

[Die Problematik ist in der Gegenwart angekommen](#)

Bakterielle Resistenz: Beginn der postantibiotischen Ära

Kathrin Herzog^a und Martin Krause^b

Kantonsspital Münsterlingen; ^a Mikrobiologie, ^b Medizinische Klinik

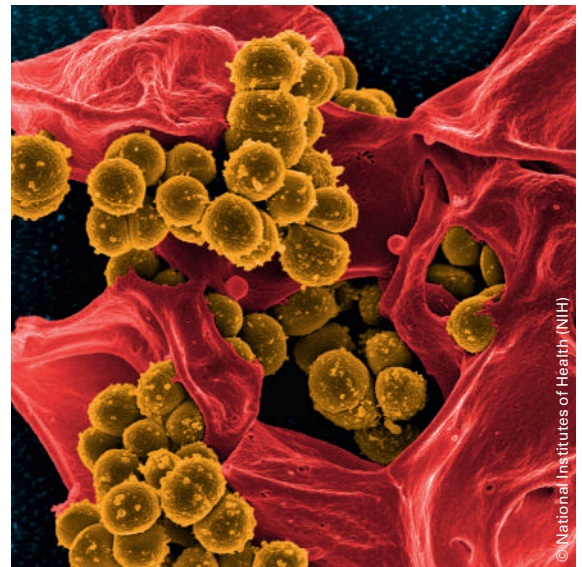
Quintessenz

- Bakterielle Resistenz hat zur Folge, dass der antibakterielle Effekt eines Antibiotikums während einer Infektion ausbleibt. Die Resistenzhäufigkeit hat bei vielen pathogenen Bakterien in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen.
- Der intensive Antibiotikagebrauch in der Humanmedizin, Tiermedizin und Lebensmittelindustrie hat zur Folge, dass resistente Einzelbakterien selektioniert werden. Antibiotika beschleunigen dadurch das Tempo der Resistenzentwicklung und erhöhen die Populationen resistenter Bakterien. Die hohe Reisetätigkeit führt zusätzlich zu einer raschen geografischen Verbreitung.
- Resistenz ist heute nicht nur ein Problem in der Spitalmedizin, sondern auch im Praxisalltag. Die Auswahl wirksamer Antibiotika für Hautinfektionen, Harnwegsinfektionen und Pneumonien ist kleiner geworden.
- Es gibt keine Zweifel, dass die globale Resistenzentwicklung gebremst werden muss. Dies scheint nur mit einem länderübergreifenden, konzentrierten Handeln auf Stufe von Ärzteschaft, Pharma- und Lebensmittelindustrie, Politik und Patienten möglich.

Einführung

Antibiotika haben unzähligen Menschen das Leben gerettet. Es wirkt deshalb fast zynisch, dass ihr Einsatz durch zunehmende Resistenzbildung der Bakterien ihre eigene Wirkung wieder zunichtemacht. Die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika ist ein globales Problem geworden. Allerdings wird dieses Problem in vielen Teilen der Welt noch nicht mit jener Ernsthaftigkeit wahrgenommen, die von Infektiologen und Mikrobiologen gefordert wird.

Die Konsequenz der Resistenzentwicklung ist einfach vorauszusehen. Die Antibiotikaauswahl zur Therapie bakterieller Infektionen wird kleiner oder sogar nur noch auf eine Antibiotikaklasse reduziert. Im Extremfall ist gar kein Antibiotikum mehr wirksam. Eine Infektion nimmt dann einen natürlichen Verlauf, wie wenn gar keine Therapie eingeleitet worden wäre: Fieber und der schlechte Allgemeinzustand persistieren bei einer Pneumonie, die Dysurie bei einer Zystitis klingt nur langsam ab und das Magenulkus rezidiert kurz nach einer Helicobacter-Eradikation.



© National Institutes of Health (NIH)

Zusätzlich ist der Verlauf erschwert durch die Nebenwirkungen der Antibiotika selbst. Besonders gravierend wird die Lage bei Infektionen, die nur mit Antibiotika abheilen können. Dazu gehören Endokarditis, Meningitis und Fieber bei Agranulozytose.

Was heisst «Resistenz»?

Im Klinikalltag bedeutet Resistenz, dass der antibakterielle Effekt eines Antibiotikums bei einer Infektion ausbleibt. Dieser Effekt kann dadurch entstehen, dass das Antibiotikum den Wirkort nicht in genügender Konzentration erreicht. Bei einer Meningitis, Endokarditis, Prostatitis oder Osteomyelitis zum Beispiel gelangen Antibiotika nur erschwert ins infizierte Gewebe. Die Antibiotika müssen deshalb bei diesen Infektionen hochdosierte und über lange Zeit verabreicht werden.

Als klinische Resistenz im klassischen Sinn wird aber das resistente Verhalten von Bakterien verstanden, die trotz genügend hohen Antibiotika-Konzentrationen am Infektionsort überleben oder weiterwachsen.

Dies kann im Mikrobiologielabor mit einer Resistenztestung vorausgesagt werden. Bei der Testung werden die Konzentrationen verschiedener Antibiotika gemessen, unter welchen das isolierte Bakterium im Wachstum gehemmt oder abgetötet wird. Für die Interpretation der Ergebnisse werden die Resultate in Beziehung zu den am Infektionsort erreichten Antibiotikakonzentrationen gesetzt. Diese klinischen Grenzwerte sind in den Richtlinien von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) und CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) festgelegt, die auf der Normdosierung, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antibiotika basieren. Je höher die Anzahl nicht wirksamer Antibiotika ist, umso kleiner ist die Auswahl für eine Therapie. Von einer gemeinsamen europäischen und amerikanischen Arbeitsgruppe sind drei verschiedene Schweregrade der Resistenz vorgeschlagen worden [1]. Wenn ein Bakterium gegen drei Antibiotikaklassen resistent ist (z.B. Penicilline, Chinolone und Clindamycin), liegt eine «Multiresistenz» vor (multidrug-resistant, MDR). «Extensiv resistent» (extensively drug-resistant, XDR) ist ein Erreger dann, wenn nur noch ein oder zwei Antibiotikaklassen wirksam sind. Wenn schliesslich gar kein Antibiotikum mehr eingesetzt werden kann, besteht eine «Panresistenz» (pandrug-resistant, PDR) (Tab. 1).

Wie entstehen Resistenzen?

Grundsätzlich wird die breite Verwendung von Antibiotika in der Humanmedizin für die Resistenzentwicklung verantwortlich gemacht. Dies ist nur teilweise wahr. Bereits vor vier Millionen Jahren existierten Bakterien, die zahlreiche Antibiotikaresistenz-Gene trugen, sogar gegen moderne Antibiotika, die im Labor erst vor kurzem synthetisiert wurden [2]. Des Weiteren führt die natürliche Mutationsrate einer Bakterienpopulation dazu, dass einzelne Bakterien «spontan» resistent werden. Je schneller sie sich teilen und je schlechter die Qualität ihres Mutations-Reparaturapparates ist, desto häufiger entstehen Mutationen. Die Übertragung von Resistenzgenen in der Bakterienwelt wird durch verschiedene raffinierte Transfer-

mechanismen ermöglicht und sichert damit deren Verbreitung in verschiedenen Bakterienspezies.

Resistenz ist also ein Phänomen, das schon in der präantibiotischen Zeit existierte und durch die Mutationsaktivität im bakteriellen Genom und der Verbreitung in der Bakterienwelt immer präsent sein wird.

Resistenz durch häufigen Antibiotikagebrauch?

Welche Rolle spielt dabei nun der Antibiotikagebrauch in der Medizin? Antibiotika wirken als Promotoren der Resistenz. Sie selektionieren die anfänglich spärlich vorhandenen, resistenten Einzelbakterien heraus. Diese «geniessen» den Vorteil, dass sie sich ungehemmt weiter teilen können und die ursprüngliche Bakterienpopulation «überwachsen». Die Anzahl resistenter Bakterien auf der Haut, in der Nase oder im Darm steigt. Wenn eine Infektion durch diese Bakterien ausgelöst wird, sind Antibiotika von Beginn an ohne Effekt.

Bisher wurde der Fokus nur auf den Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin gerichtet und der Verwendung in der Tierwelt kaum Beachtung geschenkt – zu Unrecht, wie sich in diversen Untersuchungen heute zeigt. Der Antibiotikaverbrauch ist in der Tierzucht deutlich höher als in der Humanmedizin. Während in den USA letztes Jahr für Menschen pro Jahr 3 Millionen Kilogramm Antibiotika verkauft wurden, sind für Tiere 13 Millionen Kilogramm eingesetzt worden [2]. Am häufigsten werden Antibiotika in der Zucht als Wachstumsbeschleuniger eingesetzt, vor allem in der Mast von Schweinen und Geflügel. Schon lange ist bekannt, dass sich in solchen Mastproduktionen zahlreiche Populationen resistenter Bakterien ausbreiten können. Ob diese bakteriellen Resistenzen im Tierreich wirklich in der humanen Bakterienwelt wieder auffindbar sind, wird bestritten. «Der Weg zwischen Bauernhof und Esstisch ist lang», wird von Exponenten der Fleischindustrie immer wieder betont; er ist jedoch viel kürzer, als bisher angenommen. Die Spur resistenter Erreger lässt sich mühelos vom Schlachthof zum Metzger und nach Hause in die Küche und auf den Esstisch zurückverfolgen [3, 4].

Wie gross ist das Problem?

Verschiedene internationale und nationale Organisationen mahnen seit Jahren mit zunehmendem Druck, dass uns die bakterielle Resistenzentwicklung überrollen wird. Am *World Economic Forum* 2013 in Davos wurde die Resistenzentwicklung als das aktuell grösste Risiko der Menschengesundheit gewertet [2]. Auch in den politischen Gremien verschiedener Länder findet das Thema zunehmend Beachtung.

Tabelle 1: Schweregrade der Resistenz (gemäss [1]).

Schweregrad	Kürzel	Anzahl Antibiotikaklassen	
		Nicht mehr wirksam	Noch wirksam
Multiresistenz (multidrug-resistant)	MDR	≥3	>2
Extensive Resistenz (extensively drug-resistant)	XDR	–	1–2
Panresistenz (pandrug-resistant)	PDR	alle	0

Mancher Leser wird sich an dieser Stelle fragen, warum er bisher keine oder nur selten Begegnungen mit ernsthaften Resistenzproblemen hatte, weder als Patient noch als klinisch tätiger Arzt. Wird hier Hysterie geschürt, und sind die Prognosen doch nicht so pessimistisch?

Im Folgenden werden die Resistenzprobleme anhand von drei häufigen Infektionen des Praxisalltags diskutiert. Dabei wird auch die Resistenzhäufigkeit in der Schweiz aufgeführt. Seit 2008 steht mit dem *Schweizerischen Zentrum für Antibiotikaresistenzen* (www.anresis.ch) eine helvetische Datenbank zur Verfügung, welche die nationalen Resistenzzahlen erfasst, basierend auf den Meldungen aus 22 Spital- und Privatlaboratorien [5].

Hautinfektionen

Staphylococcus aureus ist der häufigste Erreger von Hautabszessen, Furunkeln und Karbunkeln. Er besitzt eine hohe Virulenz und kann sich lokal oder systemisch rasch ausbreiten. Vier Jahre nachdem Penicillin erfolgreich gegen *S. aureus* eingesetzt worden war, wurde erstmals von Resistenzen berichtet. Grund war die Aufnahme eines Plasmids, das ein Enzym zur Penicillinspaltung kodiert. Heute sind in der Schweiz und weltweit >75% der *S. aureus*-Bakterien Penicillinresistent. Diese Resistenz schien durch Penicillinasefeste Penicilline wie Methicillin oder Flucloxacillin überwunden, doch bereits fünf Jahre später isolierte man *S. aureus*-Stämme, die ihre Bindungsstelle für Methicillin in der Zellwand verändert hatten. Dies führte zur Unwirksamkeit von Methicillin (MRSA = Methicillin-resistenter *S. aureus*) und somit auch zur Resistenz gegen sämtliche Betalaktam-Antibiotika. In Europa sind zwischen 20 und 50% der *S. aureus*-Isolate Methicillin-resistent. In der Schweiz sind es durchschnittlich 10%, wobei in den westlichen Kantonen die Häufigkeit wesentlich höher ist. Die Prävalenz hat in den letzten drei Jahren leicht abgenommen. Gegen MRSA ist Vancomycin – ein Glykopeptid – wirksam, das nur parenteral verabreicht werden kann. Vor rund zehn Jahren fand sich schliesslich der erste Vancomycin-resistente *S. aureus*-Stamm (VRSA), der bis heute weltweit jedoch nur vereinzelt isoliert worden ist.

Harnwegsinfektionen

Escherichia coli und *Klebsiella species* sind die häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen. Bei beiden Bakterien ist in den letzten Jahren eine besorgniserregende Resistenzzunahme beobachtet worden. Ursächlich ist ein Plasmid, das von anderen gramnegativen Stäbchenbakterien im Darm auf *E. coli*- und

Klebsiella sp.-Stämme übertragen wurde. Auf diesem Plasmid wird ein Enzym kodiert, das zahlreiche β -Laktam-Antibiotika spaltet. Es wird mit ESBL (extended spectrum β -lactamase) abgekürzt. Früher waren ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* ein seltenes Problem von Intensivstationen. Heute werden *E. coli* und *Klebsiella sp.* mit ESBL nicht nur in allen Spitälern und Langzeitinstitutionen isoliert, auch in der ambulanten Medizin sind sie weit verbreitet. In Europa ist die Häufigkeit in den letzten zehn Jahren um das Drei- bis Fünffache angestiegen und erreicht in einzelnen Ländern bis zu 25%. In der Schweiz liegt sie noch unter 10%. Bei ESBL-Erregern sind alle Penicilline und die meisten Cephalosporine unwirksam. In über der Hälfte der Fälle besteht auch eine Kreuzresistenz mit Fluorochinolonen und Cotrimoxazol. Wirksam sind noch Carbapeneme und alte, etwas in Vergessenheit geratene Antibiotika wie Fosfomycin und Nitrofurantoin. Bei schweren Infektionen ist die Mortalität im Vergleich zu Nicht-ESBL-Erregern deutlich erhöht.

Neben diesen ESBL-Stämmen beschäftigen neu auch die Carbapenemase-bildenden Bakterien-Stämme (z.B. NDM-1 = New Delhi Metallo- β -Laktamase) die Infektiologie- und Mikrobiologiewelt. Das Enzym macht die letzte, gut wirksame Carbapenem-Antibiotikaklasse unwirksam, so dass Reserveantibiotika mit starken Nebenwirkungen (z.B. Colistin) eingesetzt werden müssen. Die rasche Verbreitung dieser Stämme über Nord- und Südamerika, Europa, Nahost und Indien lässt sich heute relativ einfach nachverfolgen [6].

Pneumonien

Pneumonien konnten lange Zeit bedenkenlos empirisch mit β -Laktam-Antibiotika oder Makroliden behandelt werden. Mit diesen zwei Antibiotikaklassen waren Infektionen mit dem häufigsten bakteriellen Erreger von Pneumonien, *Streptococcus pneumoniae*, gut behandelt. Bereits vor 40 Jahren wurden aber in Südafrika Penicillin-resistente Pneumokokken bei kindlicher Meningitis isoliert, was klar machte, dass auch *Streptococcus pneumoniae* Resistenzprobleme bereiten wird. Gegen Makrolide besteht heute weltweit eine Resistenz in 25% der Isolate. Aktuell sind in der Schweiz 6% der Pneumokokken intermediär und 3% vollständig resistent gegen Penicillin, 16% resistent gegen Makrolide, 14% gegen Tetrazykline, 12% gegen Clindamycin, und 11% gegen Cotrimoxazol. Erfreulicherweise sind diese Zahlen in den letzten Jahren stabil oder sogar etwas rückläufig. Bei neueren Fluorochinolonen beträgt die Resistenzprävalenz noch <2%, weshalb diese Klasse heute in zahlreichen Richtlinien erste Wahl ist.

Aus diesen drei Beispielen lassen sich verschiedene bedeutende Schlüsse ziehen: Die Resistenzproblematik ist nicht ein Thema der Zukunft, sie ist schon da. Sie ist nicht eine isolierte Entwicklung in fernen Regionen und Ländern, sondern besteht auch in der Schweiz. Sie ist lange nicht mehr «nur» ein Problem in Spitälern oder Intensivstationen, sondern auch im Praxisalltag (MRSA und ESBL-Bakterien). Die Resistenzen nehmen quantitativ über die Jahre und Jahrzehnte allmählich zu, allerdings ist die Häufigkeit Schwankungen unterworfen. Die Zahl gut wirksamer Antibiotika bei Infektionen nimmt allmählich ab – im Spital und in der Praxis. Und Infektionen, die mit Reserveantibiotika behandelt werden müssen, haben schlechtere Prognosen.

Brisant ist die rasche geografische Verbreitung von Resistenz. Dass resistente Erreger innert Tagen oder Wochen auf verschiedenen Kontinenten verbreitet werden, ist mit unserer intensiven Reisetätigkeit zu erklären. Der resistente Erreger fliegt gewissermassen im Handgepäck mit. Die Rückführung von Patienten aus fernen Spitälern birgt immer die Gefahr, dass Resistenzprobleme anderer Kontinente und Länder plötzlich die eigenen werden. Dies gilt auch, wenn der resistente Erreger nur als Kolonist mitgereist ist. Das jüngste Beispiel der Carbapenemase-bildenden *Klebsiella pneumoniae*-Stämme zeugt von der raschen globalen Streuung [6].

Es ist nicht daran zu zweifeln, dass die Zeit gekommen ist, diese Entwicklung zu bremsen und zu steuern. Sie gerät sonst ausser Kontrolle. Einzelne Pessimisten glauben, dies sei schon heute geschehen.

Was kann man gegen Resistenzen tun?

Kann die globale Resistenzentwicklung gebremst werden? Dies scheint nur mit einem vereinten, Kontinent-übergreifenden Gesamtkonzept möglich, welches Handeln auf Stufe von Ärzteschaft, Pharma- und Lebensmittelindustrie, Politik und Patienten erfordert. Es bestehen zahlreiche Ideen und Strategien, wie Infektionen in der aktuellen «Antibiotika-Resistenzkrise» zukünftig unter Kontrolle gehalten werden könnten [2, 7]. Allerdings steckt die konkrete Umsetzung noch in den Anfängen oder ist nur eine Vision.

1. Gesteuerter Antibiotikagebrauch

Der Antibiotikagebrauch in der Humanmedizin muss gesteuert werden. In erster Linie geht es darum, die Wirksamkeit der aktuellen Antibiotika zu erhalten. Nur mit *korrektem* und *restriktivem* Antibiotikagebrauch lassen sich Selektion und Transmission der Resistenz bremsen.

Was heisst «korrekt»?

Grundsätzlich sollten Antibiotika in hoher Dosierung und kurzfristig eingenommen werden. Unterdosierte Antibiotika fördern den Selektionseffekt und damit die Resistenzbildung. Unterdosierung entsteht dadurch, dass Interaktionen die Wirkung mindern oder die Dosen unregelmässig eingenommen und/oder vergessen werden. Letzteres kommt insbesondere dann vor, wenn Patienten ihre eigenen Antibiotikareserven anlegen und ihren Einsatz selbst bestimmen. Antibiotika sollten über möglichst kurze Zeit verschrieben werden. Je kürzer die Zeit ist, in der Bakterien mit Antibiotika Kontakt haben, desto kleiner ist die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzförderung. Leider ist für die wenigsten Infektionen die notwendige Therapiedauer in Studien untersucht worden. Erste Ansätze existieren, die bei Pneumonien erstaunlicherweise zeigen, dass Therapien über drei Tage gleich wirksam sind wie über sieben bis zehn Tage.

Was heisst «restriktiv»?

Mehrfach konnte in epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass eine Einschränkung des Antibiotikagebrauchs auf klare Indikationen die Resistenzhäufigkeit reduziert. Es ist keine Neuigkeit, dass Antibiotika in der Humanmedizin viel zu häufig bei viralen Infektionen oder ohne korrekte Indikation verschrieben werden. Bei Angina, Otitis, Sinusitis, Bronchitis, Diarrhoe und Fieber sind grundsätzlich keine Antibiotika indiziert. Es wirkt paradox, dass in der Humanmedizin gerade für diese Infektionen rund die Hälfte der Antibiotika verschrieben wird. Warum schaffen wir Ärzte es nicht, konsequent zu sein? Warum leisten wir Ärzte nicht unseren Beitrag zur Bremsung der Resistenz? Gewohnheit, Zeitmangel, hohes CRP, Sicherheitsdenken sowie Patientenerwartungen und -forderungen sind die häufigsten Erklärungen.

Die Steuerung und Kontrolle des Antibiotikagebrauchs wird in Zukunft sowohl für die Ärzteschaft als auch für die Patienten eine grosse Herausforderung sein. Viel Widerstand und Emotionen werden einer solchen Steuerung entgegentreten, wie auch immer sie in praxi realisiert wird.

2. Reduzierter Antibiotikaverbrauch in der Tierzucht

Der Antibiotikaverbrauch in der Tierzucht muss reduziert werden. Während in der Schweiz klare Einschränkungen gelten, ist dies in anderen Ländern kaum geregelt. In Dänemark konnte der Antibiotikaverbrauch in der Schweinezucht durch ein gemeinsames Konzept

von Produzenten, Politikern und anderen Interessenträgern um 60% gesenkt werden, ohne dass der propezeitliche Einbruch der Produktivität eintraf [8]. Dies ist in den USA nicht der Fall, wo der hohe Verbrauch in der Tierzucht unverändert weiter anhält, trotz der von der FDA (Food and Drug Administration) erlassenen Einschränkungen.

3. Entwicklung neuer Antibiotika

Wir brauchen neue Antibiotika. Die Antibiotikamachinerie der pharmazeutischen Industrie, die während vieler Jahre auf Augenhöhe mit der Resistenzentwicklung war, ist zwischenzeitlich fast zum Stillstand gekommen. Der Anreiz für die Pharmaindustrie, neue Antibiotika zu entwickeln, ist aus pekuniären Gründen bescheiden. Dies stimmt jedoch nicht ganz. Immerhin werden zurzeit 39 neue Antibiotika in klinischen Studien überprüft. Auch Antibiotika mit neuartigen Wirkmechanismen sind in Testung [7, 9].

4. Entwicklung innovativer, Resistenz-unabhängiger Therapien

Wir brauchen innovative «indirekte antibakterielle» Therapien, die unabhängig von der Resistenz eines Keims funktionieren. Beispielsweise lassen sich bakterielle Toxine mit Liposomen abfangen, womit die Virulenz der Bakterien inaktiviert werden kann [10]. In anderen Forschungsansätzen wird versucht, das Immunsystem mit monoklonalen Antikörpern oder mittels Aktivierung von infundierten Phagozyten gegen Infektionen zu unterstützen. Alternativ könnte auch der entzündliche Stimulus, der bei Infektionen den Gewebeschaden verursacht, durch Anti-Zytokine

vermindert werden. Jüngstes und einfachstes Beispiel hierzu ist der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika statt Antibiotika bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen: Der Heilungsprozess, die Symptome und die Prognose sind gleich wie mit einer Antibiotikatherapie. Auch die Verhinderung der Nahrungszufuhr zu den Bakterien im Infektionsherd (Aushungern) wäre eine interessante Methode. Schliesslich könnten Probiotika noch gezielter und raffinierter eingesetzt werden, um den pathogenen Erregern eine Konkurrenz zu bieten.

Finanzierung/Interessenkonflikte

Die Autoren M.K. und K.H. haben keine Interessenkonflikte, welche für diese Arbeit relevant sind.

Literatur

- Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske CG, et al., Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3):268–81.
- Spellberg B, Bartlett J., Gilbert DN.: The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013;;368: 299–302.
- Mole B.: Farming up trouble. *Nature* 2013; 499:398–400.
- Abgottspon H., Stephan R., Bagutti C., Brodmann P., Hächler H., Zurfluh K.: Characteristics of extended spectrum cephalosporin resistant *Escherichia coli* isolated from Swiss and imported poultry meat. 2013. *Journal of Food Protection.* (im Druck).
- BAG-Bulletin 26 Juni 2014 S. 446–448.
- Mckenna M.: The last resort. *Nature* 2013; 499: 394–396.
- Nathan C. and Cars O.: Antibiotic resistance –problems, progress and prospects. *N Engl J Med* 2014; 371:1761–63.
- Aarestrup F. Sustainable farming: get pigs out off antibiotics. *Nature* 2012;486:465–466.
- Pucci MJ., Page MGP, Bush K.: Cautious optimism for the antibacterial pipeline. *Microbe* 2014; 9:147–152.
- Henry B., Neill D., Becker K., Gore S., Bricio-Moreno L., et al. Engineered liposomes sequester bacterial exotoxins and protect from severe invasive infections in mice. *Nature Biotechnology*, 2.11.2014, doi:10.1038/nbt.3037.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Martin Krause
Medizinische Klinik
Kantonsspital Münsterlingen,
Spital TG AG
CH-8596 Münsterlingen
martin.krause[at]stgag.ch