Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz von oralen Streptokokken

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Konstanze Graf

geboren am 29.01.1986 in Schwerin

Gutachter

1. Prof. Dr. Wolfgang Pfister, Jena
2. PD Dr. Florentine Jahn, Jena
3. PD Dr. Sigrun Eick, Bern

Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.04.2012

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A. naeslundii	*Actinomyces naeslundii*
AHA	American Heart Association
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMP	Ampicillin
CLI	Clindamycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (früher NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards)
cMRSA	community aquired MRSA
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DIN	Deutsches Institut für Normung e. V.
DNA	desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOX	Doxycyclin
E. coli	*Escherichia coli*
E-Test	Epsilon-Test
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network (früher EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
EN	Europäische Norm
erm	erythromycin-resistent methylase
ERY	Erythromycin
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
G. morbillorum	*Gemella morbillorum*
GP	grampositiv
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
HAECK-Gruppe	*Haemophilus aphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomintans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*
HHD	Hemmhofdurchmesser
hMRSA	hospital aquired MRSA
IE	infektiöse Endokarditis
ISO	International Organization for Standardization

LIS	Laborinformationssystem
NaCl	Natriumchlorid
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
mef	makrolide-efflux
MHK	minimale Hemmkonzentration
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MOX	Moxifloxacin
MRSA	Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
n	Anzahl
OXA/MET	Oxacillin/Methicillin
PAAP	platelet aggregation-associated protein
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PEG	Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
PEN	Penicillin
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
RNA	ribonuclein acid (Ribonukleinsäure)
rRNA	ribosomal ribonuclein acid (ribosomale Ribonukleinsäure)
S	Sedimentationskoeffizient nach Svedberg
S.	*Streptococcus*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
spp.	*species pluralis*
TCSS	two-component signal transduction system
TET	Tetrazyklin
tet	Tetrazyklin-Resistenzgene
TSS	Toxin-Schock-Syndrom
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WHS	Wundheilungsstörung

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS I

INHALTSVERZEICHNIS III

1 ZUSAMMENFASSUNG 1

2 EINLEITUNG 3

2.1 Klassifizierung der Streptokokken 3

2.2 Adhäsion und Kolonisierung oraler Streptokokken 7

2.3 Grundlagen der Resistenz bei Streptokokken 9

2.4 Bakteriämie und Herderkrankungen 10

2.5 Infektiöse Endokarditis 13

2.5.1 Pathogenese 13

2.5.2 Erregerspektrum 14

2.5.3 Therapie 15

2.5.4 Endokarditisprophylaxe 16

2.6 Odontogene Infektionen 19

2.6.1 Erregerspektrum und Pathogenese 19

2.6.2 Therapie 20

2.7 Bedeutung von MRSA in der Zahnmedizin 21

3 ZIELSTELLUNG 23

4 MATERIAL UND METHODE 25

4.1 Patientengut 25

4.2 Gewinnung und Transport des Untersuchungsmaterials 25

4.3 Anzüchtung und Identifizierung der Bakterienstämme 25

4.4 Resistenzbestimmung 28

4.4.1 Micronaut-S Genars 28

4.4.2 Micronaut-S Anaerob 30

4.5 Daten-Erfassung aus dem laborinternen EDV-System 32

4.5.1 Streptokokken 32

4.5.2 *Staphylococcus aureus* 32

5 ERGEBNISSE 33

5.1 Aufbau der Studie 33

5.2 Diagnosen und Verteilung odontogener Infektionen 33

5.3 Erregerspektrum 34

5.4 Ergebnisse der In-vitro-Resistenztestung 35

5.4.1 α-hämolysierende Streptokokken 35

5.4.2 Eignung der Antibiotika für die Therapie 49

5.4.3 Kreuzresistenzen 52

5.4.4 *Gemella morbillorum* 54

5.5 Darstellung der Resistenzentwicklung 56

5.5.1 Streptokokken 56

5.5.2 *Staphylococcus aureus* 61

6 DISKUSSION 65

6.1 Methodische Vorgehensweise 66

6.2 Ergebnisdiskussion 70

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN 83

8 LITERATURVERZEICHNIS 85

9 ANHANG 100

Tabellen

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

1 ZUSAMMENFASSUNG

α-hämolysierende, nichthämolysierende Streptokokken und *Gemella morbillorum* gehören zur oralen Standortflora und besitzen nur eine geringe fakultative Pathogenität. Dennoch können sie in Einzelfällen, besonders bei immunsupprimierten Patienten, schwerwiegende Infektionen wie Abszesse, infektiöse Endokarditis, Bakteriämie, Sepsis und Arthritis hervorrufen. Sie bieten ein Reservoir resistenter Gene, welches auf pathogenere Spezies wie *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und möglicherweise auch auf anaerobe Bakterien transferiert werden kann. Das Haupteinsatzgebiet von Antibiotika gegen fakultativ anaerobe grampositive Bakterien ist das Infiltrat- und Abszessstadium odontogener Infektionen und die Bakteriämieprophylaxe.

Ziel dieser Studie war es, eine Aussage über die derzeitige Resistenzsituation gegenüber sieben verschiedenen Antibiotika zu geben und zugleich die Resistenzentwicklung von Streptokokken durch die Auswertung retrospektiver Daten aus dem Zeitraum 1997 bis 2009 zu bewerten. Es sollte die Hypothese untersucht werden, ob ein Resistenzzuwachs für den Raum Thüringen beobachtet werden konnte und inwiefern die gültige Antibiotikaempfehlung für dieses Erregerspektrum bestätigt werden kann.

Zu diesem Zweck wurden von März 2009 bis März 2010 von 112 Patienten aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) des Universitätsklinikums Jena odontogene Abszessproben entnommen. Aus dem Probenmaterial wurden 144 α-hämolysierende Streptokokken und 29 *G. morbillorum*-Stämme isoliert. Die Identifizierung auf Speziesebene erfolgte über die phänotypische Bestimmungsmethode der Bunten Reihe (*Rapid ID System*, BioMérieux). Die In-vitro-Wirksamkeit von Erythromycin, Clindamycin, Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Moxifloxacin und Doxycyclin wurde mit dem automatisierten Bouillon-Mikrodilutionsverfahren (*Micronaut*, Merlin) durchgeführt. Zur Auswertung der ermittelten MHK-Werte wurden die nach DIN 58940-4 (2004) festgelegten *Breakpoints* herangezogen.

Häufigste Ursache für die Entwicklung einer odontogenen Infektion war die apikale Parodontitis. Die Spezies *S. oralis* mit 41 Isolaten, gefolgt von *S. mitis* mit 33 Isolaten waren am häufigsten vertreten. Die α-hämolysierenden Streptokokken zeigten gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Moxifloxacin eine gute In-vitro-Wirksamkeit. Die MHK_{90}-Werte lagen für diese Antibiotika im sensiblen Bereich. Reduzierte

Empfindlichkeiten waren in absteigender Reihenfolge für Clindamycin (79 %), Doxycylin (75 %), Penicillin (72 %) und Erythromycin (57 %) nachweisbar. Alle ermittelten MHK_{90}-Werte lagen für jene Antibiotika im hochresistenten Bereich, mit Maximalwerten von > 8 mg/l für Erythromycin und Clindamycin. Die Resultate der Resistenztestung von *G. morbillorum* entsprachen im Wesentlichen denen der α-hämolysierenden Streptokokken mit nur geringfügigen Abweichungen. Die höchste In-vitro-Wirksamkeit für *G. morbillorum* mit 100 % sensiblen Isolaten wurde für die Aminopenicilline eruiert. 86 % der Isolate waren empfindlich gegenüber Moxifloxacin und Penicillin mit MHK_{90}-Werten im intermediären Bereich. 90 % der Isolate wurden erst ab einer Konzentration von > 8 mg/l Clindamycin bzw. 8 mg/l Doxycyclin in ihrem Wachstum inhibiert.

Die Auswertung der retrospektiven Daten α- und nichthämolysierender Streptokokken aus dem Zeitraum 1997 bis 2009 zeigte einen signifikanten rückläufigen Trend für die Resistenzen gegenüber Erythromycin und Doxycyclin. Während die Resistenzsituation von Clindamycin und Moxifloxacin stabil geblieben war, sind geringe Anstiege für Penicillin und die Aminopenicilline aufgetreten.

Somit ist sowohl im Hinblick auf die Therapie odontogener Infektionen als auch der Endokarditisprophylaxe, welche die wesentlichen Indikationsbereiche in der Zahnmedizin darstellen, der Einsatz von Aminopenicillinen oder Clindamycin auch in Zukunft gerechtfertigt. Moxifloxacin könnte zukünftig bei der adjuvanten systemischen Therapie odontogener Infektionen eine wichtige Bedeutung haben. Weitere klinische Studien hinsichtlich einer Indikationserweiterung in der Zahnmedizin sind erforderlich.

Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hat eine wichtige Bedeutung bei Infektionen von Patienten mit langem Klinikaufenthalt. In der MKG betrifft das vor allem Tumor- und Osteomyelitispatienten. Retrospektiv wurde die Prävalenz von MRSA am Universitätsklinikum untersucht. Ziel war es, die MRSA-Situation mit besonderem Augenmerk auf die MKG darzustellen. 2010 lag der MRSA-Anteil am Universitätsklinikum Jena bei 26 %. Erstmals 2002 in der MKG isoliert, wurde MRSA am häufigsten aus Rachenabstrichen nachgewiesen. Seitdem ist die Tendenz steigend. Weiterführende klinische Studien sind erforderlich, um mit einer höheren Screening-Frequenz die Prävalenz und Verteilung von MRSA in der Zahnmedizin sicher zu beurteilen.

2 EINLEITUNG

2.1 Klassifizierung der Streptokokken

Die Genera *Lactococcus*, *Lactovum* und *Streptococcus* gehören zur Familie der *Streptococcaceae.* In der Mundhöhle ist vor allem die Gattung *Streptococcus (S.)* bedeutsam, zu der man derzeit etwa 60 Spezies zählt (Reinert 2007).

Der früheste Versuch Streptokokken voneinander zu unterscheiden erfolgte anhand ihres Hämolyseverhaltens. Es war Hugo Schottmüller, der 1903 nach Beimpfen von Blutagarplatten zunächst die Klassifizierung in hämolysierend und nichthämolysierend vornahm (Schottmüller 1903). 1919 führte James H. Brown die Begriffe Alpha- (α-), Beta- (β-) und Gamma- (γ-) Hämolyse ein (Brown 1919). Nach Anzüchtung von Streptokokken auf Blutagarplatten kommt es bei der α-Hämolyse aufgrund unvollständiger Zerstörung der Zellmembran der Erythrozyten zu einer Umwandlung von Hämoglobin zu Methämoglobin. Der Agar erscheint um die Kolonien grünlich verfärbt. Durch die Freisetzung von H_2O_2 kommt es zur charakteristischen Vergrünung, nach welcher α-hämolysierende Streptokokken ihren Namen „Viridans-Streptokokken“ (lat. viridis = grün) erhielten. Bei Ausschluss von Sauerstoff aus der Bebrütungsatmospäre bildet sich kein H_2O_2, so dass keine Hämolyse stattfindet. Die alte Bezeichnung *S. haemolyticus* umfasst eine Gruppe von Streptokokken, die eine vollständige Hämolyse auf Blutagarplatten bewirkt. Dabei zerstören Hämolysine die Zellwand der Bakterien und Hämoglobin wird vollständig abgebaut. Scharf begrenzte, gelbliche Hämolysehöfe sind charakteristisch für diese β-hämolysierenden Streptokokken. Nichthämolysierende Streptokokken werden auch als γ-hämolysierend bezeichnet. In Abhängigkeit von umgebenden Milieufaktoren gibt es Stämme, die mehrere Hämolysearten aufweisen. Daher ist die alleinige Unterscheidung anhand der Hämolyse ein unsicheres Charakteristikum (Facklam 2002).

Die Beschreibung des Zellwandaufbaus β-hämolysierender Streptokokken durch den Nachweis spezifischer Oberflächenantigene mittels der Lancefield-Extraktion ist heute ein wichtiges Verfahren zur Differenzierung der serologischen Gruppen. Bereits 1933 berichtete Rebecca Lancefield über diese Technik (Lancefield 1933).
Anhand kultureller, biochemischer und serologischer Unterscheidungskriterien nahm James M. Sherman im Jahre 1937 eine Unterteilung der Streptokokken in vier Hauptkategorien vor: die pyogene Gruppe, die Viridansgruppe, die Milchsäuregruppe und die Enterokokken (Sherman 1937). Nach Abgrenzung der Milchsäuregruppe und der

Enterokokken als separate Gattungen werden heute nur noch die pyogene Gruppe und die Viridansgruppe zu den Streptokokken gezählt (Ludwig et al. 1985).

In den letzten Jahren hat sich die Nomenklatur und Taxonomie der Gattung *Streptococcus* erheblich verändert. Eine wichtige Methode zur Überarbeitung der Klassifizierung ist die Sequenzanalyse bestimmter Genabschnitte. Dieses als Ribotyping bezeichnete Verfahren beruht auf der Grundlage anhand der 16 S rRNA eine Einteilung der Spezies vorzunehmen (Facklam 2002). Die Sequenzanalyse ergab zum Teil gravierende Abweichungen von bisherigen Klassifizierungen. Beispielweise konnten weitere Spezies aus rRNA-Analysen der Gruppen *S. sanguinis* und *S. mitis* identifiziert werden (Sanderink et al. 2004).

Bei den Streptokokken handelt es sich um katalasenegative, grampositive, unbewegliche und nicht Sporen bildende Bakterien, die paarig oder in kurzen Ketten angeordnet sind (Reinert 2007).
S. pyogenes, *S. agalactiae* und *S. dysgalactiae* sind Spezies der pyogenen Gruppe. Weitere dieser Gruppe angehörende Erreger, wie *S. canis*, *S. equi*, *S. iniae*, *S. porcinus*, *S. uberis*, *S. parauberis* und *S. hyointestinalis,* spielen eine untergeordnete Rolle beim Menschen (Sanderink et al. 2004).

Die *S. anginosus*-Gruppe hat große Verwirrung bezüglich ihrer Terminologie und Klassifizierung hervorgerufen. Sie gehört zu den oralen Streptokokken und schließt *S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius* ein. Zuweilen wurden sie auch als *„S. milleri“* zusammengefasst. Für alle drei Spezies ist bekannt, dass sie β-hämolysierend sind und nach der Lancefield-Gruppierung die Antigene A, C, F oder G, aber noch häufiger kein Gruppenantigen (= L) aufweisen (Facklam 2002). In Tabelle 1 sind alle β-hämolysierenden Streptokokken aufgelistet, die für die Humanmedizin relevant sind.

Tab. 1: Übersicht über die β-hämolysierenden Streptokokken (Facklam 2002) modifiziert nach Sanderink et al. 2004.

Spezies	Hämolyse	Lancefield Gruppe	Habitat; Pathologie
S. pyogenes	β	A	Oropharynx; Pharyngitis, Haut- und Schleimhautinfektionen, Sepsis, TSS, später akutes rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis
S. agalactiae	β,γ	B	Gastrointestinal- und Genitaltrakt; Neugeborenensepsis und -meningitis
S. dysgalactiae	β	C,G	Oropharnyx; Pharyngitis, Sepsis, Wundinfektionen, Glomerulonephritis
***S. anginosus*-Gruppe**	α,β,γ	meist L[1]; A,C,F,G	Mundhöhle, oberer Respirationstrakt; Abszesse

[1] = nicht einteilbar nach Lancefield-Gruppe

Da das Hämolyseverhalten in Abhängigkeit von Inkubationsbedingungen variiert, gibt es Autoren, die die Viridans-Streptokokken bevorzugt als „orale Streptokokken“ ansprechen (Tab. 2).

Tab. 2: Übersicht der α-hämolysierenden Streptokokken (Reinert 2007) modifiziert nach Sanderink et al. 2004.

Spezies	Hämolyse	Lancefield Gruppe	Habitat; Pathologie
Mutans Gruppe			
S. mutans	α,γ	(E), c, e, f	orale Biofilme, Kariesläsionen; Karies, Endokarditis
S. sobrinus	α,γ	(E) , d , g, oder keine	orale Biofilme, Kariesläsionen ; Karies
Salivarius Gruppe			
S. salivarius	γ	L[2] oder K	Mukosa, Speichel
S. vestibularis	α	L[2]	v.a. bukkale Mukosa
Anginosus Gruppe			
S. anginosus	α, β, γ	meist L[2]; A, C, F, G	Mundhöhle, Luftwege, Vagina; Abszesse
S. constellatus	α, β, γ	meist L[2]; A, C, F, G	Mundhöhle, obere Luftwege; Abszesse
S. intermedius	α, β, γ	meist L[2]; C, F, G	Mundhöhle, obere Luftwege; Abszesse
Mitis Gruppe[1]			
S. mitis	α	meist L[2]; K, O	Rachen, Mundhöhle
S. oralis	α	L[2], K	Rachen, Mundhöhle
S. cristatus	α	nd	Rachen, Mundhöhle
S. gordonii	α	L[2] oder H	Rachen, Mundhöhle
S. parasanguinis	α	L[2], F, G, C, B	Rachen, Mundhöhle
S. sanguinis	α	L[2] oder H	Mundhöhle
S. pneumoniae	α	Kapsel-Polysaccharid	obere Atemwege; Pneumonie, Meningitis

[1] = α-hämolysierende orale Streptokokken verursachen Sepsis und metastatische Infektionen (Nephritiden, Endokarditidis)
[2] = nicht einteilbar nach Lancefield-Gruppe
nd = nicht determiniert
Zeichen in Klammern = seltene Ausnahmen

Gemella morbillorum

G. morbillorum ist ein grampositives, katalasenegatives, langsam wachsendes und fakultativ anaerobes Bakterium, wobei einige Stämme bei der primären Isolation ein strikt anaerobes Milieu beanspruchen (von Essen et al. 1993, Facklam und Elliott 1995). Es ist

Bestandteil der Keimflora im Oropharynx, Urogenital- und Gastrointestinaltrakt (Zakir et al. 2004).

Erstmals wurde *G. morbillorum* von Ruth Tunnicliff aus dem Blut eines Masernpatienten isoliert und zunächst als vermuteter Erreger der Masern als *Diplococcus rubeolae* bezeichnet (Tunnicliff 1917). Mit dem Nachweis des Masernvirus wurde das Bakterium umbenannt in *Diplococcus morbillorum* (Prévot 1933), später in *Peptostreptococcus morbillorum* (Smith 1957) und schließlich in *Streptococcus morbillorum* (Holdeman und Moore 1974). Aufgrund der für Gemellen typischen Gramlabilität (Benedetti et al. 2009) wurde *G. haemolysans* ursprünglich zu den *Neisserien* gezählt (Thjötta und Böe 1938). Doch die Unterschiede der biochemischen Reaktionen zu anderen *Neisseria spp.* forderten eine Abgrenzung, so dass der Genus *Gemella,* zunächst mit nur einer Spezies (*G. haemolysans*), eingeführt wurde (Berger 1961). Erst 1988 erfolgte die Zuordnung von *S. morbillorum* zum Genus *Gemella* nach Aufschlüssung der bakteriellen DNA (Kilpper-Bälz und Schleifer 1988).

Obwohl *G. morbillorum* als Erreger verschiedener Infektionen wie beispielsweise der Meningitis (Garavelli 1990, Debast et al. 1993), von Abszessen (Pradeep et al. 1997), der Arthritis (von Essen et al. 1993) und der Sepsis (Elting et al. 1992) gilt, stellt die infektiöse Endokarditis (IE) (Taimur et al. 2010) die häufigste Manifestation einer *G. morbillorum* Infektion dar (Zakir et al. 2004). Eine durch *G. morbillorum* verursachte IE ist ein sehr seltenes Ereignis und wird im Falle ihres Auftretens häufiger an nativen Klappen als an Klappenersatz beobachtet (Taimur et al. 2010). Die Virulenz von *G. morbillorum* ist mit der, vergrünender Streptokokken vergleichbar (Wood 1993).

2.2 Adhäsion und Kolonisierung oraler Streptokokken

Die frühe Adhäsion der Streptokokken an Wirtsoberflächen wird über elektrostatische und hydrophobe Kräfte vermittelt. Diese initiale Haftung ist zunächst noch sehr unspezifisch und reversibel (Cowan et al. 1987). In der zweiten Phase erfolgt die spezifische Bindung zwischen bakteriellen Zellwandbestandteilen und Oberflächenmolekülen der Wirtszelle (Jenkinson und Lamont 1997).

Die Kolonisierung oraler Streptokokken ist über die hochaffine Bindung an körpereigenen Zellen (Epithelzellen, Endothelzellen, Thrombozyten, PMN), aber auch über die Koaggregation verschiedener Spezies wie z.B. *S. gordonii* mit *A. naeslundii* in der dentalen Plaque möglich. Bei der Etablierung von Biofilmen sind spezifisch an Speichelproteine

oder Proteine des extrazellulären Raumes bindende Adhäsionsmoleküle (Adhäsine, Lipoteichonsäure) entscheidend (Sanderink et al. 2004).
Dieser Prozess läuft bei allen Bakterien nach den gleichen Prinzipien ab. Streptokokken und andere grampositive Bakterien exprimieren aber im Gegensatz zu gramnegativen Bakterien eine wesentlich größere Zahl und Vielfalt an Oberflächenproteinen, so dass sogar Stämme innerhalb der gleichen Spezies eine ausgeprägte phänotypische Heterogenität aufweisen. Diese Eigenschaft ermöglicht vielseitige Interaktionen und bedingt die Kolonisierung unterschiedlicher Körperregionen (Nobbs et al. 2009).

Die hochaffine Bindung an Fibrinogen und Proteinen der extrazellulären Matrix, wie dem Glykoprotein Fibronektin verdeutlicht das Potential von *S. sanguinis* Entzündungen auszulösen (Sanderink et al. 2004, Okahashi et al. 2010). Sie werden mit der Entstehung von Abszessen und IE in Verbindung gebracht (Willcox 1995).
In Anwesenheit von Kollagen steigert *S. sanguinis* sein thrombogenes Potential durch die vermehrte Expression von PAAP (platelet aggregation-associated protein). Das Oberflächenprotein PAAP bindet an Thrombozyten, führt zu deren Aktivierung und über die Freisetzung von Fibrinogen zu einer Quervernetzung der Plättchen. Innerhalb dieser Vegetation kolonisiert *S. sanguinis*. Durch Freisetzung von Proteasen und anderen Enzymen sowie der ausgelösten Immunreaktion kann es im Rahmen einer IE zu einer Zerstörung der Herzklappe kommen. Herzberg bestätigte in einer experimentellen Studie die Rolle des PAAP bei der Pathogenese der IE. Wurde PAAP nicht exprimiert oder durch Antikörper neutralisiert, beobachtete man einen milderen Verlauf der IE und kleinere Vegetationen an den Klappen (Herzberg 1996, Sanderink et al. 2004).

Die Aufnahme von Nährstoffen und der Export von Signalmolekülen werden über membrangebundene Transporter wie beispielsweise den ABC-Transporter reguliert. Streptokokken unterliegen ständigen Milieuschwankungen wie Nahrungsangebot, Temperaturwechsel oder Sauerstoffangebot. Über das *two-component signal transduction system* (TCSS) werden umgebende Milieufaktoren abgetastet, die gegebenenfalls eine Modulation der Transkription bedingen. Haftungsmechanismen oder Membrantransportsysteme werden optimiert, damit der Organismus bestens an die vorherrschenden Verhältnisse angepasst ist (Nobbs et al. 2009).

2.3 Grundlagen der Resistenz bei Streptokokken

Verschiedene internationale Studien demonstrieren, dass auch im Bereich der Mundhöhlenflora ein Resistenzproblem erwächst (Kuriyama et al. 2000, Poveda-Roda et al. 2007, Ellison 2009). Ein ursächlicher Faktor ist die vielerorts nicht erforderlichen, aber zahlreichen Verschreibungen von Antibiotika durch Zahnärzte (Sweeney et al. 2004). Die Verbreitung resistenter Erregerstämme wird entscheidend durch den Selektionsdruck der verordneten Antibiotika getriggert.

Die zunehmend zu beobachtende Resistenz gegenüber Penicillinen beruht zum einen auf der Bildung von Betalaktamasen. Diese Enzyme sind in der Lage das Antibiotikum durch hydrolytische Spaltung des Betalaktam-Ringes unwirksam zu machen. Ein weiterer Resistenzmechanismus führt zu Veränderungen des *Penicillin bindenden Proteins* (PBP), welches die Zielstruktur der Betalaktam-Antibiotika darstellt. Letzterer wird auch bei MRSA und penicillinresistenten Pneumokokken beobachtet (Roberts 2002, Stille et al. 2005). Hierbei handelt es sich um ein bakterienspezifisches Enzym der Zellwand. Eine Blockade des Enzyms durch die hochaffine Bindung der Betalaktam-Antibiotika bewirkt eine gestörte Zellwandsynthese. Unter dem Selektionsdruck der antibiotischen Wirkung kommt es zur Bildung veränderter PBP, so dass eine verminderte Affinität zur Zielstruktur resultiert (Stille et al. 2005).
Stämme der oralen Kommensalflora wie *S. mitis* und *S. oralis* erwerben nach antibiotischer Exposition durch Punktmutationen innerhalb der PBP-Genabschnitte Resistenzen. Durch Gentransfer zwischen den Spezies können penicillinsensible *S. pneumoniae*-Stämme veränderte PBP Sequenzen inkorporieren. Über diesen Mechanismus lässt sich die Resistenzentwicklung in Pneumokokken erklären (Chi et al. 2007). Orale Streptokokken, die als apathogene Keime gelten, scheinen ein Reservoir für resistente Gene zu bilden. Durch Übertragung ihrer Resistenzen auf humanpathogene Erreger wie *S. pneumoniae* oder *S. pyogenes* nehmen sie eine besondere Stellung ein (Bryskier 2002).

Drei Resistenzmechanismen gegen Makrolide werden unterschieden: die Aktivierung einer Effluxpumpe (Phänotyp M); die Veränderung der Zielstruktur (Phänotyp MLS); und Mutationen der 23 S rRNA oder ribosomaler Proteingene (Phänotyp MS). Bei Ersterem kommt es durch die Mutation im *mef* Gen zur Ausbildung eines membrangebundenen Kanalproteins, welches 14- und 15-Ringmakrolide aus der Bakterienzelle befördert. Mutierte *erm* Genabschnitte kodieren für Methylasen. Durch Methylierung der 23 S rRNA

vermindern sie die Bindungsaffinität von Makroliden, Lincosamiden und Streptogramin B an der ribosomalen 50 S-Untereinheit (Clancy et al. 1996, Sutcliffe et al. 1996). Der dritte Mechanismus führt zu einer Resistenz gegenüber Makroliden und Streptogramin B-Antibiotika (Seppälä et al. 2003).

Resistenzen gegenüber Tetrazyklinen werden in *tet* Genabschnitten kodiert. Die Expression der mutierten Sequenzen hat drei Wirkungen zur Folge: die Bildung von Effluxpumpen und *Ribosome Protecting Proteins* sowie eine enzymatische Inaktivierung des Tetrazyklins. Die meisten dieser Genabschnitte konnten in oralen Streptokokken nachgewiesen werden. *Ribosome Protecting Proteins* führen zur Abspaltung bereits gebundenen Tetrazyklins vom Ribosom (Levy et al. 1999, Roberts 2002).

Viridans-Streptokokken sind bei einer Reihe von Infektionen vertreten. Um betroffene Patienten bestmöglich mit einer antibiotischen Therapie zu versorgen, beziehungsweise eine effiziente Antibiotikaprophylaxe zu garantieren, müssen in Abständen immer wieder Studien über die derzeitige Resistenzsituation im entsprechenden Einzugsgebiet erfolgen. Eine strenge Indikation für Antibiotika bei Prophylaxe und Therapie muss durchgesetzt werden, um die zunehmende Problematik abnehmender Erregerempfindlichkeit zu drosseln und eine unnötige medikamentöse Belastung des Patienten zu verhindern. Kuriyama stellt fest, dass die Dauer einer Therapie mit der Anzahl nachweisbarer resistenter Stämme einhergeht (Kuriyama et al. 2005). Daher sollten kurze, hochdosierte Behandlungen gegenüber langen, niedrigdosierten bevorzugt werden (Guillemot et al. 1998, Livermore 2007).

2.4 Bakteriämie und Herderkrankungen

Ausgehend von einem lokal begrenzten Krankheitsherd kann es durch die Wirkung auf weiter entfernt liegende Gewebestrukturen oder Organe zum Entstehen und Unterhalten pathologischer Vorgänge kommen. Die Theorien zu den Herderkrankungen basieren auf einer Vielzahl von beobachteten Einzelfällen und reichen weit in die Vergangenheit zurück.

Der erste überlieferte Bericht, in dem nach Extraktion eines eitrigen Zahnes der betroffene Patient von seiner Arthritis geheilt wurde, stammt von Hippokrates (Hughes 1994). Die Theorie der Herdinfektion wurde um die Jahrhundertwende von Edward C. Rosenow untersucht. Anhand tierexperimenteller Versuche konnte er das Übertreten von Streptokokken aus Mundschleimhauterkrankungen und odontogenen Infektionen in den

Gesamtorganismus nachweisen (Rosenow 1919). Er prägte den Begriff des „Organotropismus der Erreger“. Darunter versteht man, dass sich Bakterien unabhängig von ihrer Eintrittspforte in den Organismus, bevorzugt in bestimmten Organen ansiedeln und dort Krankheiten auslösen können (Rosenow 1921, Neukam und Grummt 2002).

Zu den auslösenden Reizen zählte man alle akuten und chronischen Entzündungen im Bereich der Mundhöhle, aber vor allem devitale Zähne. Zu den typischen Organerkrankungen, die aus einem Fokus resultieren können, gehören demnach die Arthritis, entzündliche Erkrankungen der Augen und Nieren, die Endokarditis und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die chronische Neuritis und Myositis. In den folgenden Jahren war die Zahnmedizin entschieden von exzessiven Zahnentfernungen geprägt. Bis heute fehlen eindeutige Studien, die die Existenz und Wirkung einer Herdinfektion belegen (Keßler 2006). Dennoch ist das Interesse an diesem Thema durch Berichte über den Zusammenhang unbehandelter Parodontitis marginalis profunda und dem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen in den letzten Jahren erneut aufgekommen (Sigusch und Sigusch 2006).

Voraussetzung für die Entstehung von Herderkrankungen ist das Übertreten und die systemische Verteilung von Erregern über die Blutbahn (Bakteriämie) mit Besiedelung von Organen (Pallasch und Wahl 2003). Transitorische Bakteriämien treten nicht nur bei Zahnextraktionen (20 bis 88 %) oder Parodontalbehandlungen (40 bis 55 %) auf. Schon bei alltäglichen Prozeduren wie dem Zähneputzen (39 %), der Anwendung von Zahnseide (Crasta et al. 2009) oder dem Kauen von Nahrung (Forner et al. 2006) ist damit zu rechnen. In Tabelle 3 wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Bakteriämien bei zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen dargestellt.

Der Schweregrad einer Bakteriämie steht in Zusammenhang mit dem Ausmaß des operativen Eingriffs, aber auch mit der Mundhygiene (Horstkotte et al. 1997, Forner et al. 2006, Poveda-Roda et al. 2007). Um die Keimlast und damit auch das Risiko von Herdinfektionen zu senken, sind eine gute Mundhygiene und regelmäßige zahnärztliche Prophylaxe ein wichtiges Ziel (Moreillon und Que 2004, Westphal et al. 2009).

Tab. 3: Risiko einer Bakteriämie bei zahnärztlichen Therapien (Roberts et al. 1997, Roberts 1999, Lucas und Roberts 2000) Tabelle aus Keßler 2006**.**

Behandlungsmaßnahme	Bakteriämiewahrscheinlichkeit in %
Extraktion eines entzündlich erkrankten Zahnes	75-88
Extraktion ohne vorliegende Entzündung	20-66
Infiltrationsanästhesie	16
Intraligamentäre Anästhesie	97
Anlegen eines Kofferdams	30
Anlegen eines Metallmatrixbandes	30
Scaling	40-55
Zähne polieren	25
Zähneputzen	39
Mukoperiostale chirurgische Eingriffe	36-90

Als typische Standortflora der Mundhöhle besitzen Viridans-Streptokokken ein geringes pathogenes Potential. Dennoch können sie nach Eintritt in die Blutbahn Fokalinfektionen wie eine IE und Hirnabszesse auslösen (Pallasch und Wahl 2003, Müller-Richter et al. 2007). Im Rahmen einer Studie wurde *S. mitis* am häufigsten nach Bakteriämie bei Kindern isoliert und in Zusammenhang mit schweren Komplikationen gebracht (Huang et al. 2007). Ebenso bestätigen Ahmed et al. in ihren Untersuchungen, dass *S. mitis* (55 %), gefolgt von *S. sanguinis* (25 %) und *S. oralis* (12,5 %), das häufigste Isolat nach Viridans-Streptokokken-Bakteriämie war (Ahmed et al. 2003).

Meist führt erst die Sanierung verdächtiger Strukturen zur Diagnose eines Herdgeschehens z.B. durch das Abklingen von Schmerzen. Allgemeinhin gelten infektiöse Befunde bei der Fokussuche als herdverdächtig (Keßler 2006). Uneinigkeit besteht darüber, ob ein endodontisch behandelter Zahn einen potentiellen Herd darstellt. Studien zeigen, dass auch bei symptomlosen Zähnen mit lege artis durchgeführter Wurzelkanalfüllung, Mikroorganismen nachgewiesen werden können (Gatti et al. 2000, Sunde et al. 2003).
Bei Patienten mit einer Parodontitis marginalis liegt eine große Entzündungsfläche vor, die als wichtiger Fokus angesehen wird. Je größer die Taschentiefen sind, desto wahrscheinlicher ist die Fokuswirksamkeit (Keßler 2006). Vollständig im Knochen impaktierte Zähne werden weniger als potentieller Herd angesehen. Hingegen stellt die Dentitio difficilis teilretinierter Zähne aufgrund der Gefahr perikoronarer Infektionen immer einen möglichen Herd dar (Neukam und Grummt 2002, Bascones-Martínez et al. 2009).

2.5 Infektiöse Endokarditis

Die IE ist eine Entzündung der inneren Schicht der Herzwand. Es handelt sich um eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung. Am häufigsten sind die Herzklappen betroffen, seltener liegt eine Infektion der Chordae tendineae, des muralen Endokards oder ein Septumdefekt vor. Ferner können auch künstliche Klappen oder Schrittmacherelektroden befallen werden (Hoffmann und Hanrath 2000). Die Letalität liegt bei 20 bis 30 % (Westphal et al. 2009). In Deutschland schätzt man die Inzidenz jährlich mit 3 bis 10 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner (Naber et al. 2004). In den letzten Jahren kam es zu einem epidemiologischen Wandel: es sind häufiger alte Menschen und Patienten mit Klappenersatz betroffen; die IE ist häufiger nosokomial erworben (Al-Nawas et al. 2010).

2.5.1 Pathogenese

Intaktes endokardiales Endothel kann von Bakterien nicht besiedelt werden. Ein Verlust der Thromboresistenz durch Endokardschädigung führt zur Ausbildung von endothelständigen Mikrothromben aus aggregierten Thrombozyten, Fibrin und Fibronektin (Horstkotte et al. 1997). Dies entspricht dem typischen Bild der sterilen Vegetation. Endothelläsionen können durch Klappeninsuffizienzen oder angeborene Herzfehler entstehen. Sie führen zu verstärkten Turbulenzen im Blutstrom und damit zu einer Degeneration des Endothels. Infolge passagerer Bakteriämien können diese Vegetationen sekundär besiedelt werden. Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken sind Erreger mit ausgeprägten Adhäsionseigenschaften. Sie kolonisieren an den Thrombozyten-Fibrin-Aggregaten und bedingen eine weitere Abscheidung von Blutplättchen und Fibrin. Es entsteht eine infizierte Vegetation (Moreillon und Que 2004, Horstkotte und Piper 2009). Ziel der prophylaktisch eingesetzten Antibiotika ist die Modulation der Oberflächenstrukturen der Bakterien, die für die Adhäsion am Endokard verantwortlich sind (Horstkotte und Piper 2009).

Die Diagnostik, basierend auf der Mikrobiologie, der Echokardiographie, klinischen und Laborbefunden, erfolgt anhand der Duke-Kriterien (Zimmerli 2009). Ein Problem stellt die oft lange Latenzzeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung dar, so dass viel Zeit verstreicht, ehe eine hochdosierte Antibiotikatherapie erfolgen kann. Zentrale Rolle in der Diagnostik spielt die Echokardiographie. Fällt dieser Befund negativ aus, kann eine IE nicht ausgeschlossen werden. Klinische und mikrobiologische Befunde sind ebenso wegweisend (Westphal et al. 2009).

2.5.2 Erregerspektrum

Im klinischen Verlauf der IE zeigen sich Unterschiede, so dass zwischen der akuten Endokarditis (Erreger: *Staphylococcus aureus*), die innerhalb weniger Tage manifest wird und der subakuten Endokarditis klassifiziert wird (Stille et al. 2005). Letztere entsteht über Wochen und wird auch als Endocarditis lenta bezeichnet. Sie wird hervorgerufen durch Viridans-Streptokokken, Enterokokken, Erreger der HAECK-Gruppe oder *S. bovis* (Zimmerli 2009).

Auffällig ist eine Verschiebung im Erregerspektrum mit einer deutlichen Zunahme von IE, die durch koagulasenegative Staphylokokken verursacht wird (Shah 2010). Letzteres korreliert mit dem häufigeren Auftreten von nosokomial erworbenen IE-Fällen (Al-Nawas et al. 2010). Vor der Antibiotikaära betrug die Prävalenz für Streptokokken induzierte IE an Nativklappen etwa 70 bis 90 % (Weinstein und Rubin 1973). Dagegen liegt sie jetzt bei 45 bis 65 % (Hoffmann und Hanrath 2000). In absteigender Reihenfolge werden *S. sanguinis*, *S. oralis* und *S. gordonii* am häufigsten bei Viridans-Streptokokken-Endokarditiden isoliert. *S. mitis* und *S. parasanguinis* sind seltener vertreten (Douglas et al. 1993).

Die Verteilung der Erreger ist abhängig von individuellen Risikofaktoren, dem Zustand der Herzklappen und dem Alter des Patienten. Bei frühen Infektionen nach Klappenersatz (< 1 Jahr postoperativ), die in der Regel nosokomial bedingt sind, werden gehäuft methicillinresistente *S. aureus*-Stämme, koagulasenegative Staphylokokken und gramnegative Erreger nachgewiesen. Bei intravenösem Drogenabusus sind Staphylokokken dominierend. Methicillinsensible *S. aureus*-Stämme, verschiedene Streptokokkenspezies und *Enterococcus faecalis* sind bei Nativklappenendokarditis und bei später Klappenprothesenendokarditis (> 1 Jahr postoperativ) zu erwarten (Westphal et al. 2009). Mykotische Endokarditiden sind insgesamt sehr selten und werden am häufigsten bei Neugeborenen beobachtet. Während Streptokokken häufiger bei jüngeren Patienten nachgewiesen werden, treten Staphylokokken und Enterokokken vermehrt bei älteren Patienten auf (Tab. 4).

Tab. 4: Erregerspektrum bei infektiöser Endokarditis nativer Klappen (Karchmer 2004).

	Neugeborene	**2 Monate bis 15 Jahre**	**15 bis 60 Jahre**	**über 60 Jahre**
Streptokokken	15-20%	40-50%	45-65%	30-45%
Enterokokken		4%	5-8%	15%
S. aureus	40-50%	25%	30-40%	25-30%
koagulasenegative Staphylokokken	10%	5%	3-5%	5-8%
gramnegative Bakterien	10%	5%	4-8%	5%
Pilze	10%	1%	1%	selten

Im Rahmen der Diagnostik sollten grundsätzlich vor Beginn der Antibiotikatherapie drei Paar Blutkulturen abgenommen werden. Eine vorangegangene Antibiotikatherapie oder schwer anzüchtbare Stämme können Ursache negativer Blutkulturen sein, die man in 10 bis 30 % der Fälle antrifft (Murdoch et al. 2009, Al-Nawas et al. 2010). Differentialdiagnostisch ist eine rheumatische Endokarditis auszuschließen.

2.5.3 Therapie

Die Therapie einer IE erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Mikrobiologen, Infektiologen, Kardiologen und Herzchirurgen. Eine unverzichtbare Säule bei der Behandlung stellt der Einsatz von Antibiotika dar. Bakteriostatisch wirkende Substanzen sowie eine zu geringe oder zu kurze Dosierung gehen mit einem hohen Potential für einen *Relapse* einher. Daher sind ausreichend hohe Serumkonzentrationen erstrebenswert, um eine Diffusion in die infizierte Klappenvegetation zu garantieren. Ebenso sollte die Dauer der Therapie ausreichend lang sein, um metabolisch inaktive Bakterien abzutöten. Das Risiko für ein Rezidiv wird durch den Einsatz bakterizid wirkender Antibiotika signifikant gesenkt (Moreillon und Que 2004). Durch die gleichzeitige Gabe von zwei Antibiotika kommt es zu einer Wirkungsverstärkung (Synergieeffekt). Bei der IE wird dies durch die Kombination eines Penicillins oder Cephalosporins mit einem Aminoglykosid (Gentamicin) realisiert (Habib et al. 2009).

Der Nachweis des Erregers und die Bestimmung der MHK sind bedeutsam für eine gezielte Antibiotikatherapie, die gegebenenfalls die begonnene empirische Therapie ablöst (Westphal et al. 2009).

Eine Neuauflage der „Leitlinie zur Prävention, Diagnose und Behandlung der IE“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC-Leitlinie) erschien 2009 (Habib et al. 2009) und wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie kommentiert

(Al-Nawas et al. 2010). Die wichtigste Neuerung betrifft die Behandlung einer *S. aureus*-IE. Demnach wird bei Befall nativer Klappen die zusätzliche Gabe von Gentamicin nur noch optional empfohlen, da bei signifikant erhöhter Nephrotoxizität kein Überlebensvorteil besteht. Daptomycin wird als Alternative zu Vancomycin bei methicillin-resistenten Staphylokokken empfohlen. Handelt es sich bei den Erregern um methicillin-sensible *S. aureus*-Stämme ist das Mittel der Wahl in der Initialtherapie Flucloxacillin (Habib et al. 2009, Pflicht und Erbel 2010).

Ausführliche Tabellen zur erreger- und resistenzspezifischen Therapie sind in den aktuellen Leitlinien dargelegt (Habib et al. 2009).

2.5.4 Endokarditisprophylaxe

Dass Patienten mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern an einer Endokarditis erkranken können, ist schon lange Zeit bekannt. Von Anfang an richtete man das Augenmerk auf zahnärztliche Eingriffe (Horstkotte und Piper 2009).
1930 brachte man das Auftreten mehrerer Fälle von Endokarditis in direkten Zusammenhang mit kurz zuvor durchgeführten Zahnextraktionen (Rushton 1930). Nach Veröffentlichung seiner Studie, die den Zusammenhang zwischen Bakteriämielast und Antibiotikaprophylaxe verdeutlicht, sprach Hirsh et al. 1948 die erste Empfehlung einer Penicillinprophylaxe vor Zahnextraktionen aus (Hirsh et al. 1948). Als erste medizinische Fachgesellschaft empfahl die American Heart Association (AHA) 1955 eine Endokarditisprophylaxe (American Heart Association 1955).

Häufig kann kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IE und einem Bakteriämie auslösenden Ereignis hergestellt werden. In Abhängigkeit von der individuellen Gefährdung des Patienten liegt das Risiko eine IE nach Zahneingriffen zu entwickeln bei 1 bis zu mehreren 10 000 Prozeduren. Die präoperative Durchführung einer Endokarditisprophylaxe wurde in der letzten Zeit kontrovers diskutiert. Bis heute fehlen prospektive, randomisierte Studien, die eindeutig die Effizienz einer antibiotischen Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen belegen. Die Empfehlungen beruhen lediglich auf einzelnen publizierten Fällen und Tierexperimenten. Durch die Prophylaxe wird nur eine geringe Anzahl von IE verhindert. Auf der anderen Seite wird durch die breite Anwendung der Antibiotika ohne Beschränkung auf Risikogruppen die Entwicklung von Resistenzen gefördert (Strom et al. 1998, Westphal et al. 2009).

Diese Streitfrage führte 2007 zur Überarbeitung der Leitlinien durch die AHA mit dem Ergebnis, dass die Indikationsgruppen für eine Endokarditisprophylaxe stark reduziert wurden (Wilson et al. 2007). Da die AHA-Empfehlungen von deutschen Leitlinien abwichen, wurde eine aktuelle Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) für Chemotherapie zur Prophylaxe erarbeitet. Empfohlen wird sie demnach nur für Patienten, die ein besonders hohes Risiko für eine Infektion haben und bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem schwerwiegenden Verlauf oder hoher Letalität zu rechnen ist (Naber et al. 2007) (Tab. 5).

Tab. 5: Patienten, bei denen eine Endokarditisprophylaxe empfohlen wird (Naber et al. 2007).

- Patienten mit Klappenersatz (mechanische und biologische Prothesen)
  - Patienten mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung von alloprothetischem Material in den ersten 6 Monaten nach Operation [a,b]
- Patienten mit überstandener Endokarditis
- Patienten mit angeborenen Herzfehlern
  - zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit systemisch-pulmonalem Shunt operiert sind
  - operierte Herzfehler mit Implantaten oder residuellen Defekten
  - alle operativ oder interventionell unter Verwendung von prothetischem Material behandelten Herzfehler in den ersten 6 Monaten nach Operation [b]
- Herztransplantierte Patienten, die eine kardiale Valvulopathie entwickeln

a) In diesem Punkt unterscheidet sich das DGK/PEG-Positionspapier von den AHA-Leitlinien.
b) Nach 6 Monaten wird eine suffiziente Endothelialisierung der Prothesen angenommen.

Ebenso wurden die Eingriffe, bei denen eine Prophylaxe empfohlen wird, eingeschränkt (Tab. 6).

Tab. 6: Eingriffe, bei denen eine Endokarditisprophylaxe empfohlen wird (Naber et al. 2007).

Prophylaxe empfohlen bei: ▪ zahnärztlichen Eingriffen, die mit Manipulationen an der Gingiva, der periapikalen Zahnregion oder mit Perforationen der oralen Mukosa einhergehen ▪ intraligamentärer Anästhesie im Rahmen von zahnärztlichen Eingriffen ▪ Eingriffen am oberen Respirationstrakt mit Inzision der Mukosa (Tonsillektomie, Adenektomie)
keine Prophylaxe empfohlen bei: ▪ Eingriffen an Haut- und Weichteilen ▪ Eingriffen am Gastrointestinaltrakt, auch Gastroskopie und Koloskopie mit Biopsie ▪ Eingriffen am Urogenitaltrakt, auch Zystoskopie

Die aktuelle ESC-Leitlinie von 2009 empfiehlt im Gegensatz zu der AHA-Leitlinie und dem deutschen Positionspapier aus dem Jahr 2007 keine IE-Prophylaxe mehr für herztransplantierte Patienten, die eine Valvulopathie entwickeln. Eine weitere Einschränkung erfahren auch die Eingriffe, für die eine Prophylaxe empfohlen wird. Lediglich zahnärztliche Behandlungen mit Manipulation an der Gingiva, der periapikalen Region oder Perforation der oralen Mukosa erfordern eine Prophylaxe. Operationen an den oberen Atemwegen (Tonsillektomie, Adenektomie) gehören demnach nicht länger dazu. Diese Empfehlungen gelten nicht für infiziertes Gewebe. In Abhängigkeit vom Infektionsort sollten potentielle Endokarditiserreger bei Eingriffen an infiziertem Gewebe bei Risikopatienten mit behandelt werden (Al-Nawas et al. 2010).

Eine Single-shot-Gabe von Amoxicillin oder Clindamycin bei Penicillinunverträglichkeit wird 30 bis 60 Minuten als Prophylaxe vor dem operativen Eingriff empfohlen (Pflicht und Erbel 2010).

Ziel der Restriktion auf die entsprechenden Risikopatienten und Risikoeingriffe ist es, dem aktuellen Kenntnisstand gerecht zu werden. Ohne Hochrisikopatienten zu gefährden, wird versucht die stark diskutierte Effizienz der Antibiotikaprophylaxe, den individuellen Nutzen und das Risiko der Resistenzentwicklung in Einklang zu bringen.
Die neuen Richtlinien konzentrieren sich auf zahnärztliche Eingriffe, wobei der zahnärztlichen Prophylaxe ein besonderer Stellenwert zukommt, da die Häufigkeit täglicher Bakteriämien gesenkt wird (Horstkotte und Piper 2009, Al-Nawas et al. 2010).

2.6 Odontogene Infektionen

Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts war bekannt, dass Bakterien für die Entstehung odontogener Infektionen verantwortlich sind (Thomas 1908). Vor der Entdeckung des Penicillins 1928 durch Alexander Fleming waren dentoalveoläre Infektionen lebensbedrohliche Erkrankungen (Roberts 2002). Karies, Trauma und eine nicht erfolgreiche Wurzelkanalbehandlung sind die häufigsten Ursachen für die Entstehung eines akuten Abszesses (Robertson und Smith 2009).

2.6.1 Erregerspektrum und Pathogenese

Odontogene Infektionen sind Mischinfektionen. Das Keimspektrum setzt sich aus fakultativ anaeroben und obligat anaeroben Bakterien zusammen. Seltener handelt es sich um ausschließlich aerobe oder rein anaerobe Infektionen (Chow 1992).

Welche Rolle jeder einzelne Keim bei der Pathogenese spielt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt (Robertson und Smith 2009). Sie sind Kommensale der Mundhöhle. Durch die Definition speziesspezifischer Virulenzfaktoren oder Bestimmung von Abszessgröße und Mortalität anhand von Tiermodellen nach Inkorporation von Erregern, kann die Rolle bestimmter Keime bei der Pathogenese erklärt werden (Lewis et al. 1988). Es gibt eine Reihe von Interaktionen zwischen der Immunantwort des Wirts und den Virulenzfaktoren der Mikroorganismen, die entscheidend den klinischen Verlauf bestimmen.

Zum Erregerspektrum zählt man grampositive anaerobe Kokken wie *Micromonas micros* und *Peptostreptococcus anaerobius*. In kleinerer Zahl wird auch *Anaerococcus prevotii* isoliert. Fakultativ anaerobe Kokken präsentieren den größten Anteil aerober Spezies. Teil des fakultativ anaeroben Spektrums sind vergrünende Streptokokken wie die *S. anginosus*-Gruppe, aber auch *G. morbillorum.* Die Spezies *Prevotella, Fusobacterium* und *Porphyromonas* sind wichtige gramnegative anaerobe Stäbchen (Stefanopoulos und Kolokotronis 2004).

Mikroorganismen, die den größten Erregeranteil eines Abszesses ausmachen, die ausgeprägteste Virulenz und eine zunehmende Antibiotikaresistenz aufweisen, besitzen die entscheidende Bedeutung in odontogenen Mischinfektionen. Je größer der Abszess ist, desto mehr verschiebt sich das Erregerspektrum in die anaerobe Richtung und desto umfassender ist die Menge an anaeroben Keimen (Kuriyama et al. 2000).

Der zeitliche Ablauf der Abszessentstehung korreliert mit dem Erscheinen typischer Erreger. Während der ersten zwei Tage nach Auftreten klinischer Symptome dominieren Streptokokken im Gewebe. Durch massive Freisetzung von Enzymen, Stoffwechselprodukten und Exotoxinen leiten sie die zelluläre Entzündungsphase ein (Stefanopoulos und Kolokotronis 2004). Entscheidend für die Etablierung der anaeroben Flora ist der zunehmende Verbrauch von Sauerstoff durch fakultative Anaerobier. Sie schaffen das ideale Milieu, während sie gleichzeitig das eigene Wachstum limitieren (Aderhold et al. 1981).

Durch den Einsatz von Antibiotika in der frühen Entzündungsphase (Infiltratstadium) kann die Eiterbildung durch Bekämpfung der Streptokokken unterdrückt werden. Erfolgt in diesem Stadium keine Therapie kommt es zur Gewebseinschmelzung und Abszedierung.
Synergistische Interaktionen zwischen verschiedenen Spezies potenzieren durch Kumulation der pathologischen Wirkung die Virulenz. Diese Aussage erklärt auch, dass Mischinfektionen in der Regel einen schwerwiegenderen klinischen Verlauf zur Folge haben als Monoinfektionen (Siqueira et al. 1998).
Die *S. anginosus*-Gruppe zeigt eine besondere Invasivität bei Abszessen durch Wechselwirkung mit *Fusobacterium nucleatum.* Die Phagozytosefähigkeit der PMN von *S. constellatus* wird in Anwesenheit von *Fusobacterium nucelatum* supprimiert. Das führt zu einer Steigerung der Pathogenität seitens der Streptokokken (Nagashima et al. 1999).

2.6.2 Therapie

Die Therapie umfasst primär die chirurgische Drainage, gegebenenfalls die Gabe eines Antibiotikums und sekundär die Extraktion oder endodontische Aufbereitung des verursachenden Zahns.

Um eine Ausbreitung der odontogenen Infektion zu vermeiden, sind sowohl Anaerobier als auch Viridans-Streptokokken Ziel der Behandlung mit Antibiotika (Kuriyama et al. 2000). Die Wahl des Antibiotikums sollte idealerweise nach individueller mikrobiologischer Diagnostik erfolgen. Da das Ergebnis einer Resistenzbestimmung erst nach Tagen verfügbar ist, wird die Therapie empirisch durchgeführt (Poveda-Roda et al. 2007). Lange Zeit war Penicillin das Antibiotikum der ersten Wahl. Aufgrund der weltweit zunehmenden Resistenzen ist die Gabe von Penicillinen mittlerweile umstritten (Al-Nawas und Ziegler 2009). Andererseits konnte Kuriyama in seiner Studie keinen signifikanten

Unterschied im klinischen Verlauf von Patienten unter Penicillintherapie und Patienten, die mit einem anderen Antibiotikum behandelt wurden, feststellen. Diese Beobachtung mag darauf hindeuten, dass in vielen Fällen dentoalveolärer Infektionen keine Antibiotikatherapie erforderlich ist. Es verdeutlicht den Stellenwert der chirurgischen Pusdrainage. Wird diese Hypothese durch weitere Studien untermauert, könnte man die Zahl verschriebener Antibiotika stark reduzieren, was sich positiv auf die Resistenzsituation auswirken würde (Kuriyama et al. 2005).

Die Indikation sollte streng auf Patientengruppen beschränkt bleiben, bei denen eine Tendenz zur Ausbreitung der Infektion und die Gefahr systemischer Komplikationen droht oder eine Immunsuppression besteht (Ellison 2009). In allen anderen Fällen ist die chirurgische Intervention ausreichend, da die körpereigene Abwehr nach Entfernen des Fokus in der Lage ist, das Entzündungsgeschehen zu kontrollieren.
Hingegen wird im Frühstadium einer dentoalveolären Entzündung aufgrund diffuser Gewebsinfiltration keine Inzision vorgenommen. Unter diesen Umständen ist die Therapie der Wahl die Gabe eines Antibiotikums, um das Fortschreiten der Infektion bis zur Abszessformierung zu unterdrücken. Hierbei scheint die reduzierte Penicllinempfindlichkeit den Ausgang der Erkrankung wesentlich zu beeinflussen (Kuriyama et al. 2005).

2.7 Bedeutung von MRSA in der Zahnmedizin

Mit den 1960 eingeführten penicillinasestabilen Penicillinen wie Methicillin oder Oxacillin wurden wirkungsvolle Antibiotika gegen Betalaktamase produzierende *S. aureus*-Stämme entwickelt. Bereits ein Jahr später wurde erstmals über Methicillin-resistenten *S. aureus* berichtet (Heeg und Schröppel 2009). Derzeit wird die Prävalenz für Oxacillin- (Methicillin-) resistenten *S. aureus* in Deutschland mit 20,3 % angegeben (Kresken et al. 2007).
MRSA weist Resistenzen gegenüber multiplen Antibiotika auf. In Krankenhäusern, Altersheimen und anderen Gesundheitseinrichtungen ist dieser multiresistente Keim als sogenannter *hospital aquired MRSA (hMRSA)* verantwortlich für schwere nosokomiale Infektionen. In der Ambulanz erworbene Stämme werden als *community aquired MRSA (cMRSA)* bezeichnet. Diese breiten sich in der Normalbevölkerung aus und weisen ein schmaleres Resistenzspektrum auf. Selten werden mehrere Resistenzen gegenüber Erythromycin, Clindamycin, Fluorchinolonen, Aminoglykosiden oder Tetrazyklinen beobachtet (Heeg und Schröppel 2009).

S. aureus kolonisiert vor allem den Nasenvorhof. Bei einigen Patienten werden MRSA-Stämme auch vermehrt aus der Mundhöhle und dem Rachenraum isoliert (Schlechter-Perkins et al. 2010). Letztes könnte eine Erklärung sein, warum eine MRSA-Elimination mit Mupirocin Nasensalbe und Chlorhexidin Körperwaschungen allein nicht erfolgreich scheint. Unzureichende Mundhygiene und das Vorhandensein von MRSA in der Mundhöhle stellen einen weiteren potenziellen Risikofaktor für Infektionen dar. Daher werden zusätzlich eine gute Mundhygiene und 0,2 %ige Chlorhexidin Mundspüllösung zur Dekolonisation von MRSA empfohlen (Small et al. 2007).
Bignardi und Lowes untersuchten in einer retrospektiven Studie Abstriche von Rachen, Nase und Perineum. Sie stellten fest, dass Rachenabstriche mit Abstand das sicherste Screeningverfahren zum Nachweis von MRSA darstellen. MRSA wurde am häufigsten aus Rachenabstrichen isoliert, aber auch am häufigsten bei Patienten nachgewiesen, die an anderen Körperstellen keine weitere Besiedlung aufzeigten (Bignardi und Lowes 2009).

Die Inzidenz MRSA positiver Patienten in Zahnarztpraxen ist gering. Ebenso ist die Übertragung des *cMRSA* bei zahnärztlichen Eingriffen als niedrig einzuschätzen, obwohl es ein möglicher Übertragungsweg bleibt (Zimmerli et al. 2009). Die Mundhöhle als Reservoir für MRSA und MSSA bietet die Möglichkeit der Besiedlung weiterer Körperstellen sowie einen Weg für die Kontamination anderer Personen. Vor allem mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Prothesenträger signifikant häufiger mit MRSA besiedelt sind und hier eine Dekolonisation wesentlich schwieriger ist (Rossi et al. 1996, Lee et al. 2008). Über MRSA-Infektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich von Tumorpatienten, Patienten im Zustand nach rekonstruktiver Lappen-OP (Ekert et al. 1997, Avery et al. 2006) und Osteomyelitispatienten wurde berichtet (Tuzuner-Oncul et al. 2009).

Die Ausbreitungsfähigkeit ist von den Virulenzfaktoren der Erreger und ihren Umweltfaktoren abhängig. Sie beeinflusst die Infektionsrate. Da MRSA-Infektionen zu hohen Ausgaben für die Pflege und Therapie führen, muss die Verbreitung durch strikte Umsetzung präventiver Maßnahmen unterbunden werden. Dazu gehören Screening, das heißt Identifizierung und Erfassung von MRSA, die zwingende Realisierung von Hygienevorkehrungen als auch Maßnahmen zur Eradikation des Keims wie die Dekolonisation von MRSA-Trägern und die kontrollierte Anwendung von Antibiotika (Robert Koch Institut 1999).

3 ZIELSTELLUNG

Für die orale Mikrobiologie ist die Gattung *Streptococcus* von besonderer Bedeutung. Sie beinhaltet Kommensalen der Mundhöhle, die sich aufgrund ihres fakultativ-anaeroben Charakters unter anaeroben und aeroben Verhältnissen vermehren können. Sie weisen eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen ihrer Lebensbedingungen auf, was ihre entscheidende Rolle bei der Etablierung von Biofilmen unterstreicht (Sanderink et al. 2004). Streptokokken sind Wegbereiter bei der Entstehung von odontogenen Abszessen und stellen prozentual den größten Anteil des aeroben Keimspektrums dar (Schuman und Turner 1999, Kuriyama et al. 2000), daher sind sie ein primäres Ziel beim Einsatz von Betalaktam-Antibiotika.

Der Zusammenhang zwischen antimikrobieller Empfindlichkeit der Streptokokken der Viridansgruppe gesunder Patienten und der Endokarditisprophylaxe ist in nur wenigen Studien berücksichtigt wurden. Den Fragen nach Zuverlässigkeit der Antibiotikawirkung und der aktuellen Empfehlung für die Praxis sollen in dieser Arbeit nachgegangen werden.

Der erste Teil der vorliegenden Studie befasst sich mit dem Nachweis von α-hämolysierenden Streptokokken und der Spezies *G. morbillorum* in odontogenen Infektionen. Nach Identifizierung einzelner Spezies soll das Resistenzverhalten gegenüber den wichtigsten in der Zahnarztpraxis eingesetzten Antibiotika erfasst werden. Im Hinblick auf die bei Risikopatienten durchzuführende Endokarditisprophylaxe soll ein Überblick über die derzeitige Resistenzsituation im Raum Thüringen gegeben und ein Vergleich mit aktuellen Therapieleitlinien durchgeführt werden.

In einem zweiten retrospektiven Teil soll die Resistenzlage α-hämolysierender und nichthämolysierender Streptokokken der letzten 13 Jahre am Universitätsklinikum Jena dargestellt werden. Besonderes Augenmerk gilt dem sich entwickelnden Trend einer eventuellen Resistenzzunahme und die daraus resultierende Schlussfolgerung für den praktizierenden Zahnarzt.

Als Hypothese für die In-vitro-Studie wurde angenommen, dass

- die mikrobiologischen Befunde in Übereinstimmung zu Daten anderer Studien stehen.
- die antimikrobielle Empfindlichkeit der Streptokokken gegenüber in der Zahnarztpraxis gebräuchlichen Antibiotika durch einen absteigenden Trend gekennzeichnet ist.

▪ die momentane Antibiotikaempfehlung zur Endokarditisprophylaxe für den Raum Thüringen bestätigt werden kann.

Im dritten Teil dieser Arbeit werden MRSA-Daten vom Universitätsklinikum Jena ausgewertet. Besonderes Interesse galt hierbei der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Ziel ist es eine Aussage über die derzeitige MRSA-Situation sowie die Resistenzentwicklung zu geben.

4 MATERIAL UND METHODE

Die In-vitro-Studie zur Resistenzbestimmung von oralen Streptokokken und *G. morbillorum* wurde am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt.

4.1 Patientengut

Im Zeitraum von März 2009 bis März 2010 wurden Untersuchungsmaterialien von 112 Patienten mit odontogenen Infektionen aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen. Die chirurgische Therapie beinhaltete Inzision, Drainage und gegebenenfalls eine systemische Antibiose.

4.2 Gewinnung und Transport des Untersuchungsmaterials

Die Entnahme des Untersuchungsmaterials erfolgte nach vorangegangener oraler Desinfektion mit 0,2 %iger Chlorhexidinlösung um eine Kontamination mit Normalflora weitestgehend zu vermindern. Mittels steriler Abstrichtupfer wurden die Proben unmittelbar nach chirurgischer Inzision aus den odontogenen Abszessen gewonnen und in das Mikrobiologische Institut des Universitätsklinikums geschickt. Innerhalb von zwei Stunden wurden sie auf feste Kulturnährböden überführt.

4.3 Anzüchtung und Identifizierung der Bakterienstämme

Nach Beimpfung mit dem jeweiligen Probenmaterial wurden die Columbia-Agarplatten (mit 5 % defibriniertem Schafblut, ph 7,3, Oxoid, Wesel) 24 bis 48 Stunden im CO_2-Inkubator (5 % CO_2, Thermo Scientific Steri Cycle® CO_2-Inkubator, Thermo Fisher Scientific GmbH, Schwerte) bei 37 °C bebrütet.

Die Isolierung der Spezies erfolgte durch Überimpfung einer Einzelkolonie auf Columbia-Agar. Um eine Verunreinigung durch Keimverschleppung zu verhindern, wurde die verwendete Öse zuvor abgeflammt. Anschließend wurden die Platten in Brutschrank angezüchtet.

Makroskopische und mikroskopische Identifizierung

Die Zugehörigkeit eines Bakterienstammes zu den α-hämolysierenden Streptokokken wurde zunächst anhand der Hämolyseart (Abb. 1), Koloniemorphologie, Gram-Präparat

und Katalasereaktion erfasst. Es wurden ausschließlich vergrünende Streptokokken sowie Stämme von *G. morbillorum* für diese Studie verwendet. Alle isolierten Bakterien wurden zur Haltung in Cryobank™ Röhrchen bei -20 °C tiefgefroren (Mast Diagnostika, Reinfeld).

Abb. 1: *S. mitis* auf Columbia-Agar nach 24 Stunden Inkubation. – Vergrünung als Zeichen der α-Hämolyse.

Identifizierung mit Rapid ID 32 STREP

Die Identifizierung wurde mit dem *Rapid ID 32 STREP*-System der Firma BioMérieux aus Marcy-l'Etoile, Frankreich durchgeführt. Zur Herstellung des Inokulums wurde die Kultur mit einem sterilen Watteträger von der Columbia-Agarplatte in eine 2 ml Ampulle API® Suspension Medium (steriles demineralisiertes Wasser, BioMérieux) eingebracht. Nach Homogenisierung der Suspension sollte sich eine Trübung entsprechend McFarland Standard 4 einstellen. Es folgte die manuelle Beimpfung des *Rapid ID 32 STREP*-Streifens.

Der *Rapid ID 32 STREP*-Streifen besteht aus 32 Vertiefungen, die dehydrierte Medien enthalten. Während einer vierstündigen mikroaerophilen (5 % CO_2, Thermo Fisher Scientific GmbH, Schwerte) Inkubation bei 37 °C kommt es in den einzelnen Vertiefungen

zu Farbumschlägen, die Ausdruck biochemischer Reaktionen zwischen Bakterienspezies und Substrat sind (Abb. 2).

Abb. 2: *Rapid ID 32 STREP* -Streifen nach vierstündiger Inkubation. – Die Farbumschläge in den Vertiefungen sind Ausdruck der Reaktion zwischen Bakterienspezies und Substrat. Hier handelt es sich um *S. mitis*.

Nach Zugabe spezieller Reagenzien (FB, NIN, VP A und VP B, BioMérieux) erfolgte die visuelle Ablesung und Identifizierung mit der apiweb™ Software der Firma BioMérieux (Tab. 7).

Tab. 7: Zusammensetzung der Reagenzien für *Rapid ID 32 STREP* (MacFaddin 2000).

Reagenz	Zusammensetzung	
FB	R1: Na-Laurylsulfat	7,5 g
	Dimethylformamid	50 ml
	Dimethylsulfoxid	50 ml
	R2: Fast Blue BB (aktive Susbtanz)	0,14 g
NIN	Ninhydrin	7 g
	Methanol	40 ml
	Dimethylsulfoxid	60 ml
VP A	Kaliumhydroxid	20 g
	H_2O	100 ml
VP B	α-Napthol	12 g
	Ethanol	100 ml

Die Reaktionen werden als numerisches Profil codiert und entsprechend der vorliegenden Datenlage von apiweb™ einer Streptokokkenspezies zugeordnet.

Identifizierung mit Rapid ID 32 A

Die Identifizierung von *G. morbillorum* erfolgte mit *Rapid ID 32A*-Streifen nach anaerober Kultivierung (Heraeus Instruments Function Line-Typ B12, Hanau; AnaeroGen™, Oxoid, Wesel) auf Columbia-Agarplatten.

4.4 Resistenzbestimmung

Nach der Identifizierung der Bakterien wurde die Antibiotikaempfindlichkeit mit dem Bouillon-Mikrodilutionsverfahren ermittelt. Dieses Verfahren wurde mit dem *Micronaut-System* der Firma Merlin Diagnostika GmbH (Bornheim-Hersel) durchgeführt, für welches die allgemeinen Anforderungen nach DIN EN ISO 20776-1 (Deutsches Institut für Normung e.V.) gelten. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) werden in mg/l angegeben und entsprechen der niedrigsten Konzentration eines Antibiotikums, bei der unter festgelegten In-vitro-Bedingungen kein Bakterienwachstum nachgewiesen werden kann.

4.4.1 Micronaut-S Genars

Die Resistenzbestimmung der vergrünenden Streptokokken erfolgte mit dem *Micronaut-S Genars* (Merlin). Die Mikrotitrationsplatten enthalten 384 Vertiefungen mit dehydrierten Antibiotika. Mit einer Platte können bis zu 31 Antibiotika und zwei Isolate auf einmal getestet werden. Durch Zugabe der Bakteriensuspension kommt es zur Rehydratisierung und somit zur direkten Reaktion zwischen Bakterienspezies und Antibiotikum. Nach 24 stündiger Inkubation bei 37 °C unter mikroaerophilen (5 % CO_2) Bedingungen wurden die Platten photometrisch mit dem *Micronaut Turboskan* gemessen und mit der *Micronaut Software* ausgewertet.

Zur Herstellung des Inokulums wurden die Kolonien eines zu testenden Bakterienstammes in 5 ml steriles demineralisiertes Wasser (api® Suspension Medium, BioMérieux) gebracht und homogenisiert bis sich eine Trübung mit einem McFarland-Standard von 0,5 einstellte.

Als Nährmedium wurde H-Bouillon (210 g Columbia Bouillon, 30 g Glukose, 30 g Hefe-Extrakt, 12 g Neopepton, 4,5 g Agarose, 4,83 ml Aqua dest., 540 ml Hämatinlösung, 90 ml 10 % Tween® 80) der Firma Merlin verwendet, welche eine Stunde im Brutschrank bei 37 °C vortemperiert wurde.

200 µl der Bakteriensuspension wurden in 11 ml H-Medium pipettiert und homogenisiert. Die Beimpfung der Platten mit je 50 µl pro Kavität erfolgte automatisiert mit dem *Micronaut Sprint*. Danach wurden die Platten mit einer perforierten Abklebefolie bedeckt. Maximal fünf Platten wurden zu Stapeln übereinander gesetzt und in den Brutschrank gestellt.

Zur Reinheitskontrolle wurden die Bakteriensuspensionen auf Blutagarplatten überimpft und zusammen mit den Mikrotitrationsplatten unter gleichen Inkubationsbedingungen angezüchtet. Nach einem Tag wurde das Wachstum dieser Platten kontrolliert. Bei vorliegender Verunreinigung wurde die betroffene Platte verworfen und nicht in die Ergebnisse der Resistenzbestimmung aufgenommen.

Nach dem photometrischen Ablesen der bewachsenen Mikrotitrationsplatten wurden die MHK-Werte für folgende Antibiotika erfasst: Erythromycin (ERY), Clindamycin (CLI), Penicillin (PEN), Ampicillin (AMP), Amoxicillin/Clavulansäure (AMC), Moxifloxacin (MOX) und Doxycyclin (DOX). Die MHK-Grenzwerte und die sich daraus ergebenden Beurteilungen (sensibel □ / intermediär □ / resistent ■) entsprechen dem Beiblatt 1 zur DIN 58940-4 (DIN 2004) (Tab. 8).

Tab. 8: Darstellung der MHK-Werte der getesteten Antibiotika.

Antibiotikum	**MHK in mg/l**							
ERY	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
CLI	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
PEN	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4
AMP	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16
AMC	0,125/2	0,25/2	0,5/2	1/2	2/2	4/2	8/2	16/2
MOX	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
DOX	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16

Definiert werden sie nach ISO 20776-1:

- Ein Bakterienstamm gilt als sensibel gegenüber einem bestimmten Antibiotikum, wenn er in vitro von einer Konzentration dieses Wirkstoffes inhibiert wird, die mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit einhergeht.

- Erreger werden als intermediär eingestuft, wenn die ermittelte minimale Hemmkonzentration eines Antibiotikums in einem Bereich liegt, in dem kein sicherer therapeutischer Erfolg garantiert werden kann.
- Als resistent gelten Erreger, bei denen die minimale Hemmkonzentration so hoch ist, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem Therapieversagen zu rechnen ist.

Geringfügige Abweichungen der Testbedingungen können zu fehlerhaften Interpretationen zwischen sensibel und resistent führen. Die Kategorie intermediär stellt eine Pufferzone dar, die dies verhindern soll. Ein als intermediär eingestufter Erreger kann in für das Antibiotikum leicht zugänglichen Regionen eliminiert werden. Dagegen ist die therapeutische Wirkung des gleichen Antibiotikums gegen den gleichen Erreger in einer schwer zugänglichen Region möglicherweise stark reduziert. Daher wird die zugelassene Höchstdosierung des betreffenden Antibiotikums bei intermediär getesteten Bakterien empfohlen (Rodloff et al. 2008).

In der vorliegenden Studie wurden Bakterienstämme mit dem Ergebnis intermediär bei der Resistenzbestimmung zu der Gruppe resistenter Stämme gezählt.

4.4.2 Micronaut-S Anaerob

Die Resistenzprüfungen für die Isolate von *G. morbillorum* wurden mit dem *Micronaut-S Anaerob* (Merlin) ausgeführt. Kolonien einer 24 Stunden alten Reinkultur wurden mit einem sterilen Watteträger von der Blutagarplatte abgenommen. Das Vermengen der Bakterien in einem zuvor bereit gestellten Röhrchen mit 2 ml Wilkins Chalgren Bouillon (10 g Trypton, 10 g Trypton Gelatine, 5 g Hefe-Extrakt, 1,2 g Glukose, 5 g NaCl, 1,5 g Agar, 1 g L-Arginin, 1 g Na-pyruvat, 0,5 mg Menadion, 5 mg Hämin, 5 mg NAD; pH 7,2; Merlin, Bornheim-Hersel) erfolgte bis zur Einstellung einer Trübung mit einem McFarland 0,5. Von dieser Bakteriensuspension wurden 200 µl in 11 ml Wilkins Chalgren Bouillon gegeben und gut vermischt. Nach manueller, blasenfreier Beimpfung der Mikrotitrationsplatten (96-Lochplatte mit 100 µl/ Vertiefung) wurden diese unter anaerober Atmosphäre (AnaeroGen™, Oxoid, Wesel) für 48 Stunden inkubiert.
Der Trübungsgrad der Kavitäten einer bewachsenen Platte wurde mit der Vertiefung der Wachstumskontrolle verglichen. Sie enthält kein Antibiotikum und muss bei jeder Testung positiv ausfallen, das heißt eine deutlich sichtbare Trübung aufweisen. Bei Verunreinigung

der Mikrotitrationsplatten oder unzureichenden Wachstum wurden die Versuche für den jeweiligen Bakterienstamm wiederholt.

Nach Bestätigung einer positiven Wachstumskontrolle erfolgte die Auswertung visuell. Die MHK-Grenzwerte wurden von CLI, PEN, AMP, AMC, MOX und DOX bestimmt. Die sich daraus ergebenden Beurteilungen (sensibel □ / intermediär □ / resistent □) entsprechen dem Beiblatt 1 zur DIN 58940-4 (DIN 2004) (Tab. 9).

Tab. 9: Darstellung der MHK-Werte der getesteten Antibiotika

Antibiotikum	**MHK in mg/l**							
CLI	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
PEN	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
AMP	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
AMC	0,5/0,25	1/0,5	2/1	4/2	8/4	16/8	32/16	64/32
MOX	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
DOX	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16

4.5 Daten-Erfassung aus dem laborinternen EDV-System

Alle klinischen Proben, die von stationär und ambulant behandelten Patienten stammen, wurden an das Mikrobiologische Institut versandt. Nach standardisierter Identifizierung der Isolate wurden die Resistenzbestimmungen durchgeführt. Die getesteten Isolate wurden in sensibel, intermediär und resistent klassifiziert.

Bei der Datenauswertung wurden die intermediären und resistenten Isolate zu einer Gruppe zusammengefasst.

4.5.1 Streptokokken

Aus dem laborinternen Datensystem des Mikrobiologischen Institutes wurden die Resistenzwerte α-hämolysierender und nichthämolysierender Streptokokken aller Kliniken am Universitätsklinikum Jena entnommen. Die Darstellung umfasst den Zeitraum von 1997 bis 2009. Durch die Auswertung des Datenbestandes konnte gezeigt werden, mit welcher Häufigkeit die Erreger in einem bestimmten Zeitraum isoliert wurden und wie sich deren Resistenzsituation zu einem gewählten Zeitpunkt darstellt. Außerdem wurde untersucht, wie sich die Resistenzrate gegenüber ERY, CLI, PEN, AMP, AMC, MOX und DOX im Zeitverlauf verändert hat.

4.5.2 *Staphylococcus aureus*

Der dritte Teil dieser Studie veranschaulicht für den Zeitraum 1997 bis 2009 die Resistenzsituation von *S. aureus* gegenüber ERY, CLI, PEN, AMP, AMC, MOX, DOX und OXA/MET. Dergleichen wird eine Aussage über die Prävalenz von MRSA-Patienten am Universitätsklinikum Jena gemacht. Dem gegenüber gestellt, erfolgte eine Auswertung und Darstellung der MRSA-Situation in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Auch diese Daten stammen aus dem Datensystem des Mikrobiologischen Institutes.

5 ERGEBNISSE

5.1 Aufbau der Studie

Es wurden 112 Patienten in diese prospektive Studie einbezogen. Der Versuchszeitraum erstreckte sich über ein Jahr (März 2009 bis März 2010). Alle Patienten waren an einer odontogenen Infektion erkrankt und wurden ambulant oder stationär am Universitätsklinikum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Jena behandelt. Im Rahmen der Therapie erfolgte die rountinemäßige Probenentnahme. Die Auswertung wurde am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Friedrich-Schiller-Universität in Jena durchgeführt. In dieser Studie sollte die mikrobiologische Wirksamkeit in vitro von Erythromycin (ERY), Clindamycin (CLI), Ampicillin (AMP), Amoxicillin/Clavulansäure (AMC), Moxifloxacin (MOX) und Doxycyclin (DOX) gegenüber oralen Streptokokken und der Spezies *G. morbillorum* untersucht werden.
In einer parallel laufenden Studie wurde die antimikrobielle Empfindlichkeit verschiedener Anaerobierspezies, die aus den gleichen klinischen Proben isoliert wurden, ermittelt.

5.2 Diagnosen und Verteilung odontogener Infektionen

Bei den Ursachen für die Entwicklung eines odontogenen Abszesses dominierte die apikale Parodontitis mit 42 %, gefolgt von Wundheilungsstörungen (WHS) mit 18,8 % und der infizierten Zyste mit 11,6 % (Tab. 10).

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung odontogener Infektionen von Patienten *(n=112)* der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum März 2009 bis März 2010.

Ursache odontogener Infektion	Patienten (n=112)	Patienten (%)
apikale Parodontitis	47	42
marginale Parodontitis	7	6,3
infizierte Zyste	13	11,6
infizierter Wurzelrest	10	8,9
Dentitio difficilis	9	8
Trauma	5	4,4
WHS	21	18,8

Die Wundheilungsstörung entwickelte sich nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen und schließt Diagnosen wie die bakteriell infizierte Osteomyelitis, die Osteomyelitis bei Bisphosphonattherapie, nach Augmentation und nach Strahlentherapie mit ein. Ferner waren mit 8,9 % infizierte Wurzelreste und mit 8 % die Dentitio difficilis ursächlich für das Entzündungsgeschehen. Seltenere Diagnosen waren die marginale Parodontitis mit 6,3 % oder das Trauma mit 4,4 %.

5.3 Erregerspektrum

Aus den insgesamt 112 Patientenproben wurden 144 Stämme oraler Streptokokken isoliert und identifiziert. In Abbildung 3 sind alle isolierten Erreger in Abhängigkeit ihrer Häufigkeit aufgelistet. Die Spezies *S. oralis* war mit 41 Isolaten am häufigsten vertreten, gefolgt von *S. mitis* mit 33 Isolaten und *S. anginosus* mit 16 Isolaten. Weniger häufig wurden *S. sanguinis* (14) und *S salivarius* (14) isoliert. Selten waren *S. gordonii* (10), *S. parasanguinis* (9) und *S. constellatus* (7) nachzuweisen.

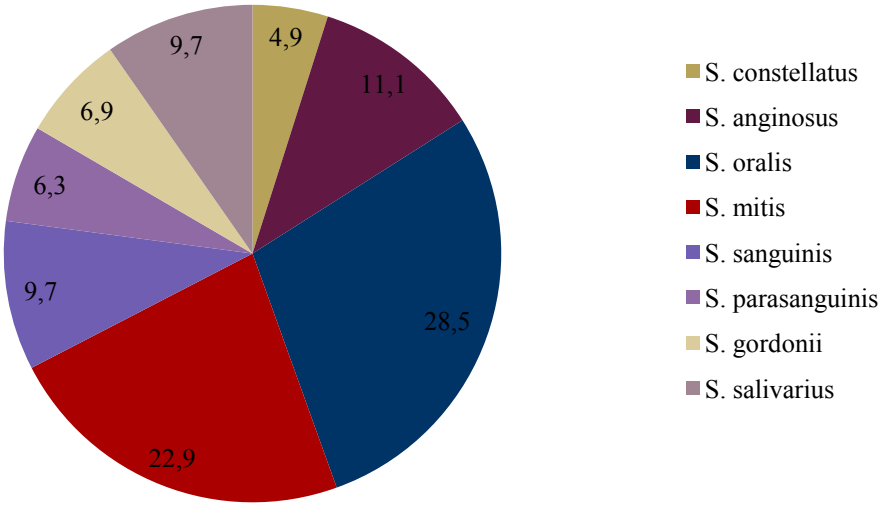

Abb. 3: Prozentuale Verteilung der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)*.

5.4 Ergebnisse der In-vitro-Resistenztestung

5.4.1 α-hämolysierende Streptokokken

Im folgendem wird die Antibiotikaresistenz aller isolierten Streptokokken tabellarisch dargestellt (Tab. 11). Die angegebenen MHK_{50}- und MHK_{90}-Werte entsprechen der niedrigsten Konzentration des jeweiligen Antibiotikums, bei der 50 % bzw. 90 % der Bakterien kein Wachstum aufweisen. Die Interpretationskriterien für die Einteilung in sensibel, intermediär und resistent stehen in Relation zu den MHK-Werten und wurden dem DIN 58940-4 (DIN 2004) entnommen.

Die Resistenzprüfung für die α-hämolysierenden Streptokokken ergab eine Sensibilität von 90 % gegenüber Ampicillin (AMP) (MHK_{90} 2 mg/l), Amoxycillin/Clavulansäure (AMX) (MHK_{90} 2/2 mg/l) und Moxifloxacin (MOX) (MHK_{90} 1 mg/l). Für Erythromycin (ERY) lag die Sensibilität bei 57 % und stellte damit die Niedrigste aller getesteten Antibiotika dar. Die MHK_{90} betrug > 8 mg/l. Clindamycin (CLI) wies ebenso eine MHK_{90} von > 8 mg/l auf. Dennoch lag die Sensibilität bei 79 %, da die MHK_{50} für CLI niedriger (0,5 mg/l) war als bei ERY.

Tab. 11: Antimikrobielle In-vitro-Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)*.- isoliert aus odontogenen Infektionen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums.

Antibiotikum/Bakterienstamm	MHK (mg/l)			Sensibilität in %
	Range	MHK_{50}	MHK_{90}	
α-hämolysierende Streptokokken				
ERY	≤0,063- >8	0,5	>8	**57**
CLI	≤0,063- >8	0,125	>8	**79**
PEN	≤0,031- >4	0,063	2	**72**
AMP	≤0,125- >16	≤0,125	2	**90**
AMC	≤0,125/2-16/2	≤0,125/2	2/2	**90**
MOX	≤0,063- >8	0,25	1	**90**
DOX	≤0,125- >16	0,5	16	**75**

Die Resistenzraten sind der Abbildung 4 zu entnehmen. 10 % der α-hämolysierenden Streptokokken waren resistent gegenüber AMP, AMC und MOX gefolgt von CLI (21 %), Doxycyclin (DOX 25 %), Penicillin (PEN 28 %) und ERY (43 %).

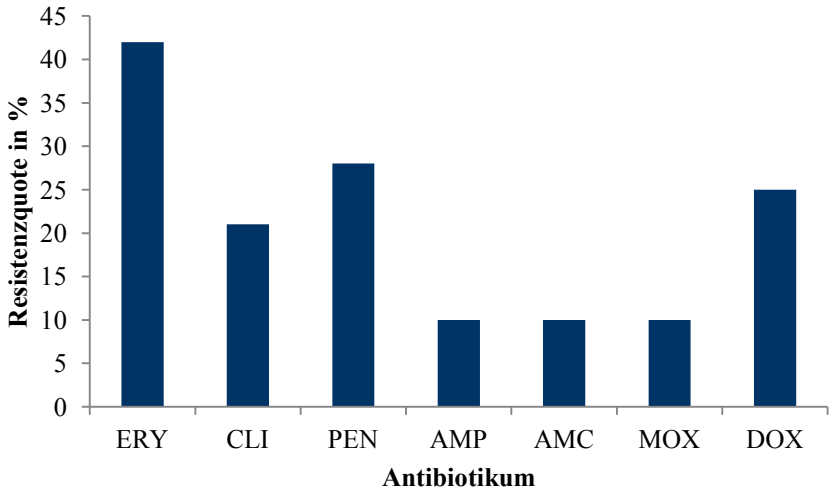

Abb. 4: Resistenzrate aller isolierten Streptokokken *(n=144)* gegenüber den getesteten Antibiotika.

Nach Aufgliederung zeigten sich Unterschiede im Resistenzverhalten der einzelnen Streptokokkenspezies (Tab. 12):

Anginosus-Gruppe

Die höchste Aktivität gegen *S. constellatus* zeigten CLI und MOX mit jeweils 100 % empfindlichen Isolaten, während bei ERY und PEN nur 71 % der Spezies empfindlich waren. Dagegen lagen die Sensibilitätswerte bei *S. anginosus*-Isolaten wesentlich niedriger (ERY 56 %, CLI 75 %, PEN 69 %, MOX 81 %, DOX 81 %). Die höchsten MHK_{90}-Werte wurden für ERY (> 8 mg/l) und DOX (> 16 mg/l) nachgewiesen. Die stärkste In-vitro-Aktivität mit 94 % empfindlichen Erregern zeigten die Aminopenicilline. Für Letztere wurde eine geringere Aktivität (86 %) bei den *S. constellatus*-Isolaten festgestellt.

Mitis-Gruppe

Innerhalb der Mitis-Gruppe zeigte sich sowohl für *S. oralis* als auch für *S. mitis* die höchste antimikrobielle Aktivität bei AMP, AMC und MOX. Weniger gut wirksam waren ERY mit 49 % sensiblen *S. oralis*- und 61 % sensiblen *S. mitis*-Isolaten, sowie DOX mit 61 % empfindlichen *S. oralis*- und 70 % empfindlichen *S. mitis*-Isolaten.

Sanguinis-Gruppe

Alle Isolate dieser Gruppe, zu der *S. sanguinis*, *S. parasanguinis* und *S. gordonii* gezählt werden, waren gegenüber MOX sensibel. Ebenso waren 100 % der isolierten *S. gordonii*-Erreger empfindlich gegenüber AMP, AMC und PEN, gefolgt von ERY und

CLI mit 90 % und DOX mit 89 %. Auffallend sind die niedrigen MHK_{90}-Werte, die bei den anderen beiden Vertretern dieser Gruppe weitaus höher ausfielen. Für die Aminopenicilline war bei *S. sanguinis* (79 %) und *S. parasanguinis* (78 %) eine geringere Wirksamkeit zu verzeichnen, die der des DOX in dieser Gruppe gleichkommt. Die höchste Resistenzrate wies ERY mit 43 % resistenten *S. sanguinis*- und 88 % resistenten *S. parasanguinis*- Isolaten auf.

S. salivarius

Bei *S. salivarius* war MOX das wirksamste Antibiotikum mit 100 % sensiblen Isolaten, gefolgt von AMP und AMC mit 90 %, CLI und DOX mit 80 %, ERY mit 60 % und PEN mit 50 % empfindlichen Isolaten. Die höchsten MHK_{90}-Werte mit 8 mg/l wurden für ERY und CLI erfasst.

Tab. 12: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-Streptokokken *(n=144)*.- Auflistung aller isolierten Spezies.

Antibiotikum/Bakterienstamm	MHK (mg/l)			Sensibilität in %
	Range	MHK_{50}	MHK_{90}	
S. constellatus (n=7)				
ERY	≤0,063-2	0,125	2	**71**
CLI	≤0,063-0,5	0,125	0,5	**100**
PEN	≤0,031-2	0,063	0,5	**71**
AMP	≤0,125-8	0,25	2	**86**
AMC	≤0,125/2-8/2	0,25/2	2/2	**86**
MOX	≤0,063-0,5	0,25	0,5	**100**
DOX	≤0,125-2	0,25	0,5	**86**
S. anginosus (n=16)				
ERY	0,125- >8	0,5	>8	**56**
CLI	0,125- >8	0,25	8	**75**
PEN	≤0,031-2	0,125	0,25	**69**
AMP	≤0,125-8	≤0,125	1	**94**
AMC	≤0,125/2-8/2	≤0,125/2	1/2	**94**
MOX	≤0,063-8	0,5	8	**81**
DOX	≤0,125- >16	0,25	>16	**81**

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tab. 12: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-Streptokokken *(n=144)*.- Auflistung aller isolierten Spezies.

Antibiotikum/Bakterienstamm	MHK (mg/l)			Sensibilität in %
	Range	MHK_{50}	MHK_{90}	
S. oralis (n=41)				
ERY	≤0,063- >8	2	>8	**49**
CLI	≤0,063- >8	0,125	>8	**68**
PEN	≤0,031- >4	0,063	1	**78**
AMP	≤0,125- >16	0,25	1	**95**
AMC	≤0,125/2-8/2	≤0,125/2	1/2	**95**
MOX	≤0,063- >8	0,25	8	**85**
DOX	≤0,125- >16	0,5	>16	**61**
S. mitis (n=33)				
ERY	≤0,063- >8	0,25	>8	**61**
CLI	≤0,063- >8	0,125	>8	**79**
PEN	≤0,031- >4	0,063	2	**67**
AMP	≤0,125- >16	0,25	2	**91**
AMC	≤0,125/2-8/2	0,25/2	2/2	**91**
MOX	≤0,063-8	0,25	0,5	**94**
DOX	≤0,125- >16	0,5	8	**70**
S. sanguinis (n=14)				
ERY	≤0,063- 8	0,25	4	**57**
CLI	≤0,063-0,5	0,125	0,5	**100**
PEN	≤0,031- >4	0,125	2	**64**
AMP	≤0,125- >16	≤0,125	4	**79**
AMC	≤0,125/2->16/2	≤0,125/2	4/2	**79**
MOX	≤0,063-1	0,125	0,25	**100**
DOX	≤0,125-16	0,25	4	**79**
S. parasanguinis (n=9)				
ERY	≤0,063- >8	4	>8	**22**
CLI	≤0,063- >8	0,5	2	**78**
PEN	≤0,031- >4	0,125	4	**67**
AMP	≤0,125-16	0,25	8	**78**
AMC	≤0,125/2-16/2	0,25/2	8/2	**78**
MOX	0,25-1	0,25	0,5	**100**
DOX	≤0,125-8	0,5	4	**78**
S. gordonii (n=10)				
ERY	≤0,063- >8	0,125	1	**90**
CLI	≤0,063- >8	0,125	0,25	**90**
PEN	≤0,031-0,063	0,063	0,063	**100**
AMP	≤0,125-0,25	≤0,125	≤0,125	**100**
AMC	≤0,125/2-0,25/2	≤0,125/2	≤0,125/2	**100**
MOX	0,125-0,5	0,125	0,5	**100**
DOX	≤0,125-16	0,5	4	**80**

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tab. 12: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-Streptokokken *(n=144)*.- Auflistung aller isolierten Spezies.

Antibiotikum/Bakterienstamm	MHK (mg/l)			Sensibilität in %
	Range	MHK_{50}	MHK_{90}	
S. salivarius (n=14)				
ERY	≤0,063- >8	0,5	>8	**64**
CLI	≤0,063- >8	0,125	>8	**86**
PEN	≤0,031- >4	0,063	2	**57**
AMP	≤0,125-8	≤0,125	1	**93**
AMC	≤0,125/2-8/2	≤0,125/2	1/2	**93**
MOX	≤0,063-1	0,25	0,5	**100**
DOX	≤0,125-16	0,25	4	**86**

Verteilung der MHK-Werte von Erythromycin

Die In-vitro-Aktivität von ERY wird in Abbildung 5 anhand der Verteilung der MHK-Werte dargestellt. Die Empfindlichkeit der Streptokokken gegenüber ERY wird nach DIN 58940-4 wie folgt klassifiziert: sensibel MHK ≤ 1 mg/l, intermediär MHK > 1 bis ≤ 4 mg/l und resistent > 4 mg/l.

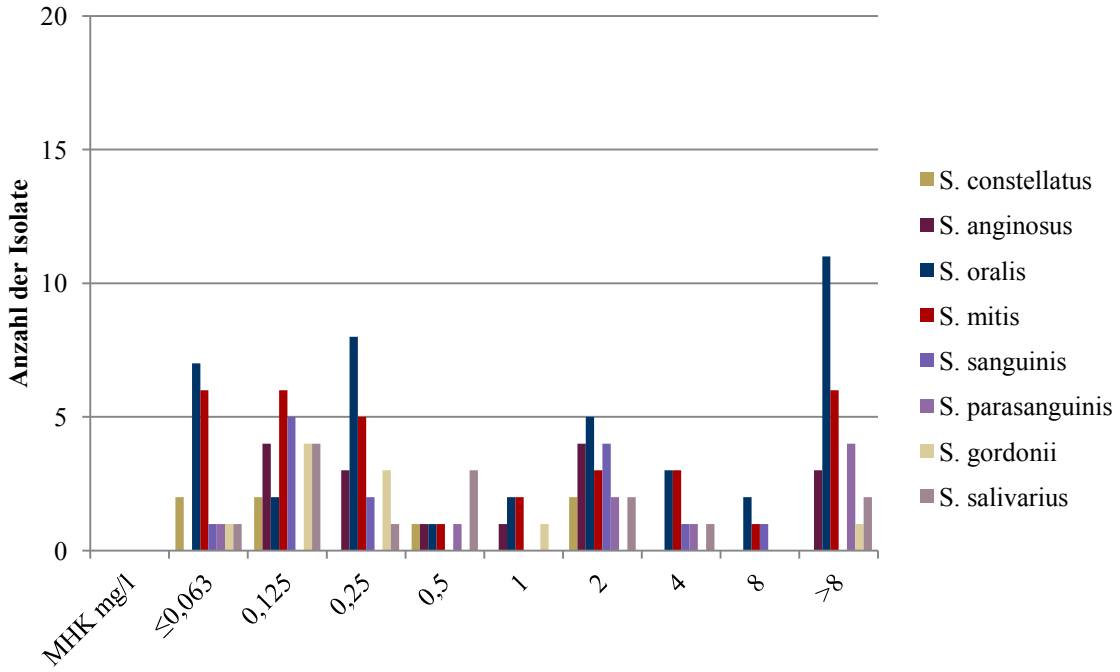

Abb. 5: Verteilung der MHK-Werte für Erythromycin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

Die MHK_{90} von ERY betrug > 8 mg/l. Mit Ausnahme von *S. constellatus* wurden bei allen anderen Spezies hochresistente Stämme isoliert (MHK über ≤ 4 mg/l). Da für *S. gordonii* nur ein resistenter Stamm isoliert wurde, verteilen sich die übrigen Isolate auf niedrigere MHK-Werte, so dass eine Sensibilität von 90 % resultiert. 21 von 41 *S. oralis*-Isolaten liegen im intermediären und resistenten MHK-Bereich. Das führte insgesamt zu einer hohen Resistenzrate von 51 %. Die höchste Resistenzrate (78 %) war für Isolate der *S. parasanguinis*-Gruppe nachzuweisen (Abb. 6).

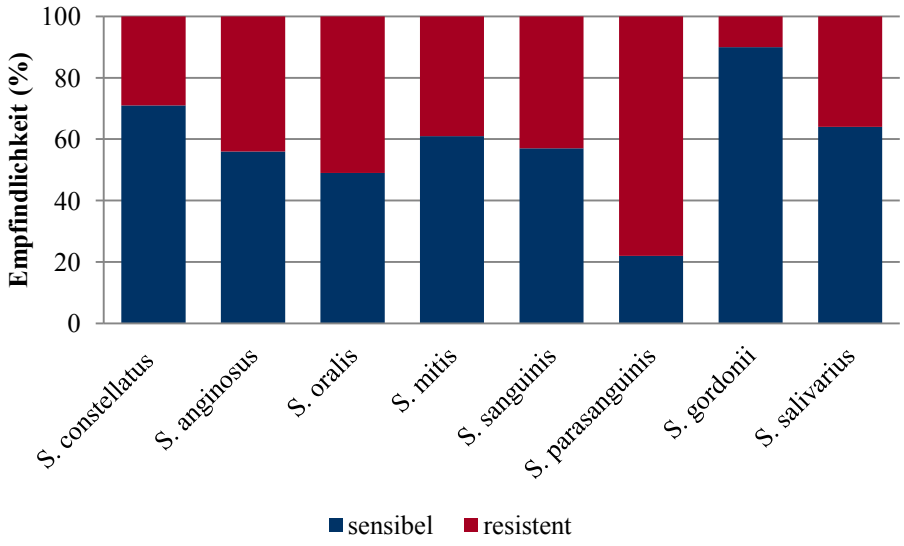

Abb. 6: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Erythromycin.

Verteilung der MHK-Werte von Clindamycin

Die In-vitro-Aktivität von CLI wird in Abbildung 7 dargestellt. Die Empfindlichkeit der Streptokokken gegenüber CLI wird nach DIN 58940-4 in: sensibel MHK ≤ 1 mg/l, intermediär MHK > 1 bis ≤ 4 mg/l und resistent > 4 mg/l unterteilt.

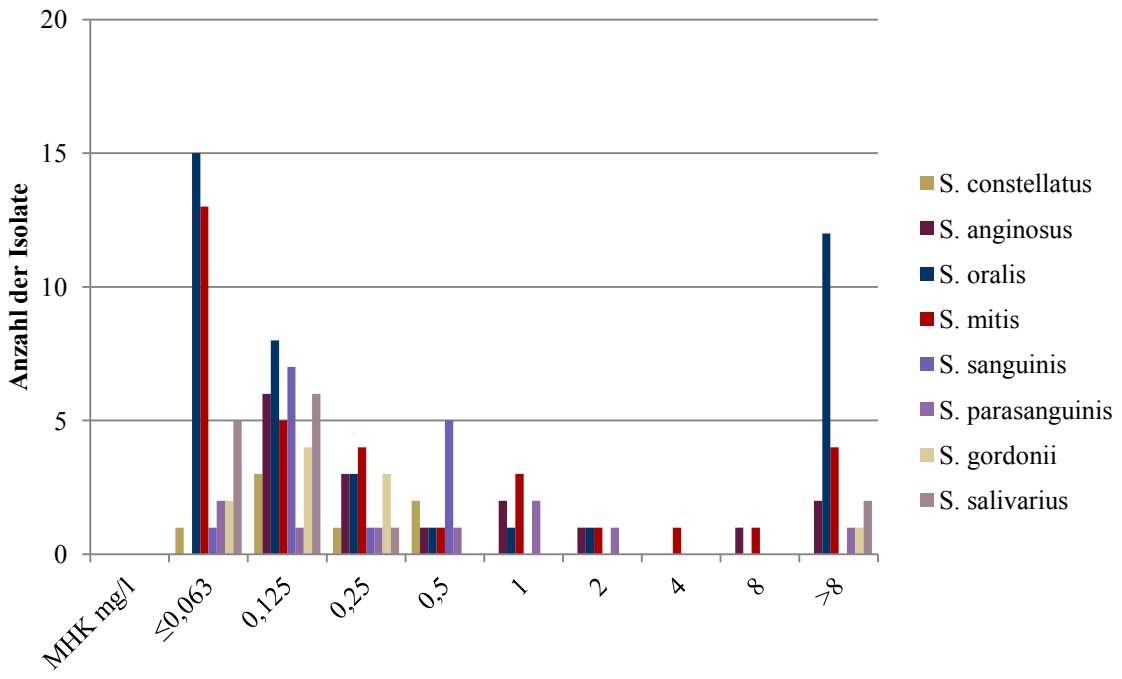

Abb. 7: Verteilung der MHK-Werte für Clindamycin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

Für die Isolate von *S. constellatus* und *S. sanguinis* waren keine resistenten Stämme nachzuweisen. 13 der 41 Isolate von *S. oralis* lagen im resistenten MHK-Bereich, so dass eine Sensibilität von 68 % resultierte. Das entspricht dem niedrigsten Wert für CLI (Abb. 8).

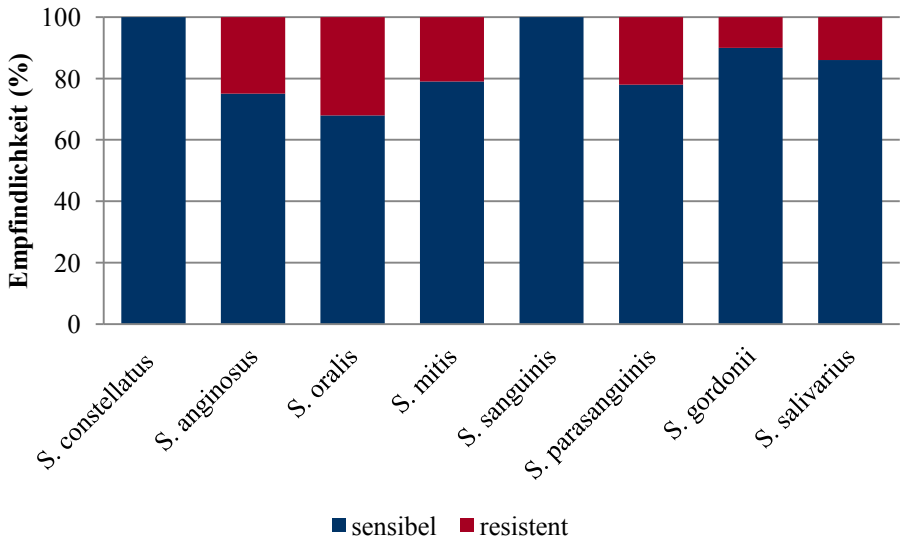

Abb. 8: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Clindamycin.

Verteilung der MHK-Werte von Penicillin

Die Verteilung der MHK-Werte von PEN ist der Abbildung 9 zu entnehmen.

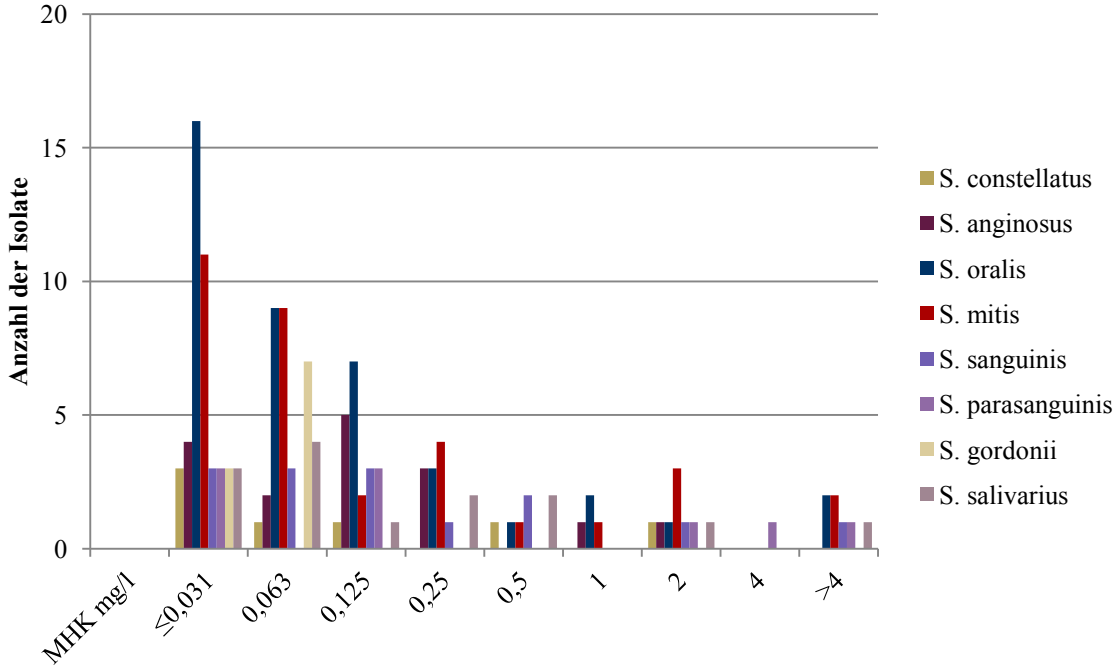

Abb. 9: Verteilung der MHK-Werte für Penicillin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

Die Grenzwerte für PEN werden in sensibel (MHK ≤ 0,125 mg/l), intermediär (MHK > 0,125 bis ≤ 1 mg/l) und resistent (> 1 mg/l) klassifiziert (DIN 2004).

Die MHK_{90} lag bei 2 mg/l, während die MHK_{50} nur 0,063 mg/l betrug. Alle *S. gordonii*-Isolate waren gegenüber PEN zu 100 % sensibel, während für alle übrigen Spezies auch Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit festgestellt wurden. Resistente Erreger wurden am häufigsten von *S. salivarius* (43 %) eruiert (Abb. 10).

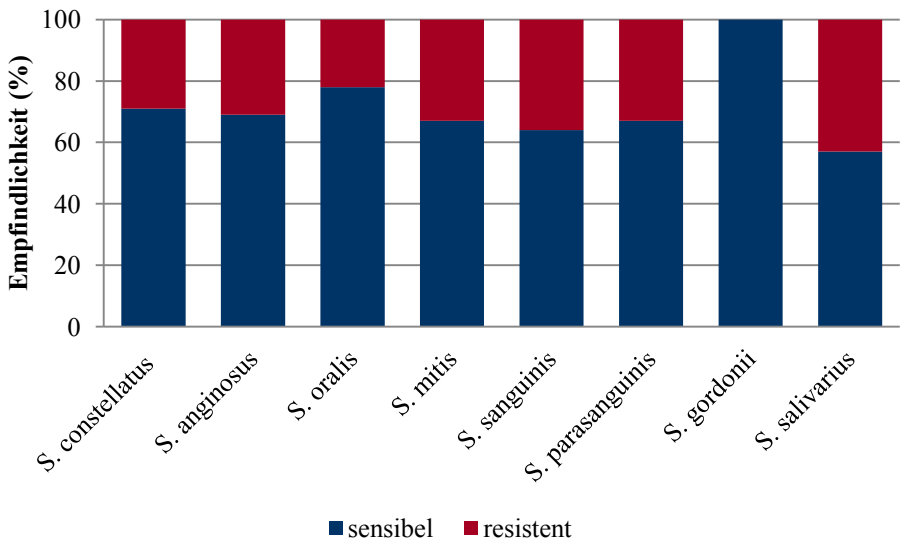

Abb. 10: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Penicillin.

Verteilung der MHK-Werte von Ampicillin

Die MHK-Grenzwerte für Ampicillin sind unterteilt in sensibel mit einer MHK ≤ 2mg/l, intermediär mit einer MHK > 2 bis ≤ 8 mg/l und resistent mit einer MHK > 8 mg/l (DIN 2004).

Die MHK_{50} lag bei ≤ 0,125 mg/l und die MHK_{90} bei 2 mg/l. Für jeweils zwei Isolate von *S. mitis* und *S. oralis* wurden die höchsten MHK-Werte im Bereich von 16 mg/l bzw. > 16 mg/l gefunden, während von *S. sanguinis* und *S. parasanguinis* jeweils nur ein Isolat in diesem Bereich vertreten war (Abb. 11).

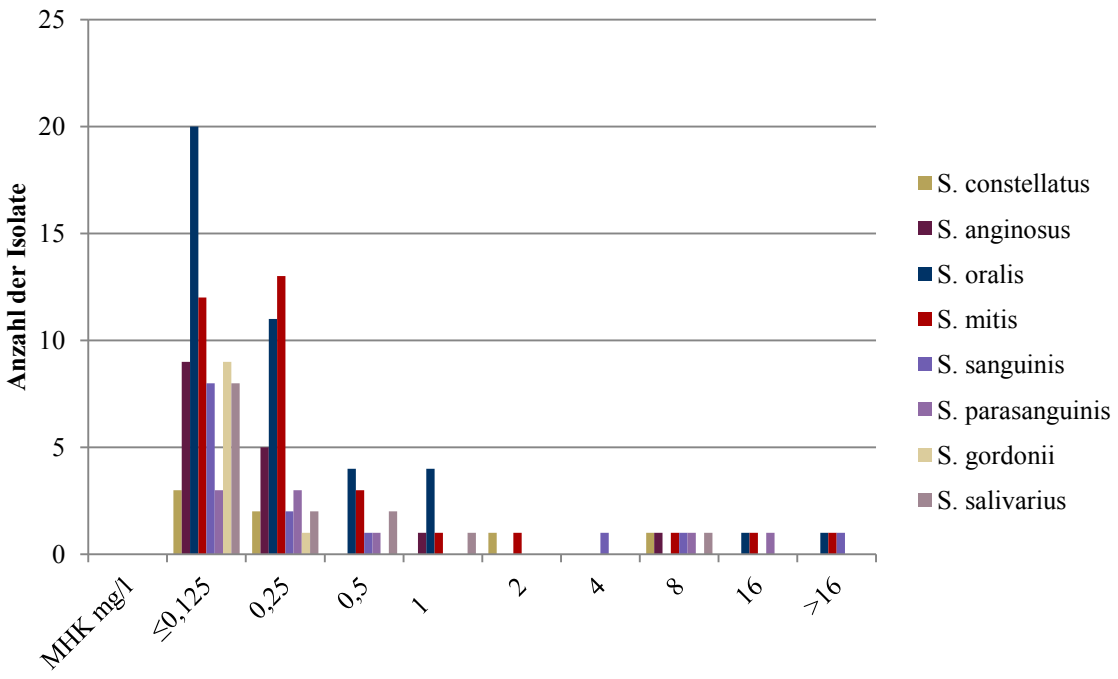

Abb. 11: Verteilung der MHK-Werte für Ampicillin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

Resistente Isolate wurden am häufigsten für *S. sanguinis* (21 %) und *S. parasanguinis* (22 %) nachgewiesen. Alle zehn isolierten *S. gordonii*-Stämme waren empfindlich gegenüber AMP (100 %). Insgesamt zeigten *S. sanguinis* und *S. parasanguinis* mit 79 % und 78 % die niedrigsten Empfindlichkeitswerte in dieser Gruppe (Abb. 12).

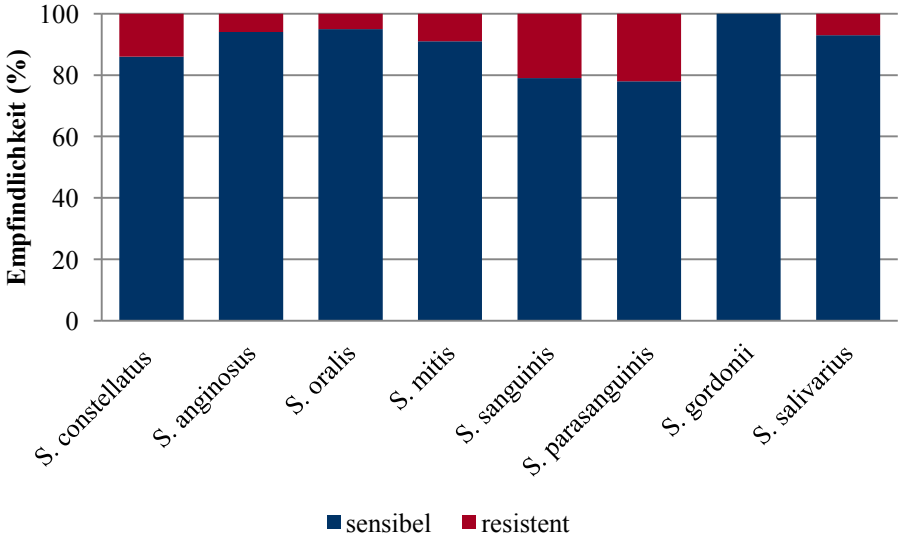

Abb. 12: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Ampicillin.

Verteilung der MHK-Werte von Amoxicillin/Clavulansäure

Die Aminopenicilline AMP und AMC differieren zwar in ihren pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, nicht aber in ihrer antibakteriellen Aktivität (Abb. 11 und Abb. 13).

Die Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration für AMC verteilen sich nach DIN wie folgt: sensibel (MHK ≤ 2 mg/l), intermediär (MHK > 2 bis ≤ 8 mg/l) und resistent (MHK > 8 mg/l).

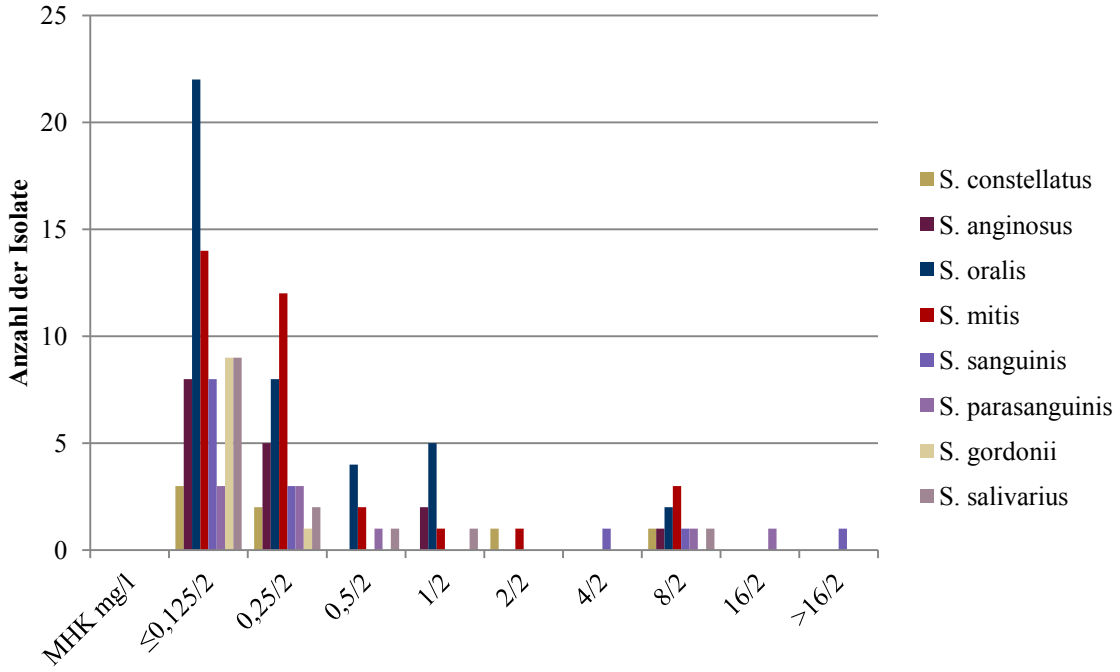

Abb. 13: Verteilung der MHK-Werte für Amoxicillin/Clavulansäure bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

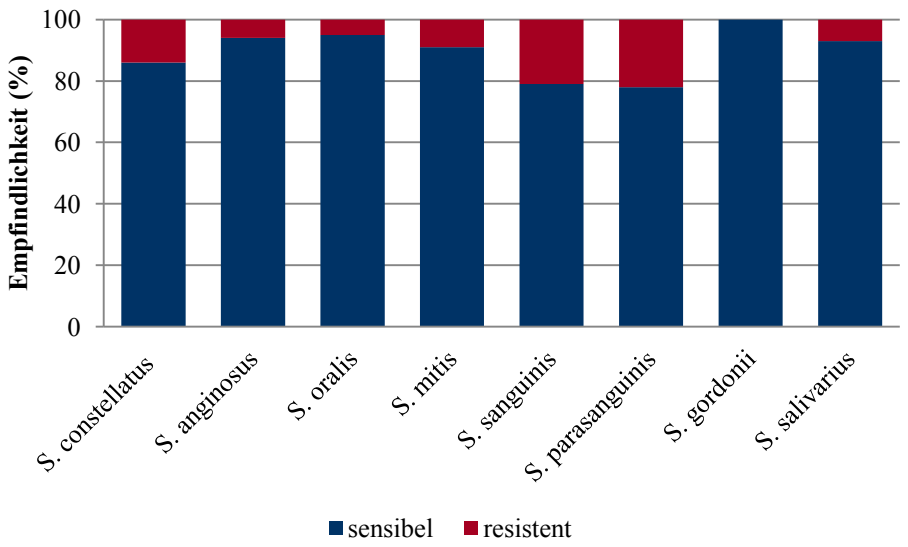

Abb. 14: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure.

Verteilung der MHK-Werte von Moxifloxacin

Die MHK-Grenzwerte von MOX lassen sich in sensibel (≤ 1 mg/l), intermediär (> 1 bis ≤ 2 mg/l) und resistent (> 2 mg/l) einteilen (DIN 2004). *S. oralis* zeigte sechs resistente Isolate, gefolgt von *S. anginosus* mit drei und *S. mitis* mit zwei resistenten Isolaten (Abb. 15).

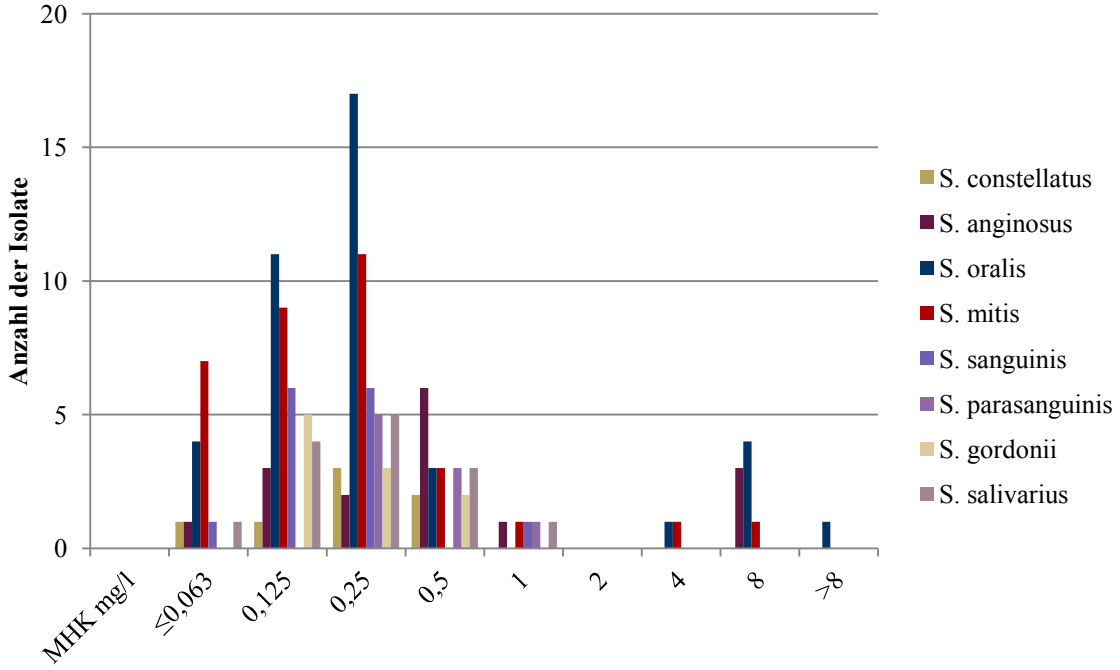

Abb. 15: Verteilung der MHK-Werte für Moxifloxacin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

Folglich ergab sich eine Resistenzrate von 19 % für *S. anginosus*, 15 % für *S. oralis* und 6 % für *S. mitis*. Die Empfindlichkeit gegenüber allen anderen Spezies betrug 100 % (Abb. 16).

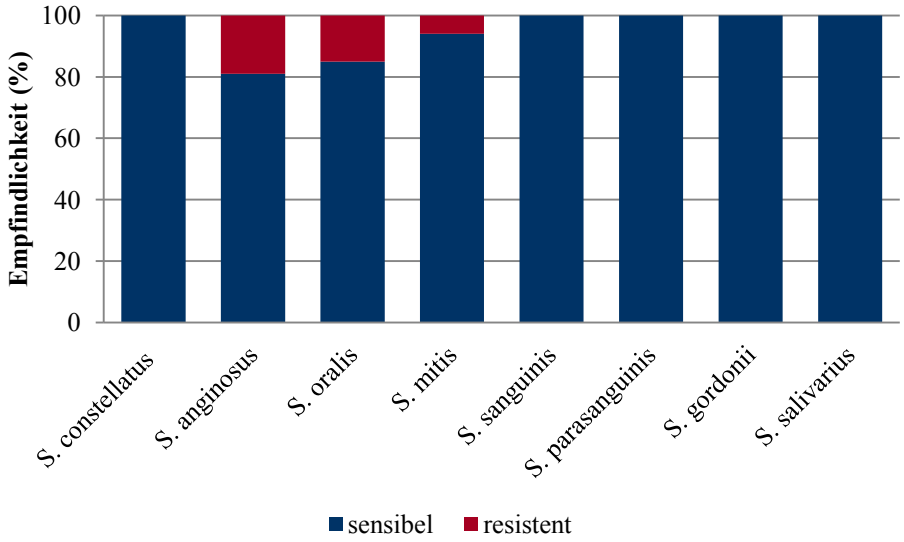

Abb. 16: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Moxifloxacin.

Verteilung der MHK-Werte von Doxycyclin

Doxycyclinkonzentrationen ≤ 1mg/l gelten nach DIN 58940-4 als sensibel. Werte zwischen > 1 bis ≤ 4 mg/l liegen im intermediären und > 4 mg/l im resistenten Bereich (DIN 2004). Mit Ausnahme von *S. constellatus* wurden für alle Spezies resistente Stämme mit MHK-Werten > 4mg/l isoliert (Abb. 17).

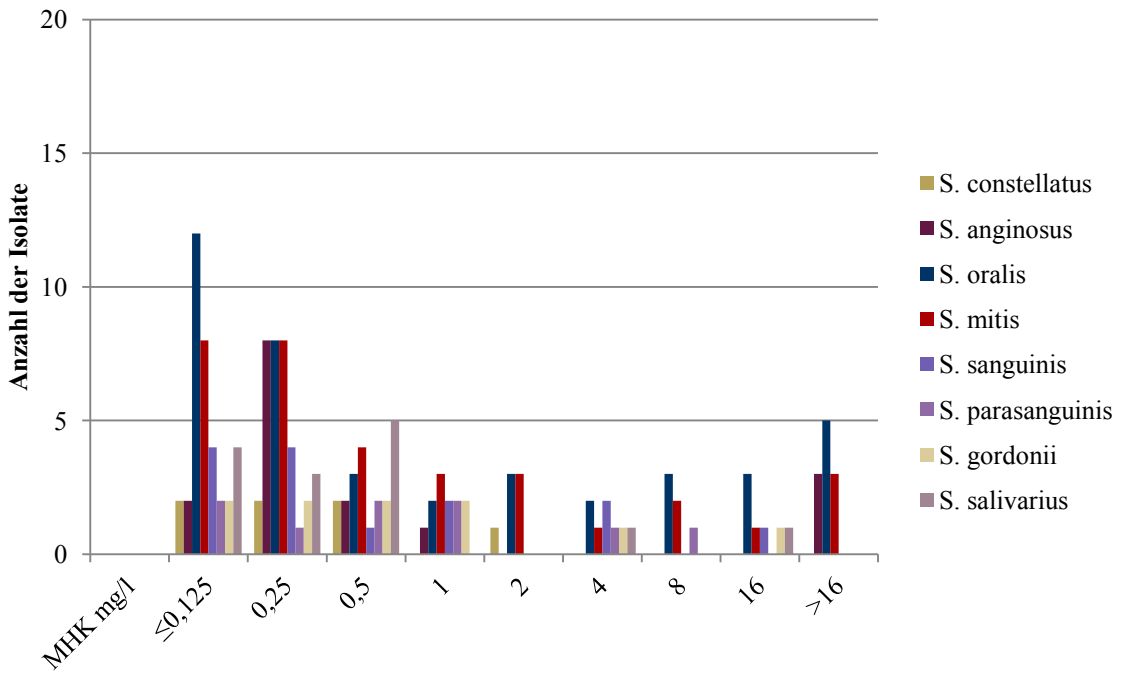

Abb. 17: Verteilung der MHK-Werte für Doxycyclin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).- S. constellatus (n=7), S. anginosus (n=16), S.oralis (n=41), S. mitis (n=33), S. sanguinis (n= 14), S. parasanguinis (n=9), S. gordonii (n=10), S. salivarius (n=14).*

Dabei war der Anteil resistenter Stämme von *S. oralis* mit 39 % am größten. An zweiter Stelle folgte *S. mitis* mit 30 % (Abb. 18).

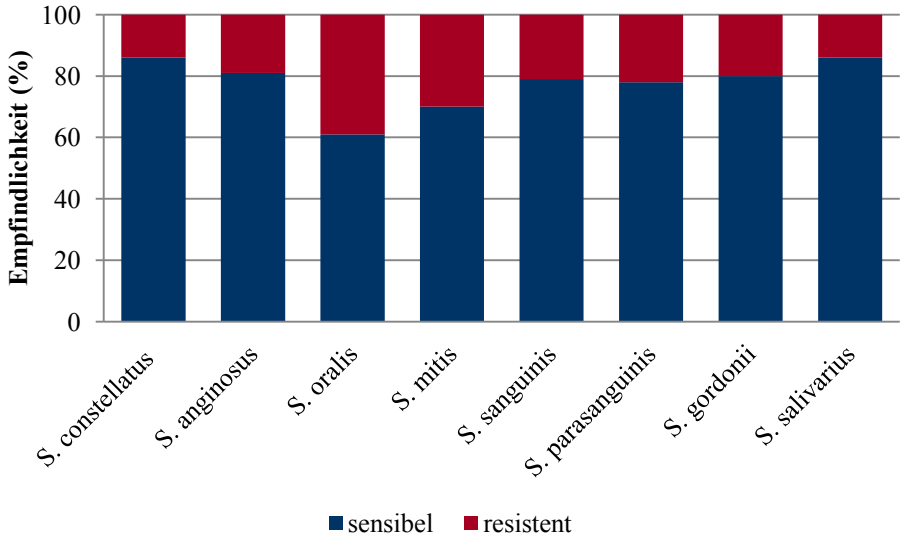

Abb. 18: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Doxycyclin.

5.4.2 Eignung der Antibiotika für die Therapie

Anhand der Ergebnisse dieser Studie können unter Berücksichtigung der isolierten Streptokokkenspezies Empfehlungen für die Antibiotikatherapie gegeben werden (Tab. 13). Als Maßstab für die Einteilung in für die Therapie geeignete oder nicht geeignete Antibiotika wurde die MHK_{90} betrachtet. Bei dem Nachweis einer MHK_{90} im resistenten Bereich, wurde das jeweilige Antibiotikum als für die Therapie „nicht geeignet" kategorisiert.

Tab. 13: Eignung der getesteten Antibiotika aufgrund der durchgeführten Resistenzbestimmungen (ausgehend von der MHK_{90}).

	geeignet	**nicht geeignet**
S. constellatus (n=7)	CLI AMP AMC MOX DOX	ERY PEN
S. anginosus (n=16)	AMP AMC	ERY CLI PEN MOX DOX
S. oralis (n=41)	AMP AMC	ERY CLI PEN MOX DOX
S. mitis (n=33)	AMP AMC MOX	ERY CLI PEN DOX
S. sanguinis (n=14)	CLI MOX	ERY PEN AMP AMC DOX

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tab. 13: Eignung der getesteten Antibiotika aufgrund der durchgeführten Resistenzbestimmungen (ausgehend von der MHK_{90}).

	geeignet	**nicht geeignet**
S. parasanguinis (n=9)	MOX	ERY CLI PEN AMP AMC DOX
S. gordonii (n=10)	ERY CLI PEN AMP AMC MOX	DOX
S. salivarius (n=14)	AMP AMC MOX	ERY CLI PEN DOX

In Tabelle 14 werden ausgehend von den ermittelten MHK_{90}-Werten alle empfindlichen bzw. resistenten Spezies zum jeweiligen getesteten Antibiotikum dargestellt.
Demnach sind AMP, AMC und MOX am effektivsten für die Therapie, da hier die MHK_{90} für die meisten Streptokokken im sensiblen Bereich lag. ERY und DOX, gefolgt von PEN sind für die Therapie als ungeeignet zu betrachten.

Tab. 14: Eignung der getesteten Antibiotika aufgrund der durchgeführten Resistenzbestimmungen (ausgehend von der MHK_{90}).

Antibiotikum	**Spezies empfindlich** (= 90% der getesteten Stämme, die sensibel reagieren)	**Spezies nicht empfindlich** (=10% der getesteten Stämme, die hohe bis intermediäre Resistenz zeigen)
ERY	*S. gordonii*	*S. constellatus* *S. anginosus* *S. oralis* *S. mitis* *S. sanguinis* *S. parasanguinis* *S. salivarius*

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tab. 14: Eignung der getesteten Antibiotika aufgrund der durchgeführten Resistenzbestimmungen (ausgehend von der MHK_{90}).

Antibiotikum	**Spezies empfindlich** (= 90% der getesteten Stämme, die sensibel reagieren)	**Spezies nicht empfindlich** (=10% der getesteten Stämme, die hohe bis intermediäre Resistenz zeigen)
CLI	*S. constellatus* *S. sanguinis* *S. gordonii*	*S. anginosus* *S. oralis* *S. mitis* *S. parasanguinis* *S. salivarius* *G. morbillorum*
PEN	*S. gordonii* *G. morbillorum*	*S. constellatus* *S. anginosus* *S. oralis* *S. mitis* *S. sanguinis* *S. parasanguinis* *S. salivarius*
AMP	*S. constellatus* *S. anginosus* *S. oralis* *S. mitis* *S. gordonii* *S. salivarius* *G. morbillorum*	*S. sanguinis* *S. parasanguinis*
AMC	*S. constellatus* *S. anginosus* *S. oralis* *S. mitis* *S. gordonii* *S. salivarius* *G. morbillorum*	*S. sanguinis* *S. parasanguinis*
MOX	*S. constellatus* *S. mitis* *S. sanguinis* *S. parasanguinis* *S. gordonii* *S. salivarius*	*S. anginosus* *S. oralis* *G. morbillorum*
DOX	*S. constellatus*	*S. anginosus* *S. oralis* *S. mitis* *S. sanguinis* *S. parasanguinis* *S. gordonii* *S. salivarius* *G. morbillorum*

5.4.3 Kreuzresistenzen

Penicillin und Aminopenicilline

Aufgrund der Zugehörigkeit zur gleichen Wirkstoffgruppe, die mit struktureller Ähnlichkeit und gleicher Wirkungsweise einhergeht, hat sich bei den Erregern der gleiche Resistenzmechanismus etabliert.

Von den insgesamt 144 getesteten Stämmen sind 28,5 % der Erreger resistent gegenüber PEN. 13 AMP- und AMC-resistente Isolate waren auch resistent gegen PEN. Zwischen PEN und den Aminopenicillinen AMP und AMC konnte somit für 9 % der α-hämolysierenden Streptokokken eine Kreuzresistenz nachgewiesen werden (Tab. 15).

Tab. 15: Darstellung der Kreuzresistenzen zwischen PEN/AMP/AMC bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)*.

α-hämolysierende Streptokokken *(n=144)*	**resistent gegen PEN**	**resistent gegen PEN/AMP/AMC**
S. constellatus (n=7)	2	1
S. anginosus (n=16)	5	1
S. oralis (n=41)	8	2
S. mitis (n=33)	11	3
S. sanguinis (n=14)	5	3
S. parasanguinis (n=9)	3	2
S. gordonii (n=10)	0	0
S. salivarius (n=14)	6	1
***n* insgesamt (%)**	**41 (28,5 %)**	**13 (9 %)**

Erythromycin und Clindamycin

Kreuzresistenten konnten auch zwischen ERY und CLI nachgewiesen werden. Es handelt sich um Antibiotika unterschiedlicher Wirkstoffgruppen (Makrolide und Lincosamide). Beide Medikamente greifen am gleichen Zielort, der 50 S ribosomalen Untereinheit an.

43,1 % der 144 isolierten Streptokokken waren resistent gegenüber ERY. Von dieser Gruppe wurde für 18,1 % der Keime eine Kreuzresistenz gegenüber CLI eruiert (Tab. 16).

Tab. 16: Darstellung der Kreuzresistenzen zwischen CLI/ERY bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)*.

α-hämolysierende Streptokokken *(n=144)*	**resistent gegen ERY**	**resistent gegen ERY/CLI**
S. constellatus (n=7)	2	0
S. anginosus (n=16)	7	3
S. oralis (n=41)	21	12
S. mitis (n=33)	13	6
S. sanguinis (n=14)	6	0
S. parasanguinis (n=9)	7	2
S. gordonii (n=10)	1	1
S. salivarius (n=14)	5	2
***n* insgesamt (%)**	**62 (43,1 %)**	**26 (18,1 %)**

5.4.4 *Gemella morbillorum*

Die In-vitro-Aktivität von *G. morbillorum* gegenüber CLI, PEN, AMP, AMC, MOX und DOX wird anhand der ermittelten MHK_{50}- und MHK_{90}-Werte in Tabelle 17 dargestellt.

Die Resistenzprüfungen wurden mit dem *Micronaut-S Anaerob* (Merlin) durchgeführt. Durch die Anwendung anderer Mikrotitrationsplatten weichen die Dilutionsschritte für die minimalen Hemmkonzentrationen bei PEN, AMP und AMC gegenüber den Werten bei Anwendung der Platten bei *Micronaut-S Genars* geringfügig ab. Die Breakpoints (sensibel, intermediär, resistent) nach DIN (2004) sind identisch mit den vorherigen.

Tab. 17: Antimikrobielle In-vitro-Empfindlichkeit der von *G. morbillorum (n=29)*.- isoliert aus odontogenen Infektionen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums.

Antibiotikum/Bakterienstamm	MHK (mg/l)			Sensibilität in %
	Range	MHK_{50}	MHK_{90}	
G. morbillorum (n=29)				
CLI	≤0,063- >8	0,25	>8	76
PEN	≤0,063- >8	≤0,063	0,5	86
AMP	≤0,063- 2	≤0,063	1	100
AMC	≤0,5/0,25-2/1	≤0,5/0,25	1/0,5	100
MOX	≤0,063- >8	0,5	2	86
DOX	≤0,125-8	0,25	8	72

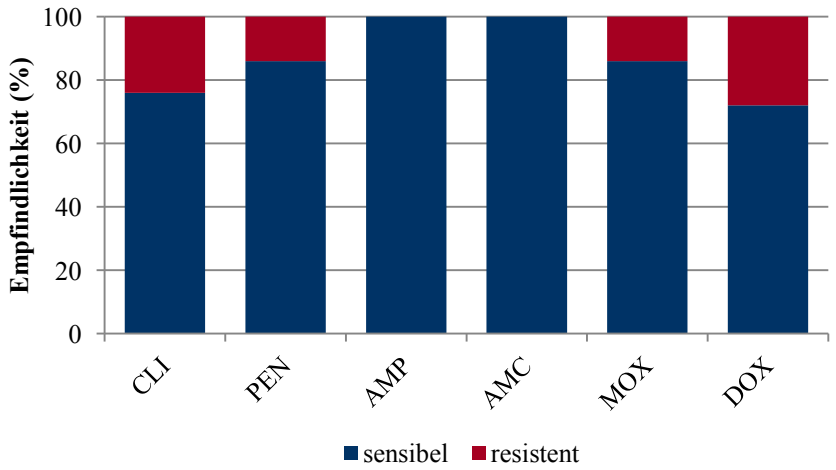

Abb. 19: Antimikrobielle Empfindlichkeit von *G. morbillorum (n=29).*

Für die Aminopenicilline wurde eine Sensibilität von 100 % ermittelt werden, gefolgt von PEN (86 %) und MOX (86 %) (Abb. 19). Die höchsten MHK_{90}-Werte mit 8 mg/l bzw.

> 8 mg/l wurden für DOX und CLI festgestellt. Folglich resultierte auch eine reduzierte In-vitro-Aktivität (DOX 72 % und CLI 76 %).

Verteilung der MHK-Werte

DOX wies mit einer MHK_{90} von 8 mg/l die niedrigste Sensibilität (72 %) auf, gefolgt von CLI mit einer MHK_{90} von > 8 mg/l und einer Sensibilität von 76 %. Die Verteilung der MHK-Werte ist der Abbildung 20 zu entnehmen.

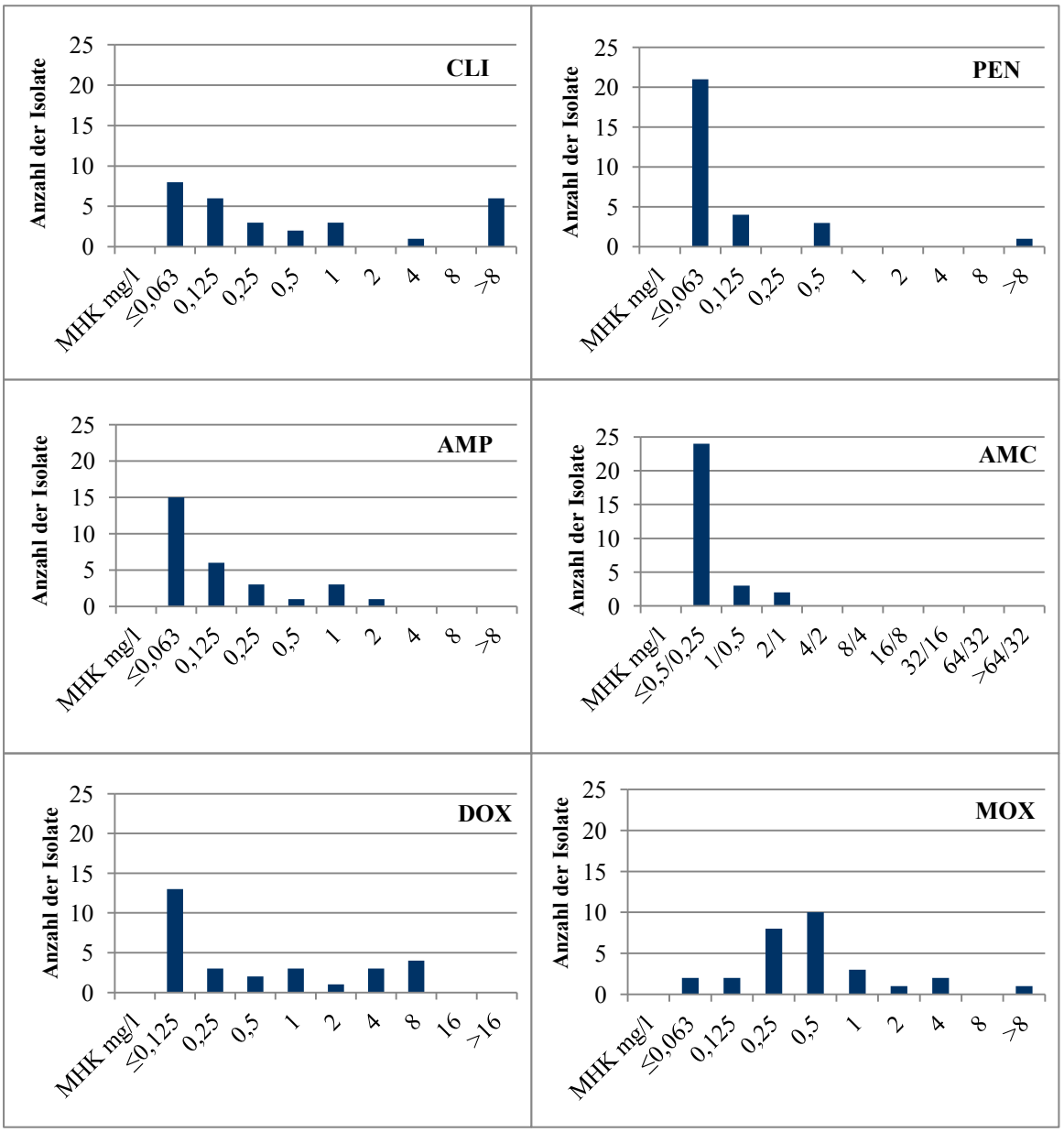

Abb. 20: Verteilung der MHK-Werte bei *G. morbillorum (n=29).*

5.5 Darstellung der Resistenzentwicklung

5.5.1 Streptokokken

Die Resistenzentwicklung α-hämolysierender und nichthämolysierender Streptokokken wird im Folgenden dargestellt. Die aus dem laborinternen EDV-System stammenden Daten wurden für den Zeitraum 1997 bis 2009 erfasst und ausgewertet. Bei den betreffenden Isolaten der α-hämolysierenden Streptokokken handelt es sich um *S. anginosus, S. constellatus, S. mitis, S. oralis, S. parasanguinis* und *S. salivarius.* Die Klassifikation erfolgte in sensibel und resistent. Letztere Kategorie schließt die intermediären Isolate ein.

Erythromycin und Clindamycin

Bei Betrachtung der letzten 13 Jahre wurde für ERY ein abnehmender Trend hinsichtlich der resistenten α-hämolysierenden und nichthämolysierenden Streptokokken eruiert. Im Gegensatz dazu, zeigte CLI eine annähernd konstante Resistenzsituation (Abb. 21 und Abb. 22).

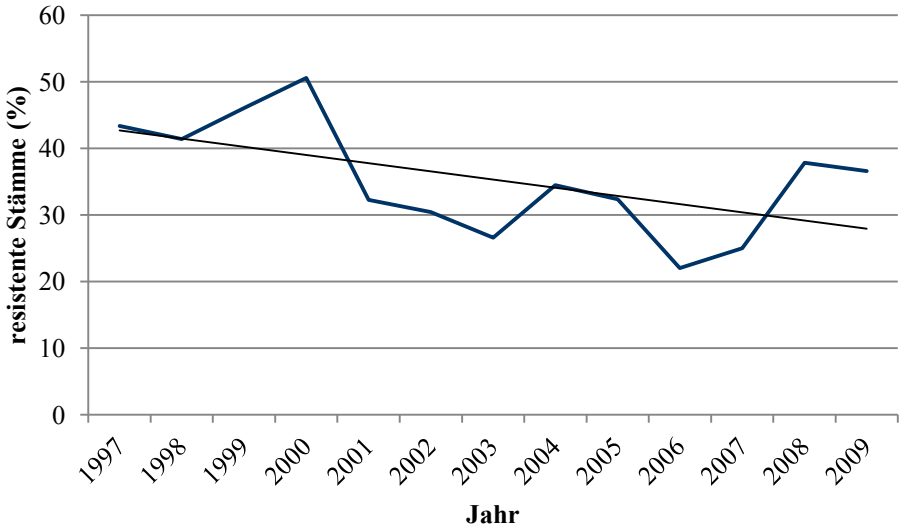

Abb. 21: Erythromycin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 561)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=169).*- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Die Resistenzrate von ERY erreichte im Jahr 2000 Höchstwerte von über 50 % und hat seitdem stark abgenommen (37 % im Jahr 2009). Ebenso lagen die Werte für CLI im gleichen Jahr (2000) mit 24 % am höchsten. Obwohl die mittlere Resistenzrate von ERY bei 35 % und von CLI bei 13 % lag, ist eine Parallelität im Verlauf der Kurven zu

erkennen. Ab dem Jahr 2006 zeichnete sich ein Resistenzanstieg von CLI (von 4,2 % auf 20,5 %) mit mehr als 16 % ab.

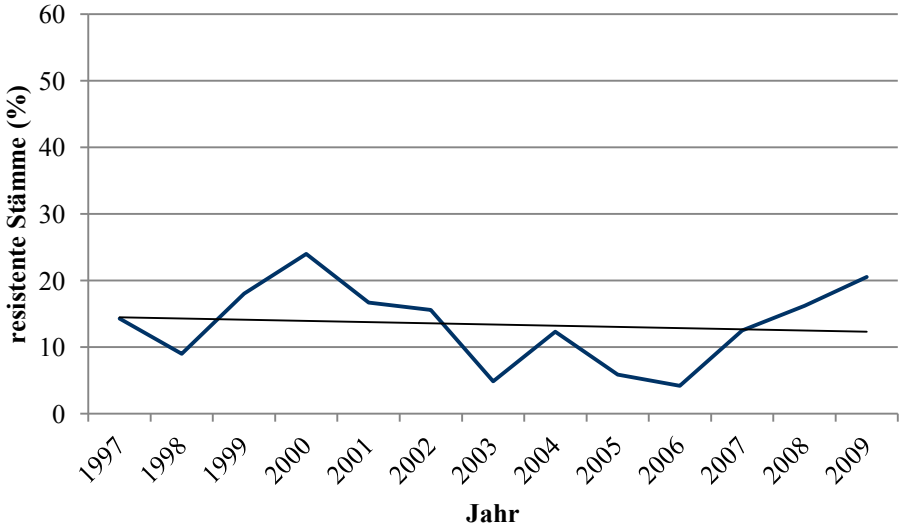

Abb. 22: Clindamycin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 510)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=144)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Penicillin, Ampicillin und Amoxicillin/Clavulansäure

Der Anteil resistenter Stämme gegenüber den Betalaktam-Antibiotika PEN, AMC und AMP war durch einen ansteigenden Trend gekennzeichnet (Abb. 23 bis 25). Für das Jahr 1997 waren keine Daten zur Resistenzsituation von AMP hinterlegt. Die mittlere Resistenzrate von PEN im betrachteten Zeitraum war mit 32 % sehr hoch.

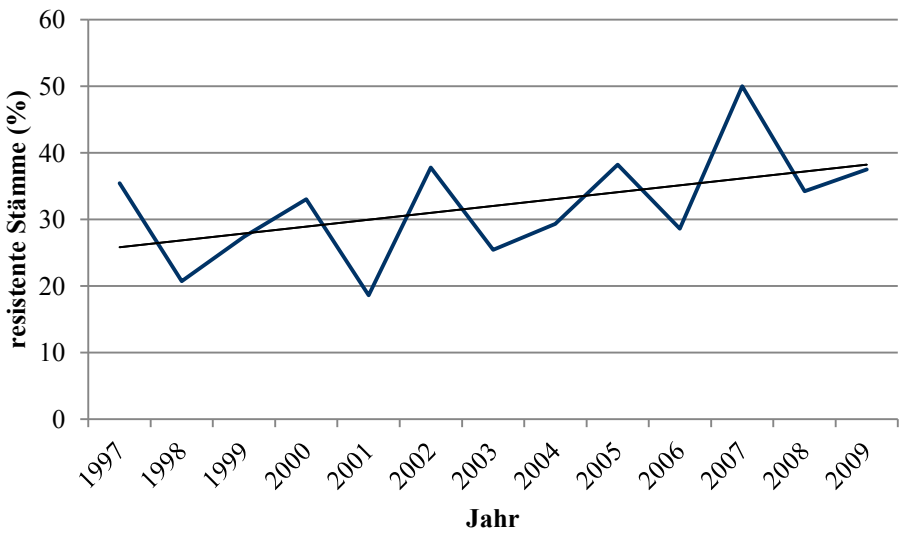

Abb. 23: Penicillin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n=553)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=168)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Das Resistenzniveau der Aminopenicilline bewegte sich von 1997 bis 2008 zwischen 0 % und 15 %, so dass der Anteil resistenter Stämme insgesamt niedrig war. Auffällig ist eine Resistenzzunahme ab 2009 (Abb. 24 und Abb. 25).

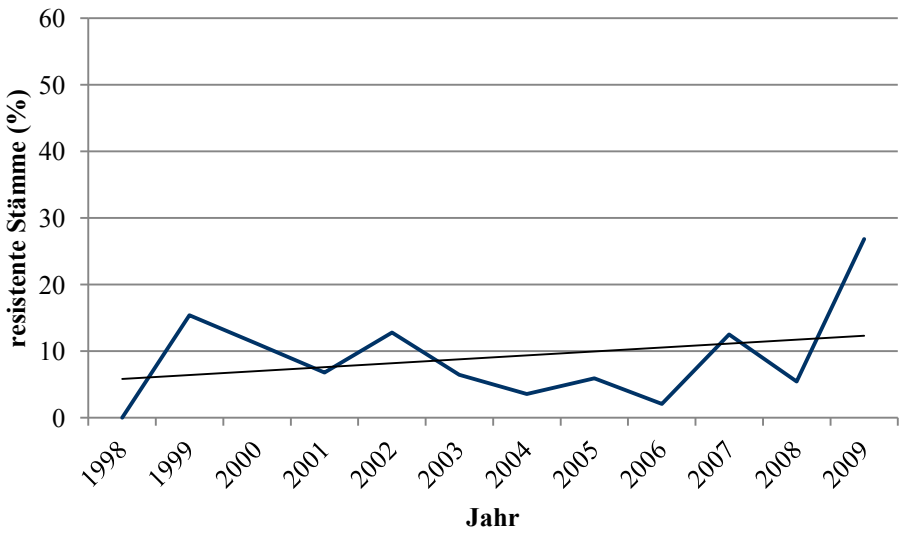

Abb. 24: Ampicillin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n=422)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=107)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1998 bis 2009.

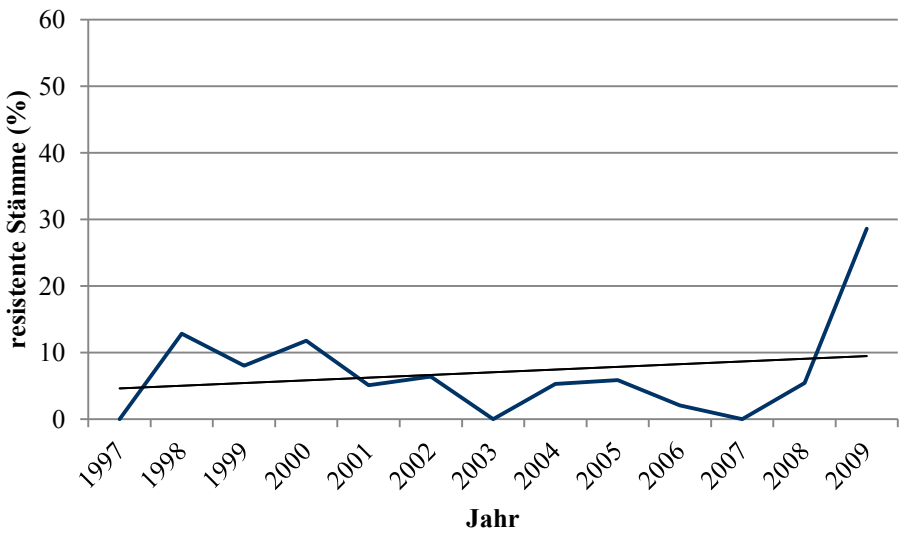

Abb. 25: Amoxicillin/Clavulansäure - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n=439)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=126)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Moxifloxacin

MOX wurde 1999 eingeführt. Der betrachtete Zeitraum umfasste folglich die Jahre 2000 bis 2009. Insgesamt ergab sich eine niedrige Resistenzrate, die im Durchschnitt bei 3 % lag.

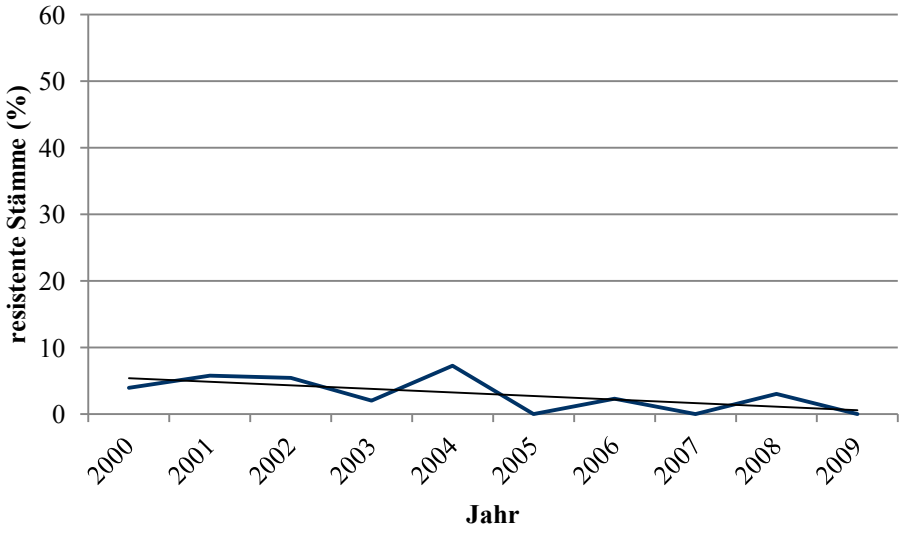

Abb. 26: Moxifloxacin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n=334)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=68)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 2000 bis 2009.

Doxycyclin

Die Resistenzkurve von DOX zeigte bei allen Streptokokken einen rückläufigen Trend (Abb. 27). Während 1997 über 55 % der Streptokokken resistent waren, betrug der Anteil 2009 knapp 33 %. Im betrachteten Zeitraum lag die mittlere Resistenzrate bei etwa 36 %.

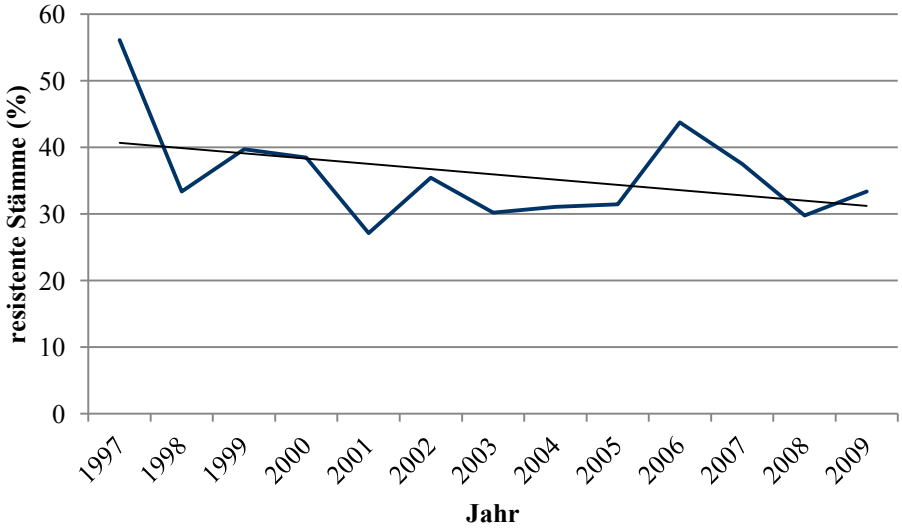

Abb. 27: Doxycyclin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n=540)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=171)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Antimikrobielle Empfindlichkeit

Zusammengefasst zeigten MOX (97 %), AMC (94 %) und AMP (90 %) die höchste In-vitro-Aktivität gegenüber den Streptokokken in den Jahren 1997 bis 2009. An zweiter Stelle folgte CLI mit einer Empfindlichkeit von 87 %. PEN mit 70 %, DOX und ERY mit jeweils 63 % zeigten eine deutlich reduzierte Wirksamkeit (Abb. 28).

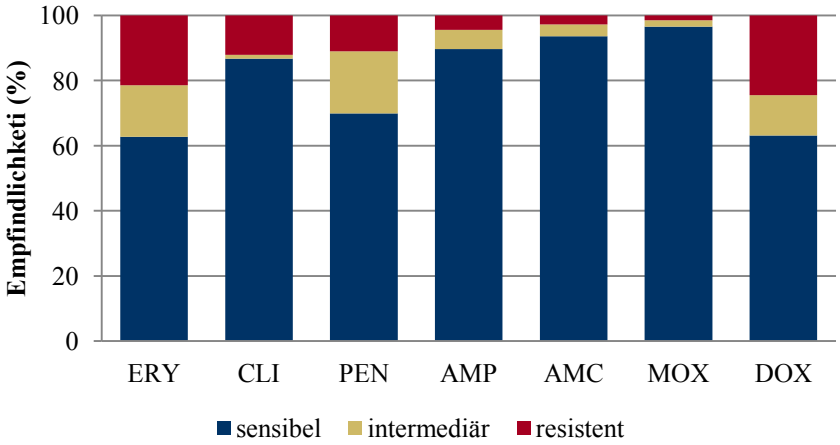

Abb. 28: Antimikrobielle Empfindlichkeit der Streptokokken *(n=4312)*.

5.5.2 *Staphylococcus aureus*

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die Resistenzsituation von *S. aureus* am Universitätsklinikum Jena. Die Daten wurden aus dem laborinternen EDV-System entnommen und ausgewertet.

Darstellung der Resistenzentwicklung

Für *S. aureus* wurde mit einem Anstieg von 2,8 % eine zunehmende Resistenz gegenüber OXA/MET ermittelt. Der Anteil resistenter Isolate lag im Mittel bei 17 %. Die Tendenz ist steigend. 2010 zeigten bereits knapp 26 % der Isolate eine reduzierte Empfindlichkeit (Abb. 29).

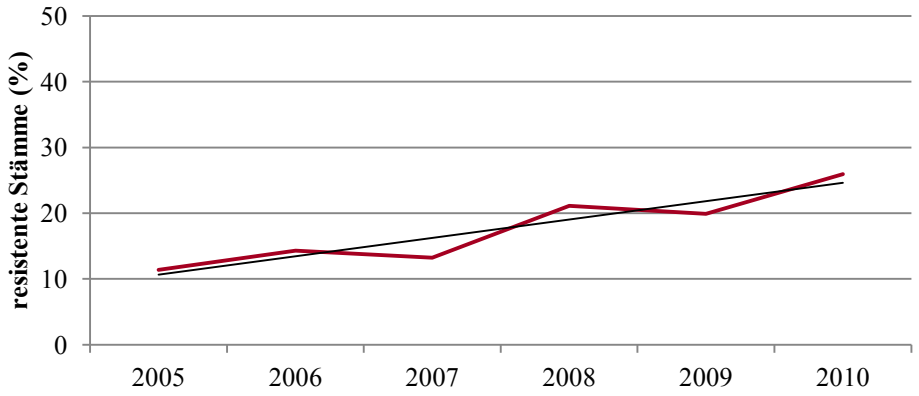

Abb. 29: Oxacillin/Methicillin - Resistenzsituation von *S. aureus (n=1001)* von 2005 bis 2010.

Antimikrobielle Empfindlichkeit

Eine Übersicht zur antimikrobiellen Empfindlichkeit wird in Abbildung 30 gezeigt. Alle isolierten *S. aureus*-Stämme *(n=16849)* aus dem Zeitraum von 1997 bis 2009 wurden in die Berechnungen einbezogen. Deutlich reduzierte antimikrobielle Empfindlichkeiten waren gegenüber PEN und AMP aufgetreten. AMP ohne Betalaktamase-Inhibitor führte bei *S. aureus* zu einer Resistenzquote von 71 %, während bei Amoxicillin in Kombination mit dem Clavulansäure nur 10 % der Isolate resistent waren. Der Anteil von MRSA lag bei knapp 13,5 %.

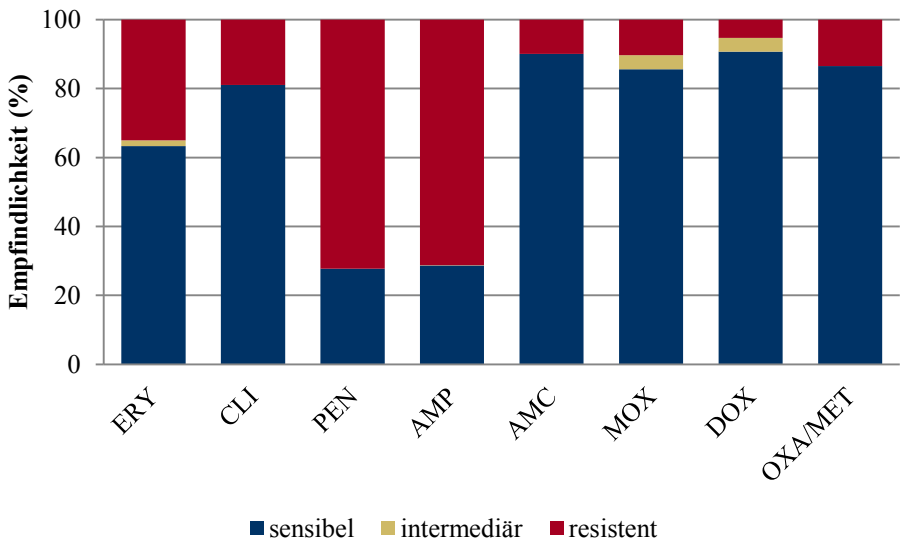

Abb. 30: Antimikrobielle Empfindlichkeit von *S. aureus (n=16849)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Prävalenz von MRSA-Patienten

Die Prävalenz von MRSA-Patienten am Universitätsklinikum hat in den Jahren von 1997 bis 2009 signifikant zugenommen. Der prozentuale Zuwachs liegt bei 14 % mit einem Höchstwert von fast 16 % im Jahr 2009 (Abb. 31).

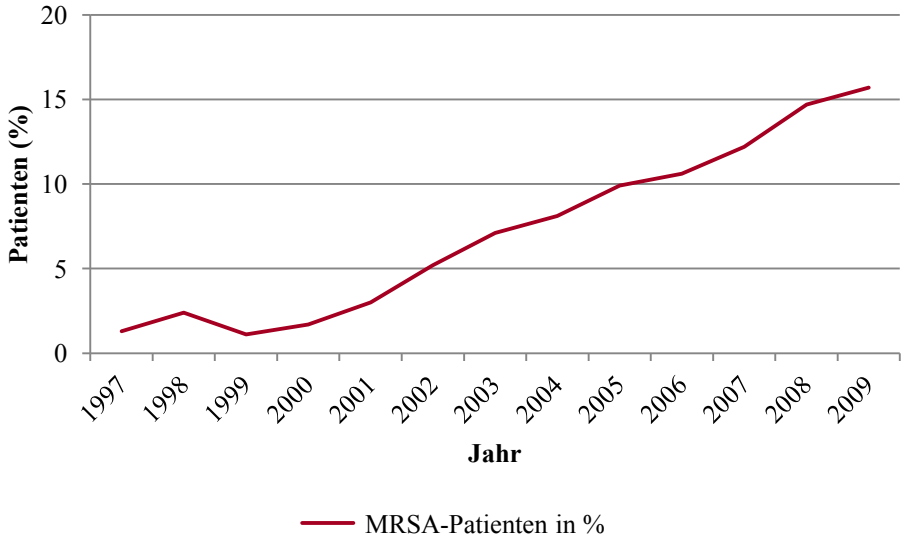

Abb. 31: Prävalenz von MRSA-Patienten aller Kliniken am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

MRSA in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Der betrachtete Zeitraum umfasst die Jahre 1997 bis 2010. Erstmals 2002 isoliert, war zunächst eine Zunahme von MRSA zu verzeichnen. Jedoch wurde seit 2007 eine Rückläufigkeit festgestellt (Abb. 32).

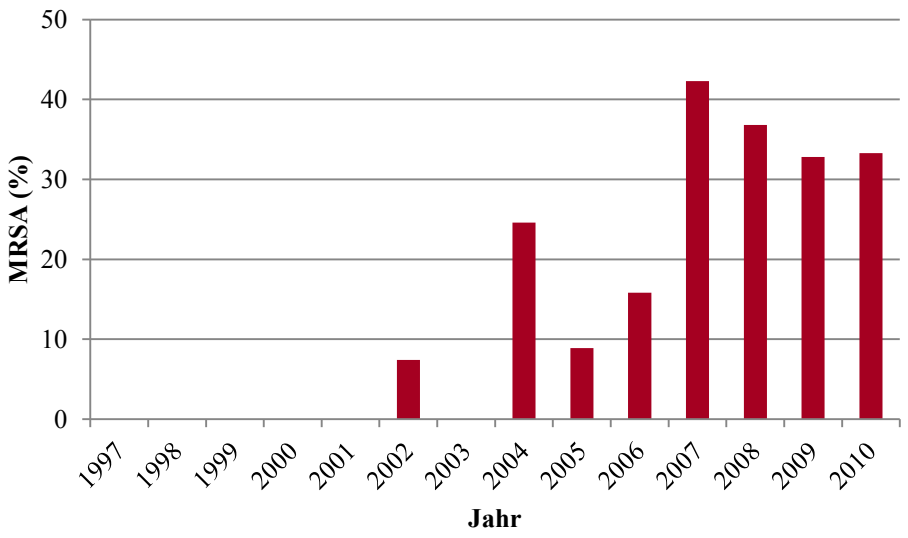

Abb. 32: Auftreten von MRSA in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 1997 bis 2010.

Der MRSA-Anteil verschiedener Abstrichmaterialien aus der MKG von 1997 bis 2010 ist in Abbildung 33 dargestellt. Die Auswertung des gesamten Untersuchungsmaterials ergab eine MRSA-Rate von 19,6 %. Mit Abstand wurde MRSA am häufigsten aus Rachenabstrichen isoliert.

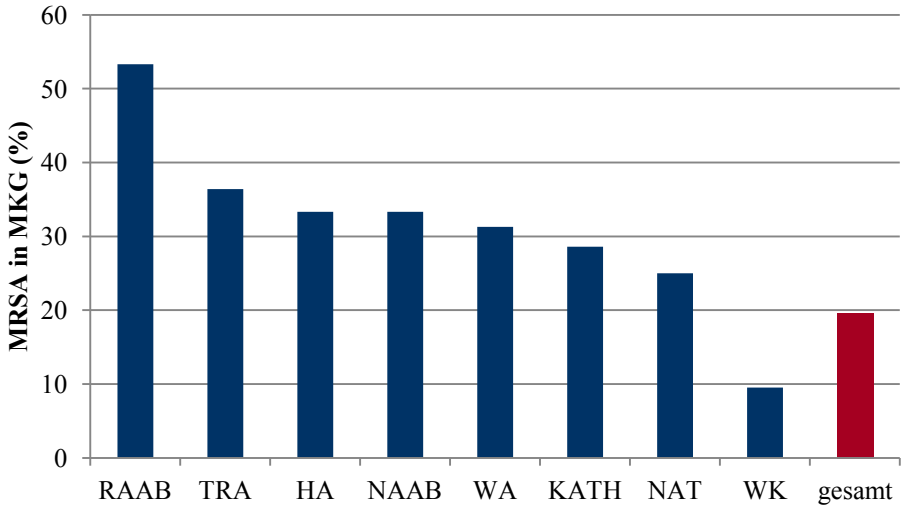

Abb. 33: Prozentualer Anteil von MRSA aus dem Untersuchungsmaterial der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Jena. (**Abkürzungen: RAAB** Rachenabstrich, **TRA** Trachealabstrich, **HA** Hautabstrich, **NAAB** Nasenabstrich, **WA** Wundabstrich allgemein, **KATH** Katheterabstrich, **NAT** Nativmaterial/Gewebe, **WK** Wundabstrich Kopfbereich).

Das Verhältnis von MRSA zur Anzahl der Untersuchungsmaterialien wird in Abbildung 34 gezeigt.

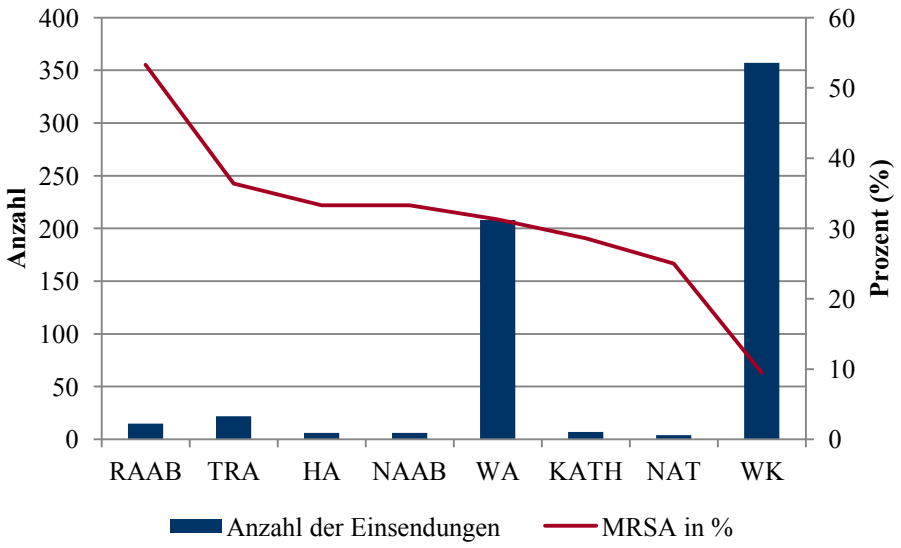

Abb. 34: Darstellung des Verhältnisses von der Anzahl der Einsendungen und dem Auftreten von MRSA.
(**Abkürzungen: RAAB** Rachenabstrich, **TRA** Trachealabstrich, **HA** Hautabstrich, **NAAB** Nasenabstrich, **WA** Wundabstrich allgemein, **KATH** Katheterabstrich, **NAT** Nativmaterial/Gewebe, **WK** Wundabstrich Kopfbereich).

Die stark differierende Anzahl der einzelnen Abstriche, sowie die geringe Menge an Einsendungen, schränkt die Aussagekraft hinsichtlich des MRSA-Anteils ein. Abstriche aus Rachen und Trachea haben dennoch für den Erregernachweis eine größere Bedeutung als andere Körperstellen.

6 DISKUSSION

Die Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien dient einerseits der Auswahl des richtigen Antibiotikums für die gezielte Therapie beim einzelnen Patienten. Andererseits werden durch die aktuelle und die retrospektive Analyse von Daten zur Empfindlichkeit häufiger Erreger Rückschlüsse auf die epidemiologische Situation in einem Krankenhaus oder einer Klinik ermöglicht, die eine Therapie bereits vor Fertigstellung des Antibiogramms kalkulierbar machen (Wiedemann 1992). Der Einsatz von Antibiotika gilt nur dann als gerechtfertigt, wenn die Notwendigkeit durch objektivierbare Nachweisverfahren im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik ermittelt werden kann (Schwarz et al. 2003). Mit der Identifizierung des ursächlich beteiligten Krankheitserregers und der Bestimmung seiner In-vitro-Empfindlichkeit wird eine indikationsgerechte Anwendung der Antibiotika garantiert.

Der Effekt der antibakteriellen In-vitro-Wirkung und die Inhibition von Bakterienwachstum waren lange Zeit vor der Entdeckung der Antibiotika bekannt (Wheat 2001). William Roberts beobachtete 1874, dass flüssiges Medium mit dem wachsenden Schimmelpilz *Penicillium glaucum* kaum mit Bakterien kontaminiert werden konnte (Roberts 1874). Die Wachstumshemmung des Penicillins auf einer mit Staphylokokken bewachsenen Agarplatte wurde von Alexander Fleming dokumentiert. Neben dieser später als Agardiffusion bezeichneten Methode, führte Fleming 1924 die „ditch plate technique“ ein. Dabei wurde der zu testende Bakterienstamm mit Agar vermengt, Kerben aus dem festen Nährmedium herausgeschnitten und nach Applikation einer antiseptischen Lösung in jene Vertiefungen beobachtet, ob eine Wachstumsinhibition erzielt wurde. Sein zweiter entscheidender Beitrag zur Entwicklung von Resistenztestungen war 1929 die Entwicklung der Bouillondilutionsmethode, welche als Vorläufermethode der heutigen MHK-Testungen gilt. In den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde neben anderen Verfahren die Verwendung von Antibiotika getränktem Filterpapier zur Empfindlichkeitstestung eingeführt (Poupard et al. 1994).

Mit der Entdeckung des Penicillins (1928), Tierexperimenten (1940), klinischen Testungen (erstmals 1941) und schließlich der Markteinführung gegen Ende des zweiten Weltkrieges war die Bedeutung, die das Penicillin zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen hatte, schnell etabliert. Das Bestreben Antibiotika mit einem größeren Wirkspektrum zu finden, führte zu Erforschung weiterer Wirkstoffe. Durch den enormen klinischen Erfolg, der nun

Einzug hielt, wurden sie schnell zum Wundermittel deklariert. Der Resistenzzuwachs forderte schließlich die Notwendigkeit, Empfindlichkeitstestungen weiter zu entwickeln, um eine adäquate Therapie durchführen zu können. Bereits in den 1970er Jahren wurden standardisierte Mikrotiterplatten eingeführt, die schnell zu technologischen Weiterentwicklungen führten (MicroScan, Vitek) (Poupard et al. 1994, Stratton 2003, Kerr 2005).

6.1 Methodische Vorgehensweise

Die Wahl des Kulturmediums, die Einsaatmenge der Mikroorganismen (Inokulum), die Inkubationstemperatur und -dauer sind wichtige Parameter, die das Ergebnis einer Resistenzbestimmung erheblich beeinflussen können. Daher sind standardisierte Testverfahren unentbehrlich, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten (Gould 1998).
1959 wurden erste Versuche von Forschern unternommen die Testbedingungen zu standardisieren. 1961 wurde dieser Aspekt von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgegriffen. Das National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, USA) veröffentlichte 1975 Standardisierungen zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung, so dass erstmalig praktische und präzise Testverfahren für die klinischen Labore zur Verfügung standen (Poupard et al. 1994).

Der Arbeitsausschuss „Chemotherapeutische Untersuchungsmethoden“ des Normenausschusses Medizin im Deutschen Institut für Normung hat sich in Deutschland dieser Standardisierung angenommen und legte die zur Kategorisierung (sensibel, intermediär, resistent) erforderlichen Grenzwerte, die sogenannten *Breakpoints*, fest (DIN 58940-4). Dennoch werden in Deutschland auch andere Standardisierungen genutzt (CLSI = Clinical Laboratory Standards Institute, vormals NCCLS), so dass teilweise erhebliche Unterschiede bei den publizierten MHK-Grenzwerten resultieren und beim Vergleich der Studienergebnisse berücksichtigt werden müssen. Bei der Festlegung der Grenzwerte für ein Antibiotikum müssen viele Daten wie Indikationsbereich, Dosierung, Pharmakokinetik und -dynamik, Ergebnisse klinischer Studien und Analysen von Fällen mit Therapieversagen untersucht werden. Während die MHK eine in vitro bestimmte Konzentration ist, haben die *Breakpoints* im Hinblick auf den in vivo zu erwartenden Effekt eine größere klinische Bedeutung. Damit ist die Grenzwertfindung ein schwieriger und komplexer Prozess, der nachvollziehen lässt, dass verschiedene Organisationen zu verschiedenen Ergebnissen gekommen sind. Die EUCAST (European Committee on

Antimicrobial Susceptibility Testing) ist eine Arbeitsgruppe, die zur Angleichung der europäischen Grenzwerte gegründet wurde (Rodloff et al. 2008, Dalhoff et al. 2009). Diese Vereinheitlichung wurde von der DIN begleitet und in den DIN-Standards übernommen (Rodloff et al. 2008). In den letzten Jahren wurden durch Bemühen der DIN zwei Normen entwickelt und verabschiedet, welche zumindest in Deutschland allgemeine Gültigkeit aufweisen. Darin wird die Mikrobouillondilution als Referenzmethode zur Ermittlung der MHK (DIN EN ISO 20776-1 2006) festlegt und Qualitätskriterien zur Durchführung der Testverfahren beschrieben (DIN EN ISO 20776-2 2007).

Grundsätzlich werden zwei Methoden zur Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit unterschieden. Die Reihenverdünnungstests, bei denen die MHK bestimmt wird und die Agardiffusion, auch „Plättchentest“ genannt. Der E-Test stellt eine Kombination beider Methoden dar. Die genannten Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, anwendungsorientierter Parameter und der gewonnenen qualitativen und quantitativen Daten (Schwarz et al. 2003).
Mit dem Agardiffusionstest wird der Hemmhofdurchmesser (HHD) ermittelt. Das Antibiotikum aus dem Filterpapier diffundiert in den Agar und hinterlässt eine bakterielle Wachstumsinhibition als sichtbaren „Hemmhof“ (Miksits und Hahn 2004). Der Durchmesser des Hemmhofs ist Ausdruck für die Empfindlichkeit des Errreges und lässt anhand von Grenzwerten eine Interpretation in „sensibel“, „intermediär“ und „resistent“ zu. Der Agardiffusionstest hat keine quantitative Aussagekraft. Damit ist es nicht möglich eine konkrete Wirkstoffkonzentration anzugeben, die erforderlich ist, um einen Therapieerfolg beim Patienten zu garantieren (Kolbert und Shah 2002).
Zwischen der MHK und dem HHD besteht eine indirekte Proportionalität. Eine niedrige MHK hat einen großen Hemmhof zur Folge und umgekehrt (Peters et al. 2004). Um mit der schnellen und einfachen Methodik der Agardiffusion auch eine quantitative Aussage zu ermöglichen, wurden die MHK und der HHD mathematisch in Korrelation gesetzt. Bekannte MHK-Grenzwerte sollten den entsprechenden HHDs zugeordnet werden. Diese Werte sind aber stark fehlerbelastet, da die HHD ein konkreter Zahlenwert (Plättchen mit nur einer Konzentration) und die MHK hingegen ein Intervall mehrerer Konzentrationsstufen ist. Die geschilderte Problematik erschwert den Vergleich von Resistenzergebnissen zwischen diesen beiden Methoden (Kolbert und Shah 2002, Schwarz et al. 2003). Nach Gibbs hingegen ist ein Rückschluss auf MHK-Grenzwerte mittels Regressionsanalyse möglich. Eine Korrelation von etwa 96 % mit der Mikrodilution und

95 % bis 99 % mit dem E-Test wurden in Untersuchungen nachweisen (Gibbs 2000). Trotz seiner Nachteile ist der Agardiffusionstest, das weltweit am häufigsten eingesetzte Testverfahren (Kolbert und Shah 2002). Daher erfolgte der Vergleich der vorliegenden Untersuchungsergebnisse auch mit Studien, die in der Methodik diesen Test anwandten.
Reihenverdünnungstests können auf festen Nährmedien als Agardilution oder in flüssigen Nährmedien als Bouillondilution durchgeführt werden. Die Mikrodilution hat sich heute durchgesetzt, da kommerziell erhältliche Mikrotitrationsplatten vorgefertigt geliefert werden (Kolbert und Shah 2002).

Die Resistenzentwicklung ist ein progressives, dynamisches Geschehen, abhängig von Zeit und Antibiotikakonsum. Kein auf dem Markt existierendes Antibiotikum führte nicht letztlich zu einer Ausbildung von Resistenzen. Beginnend bei niedrigen Konzentrationen, über den intermediären Bereich bis hin zu Konzentrationen im hochresistenten Bereich, etablieren sich Resistenzen in Form geringer Anstiege der MHK. So entwickelten sich sukzessive über einen Zeitraum von 25 Jahren *S. pneumoniae*-Stämme mit einst reduzierter Empfindlichkeit zu hochgradig penicillinresistenten Erregern. Damit sind Anstiege der MHK der wichtigste Marker zur Überwachung der Resistenzsituation und vor allem um den Trend einer Resistenzentwicklung vorherzusagen (Levy 1998). Kolbert und Shah (2002) räumen ein, dass bei Einhaltung der DIN-Richtlinien für den Agardiffusionstest eine korrekte Bestimmung der MHK bei einigen wenigen Stämmen mit nützlichen epidemiologischen und klinischen Ergebnissen möglich ist.
Als ein entscheidender Nachteil der Mikrodiltutionsmethode gilt die Schwierigkeit eine Kontamination zu erkennen. Dies ist vor allem bei den 384 GP-Platten (grampositive Platten), die für die α-hämolysierenden Streptokokken in dieser Arbeit verwendet worden, problematisch. Denn erkennbar ist in vielen Fällen nur, ob eine Trübung vorliegt oder nicht (Kolbert und Shah 2002). Daher wurde zur Erkennung von Kontaminationen von jedem getesteten Stamm eine Reinheitskontrolle auf Blutagar mitgeführt.
Zusätzlich führt eine Blasenbildung bei der automatisierten Beimpfung mit *Micronaut Scan* zu einem falschpositiven Ableseergebnis, so dass jede Mikrotiterplatte nach der maschinellen Auslesung einer visuellen Endkontrolle unterzogen wurde.

Kommerziell vorgefertigte Platten bieten nur begrenzte Dilutionsschritte an, wodurch keine exakte Endpunktbestimmung der MHK gegeben ist. Das ist vor allem dann von Nachteil, wenn die Konzentrationsbereiche zu klein sind und keine MHK bestimmt werden

kann. Mit derzeitigen routinemäßigen MHK-Bestimmungen werden demnach also keine konkreten Endpunktwerte ermittelt, sondern lediglich eine Grenzkonzentration mit erweitertem Konzentrationsbereich. Dadurch werden Verschiebungen im unteren Bereich nicht registriert (Kolbert und Shah 2002). Überdies ist für ermittelte MHK_{90}-Werte, die im Grenzbereich zwischen den Interpretationskriterien sensibel-intermediär oder intermediär-resistent liegen, keine präzisere Angabe möglich. Folgendes Beispiel soll den Sachverhalt näher erläutern: AMP hat eine MHK_{90} von 2 mg/l. Folglich werden 90 % der Isolate bei 2 mg/l AMP in ihrem Wachstum inhibiert. Es bleibt unklar, ob der Wert minimal über der letzten Konzentrationsstufe (1 mg/l) liegt oder unmittelbar vor den ermittelten 2 mg/l und damit viel näher an den intermediären Bereich reicht. Das heißt, die „wahre“ MHK_{90} liegt zwischen 1 und 2 mg/l. Für die in dieser Studie getesteten α-hämolysierenden Streptokokken und *G. morbillorum* Isolate spielt dies nur eine untergeordnete Rolle, da sie fakultative Pathogene darstellen, die nur selten schwerwiegende Infektionen auslösen. Hingegen würde man bei pathogeneren Spezies wie *E. coli* eine zunehmende Resistenzentwicklung nicht feststellen. Kleinere Konzentrationsschritte lassen genauere MHK-Bestimmungen zu, so dass außerdem Resistenzentwicklungen schon innerhalb einer sensiblen Bakterienpopulation registriert werden. Dieses angeführte Beispiel verdeutlicht ferner, dass zwei Isolate mit der gleichen MHK_{90} nicht automatisch den gleichen HHD aufweisen (Schwarz et al. 2003).

Der Erwerb von Resistenzdeterminanten führt bei Bakterien zu einem Fitnessverlust. Besonders bei In-vitro-Testungen im mikrobiologischen Labor werden resistente Mutanten mit enormen Fitnessverlust erzeugt, während sie in vivo kaum auftreten. Somit werden Therapieerfolge trotz resistenter In-vitro-Bestimmung beobachtet, aber auch Versager bei zuvor bestimmter In-vitro-Sensibilität (Springer und Mörko 2011). Außerdem finden Mechanismen der körpereigenen Abwehr im Labor keine Beachtung (Johnson 1996). Bei einem Patienten mit guter Immunkompetenz mag das Antibiotikum eine untergeordnete Rolle spielen. Die Mehrzahl odontogener Abszesse erfordert keine antibiotische Therapie nach adäquater chirurgischer Drainage (Al-Nawas und Maeurer 2008). Demgegenüber wird die adjuvante Antibiotikatherapie bei vorliegenden Allgemeinerkrankungen, Ausbreitungstendenz der Infektion und besonderen Lokalisationen empfohlen (Piesold et al. 2010). Schließlich muss betont werden, dass die in vitro ermittelte MHK aufgrund der vielen zusätzlichen Einflussfaktoren von der in vivo erreichten Konzentration im entsprechenden Kompartiment abweichen kann. Daher können Antibiotika, die in vitro als

unwirksam für den Einsatz einer Infektionskrankeit erklärt werden, durchaus ausreichende Effektivität bei der Therapie zeigen. Alle beschriebenen Methoden der Empfindlichkeitsprüfung gelten als phänotypische Testverfahren, die einfach und relativ schnell durchführbar sind, aber dennoch immer eine vorherige Isolation erfordern. Die Testresultate liegen in der Regel nicht früher als zwei Tage nach Beginn der Therapie vor (Wheat 2001).

Die Identifizierung mit *Rapid ID 32 Strep* stellt ein routinemäßig eingesetztes, kommerziell erhältliches und schnell durchführbares Verfahren dar. Nur in der Datenbasis enthaltene Stämme werden damit identifiziert. Freney et al. (1992) beurteilten dieses System zur Identifizierung oraler Streptokokken als gut, obwohl nur 76 von 135 (56 %) Stämmen von Viridans-Streptokokken ohne zusätzliche Tests korrekt identifiziert wurden. In der Studie von Kikuchi et al. (1995) wurden 136 von 156 (87 %) Isolaten allein durch das *Rapid ID 32 Strep* System identifiziert. Da sie die DNA-DNA Hybridisation als Referenzmethode im Gegensatz zu physiologischen speziestypischen Reaktionen zur Identifikation der getesteten Stämme verwendeten, erscheinen ihre Ergebnisse aussagekräftiger. *S. mitis*- und *S. oralis*-Stämme konnten nicht immer eindeutig identifiziert werden. Ebenso berichteten Freney et al. (1992) das für 11 von 17 *S. mitis*- und 14 von 22 *S. oralis*-Isolaten zusätzliche Testungen notwendig waren.
Die Weiterentwicklung des Systems durch die Überarbeitung der Datenbank und Verbesserung der biochemischen Reaktionen führte für 4085 getestete Stämme, die zu den Spezies der Datenbank gehören, in 94,3 % der Fälle zu einer richtigen Bestimmung, während nur 2,0 % falsch und 3,7 % nicht identifiziert wurden (BioMérieux 2009). Für die klinische Routinediagnostik ist dieses System ausreichend. Im Rahmen klinischer Studien bringt die genotypische Identifizierung den Vorteil einer besseren und vor allem sicheren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten mit sich.

6.2 Ergebnisdiskussion

Orale Streptokokken spielen als Pathogene kaum eine Rolle, daher wird ihr Vermögen schwerwiegende Erkrankungen auszulösen als gering eingeschätzt. Dennoch können sie den Weg für odontogene Entzündungen bahnen und ausgehend von der Mundhöhle nach hämatogener oder lymphogener Streuung Infektionen auslösen, auch nach Abklingen des oralen Fokus. Diese können für den betroffenen Patienten lebensbedrohliche Ausmaße annehmen (z. B. IE, Meningitis und Sepsis). Durch eine antibiotische Therapie werden

resistente Bakterien aus der Normalflora selektiert, die zum einen Resistenzgene an pathogenere Spezies transferieren und andererseits Ursache eines Therapieversagens sein können. Besonders für immunsupprimierte Patienten, wie beispielsweise Krebspatienten, die unter zytotoxischer Chemotherapie eine Neutropenie entwickeln, stellen Viridans-Streptokokken-Infektionen und -Bakteriämien ein ernst zunehmendes Problem dar (Diekema et al. 2001, Tunkel und Sepkowitz 2002, Ahmed et al. 2003).

Odontogene Infektionen

Dentoalveoläre Abszesse sind gekennzeichnet durch ein polymikrobielles Keimspektrum (Stefanopoulos und Kolokotronis 2004, Robertson und Smith 2009). Dominierend in den frühen Phasen der Abszessentwicklung, dem Infiltratstadium und der beginnenden Abszessformation, sind α-hämolysierende Streptokokken (Limeres et al. 2005). Therapie der Wahl zu diesem Zeitpunkt ist die konservative mit einem Antibiotikum, dessen primäres Ziel die Viridans-Streptokokken sind. In der Mehrzahl der Fälle wird die antibiotische Therapie empirisch durchgeführt. Die Wahl des richtigen Antibiotikums bestimmt den weiteren Verlauf und schlussendlich den Erfolg der Therapie. Erst im weiteren Verlauf der Infektion übernehmen die Anaerobier immer mehr den Platz des Geschehens, so dass neben der chirurgischen Drainage *Prevotella spp*., *Fusobacterium spp*. und *Porphyromonas spp.* antibiotisch bekämpft werden.

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenzen im Bereich grampositver fakultativ anaerober Kokken sollte in der vorliegenden Arbeit die In-vitro-Wirksamkeit von in der Zahnarztpraxis gebräuchlichen Antibiotika gegenüber α-hämolysierenden Streptokokken und *G. morbillorum* aus dem Abszessmaterial odontogener Infektionen untersucht werden. Der gegenwärtigen Resistenzsituation der Anaerobier wird in einer parallellaufenden Studie nachgegangen.

Bei 42 % der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, wurden Abszesse ausgehend von einer Parodontitis apicalis festgestellt. Sie stellt in Übereinstimmung mit anderen Autoren mit Abstand die häufigste Ursache dar (Schmelzle und Schwenzer 2000, Eick et al. 2000). Seltener waren odontogene Infektionen Folge einer marginalen Parodontitis, einer infizierten Zyste, eines infizierten Wurzelrestes, einer Dentitio difficilis oder eines Traumas. Die Diagnose Wundheilungsstörung war mit einer prozentualen Häufigkeit von

18,8 % an zweiter Stelle der Ursachen vertreten und schließt Infektionen nach Zahnextraktionen und die Osteomyelitis ein.

Erregerspektrum

Nach der Entnahme der Abszessproben wurden jeweils zwei Blutagarplatten mit dem gleichen Probenmaterial bestrichen. Eine Platte wurde unter mikroaerophilen, die andere unter anaeroben Verhältnissen bebrütet. Nach Isolation einzelner Spezies und erneuter Inkubation der überimpften Platten, konnten die einzelnen Stämme identifiziert werden. Von insgesamt 112 Patienten wurden 173 Erreger isoliert, welche die Kriterien für die Aufnahme in diese Studie erfüllten. Einschlusskriterien waren ein negatives Ergebnis im Katalase-Test, ein grampositives mikroskopisches Präparat, eine deutliche Vergrünung auf Blutagar und die speziestypische Koloniemorphologie. Da die letzten beiden Charakteristika von Bedingungen wie beispielsweise der Bebrütungsatmosphäre abhängig sind, wurden jene Kriterien nicht so streng gefasst, unter der Voraussetzung, dass ein negativer Katalasetest und ein grampositives Präparat eruiert wurden.

Die Inkubation unter einer mikroaerophilen Atmosphäre ergab die Isolation von 144 α-hämolysierenden Streptokokken. Die anaerobe Bebrütung lieferte 29 Isolate von *G. morbillorum*. In der Literatur lassen sich in diesem Zusammenhang häufig Angaben finden, die bestätigen, dass *G. morbillorum* ein besseres Wachstum unter anaeroben Verhältnissen zeigt (von Essen et al. 1993, Zakir et al. 2004, Reichert 2007). Aus diesem Grund wurden alle weiteren Testungen mit dieser Spezies unter anaerober Atmosphäre durchgeführt.

Unter den isolierten Stämmen dominierte *S. oralis* mit 28,5 % aller Isolate (41 von 144), gefolgt von *S. mitis* mit 22,9 % aller Isolate (33 von 144). In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen wiesen Cachovan et al. (2003) die Spezies *S. oralis* und *S. mitis* aus dem Abszessmaterial von 37 Patienten am häufigsten nach. Abweichend wurde *S. mitis* in ihrer Studie, mit 17 aus insgesamt 90 isolierten Bakterienstämmen zu nur 4 isolierten Spezies von *S. oralis,* häufiger identifiziert. In der Resistenzstudie von Ioannidou et al. (2001) wurden die Rachenabstriche gesunder Kinder (im Mittel 7 Jahre alt) aus Griechenland untersucht. Auch hier fanden sich *S. mitis* und *S. oralis* als die häufigsten Isolate.

Antibiotikaresistenzen

Bei der Therapie odontogener Abszesse ist der Einsatz effektiver und effizienter Antibiotika von ausschlaggebender Wichtigkeit, um bei schwerwiegenden Komplikationen einen Therapieerfolg zu erzielen. Erstmals wurde 1949 über penicillinresistente Viridans-Streptokokken bei subakuter IE berichtet (Griffith und Levinson 1949). 1963 wurden penicillinresistente Streptokokken aus dem Oropharynx von Kindern, die PEN als Prophylaxe gegen rheumatisches Fieber einnahmen, isoliert (Naiman und Barrow 1963). Seitdem ist in vielen Studien die zunehmende Resistenzsituation von routinemäßig eingesetzten Antibiotika wie PEN oder CLI beschrieben worden (Goldfarb et al. 1984, Quinn et al. 1988, Potgieter et al. 1992, Ioannidou et al. 2001, Al-Nawas et al. 2009). In der monozentrischen Studie von Sobottka et al. (2002) waren nur 74 % der 38 Streptokokken-Isolate empfindlich gegenüber CLI. Limeres et al. (2005) untersuchten die antibiotische Empfindlichkeit von 50 Viridans-Streptokokken im Infiltratstadium, ein bis zwei Tage nach Beginn der Symptome des odontogenen Abszesses. Die Studie ergab für PEN 72 % und für CLI 86 % empfindliche Streptokokken. Kuriyama et al. (2000) eruierten 77 % (PEN) und 54 % (CLI) empfindliche Isolate.

In Übereinstimmung mit den voran gestellten Daten anderer Studien waren 79 % der 144 α-hämolysierenden Streptokokken dieser Arbeit sensibel gegenüber CLI. Für PEN lag die Empfindlichkeit nur unwesentlich darunter mit 72 %. Das Wachstum von 90 % der α-hämolysierenden Streptokokken war bei einer Konzentration von 2 mg/l PEN inhibiert. Dieser MHK_{90}-Wert liegt nach DIN 58940-4 (DIN 2004) im hochresistenten Bereich. Kuriyama et al. (2000) ermittelten trotz einer reduzierten Penicillinempfindlicheit (77 %) eine MHK_{90} von 0,25 µg/ml. In ihrer Studie von 2002 dokumentieren Kuriyama et al. für 47 isolierte α-hämolysierende Streptokokken gegenüber PEN eine MHK_{90} von 0,5 µg/ml mit 60 % sensiblen Isolaten, so dass sie PEN weiterhin als das Antibiotikum der Wahl einstuften.Im Gegensatz dazu gibt es Studien, in denen 90 % der isolierten Viridans-Streptokokken gegenüber PEN empfindlich sind (Cachavan et al. 2003, Sobottka et al. 2002). Die MHK_{90} in diesen Arbeiten betrug 0,25 mg/l.

Die routinemäßige Anwendung von CLI ist aufgrund des möglichen Risikos einer pseudomembranösen Kolitis eingeschränkt (Kuriyama et al. 2000). Erythromycin, Levofloxacin und Tetrazykline sind Antibiotika, die bei schweren odontogenen Infektionen nicht empfohlen werden, da sie keine oder aufgrund von Resistenzen eine reduzierte Wirkung gegenüber Anaerobiern besitzen (Kuriyama et al. 2000, Balogh und Pfister 2010).

Neue alternative Antibiotika sind demnach gesucht. Besonderes Augenmerk wird derzeit auf MOX gelegt und zahlreiche Studien dokumentieren eine sehr gute In-vitro-Wirksamkeit (Milazzo et al. 2002, Sobottka et al. 2002, Tomás et al. 2004, Diz Dios et al. 2006).
MOX ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Die ausgezeichnete bakterizide Wirkung gegen grampositive und gramnegative, aerobe und anaerobe Bakterien sowie eine sehr gute Gewebspenetration und hohe Bioverfügbarkeit berechtigen den klinischen Einsatz von MOX (Krasemann et al. 2001, Sobottka et al. 2002, Diz Dios et al. 2006). Erfolgreich eingesetzt bei Infektionen des oberen Respirationstraktes, Sinusitis, Bauchinfektionen und komplizierten Weichgewebsinfektionen (Al-Nawas et al. 2009), könnte es zukünftig für die Therapie odontogener Infektionen eine Rolle spielen. Besonders bei Patienten mit einer Penicillinunverträglichkeit ist die zunehmende und oft dokumentierte Clindamycin-Resistenz ein entscheidendes Problem, das den Einsatz von MOX in Ausnahmefällen rechtfertigen könnte.

Karbach et al. (2007) stellten fest, dass aus Mischinfektionen isolierte resistente Mikroorganismen eine größere antibiotische Empfindlichkeit aufweisen als bei Testung des gesamten polymikrobiellen Keimspektrums. Schlussfolgernd geht man davon aus, dass die In-vitro-Wirksamkeit von in vivo abweicht.
Die Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort im Gewebe mag von Serumkonzentrationen abweichen (Al-Nawas et al. 2009), so dass neben den vielversprechenden In-vitro-Daten auch die klinische Effizienz von MOX bei der Therapie odontogener Infektionen untersucht wurde (Al-Nawas et al. 2009, Sobottka et al. 2009, Cachovan et al. 2011).
Cachovan et al. (2011) untersuchten in einer klinischen Vergleichsstudie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MOX gegenüber CLI bei der Therapie von odontogenen Abszessen in der einen Patientengruppe und entzündlichem Infiltrat in der anderen Gruppe. Die Behandlung mit MOX führte zu einer deutlichen Schmerzreduktion bei Patienten mit entzündlichem Infiltrat und zu einer schnelleren Besserung der klinischen Symptome, so dass MOX eine wirksame und verträgliche Alternative darstellt. Durch einen rascheren Therapieerfolg könnte die Dauer der Antibiotikabehandlung und somit die Gefahr einer Resistenzentwicklung reduziert werden (Cachovan et al. 2011).
Die mikrobiologische Analyse der MOCLI-Studie bestätigte die Verteilung der Erreger im Verlauf der Infektion: Viridans-Streptokokken dominieren das Infiltratstadium der

Entzündung, wohingegen Vertreter der *S. anginosus*-Gruppe und hämolysierende Streptokokken eine größere Bedeutung bei Abszessen besitzen. In gleicher Weise zeigte MOX in dieser Studie sowohl die höchste In-vitro- als auch In-vivo-Wirksamkeit gegenüber Erregern aus odontogenen Infektionen und Infiltraten (Sobottka et al. 2009). Die ungleiche Rolle von *S. constellatus*, *S. intermedius* und *S. anginosus* bei der Entstehung, Pathogenese und dem Schweregrad einer abszedierenden Infektion wurde von Clarridge et al. (2000) sehr detailliert beschrieben und verdeutlicht die Existenz unterschiedlicher Pathogenität innerhalb der Gruppe der Viridans-Streptokokken.

Mit Ausnahme von *S. oralis* und *S. anginous* (MHK_{90} jeweils 8 mg/l) wurden in der vorliegenden Studie übereinstimmend mit den Ergebnissen von Limeres et al. (2005) niedrige MHK_{90}-Werte gegenüber MOX für die Streptokokkenisolate nachgewiesen, folglich resultieren reduzierte Sensibilitätswerte (*S. anginosus* 81 %, *S. oralis* 85 %). Die Sensibilität aller getesteten Stämme betrug 90 %, obwohl eine MHK_{90} von 1 mg/l (Range ≤ 0,063 - > 8 mg/l) ermittelt wurde. Gleich gute Empfindlichkeitswerte wurden für die Aminopenicilline AMC und AMP bestimmt (jeweils 90 %). Dennoch lag auch hier die MHK_{90} bei 2 mg/l (AMC) bzw. 2/2 mg/l (AMP). Die präsentierten MHK_{90}-Werte für MOX, AMP und AMC liegen eine Konzentrationsstufe unter dem intermediären und damit noch sensiblen Bereich (DIN 2004). Der hier ermittelte MHK_{90}-Wert für MOX liegt höher als in anderen Untersuchungen (0,5 mg/l bei Sobottka et al. 2002, 0,125 mg/l bei Tomás et al. 2004, 0,19 mg/l bei Limeres et al. 2005).

Als Hauptursache für die Resistenzentwicklung wird eine vergangene Antibiotikatherapie angesehen. Zahlreiche Studien demonstrieren diese Korrelation für Streptokokken (Ghaffar et al. 1999, Prabhu et al. 2005, Malhotra-Kumar et al. 2007, Chardin et al. 2009).
Prabhu et al. (2005) berichteten über einen enormen Resistenzzuwachs der Viridans-Streptokokken aus Rachenabstrichen nach nur kurzer antibiotischer Prophylaxe mit Fluorquinolonen. Kreuzresistenzen unter den Fluorquinolonen und die Exposition der Normalflora gegenüber subbakteriziden Konzentrationen bringen resistente Stämme mit erhöhten MHK-Werten hervor (Levy 1998, Stratton 2003). Nach der Einführung von MOX 1999 führte die breite Anwendung im ambulanten Bereich zu einer raschen Resistenzentwicklung. Aufgrund dieser Problematik wäre nur eine eingeschränkte Zulassung für den zahnmedizinischen Bereich denkbar, da in anderen Fachrichtungen bereits eine Resistenzentwicklung dokumentiert wurde.

Orale Streptokokken beherbergen einen Pool resistenter Gene, der nachweislich von den als gering eingestuften Pathogenen auf andere gefährliche Spezies wie *S. pneumoniae* oder *S. pyogenes* übertragen wird (Bryskier 2002). Vor allem gegenüber den Makroliden sind besonders hohe Resistenzraten aufgetreten (Sutcliffe et al. 1996, Pérez-Trallero et al. 2001, Seppälä et al. 2003, Ergin et al. 2006).
Kuriyama et al. (2000) bestätigten eine stark reduzierte Wirkung von ERY gegen orale Streptokokken (Sensibilität 55 %), mit besonders schwach ausgeprägten Effekt auf penicillinresistente Streptokokken. Dergleichen stellten auch Alcaide et al. (1996), Ionnidou et al. (2001) und Tómas et al. (2004) fest. In der Literatur finden sich Angaben, darüber, dass die Häufigkeit mit der *S. anginosus* und *F. nucleatum* isoliert werden, mit dem Schweregrad einer odontogenen Infektion korreliert (Heimdahl et al. 1985, Schuman und Turner 1999, Han und Kerschner 2001). Außerdem sind Synergismen in der Pathogenese zwischen *S. constellatus* und *F. nucleatum* beschrieben worden (Nagashima et al. 1999). Zusätzlich hohe Resistenzraten (71 %) von *Fusobacterium* (Kuriyama et al. 2000) machen ERY für den Einsatz bei schweren odontogenen Infektionen unbrauchbar. Selbst bei moderaten Infektionen oder bei Patienten mit Penicillinunverträglichkeit ist die Anwendung als alternatives Antibiotikum nicht mehr zu empfehlen (Kuriyama et al. 2000). In Korrelation dazu lagen die entsprechenden Werte in der vorliegenden Arbeit bei 43 % (ERY). Limeres et al. (2005) ermittelte in Spanien sogar eine Resistenzrate von 62 %. In einer Studie aus Griechenland wurden 38,5 % resistente Isolate aus Rachenabstrichen von gesunden Kindern nachgewiesen (Ioannidou et al. 2001). Auch 41 % nach Zahnextraktion aus dem Blut isolierte Streptokokken waren resistent gegenüber ERY (Tomás et al. 2004).
Die höchste Resistenzrate von ERY (88 %) in der vorliegenden Arbeit war im Gegensatz zu Alcaide et al. (1996) (*S. mitis*), Teng et al. (1998) (*S. oralis*) und Ergin et al. (2006) (*S. oralis*) für *S. parasanguinis* nachweisbar.

Kuriyama et al. (2002) untersuchten 10 Isolate von *G. morbillorum*, die niedrige MHK_{50}- und MHK_{90}-Werte und eine sehr gute In-vitro-Wirksamkeit zeigten. Letzteres stimmt mit den Werten der Aminopenicilline aus der vorliegenden Studie überein. Hingegen war eine deutlich reduzierte Empfindlichkeit für DOX mit 72 % (MHK_{90} 8 mg/l) und CLI mit 76 % (MHK_{90} > 8 mg/l) resistenten Isolaten eruierbar. MOX zeigte mit einer Sensibilität von nur 86 % und einer MHK_{90} von 2 mg/l eine schlechtere In-vitro-Wirksamkeit als PEN (MHK_{90} 0,5 mg/l).

Bakteriämie-Antibiotikaprophylaxe

Am häufigsten werden vergrünende Streptokokken nach einem Bakteriämie auslösenden Ereignis isoliert und mit der Etablierung einer IE oder von Hirnabszessen in Verbindung gebracht (Hall et al. 1996, Gendron et al. 2000, Limeres et al. 2005, Diz Dios et al. 2006). Hall et al. (1996) isolierten in absteigender Reihenfolge die Spezies *S. intermedius*, *S. mitis* und *S. sanguinis* nach Bakteriämie am häufigsten. Isolate der *S. mitis*-Gruppe gefolgt von der *S. anginosus*- Gruppe waren auch in der Studie von Tomás et al. (2004) das häufigste Isolat nach Zahnextraktion.

Die Bedeutung der zahnbezogenen Herdsanierung wird an publizierten Einzelfällen in Abständen immer wieder in den Fokus gebracht (Müller-Richter et al. 2007). Generelle Empfehlungen zur Zahnsanierung vor und nach Organtransplantation (Otten 1998) und zur Endokarditisprophylaxe (Naber et al. 2007) werden in den Leitlinien durch die deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) gegeben.

Oft wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen der Invasivität eines Eingriffes mit dem Ausmaß und der Dauer einer Bakteriämie hergestellt, so dass chirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen, aber auch die intraligamentäre Anästhesie das höchste Bakteriämierisiko darstellen (Roberts et al. 1997, Roberts 1999, Lucas und Roberts 2000). Ein Infektionsgeschehen durch Bakterien aus der Mundhöhle ist ein sehr seltenes Ereignis und zahnärztliche Eingriffe sind sehr selten die Ursache. Hingegen wird eine hohe Bakteriämiefrequenz nach alltäglichen Maßnahmen wie Zähneputzen und daher von dieser Seite auch ein höheres Infektionsrisiko angenommen (Lockhart et al. 2004, Bascontes-Martínez et al. 2009). Daher kann vor allem durch eine gute Mundhygiene die Frequenz täglicher Bakteriämien signifikant gesenkt werden (Horstkotte und Piper 2009).

Bereits 1926 äußerte Thayer, dass eine schlechte Mundhygiene das höchste Risiko für die Etablierung einer IE birgt (Thayer 1926). Trotzdem wurde in vielen Studien primär der Zusammenhang zu invasiven zahnärztlichen Prozeduren hergestellt (Roberts 1999, Takai et al. 2005). Gerade im Hinblick auf eine Streptokokken-induzierte IE, die in aller Regel nicht nosokomial bedingt ist (Strom et al. 1998), ist die zahnärztliche Prophylaxe ein entscheidender Schritt um eine IE zu verhindern. Fehlende klinische, prospektive und randomisierte Studien von Patienten mit erhöhten IE-Risiko können aus Kostengründen, aufgrund des relativ seltenen Ereignisses einer IE, aber vor allem aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden. Es bleiben nur Studien, die die Art, Dauer und Inzidenz einer

Bakteriämie nach alltäglichen intraoralen Maßnahmen im Vergleich zu zahnärztlichen Eingriffen untersuchen. Diese Studien lassen zumindest nach Hochrechnung der Daten eine Empfehlung zur Prophylaxe zu (Lockhart et al. 2004). Die derzeit aktuellsten Leitlinien zur Endokarditisprophylaxe wurden durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie 2009 erstellt (ESC-Leitlinien 2009).

Eine Vielzahl von Studien isoliert *Streptococcus spp*. aus Blutproben nach einem Bakteriämie auslösenden Ereignis und untersucht die Resistenzsituation. Auch diese Studien bestätigen ein gute Wirksamkeit für die Betalaktam-Antibiotika (Lockhart et al. 2004, Tomás et al. 2004, Diz Dios et al. 2006) und reduzierte Empfindlichkeiten für ERY und CLI (Teng et al. 1998, Tomás et al. 2004, Diz Dios et al. 2006).
Ebenso überzeugte die klinische Effektivität von MOX, Prävalenz und Dauer einer Bakteriämie nach Zahnextraktion zu reduzieren (Diz Dios et al. 2006). Die Autoren dieser Studie geben eine Bakteriämieprävalenz, gemessen 30 Sekunden nach Extraktion für AMX, CLI und MOX mit 46 %, 85 % und 57 % an. Nach 15 Minuten lag die Prävalenz für AMX, CLI und MOX bei 11 %, 70 % und 24 %. Veranschaulichend zeigt diese Studie eine hohe Effizienz von AMX und MOX, während die Prophylaxe mit CLI weitestgehend uneffektiv blieb. Schlussfolgernd empfehlen Diz Dios et al. (2006) AMX weiterhin als das Antibiotikum der Wahl in der Prophylaxe von Hochrisikopatienten, die keine Penicillinunverträglichkeit aufweisen. Die Anwendung von CLI wird in Frage gestellt und gleichzeitig MOX als potenziell sichere Alternative bei Kontraindikation der Betalaktam-Antibiotika in Betracht gezogen.
Ansteigende Resistenzraten bei den Streptokokken könnten den zukünftigen Einsatz von CLI limitieren. Stratton (2003) postulierte mit seiner These „Dead bugs don't mutate.“, dass Therapien mit bakterizid wirkenden Antibiotika die Entwicklung von Resistenzen reduzieren, da sie einen geringeren Selektionsdruck ausüben als bakteriostatisch wirksame Antibiotika wie beispielweise Lincosamide (CLI), Tetrazykline (DOX) und Makrolide (ERY). Außerdem besitzen Antibiotika mit einem mittleren Wirkspektrum (Aminopenicilline, Tetrazykline, Makrolide) relevante Lücken für die Selektion resistenter Erreger. Die einstige Behauptung, Breitspektrumantibiotika seien diesbezüglich gefährlicher, hat sich als Irrtum herausgestellt (Stille 2005).

So ergaben die vorliegenden Untersuchungen für DOX eine Resistenzrate von 25 % bei den Streptokokken und 28 % bei den *G. morbillorum*-Isolaten. Damit liegen die Werte im

entsprechenden Bereich, den auch andere Autoren zuvor dokumentierten (Potgieter et al. 1992 (50-75%), Teng et al. (1998) (32-70 %), Ioannidou et al. 2001 (23 %), Seppälä et al. 2003 (27,3 %)).

Kreuzresistenzen

Mikroorganismen, welche resistent gegen ein Antibiotikum sind, zeigen häufig Koresistenzen gegen andere antibiotische Wirkstoffe (Levy 1998).

18,1 % aller getesteten Streptokokken zeigten eine Koresistenz gegenüber ERY und CLI. Von den 43,1 % erythromycinresistenten Streptokokken (62/144) waren gleichzeitig 41,9 % resistent (26/62) gegenüber CLI, so dass die Prävalenz des M- und MSL-Phänotyps annähernd gleich verbreitet erscheint. Tomás et al. (2004) und Pérez-Trallero et al. (2001) stellten in ihren Untersuchungen eine verhältnisgleiche Verteilung des M- und MSL-Phänotyps fest.

Penicillinresistente Viridans-Streptokokken weisen häufig auch eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika auf. In gleicher Weise wie Alcaide et al. (1995) präsentierten die Resultate dieser Studie eine Kreuzresistenz, denn 31,7 % der Streptokokken (13/41) mit reduzierter Penicillinempfindlichkeit (intermediär und resistent) wiesen gleichzeitig eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber AMX und AMP auf. In Spanien waren um die Arbeitsgruppe Tomás et al. (2004) sogar 62,5 % der Streptokokkenisolate kreuzresistent gegenüber Aminopenicillinen. Während die MHK_{50}-Werte der Betalaktam-Antibiotika für die Gesamtheit der vergrünenden Streptokokken niedrig sind (PEN 0,063 mg/l, AMP $\leq$ 0,125 mg/l, AMC $\leq$ 0,125/2 mg/l), liegen die MHK_{90}-Werte höher (AMP 2 mg/l, AMC 2/2 mg/l) und für PEN (2 mg/l) sogar im hochresistenten Bereich. Die MHK_{90} der Aminopenicilline ist bei den Stämmen von *S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. constellatus* und *S. anginosus* höher als für PEN. Bei letzteren beiden Stämmen sogar vierfach so hoch mit einem Range der bis 8 mg/l (AMP) bzw. 8/2 mg/l (AMX) reicht. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (Alcaide et al. 1995, Ioannidou et al. 2001).

Resistenzentwicklung α- und nichthämolysierender Streptokokken

Generell war die Resistenz der α-hämolysierenden und nichthämolysierenden Streptokokken gegen ERY (von 43% 1997 auf 37 % 2009) und DOX (von 56 % 1997 auf 33 % 2009) abnehmend. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten berichteten Lo et al. (2011) ebenfalls über eine Abnahme der Erythromycin-Resistenz (1999 bis 2005) bei

Streptokokken in Taiwan. Abweichend war die Resistenzrate im betrachteten Zeitraum geringer (maximal 20 %) als am Universitätsklinikum Jena (maximal 51 %). Möglicherweise führte ein reduzierter Einsatz der Makrolide und Tetrazykline zu diesem abnehmenden Trend. Gleichzeitig waren für diese Antibiotika, neben PEN, insgesamt die höchsten Resistenzraten registriert worden. Erythromycinresistente Stämme exprimieren häufig Kreuzresistenten zu Tetrazyklinen, da die Gene über die gleiche mobile Geneinheit weitergegeben werden (Kataja et al. 1999, Rodriguez-Avial et al. 2003). In Finnland eruierte die Arbeitsgruppe Lindgren et al. (2007) ebenfalls eine geringfügige Abnahme der Erythromycin-Resistenz (1993 bis 2004). Desweiteren lag die Pencillin-Resistenz unter den Viridans-Streptokokken von 1997 bis 2000 bei nur 5,7 % und sank zwischen 2001 und 2004 weiter auf 0,8 % ab (Lindgren et al. 2007). Von 1999 bis 2005 waren in Taiwan 82,3 % bis 93,0 % der Viridans-Streptokokken sensibel gegenüber den Betalaktam-Antibiotika (PEN, AMP) (Lo et al. 2011). Einen deutlichen Gegensatz dazu bildet die mittlere Penicillin-Resistenzrate (von 1997 bis 2009) in Jena mit 32 %, wobei die Tendenz weiterhin leicht ansteigend ist. Diese Ergebnisse stehen in Korrelation mit anderen Arbeiten (Diekema et al. 2001, Lyytikäinen et al. 2004, Ergin et al. 2006).
Wie schnell nach Gabe eines Antibiotikums Resistenzen unter den oralen Streptokokken akquiriert werden und wie lang es dauert bis diese zurück gehen, sollte weiter untersucht werden.

Resistenzentwicklung - Staphylococcus aureus
Die Möglichkeit einer MRSA-Besiedlung von Zahnprothesen bei älteren Patienten stellt eine Quelle für Kreuz- und Reinfektionen dar, besonders in Altersheimen und Krankenhäusern. Das Risiko einer horizontalen Infektion durch das Personal auf multimorbide Patienten muss als ein möglicher Übertragungsweg in Betracht gezogen werden. Ebenso kann eine ausbleibende Eradikation von MRSA auf eine inadäquate oder nicht durchgeführte Desinfektion der Zahnprothese zurückzuführen sein (Lee et al. 2008).

Seit 1975 untersucht die Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der PEG in regelmäßigen Abständen die Resistenzsituation verschiedener Erreger, u.a. *S. aureus* im mitteleuropäischen Raum. An den regelmäßigen Datenerhebungen sind Laboratorien aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. Die letzte, 2007 erschienene, PEG-Studie ergab eine MRSA-Rate von 20,3 % (Kresken et al. 2007). Im

Vergleich zu dem MRSA-Anteil der PEG-Studie von 2004 erhöhte sich der Anteil um 2,8 % (von 17,5 % auf 20,3 %) (Kresken et al. 2004).

Von den im Zeitraum von 2005 bis 2010 untersuchten *S. aureus*-Isolaten *(n=1001)* am Universitätsklinikum Jena wurden 169 Erreger als Oxacillin- (Methicillin-) resistent bewertet. Damit war ein Anstieg von 2,8 % am Universitätsklinikum zu verzeichnen. 2010 lag der Anteil bei knapp 26 %. Die Resistenzraten von AMC, ERY, CLI, und MOX lagen in einem Bereich zwischen 10 % bis 35 %. Während gegenüber PEN 72 % der Isolate (75 % PEG 2007) resistent waren, lag der Anteil für DOX bei nur 5 %.

Der starke MRSA-Anstieg in den 1990er Jahren hat sich seit 2001 nicht weiter fortgesetzt (Kresken et al. 2007). Während zwischen 1998 und 2001 noch ein Anstieg von 5,5 % zu verzeichnen war, haben die Maßnahmen zur besseren Infektionskontrolle in einigen europäischen Ländern zu einer Abnahme geführt (Kresken et al. 2001). Berichte über den Rückgang der MRSA-Prävalenz liegen aus Frankreich und Slowenien vor (Coignard 2008, Čižman 2008). EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network, früher EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System) ist ein europaweites Netzwerk zur Überwachung der Resistenzsituation von klinisch relevanten Infektionserregern wie *S. aureus*.

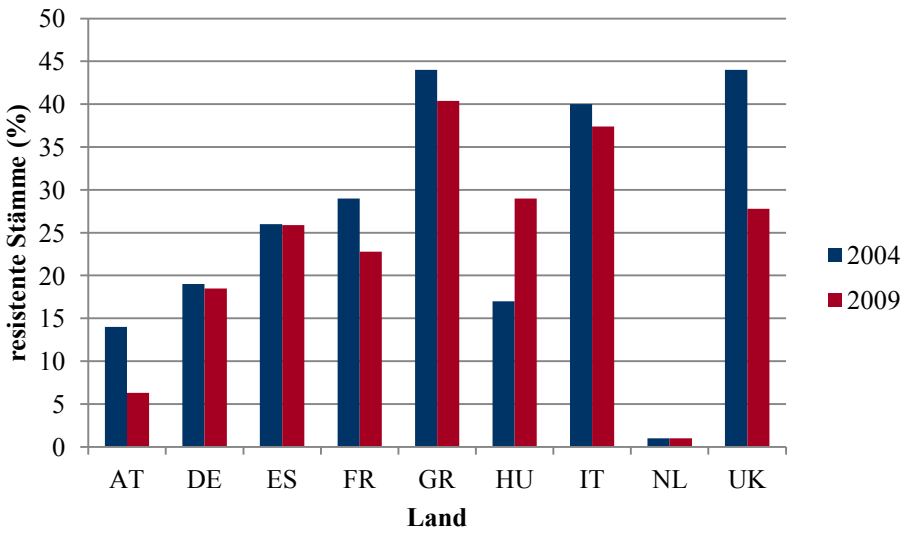

Abb. 35: Verteilung von MRSA (EARSS 2004 und EARS-Net 2009). (**Abkürzungen: AT** Österreich, **DE** Deutschland, **ES** Spanien, **FR** Frankreich, **GR** Griechenland, **HU** Ungarn, **IT** Italien, **NL** Niederlande, **UK** Großbritannien).

Anhand der Daten lässt sich eine große Variation der Erregerresistenzen hinsichtlich der geographischen Verteilung ablesen (Abb. 35). Auch wenn der MRSA-Anteil mit 25 % in

Europa noch sehr hoch ist, zeichnet sich eine Stabilität ab. In einigen Ländern (Österreich, Frankreich, Irland, Lettland, Großbritannien) wurde ein anhaltender Rückgang der Resistenzen dokumentiert (EARS-Net 2009).

In der MKG am Universitätsklinikum Jena lag der MRSA-Anteil 2010 bei 33 %. Insgesamt wurde von 1997 bis 2010 MRSA mit der höchsten Frequenz aus Rachenabstrichen isoliert. Da MRSA-Raten in hohem Maße durch den Umfang der Screening-Aktivitäten in einem Krankenhaus beeinflusst werden (Chaberny und Gastmeier 2007) muss betont werden, dass aufgrund der geringen Datenmenge nur eine eingeschränkte Aussage über die MRSA-Verteilung vorgenommen werden konnte.
Für die Überwachung von Risikopatienten mit einer MRSA-Infektion sind regelmäßig durchgeführte Abstriche repräsentativer Körperregionen (Rachen, Nasenvorhof, Perineum, Wundabstrich) durchzuführen (Ekert et al. 1997). Es gibt kaum Publikationen, die sich mit der MRSA-Situation in der Zahnmedizin und möglicher Übertragungen im ambulanten Bereich beschäftigen (Weist und Rüden 2007). Zukünftige klinische Studien sollten die Prävalenz einer MRSA-Besiedlung von Prothesenträgern im Hinblick auf eine mögliche Infektionsquelle in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, aber auch im Intensivbereich weiter untersuchen.

Erworbene Resistenzen nehmen, wenn überhaupt, nur sehr langsam ab. In dem Sinne, in dem Antibiotika einen Selektionsdruck auf Bakterien ausüben, existieren keine gegenteiligen ebenso stark selektierenden Faktoren. Sich kaum ändernde Umwelt- und Genfaktoren begünstigen eine Stagnation. Der einzige Weg um einen Rückwärtstrend zu erreichen, ist der Schutz noch empfindlicher Bakterienstämme (Levy 1998). Im Hinblick darauf, dass die Entwicklung neuer Antibiotika nicht in Aussicht steht (Peterson 2006), wird eine exakte Diagnosestellung, die Antibiotikaanamnese am Patienten, das Verständnis zur Entwicklung von Resistenzen und folglich eine adäquate Therapie (Dosis und Dauer) gefordert (Roberts 2002, Klugman und Lonks 2005, Fuller et al. 2005, Peterson 2006).

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die vorliegende Arbeit liefert Erkenntnisse über die Resistenzsituation der oralen Streptokokken, *G. morbillorum* und MRSA.
Zusammenfassend stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar:

Die häufigste Ursache odontogener Abszesse war die Parodontitis apicalis. Die Spezies *S. oralis* und *S. mitis* wurden mit der höchsten Frequenz isoliert. Insgesamt zeigte sich bei einigen der untersuchten Antibiotika im Vergleich zu den retrospektiven Daten eine unveränderte Resistenzsituation:
Für die Aminopenicilline wurde eine sehr gute In-vitro-Wirksamkeit nachgewiesen. Die Resistenzsituation im betrachteten Zeitraum ist stabil geblieben. PEN ist nicht mehr das Mittel der Wahl. Das Resistenzniveau für α- und nichthämolysierende Streptokokken gegenüber PEN ist zwar hoch, aber ebenfalls konstant geblieben. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber CLI war höher als bei den Aminopenicillinen. Bei Patienten mit Penicillinunverträglichkeit bleibt es dennoch weiterhin das Alternativantibiotikum.
Für DOX und ERY wurden die höchsten Resistenzraten nachgewiesen, wobei in der zeitlichen Entwicklung ein absteigender Trend auffiel, der vor allem für DOX sehr ausgeprägt war. MOX zeigte bei der In-vitro-Resistenzbestimmung eine gute Wirksamkeit. Im Vergleich zu den retrospektiv analysierten Daten der α-hämolysierenden Streptokokken wurde eine leichte Zunahme der Resistenz festgestellt.

Auch zwischen den Spezies der α-hämolysierenden Streptokokken wurden hinsichtlich des Resistenzverhaltens Unterschiede festgestellt:
Die niedrigste In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber ERY, AMC und AMP wurde für *S. parasanguinis* eruiert. *S. gordonii* war der Erreger mit den höchsten Empfindlichkeitswerten gegen mehrere Antibiotika zugleich.
Die Ergebnisse der Resistenztestung von *G. morbillorum* entsprachen im Wesentlichen denen der Streptokokken.

Eine Indikationserweiterung von MOX für die systemische Behandlung odontogener Infektionen könnte in Zukunft denkbar sein. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um einen möglichen Einsatz zu rechtfertigen. Weiterhin sind die Aminopenicilline und CLI die Antibiotika der Wahl für den behandelnden Zahnarzt.

Nachdem MRSA erstmals 2002 in der MKG am Universitätsklinikum Jena isoliert wurde, hat seine Prävalenz zugenommen. Am häufigsten wurde MRSA aus Rachenabstrichen isoliert. Tendenziell ist der Gesamtanteil von MRSA-Patienten am Universitätsklinikum ansteigend. Zukünftige Studien, deren Gegenstand eine höhere Screening-Frequenz und folglich ein größerer Datenpool ist, sollten zur Beurteilung des MRSA-Auftretens in der Zahnmedizin durchgeführt werden. Der Frage, inwiefern Prothesen als Infektionsquelle eine Rolle spielen, sollte nachgegangen werden. Die strikte Umsetzung präventiver Maßnahmen kann die Verbreitung und somit einen weiteren MRSA-Anstieg drosseln.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aderhold L, Knothe H, Frenkel G. 1981. The bacteriology of dentogenous pyogenic infections. Oral Surg, 52: 583-587.

2. Ahmed R, Hassall T, Morland B, Gray J. 2003. Viridans streptococcus bacteremia in children on chemotherapy for cancer: an underestimated problem. Pediatr Hematol Oncol, 20: 439-444.

3. Al-Nawas B, Block M, Ertl G, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Herrmann M, Horstkotte D, Kern WV, Kramer HH, Moritz A, Naber CK, Peters G, Pflicht B, Wahl G, Werdan K. 2010. Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuauflage 2009). Der Kardiologe, 4: 285-294.

4. Al-Nawas B, Maeurer M. 2008. Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates. Eur Surg Res, 40: 220-224.

5. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, Krummenauer F. 2009. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. Eur J Clin Micriobiol Infect Dis, 28: 75-82.

6. Al-Nawas B, Ziegler A. 2009. Die Antibiotika in der Zahnmedizin. Quintessenz, 60: 1425-1437.

7. Alcaide F, Carratala J, Liñares J, Gudiol F, Martin R. 1996. In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (Quinupristin-Dalfopristin) against viridians group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother, 40: 2117-2120.

8. Alcaide F, Liñares J, Pallares R, Carratala J, Benitez MA, Gudiol F, Martin R. 1995. In vitro activities of 22 β-Lactam Antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridians group streptococci isolated from blood. Antimicrob Agents Chemother, 39: 2243-2247.

9. American Heart Association. 1955. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. Circulation, 11: 317-320.

10. Avery CME, Ameerally P, Castling B, Swann RA. 2006. Infection of surgical wounds in the maxillofacial region and free flap donor sites with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Br J Oral Maxillofac Surg, 44: 217-221.

11. Balogh A, Pfister W. 2010. Antibiotika und Antimykotika. In: Balogh A, Haen E, Hrsg. Klinische Pharmakologie in der zahnärztlichen Praxis. Erste Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 83-94.

12. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Meurmann JH. 2009. Odontogenic infections in the etiology of infective endocarditis. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 9: 231-235.

13. Benedetti P, Rassu M, Branscombe M, Sefton A, Pellizzer G. 2009. *Gemella morbillorum*: an underestimated aetiology of central nervous system infection? J Med Microbiol, 58: 1652-1656.

14. Berger U. 1961. A proposed new genus of gram-negative cocci: *Gemella*. Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon, 11: 17-19.

15. Bignardi GE, Lowes S. 2009. MRSA screening: throat swabs are better than nose swabs. J Hosp Infect, 71: 373-374.

16. BioMérieux. 2009. Anleitung: Rapid ID 32 Strep – System zur Identifizierung von Streptococcaceae und verwandten Keimen in 4 h.

17. Brown JH. 1919. The use of blood agar for the study of streptococci. Monographs of the Rockefeller Institute for Medical Research. New York: Waverly Press The Williams & Wilkins Company, 3-26.

18. Bryskier A. 2002. Viridans group streptococci: a reservoir of resistant bacteria in oral cavities. Clin Micriobiol Infect, 8: 65-69.

19. Cachovan G, Ahlers MO, Platzer U, Mack D, Sobottka I. 2003. Antimikrobielle Empfindlichkeit parodontalpathogener und anderer Keime gegenüber Moxifloxacin und anderen Antibiotika. Dtsch Zahnärztl Z, 58: 298-301.

20. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegschneider K, Sobottka I. 2011. Comparative efficacy and safety of moxifloxacin und clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. Antimicrob Agents Chemother, 55: 1142-1147.

21. Chaberny und Gastmeier. 2007. Wie präsentiert man am besten MRSA-Daten? Hyg Med, 32: 10-14.

22. Chardin H, Yasukawa K, Nouacer N, Plainvert C, Aucouturier P, Ergani A, Descroix V, Toledo-Arenas R, Azerad J, Bouvet A. 2009. Reduced susceptibility to amoxicillin of oral streptococci following amoxicillin exposure. J Med Microbiol, 58: 1092-1097.

23. Chi F, Nolte O, Bergmann C, Ip M, Hakenbeck R. 2007. Crossing the barrier: Evolution and spread of a major class of mosaic pbp2x in *Streptococcus pneumonia*, *S. mitis* and *S. oralis*. Int J Med Microbiol, 297: 503-512.

24. Chow AW. 1992. Life-threatening infections of the head and neck. Clin Infect Dis, 14: 991-1002.

25. Čižman M. 2008. Experiences in prevention and control of antibiotic resistance in Slovenia. Euro Surveill, 13: 1-3.

26. Clancy J, Petitpas J, Dib-Hajj F, Yuan W, Cronan M, Kamath AV, Bergeron J, Retsema JA. 1996. Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistance determinant, mefA, from *Streptococcus pyogenes*. Mol Microbiol, 22: 867-879

27. Clarridge JE, Attorri S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. 2000. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* Group") are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. Clin Infect Dis, 32: 1511-1515.

28. Coignard B. 2008. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumonia* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. Euro Surveill, 13: 1-6.

29. Cowan MM, Taylor KG, Doyle RJ. 1987. Energetics of the initial phase of adhesion of *Streptococcus sanguis* to Hydroxylapatite. J Bacteriol, 169: 2995-3000.

30. Crasta K, Daly CG, Mitchell D, Curtis B, Stewart D, Heitz-Mayfield LJ. 2009. Bacteremia due to dental flossing. Clin Periodontol, 36: 323-332.

31. Dalhoff A, Ambrose PG, Mouton JW. 2009. A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. Infection, 37: 296-305.

32. Debast SB, Koot R, Meis JF. 1993. Infections caused by *Gemella morbillorum*. Lancet, 342: 560.

33. Diekema DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN, SENTRY Group. 2001. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada and Latin America. Clin Microbiol Infect, 7: 152-157.

34. DIN 58940-4 Beiblatt 1. 2004. Medizinische Mikrobiologie – Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika – Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmkonzentration – MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.

35. DIN EN ISO 20776-1. 2006. Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme – Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.

36. DIN EN ISO 20776-2. 2007. Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme – Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 2: Evaluation der Leistung einer Vorrichtung zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.

37. Diz Dios P. et al. 2006. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental procedures. Antimicrob Agents Chemother, 50: 2996-3002.

38. Douglas CWI, Heath J, Hampton KK, Preston FE. 1993. Identity of viridians streptococci isolated from cases of infective endocarditis. J Med Microbiol, 39: 170-182.

39. EARS-Net. 2009. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.

40. EARSS. 2004. EARSS – Annual Report. European Antimicrobial Resistance Surveillance System.

41. Eick S, Pfister W, Korn-Stemme S, Mägdefessel-Schmutzer U, Straube E. 2000. Erreger-und Resistenzspektrum bei intraoralen Infektionen des Kiefer-Gesichts-Bereichs unter besonderer Berücksichtigung der anaeroben Keimflora. Mund Kiefer GesichtsChir, 4: 234-239.

42. Ekert O, Gatermann S, Kuffner HD, Wagner W. 1997. Mögliche MRSA-Infektketten in der MKG-Chirurgie. Dtsch Zahnärztl Z, 11: 749-751.

43. Ellison SJ. 2009. The role of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses – a review. Br Dent J, 206: 357-362.

44. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. 1992. Septicemia and shock syndrome due to viridians streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis, 14: 1201-1207.

45. Ergin A, Ercis S, Hasçelik. 2006. Macrolide resistance mechanisms and in vitro susceptibility pattern of viridians group streptococci isolated from blood cultures. J Antimicrob Chemother, 57: 139-141.

46. Facklam R. 2002. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev, 15: 613-630.

47. Facklam R, Elliott JA. 1995. Identification, classification, and clinical relevance of catalase-negative, gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci. Clin Microbiol Rev, 8: 479-495.

48. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. 2006. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontal, 33: 401-407.

49. Freney J, Bland S, Etienne J, Desmonceaux M, Boeufgras JM, Fleurette J. 1992. Description and evalution of the semiautomated 4-hour rapid ID 32 strep method for identification of streptococci and members of related genera. J Clin Microbiol, 30: 2657-2661.

50. Fuller JD, McGeer A, Low DE. 2005. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and approach to management. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 24: 780-788.

51. Garavelli PL. 1990. Meningitis caused by *Streptococcus morbillorum*. Minerva Med, 81: 69.

52. Gatti JJ, Dobeck JM, Smith C, White RR, Socransky SS, Skobe Z. 2000. Bacteria of asymptomatic periradicular lesions identified by DNA-DNA hybridization. Endod Dent Traumatol, 16: 197-204.

53. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert LF. 2000. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. Microbes Infect, 2: 897-906.

54. Ghaffar F, Friedland IR, Katz K, Muniz LS, Smith JL, Davis P, Reynolds J, McCracken GH. 1999. Increased carriage of resistant non-pneumococcal alpha-hemolytic streptococci after antibiotic therapy. J Pediatr, 135: 618-623.

55. Gibbs DL. 2000. In praise of disc susceptibility testing. Newsletter Int Soc Chemother. 1:4.

56. Goldfarb J, Wormser GP, Glaser JH. 1984. Meningitis caused by multiply antibiotic-resistant viridans streptococci. J Pediatr, 105: 891-895.

57. Gould IM. 1998. Determinants of response to antibiotic therapy. J Chemother, 10: 347-353.

58. Griffith GC, Levinson DC. 1949. Subacute bacterial endocarditis; a report on 57 patients treated with massive doses of penicillin. Calif Med, 71: 403-408.

59. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroëdan F, Bouvenot G, Eschwége E. 1998. Low dosage and long treatment duration of β-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J Am Med Assoc, 279: 365-370.

60. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. 2009. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of infective Endocarditis of the European Society of cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J, 30: 2369-2413.

61. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. 1996. Elimination of bacteremia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother, 37: 783-795.

62. Han JK, Kerschner JE. 2001. *Streptococcus milleri*: an organism for head and neck infections and abscess. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 127: 650-654.

63. Heeg P, Schröppel K. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Epidemiology, diagnostics, therapy, and prevention. Med Klin, 104: 464-473.

64. Heimdahl A, von Konow L, Satoh T, Nord CE. 1985. Clinical appearance of orofacial infections of odontogenic origin in relation to microbiological findings. J Clin Microbiol, 22: 299-302.

65. Herzberg M. 1996. Platelet-streptococcal interactions in endocarditis. Crit Rev Oral Biol Med, 7: 222-236.

66. Hirsh HL, Vivino JJ, Merril A, Dowling HF. 1948. Effect of prophylactically administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. Arch Intern Med, 81: 876-878.

67. Hoffmann R, Hanrath P. 2000. Erkrankungen des Endokards. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, Hrsg. Die Innere Medizin. 10te Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag, 315-324.

68. Holdeman LV, Moore WEC. 1974. New Genus, *Coprococcus*, twelve new species, and emended descriptions of four previously described species of bacteria from human feces. Int J Syst Bacteriol, 24: 260-277.

69. Horstkotte D, Piper C. 2009. Endokarditisprophylaxe: Was hat sich geändert? Herz, 34: 64-68.

70. Horstkotte D, Piper C, Schultheiß H. 1997. Prophylaxe und Rezidivprophylaxe bakterieller Endokardititen bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Dtsch Zahnärztl Z, 52: 650-656.

71. Huang WT, Chang LY, Hsueh PR, Lu CY, Shao PL, Huang FY, Lee PL, Chen CM, Lee CY, Huang LM. 2007. Clinical features and complications of viridians streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. J Microbiol Immunol Infect, 40: 349-354.

72. Hughes RA. 1994. Focal infection revisited. Br J Rheumatol, 33: 370-377.

73. Ioannidou S, Tassios PT, Kotsovili-Tseleni A, Foustoukou M, Legakis NJ, Vatopoulos A. 2001. Antibiotic resistance rates and macrolide resistance phenotypes of viridians group streptococci from the oropharynx of healthy Greek children. Int J Antimicrob Agents, 17: 195-201.

74. Jenkinson HF, Lamont RJ. 1997. Streptococcal adhesion and colonization. Crit Rev Oral Biol Med, 8: 175-200.

75. Johnson CC. 1996. In vitro testing: correlations of bacterial susceptibility, body fluid levels, and effectiveness of antibacterial therapy. In: Lorian V, ed. Antibiotics in laboratory medicine, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 813-834.

76. Karbach J, Callaway A, Willershausen B, Wagner W, Al-Nawas B. 2007. Antibiotic resistance testing of the total implant-associated microflora and its pure isolates. Eur J Med Res, 12: 120-128.

77. Karchmer AW. 2004. Infective Endocarditis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Elsevier. 1633-1656.

78. Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, Seppälä H. 1999. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. Antimicrob Agents and Chemother, 43: 48-52.

79. Kerr JR. 2005. Antibiotic treatment and susceptibility testing. J Clin Pathol, 58: 786-787.

80. Keßler P. 2006. Herderkrankungen aus mund-, kiefer- und gesichtschirurgischer Sicht. In: Biesinger E, Iro H, Hrsg. HNO Praxis heute – Der Fokus im HNO-Bereich: Fakt oder Fiktion? Erste Aufl. Heidelberg: Springer Verlag, 47-68.

81. Kikuchi K, Enari T, Totsuka KI, Shimizu K. 1995. Comparison of phenotypic characteristics, DNA-DNA hybridization results, and results with a commercial rapid biochemical and enzymatic reaction system for identification of viridans group streptococci. J Clin Microbiol, 33: 1215-1222.

82. Kilpper-Bälz R, Schleifer KH. 1988. Transfer of *Streptococcus morbillorum* to the genus *Gemella* as *Gemella morbillorum* comb.nov. Int J Syst Bacteriol, 38: 442-443.

83. Klugman KP, Lonks JR. 2005. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. Emerg Infect Dis, 11: 802-807.

84. Kolbert M, Shah PM. 2002. Diffusion oder Dilution: Antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung im Routinelabor. J Lab Med, 26: 420-424.

85. Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. 2001. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. Clin Infect Dis, 32: 51-63

86. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. 2001. PEG-Resistenzstudie. In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz, Hrsg. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Rheinsbach: Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH.

87. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. 2004. PEG-Resistenzstudie. In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz, Hrsg. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Rheinsbach: Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH.

88. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. 2007. PEG-Resistenzstudie. In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz, Hrsg. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Rheinsbach: Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH.

89. Kuriyama T, Absi EG, Williams DW, Lewis MA. 2005. An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: impact of penicillin resistance. Br Dent J, 198: 759-763.

90. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. 2002. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. Oral Microbiol Immunol, 17: 132-135.

91. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. 2000. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 90: 600-608.

92. Lancefield RC. 1933. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J Exp Med, 57: 571-595.

93. Lee D, Howlett J, Pratten J, Mordan N, McDonald A, Wilson M, Ready D. 2008. Susceptibility of MRSA biofilms to denture-cleaning agents. FEMS Microbiol Lett, 291: 241-246.

94. Levy SB. 1998. Multidrug resistance – a sign of the times. N Engl J Med, 338: 1376-1378.

95. Levy SB, McMurray LM, Barbosa TM, Burdett V, Courvalin P, Hillen W, Robert MC, Rood JI, Taylor DE. 1999. Nomenclature for new Tetracycline resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother, 43: 1523-1524.

96. Lewis MA, MacFarlane TW, McGowan DA, MacDonald DG. 1988. Assessment of the pathogenicity of bacterial species isolated from acute dentoalveolar abscesses. J Med Microbiol, 27: 109-116.

97. Limeres J, Tomás I, Álavrez M, Diz P. 2005. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 100: 263-264.

98. Lindgren M, Jalava J, Rantakokko-Jalava K, Meurman O. 2007. In vitro susceptibility of viridans streptococci isolated from blood in southwest Finland in 1993-2004. Scand J Infect Dis, 39: 508-513.

99. Livermore DM. 2007. Introduction: the challenge of multi-resistance. Int J Antimicrob Agents, 29: S1-S7.

100. Lo WT, Lin WJ, Chiueh TS, Lee SY, Wang CC, Lu JJ. 2011. Changing trends in antimicrobial resistance of major bacterial pathogens, 1985-2005: a study from a medical center in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect, 44: 131-138.

101. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. 2004. Impact of Amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. Circulation, 109: 2878-2884.

102. Lucas V, Roberts GJ. 2000. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. Pediatr Dent, 22: 96-100.

103. Ludwig W, Seewaldt E, Kilpper-Balz R, Schleifer KH, Magrum L, Woese CR, Fox GE, Stackebrandt E. 1985. The phylogenetic position of *streptococcus* and *enterococcus*. J Gen Microbiol, 131: 543-551.

104. Lyytikäinen O, Rautio M, Carlson P, Anttila VJ, Vuento R, Sarkkinen H, Kostiala A, Väisänen ML, Kanervo A, Ruutu P. 2004. Nosocomial bloodstream infections due to viridans streptococci in haematological and non-haematological patients: species distribution and antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother, 53: 631-634.

105. MacFaddin JF. 2000. Biochemical tests for identification of medical bacteria. Dritte Aufl. Baltimore, USA: Wiliams & Wilkins.

106. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. 2007. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet, 369: 482-490.

107. Miksits K, Hahn H. 2004. Antimikrobielle Chemotherapie. In: Miksits K, Hahn H, Hrsg. Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Dritte Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 317-370.

108. Milazzo L, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. 2002. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. Int J Antimicrob Agents, 20: 451-456.

109. Moreillon P, Que YA. 2004. Infective endocarditis. Lancet, 363: 139-149.

110. Müller-Richter UDA, Bele S, Roldán JC, Grün B, Driemel O, Brawanski A, Reichert TE. 2007. Die Bedeutung der zahnbezogenen Focussanierung am Fallbeispiel eines pontinen Abszesses durch Streptokokken der Viridans Gruppe. Mund Kiefer GesichtsChir, 11: 161-166.

111. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B et al. 2009. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med, 169: 463-473.

112. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker HJ, Block M et al. 2007. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. Der Kardiologe, 1: 243-250.

113. Naber CK, Bauhofer A, Block M, Buerke M, Erbel R, Graninger W, Hermann M, Horstkotte D, Kern P, Lode H, Mehlhorn K, Meyer J, Mügge A, Niebel J, Peters G, Shah PM, Werdan K. 2004. S2-Leilinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. Z Kardiol, 93: 1005-1021.

114. Nagashima H, Takao A, Maeda N. 1999. Abscess forming ability of *Streptococcus milleri* group: synergistic effect with *Fusobacterium nucleatum*. Microbiol Immunol, 43: 207-216.

115. Naiman RA, Barrow JG. 1963. Penicillin-resistant bacteria in the mouths and throats of children receiving continuous prophylaxis against rheumatic fever. Ann Intern Med, 58: 768-772.

116. Neukam FW, Grummt F. 2002. Herderkrankungen. In: Reichart PA, Hausamen JE, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R, Hrsg. Curriculum Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Bd 2. Erste Aufl. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 89-113.

117. Nobbs A, Lamont R, Jenkinson H. 2009. Streptococcus adherence and colonization. Microbiol Mol Biol Rev, 73: 407-450.

118. Okahashi N, Nakata M, Sakurai A, Terao Y, Hoshino T, Yamaguchi M, Isoda R, SumitomoT, Nakano K, Kawabata S, Ooshima T. 2010. Pili of oral *Streptococcus sanguinis* bind to fibronectin and contribute to cell adhesion. Biochem Biophys Res Commun, 391: 1192-1196.

119. Otten JE. 1998. Zahnsanierung vor und nach Organtransplantation – wissenschaftliche Stellungnahme – DGZMK.

120. Pallasch TJ, Wahl MJ. 2003. Focal infection: new age or ancient history? Endodontic Topics, 4: 32-45.

121. Pérez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Marimon JM, Piñero L. 2001. High proportion of pharyngeal carriers of commensal streptococci resistant to erythromycin in Spanish adults. J Antimicrob Chemother, 48: 225-229.

122. Peters G, Wiedemann B, Ullmann U, Stille W, Kresken M, Rodloff A, Trautmann M, Frank U. 2004. Mikrobiologie – Empfindlichkeitsprüfung. In: Vogel F, Bodmann KF, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Hrsg. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen, Chemother J, 13: 56-59.

123. Peterson LR. 2006. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? Clin Infect Dis, 42: 224-233.

124. Pflicht B, Erbel R. 2010. Diagnostik und Therapie der Endokarditis. Herz, 35: 542-549.

125. Piesold JU, Al-Nawas B, Otten JE, Grötz KA. 2010. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie: Odontogene Infektionen und Abszesse. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 007/008.

126. Potgieter E, Carmichel M, Koornhof HJ, Chalkley LJ. 1992. In vitro antimicrobial susceptibility of viridans streptococci isolated from blood cultures. Eur J Clin Microbiol Dis, 11: 543-546.

127. Poupard JA, Rittenhouse SF, Walsh LR. 1994. The evolution of antimicrobial susceptibility testing methods. Adv Exp Med Biol, 349: 3-14.

128. Poveda-Roda R, Bagán JV, Sanchis-Bielsa JM, Carbonell-Pastor E. 2007. Antibiotic use in dental practice. A review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 12: E186-192.

129. Prabhu RM, Piper KE, Litzow MR, Streckelberg JM, Patel R. 2005. Emergence of quinolone resistance among viridans group streptococci isolated from the oropharynx of neutropenic peripheral blood stem cell transplant patients receiving quinolone antimicrobial prophylaxis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 24: 832-838.

130. Pradeep R, Ali M, Encarnacion CF. 1997. Retropharyngeal abscess due to *Gemella morbillorum*. Clin Infect Dis, 24: 284-285.

131. Prévot AR. 1933. Études de systématique bactérienne. I: Lois générales. II: Cocci anaérobies. Ann Sci Nat Bot, 15: 23-260.

132. Quinn JP, DiVincenzo CA, Lucks DA, Luskin RL, Shatzer KL, Lerner SA. 1988. Serious infections due to penicillin-resistant strains of viridans streptococci with altered penicillin-binding proteins. J Infect Dis, 157: 764-769.

133. Reinert RR. 2007. Streptokokken-Infektionen – Aktuelle Aspekte zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie. Erste Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag, 10-15.

134. Robert Koch Institut. 1999. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsbl, 42: 954-958.

135. Roberts GJ. 1999. Dentists are innocent! “Everyday” bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. Pediatr Cardiol, 20: 317-325.

136. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MRJ, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. 1997. Dental bacteremia in children. Pediatr Cardiol, 18: 24-27.

137. Roberts MC. 2002. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. Periodontol 2000, 28: 280-297.

138. Roberts W. 1874. Studies on biogenesis. Phil Trans R Soc Lond, 164: 466-475.

139. Robertson D, Smith AJ. 2009. The microbiology of acute dental abscess. J Med Microbiol, 58: 155-162.

140. Rodloff A, Bauer T, Ewig S, Kujath P, Müller E. 2008. Sensibel, intermediär und resistent – Wirkintensität von Antibiotika. Dtsch Arztebl, 105: 657-662.

141. Rodriguez-Avial I, Rodriguez-Avial C, Culebras E, Picazo JJ. 2003. Distribution of tetracycline resistance genes *tet*(M), *tet*(O), *tet*(L) and *tet*(K) in blood isolates of viridians group streptococci harbouring *erm*(B) and *mef*(A) genes. Susceptibility to quinupristin/dalfopristin and linezolid. Int J Antimicrob Agents, 21: 536-541.

142. Rosenow EC. 1919. Studies on elective localization: focal infection with special reference to oral sepsis. J Dent Res, 1: 205-249.

143. Rosenow EC. 1921. Focal infection and elective localization of bacteria in appendicitis, ulcer of the stomach, cholecystitis and pancreatitis. Surg Gynecol Obstet, 33: 19-26.

144. Rossi T, Peltonen R, Laine J, Eerola E, Vuopio-Varkila J, Kotilainen P. 1996. Eradication of the long-term carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients wearing dentures: a follow-up of 10 patients. J Hosp Infect, 34: 311-320.

145. Rushton MA. 1930. Subacute bacterial endocarditis following extraction of teeth. Guy's Hospital Reports, 80: 39-44.

146. Sanderink R, Weiger R. 2004. Streptococcaceae. In: Sanderink R, Weiger R, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weber C, Hrsg. Curriculum Orale Mikrobiologie und Immunologie. Erste Aufl. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 204-224.

147. Schlechter-Perkins EM, Mitchell PM, Murray KA, Rubin-Smith JE, Weir S, Gupta K. 2011. Prevalence and predictors of nasal and extranasal staphylococcal colonization in patients presenting to the emergency department. Ann Emerg Med. 57: 492-499.

148. Schmelzle R, Schwenzer N. 2000. Weichteilinfektionen. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, Hrsg. Allgemeine Chirurgie – Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Dritte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 119-169.

149. Schottmüller H. 1903. Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. Münch Med Wochenschr, 50: 849-853.

150. Schuman NJ, Turner JE. 1999. The clinical significance of beta-hemolytic streptococci of the milleri group in oral abscesses. J Clin Pediatr Dent, 23: 137-142.

151. Schwarz S, Böttner A, Hafez HM, Kehrenberg C, et al. 2003. Empfindlichkeitprüfung bakterieller Infektionserreger von Tieren gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen: Methoden zur *in-vitro* Empfindlichkeitsprüfung und deren Eignung im Hinblick auf die Erarbeitung therapeutisch nutzbarer Ergebnisse. Berl Münch Tierärztl Wschr, 116: 353-361.

152. Seppälä H, Haanperä M, Mohammed A, Järvinen H, Jalava J, Huovinen P. 2003. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from normal flora. J Antimicrob Chemother, 52: 636-644.

153. Shah PM. 2010. Infektiöse Endokarditis – Risikofaktoren, Erreger, antibakterielle Therapie. Arzneimitteltherapie, 28: 231-240.

154. Sherman JM. 1937. The streptococci. Bacteriol Rev, 1: 3-97.

155. Sigusch BW, Sigusch HH. 2006. Parodontitis – ein möglicher Risikofaktor für Allgemeinerkrankungen? ZWR, 10: 436-442.

156. Siqueira JF Jr, Magalhães FAC, Lima KC, de Uzeda M. 1998. Pathogenicity of facultative and obligate anaerobic bacteria in monocultures and combined with either *Prevotella intermedia* or *Prevotella nigrescens*. Oral Microbiol Immunol, 13: 368-372.

157. Small H, Casey AL, Elliott TS, Rollason J, Hilton AC, Ball S. 2007. The oral cavity – an overlooked site for MRSA screening and subsequent decolonisation therapy? J Infect, 55: 378-383.

158. Smith L. 1957. Genus V. *Peptostreptococcus* Kluyver and Niel, 1936. In: Breed RS, Murray RGD, Smith NR, ed. Bergey's manual of determinative bacteriology. 7th ed. Baltimore: The Williams & Wilkins Co, 540-541.

159. Sobottka I, Cachovan G, Stürenberg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, Mack D. 2002. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. Antimicrob Agents Chemother, 46: 4019-4021.

160. Sobottka I, Wegschneider K, Balzer L, Böger RH, Hallier O, Giersdorf I, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Cachovan G. 2009. Mikrobiologische Analyse der MOCLI-Studie. Infection, 37: 60-61.

161. Springer B, Mörko M. 2011. Breitspektrumantibiotika – Therapie und Resistenzentwicklung. Wiener klinisches Magazin, 14: 10-16.

162. Stefanopoulos PK, Kolokotronis AE. 2004. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 98: 398-408.

163. Stille W. 2005. Infektionen des Herzens und der Gefäße. In: Stille W, Brodt HR, Groll AH, Just-Nübling G, Hrsg. Antibiotika - Therapie - Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 11te Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag, 439-459.

164. Stratton CW. 2003. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. Emerg Infect Dis, 9: 10-16.

165. Strom B, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski O, Kaye D. 1998. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. Ann Intern Med, 129: 761-769.

166. Sunde PT, Olsen L, Göbel UB, Theegarten D, Winter S, Debelian GJ, Tronstad L, Moter A. 2003. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of bacteria in periapical lesions of asymptomatic rootfilled teeth. Microbiology, 149: 1095-1102.

167. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. 1996. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolide but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. Antimicrob Agents Chemother, 40: 1817-1824.

168. Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. 2004. Antibiotic resistance in general dental practice – a cause of concern? J Antimicrob Chemother, 53: 567-576.

169. Taimur S, Madiha R, Samar F, Bushra J. 2010. *Gemella morbillorum* endocarditis in a patient with a bicuspid aortic valve. Hellenic J Cardiol, 51: 183-186.

170. Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. 2005. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 99: 292-298.

171. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, HO SW, Luh KT. 1998. Antimicrobial susceptibility of viridians group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. 41: 621-627.

172. Thayer WS. 1926. Studies on bacterial (infective) endocarditis. Johns Hopkins Hosp Rep, 22: 1-185.

173. Thjöta T. Böe J. 1938. *Neisseria hemolysans* – a hemolytic species of *Neisseria* treviscan. Acta Pathol Microbiol Scand, 37: 527-531.

174. Thomas TT. 1908. Ludwig's angina. An anatomical, clinical and statistical study. Ann Surg, 47: 335-373.

175. Tomás I, Álvarez M, Limeres J, Otero JL, Saavedra E, López-Meléndez C, Diz P. 2004. In vitro activity of moxifloxacin compared to other antimicrobials against streptococci isolated from iatrogenic oral bacteremia in Spain. Oral Microbiol Immunol, 19: 331-335.

176. Tunkel AR, Sepkowitz KA. 2002. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis, 34: 1524-1529.

177. Tunnicliff R. 1917. The cultivation of a *micrococcus* from blood in pre-eruptive and eruptive stages of measles. J Am Med Assoc, 68: 1028-1030.

178. Tuzuner-Oncul AM, Ungor C, Dede U, Kisinsci RS. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) osteomyelitis of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 107: e1-e4.

179. Von Essen R, Ikävalko M, Forsblom B. 1993. Isolation of *Gemella morbillorum* from joint fluid. Lancet, 342: 177-178.

180. Weinstein L, Rubin RH. 1973. Infective endocarditis – 1973. Prog Cardiovasc Dis, 16: 239-274.

181. Weist K, Rüden H. 2007. MRSA-Prävention in der Zahnmedizin. Zahn Prax, 10: 82-89.

182. Westphal N, Pflicht B, Naber C. 2009. Endokarditis – Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztbl, 106: 481-490.

183. Wheat 2001. History and development of antimicrobial susceptibility testing methodology. J Antimicrob Chemother, 48: 1-4.

184. Wiedemann B. 1992. Bestimmung der Wirksamkeit von Chemotherapeutika – Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien – Resistenzbestimmung, Antibiogramm. In: Burkhardt F, Hrsg. Mikrobiologische Diagnostik. Erste Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 714-733.

185. Willcox MDP. 1995. Potential pathogenic properties of members of the "*Streptococcus milleri*" group in relation to the production of endocarditis and abscesses. J Med Microbiol, 43: 405-410.

186. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. 2007. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. Circulation, 116: 1736-1754.

187. Wood CA. 1993. Infections caused by *Gemella morbillorum*. Lancet, 342: 560.

188. Zakir RM, Al-Dehneh A, Dabu L, Kapila R, Saric M. 2004. Mitral bioprosthetic valve endocarditis caused by an unusual microorganism, *Gemellla morbillorum*, in an intravenous drug user. J Clin Microbiol, 42: 4897-4896.

189. Zimmerli W. 2009. Infektiöse Endokarditis. In: Schoenenberger RA, Haefili WE, Schifferli J, Hrsg. Internistische Notfälle – Sicher durch die Akutsituation und die nachfolgenden 48 Stunden. 8te Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 93-97.

190. Zimmerli M, Widmer AF, Dangel M, Filippi A, Frei R, Meyer J. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among dental patients: a problem for infection control in dentistry? Clin Oral Invest, 13: 369-373.

9 ANHANG

TABELLEN

Tab. 1: Verteilung der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)*.

Spezies	Anzahl (n=144)	Prozent (%)
S. constellatus	7	4,9
S. anginosus	16	11,1
S. oralis	41	28,5
S. mitis	33	22,9
S. sanguinis	14	9,7
S. parasanguinis	9	6,3
S. gordonii	10	6,9
S. salivarius	14	9,7

Tab. 2: Verteilung der MHK-Werte für Erythromycin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)*.

Spezies / MHK (mg/l)	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
S. constellatus	2	2	0	1	0	2	0	0	0
S. anginosus	0	4	3	1	1	4	0	0	3
S. oralis	7	2	8	1	2	5	3	2	11
S. mitis	6	6	5	1	2	3	3	1	6
S. sanguinis	1	5	2	0	0	4	1	1	0
S. parasanguinis	1	0	0	1	0	2	1	0	4
S. gordonii	1	4	3	0	1	0	0	0	1
S. salivarius	1	4	1	3	0	2	1	0	2

Tab. 3: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Erythromycin.

Spezies	Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)	
	sensibel	resistent
S. constellatus	71	29
S. anginosus	56	44
S. oralis	49	51
S. mitis	61	39
S. sanguinis	57	43
S. parasanguinis	22	78
S. gordonii	90	10
S. salivarius	64	36

Tab. 4: Verteilung der MHK-Werte für Clindamycin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).*

Spezies / MHK (mg/l)	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
S. constellatus	1	3	1	2	0	0	0	0	0
S. anginosus	0	6	3	1	2	1	0	1	2
S. oralis	15	8	3	1	1	1	0	0	12
S. mitis	13	5	4	1	3	1	1	1	4
S. sanguinis	1	7	1	5	0	0	0	0	0
S. parasanguinis	2	1	1	1	2	1	0	0	1
S. gordonii	2	4	3	0	0	0	0	0	1
S. salivarius	5	6	1	0	0	0	0	0	2

Tab. 5: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Clindamycin.

Spezies	Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)	
	sensibel	resistent
S. constellatus	100	0
S. anginosus	75	25
S. oralis	68	32
S. mitis	79	21
S. sanguinis	100	0
S. parasanguinis	78	22
S. gordonii	90	10
S. salivarius	86	14

Tab. 6: Verteilung der MHK-Werte für Penicillin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).*

Spezies/ MHK (mg/l)	≤0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	>4
S. constellatus	3	1	1	0	1	0	1	0	0
S. anginosus	4	2	5	3	0	1	1	0	0
S. oralis	16	9	7	3	1	2	1	0	2
S. mitis	11	9	2	4	1	1	3	0	2
S. sanguinis	3	3	3	1	2	0	1	0	1
S. parasanguinis	3	0	3	0	0	0	1	1	1
S. gordonii	3	7	0	0	0	0	0	0	0
S. salivarius	3	4	1	2	2	0	1	0	1

Tab. 7: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Penicillin.

Spezies	Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)	
	sensibel	**resistent**
S. constellatus	71	29
S. anginosus	69	31
S. oralis	78	22
S. mitis	67	33
S. sanguinis	64	36
S. parasanguinis	67	33
S. gordonii	100	0
S. salivarius	57	43

Tab. 8: Verteilung der MHK-Werte für Ampicilin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).*

Spezies / MHK (mg/l)	≤0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	>16
S. constellatus	3	2	0	0	1	0	1	0	0
S. anginosus	9	5	0	1	0	0	1	0	0
S. oralis	20	11	4	4	0	0	0	1	1
S. mitis	12	13	3	1	1	0	1	1	1
S. sanguinis	8	2	1	0	0	1	1	0	1
S. parasanguinis	3	3	1	0	0	0	1	1	0
S. gordonii	9	1	0	0	0	0	0	0	0
S. salivarius	8	2	2	1	0	0	1	0	0

Tab. 9: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Ampicillin.

Spezies	Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)	
	sensibel	**resistent**
S. constellatus	86	14
S. anginosus	94	6
S. oralis	95	5
S. mitis	91	9
S. sanguinis	79	21
S. parasanguinis	78	22
S. gordonii	100	0
S. salivarius	93	7

Tab. 10: Verteilung der MHK-Werte für Amoxicillin/Clavulansäure bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).*

Spezies / MHK (mg/l)	≤0,125/2	0,25/2	0,5/2	1/2	2/2	4/2	8/2	16/2	>16/2
S. constellatus	3	2	0	0	1	0	1	0	0
S. anginosus	8	5	0	2	0	0	1	0	0
S. oralis	22	8	4	5	0	0	2	0	0
S. mitis	14	12	2	1	1	0	3	0	0
S. sanguinis	8	3	0	0	0	1	1	0	1
S. parasanguinis	3	3	1	0	0	0	1	1	0
S. gordonii	9	1	0	0	0	0	0	0	0
S. salivarius	9	2	1	1	0	0	1	0	0

Tab. 11: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure.

Spezies	Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)	
	sensibel	resistent
S. constellatus	86	14
S. anginosus	94	6
S. oralis	95	5
S. mitis	91	9
S. sanguinis	79	21
S. parasanguinis	78	22
S. gordonii	100	0
S. salivarius	93	7

Tab. 12: Verteilung der MHK-Werte für Moxifloxacin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).*

Spezies / MHK (mg/l)	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
S. constellatus	1	1	3	2	0	0	0	0	0
S. anginosus	1	3	2	6	1	0	0	3	0
S. oralis	4	11	17	3	0	0	1	4	1
S. mitis	7	9	11	3	1	0	1	1	0
S. sanguinis	1	6	6	0	1	0	0	0	0
S. parasanguinis	0	0	5	3	1	0	0	0	0
S. gordonii	0	5	3	2	0	0	0	0	0
S. salivarius	1	4	5	3	1	0	0	0	0

Tab. 13: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Moxifloxacin.

Spezies	**Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)**	
	sensibel	**resistent**
S. constellatus	100	0
S. anginosus	81	19
S. oralis	85	15
S. mitis	94	6
S. sanguinis	100	0
S. parasanguinis	100	0
S. gordonii	100	0
S. salivarius	100	0

Tab. 14: Verteilung der MHK-Werte für Doxycyclin bei den α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144).*

Spezies/ MHK (mg/l)	**≤0,125**	**0,25**	**0,5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**	**>16**
S. constellatus	2	2	2	0	1	0	0	0	0
S. anginosus	2	8	2	1	0	0	0	0	3
S. oralis	12	8	3	2	3	2	3	3	5
S. mitis	8	8	4	3	3	1	2	1	3
S. sanguinis	4	4	1	2	0	2	0	1	0
S. parasanguinis	2	1	2	2	0	1	1	0	0
S. gordonii	2	2	2	2	0	1	0	1	0
S. salivarius	4	3	5	0	0	1	0	1	0

Tab. 15: Antimikrobielle Empfindlichkeit der α-hämolysierenden Streptokokken *(n=144)* gegenüber Doxycyclin.

Spezies	**Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)**	
	sensibel	**resistent**
S. constellatus	86	14
S. anginosus	81	19
S. oralis	61	39
S. mitis	70	30
S. sanguinis	79	21
S. parasanguinis	78	22
S. gordonii	80	20
S. salivarius	86	14

Tab. 16: Verteilung der MHK-Werte bei *G. morbillorum (n=29)*.

Antibiotikum/ *G. morbillorum (n)*	**MHK (mg/l)**								
CLI	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
n	8	6	3	2	3	0	1	0	6
PEN	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
n	21	4	0	3	0	0	0	0	1
AMP	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
n	15	6	3	1	3	1	0	0	0
AMC	≤0,5/0,25	1/0,5	2/1	4/2	8/4	16/8	32/16	64/32	>64/32
n	24	3	2	0	0	0	0	0	0
DOX	≤0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	>16
n	13	3	2	3	1	3	4	0	0
MOX	≤0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8
n	2	2	8	10	3	1	2	0	1

Tab. 17: Antimikrobielle Empfindlichkeit von *G. morbillorum (n=29)*.

Antibiotikum	**Antimikrobielle Empfindlichkeit (%)**	
	sensibel	**resistent**
CLI	76	24
PEN	86	14
AMP	100	0
AMC	100	0
MOX	86	14
DOX	72	28

Tab. 18: Erythromycin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 561)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=169)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	**1997**	**1998**	**1999**	**2000**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**Summe**
I	11	7	7	18	10	7	13	12	7	8	3	9	3	**115**
R	25	29	22	27	10	7	4	8	4	3	1	5	12	**157**
S	47	51	34	44	42	32	47	38	23	39	12	23	26	**458**
Summe	83	87	63	89	62	46	64	58	34	50	16	37	41	**730**
Summe I und R	36	36	29	45	20	14	17	20	11	11	4	14	15	**272**
Prozent I und R	43,4	41,4	46,0	50,6	32,3	30,4	26,6	34,5	32,4	22,0	25,0	37,8	36,6	**37,3**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 19: Clindamycin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 510)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=144)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	**1997**	**1998**	**1999**	**2000**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**Summe**
I			1			1	1	1		1	1	2		**8**
R	11	7	8	12	10	6	2	6	2	1	1	4	8	**78**
S	66	71	41	38	50	38	59	50	32	46	14	31	31	**567**
Summe	77	78	50	50	60	45	62	57	34	48	16	37	39	**653**
Summe I und R	11	7	9	12	10	7	3	7	2	2	2	6	8	**86**
Prozent I und R	14,3	9,0	18,0	24,0	16,7	15,6	4,8	12,3	5,9	4,2	12,5	16,2	20,5	**13,2**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 20: Penicillin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 553)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=168)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	**1997**	**1998**	**1999**	**2000**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**Summe**
I	11	8	8	22	8	10	13	12	10	12	6	10	8	**138**
R	18	10	9	7	3	7	3	5	3	2	2	3	7	**79**
S	53	69	45	59	48	28	47	41	21	35	8	25	25	**504**
Summe	82	87	62	88	59	45	63	58	34	49	16	38	40	**721**
Summe I und R	29	18	17	29	11	17	16	17	13	14	8	13	15	**217**
Prozent I und R	35,4	20,7	27,4	33,0	18,6	37,8	25,4	29,3	38,2	28,6	50	34,2	37,5	**30,1**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 21: Ampicillin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 422)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=107)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	**1997**	**1998**	**1999**	**2000**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**Summe**
I				9	3	3	3		1		2	1	4	**31**
R			2	1	1	3	1	2	1	1		1	7	**24**
S		9	11	80	55	41	58	54	32	47	14	35	30	**474**
Summe		9	13	90	59	47	62	56	34	48	16	37	41	**529**
Summe I und R		0	2	10	4	6	4	2	2	1	2	2	11	**55**
Prozent I und R		0,0	15,4	11,1	6,8	12,8	6,5	3,6	5,9	2,1	12,5	5,4	26,8	**10,4**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 22: Amoxicillin/Clavulansäure - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 439)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=126)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Summe
I		6	2	5	2	2		1	1			1		**20**
R		4	2	1	1	1		2	1	1		1	2	**16**
S	19	68	46	45	56	44	62	54	32	47	16	35	5	**529**
Summe	19	78	50	51	59	47	62	57	34	48	16	37	7	**565**
Summe I und R	0	10	4	6	3	3	0	3	2	1	0	2	2	**36**
Prozent I und R	0,0	12,8	8,0	11,8	5,1	6,4	0,0	5,3	5,9	2,1	0,0	5,4	28,6	**6,4**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 23: Moxifloxacin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 334)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=68)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Summe
I				1	1	2	1	3						**8**
R				1	2			1		1		1		**6**
S				49	49	35	49	51	32	42	14	32	33	**388**
Summe				51	52	37	50	55	32	43	14	33	33	**402**
Summe I und R				2	3	2	1	4	0	1	0	1	0	**14**
Prozent I und R				3,9	5,8	5,4	2,0	7,3	0,0	2,3	0,0	3,0	0,0	**3,5**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 24: Doxycyclin - Resistenzsituation α-hämolysierender Streptokokken *(n= 540)* und nichthämolysierender Streptokokken *(n=171)*.- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Kategorie/Jahr	**1997**	**1998**	**1999**	**2000**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**Summe**
I	5	8	4	11	7	8	4	11	4	10	3	9	4	**88**
R	41	21	21	24	9	9	15	7	7	11	3	2	4	**174**
S	36	58	38	56	43	31	44	40	24	27	10	26	16	**449**
Summe	82	87	63	91	59	48	63	58	35	48	16	37	24	**711**
Summe I und R	46	29	25	35	16	17	19	18	11	21	6	11	8	**262**
Prozent I und R	56,1	33,3	39,7	38,5	27,1	35,4	30,2	31,0	31,4	43,8	37,5	29,7	33,3	**36,8**

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 25: Antimikrobielle Empfindlichkeit der Streptokokken *(n=4312)*.

Antibiotikum	**Kategorie**		
	S (%)	**I (%)**	**R (%)**
ERY	62,7	15,8	21,5
CLI	86,7	1,2	12,1
PEN	69,9	19,1	11,0
AMP	89,6	5,9	4,5
AMC	93,6	3,6	2,8
MOX	96,5	2,0	1,5
DOX	63,1	12,4	24,5

(**Abkürzungen: I** intermediär, **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 26: Oxacillin/Methicillin - Resistenzsituation von *S. aureus (n=1001)* von 2005 bis 2010.

Kategorie/Jahr	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Summe
R	20	20	25	34	56	14	169
S	156	120	164	127	225	40	832
Summe	176	140	189	161	281	54	1001
Prozent R	11,4	14,3	13,2	21,1	19,9	25,9	16,9

(**Abkürzungen**: **R** resistent, **S** sensibel).

Tab. 27: Antimikrobielle Empfindlichkeit von *S. aureus (n=16849*).- isoliert von Patienten des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Antibiotikum	**Kategorie**		
	S (%)	**I (%)**	**R (%)**
ERY	63,3	1,7	35,0
CLI	81,02	0,04	18,94
PEN	27,7	0	72,3
AMP	28,66	0,14	71,2
AMC	90,0	0	10,0
MOX	85,6	4,1	10,3
DOX	90,7	4,0	5,3
OXA/MET	86,5	0	13,5

Tab. 28: Prävalenz von MRSA-Patienten aller Kliniken am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum 1997 bis 2009.

Jahr	**Prozent**
1997	1,3
1998	2,4
1999	1,1
2000	1,7
2001	3,0
2002	5,2
2003	7,1
2004	8,1
2005	9,9
2006	10,6
2007	12,2
2008	14,7
2009	15,7

Tab. 29: Auftreten von MRSA in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 1997 bis 2010.

Jahr	Prozent
1997	0
1998	0
1999	0
2000	0
2001	0
2002	7,4
2003	0
2004	24,6
2005	8,9
2006	15,8
2007	42,3
2008	36,8
2009	32,8
2010	33,3

Tab. 30: Prozentualer Anteil von MRSA aus dem Untersuchungsmaterial der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Jena.

Material	MRSA in %
RAAB	53,3
TRA	36,4
HA	33,3
NAAB	33,3
WA	31,3
KATH	28,6
NAT	25,0
WK	9,5
gesamt	**19,6**

(**Abkürzungen: RAAB** Rachenabstrich, **TRA** Trachealabstrich, **HA** Hautabstrich, **NAAB** Nasenabstrich, **WA** Wundabstrich allgemein, **KATH** Katheterabstrich, **NAT** Nativmaterial/Gewebe, **WK** Wundabstrich Kopfbereich).

Tab. 31: Darstellung des Verhältnisses von der Anzahl der Einsendungen und dem Auftreten von MRSA.

Material	MRSA in %	Anzahl der Einsendungen
RAAB	53,3	15
TRA	36,4	22
HA	33,3	6
NAAB	33,3	6
WA	31,3	208
KATH	28,6	7
NAT	25,0	4
WK	9,5	357

(**Abkürzungen: RAAB** Rachenabstrich, **TRA** Trachealabstrich, **HA** Hautabstrich, **NAAB** Nasenabstrich, **WA** Wundabstrich allgemein, **KATH** Katheterabstrich, **NAT** Nativmaterial/Gewebe, **WK** Wundabstrich Kopfbereich).

Tab. 32: Verteilung von MRSA (EARSS 2004 und EARS-Net 2009).

Land	Jahr / MRSA (%)	
	2004	**2005**
AT	14	6,3
DE	19	18,5
ES	26	25,9
FR	29	22,8
GR	44	40,4
HU	17	29
IT	40	37,4
NL	1	1
UK	44	27,8

(**Abkürzungen: AT** Österreich, **DE** Deutschland, **ES** Spanien, **FR** Frankreich, **GR** Griechenland, **HU** Ungarn, **IT** Italien, **NL** Niederlande, **UK** Großbritannien).

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister, Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena, für die Vergabe des Themas, für seine fachliche Beratung bei der Vorbereitung und Durchführung der mikrobiologischen Untersuchungen sowie für sein Engagement bei der Niederschrift der Arbeit.

Des Weiteren danke ich dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Eberhard Straube, für die stetige Bereitstellung der Materialien und das ich als Promovendin die Einrichtungen des mikrobiologischen Instituts uneingeschränkt nutzen durfte.

Den Mitarbeiterinnen, insbesondere Frau Saupe, Frau Schindler und Frau Ranke, danke ich herzlich für die Hilfe und fachliche Unterstützung während der Einarbeitung in die mikrobiologischen Arbeitstechniken.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister,

- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,

- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 17.04.2012 Konstanze Graf