfstoff deckt neben den auch im 7- valenten Konjugatimpfstoff vorhandenen Serotypen noch zusätzlich die Serotypen 1, 2, 3, 5, 7F,8 ,9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F, 33F ab (46, 47, 48, 49).

Die Impfempfehlungen des obersten Sanitätsrates in Österreich umfassen alle Kinder vom zweiten Lebensmonat bis zum fünften Lebensjahr. Für ältere Kinder wird eine Pneumokokken- Impfung als nicht mehr notwendig angesehen, außer sie gehören einer Risikogruppe an. Diese Risikogruppe umfasst unter anderem Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. chronische Herz- oder Lungen- Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Sichelzellanämie), HIV- Patienten oder Patienten mit fehlender Milzfunktion (46).

Des Weiteren wird Erwachsenen ab dem sechzigsten Lebensjahr aufgrund der altersbedingten Abnahme der Immunkompetenz eine Pneumokokken- Schutzimpfung empfohlen. Die Durchimpfungsrate im geriatrischen Bereich ist in Österreich leider noch eher gering, wodurch sich ein unnötig hohes Risiko bei älteren Menschen für Pneumokokken- Infektionen, besonders für schwere Atemwegserkrankungen, ergibt (46).

2.4.5 Generelle Antibiotika- Empfehlungen

Mittel der Wahl zur Therapie von Pneumokokken- Infektionen sind in erster Linie beta- Laktamantibiotika, allen voran Penicilline bzw. Cephalosporine. Andere Substanzen wie Chinolone, Makrolidantibiotika oder Tetrazykline werden ebenfalls häufig für die Therapie verwendet (7, 50).

Angesichts der steigenden Penicillin- und Makrolid- Resistenzraten von *S. pneumoniae* können aufgrund der derzeit bekannten Resistenzsituation in Österreich antimikrobielle Substanzen, wie neuere Fluoroquinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) als alternative Antibiotika bei Pneumokokken- Infektionen in Betracht gezogen werden (50).

Bei Kindern können z. B. Amoxicillin/ Clavulansäure oder, bei Allergie gegen Penicilline, Makrolide, wie etwa Josamycin verabreicht werden (50).

2.4.6 Therapieoptionen bei *S. pneumoniae*- Infektionen

2.4.6.1 Otitis media

Eine generelle Indikation zur systemischen Antibiotikatherapie bei Otitis media gibt es nur für Kinder unter dem 2. Lebensjahr, die zum ersten Mal an einer bakteriellen Mittelohrentzündung erkrankt sind, um in weiterer Folge eine Tubenfunktionsstörung und wiederkehrende Episoden von Otitiden zu verhindern. Mittel der Wahl ist das beta- Laktamantibiotikum Amoxicillin, da es eine gute Penetrationsrate in das Mittelohr aufweist. Die Therapiedauer umfasst mindestens 10 Tage (24).

Bei wiederkehrenden Episoden der Otitis media sowie bei Kindern älter als zwei Jahre mit Rötung und Schwellung des Trommelfells, bzw. bei Erwachsenen ist eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin, Amoxicillin/ Clavulansäure,

Oralcephalosporinen oder Makroliden empfohlen (24). Zusätzlich werden den Patienten schleimhautabschwellende Nasentropfen, Analgesie und Wärme verordnet (51).

2.4.6.2 Sinusitis

Eine antibiotische Therapie bei akuten Sinusitiden ist indiziert, wenn konservative Therapieoptionen, wie abschwellende Nasentropfen, Mukolytika und Antiphlogistika zu keiner wesentlichen Besserung der Symptomatik führen. Als Mittel der Wahl stehen Amoxicillin/ Clavulansäure, Oralcephalosporine oder (bei Erwachsenen) Chinolone zur Verfügung. Die Dauer der Antibiotikatherapie umfasst 10 Tage (52).

2.4.6.3 Konjunktivitis

Die akute bakterielle Konjunktivitis bedarf nicht immer einer sofortigen antibiotischen Therapie. Es ist durchaus möglich, dass bei geringer Symptomatik durch abwartendes Vorgehen und durch Durchführung hygienischer Maßnahmen, wie etwa konsequente Händedesinfektion, die Entzündung einen selbstlimitierenden Verlauf nimmt (53, 54).

In schweren Fällen, mit beginnender Visuseinschränkung, Hornhautmitbeteiligung oder drohender Vernarbung der Bindehaut ist zumindest eine lokale Antibiotikagabe, ev. auch eine systemische Antibiotikatherapie notwendig (55).

2.4.6.4 Pneumonie

Die antibiotische Therapie der ambulant erworbenen Pneumonien (community acquired pneumonia/ CAP) wird in den meisten Fällen empirisch begonnen und erst nach erfolgtem Erregernachweis auf eine erregerspezifische Therapie umgestellt. *S. pneumoniae* ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger bei ambulant erworbenen Pneumonien (19, 56).

Als Therapie der Wahl bei der unkomplizierten CAP- bei Patienten ohne Risikofaktoren (wie z. B. vorheriger Krankenhausaufenthalt, Antibiotika-Vortherapie, etc) wird eine Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillinpräparat (z. B. Amoxicillin), alternativ mit einem neueren Makrolid (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) oder Doxycyclin empfohlen. Die Gabe der Oralcephalosporine Cefuroxim- axetil oder Cefpodoxim- proxetil ist bei Unverträglichkeit der oben angeführten Substanzen indiziert. Eine Antibiose mit den Fluorochinolonen Levofloxacin oder Moxifloxacin wird aufgrund möglicher Resistenzentwicklungen abgelehnt. Ciprofloxacin weist eine zu geringe Wirksamkeit gegenüber *S. pneumoniae* auf und ist daher für die Therapie ambulant erworbener Pneumonien nicht geeignet (56).

Bei Vorhandensein von Risikofaktoren für eine Infektion mit antibiotikaresistenten Pneumokokken (z. B. chronische internistische oder neurologische Erkrankungen, Asplenie, Einnahme von Antibiotika in den letzten 3 Monaten) wird für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie in erster Linie ein hochdosiertes Aminopenicillin-/ beta- Lactamase- Inhibitor- Präparat empfohlen. Als alternative Substanzen können die Fluorochinolone Levofloxacin und Moxifloxacin oder die Oralcephalosporine Cefuroxim- axetil oder Cefpodoxim- proxetil in Betracht gezogen werden (56).

Die obligate Kontrolle des Therapieerfolgs 2 bis 3 Tage nach Einleitung der Antibiose sollte eine Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und rückläufiges Fieber zeigen. Unter gegebenen Umständen kann es notwendig sein, sowohl Diagnose, als auch die eingeleitete Therapie zu überprüfen.

Die durchschnittliche Therapiedauer der ambulant erworbenen Pneumonien beträgt 7 bis 10 Tage, zusätzlich sollten die Patienten vor Therapieende zumindest 2 Tage afebril sein (56).

Bei Kindern jünger als 2 Jahre ist die Mehrzahl der Pneumonien viral bedingt (z.B. Respiratory- Syncytialvirus, RSV). Eine antibiotische Therapie ist daher nur dann angezeigt, wenn eine bakterielle Ursache der Pneumonie wahrscheinlich ist. Langanhaltendes Fieber, Husten, Atemprobleme länger als eine Woche, sowie eine Leukozytose sprechen für eine bakterielle Genese.

Mittel der Wahl zur antibiotischen Therapie sind Cephalosporine der 2. Generation, alternativ Makrolide oder ein Aminopenicillin in Kombination mit einem beta- Laktamase- Inhibitor (23).

2.4.6.5 Meningitis

Eine bakterielle Meningitis stellt einen neurologischen Notfall dar, ein rasches Einleiten einer antibiotischen Therapie ist daher unbedingt notwendig. Die empirische Therapie basiert auf Risikofaktoren von Seiten des Patienten und der Kenntnis altersspezifischer Meningitiserreger (37).

Die erregerspezifische Therapie erfolgt nach Identifizierung des Erregers aus dem Liquor, vorab sollte auf jeden Fall eine Gramfärbung und/ oder z. B. ein Latex-Agglutinationsschnelltest (umfasst Meningokokken, β - hämolysierende Streptokokken der Gruppe B, Pneumokokken, *Escherichia. coli* und *Haemophilus. influenzae*) durchgeführt werden. Zusätzlich stehen in manchen Laboratorien die Möglichkeit von PCR- Untersuchungen des Liquors auf Meningitiserreger zur Verfügung (57, 58).

Für die Behandlung von Pneumokokken- Meningitiden sollten in erster Linie Cephalosporine der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon, Cefotaxim), Penicillin, alternativ Carbapeneme oder Fluorochinolone zum Einsatz kommen (57, 58).

Für die Dauer der Antibiotika- Therapie, die in jedem Fall intravenös verabreicht werden soll, liegen keine evidenzbasierten Daten vor. Abhängig vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung wird zumindest eine 10 bis 14- tägige Therapiedauer bei einer Pneumokokken- Meningitis als notwendig erachtet (37, 57).

2.4.6.6 Pneumokokkensepsis

Die wichtigsten Punkte der Sepsistherapie sind die Herdsanierung, wo möglich, und die Durchführung einer erregerspezifischen, hoch dosierten parenteralen Antibiotikatherapie, unter Berücksichtigung regional vorhandener Antibiotika-Resistenzen. Vor Therapiebeginn sollten, wenn möglich, Blutkulturen entnommen werden, wobei ein negatives Ergebnis, d. h. kein Keimwachstum in den Blutkulturmedien, jedoch eine Sepsis nicht ausschließt, denn bei nur weniger als 50% aller Sepsispatienten können positive Blutkulturen gefunden werden (41, 58).

Bei einer Sepsis, die ihren Ausgangspunkt im Respirationstrakt hat, müssen als Erreger vor allem *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und Enterobacteriaceae in Betracht gezogen werden. Sind Pneumokokken als Grund der Sepsis nachzuweisen, wird als erregerspezifische Therapie eine Antibiose entweder als Monotherapie mit einem Benzylpenicillin oder einem Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefodizim) oder bei schwer kranken Patienten als Kombinationstherapie mit Vancomycin und Rifampicin empfohlen (41).

2.5 Globale Resistenzsituation/ Resistenzproblematik

2.5.1 Resistenzentwicklung bei *S. pneumoniae*

Die ersten penicillinresistenten Pneumokokken- Stämme wurden Ende der sechziger Jahre gefunden. Seit damals konnte ein weltweiter Anstieg der Resistenzraten beobachtet werden (50, 59).

Diese zunehmende Resistenzentwicklung betrifft sowohl Industriestaaten, wie auch Entwicklungsländer. Das Auftreten regionaler Unterschiede im Resistenzverhalten von *S. pneumoniae* wird durch den unterschiedlich hohen Einsatz und Verbrauch von Antibiotika in den verschiedenen Ländern erklärt (50).

Die Entstehung antibiotikaresistenter Pneumokokken- Stämme wird weiters durch Faktoren wie Erreger- unspezifische Therapien mit Breitspektrum- Antibiotika, häufige und lange Einnahme von antimikrobiellen Substanzen, asymptomatisches Pneumokokken- Trägertum und Krankenhausaufenthalte begünstigt. Bei Kindern steigt das Risiko für Infektionen mit antibiotikaresistenten Pneumokokken- Stämmen zusätzlich durch den regelmäßigen Besuch von Kinderbetreuungseinrichtungen (22, 60).

2.5.2 Penicillin- Resistenz

Penicilline entfalten ihre antimikrobielle Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Angriffspunkt für diesen Effekt sind die, an der Zellwandsynthese beteiligten Enzyme, die sogenannten Penicillin- bindenden Proteine (PBP). Bei Penicillin- resistenten Pneumokokken- Stämmen konnten Veränderungen in den PBPs gefunden werden. Je nach Art und Ausmaß dieser Veränderungen entstehen intermediär- bis hochresistente *S. pneumoniae*- Stämme (8, 61).

Europaweit variiert laut dem jährlichen Resistenzbericht 2006 von EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) die Häufigkeit des Auftretens Penicillin-resistenter Pneumokokken-Stämme in beachtlicher Weise. Einerseits gibt es Staaten wie Rumänien, Frankreich, Zypern, Israel und Spanien mit sehr hohen Resistenzraten von über 25%, andererseits ist das Vorkommen resistenter Pneumokokken-Stämme in den meisten nördlichen Staaten Europas (unter 5%) sowie in Malta, Bulgarien und Italien selten (unter 7%). Ausnahmen hiervon bilden Belgien, Finnland und Irland mit Resistenzraten zwischen 10% und 16% (8).

In vielen Staaten, darunter Finnland, Italien, Slowenien und Schweden, konnte eine über mehrere Jahre beobachtete Zunahme im Auftreten Penicillin-resistenter Pneumokokken-Stämme verzeichnet werden. Nur Großbritannien, Frankreich, Spanien und Belgien konnten im Beobachtungszeitraum von 1999 bis 2006 einen Rückgang der Anzahl an hochresistenten Pneumokokken-Stämmen feststellen (8).

In einer in Österreich im Jahre 2005 durchgeführten Studie konnte eine Prävalenz Penicillin-resistenter Pneumokokken in der Höhe von 12% nachgewiesen werden. Vergleichsweise betrug die Resistenzrate gegenüber Penicillinen 1996 in Österreich nur etwa 5% (50). Laut dem EARSS Jahresbericht 2006 liegt die Penicillin-Resistenzrate in Österreich zwischen 1% bis 5% (8). Innerhalb Österreichs gibt es zwischen den einzelnen Bundesländern keine regionalen Unterschiede im Auftreten Penicillin-resistenter Pneumokokken-Stämme (62).

Außerhalb Europas können in Staaten wie den USA, Mexiko, Brasilien und Südafrika sowie in asiatischen Ländern, wie Japan oder Korea, hohe Resistenzraten von *S. pneumoniae* gegenüber Penicillin gefunden werden (50, 63, 64). In den USA waren 21,2% aller, der im Zeitraum zwischen 2000 bis 2004, getesteten Pneumokokken-Isolate resistent gegenüber Penicillin (65). In Mexiko liegt die Resistenzrate gegenüber Penicillin bei 23,8%, in Brasilien bei 27,9% und in Südafrika sogar bei 50,1% (63, 66). In Japan sind 35% und in Korea 67,2% aller getesteten Pneumokokken-Isolate resistent gegenüber Penicillin (63, 64).

2.5.3 Makrolid- Resistenz

Der antibiotische Effekt der Makrolide kommt durch deren Hemmwirkung auf die bakterielle Proteinsynthese zu Stande (67). *S. pneumoniae* verfügt über zwei Möglichkeiten, diese Wirkung der Makrolide zu umgehen:

MLSB- Resistenz: Eine Veränderung an der 23S ribosomalen RNA durch eine Methylase, kodiert durch das *erm*- Gen (erythromycin ribosomal methylation gene) vermindert die Bindungsaffinität der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine B. Dadurch sind Pneumokokken sowohl gegen Makrolide, Lincosamide und Streptogramine B (MLSB) resistent. Das *erm*- Gen kodiert die Erythromycin-Resistenz und eine konstitutive oder induzierbare Resistenz gegen Lincosamide und Streptogramine B. Das bedeutet, diese Pneumokokken- Stämme zeigen sich immer (konstitutiv) oder nur unter Einfluss von Erythromycin und anderen 14- und 15- gliedrigen Makroliden (induzierbar) resistent gegen Clindamycin und Streptogramine B (8, 68).

M- Resistenz: Der zweite Resistenzmechanismus basiert auf einer in der bakteriellen Zellwand vorhandene Effluxpumpe, welche die antimikrobielle Substanzen aus dem Zellinneren des Bakteriums nach außen befördert. Dieser durch das *mef*- Gen (macrolide efflux system gene) gesteuerte Resistenzmechanismus betrifft die 14- und 15- gliedrigen Makrolidantibiotika (wie Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin), nicht jedoch Josamycin, die Lincosamide und Streptogramine B (68, 69, 70).

Neben der Resistenz- Zunahme gegenüber Penicillinen können auch wachsende Makrolid- Resistenzen bei *S. pneumoniae* beobachtet werden.

Im europäischen Vergleich weist die Mehrzahl der Staaten Resistenzraten zwischen 10% und 25% gegenüber Erythromycin auf. Nur die Länder Tschechien, Lettland, Estland, Litauen und Schweden haben Resistenzraten von unter 5%. Die höchsten Resistenzraten gegenüber Erythromycin finden sich in Belgien (31%), Zypern (31%), Frankreich (26%), Italien (32%), Luxemburg (36%) und auf Malta (47%) (8).

In den meisten Ländern Europas ist ein Trend zur Zunahme der Erythromycin-Resistenz zu vermerken, besonders deutlich war dieser in Finnland (1999: 6%, 2006: 24%) und in der Türkei (2003: 7%, 2006: 16%) zu finden (8). Auch in Österreich ist eine Zunahme der Resistenzraten gegenüber Erythromycin zu verzeichnen: Im Jahre 1996 waren nur etwa 3% der Pneumokokken- Stämme resistent gegenüber Erythromycin, 2002 waren es schon 10% und bis 2005 stiegen die Resistenzraten auf 18% an (50).

Die höchsten Resistenzraten gegenüber Erythromycin finden sich vor allem im asiatischen Raum, mit Spitzenwerten von 79,6% in Japan und 80% in Korea, sowie in Südafrika (52,2%), in den USA (35%) und in Mexiko (27,5%). Vergleichsweise niedrige Resistenzraten gegenüber Erythromycin sind in Kanada (14,7%) und in Brasilien (6,2%) nachweisbar (63, 64, 66).

2.5.4 Weitere Resistenzprobleme

Pneumokokken können auch resistent gegenüber Tetrazyklinen, Fluoroquinolonen oder Trimethoprim/ Sulfamethoxazol sein (50).

In Österreich waren 15% der zwischen 2003 und 2005 isolierten Pneumokokken-Stämme resistent gegenüber Tetrazyklinen (50).

Eine Resistenz gegenüber Tetrazyklinen steht sehr häufig in Zusammenhang mit einer gleichzeitig vorhandenen Resistenz gegenüber anderen antimikrobiellen Substanzen. In einer Studie aus den USA zeigten sich über 60% aller Pneumokokken mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Erythromycin gleichzeitig auch als resistent gegenüber Tetrazyklinen. In Europa konnte das Auftreten dieser Zweifachresistenzen bei über 80% aller gesammelten Pneumokokken- Isolate in Italien und Spanien nachgewiesen werden (71).

Im Vergleich dazu sind Pneumokokken in Österreich, im europäischen Raum und in den USA noch kaum resistent gegenüber Fluoroquinolonen (<1,5%). Allerdings wurden in Asien schon geringe Resistenzraten von 3% bis 5% gegen neuere Fluoroquinolone, wie Levofloxacin oder Moxifloxacin gefunden.

In Kanada konnte ein Resistenzanstieg gegenüber Ciprofloxacin von <1% im Jahr 1997 auf 4,2% im Jahr 2005 verzeichnet werden. Nur in Hongkong konnte eine hohe Resistenzrate von 13,3% gegenüber Levofloxacin nachgewiesen werden (50, 72).

Treten bei Pneumokokken mehrere Resistenzen gleichzeitig auf (gegen Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, Tetracycline und/ oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol), spricht man von Multiresistenten- Pneumokokken- Stämmen (MDRP). Pneumokokken- Stämme, die neben einer vorhandenen Penicillin-Resistenz auch resistent gegenüber Erythromycin sind, finden sich in den meisten europäischen Ländern mit einer Häufigkeit von unter 5%, so auch in Österreich (1,58% im Jahr 2006). Ausnahmen diesbezüglich bilden Frankreich und Zypern, mit Häufigkeiten der zweifachresistenten Stämme von jeweils 26% bzw. 23%, sowie Spanien und Rumänien mit erhöhten Resistenzraten zwischen 10% und 25%. In den USA konnten bei etwa 30% aller im Zeitraum zwischen 2000 und 2004 untersuchten Pneumokokken- Isolate Mehrfachresistenzen nachgewiesen werden (8, 62, 65).

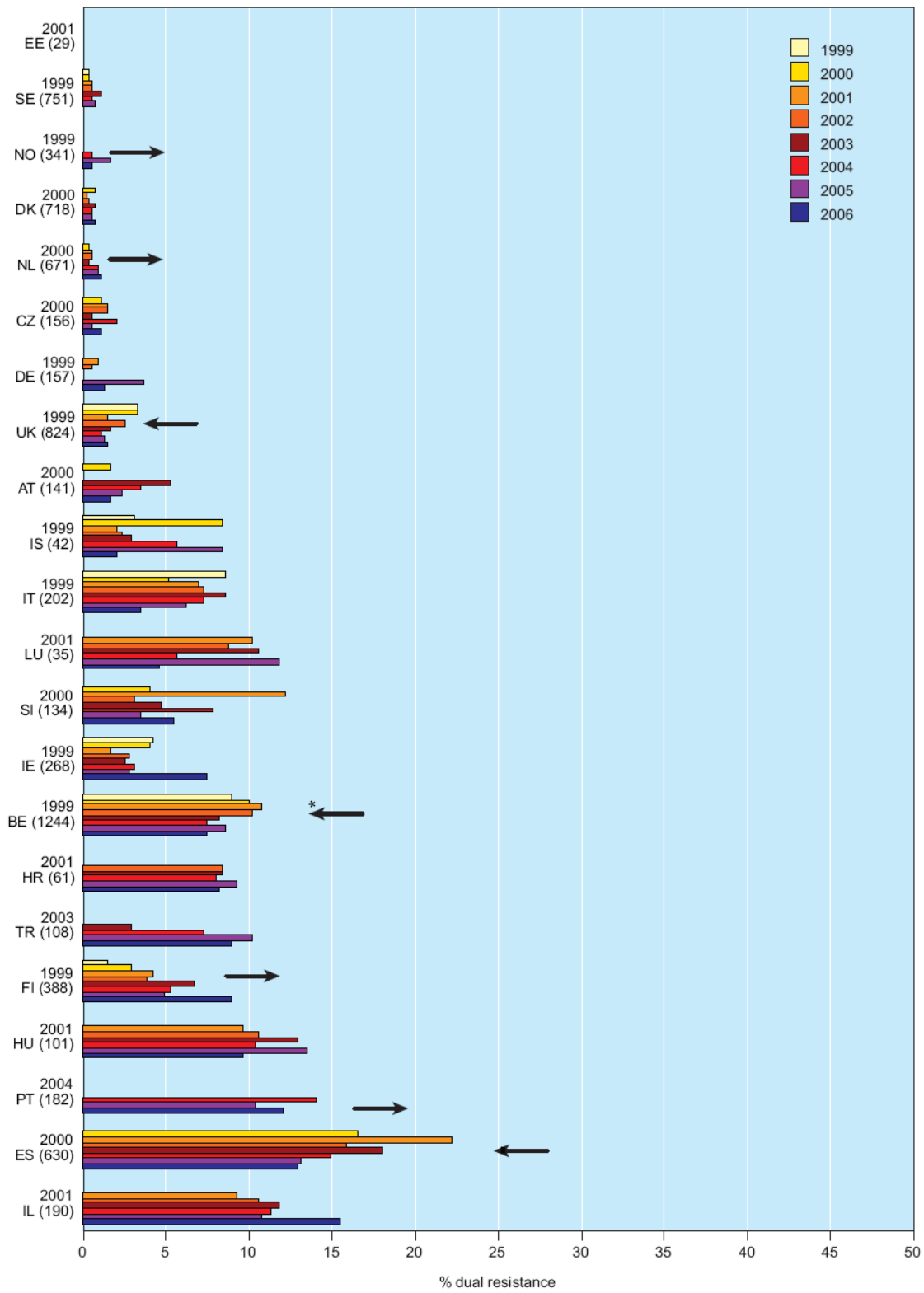


Abbildung 1: *S. pneumoniae*: Trends zu Zweifachresistenzen gegenüber Penicillin und Erythromycin in europäischen Ländern (EARSS Annual Report 2006) (8)

3 Material and Methodik

3.1 Labordiagnostik von *S. pneumoniae*

3.1.1 Identifikation von *S. pneumoniae*

Am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Graz erfolgt die Identifikation von *S. pneumoniae* routinemäßig über:

Wachstum auf verschiedenen Kulturplatten mit phänotypisch zuordenbaren Charakteristika (wie alpha- Hämolyse, zentrale Delle, Schleimkapselproduktion), daran angeschlossen der Nachweis der Optochin- Empfindlichkeit und/oder Nachweis der Gallelöslichkeit und/ oder Identifizierung mittels API-Identifizierungssystemen (bioMerieux®).

3.1.1.1 Optochin- Empfindlichkeit:

Der Optochin- Test ermöglicht eine Differenzierung zwischen *S. pneumoniae* und anderen alpha- hämolysierenden Streptokokken wie z. B. Streptokokken der Viridans- Gruppe. Im Testverfahren wird ein mit Optochin (Äthylhydrocuprein) imprägniertes Papierplättchen auf eine mit dem zu identifizierenden Erreger versehene Blutagar- Platte aufgelegt. Nach einer Bebrütung der Platten in einer 5 prozentigen CO₂- Atmosphäre bei 35° - 37° Grad Celsius kann das Ergebnis nach 18 bis 24 Stunden abgelesen werden: ein Hemmhof im Durchmesser von 15 mm und mehr bestätigt das Vorliegen von *S. pneumoniae*; liegt ein Hemmhof ≤ 13 mm vor, so spricht dies für das Vorhandensein anderer alpha- hämolysierender Streptokokken (13, 73).

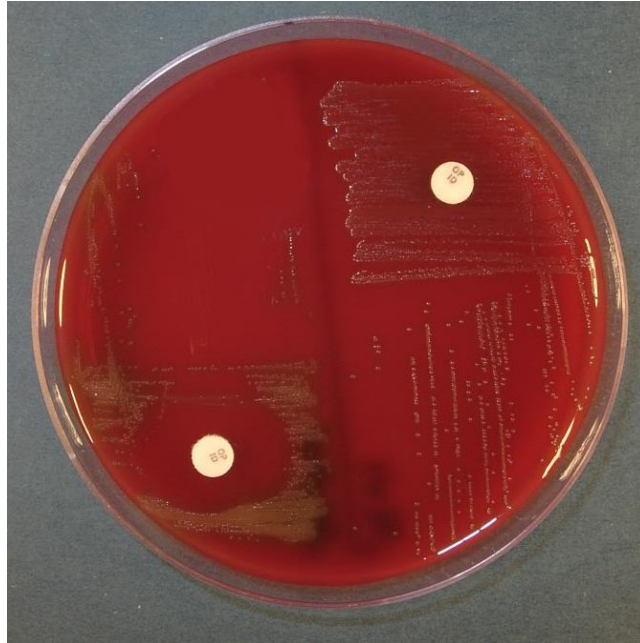


Abbildung 2: *S. pneumoniae*: Optochin Testplatte (Blutagarplatte), Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz 2008



Abbildung 3: *S. pneumoniae*: Optochin Testplatte (Blutagarplatte), Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz 2008

3.1.2 Resistenztestung

Die Resistenztestung von *S. pneumoniae* erfolgt gemäß der jeweils aktuellen Empfehlung des National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS) bzw. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (74). (Tab. 1)

Für Penicillin erfolgt dabei immer eine zusätzlich durchgeführte Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) mittels E- Test[®].

Ausgetestet wurden in allen 10 Jahren Penicillin, Cephalosporine, Tetrazyklin, Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone, sowie Makrolidantibiotika und Lincosamide.

Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter, Nearest Whole mm			Equivalent MIC Breakpoints (mg/L)	
		R	I	S	R	S
Penicillin	1 µg Oxacillin	-	-	≥ 20	-	≤ 0.06
Erythromycin	15 µg	≤ 15	16- 20	≥ 21	≥ 1	≤ 0.25
Azithromycin	15 µg	≤ 13	14- 17	≥ 18	≥ 2	≤ 0.5
Clarithromycin	15 µg	≤ 16	17- 20	≥ 21	≥ 1	≤ 0.25
Clindamycin	2 µg	≤ 15	16- 18	≥ 19	≥ 1	≤ 0.25
Tetracycline	30 µg	≤ 18	19- 22	≥ 23	≥ 8	≤ 2
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	1.25/ 23.75 µg	≤ 15	16-18	≥ 19	≥ 4/76	≤ 0,5/ 9,5

Tabelle 1: Richtlinien für die Austestung der Antibiotika- Empfindlichkeit bei *S. pneumoniae* gemäß CLSI Kriterien (Clinical and Laboratory Standards Institute)

3.2 Methodik

3.2.1 Retrospektive Analyse

Über den Zeitraum von 10 Jahren (1997- 2006) wurden die Daten sämtlicher Patienten/ Patientinnen mit Nachweis von *S. pneumoniae* ausgewertet, in Bezug auf Alter, Material und Resistenzverhalten der *S. pneumoniae*- Stämme.

Dabei wurden zuerst die Daten pro Jahr zusammengefasst, anschließend die Daten im 10 jährigen Verlauf verglichen und in der Diskussion mit den Daten aus international bekannten Pneumokokken- Studien in Bezug gesetzt.

Insgesamt wurden vom 1.1. 1997 bis 31.12. 2006 **1439** *S. pneumoniae*-Erstisolate am Institut für Hygiene Graz nachgewiesen.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtsumme von *S. pneumoniae* 1997-2006

Im Zeitraum 1.1.1997- 31.12.2006 wurden am Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz 1439 *S. pneumoniae*- Erstisolate aus Einsendungen, sowohl aus dem niedergelassenen, wie aus dem klinischen Bereich isoliert. Die Summe der *S. pneumoniae*- Stämme pro Jahr (Anzahl/ Jahr) waren dabei: 113/ 1997, 140/ 1998, 115/ 1999, 110/ 2000, 203/ 2001, 179/ 2002, 122/ 2003, 143/ 2004, 166/ 2005 und 148/ 2006. (Tab. 2, Abb. 4)

Jahr	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Pneumokokken Erstisolate	113	140	115	110	203	179	122	143	166	148

Tabelle 2: Anzahl der *S. pneumoniae*- Erstisolate pro Jahr, Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz

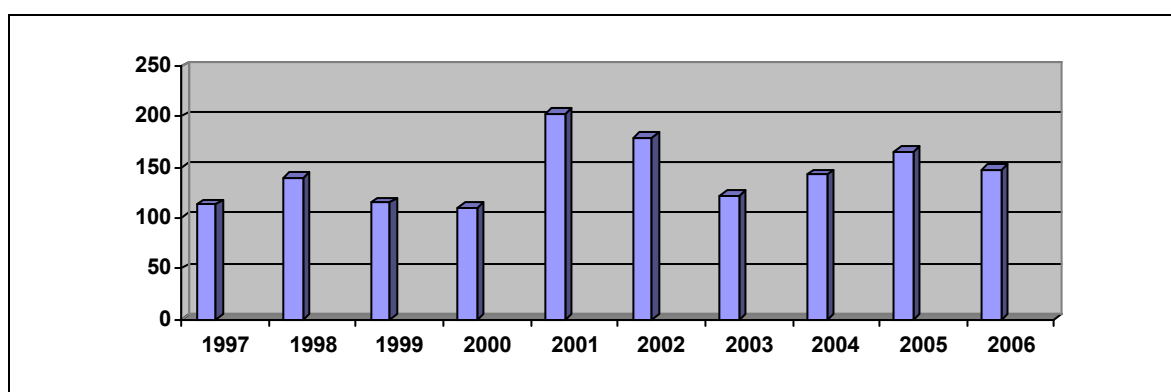


Abbildung 4: Anzahl der *S. pneumoniae*- Erstisolate pro Jahr, Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz

Die Summe der Pneumokokken- Isolate ist damit in Gesamtsumme pro Jahr zwar etwas angestiegen, da im selben Zeitraum aber auch das Probenvolumen am Institut für Hygiene gestiegen ist, kann die Nachweisrate im 10 jährigen Zeitraum aber als weitgehend konstant angesehen werden.

4.2 Demographische Daten

4.2.1 Verteilung *S. pneumoniae* in Bezug auf Einsender

Das Institut für Hygiene Graz betreut als mikrobiologisches Labor sowohl niedergelassene Ärzte und Ärztinnen, wie auch Krankenanstalten, mit sowohl ambulanten, wie auch stationären Patienten.

Bei der Aufschlüsselung der Zuweiser von Patienten mit positivem Pneumokokken- Nachweis erfolgte daher eine Unterteilung in:

1) Zuweisung aus dem niedergelassenen Bereich

(in erster Linie praktische Ärzte, Fachärzte für Hals-/ Nasen-/ Ohrenerkrankungen oder Fachärzte/-ärztinnen für Kinderheilkunde),

2) Zuweisung aus dem klinischen Bereich/ Zuweisung über Ambulanz

3) Zuweisung aus dem klinischen Bereich/ stationäre Patienten

Während im Jahr 1997 35 (31%) der Pneumokokken- Isolate aus dem niedergelassenen Bereich stammten und 78 (69%) der Pneumokokken- Isolate von Patienten aus dem klinischen Bereich (ambulant und stationär) isoliert werden konnten, kam es in den letzten Jahren zu einer stetigen Zunahme von Pneumokokken- Nachweisen aus dem niedergelassenen Bereich.

Diese Entwicklung stellt sich folgendermaßen dar: Von 1997 bis zum Jahr 2000 stammte die Mehrzahl der am Institut für Hygiene nachgewiesenen Pneumokokken- Erstisolate in Hinsicht auf Einsender vor allem aus dem klinischen Bereich. Ab dem Jahr 2001 kam es dann aber zu einer stetigen Zunahme der Pneumokokken- Nachweise bei Patienten aus dem niedergelassenen Bereich und zu einer Abnahme der Pneumokokken- Isolate aus dem klinischen Bereich, wobei hier besonders deutlich ein Rückgang der Pneumokokken- Isolate aus den Ambulanzen zu verzeichnen war (<10%). (Tab. 3, Abb. 5)

Anzahl <i>S.pneumoniae</i> / Jahr	Nieder- gelassener Bereich/	%	Klinischer Bereich/		Klinischer Bereich/	
			Ambulanzen	%	Stationär	%
1997 (n= 113)	35	31.0	30	26.5	48	42.5
1998 (n= 140)	55	39.3	40	28.6	45	32.1
1999 (n= 115)	47	40,9	29	25,2	39	33,9
2000 (n= 110)	42	38,2	21	19,1	47	42,7
2001 (n= 203)	127	62,6	58	28,5	18	8,9
2002 (n= 179)	125	69,8	16	8,9	38	21,3
2003 (n= 122)	97	79,5	4	3,3	21	17,2
2004 (n= 143)	102	71,3	10	7	31	21,7
2005 (n= 166)	123	74,1	12	7,2	31	18,7
2006 (n= 148)	102	68,9	7	4,7	39	26,4

Tabelle 3: *S. pneumoniae*- Isolate/ Jahr, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen (ambulant/ stationären) Bereich

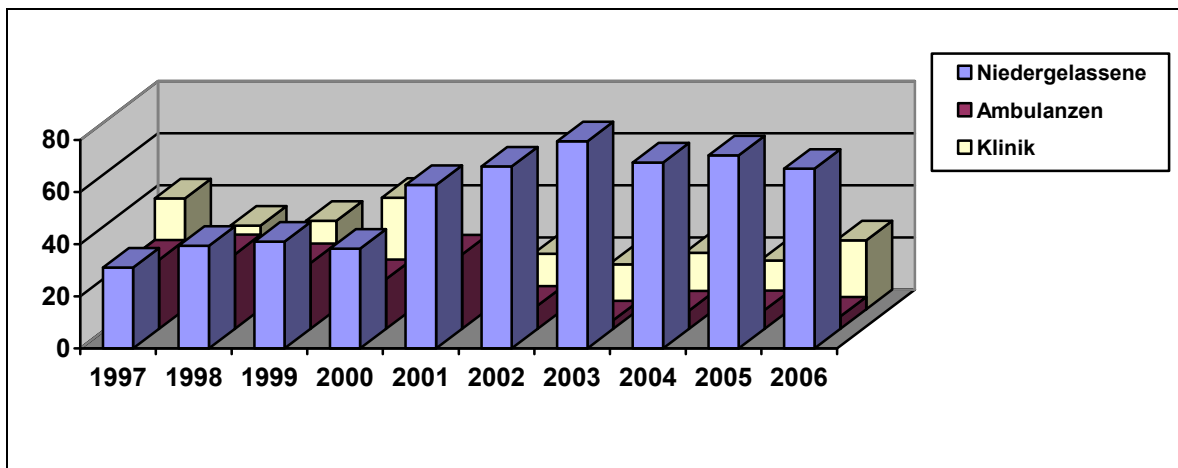


Abbildung 5: *S. pneumoniae*- Isolate/ Jahr in Prozent, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen (ambulant/ stationären) Bereich

In Abb. 6 werden Einsendungen aus dem gesamten klinischen Bereich (Ambulanzen und stationärer Bereich zusammengefasst) und den Einsendungen aus dem Bereich der niedergelassenen Ärzte und Ärztinnen gegenübergestellt.

Es zeigt sich hier sehr deutlich, dass in den Jahren von 1997 bis 2000 die überwiegende Anzahl aller pro Jahr gesammelten Pneumokokken- Isolate aus dem klinischen Bereich kam. Ab dem Jahr 2001 halbierte sich der Anteil der aus dem klinischen Bereich kommenden Pneumokokken- Isolate. Seit etwa 5 Jahren findet sich der Großteil der pro Jahr am Institut für Hygiene nachgewiesenen Pneumokokken- Isolate annähernd konstant im niedergelassenen Bereich.

Anzahl S. pneumoniae/ Jahr	Niedergelassener Bereich	%	Klinischer Bereich	%
1997 (n= 113)	35	31,0	78	69,0
1998 (n= 140)	55	39,3	85	60,7
1999 (n= 115)	47	40,9	68	59,1
2000 (n= 110)	42	38,2	68	61,8
2001 (n= 203)	127	62,6	76	37,4
2002 (n= 179)	125	69,8	54	30,2
2003 (n= 122)	97	79,5	25	20,5
2004 (n= 143)	102	71,3	41	28,7
2005 (n= 166)	123	74,1	43	25,9
2006 (n= 148)	102	68,9	46	31,1

Tabelle 4: *S. pneumoniae*- Isolate/ Jahr, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich (Ambulanzen und Stationen zusammengefasst)

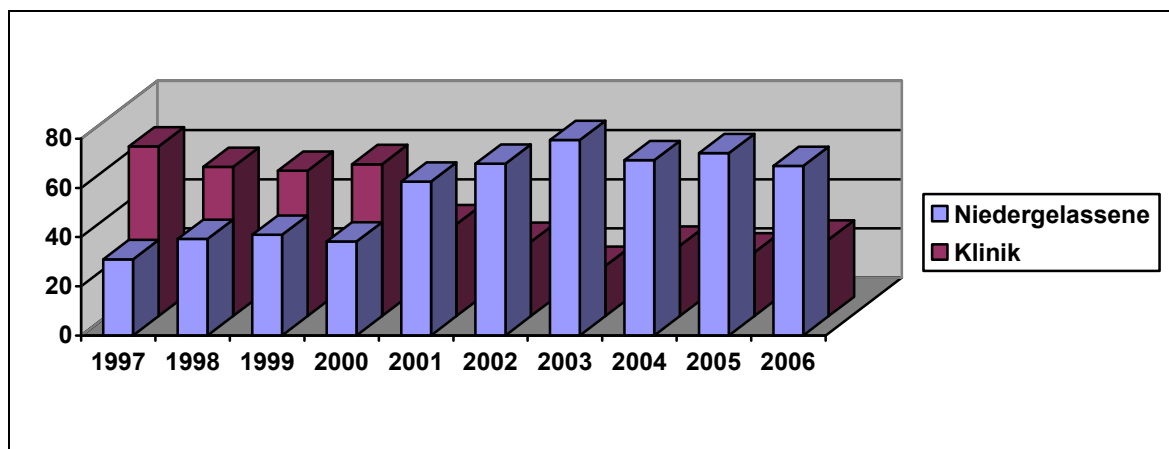


Abbildung 6: *S. pneumoniae*- Isolate/ Jahr in Prozent, in Bezug auf die Zuweiser: Unterteilung in Zuweisungen aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich (Ambulanzen und Stationen zusammengefasst)

4.2.2 Verteilung der *S. pneumoniae*- Stämme in Bezug auf Alter

Betroffen von Infektionen durch Pneumokokken sind bekanntermaßen vor allem Kinder, wobei hier vor allem Säuglinge und Kleinkinder, bis etwa zum 10. Lebensjahr, betroffen sind (18). Einen 2. Erkrankungsgipfel gibt es laut Literatur ab etwa dem 60. Lebensjahr (5, 75).

Bei der Aufschlüsselung der Altersgruppen der betroffenen Patienten am Institut für Hygiene Graz erfolgte daher im Folgenden eine Unterteilung in:

- 1) Alter <1 bis 10 Jahre (mit genauer Aufteilung in die einzelnen Lebensjahre) und
- 2) in eine Einteilung in die Altersgruppen 10-19 Jahre, 20- 29 Jahre, usw. (Tab. 5)

Alter	1997/	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Gesamt
<1	9 (8,0%)	6 (4,3%)	2 (1,7%)	2 (1,8%)	16 (7,9%)	11 (6,1%)	9 (7,4%)	9 (6,3%)	15 (9,1%)	19 (12,8%)	98 (6,8%)
1	5 (4,4%)	12 (8,6%)	16 (13,9%)	11 (10,0%)	11 (5,4%)	7 (3,9%)	10 (8,2%)	5 (3,5%)	7 (4,2%)	7 (4,7%)	91 (6,3%)
2	3 (2,6%)	5 (3,6%)	6 (5,2%)	7 (6,4%)	14 (6,9%)	6 (3,4%)	1 (0,8%)	5 (3,5%)	9 (5,4%)	5 (3,4%)	61 (4,2%)
3	3 (2,6%)	2 (1,4%)	1 (0,9%)	5 (4,5%)	6 (3,0%)	9 (5,0%)	8 (6,6%)	5 (3,5%)	10 (6,0%)	5 (3,4%)	54 (3,8%)
4	4 (3,5%)	2 (1,4%)	3 (2,6%)	5 (4,5%)	7 (3,4%)	10 (5,6%)	2 (1,6%)	11 (7,7%)	14 (8,4%)	10 (6,8%)	68 (4,7%)
5	2 (1,8%)	4 (2,9%)	4 (3,5%)	5 (4,5%)	14 (6,9%)	20 (11,2%)	9 (7,4%)	8 (5,6%)	10 (6,0%)	11 (7,4%)	87 (6,1%)
6	1 (0,9%)	5 (3,6%)	3 (2,6%)	4 (3,6%)	14 (6,9%)	9 (5,0%)	9 (7,4%)	8 (5,6%)	9 (5,4%)	8 (5,4%)	70 (4,9%)
7	2 (1,8%)	6 (4,3%)	2 (1,7%)	6 (5,5%)	9 (4,4%)	5 (2,8%)	5 (4,1%)	8 (5,6%)	8 (4,8%)	8 (5,4%)	59 (4,1%)
8	0 (0,0%)	6 (4,3%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	8 (3,9%)	5 (2,8%)	3 (2,5%)	2 (1,4%)	1 (0,6%)	2 (1,4%)	28 (1,9%)
9	2 (1,8%)	7 (5,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4 (2,0%)	4 (2,2%)	6 (4,9%)	5 (3,5%)	5 (3,0%)	4 (2,7%)	38 (2,6%)
10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)	1 (0,9%)	5 (2,5%)	6 (3,4%)	2 (1,6%)	4 (2,8%)	7 (4,2%)	2 (1,4%)	29 (2,0%)
11- 19	6 (5,3%)	6 (4,3%)	5 (4,4%)	4 (3,6%)	13 (6,4%)	12 (6,7%)	8 (6,6%)	11 (7,7%)	11 (6,7%)	13 (8,9%)	89 (6,2%)
20- 29	9 (8,0%)	8 (5,7%)	6 (5,2%)	4 (3,6%)	10 (4,9%)	11 (6,1%)	10 (8,2%)	5 (3,5%)	3 (1,8%)	4 (2,7%)	70 (4,9%)
30- 39	9 (8,0%)	16 (11,4%)	12 (10,4%)	10 (9,1%)	18 (8,9%)	18 (10,0%)	10 (8,2%)	16 (11,2%)	11 (6,7%)	11 (7,4%)	131 (9,1%)
40- 49	10 (8,8%)	7 (5,0%)	10 (8,7%)	11 (10,0%)	13 (6,4%)	16 (8,9%)	3 (2,5%)	9 (6,3%)	11 (6,7%)	9 (6,0%)	99 (6,9%)
50- 59	16 (14,2%)	15 (10,7%)	15 (13,1%)	14 (12,7%)	9 (4,4%)	13 (7,3%)	7 (5,7%)	10 (6,9%)	13 (7,8%)	11 (7,4%)	123 (8,5%)
60- 69	14 (12,4%)	16 (11,4%)	9 (7,8%)	8 (7,4%)	13 (6,4%)	5 (2,8%)	7 (5,7%)	13 (9,1%)	8 (4,8%)	9 (6,0%)	102 (7,1%)
70- 79	14 (12,4%)	13 (9,2%)	12 (10,4%)	8 (7,4%)	15 (7,4%)	6 (3,4%)	9 (7,4%)	8 (5,6%)	10 (6,0%)	5 (3,4%)	100 (7,0%)
80- 89	3 (2,6%)	4 (2,9%)	5 (4,4%)	4 (3,6%)	4 (2,0%)	6 (3,4%)	4 (3,2%)	1 (0,7%)	4 (2,4%)	3 (2,0%)	38 (2,6%)
90- 99	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,4%)	4 (0,3%)

Tabelle 5: Altersverteilung der *S. pneumoniae*- Isolate (1997 bis 2006)

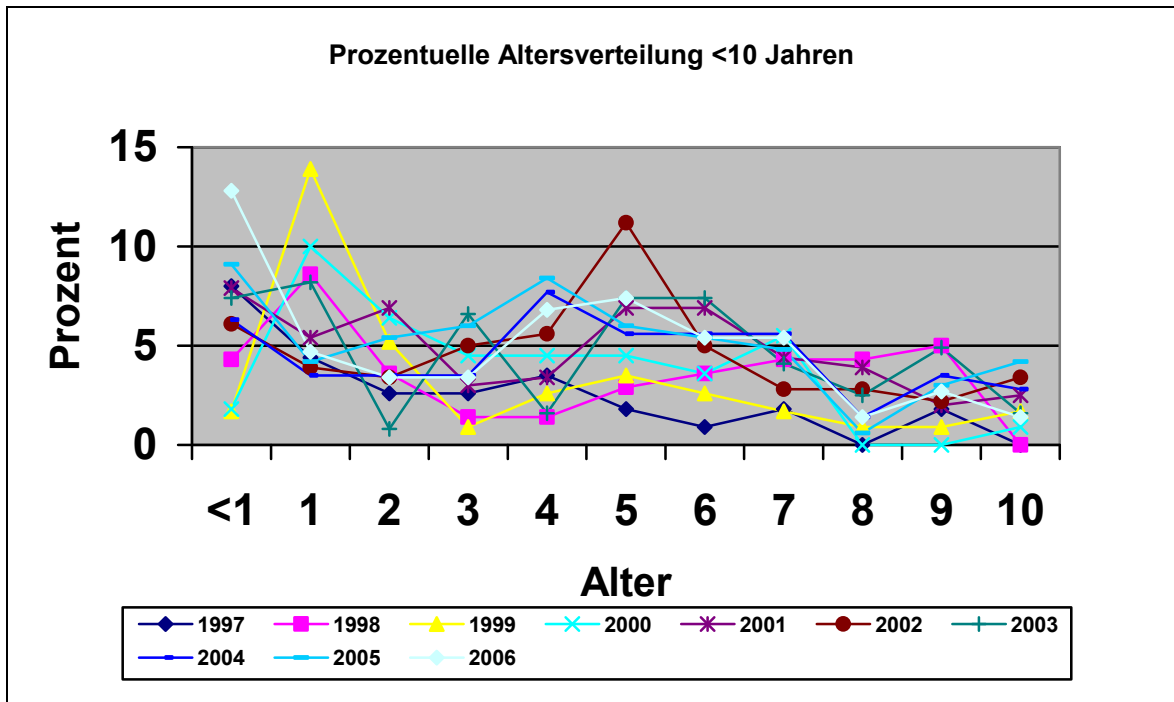


Abbildung 7: *S. pneumoniae*: Prozentuelle Altersverteilung bis zum 10. Lebensjahr (1997 bis 2006)

Bei der Aufschlüsselung nach Alter der Patienten mit positivem Pneumokokken-Nachweis gibt es in der Patientengruppe der <1a bis 10 Jahre zwei Spitzen, so findet sich ein Gipfel bei <1 - 1. Lebensjahr und ein 2. Gipfel bei etwa 5- 6 Jahren. (Abb. 7)

Bei Kindern <1 bis zum 1. Lebensjahr konnten im Zeitraum von 1997 bis 2006 189 (13.1%) von den insgesamt 1439 gesammelten Pneumokokken- Isolaten nachgewiesen werden.

Bei den 2 bis 4 Jährigen fanden sich niedrigere Nachweisraten mit 61 (4,2%) Isolaten, 54 (3,8%) Isolate bzw. 68 (4,7%) aller Pneumokokken- Isolate.

Ein zweiter Gipfel bei jungen Patienten mit Nachweis von Pneumokokken liegt dann wieder zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr und macht insgesamt 157 Isolate (11%) aus.

Schließlich reduziert sich die Nachweisrate von Pneumokokken vom 7. Lebensjahr mit 59 (4,1%) Isolaten bis auf 28 (1,9%), 38 (2,6%) bzw. 29 (2,0%) bei den 8 bis 10 Jährigen.

Zusammengefasst wurden bei der Patientengruppe der unter 10 Jährigen im Zeitraum von 1997 bis 2006 von den insgesamt 1439 gesammelten Pneumokokken- Isolaten 683 (47,4%) Isolate nachgewiesen.

Geht man in der Aufschlüsselung der Pneumokokken- Nachweise in Bezug auf die Altersverteilung weiter, so findet man in der Gruppe 11- 19 Jahre 89 (6.2%) Isolate, 20- 29 Jahre 70 (4,9%) Isolate, 30- 39 Jahre 131 (9,1%) Isolate, 40- 49 Jahre 99 (6,9%) Isolate, 50- 59 Jahre 123 (8,5%) Isolate, 60- 69 Jahre 102 (7,1%) Isolate, 70- 79 100 (7,0%) Isolate, 80- 89 Jahre 38 (2,6%) Isolate und in der Gruppe 90- 99 Jahre 4 (0,3%) Isolate. (Abb. 8)

Einen Gipfel bei Pneumokokken- Nachweisen im höheren Alter, wie bei Pneumokokken- Infektionen sonst beobachtet, findet sich im Patientengut des Hygiene Institutes Graz nicht.

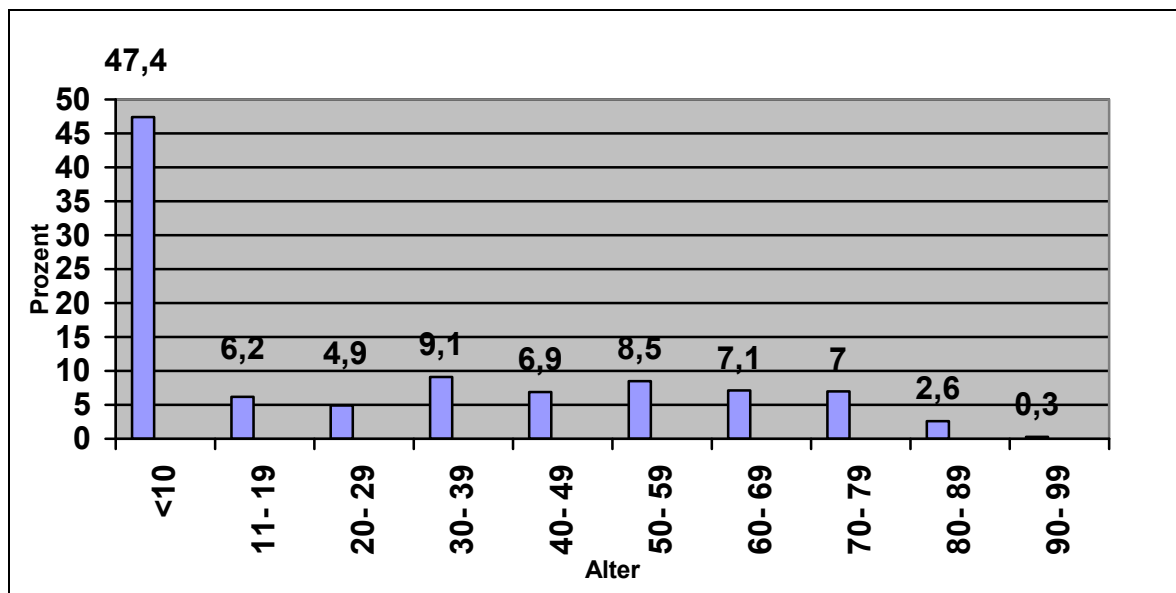


Abbildung 8: Altersverteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Prozent (1997 bis 2006)

4.2.3 Verteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Bezug auf Materialien

Bei der Zuteilung zu den einzelnen Materialien, aus denen Pneumokokken nachgewiesen werden konnten, erfolgte eine Unterteilung in:

- 1) Materialien aus dem oberen Respirationstrakt (= Nase, Rachen, Ohr, Rachensekret) und
- 2) Materialien aus dem unteren Respirationstrakt (Trachealsekret, Bronchoalveoläre Lavage, BAL), sowie
- 3) andere Materialien (z. B. Wunden)

Jahr	Oberer Respirationstrakt (=ORT)	%	Unterer Respirationstrakt (=URT)	%	Andere	%
1997	86	76,1	16	14,2	11	9,7
1998	69	49,3	57	40,7	14	10
1999	73	63,4	34	29,6	8	7,0
2000	72	65,4	29	26,4	9	8,2
2001	176	86,7	19	9,4	8	3,9
2002	156	87,2	14	7,8	9	5,0
2003	107	87,7	7	5,7	8	6,6
2004	125	87,4	11	7,7	7	4,9
2005	141	85,0	14	8,4	11	6,6
2006	122	82,4	15	10,1	11	7,5

Tabelle 6: Verteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Bezug auf eingesandte Materialien

Die überwiegende Anzahl der Materialien mit positivem Pneumokokken- Nachweis stammt aus Abstrichen oder Proben des oberen Respirationstrakts, mit 76,1% (1997) bis 87,7% (2003) aus diesem Bereich. (Abb. 9)

Sehr viel seltener konnte *S. pneumoniae* aus dem Bereich des unteren Respirationstrakts (z. B. Bronchoalveoläre Lavagen) nachgewiesen werden. Nur in den Jahren 1998 bis 2000 stammten über 25% der Proben aus diesem Bereich, mit einem Spitzenwert von 40,7% im Jahre 1998.

In den übrigen sieben Jahren war die Pneumokokken- Nachweisrate aus dem unteren Respirationstrakt jeweils unter 15%. (Tab. 6)

Pneumokokken aus anderen Materialien wie z.B. aus Wunden, findet sich in nur maximal 10% bei den Pneumokokken- Nachweisen.

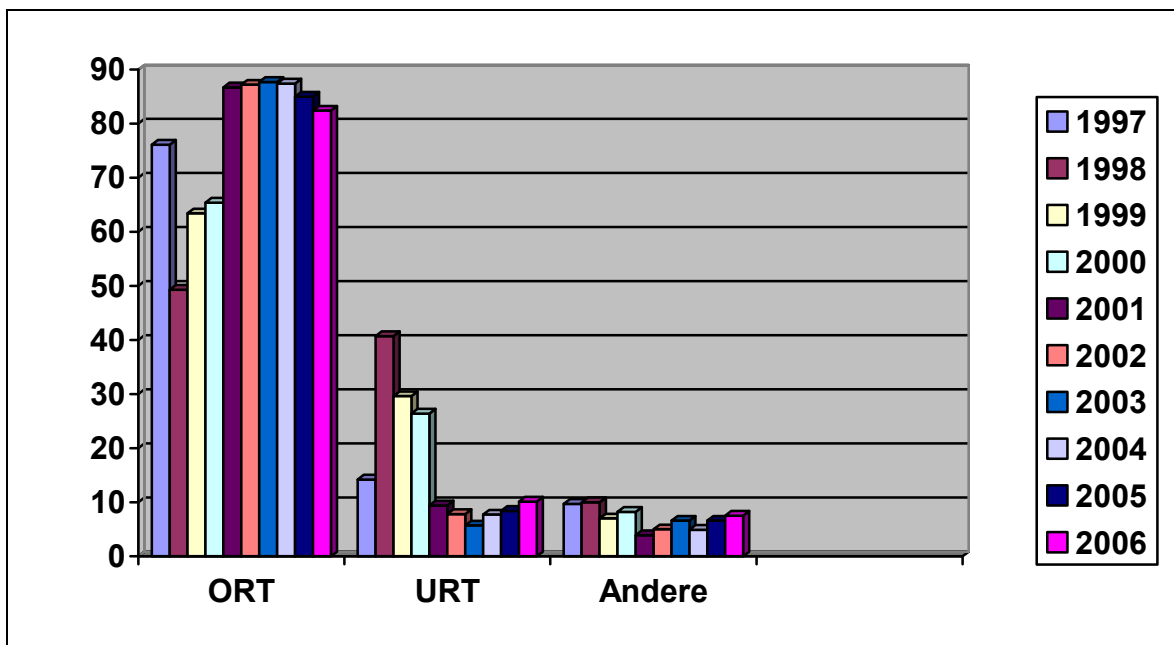


Abbildung 9: Prozentuelle Verteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Bezug auf eingesandte Materialien (ORT: Oberer Respirationstrakt; URT: Unterer Respirationstrakt)

4.2.4 Verteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Bezug auf Geschlecht

Geschlecht	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
männlich	70 (61,9%)	80 (57,1%)	55 (47,8%)	55 (50,0%)	101 (49,8%)	96 (53,6%)	70 (57,4%)	73 (51,0%)	83 (50,0%)	78 (52,7%)
weiblich	43 (38,1%)	60 (42,9%)	60 (52,2%)	55 (50,0%)	102 (50,2%)	83 (46,4%)	52 (42,6%)	70 (49,0%)	83 (50,0%)	70 (47,3%)

Tabelle 7: Verteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Bezug auf das Geschlecht

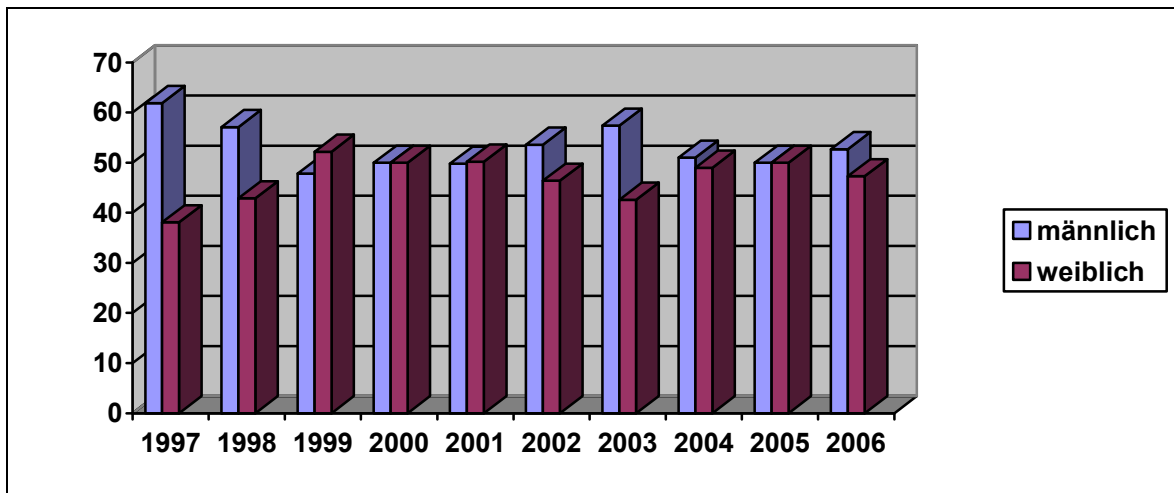


Abbildung 10: Prozentuelle Verteilung der *S. pneumoniae*- Isolate in Bezug auf das Geschlecht

Bei der Aufschlüsselung der Verteilung auf das Geschlecht der betroffenen Patienten gibt es einen leichten Trend zum männlichen Geschlecht.

Nur in den Jahren 1999 und 2001 waren mehr Frauen (52,2% bzw. 50,2%) als Männer (47,8% bzw. 49,8%) betroffen, in den Jahren 2000 und 2005 zeigt sich eine gleiche Verteilung auf Männer und Frauen, in allen anderen Jahren findet sich aber ein leichter Überhang bei den Nachweisen von Pneumokokken bei Männern. Im Jahr 1997 entfielen 61,9% der positiven Pneumokokken- Nachweise auf Männer und nur 38,1% auf Frauen, 1998 waren es 57,1% bei Männern und 42,9% bei Frauen, im Jahr 2002 53,6% bei Männern und 46,4% bei Frauen, 2003 57,4% bei Männern und 42,6% bei Frauen, 2004 51,0% bei Männern und 49,0% bei Frauen und im Jahr 2006 fanden sich 52,7% der Nachweise bei Männern und 47,3% bei Frauen. (Tab. 7, Abb. 10)

4.3 Resistenzverhalten von *S. pneumoniae*

4.3.1 Resistenz gegen Penicillin

Verteilung der MHK- Werte von Penicillin

Penicillin wird seit Anbeginn der Antibiotikaära als Therapie der 1. Wahl bei Infektionen mit *S. pneumoniae* angesehen (9). Im Zeitraum von 10 Jahren fanden sich am Institut für Hygiene Graz nur vereinzelt Stämme mit einer herabgesetzten (intermediären) oder kompletten Resistenz gegen Penicillin. Als Richtwert für die Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* gegen Penicillin wurden dabei die jeweils aktuellen Empfehlungen des National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS) bzw. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) herangezogen (74).

Pneumokken- Stämme mit MHK- Werten (Minimale Hemmkonzentration) von $\leq 0,064$ mg/L werden als sensibel, solche mit MHK- Werten zwischen 0,125 mg/L und 1,0 mg/L als intermediär und Stämme mit MHK- Werten $\geq 2,0$ mg/L werden als resistent definiert. (Tab. 8)

MHK	Equivalent MHK Breakpoints mg/L)		
	S	I	R
Penicillin	$\leq 0,064$	0,125- 1	$\geq 2,0$

Tabelle 8: Breakpoints für Penicillin gemäß CLSI 2005, Clinical and Laboratory Standards Institute

Pneumokokken- Stämme 1997- 2006

Anzahl der Stämme/ Jahr	Verteilung der MHK Werte (absolute Zahlen)									
	S	S	S	S	I	I	I	I	R	R
MHK (mg/L)	< 0,016	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1,00	2,00	4,00
113 Pneumokokkenisolate/ 1997	98	5	5	2	-	3	-	-	-	-
140 Pneumokokkenisolate/ 1998	117	13	8	1	-	1	-	-	-	-
115 Pneumokokkenisolate/ 1999	72	36	2	1	2	-	1	-	1	-
110 Pneumokokkenisolate/ 2000	97	2	5	2	-	4	-	-	-	-
203 Pneumokokkenisolate/ 2001	178	19	2	3	1	-	-	-	-	-
179 Pneumokokkenisolate/ 2002	137	32	5	1	2	-	2	-	-	-
122 Pneumokokkenisolate/ 2003	106	9	1	1	3	2	-	-	-	-
143 Pneumokokkenisolate/ 2004	97	28	5	3	2	4	1	1	2	-
166 Pneumokokkenisolate/ 2005	118	30	9	4	3	-	-	1	-	1
148 Pneumokokkenisolate/ 2006	98	32	10	2	3	3	-	-	-	-

Tabelle 9: *S. pneumoniae*: Verteilung der MHK- Werte von Penicillin im Zeitraum 1997 bis 2006
(MHK: Minimale Hemmkonzentration; S: sensibel; I: intermediär; R: resistent)

Anzahl der Stämme/ Jahr	Verteilung der MHK Werte in %									
	S	S	S	S	I	I	I	I	R	R
MHK (mg/L)	< 0,016	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1,00	2,00	4,00
113 Pneumokokkenisolate/ 1997	86,7	4,4	4,4	1,8	-	2,7	-	-	-	-
140 Pneumokokkenisolate/ 1998	83,6	9,3	5,7	0,7	-	0,7	-	-	-	-
115 Pneumokokkenisolate/ 1999	62,6	31,3	1,7	0,9	1,7	-	0,9	-	0,9	-
110 Pneumokokkenisolate/ 2000	88,2	1,8	4,6	1,8	-	3,6	-	-	-	-
203 Pneumokokkenisolate/ 2001	87,7	9,4	0,9	1,5	0,5	-	-	-	-	-
179 Pneumokokkenisolate/ 2002	76,5	17,9	2,8	0,6	1,1	-	1,1	-	-	-
122 Pneumokokkenisolate/ 2003	86,9	7,4	0,8	0,8	2,5	1,6	-	-	-	-
143 Pneumokokkenisolate/ 2004	67,8	19,6	3,5	2,1	1,4	2,8	0,7	0,7	1,4	-
166 Pneumokokkenisolate/ 2005	71,1	18,1	5,4	2,4	1,8	-	-	0,6	-	0,6
148 Pneumokokkenisolate/ 2006	66,2	21,6	6,8	1,4	2,0	2,0	-	-	-	-

Tabelle 10: *S. pneumoniae*: Prozentuelle Verteilung der MHK- Werte von Penicillin im Zeitraum 1997 bis 2006 (MHK: Minimale Hemmkonzentration; S: sensibel; I: intermediär; R: resistent)

Im Jahr 1997 gab es 3 (2,7%) Pneumokokken- Stämme mit einer verminderten Penicillin- Empfindlichkeit von 0,25 mg/L, im Jahr 1998 war nur 1 (0,7%) Pneumokokken- Stamm mit herabgesetzter Penicillin- Empfindlichkeit von 0,25 mg/L zu detektieren, 1999 gab es 3 Stämme mit intermediärer Penicillin- Resistenz, 2 (1,7%) Stämme davon mit einer MHK (Minimale Hemmkonzentration) von je 0,125 mg/L und 1 (0,9%) Pneumokokken- Stamm mit einer MHK von 0,5 mg/L. Zusätzlich war 1999 1 (0,9%) Pneumokokken- Stamm mit einer MHK von 2,0 mg/L resistent gegenüber Penicillin. Im Jahr 2000 gab es 4 (3,6%) Pneumokokken- Stämme mit einer verminderten Penicillin- Empfindlichkeit von 0,25 mg/L, 2001 gab es 1 (0,5%) Stamm mit einer erhöhten MHK von 0,125 mg/L, 2002 gab es 2 (1,1%) Stämme mit verminderter Penicillin- Empfindlichkeit von 0,125 mg/L und 2 (1,1%) Stämme mit herabgesetzter Empfindlichkeit von 0,5 mg/L. Im Jahr 2003 waren 3 (2,5%) Pneumokokken- Isolate mit einem erhöhten MHK- Wert von 0,125 mg/L und 2 (1,6) Isolate mit einer MHK von 0,25 mg/L zu verzeichnen, 2004 2 (1,4%) Stämme mit verminderter Penicillin- Empfindlichkeit von 0,125 mg/L, 4 (2,8%) mit einer MHK von 0,25 mg/L und jeweils 1 (je 0,7%) Isolat mit MHK- Werten von 0,5 mg/L und 1,0 mg/L. Zusätzlich gab es im Jahr 2004 einen penicillinresistenten Pneumokokken- Stamm mit einer MHK von 2,0 mg/L. 2005 zeigten sich 3 (1,8%) Isolate mit einer MHK von 0,125 mg/L, 1 (0,6%) Isolat mit einem MHK- Wert von 1,0 mg/L sowie ein resistenter Stamm mit dem MHK- Wert von 4,0 mg/L. Im Jahr 2006 gab es jeweils 3 (je 2,0%) Isolate mit herabgesetzter Penicillin- Empfindlichkeit und MHK- Werten von 0,125 mg/L bzw. 0,25 mg/L. (Tab. 9 und 10)

Zusammenfassend finden in 10 Jahren Resistenztestung von *S. pneumoniae* (Gesamtsumme 1439 Pneumokokken- Isolate) gegen Penicillin 39 (2,7%) Isolate mit einer verminderten Empfindlichkeit gegen Penicillin (MHK 0,125 mg/L bis 1,0 mg/L) und 4 (0,3%) Isolate mit einer kompletten Resistenz (MHK \geq 2 mg/L). Zählt man jene Pneumokokken- Isolate mit einer verminderten Empfindlichkeit und jene mit einer kompletten Resistenz gegen Penicillin zusammen findet sich eine Resistenzrate von 3,0% (43 Isolate).

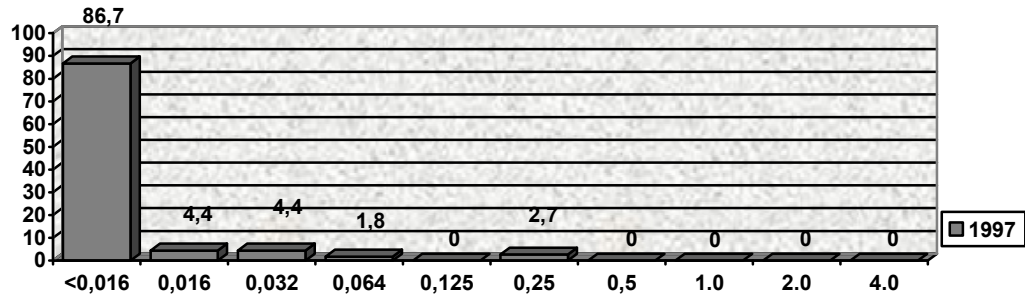


Abbildung 11: MHK- Verteilung von Penicillin 1997 (in Prozent)

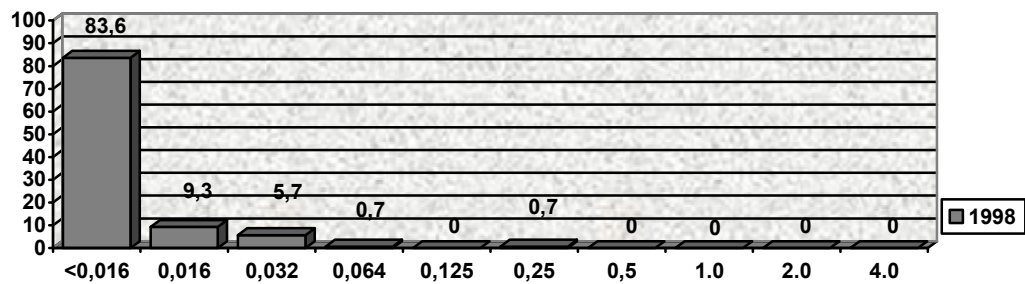


Abbildung 12: MHK- Verteilung von Penicillin 1998 (in Prozent)

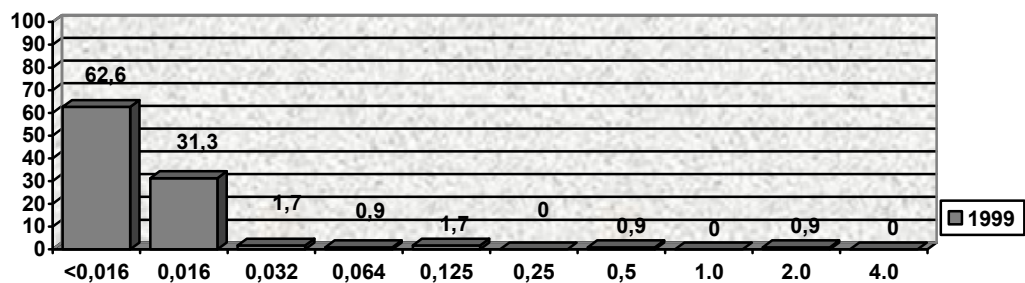


Abbildung 13: MHK- Verteilung von Penicillin 1999 (in Prozent)

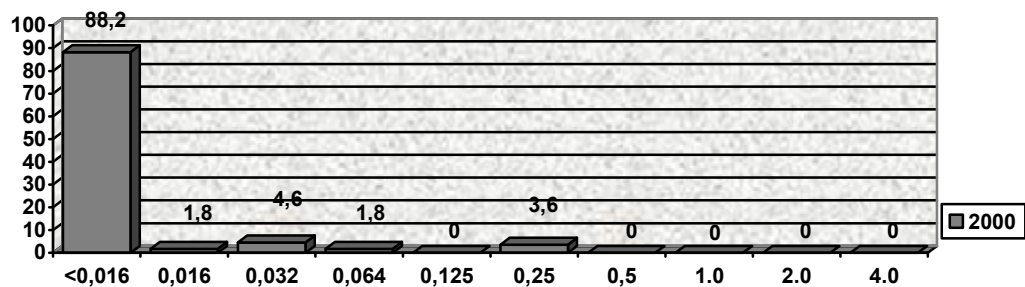


Abbildung 14: MHK- Verteilung von Penicillin 2000 (in Prozent)

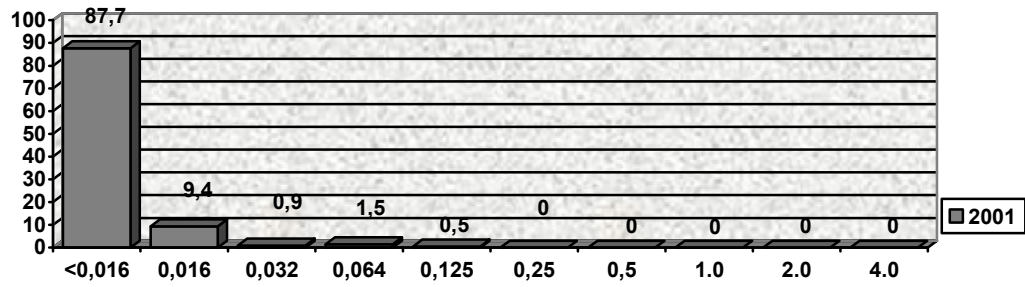


Abbildung 15: MHK- Verteilung von Penicillin 2001 (in Prozent)

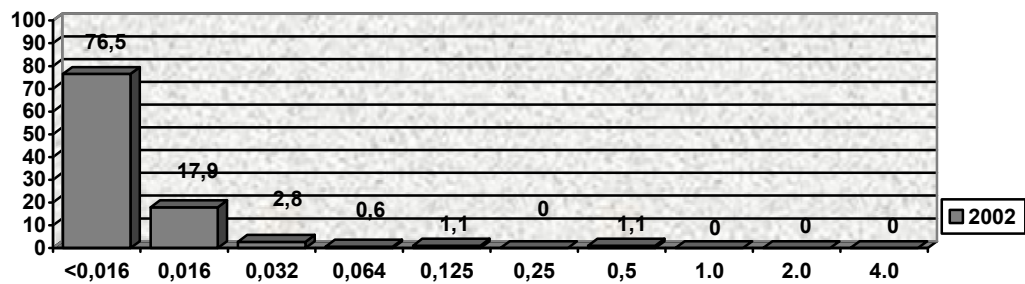


Abbildung 16: MHK- Verteilung von Penicillin 2002 (in Prozent)

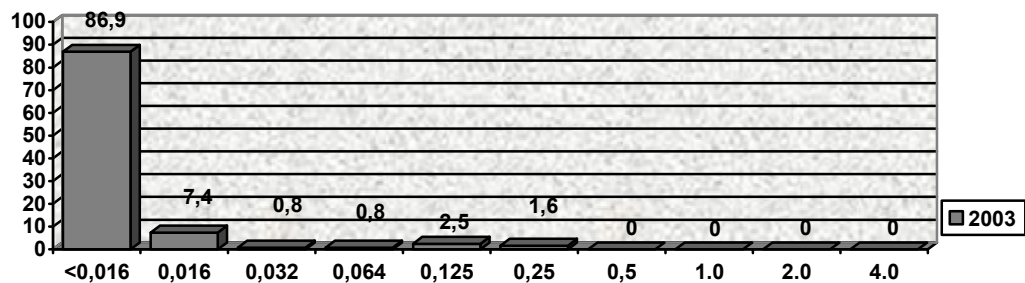


Abbildung 17: MHK- Verteilung von Penicillin 2003 (in Prozent)

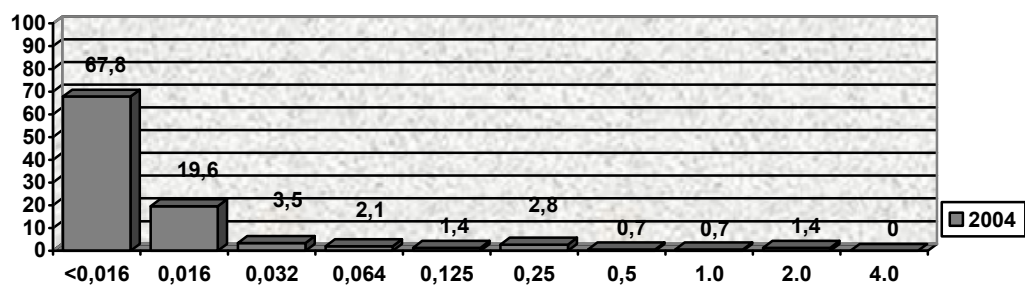


Abbildung 18: MHK- Verteilung von Penicillin 2004 (in Prozent)

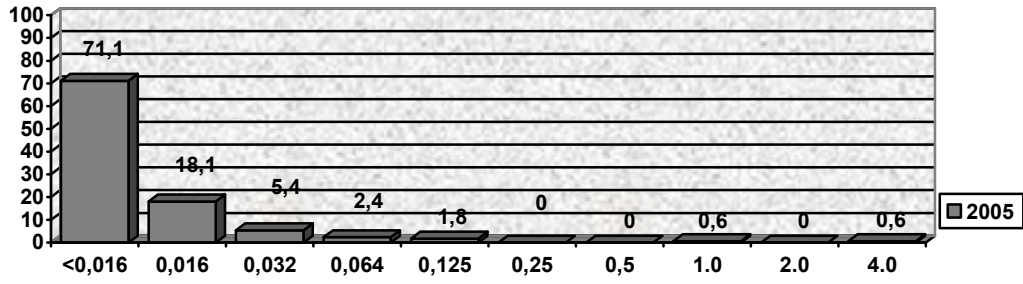


Abbildung 19: MHK- Verteilung von Penicillin 2005 (in Prozent)

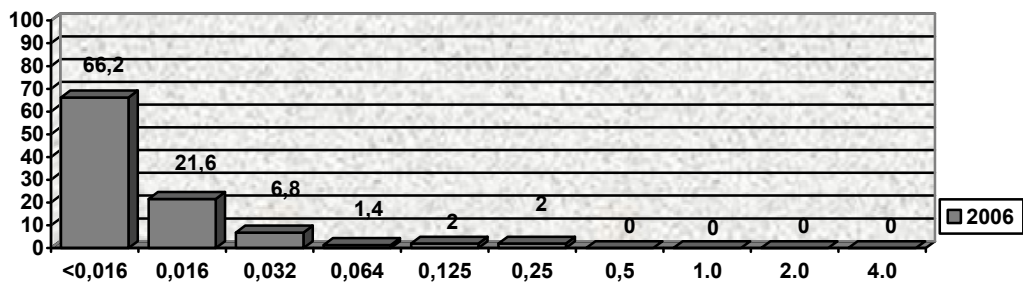


Abbildung 20: MHK- Verteilung von Penicillin 2006 (in Prozent)

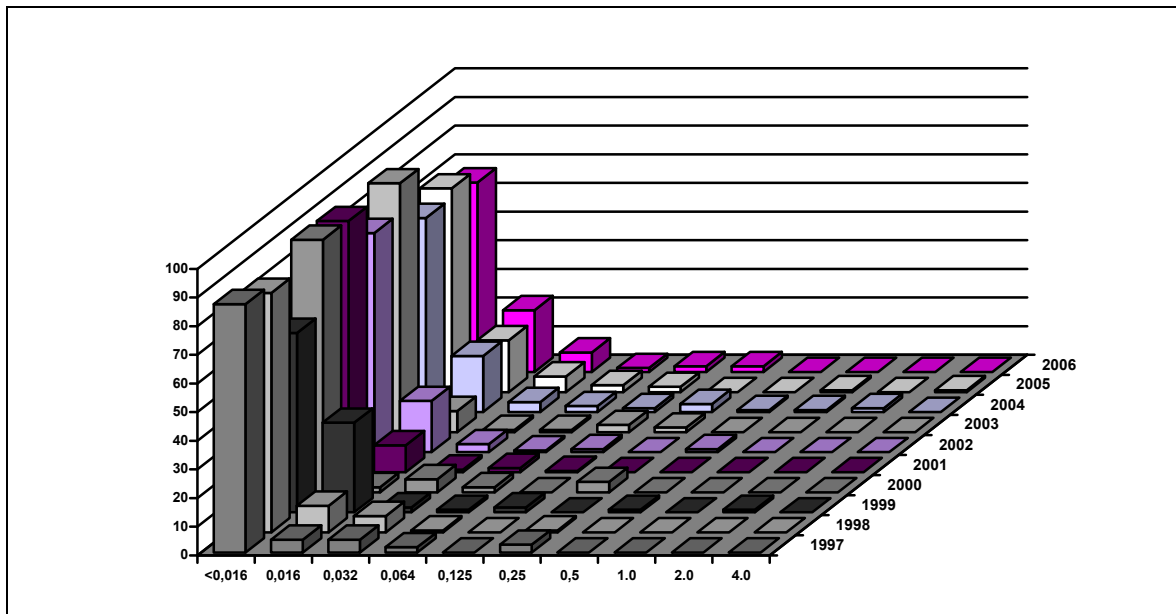


Abbildung 21: MHK- Verteilung von Penicillin in den Jahren 1997 bis 2006 (in Prozent)

4.3.2 Resistenzverhalten gegen Makrolidantibiotika bzw. Lincosamide

Ausgetestet wurden Makrolide, mit den Vertretern Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin und Josamycin. Von den Lincosamiden wurde Clindamycin ausgetestet. Folgende Resistenzsituation hat sich im Beobachtungszeitraum 1997- 2006 gezeigt:

Antibiotikaempfindlichkeit <i>S. pneumoniae</i> gegen Erythromycin und Clindamycin						
Jahr/ Stämme	Erythromycin			Clindamycin		
Anzahl S//I/R	S	I	R	S	I	R
1997 (113)	109	-	4	111	-	2
1998 (140)	137	2	1	140	-	-
1999 (115)	111	1	3	114	-	1
2000 (110)	104	-	6	108	-	2
2001 (203)	190	-	13	197	-	6
2002 (179)	162	1	16	169	-	10
2003 (122)	110	-	12	113	-	9
2004 (143)	117	1	25	134	-	9
2005 (166)	155	3	10	157	-	9
2006 (148)	130	1	17	140	-	8

Tabelle 11: Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* gegenüber Makroliden (Erythromycin) bzw. Lincosamiden (Clindamycin). (S: sensibel; I: intermediär; R: resistent)

Antibiotikaempfindlichkeit <i>S. pneumoniae</i> gegen Erythromycin und Clindamycin						
Jahr/ Stämme	Erythromycin			Clindamycin		
	%/ S/I/R	S	I	R	S	I
1997 (113)	96,5	-	3,5	98,2	-	1,8
1998 (140)	97,9	1,4	0,7	100	-	-
1999 (115)	96,5	0,9	2,6	99,1	-	0,9
2000 (110)	94,6	-	5,4	98,2	-	1,8
2001 (203)	93,6	-	6,4	97,1	-	2,9
2002 (179)	90,5	0,6	8,9	94,4	-	5,6
2003 (122)	89,4	-	10,6	92,6	-	7,4
2004 (143)	81,8	0,7	17,5	93,7	-	6,3
2005 (166)	92,2	1,8	6,0	94,6	-	5,4
2006 (148)	87,8	0,7	11,5	94,6	-	5,4

Tabelle 12: Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* gegenüber Makroliden (Erythromycin) bzw. Lincosamiden (Clindamycin) in Prozent (S: sensibel; I: intermediär; R: resistent)

Bei Erythromycin (zusammengefasst alle Pneumokokken- Isolate mit verminderter und kompletter Resistenz) fanden sich 1997 3,5%, 1998 2,1%, 1999 3,5%, 2000 5,4%, 2001 6,4%, 2002 9,5%, 2003 10,6%, 2004 18,2%, 2005 7,8% und 2006 12,2% resistente Stämme. Die Resistenzsituation bei Clindamycin stellt sich folgendermaßen dar: 1997 1,8% resistente Isolate, 1998 0,0%, 1999 0,9%, 2000 1,8%, 2001 2,9%, 2002 5,6%, 2003 7,4%, 2004 6,3%, 2005 5,4% und 2006 5,4%. (Tab. 12, Abb. 22)

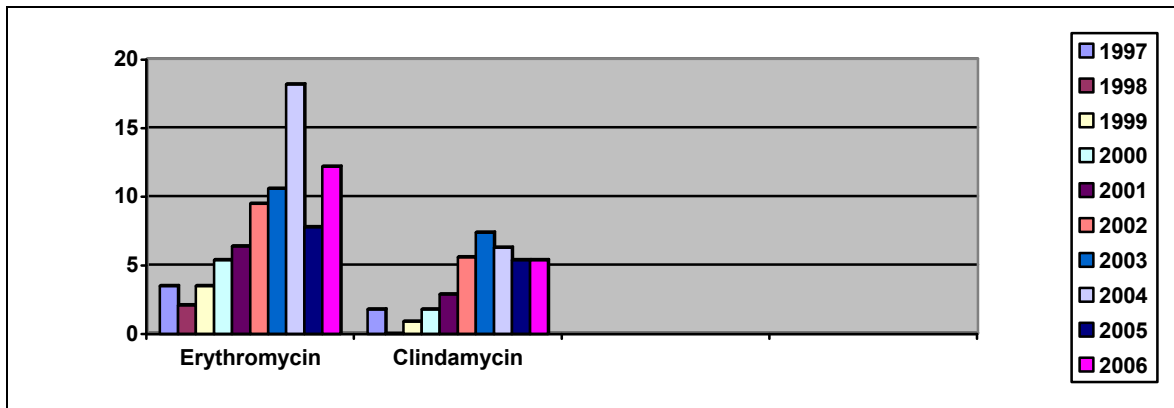


Abbildung 22: *S. pneumoniae*: Zusammenfassung aller Isolate mit verminderter und kompletter Resistenz gegen Erythromycin und Clindamycin in Prozent (1997 bis 2006)

4.3.3 Resistenzverhalten gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol und Ofloxacin

Antibiotikaempfindlichkeit <i>S. pneumoniae</i> gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol und Ofloxacin									
Jahr/ Stämme	Tetrazyklin			SXT			Ofloxacin		
Anzahl S/I/R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
1997 (113)	111	-	2	105	-	8	112	1	-
1998 (140)	139	-	1	138	-	2	140	-	-
1999 (115)	115	-	-	112	-	3	114	1	-
2000 (110)	105	1	4	107	-	3	110	-	-
2001 (203)	196	-	7	196	2	5	202	-	1
2002 (179)	165	1	13	165	-	14	179	-	-
2003 (122)	113	2	7	114	-	8	122	-	-
2004 (143)	129	2	12	122	3	18	143	-	-
2005 (166)	155	1	10	151	-	15	166	-	-
2006 (148)	135	-	13	134	1	13	147	-	1

Tabelle 13: *S. pneumoniae*: Antibiotika- Empfindlichkeit der isolierten Stämme pro Jahr gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol und Ofloxacin (S: sensibel; I: intermediär; R: resistent)

Antibiotikaempfindlichkeit von <i>S. pneumoniae</i> gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (SXT) und Ofloxacin									
Jahr/ Stämme	Tetrazyklin			SXT			Ofloxacin		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
1997 (113)	98,2	-	1,8	92,9	-	7,1		0,9	-
1998 (140)	99,3	-	0,7	98,6	-	1,4			-
1999 (115)	100	-	0,0	97,4	-	2,6		0,9	
2000 (110)	95,5	0,9	3,6	97,3	-	2,7			-
2001 (203)	96,6	-	3,4	96,5	1,0	2,5			0,5-
2002 (179)	92,1	0,6	7,3	92,2	-	7,8			-
2003 (122)	92,7	1,6	5,7	93,5	-	6,5			-
2004 (143)	90,2	1,4	8,4	85,3	2,1	12,6			-
2005 (166)	93,4	0,6	6,0	91,0	-	9,0			-
2006 (148)	91,2	-	8,8	90,5	0,7	8,8			0,7-

Tabelle 14: *S. pneumoniae*: Antibiotika- Empfindlichkeit der isolierten Stämme pro Jahr gegen Tetrazyklin, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (SXT) und Ofloxacin in Prozent (S: sensibel; I: intermediär; R: resistent)

Bei Tetrazyklin zeigte 1999 keiner der getesteten Pneumokokken- Stämme eine Resistenz, in den folgenden Jahren waren 2000 4,5%, 2001 3,4%, 2002 7,9%, 2003 7,3%, 2004 9,8%, 2005 7,2% und 2006 8,8% gegen Tetrazyklin resistent. Bezogen auf Trimethoprim/ Sulfamethoxazol waren 1998 7,1%, 1999 2,6%, 2000 2,7%, 2001 3,5%, 2002 7,8%, 2003 6,5%, 2004 14,7%, 2005 9,0% und 2006 9,5% resistent. (Tab. 14, Abb. 23)

Bei den Chinolonen fanden sich 1998 0,9% resistente Pneumokokken- Stämme, 1999 0,0%, 2000 0,9%, 2001 0,5%, 2002- 2005 0,0% und 2006 0,7% resistente Stämme, was bedeutet, dass sich maximal 1 Pneumokokken Stamm mit einer Resistenz gegen Chinolone/ Jahr fand. (Tab. 14; Abb. 23)

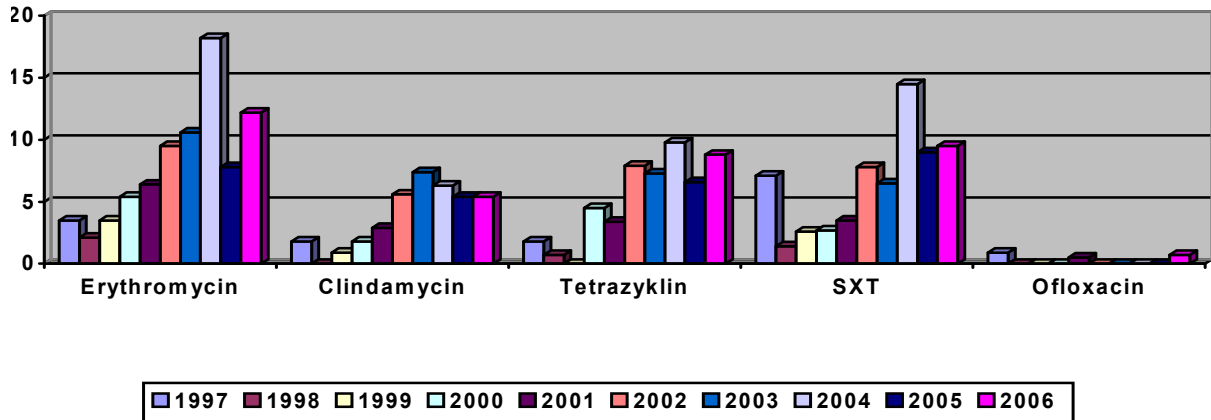


Abbildung 23: *S. pneumoniae*: Übersicht über die Antibiotikaresistenzen in Prozent; SXT: Trimethoprim/ Sulfamethoxazol

4.3.4 Auftreten und Häufigkeit von Zusatzresistenzen bei Penicillin-resistenten *S. pneumoniae*

Treten bei Pneumokokken mehrere Resistenzen gleichzeitig auf (gegen Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, Tetrazykline und/ oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol), spricht man von Multiresistenten- Pneumokokken- Stämmen (MDRP). In Tab. 15/ Abb 24 finden sich die pro Jahr nachgewiesenen Pneumokokken Stämme mit Penicillin- Resistenz und die bei diesen Stämmen vorgefundenen Zusatzresistenzen.

Zusatzresistenzen bei Penicillin- resistenten *S. pneumoniae*

Jahr/ Stämme Anzahl/ (%)	Erythromycin	Clindamycin	SXT	Tetrazyklin
1997 (3)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	--
1998 (1)	--	--	--	--
1999 (4)	--	--	1 (25%)	--
2000 (4)	1 (25%)	--	3 (75%)	2 (50%)
2001 (1)	--	--	--	--
2002 (4)	2 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	2 (50%)
2003 (5)	4 (80%)	4 (80%)	2 (40%)	3 (60%)
2004 (10)	6 (60%)	2 (20%)	7 (70%)	2 (20%)
2005 (5)	1 (20%)	--	2 (40%)	--
2006 (6)	4 (66.6%)	1 (16.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)

Tabelle 15: Auftreten von Zusatzresistenzen bei Penicillin- resistenten *S. pneumoniae*- Stämmen 1997- 2006; SXT: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

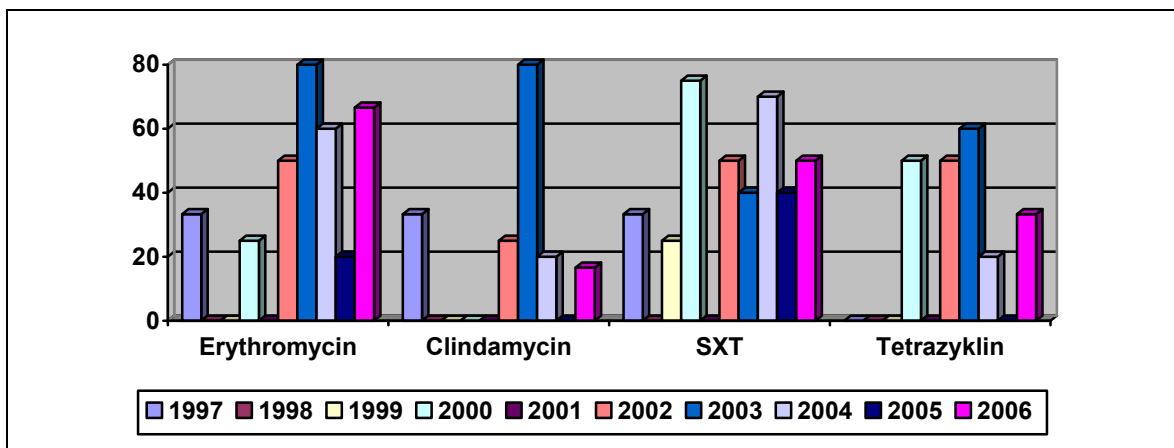


Abbildung 24: Auftreten von Zusatzresistenzen bei Penicillin- resistenten *S. pneumoniae*- Stämmen 1997- 2006 in Prozent; SXT: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

5 Diskussion

Pneumokokken, *Streptococcus pneumoniae*, sind Erreger einer Reihe von z. T. sehr schwer verlaufenden Infektionserkrankungen, besonders unter Kindern, älteren Personen bzw. Personen mit Immunschwäche. Die klinischen Bilder reichen von Infektionen des oberen Respirationstraktes, wie Sinusitiden oder Otitis media, bis hin zu Pneumonien, Meningitis oder Sepsis (1, 5).

Bei Pneumonien liegen Pneumokokken als Ursache weltweit an erster Stelle, mit hohen Mortalitätsraten und etwa 3 Millionen Todesfällen pro Jahr (8).

Bei den am Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz untersuchten Pneumokokken- Stämmen spiegeln sich bei den eingesandten Materialien die oben genannten Charakteristika wieder: es überwiegen Pneumokokken- Isolate aus dem oberen Respirationstrakt, gefolgt von einigen Isolaten aus dem unteren Respirationstrakt. Der Nachweis von Pneumokokken aus anderen Materialien ist generell eher selten, hier fanden sich z. B. Abstriche aus Wunden, Blutkulturen oder Liquor.

Auch bei der Altersverteilung der Patienten finden sich die klassischen Gruppen: von Infektionen durch Pneumokokken sind vor allem Kinder zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr betroffen. Insgesamt stammen 47,4% der nachgewiesenen Pneumokokken- Stämme von Patienten unter 10 Jahren.

Was jedoch bei den Einsendungen vom Institut für Hygiene Graz auffällt, ist die Tatsache, dass sich der 2. Gipfel von Pneumokokken- Infektionen im höheren Alter (>60 Jahre) bei den Patienten nicht mehr wieder findet- eine Ursache könnte eventuell in der seit einigen Jahren, besonders für Personen ab dem 60. Lebensjahr, propagierten Pneumokokken- Impfung liegen.

Für die Antibiotikatherapie werden bei Infektionen durch Pneumokokken in erster Linie Penicillin G, Cephalosporine (z.B. Ceftriaxon, Cefotiam), Chinolone oder Makrolide eingesetzt. Seit einigen Jahren gibt es jedoch Berichte über zunehmende Resistenzraten bei diesen Antibiotika- insbesondere bei Penicillin (7, 8, 50).

Wie auch bei anderen Resistenzphänomenen gibt es auch bei Pneumokokken teils große länderspezifische Unterschiede. Klar und übersichtlich dargestellt finden sich flächendeckend erfasste Resistenzdaten z. B. unter <http://www.rivm.nl/earss/>. Eingespeist in dieses Überwachungsprogramm (European Antimicrobial Resistance Surveillance System- EARSS) werden dabei Daten von invasiven Isolaten aus zahlreichen europäischen Ländern, die Erfassung der Daten beinhaltet dabei jedoch nicht nur Pneumokokken, sondern auch andere relevante Krankheitserreger, wie z. B. Staphylokokken oder Enterokokken, immer im Hinblick auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen (62).

Beobachtet man die Entwicklung der Penicillin- Resistenz bei Pneumokokken nun über die letzten Jahre hinweg, so zeigen sich in einigen Ländern steigende Resistenzraten, so z. B. Schweden mit 1,5% im Jahr 1999 auf 3,6% im Jahr 2005 oder Island mit 2,1% im Jahr 1999 auf 8,1% im Jahr 2005 oder Bulgarien mit 8% 1999 auf 32,6% im Jahr 2005 (76). Im EARSS Jahresbericht 2006 sind auch wachsende Resistenzraten in Finnland, Italien und Slowenien beschrieben (8).

Andere Länder können aber auch einen Rückgang von penicillinresistenten Pneumokokken- Stämmen beobachten, wie z. B. Spanien von 32,5% im Jahr 1999 auf 25,6% im Jahr 2005, Großbritannien mit 7,4% im Jahr 1999 auf 3,9% im Jahr 2005 oder Island mit 19,5% resistenter Stämme im Jahr 2000 auf 11,1% im Jahr 2005 (76). Laut Jahresbericht 2006 gibt es in Belgien und Frankreich ebenfalls einen Trend zum Rückgang der Resistenzen gegen Penicillin (8).

Für Österreich gibt es Studien von Buxbaum et al. (2004) (77) und Forsthuber et al. (2006) (50), mit steigenden Resistenzraten von Pneumokokken gegen Penicillin, ausgehend von 5% im Jahr 1996, auf 10% im Jahr 2002 und einer Resistenzrate von 12% im Jahre 2006. Von Forsthuber et al. (50) wurden dabei 554 Pneumokokken- Stämme aus ganz Österreich aus den Jahren 2003- 2005 untersucht und auf ihre Antibiotika- Empfindlichkeit getestet.

Die lokale Situation in Graz bei Pneumokokken für die Jahre 1997- 2006 zeigt, was das Auftreten von Penicillin- resistenten Pneumokokken betrifft, einen deutlich

niedrigeren Prozentsatz. In den 10 Jahren dieser retrospektiven Studie finden sich pro Untersuchungsjahr jeweils nur vereinzelt Pneumokokken- Stämme mit einer verminderten Empfindlichkeit gegen Penicillin (MHK 0,125 mg/L bis 1,0 mg/L) oder einer kompletten Resistenz gegen Penicillin (MHK ≥ 2 mg/L). Steigende Resistenzraten bei Penicillin lassen sich nicht erkennen. So finden sich von 1997-2006 zwischen 2,7% Penicillin- resistente Pneumokokken- Stämme (1997), bis 4,9% Penicillin- resistente Stämme (2004), bezogen auf alle zehn Untersuchungsjahre findet sich ein Durchschnittswert von 3,0% Pneumokokken mit verminderter oder kompletter Resistenz gegen Penicillin in Graz.

International steigende Resistenzraten finden sich auch bei Makrolidantibiotika- in einigen Ländern hat der Prozentsatz der Makrolid- Resistenz den der Penicillin- Resistenz bei Pneumokokken sogar schon übertroffen. Die Niederlande, Norwegen, Deutschland, Finnland und auch Österreich zeigten bis zum Jahr 2000 Resistenzraten von unter 10%, jedoch kam es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme der Resistenzen gegen Erythromycin (Niederlande 11%, Österreich 15%, Norwegen 16%, Deutschland 17% und Finnland 20%) (76). Nur in Großbritannien ist ein Rückgang der Resistenzraten bei Makroliden zu beobachten. Weltweit gesehen sind derzeit die höchsten Resistenzraten gegen Erythromycin im asiatischen Raum zu beobachten, z. B. Korea mit 80% (8, 64).

Forsthuber et al. (2006) (50) weisen für Makrolidantibiotika eine Resistenzrate der zwischen 2003- 2005 gesammelten Pneumokokken- Stämme von 18,0 % auf. Bei den untersuchten Grazer Pneumokokken- Stämmen finden sich für die 10 Untersuchungsjahre bei Erythromycin völlig unterschiedliche Resistenzraten: 3,5% im Jahr 1996, niedrigere 2,1% 1997, die höchste Resistenzrate findet sich im Jahr 2004 mit 18,2%, im Jahr 2006 liegt die Resistenzrate bei 12,2%.

Im Durchschnitt sind über alle 10 Jahre 7,9% der Grazer Pneumokokken- Stämme gegen Erythromycin resistent. Dabei findet sich der M- Resistenz Phänotyp, d.h. die Resistenz von Pneumokokken gegenüber den 14- und 15- gliedrigen Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin) mittels Efflux System bei in etwa der Hälfte der Erythromycin- resistenten Stämme.

Den MLSB- Resistenzphänotyp, das heißt Resistenz der Pneumokokken- Stämme gegenüber Makroliden inklusive Josamycin und Lincosamiden, findet sich damit bei den anderen 50%, so sind zwischen 1,8% und 5,4% der Pneumokokken- Stämme gegen Clindamycin resistent. Daten aus anderen Ländern, wie z. B. Spanien (77,3%), Frankreich (87,5%), Polen (100%), Portugal (60,8%) oder aus der Schweiz (80%) zeigen einen weit höheren Anteil an Pneumokokken mit MLSB- Resistenzphänotyp. Der M- Resistenzphänotyp findet sich dagegen vor allem in den USA, konnte aber in Europa auch in Griechenland mit einem Anteil von 100% oder in Deutschland mit 33,3% als dominierende Form bei Makrolid-resistenten Pneumokokken- Stämmen nachgewiesen werden (69, 78, 79).

Betrachtet man die weiteren ausgetesteten Antibiotika, finden sich bei Trimethoprim/ Sulfamethoxazol zwar variierende, aber tendenziell deutlich steigende Resistenzraten, mit der niedrigsten Resistenzrate von 2,6% im Jahr 1999 und 14,7% im Jahr 2004. 2006 zeigten 9,5% der Pneumokokken- Stämme eine Resistenz gegen Trimethoprim/ Sulfamethoxazol. International publiziert liegen für Trimethoprim/ Sulfamethoxazol die Resistenzraten zwischen 6,7% (Dänemark) bzw. 48,2% (Polen) 80.

Ebenfalls steigende Resistenzraten finden sich bei Tetrazyklin, mit 4,5% Tetrazyklin- resistenten Stämmen im Jahr 2000, und 8,8% im Jahr 2006. Hier liegen in derselben Studie von Riedel et al. (80) die Resistenzraten zwischen 1,1% (Dänemark) und 41,1% (Frankreich).

Zum Abschluss die Resistenzsituation bei Chinolonen- international gesehen werden hier für den europäischen Bereich niedrige Resistenzraten ausgewiesen. In einer Studie von Reinert et al. (2006) (81) wurden Pneumokokken- Stämme aus acht europäischen Ländern (2001- 2003) auf ihre Antibiotika- Empfindlichkeit überprüft. Für die Länder Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Portugal Spanien und die Schweiz fanden sich Resistenzraten zwischen 0,0- 1,3%.

Auch österreichische Stämme wurden in dieser Studie untersucht. Die Resistenzrate gegen Levofloxacin wird mit 0,0% angegeben (81). Höhere Resistenzraten gegen Chinolone bei Pneumokokken werden vor allem aus asiatischen Ländern berichtet, z. B. Hongkong als Spitzenreiter mit Raten von

13,3%, Sri Lanka mit 9,5%, die Philippinen mit 9,1%, Südkorea mit 2,9% und Japan mit niedrigeren 1,3%. In den USA, Mexiko und in Kanada finden sich Resistenzraten gegenüber Levofloxacin von jeweils unter 2%.(64, 82, 83).

Im hier untersuchten Stammkollektiv eines Jahrzehnts finden sich nur vereinzelt Pneumokokken- Stämme mit einer Resistenz gegen Chinolone. Die Resistenzraten bewegen sich zwischen 0,0% (1999, 2005) und <1,0% in den restlichen Jahren, umgesetzt bedeutet dies, dass sich maximal ein Pneumokokken- Stamm mit Resistenz gegen Chinolone/ Jahr fand.

Zusammenfassend zeigen sich bei der Beobachtung der Resistenzsituation von Pneumokokken am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, im Beobachtungszeitraum 1997- 2006 zwar keine dramatischen Anstiege in der Resistenz der getesteten Pneumokokken- Stämme gegen Penicillin, jedoch finden sich bei anderen Antibiotika, wie Erythromycin, Tetrazyklin oder Trimethoprim/ Sulfamethoxazol doch beobachtenswerte Anstiege bei den Resistenzraten.

Die Einspeisung solcher Resistenzdaten in internationale Datenbanken stellt einen wichtigen Bestandteil in der Surveillance dar. Aufgrund der bekannten und beobachteten Unterschiede, sowohl im nationalen, wie auch regionalen Auftreten von multiresistenten Stämmen, kommt, wie auch hier in dieser 10 Jahres Retrospektiv- Studie ersichtlich, den lokalen und routinemäßigen Untersuchungen und Resistenztestungen große Bedeutung zu.

6 Anhang

Projektplan Diplomarbeit

Arbeitstitel: Surveillance der Antibiotika- Empfindlichkeit von *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) in Österreich

Fragestellung und Zielsetzung:

Die Fragestellung der geplanten Diplomarbeit umfasst die Antibiotika-Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* sowie das Auftreten von antibiotikaresistenten *S. pneumoniae*- Stämmen in Österreich unter dem Gesichtspunkt des globalen Problems der Zunahme von in erster Linie Penicillin- resistenten Pneumokokken. Zu erwarten sind diesbezüglich Ergebnisse, die auf Trends im Resistenzverhalten von Pneumokokken sowie mögliche Risikofaktoren für Erkrankungen durch Pneumokokken, wie z. B. Alter, Geschlecht oder Lokalisation des Erregers (oberer/ unterer Respirationstrakt), schließen lassen.

Der theoretische Teil dieser Arbeit umfasst die Ausarbeitung und überblicksmäßige Zusammenfassung mikrobiologischer Charakteristika von *S. pneumoniae*, von Pneumokokken- Erkrankungen sowie der aktuellen Antibiotika-Resistenzraten, im regionalen wie auch im internationalen Kontext durch Datenvergleich aus speziellen Überwachungssystemen für das Auftreten von antibiotikaresistenten Pneumokokken (z. B. EARSS; European Antimicrobial Resistance Surveillance System) und internationalen Studien zur Antibiotika-Empfindlichkeit von Pneumokokken.

Der Neuigkeitswert bzw. der Wissensgewinn durch diese Arbeit liegt darin, dass aktuelle Daten für das Resistenzverhalten von Pneumokokken, vor allem gegenüber Penicillin, für Österreich vorgelegt werden können.

Zur Beantwortung der Fragestellung wird eine retrospektive Datenanalyse sämtlicher Pneumokokken- Isolate (Zuweisung der Proben von niedergelassenen Ärzten/ innen, aus Ambulanzen sowie aus dem stationären Bereich von Kliniken),

welche im Zeitraum von Jänner 1996 bis Dezember 2006 am Institut für Hygiene Graz identifiziert und gesammelt wurden, hinsichtlich ihrem Resistenzmuster gegenüber Antibiotika (Penicillin, Makrolide, Tetrazykline, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Fluorochinolone) und hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für Patienten/ innen an einer Pneumokokken- Infektion zu erkranken, analysiert.

Der Zeitplan sieht den Beginn der Diplomarbeit für Mai 2007 vor. Die voraussichtliche Fertigstellung der Arbeit ist für Herbst/ Winter 2007/ 2008 geplant. Für die Umsetzung der Diplomarbeit sind folgende formale Schritte nötig: Erstellung von Excel- Tabellen mit den am Institut für Hygiene gesammelten Patientendaten und den Ergebnissen aus den Antibiotika- Resistenztestungen aller nachgewiesenen Pneumokokken- Isolate; anschließend statistische Aufschlüsselung mit Auswertung der Daten und Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse in Tabellen und Grafiken sowie Vergleich der Ergebnisse mit anderen nationalen und internationalen Studien bezüglich der Antibiotika- Empfindlichkeit von *S. pneumoniae*.

Betreuer/ in und Institut: Frau Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Andrea J. Grisold; Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz, Vorstand o. Univ. Prof. DDr. E. Marth

Lebenslauf:

Name: Petra Fussi

Geburtsdatum: 25.01.1983

Geburtsort: Judenburg

Anschrift: Merangasse 65
8010 Graz

Eltern: Theresia Fussi, geb. Leitner
Martin Fussi
wohnhaf in 8832 Oberwölz, Bromach 10

Schulbildung: 1989- 1993 Volksschule Oberwölz

1993- 2001 Gymnasium der Ursulinen/ Graz,
Schulabschluss mit Matura

Studium:

2001- 2002 Studium der Zahnmedizin an der Karl- Franzens-
Universität Graz

09/ 2002 Beginn des Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Universität Graz

09/ 2003 Erste Diplomprüfung

05/ 2007 Beginn mit der Diplomarbeit am Institut für Hygiene der
Medizinischen Universität Graz über die Surveillance der
Antibiotika- Empfindlichkeit von *Streptococcus pneumoniae*
(Pneumokokken) in Österreich unter der Betreuung von Ass.
Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Andrea J. Grisold

09/ 2007 Zweite Diplomprüfung

2007- 2008 Praktisches Jahr am Univ. Klinikum Graz:

Erstes Drittel: Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie

Zweites Drittel: Klinische Abteilung für Pulmologie

Famulaturen:

07/ 2005 Famulatur an der Fachabteilung für Urologe im Klinikum der Kreuzschwestern Wels

02/ 2006 Famulatur im Unfallkrankenhaus Graz

07/ 2006 Famulatur an der I. Internen Abteilung mit Gastroenterologie im Klinikum der Keuzschwestern Wels

02/ 2007 Famulatur an der Fachabteilung für HNO an der Univ. Klinik Graz

07/ 2007 Famulatur an der Fachabteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum der Kreuzschwestern Wels

07/ 2007 Famulatur an der Fachabteilung für Kinder- und Jugendheilkunde im Klinikum der Kreuzschwestern Wels

Absolvierte Spezielle Studienmodule:

2004 Dermatoonkologie (Prof. J. Smolle)

2005 Spezielle Notfallmedizin- Eine interdisziplinäre Herausforderung (Prof. B. Petutschnigg)

2006 Medizinische Parasitologie (Prof. F. Reinthaler)

2007 Klinisch- topografische Anatomie der Extremitäten (Prof. A. Weiglein)

2007 Klinische Ernährungsmedizin (Prof. G. Wirnsberger)

Berufserfahrungen: Ferialarbeit bei Ospelt's pet food in Bendern/ Liechtenstein in den Jahren 1999- 2003 sowie 2005 und 2006

7 Literaturverzeichnis

1 Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiol Bull 2001 Jul 13;28:203-18.

2 Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch- Institut: Begründung der STIKO- Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken im Juli 2006. Epidemiol Bull 2006 Aug 4;31:255-60.

3 Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra MLLS, Brandileone MCC. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*. J Pediatr 2003;79(6):537-42.

4 Pneumococcal vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 1999 Jun 11;74(23):177–183.

5 Fletcher MA, Laufer DS, Mcintosh EDG, Cimino C, Malinoski FJ. Review: Controlling invasive pneumococcal disease: is vaccination of at- risk groups sufficient? Int J Clin Pract 2006 Apr;60(4):450-6.

6 Sjöström K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, Sandgren A, Kühhlmann- Berenzon S et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. Clin Infect Dis 2006;42:451-9.

7 Vogel F, Scholz H. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul- Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2002;11(2):47-58.

8 The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): EARSS annual report 2006. Bilthoven, The Netherlands. October 2007.

9 Georgopoulos A. Pneumokokken- State of the Art. *Antibiotika Monitor* 1995;5:84-91.

10 Zeitschrift für Chemotherapie. *Streptococcus pneumoniae* [Online]. 2004 Mai [zitiert 2007 Nov 29]; Erhältlich unter: URL:<http://www.zct.berlin.de/klinik.praxis/streptoPneumoniae.html>

11 Hof H, Dörrie R. Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.

12 AlonsoDeVelasco E, Verheul AFM, Verhoef J, Snippe H. *Streptococcus pneumoniae*: Virulence Factors, Pathogenesis, and Vaccines. *Microbiol Rev* 1995 Dec;59(4):591-603.

13 Gardam MA, Miller MA. Optochin revisited: Defining the optimal type of blood agar for presumptive identification of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1998 Mar;36(3):833-834.

14 Brückner R, Nuhn M, Reichmann P, Weber B, Hakenbeck R. Mosaic genes and mosaic chromosomes- genomic variation in *Streptococcus pneumoniae*. Int J Med Microbiol 2004 Sept;294:157-68.

15 Smith AM, Klugmann KP. Amino acid mutations essential to production of an altered PBP 2X conferring high- level β - lactam resistance in a clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2005 Nov;49(11):4622-7.

16 Hakenbeck R, Balmelle M, Weber B, Gardès C, Keck W, De Saizieu A. Mosaic genes and mosaic chromosomes: Intra- and interspecies genomic variation of *Sreptococcus pneumoniae*. Infect Immun 2001 Apr;69(4):2477-86.

17 Kadioglu A, Taylor S, Iannelli F, Pozzi G, Mitchell TJ, Andrew PW. Upper and lower respiratory tract infection by *Streptococcus pneumoniae* is affected by pneumolysin deficiency and differences in capsule type. Infect Immun 2002 Jun;70(6):2886-90.

18 Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: An explanation of trends in invasive pneumococcal disease. J Infect Dis 2006 Jun;193:1487-94.

19 Pletz MWR. Ambulant erworbene Pneumonie: Häufige Erreger und Antibiotikaresistenz. Pneumologe 2005;2:17-27.

20 Briles DE, Novak L, Hotomi M, Van Ginkel FW, King J. Nasal colonisation with *Streptococcus pneumoniae* includes subpopulations of surface and invasive pneumococci. *Infect Immun* 2005 Oct;73(10):6945-51.

21 Högberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age- and serotype- related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin- resistant Pneumococci. *J Clin Microbiol* 2007 Mar;45(3):948-52.

22 Schrag SJ, Beall B, Dowell SF. Limiting the spread of resistant pneumococci: Biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. *Clin Microbiol Rev* 2000 Oct;13(4):588-601.

23 Sitzmann FC. Duale Reihe: Pädiatrie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.

24 Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr* 2007;166:511-9.

25 Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician* 2007 Dec1;76(11):1650-8.

26 Zeitschrift für Chemotherapie. Otitis media. [Online]. 1996 [zitiert 2007 Nov 18]; Erhältlich unter: URL:http://www.zct-berlin.de/kasuistiken/ot_media.html

27 Arnold W, Ganzer U. Checkliste der Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999.

28 Zeitschrift für Chemotherapie. Sinusitis. [Online]. 1997 [zitiert 2007 Nov 18];
Erhältlich unter: URL:<http://www.zct-berlin.de/kasuistiken/sinusitis.html>

29 Brook I. Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis. J Clin Microbiol
2005 Jul;43(7):3479-80.

30 Block SL, Hedrick J, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E et al. Increasing
bacterial resistance in pediatric acute conjunctivitis (1997- 1998). Antimicrob
Agents Chemother 2000 Jun;44(6):1650-54.

31 Berron S, Fenoll A, Ortega M, Arellano N, Casal J. Analysis of genetic structure
of nontypeable pneumococcal strains isolated from conjunctiva. J Clin Microbiol
2005 Apr;43(4):1694-8.

32 Guidelines for the treatment and management of acute bacterial conjunctivitis
in children and adults. National Guidelines Clearinghouse [Online]. 2005 May
[zitiert 2007 Dez 9];[12 Seiten]. Erhältlich unter: URL:
http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc_id=7353&stat=1&string=acute+AND+conjunctivitis

33 Huntemann I, Lorenz J. Ambulant erworbene Pneumonie (AEP)- community
acquired pneumonia (CAP). CAPNETZ Kompetenznetz Ambulant Erworbene
Pneumonie. Lüdenscheid 2004.

34 Brandenburg JA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, Obrosky DS, Kapoor WN et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. J Gen Intern Med 2000 Sept;15:638-48.

35 File TM, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? Clin Inf Dis 2003;36:396-8.

36 Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe: Neurologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.

37 Schmutzhard E, Pfausler B, Spiss H, Engelhardt K. Akute Meningitis. Antibiotika Monitor 2001;17(3).

38 Hirst RA, Kadioglu A, O'Callaghan C, Andrew PW. The role of pneumolysin in pneumococcal pneumonia and meningitis. Clin Exp Immunol 2004;138:195-201.

39 Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1993 Apr;6(2):118-36.

40 Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognosis factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. BMC Infect Dis 2005 Oct 27;5:93.

41 Bodmann KF, Vogel F. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul- Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Chemother J 2001;10(2):43-55.

42 Impfung gegen Pneumokokken- Erkrankungen. Positionspapier der Paul- Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie. Chemother J 2002;11(3):117-21.

43 Spickett GP, Bullimore J, Wallis J, Smith S, Saunders P. Northern region asplenic register- analysis of first two years. J Clin Pathol 1999;52:424-9.

44 Bogaert D, Engelen MN, Timmers- Reker AJM, Elzenaar KP, Peerbooms PGH, Coutinho RA et al. Pneumococcal carriage in children in the Netherlands: A molecular epidemiological study. J Clin Microbiol 2001 Sept;39(9):3316-20.

45 Kyaw MH, Holmes EM, Chalmers J, Jones G, Campbell H. A survey of vaccine coverage and antibiotic prophylaxis in splenectomised patients in Scotland. J Clin Pathol 2002;55:472-474.

46 Impfplan 2008 Österreich. [Online]. 2007 Nov 6 [zitiert 2008 Feb 18]; Erhältlich unter:

URL:<http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/inhalte.htm?channel=CH0003&thema=CH0016#thema>

47 Zeitschrift für Chemotherapie. Pneumokokken- Impfstoff für Kinder. [Online]. Aug 2001 [zitiert am 2008 Jan 12]; Erhältlich unter: [URL:http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/prevenar.html](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/prevenar.html)

48 Vila- Corcoles A, Ochoa- Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodriguez T , Gomez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly Subjects. Eur Respir J 2005;26:1086-91.

49 Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2005;294(16):2043-2051.

50 Forsthuber S, Lagler H, Gattringer R, Stich K, Hirschl A, Graninger W et al. Resistenzsituation und Serotypenverteilung von *Streptococcus pneumoniae* in Österreich. Antibiotika Monitor 2006;22(3):29-35.

51 American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of acute otitis media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004 May;113(5):1451-65.

52 American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: Management of sinusitis. Pediatrics 2001 Sept;108(3):798-808.

53 Everitt HA, Little PS, Smith PWF. A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. BMJ 2006 Aug 12;333(7563):321.

54 Rietveld PR, Ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, Van Weert HCPM. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. Br J Gen Pract 2005 Dec;55:924-30.

55 Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2001 Jun;51:473-7.

56 Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Chemother J* 2005;14(4):97-155.

57 Tunkel AR, Hartmann BJ, Kaplan SL, Kaufmann BA, Roos KL, Scheld WM et al. Practice guideline for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 Nov 1;39(9):1267-84.

58 Vogel F, Bodmann K und die Expertenkommission der Paul- Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004;13(2):46-105.

59 Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl. S1):25-37.

60 Nunes S, Sa-Lea R, Carric J, Alves CR, Mato R, Avo AB et al. Trends in drug resistance, serotypes, and molecular types of *Streptococcus pneumoniae* colonizing preschool- age children attending day care centers in Lisbon, Portugal: a summary of 4 years of annual surveillance. *J Clin Microbiol* 2005 Mar;43(3):1285-93.

61 Fluit ADC, Visser MR, Schmitz FJ. Molecular detection of antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev 2001 Oct;14(4):836-71.

62 Resistenzbericht Österreich AURES 2006. Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. [Online] Dez 2007 [zitiert 2008 März 7]; Erhältlich unter: URL: [http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/3/5/6/CH0742/CMS1203598507001/01\) aures 2006 bericht.pdf](http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/3/5/6/CH0742/CMS1203598507001/01)_aures_2006_bericht.pdf)

63 Low DE. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news. Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 4):228-33.

64 Shin JH, Jung HJ, Kim HR, Jeong J, Jeong SH, Kim S et al. Prevalence, characteristics, and molecular epidemiology of macrolide and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* at five tertiary-care hospitals in Korea. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jul;51(7):2625-7.

65 Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US years 1-4. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008 Jan 11;7:1.

66 Brandileone MCC, Casagrande ST, Guerra MLLS, Zanella RC, Andrade ALSS, Di Fabio JL. Increase in numbers of β -lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. J Med Microbiol 2006;55:567-74.

67 Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 16. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.

68 Leclercq R, Patrice Courvalin P. Minireview: Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):2727-34.

69 Reinert RR, Ringelstein A, Van der Linden M, Cil MY, Al- Lahham A, Schmitz FJ. Molecular epidemiology of macrolide- resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Europe. *J Clin Microbiol* 2005 Mar;43(3):1294-300.

70 Theuretzbacher U. Mikrobiologie im klinischen Alltag. 2. Auflage. Stuttgart: Verlag Kohlhammer; 2004.

71 Izdebski R, Sadowy E, Fiett J, Grzesiowski P, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Clonal diversity and resistance mechanisms in tetracycline- nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates in Poland. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Apr;51(4):1155-63.

72 Ip M, Chau SSL, Chi F, Cheuk ESC, Ma H, Lai RWM et al. Longitudinally tracking fluoroquinolone resistance and its determinants in penicillin- susceptible and –nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates in Hong Kong, 2000 to 2005. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Jun;51(6):2192-4.

73 Ragsdale AR, Sanford JP. Interfering effect of incubation in carbone dioxide on the identification of pneumococci by optochin disks. *Appl Microbiol* 1971 Nov;22(5):854-5.

74 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: approved standard. 26th ed. CLSI document M100-S16. Wayne, PA, USA. 2006.

75 Reinert RR, Brockmeyer NH, Damerau- Dambrowski V, Ewig S, Füsgen I, Hülße C et al. Positionspapier Impfung gegen Pneumokokken- Erkrankungen. Nationales Referenzzentrum für Streptokokken (NRZ), Aachen 2002.

76 The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): EARSS annual report 2005. Bilthoven, The Netherlands. October 2006.

77 Buxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Georgopoulos A. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. J Antimicrob Chemother 2004;54:247-50.

78 Dias R, Louro D, Canica M. Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Portugal over an 11- year period. Antimicrob Agents and Chemother 2006 Jun;50(6):2098-105.

79 Farrell DJ, Jenkins SG, Brown SD, Patel M, Lavin BS, Klugman KP. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with *erm(B)* and *mef(A)* resistance. Emerg Infect Dis 2005 Jun;11(6):851-8.

80 Riedel S, Beekmann E, Heilmann P, Richter SS, Gardia- deLomas J, Ferech M et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;26(7):485-90.

81 Reinert RR, Reinert S, Van der Linden M, Cil MY, Al- Lahham, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. Antimicrob Agents and Chemother 2005 Jul;49(7):2903-13.

82 Low DE. Fluoroquinolone- resistant pneumococci: Maybe resistance isn't futile? Clin Infect Dis 2005 Jan;40:236-8.

83 Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone- resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. J Antimicrob Chemother 2003;52:944-52.