

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

NOVEMBER/DEZEMBER 2018 - 39. JAHRGANG

Übersicht

Impfungen im Alter

Weltweit liegt der Anteil der Bevölkerung mit einem Alter von über 65 Jahren zurzeit bei 17% und wird im Jahre 2050 27% erreichen.¹ Diese Situation bedeutet international eine erhebliche Belastung des Gesundheitswesens und ist bedingt durch mehrere Faktoren, wie Mangelernährung, Immobilität, Multimorbidität aber auch durch verminderte Abwehr gegenüber Infektionen. Dieser letzte Mechanismus wird auch als Immunoseneszenz bezeichnet und ist verbunden mit einer reduzierten Aktivität des humoralen und zellulären Immunsystems. Davon betroffen ist insbesondere der adaptive Teil des Immunsystems, mit der Folge eines reduzierten B- und T-Zellanteils sowie eines begrenzten Anstieges der Gedächtnis- und terminal differenzierten T-Effektorzellen. Hieraus resultieren niedrigere Antikörperkonzentrationen nach einer Impfung mit auch schnellerer Reduktion der spezifischen Antikörper, was insgesamt zu verkürzten Protektionsperioden führt.² – Weiterhin deuten neuere Daten zusätzlich auf eine Interaktion zwischen chronischer Medikation im Alter und den notwendigen immunologischen Reaktionen nach einer Impfung hin (z.B. unter Metformin).³ Diese Effekte und die Auswirkungen der Immunoseneszenz können sicherlich die zum Teil sehr unbefriedigenden klinischen Ergebnisse (Beispiel Influenza-Impfung) erklären. Dennoch gehören Impfungen zum festen Bestandteil des Konzeptes eines gesunden Alterns (*healthy ageing*), um die häufigsten Infektionen im Alter weitgehend zu reduzieren. Im Folgenden sollen daher die im Alter vier wichtigsten Basisimpfungen gegen Influenza, Pneumokokken, Tetanus-Diphtherie-Pertussis und Herpes zoster besprochen werden.

Influenza

Die Influenza ist eine schwerwiegende

Inhalt

6-2018

Übersicht

- Impfungen im Alter Seite 51-55

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (23)

- Blutkulturen: Definition der Kontamination Seite 53

Neueinführung

- Shingrix Seite 55-56

Pharmakokinetik

- β -Laktamantibiotika: Elimination bei Sepsis Seite 56
- β -Laktamantibiotika: Pharmakokinetik bei Mukoviszidose Seite 56-57

Mittel der Wahl

- Pip/Taz oder Meropenem bei ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae? Seite 57
- Akute Harnwegsinfektionen: Phytopharmakon oder Antibiotikum? Seite 57-58
- Trichomoniasis: Metronidazol einmal oder mehrfach? Seite 58

Antibiotic Stewardship

- Unkomplizierte Divertikulitis: Antibiotika sinnvoll? Seite 58-59
- Aspirationspneumonitis: Antibiotika notwendig? Seite 59
- Bakterielle Endokarditis: Frühe orale Antibiotika-Therapie? Seite 59-60
- Extensiv resistente Typhus-Salmonellen in Pakistan Seite 60

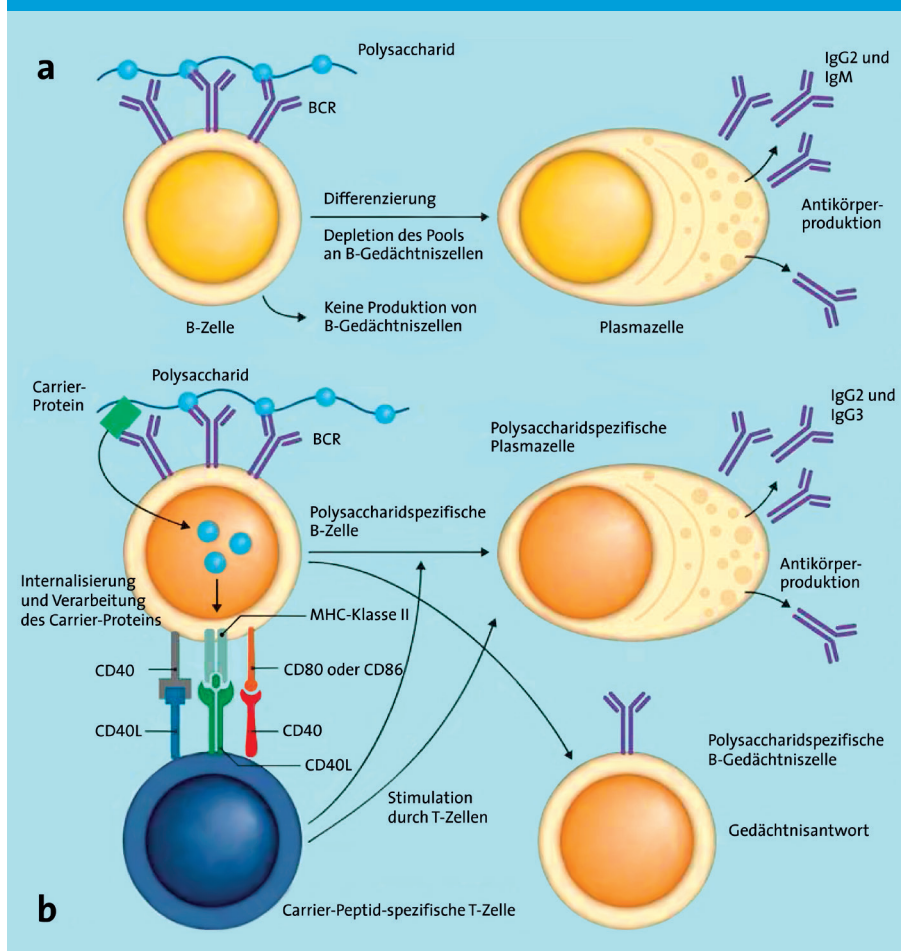
Informationen an Abonnenten

Seite 60

Erkrankung, die in Deutschland jährlich mehrere tausend Todesfälle fordert, wie die Zahlen des letzten Winterhalbjahres 2017/2018 erneut belegt haben. Influenza-Viren werden in die Typen A, B und C unterteilt; für menschliche Erkrankungen sind nur die Typen A und B relevant. Durch die Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) werden die Viren charakterisiert. Punktmutationen bewirken eine Veränderung der Oberflächenantigene (Antigendrift), die zusammen mit antigenetischen Veränderungen (Antigenshift) und damit zum Auftreten völlig neuer Virus-Subtypen bei der Zusammensetzung der jeweiligen Impfstoffe jährlich berücksichtigt werden müssen. Die Wirksamkeit der Influenza-Impfung ist nicht unumstritten und kann beträcht-

lich zwischen 10 bis 60% schwanken.⁴ Dabei muss hinsichtlich der Beurteilung zwischen Immunogenität und Effektivität unterschieden werden. Humorale Immunogenität wird über die Messung der Antikörperspiegel bestimmt. Effektivität bedeutet die Messung der realen Schutzwirkung vor nachgewiesener Influenzavirusinfektion und -erkrankung sowie Letalität. Die zur Antigenproduktion benötigten Influenza-Impfstoffe der derzeit zugelassenen saisonalen, pandemischen und präpandemischen Impfstoffe werden in bebrüteten Hühnereiern oder in permanenten Zelllinien, wie z.B. den Verozellen (=Affennierenzellen) vermehrt. Die Impfviren können nach der Inaktivierung mit Formaldehyd oder β -Propiolacton, gefolgt von diversen Aufreinigungs-

ABBILDUNG: Immunologische Wirkungsweise der beiden Pneumokokkenimpfstoffe: a PPV23 und b PCV13



schritten, direkt zu einem Impfstoff formuliert (Ganzvirusimpfstoff) oder zur Extraktion des viralen Hämagglutinin-Oberflächenglykoproteins (HA) verwendet werden. Je nach Intensität der Aufreinigungsschritte werden die Endprodukte als Spaltimpfstoffe oder Untereinheitenimpfstoffe bezeichnet. Sowohl die Spalt- als auch die Untereinheitenantigene können in virosomale Partikel integriert (virosomale Impfstoffe) oder mit Adjuvanssystemen versehen werden (adjuvantierte Impfstoffe).⁵

Die saisonalen prävalenten Influenzaimpfstoffe enthalten Antigene der Subtypen A/H1N1, A/H3N2 und zwei B-Stämme. Im Januar 2018 wurde in Deutschland von der STIKO die allgemeine Einführung eines tetravalenten Impfstoffs empfohlen, der die HA-Antigene der beiden genetisch unterschiedlichen Linien der Influenza-B-Viren (Viktoria und Yamagata) enthält.⁶

Umfangreiche Studien zeigen die Überlegenheit der adjuvantierten Impfstoffe und auch der Impfstoffe mit erhöhter Antigenkonzentration gegenüber den konventionellen Impfstoffen hinsicht-

lich der erhöhten Immunogenität der Impfantigene⁷, was auch von den neuesten Empfehlungen der amerikanischen Impfkommision (ACIP) bestätigt wurde. Derartige Impfstoffe werden in Zukunft vermehrt bei sehr alten Patienten und Patienten mit Immunsuppression eingesetzt werden.

Der optimale Zeitpunkt für die Influenza-Impfung ist umstritten. Unter Berücksichtigung der Abnahme der Impfwirkung innerhalb von vier Monaten gegenüber der Mehrzahl der im Impfstoff enthaltenen Virustypen und der langjährigen Beobachtung, dass über 75% der Influenza-Epidemien nicht vor Januar bis Mitte März in der nördlichen Welthälfte auftreten, scheint der Monat November der optimale Zeitpunkt der Impfung zu sein.⁸ Die Wirksamkeit der derzeitigen Influenza-Vakzine ist wegen zahlreicher Einflussfaktoren nicht zufriedenstellend, daher werden neu entwickelte Impfstoffe benötigt mit Unabhängigkeit von Oberflächenantigenveränderungen und mit länger anhaltender Immunogenität.⁹

Pneumokokken

Pneumokokken (*Streptococcus pneumo-*

niae) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionserregern, wobei sowohl nichtinvasive als auch invasive Infektionen auftreten können. Unter den Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) stehen Pneumokokken mit im Mittel 35% (12 bis 68%) in Europa an der Spitze.¹⁰ Etwa 10 bis 15% der ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien verlaufen bakteriämisch (invasiv).¹¹ Die CAP-Inzidenz in Deutschland wird mit 400.000 bis 680.000 Patienten pro Jahr angegeben, wobei eindeutige Zahlen nur für die stationär behandelten Patienten über das Krankenhaus-Qualitätssystem mit 200.000 bis 240.000 jährlich vorliegen.¹²

Pneumokokken sind grampositive bekapselte Bakterien. Das Kapselpolysaccharid schützt die Pneumokokken vor Phagozytose und ist daher ein wichtiger Pathogenitätsfaktor, weshalb auch die verfügbaren Impfstoffe gegen diese Zielstruktur gerichtet sind. Bisher lassen sich 94 verschiedene Kapseltypen (Serotypen) unterscheiden. Grundsätzlich können alle Serotypen immer wieder Erkrankungen verursachen; allerdings existieren deutliche Unterschiede zwischen einzelnen Serotypen, die eher invasiv sind, und anderen Serotypen, die mehr zu einer asymptomatischen Besiedlung der Schleimhäute (Kolonisation) führen.¹³ In Deutschland sind zwei unterschiedliche Impfstoffe gegen Pneumokokken zugelassen:

1. Eine 23-valente Polysaccharid-Vakzine (PPV 23) zur Impfung aller Erwachsenen ab dem 60. Lebensjahr (Standardimpfung) sowie von Patienten mit Begleiterkrankungen (Indikationsimpfung) ab dem 2. Lebensjahr. Die Begründung für den Einsatz dieses Impfstoffes bei allen Patienten ab 60 Jahren als Standardimpfung ist ausführlich von der STIKO im epidemiologischen Bulletin erfolgt.¹⁴
2. Eine 13-valente Konjugatvakzine (PCV 13), die von der Sächsischen Impfkommision (SIKO)¹⁵ und in den Leitlinien mehrerer deutscher wissenschaftlicher Gesellschaften zur Prävention von respiratorischen Infektionen¹⁶ empfohlen wird.

PPV 23 wurde bereits 1983 eingeführt und verfügt über ein breites Spektrum mit 23 unterschiedlichen Antigenen. Allerdings ist die zugrunde liegende Technologie eines reinen Polysaccharid-Impfstoffes ohne Konjugation an Trägerproteine inzwischen veraltet, da hohe Polysaccharid-Konzentrationen (20 µg pro Antigen) für eine ausreichende Antikörper-

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (23)

Blutkulturen – wie wird eine Kontamination definiert?

Blutkulturen (siehe auch Heft 1 bis 4/2017) sind noch immer der Goldstandard der Detektion einer Blutstrominfektion. Problematisch ist allerdings, dass in bis zu 50% aller positiven Flaschen Keime nachgewiesen werden, deren Bedeutung für den Patienten unklar oder zweifelhaft ist. Häufig handelt es sich um den Nachweis Koagulase-negativer Staphylokokken, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* oder um *Micrococcus spp.*¹ Die Differenzierung zwischen Kontamination und Erreger ist für die klinische Entscheidung bedeutsam, da einige der Bakterienarten besonders bei Patienten mit Gelenkprothesen, Herzklappenersatz, Herzschrittmachern und anderen Fremdkörpern Ursache von Infektionen sein können.

Faktoren, welche den Anteil kontaminierter Blutkulturen beeinflussen können, sind Abnahme in der Notaufnahme, fehlende Erfahrung bzw. fehlende Schulung der Mitarbeiter oder eine hohe Arbeitsbelastung. Letztendlich beeinflusst die richtige oder falsche Einschätzung einer möglichen Kontamination sowohl den Krankheitsverlauf, die Aufenthaltsdauer als auch die Kosten.² Wesentliche Kriterien zur Beurteilung der Bedeutung eines Keimnachweises in Blutkulturen sind:³

- 1. Keimart** – ein relativ schwaches Kriterium, besonders bei Patienten mit Fremdkörpern, bei Immunsuppression oder bei alten Patienten.
- 2. Anzahl der positiven Blutkultursets** – werden zwei bis vier Sets (aerobe und anaerobe Flasche) innerhalb von 24 Stunden unter adäquaten Bedingungen abgenommen, dann beträgt der positive prädiktive Wert, dass es sich um einen Erreger handelt, bei zwei positiven Sets mit demselben Keim über 90%.^{4,5} Alternativ können mehrere Blutkulturflaschen innerhalb einer kurzen Zeitspanne von z.B. 30 Minuten abgenommen werden, dann steigt auch hier die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines Erregers mit der Anzahl positiver Flaschen.⁶
- 3. Zeit zwischen Abnahme und positivem Signal** – dieser Parameter könnte bei einem verzögerten Wachstum über 20 Stunden ein Hinweis auf das Vorliegen einer Kontamination sein.^{7,8} Allerdings wird diese Zeitspanne durch eine Reihe von Unwägbarkeiten beeinflusst. Hierzu gehören unzureichendes Volumen in der Flasche,

Verzögerungen auf dem Transport (z.B. am Wochenende), Intervall der Ablesung oder eine Abnahme unter antibiotischer Therapie. Dennoch kann die Zeitdifferenz bei einer guten Organisation zwischen Klinik und Labor mit der Dokumentation der Abnahmebedingungen sowie der Transportzeit die Interpretation des Isolats erleichtern.

4. Phänotypischer Vergleich bei zwei oder mehr positiven Flaschen – werden zwei unterschiedliche Spezies aus zusammengehörenden Flaschen eines Abnahmeintervalls gefunden, ist dies als starker Hinweis auf eine Kontamination zu werten. Wird in zwei oder mehr Flaschen dieselbe Spezies detektiert und decken sich die zugehörigen Antibiogramme, dann kann dies als richtig positives Ergebnis gewertet und eine entsprechende Antibiotikatherapie eingeleitet werden.⁹

5. Patient und Klinik – wie oben schon erwähnt, müssen Grunderkrankungen, insbesondere eine Immunsuppression des Patienten oder implantierte Fremdkörper, mit in die Betrachtung einbezogen werden. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen einem bekannten Fokus und Keimart, so wird beispielsweise bei einer Pneumonie der Nachweis von Propionibakterien in einer Blutkultur mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine Kontamination darstellen. Handelt es sich jedoch um einen Patienten mit Herzklappenersatz, dann muss eine erweiterte Diagnostik einschließlich TEE eingeleitet werden.¹⁰ Darüber hinaus muss der klinische Verlauf in der Zeit zwischen Abnahme und positiver Kultur zur Urteilsfindung in Betracht gezogen werden.

Zusätzlich ist es bei positiven Blutkulturen – gerade dann, wenn es sich möglicherweise um eine Kontamination handeln könnte – für den klinischen Mikrobiologen notwendig, den zuständigen Kliniker zu kontaktieren, um die oben aufgeführten Punkte zu hinterfragen. Diese Informationen erleichtern es, eine gemeinsame Entscheidung zu fällen. Bedauerlicherweise ist dieser letzte und entscheidende Punkt nicht immer gewährleistet.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (23)“).

produktion notwendig sind. Ein reiner Polysaccharid-Impfstoff stimuliert ausschließlich B-Zellen, die über eine Differenzierung zu Plasmazellen dann relativ kurzlebige und funktionell limitierte Antikörper produzieren (Abbildung).¹⁷ Im Gegensatz zu PPV 23 sind bei PCV 13 Kapselpolysaccharide (2 bzw. 4 µg pro Antigen) jeweils an das immunogene Trägerprotein CRM 197 (nichttoxische Variante des Diphtherie-Toxins) konjugiert. Dadurch werden sowohl eine B- als auch eine T-Zellantwort stimuliert und in der Folge serospezifische B-Gedächtniszellen produziert (Abb.).

Die hohe Polysaccharidmenge einer PPV 23-Vakzine ist offensichtlich auch für das Phänomen der sogenannten Hyporesponsiveness verantwortlich, die auch bei ähnlichen Impfstoffen bekannt ist.

Hierrunter wird die Verminderung von serotypischen, spezifischen Gedächtniszellen nach einer PPV 23-Impfung verstanden und auch die deutlich reduzierte Antikörperbildung bei einer Folgeimpfung unabhängig davon, ob diese mit PCV 13 oder PPV 23 erfolgte.^{18,19} Der Nachteil der PCV 13-Vakzine liegt allerdings darin, dass durch den erheblichen Erfolg im Kleinkindesalter nur noch etwa 30% der zirkulierenden Pneumokokken-Serotypen im Alter erfasst werden (Replacement-Effekt).

Hinsichtlich der klinischen Effektivität von PPV 23 zeigen Metaanalysen der letzten Jahre, dass der Polysaccharid-Impfstoff zwar für maximal drei bis fünf Jahre die Rate von invasiven Infektionen senken kann, aber bei der Prävention der nichtinvasiven Pneumonie nur

eine unzureichende Wirksamkeit aufweist.²⁰ Zur Wirksamkeit von PCV 13 gibt es eine überzeugende Doppelblind-Studie (CAPITA-Studie), die in den Niederlanden zwischen 2008 und 2013 mehr als 84.000 immunkompetente Erwachsene über 65 Jahre eingeschlossen hat, die randomisiert entweder PCV 13 oder ein Placebo erhielten. Die Schutzwirkung gegen die Pneumonien durch die 13 Serotypen des PCV 13 Impfstoffs betrug 45%, gegen eine invasive Infektion betrug die Effektivität 76%.²¹

International (z.B. ACIP/USA) wird bei ungeimpften Patienten über 60 Jahre empfohlen, mit dem konjugierten Impfstoff zu beginnen und frühestens nach einem Jahr eine zusätzliche Impfung mit PPV 23 vorzunehmen.²²

Diphtherie – Pertussis - Tetanus

Im Alter nehmen Stürze und Unfälle mit Wundverletzungen eher zu; damit steigt die Gefahr von Tetanusinfektionen. Auch Pertussis ist unverändert endemisch in Deutschland und die Inzidenz dieser Infektion bei Erwachsenen wird mit 165 Fällen pro 100.000 Patientenjahren eingeschätzt.²³ Die Wirksamkeit dieser Dreifach-Impfung ist bei älteren Menschen gesichert und eine Kombinationsimpfung zusammen mit einer Influenza-Vakzine ist möglich.²⁴ Auch die Verträglichkeit ist unverändert günstig und bietet keine Besonderheit.²⁵ Dementsprechend wird die Impfung weiterhin alle zehn Jahre von internationalen Expertengruppen und der STIKO in Deutschland empfohlen.^{26,27}

Herpes zoster

Herpes zoster (Syn. Zoster, Gürtelrose) ist vorwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Nur Personen, die das Varizella-Zoster-Virus (VZV) latent in sich tragen, erkranken. Dies ist in den gemäßigten Klimazonen bei über 90 % der Erwachsenen der Fall. Nach der Erstinfektion, die meist im Kindesalter erfolgt und sich in Form der Varizellen manifestiert, gelangt das VZV in die dorsalen Wurzeln der kranialen und spinalen Ganglien. Dort kann es in einem Zustand der Latenz lebenslang persistieren. Bei Reaktivierung des Virus werden durch die Virusreplikation in den Ganglien und in den korrespondierenden Hautarealen Zellen zerstört. Es entwickelt sich das typische, sehr schmerzhaftes Exanthem im Bereich eines, selten mehrerer Dermatome. Die Zoster-Inzidenz ist bei immungesunden Menschen bis zum Ende der vierten Lebensdekade mit zwei bis drei Erkrankungen pro 1000 Personen jährlich relativ niedrig. Im Vergleich zu 40- bis 49-jährigen verdoppeln sich die Fallzahlen nahezu zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr. Danach steigen die Inzidenzraten weiter an und bis zum 85. Lebensjahr erkrankt jeder zweite an einem Zoster.^{28,29} Die häufigste schwerwiegende Zoster-Komplikation ist die sogenannte postherpetische Neuralgie. Diese ist definiert als Schmerzen, die länger als drei Monate in dem befallenen Zoster-Segment bestehen. Sie wird in 10 % der 60- bis 69-jährigen und in 20 % und mehr der 80-jährigen Patienten beobachtet. Die Schmerzsymptomatik kann sehr heftig und andauernd sein und damit die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Für die Impfung steht seit dem Jahr 2008

eine hochdosierte VZV-Lebendvakzine (ZOSTAVAX) zur Verfügung und seit Anfang 2018 ein Subunit-Impfstoff (SHINGRIX), der das virale Oberflächenantigen E enthält (siehe Neueinführung Seite 55). Beide Impfstoffe sind in Deutschland im Gegensatz zu den USA von der zuständigen Impfkommision (STIKO) bisher nicht empfohlen worden.

Im Oktober 2017 wurde der neue Subunit-Impfstoff in den USA zugelassen und die verantwortliche Impfkommision (ACIP) hat zu diesem Zeitpunkt beide verfügbaren Herpes-Zoster-Impfstoffe miteinander verglichen, um zu einer abschließenden Empfehlung zu kommen.³⁰ In randomisierten Studien wurde eine ZOSTAVAX-Wirksamkeit von 70 % bei Patienten im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren nach einer Beobachtungsdauer von 1,3 Jahren beschrieben; allerdings fällt die Wirksamkeit auf 38 % ab bei Personen über 70 Jahren während einer Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren. Nach sieben bis acht Jahren reduziert sich die klinische Wirksamkeit in einen Bereich zwischen 21 bis 32%.³⁰ Interessanterweise war die Verhinderung einer postherpetischen Neuralgie mit 66 % bei Personen zwischen 60 und über 70 Jahren höher als die Effektivität gegen die Zoster-Infektion selbst. Die Verträglichkeit dieser Vakzine war insgesamt gut und schwere Unverträglichkeitsreaktionen unterschieden sich zahlenmäßig nicht zwischen den geimpften und den Placebo-Patienten. Allerdings berichteten 48 % der geimpften Patienten über lokale Reaktionen an der Injektionsregion, hingegen wiesen nur 0,9 % schwere Reaktionen auf.

In zwei umfangreichen multizentrischen Phase-III-Studien mit mehr als 30.000 Teilnehmern wurde die eine Hälfte der Patienten mit SHINGRIX geimpft, jeweils zwei Injektionen im Abstand von zwei bis sechs Monaten, im Vergleich zu einer Placebo-Lösung. Die gepoolte Impfeffektivität lag bei 91,3 % bei den Teilnehmern im Alter über 70 Jahren. Über den Beobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren bewegte sich die Impfeffektivität im ersten Jahr bei 97,6 % und noch nach drei Jahren bei 84,7 % bei Patienten im Alter von über 70 Jahren. Die Wirksamkeit gegenüber einer postherpetischen Neuralgie wurde mit 91,2 % bei Patienten im Alter über 50 Jahren und mit 88,8 % bei älteren Patienten über 70 Jahren angegeben. Die Verträglichkeit dieser Vakzine gegenüber Placebo hinsichtlich schwerer Reaktionen unterschied sich nicht; allerdings wiesen 9,4 % der geimpften Patienten eine Grad-Drei-Lokalreaktion mit

Schmerz, Rötung und Schwellung auf, im Gegensatz zu nur 0,3 % der Placebo-Patienten; als Grad-Drei-Reaktion wird eine Beeinträchtigung der normalen täglichen körperlichen Aktivitäten bezeichnet. Systemische Grad-Drei-Reaktionen (Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber und gastrointestinale Symptome) wurden von 10,8 % der geimpften im Vergleich zu 2,4 % der Placebo-Patienten beobachtet. Eine Kostenanalyse beider Impfstoffe ergab klare Vorteile zugunsten des neuen Präparates SHINGRIX, dementsprechend lauteten auch die abschließenden Empfehlungen der ACIP:

1. Die neue rekombinante Zoster-Vakzine SHINGRIX wird zur Verhinderung eines Herpes zoster und den damit verbundenen Komplikationen bei immunkompetenten Patienten in einem Alter ab 50 Jahren empfohlen.
2. Dieser Impfstoff wird auch bei den Patienten, die schon eine Impfung mit dem Lebendimpfstoff (ZOSTAVAX) erhalten hatten, empfohlen. Dabei sollte möglichst ein zeitlicher Zwischenraum von fünf Jahren bestehen, da für den kürzeren Zeitraum keine Daten existieren.
3. SHINGRIX wird bevorzugt gegenüber ZOSTAVAX zur Verhinderung einer Zoster-Infektion empfohlen.

ZUSAMMENFASSUNG: Alle Personen im Alter über 60 Jahren sollten vier Impfungen in festgelegten Zeitabständen gegen folgende Erreger bzw. Infektionen erhalten: Influenza-Viren, Pneumokokken, Diphtherie, Tetanus und Pertussis sowie Herpes zoster. Gegen Influenza sollte ein Vierfach-Impfstoff möglichst nicht vor November jeden Jahres appliziert werden. Gegenüber Pneumokokken erscheinen konjugierte Impfstoffe immunologisch wirksamer, jedoch kann auf der Basis internationaler Empfehlungen nach einem Jahr eine zusätzliche Impfung zur Erweiterung des Spektrums mit einem Polysaccharid-Impfstoff erfolgen. Der Dreifach-Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis sollte alle zehn Jahre appliziert werden, die Effektivität und Verträglichkeit ist gut dokumentiert. Zur Verhinderung eines Herpes zoster existieren zwei Impfstoffe, zum einem ein hochdosierter Lebendimpfstoff (ZOSTAVAX) und neuerdings ein rekombinanter Subunit-Impfstoff (SHINGRIX), wobei der letztere eine höhere immunologische und klinische Effektivität aufweist. Allerdings besteht die Notwendigkeit einer zweiten Dosis

innerhalb von zwei bis sechs Monaten und offensichtlich werden auch vermehrt lokale und systemische Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de).

Neueinführung

Neuer Impfstoff gegen Herpes zoster

Etwa 400.000 Menschen erkranken in Deutschland jährlich an einem Herpes zoster ("Gürtelrose"), der durch eine Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (VZV) nach einer zuvor durchgemachten Windpocken-Erkrankung verursacht wird. Zwei Drittel der Patienten sind älter als 50 Jahre. Das Lebenszeitrisko liegt bei 30% - bei einer von drei Personen, die das Virus in sich tragen, kommt es zu einer Reaktivierung. Eine häufige und oftmals schwerwiegende Komplikation ist die postherpetische Neuralgie, die zu schweren, lang anhaltenden Schmerzen führen kann. Zwar lässt sich ein Zoster durch Virustatika, wie Valaciclovir (VALTRESX u.a.) behandeln, doch häufig wird die Therapie zu spät begonnen und die neuralgischen Schmerzen werden kaum beeinflusst (s. Heft 4, 2008 dieser Zeitschrift; www.infektio.de, Archiv).

Bereits seit einigen Jahren steht der Lebendimpfstoff ZOSTAVAX zur Prophylaxe zur Verfügung.¹ Ebenso wie die Varizellen-Vakzine VARIVAX enthält dieser Impfstoff den VZV-Stamm "Oka", allerdings wird zur Zoster-Prophylaxe eine mindestens 14-mal höhere Dosis verabreicht (s. Heft 5, 2010, www.infektio.de, Archiv). Problematisch ist die begrenzte Wirkdauer des Impfstoffs. Sowohl die Wahrscheinlichkeit an Herpes zoster zu erkranken als auch die Schwere der Erkrankung nehmen mit dem Alter deutlich zu. Die Wirksamkeit der ZOSTAVAX-Impfung hingegen nimmt mit zunehmendem Alter ab und reicht von etwa 70% bei den 50- bis 59-Jährigen über 41% bei den 70- bis 79-Jährigen bis zu weniger als 20% bei den ≥80-Jährigen. Die Schutzdauer der Impfung ist nur für wenige Jahre belegt. Bei Patienten mit Immunsuppression ist der Impfstoff kontraindiziert, denn die Verabreichung kann zu einer schwerwiegenden, disseminierten Erkrankung durch das Virus führen.

TABELLE: Vergleich der beiden verfügbaren Impfstoffe zur Prophylaxe des Herpes zoster

	SHINGRIX	ZOSTAVAX
Hersteller	GSK	MSD
EU-Zulassung seit	2018	2008 (in der jetzigen Form seit 2013 in Deutschland verfügbar)*
Art der Vakzine	adjuvantierter Subunit-Totimpfstoff; 50 µg Glykoprotein-E-Antigen des Virus (hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie), adjuvantiert mit Pflanzenextrakt aus <i>Quillaja saponaria</i> (50 µg) plus 3-O-Desacetyl-4'-monophosphoryl-Lipid A aus <i>Salmonella minnesota</i> (50 µg)	attenuierter Lebendimpfstoff Varizella-Zoster-Virus, Stamm oka, mind. 19.400 plaquebildende Einheiten
Packungsinhalt, Rekonstitution	2 Durchstechflaschen: a) Pulver (lyophilisiertes Antigen) b) Suspension (Adjuvans) Verabreichung unmittelbar nach Rekonstitution empfohlen (Aufbewahrung max. 6 Std im Kühlschrank)	2 Fläschchen oder Fertigspritze mit Pulver und Lösungsmittel zur Rekonstitution (0,65 ml) Verabreichung innerhalb von 30 Minuten nach Rekonstitution
Aufbewahrung	Lagerung bei 2° C bis 8° C (nicht einfrieren)	Lagerung bei 2° C bis 8° C (nicht einfrieren*)
Dosierung	2 Dosen à 0,5 ml im Abstand von 2 (bis 6) Monaten	1 Dosis à 0,65 ml
Injektionsart	ausschließlich intramuskulär (vorzugsweise <i>M. deltoideus</i>)	subkutan oder intramuskulär
Empfehlung des ACIP**	Erwachsene ab 50 Jahren ohne Immunsuppression, einschl. der Patienten, die zuvor ZOSTAVAX erhalten hatten	Erwachsene ab 60 Jahren ohne Immunsuppression

* Der zunächst zugelassene Impfstoff musste tiefgefroren gelagert werden

** Advisory Committee on Immunization Practices

Neu entwickelt: Antigen E-basierter Impfstoff

Angesichts dieser unbefriedigenden Situation ist die Einführung eines neuen Impfstoffs von Interesse. Unter dem Handelsnamen SHINGRIX wird ein Subunit-Impfstoff angeboten, der das virale Oberflächenantigen E enthält (Tabelle). Antigen E ist das häufigste Glykoprotein auf VZV-infizierten Zellen und die wesentliche Zielstruktur für VZV-spezifische Antikörper und T-Zellen. Es wird biotechnologisch in CHO-Zellen hergestellt, 50 µg des rekombinanten Proteins ist in einer Dosis des Impfstoffs enthalten. Durch Zusatz des speziell entwickelten Adjuvans AS01_B lässt sich die immunologische Wirksamkeit erheblich erhöhen. AS01_B enthält 50 µg phosphoryliertes Lipid A, einen Agonisten am Toll-like-Rezeptor TLR4, sowie 50 µg des Pflanzenextrakts QS21 aus der Pflanze *Quillaja saponaria* ("Seifenrindenbaum").²

SHINGRIX ist indiziert zur Verhinderung von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen im Alter von

50 Jahren und älter. Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei Dosen mit jeweils 0,5 ml. Nach der ersten Dosis folgt eine zweite Dosis zwei bis sechs Monate später.

Wirksamkeit

In zwei Placebo-kontrollierten Studien mit SHINGRIX wurden gut 15.000 (ZOE-50) bzw. knapp 14.000 (ZOE-70) Teilnehmer im Alter von 50 bzw. 70 Jahren und älter randomisiert und erhielten im Abstand von zwei Monaten zwei Dosen entweder den Impfstoff oder Placebo.^{3,4,5}

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie, die in der modifizierten geimpften Gesamtkohorte (mTVC = „modified Total Vaccinated Cohort“) ermittelt wurden, belegen die hohe Effektivität der Impfung. SHINGRIX senkte die Häufigkeit eines Zosters im Vergleich zu Placebo signifikant sowohl bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (6 Fälle gegenüber 210 Fällen in ZOE-50) als auch bei Studienteilnehmern im Alter von 70

Jahren und älter (25 Fälle gegenüber 284 Fällen in der gepoolten Analyse von ZOE-50 und ZOE-70).

Auch die Häufigkeit einer postherpetischen Neuralgie war im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert: kein Fall gegenüber 18 Fällen in der Studie ZOE-50 und vier Fälle gegenüber 36 Fällen in der gepoolten Analyse von ZOE-50 und ZOE-70. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei vier Jahren. Im vierten Jahr nach der Impfung war die Wirksamkeit gegen Herpes zoster bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter 93,1% und bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter 87,9%. Die Schutzdauer über vier Jahre hinaus wird derzeit untersucht. Immunogenitätsdaten liegen für einen Zeitraum von neun Jahren vor und belegen eine anhaltende Immunantwort.

Verträglichkeit

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle bei zwei von drei Patienten; systemische Reaktionen, wie Myalgien, Müdigkeit und Kopfschmerzen traten bei etwa jedem dritten Patienten auf. Insgesamt wurden die Nebenwirkungen bei 11,9% der Teilnehmer als Grad 3-Reaktionen eingestuft, dazu gehören heftige Schmerzen, die den Tagesablauf beeinträchtigen können. Die meisten dieser Reaktionen hielten etwa zwei bis drei Tage an.⁴ Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bei Studienteilnehmern im Alter von 50 bis 69 Jahren höher als bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter, insbesondere hinsichtlich systemischer Nebenwirkungen.

ZUSAMMENFASSUNG: Unter dem Handelsnamen SHINGRIX wird seit einigen Monaten eine Subunit-Vakzine zur Prophylaxe des Herpes zoster angeboten. Sie enthält das rekombinante Antigen E, ein wesentliches Glykoprotein des Virus und ein speziell entwickeltes Adjuvans. In zwei umfangreichen Placebo-kontrollierten klinischen Studien konnte die Wirksamkeit des Impfstoffes nachgewiesen werden. Sie liegt bei über 90% und zwar in allen Altersgruppen von 50-bis zu über 80-jährigen Patienten. Nach der Injektion kam es häufig zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Schwellung, Rötung und Schmerzen charakterisiert waren. Bei etwa 4% der Geimpften kam es zu heftigen Schmerzen. Darüber hinaus kann es für etwa zwei Tage zu systemischen Reaktionen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen

und Muskelschmerzen kommen. Im Vergleich zu der bisher verfügbaren Lebendvakzine (ZOSTAVAX) hielt der Impfschutz länger an.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de, Rubrik Antiinfektiva/Neueinführungen).

Pharmakokinetik

Elimination von β -Laktamantibiotika bei Sepsis

Patienten mit Sepsis weisen häufig ein vergrößertes Herzzeitvolumen sowie eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate auf, die zu einer beschleunigten Elimination von β -Laktamantibiotika führt. Eine erhöhte renale Clearance wird ab einer Kreatinin-Clearance von >130 ml/min/1,73 m² definiert. In die Berechnung gehen meist die Werte aus einem 8 h- oder 24 h-Sammelurin ein. Bei einer Verabreichung von Standarddosierungen resultieren bei diesen Patienten zu niedrige Blutkonzentrationen, das Risiko für ein Versagen der Antibiotikatherapie nimmt zu (siehe Heft 6, 2013 dieser Zeitschrift, www.infektio.de, Archiv). Können die notwendigen Dosierungen auf der Basis der Kreatinin-Clearance mit ausreichender Zuverlässigkeit berechnet werden? Oder müssen die Spiegel individuell bestimmt werden? Bisher liegen dazu nur Studien an relativ kleinen Kollektiven vor und die meisten Daten betrafen die Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u.a.). Darüber hinaus wurde überwiegend die Cockcroft-Gault-Formel angewandt, um die Clearance zu berechnen, obwohl dieses Verfahren bei kritisch Kranken unzuverlässige Werte liefert.

Autoren aus Belgien und Australien veröffentlichten eine umfassende retrospektive Untersuchung an mehr als 200 Patienten, bei denen Blutspiegel von Meropenem (Generika), Piperacillin (Generika) und anderen β -Laktamantibiotika zu Beginn der Infusion und zwei Stunden danach bestimmt wurden. Die Patienten waren überwiegend männlich mit einem Lebensalter von 56 Jahren, einem APACHE-II-Score von 19 und einem SOFA-Score von 6 (Medianwerte). Infektionsort war in den meisten Fällen der Respirationstrakt, häufigste Erreger waren *Enterobacteriaceae* (43%) und *P. aeruginosa* (13%). Mithilfe des 24-h-Sammelurins wurde eine erhöhte Kreati-

nin-Clearance festgestellt, der Medianwert aller Studienteilnehmer betrug 178 ml/min. Bei der Mehrheit der Patienten wurden Spiegel gemessen, die für die Behandlung einer *P. aeruginosa*-Infektion unzureichend waren. Die Untersucher konnten keine einfachen, zuverlässigen Regeln zur Anpassung der Antibiotikadosierung auf der Basis der Kreatinin-Clearance ableiten. Sie empfehlen daher, Spiegelbestimmungen durchzuführen (*therapeutic drug monitoring*) und auf dieser TDM-Basis die Dosierungen individuell anzupassen. Andere Studien konnten zeigen, dass Tagesdosierungen bis zu 8,0 oder 12,0 g Meropenem notwendig sein können, um eine Infektion bei kritisch Kranken erfolgreich zu behandeln.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Höhe der notwendigen Dosierung von β -Laktamantibiotika bei kritisch kranken Patienten lässt sich auf der Grundlage der gemessenen Kreatinin-Clearance nicht mit der notwendigen Zuverlässigkeit vorhersagen. Ein therapeutisches *drug monitoring* wird empfohlen, um die optimalen Dosierungen zu ermitteln.

Jacobs A et al.
Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e02534-17

Pharmakokinetik von β -Laktamantibiotika bei Mukoviszidose-Patienten

Die Betreuung und Therapie von Mukoviszidose-Patienten hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich verändert. Die Lebenserwartung ist heute wesentlich länger, der Schweregrad der Erkrankung in der Regel weniger ausgeprägt. Pulmonale Infektionen sind bei Mukoviszidose-Patienten häufig, meist ist *Pseudomonas aeruginosa* der Verursacher. Die notwendigen Antibiotika sollten optimal dosiert werden, um möglichst eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zu gewährleisten. In den 1980er Jahren wurde erstmals auf Besonderheiten im pharmakokinetischen Verhalten von β -Laktamantibiotika bei Mukoviszidose-Patienten hingewiesen. Im Vergleich zu gesunden Probanden konnten bei den Patienten signifikant höhere Clearance-Werte und Verteilungsvolumina berechnet werden. In diese Berechnungen wurde das Gesamtkörpergewicht einbezogen und die kinetischen Variablen damit einer linearen Skalierung unterzogen. Unberücksichtigt blieben die Besonderheiten bei den Patienten, deren Körper einen eher geringen

Anteil von Fettgewebe aufweist. In neueren Studien wurde dies vermehrt einbezogen und mit einer allometrischen Skalierung ergaben sich geringere Unterschiede zwischen den untersuchten Patienten und gesunden Personen. In einer Übersichtsarbeit wurden insgesamt 16 Studien zu der Thematik analysiert, in 12 dieser Veröffentlichungen wird die Kinetik eines β -Laktamantibiotikums bei Gesunden und bei Mukoviszidose-Patienten beschrieben. Es zeigte sich, dass die Kinetik bei Patienten durchaus ähnlich wie bei Probanden ist, wenn bei den Berechnungen die Größe und Zusammensetzung des Körpers berücksichtigt und zusätzlich eine veränderte Proteinbindung einbezogen wird. Vor allem bei β -Laktamantibiotika mit hoher Proteinbindung wurde eine geringere Bindungsrate festgestellt. Eine um etwa 13% höhere Dosierung erscheint aus pharmakokinetischer Sicht notwendig. Alternativ kann das Dosierungsintervall reduziert oder die Infusionsdauer verlängert werden, um nicht-gebundene Konzentrationen für eine ausreichende Zeitdauer oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers zu gewährleisten. Die optimale Dosierung bei chronischen, schweren Infektionen durch *P. aeruginosa* sollte in weiteren Studien ermittelt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Seit vier Jahrzehnten werden Besonderheiten der Pharmakokinetik von β -Laktamantibiotika bei Mukoviszidose-Patienten beschrieben. Eine aktuelle Auswertung alter und neuer Studien zeigte, dass eine Berechnung der pharmakokinetischen Variablen unter Berücksichtigung der fettfreien Körpermasse anstatt des Gesamtkörpergewichts bei dieser Patientengruppe schließlich zu geeigneten Dosierungen führt. Hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit schweren, chronischen Infektionen liegen zu wenigen Informationen vor.

Bulitta JB et al
Clin Pharmacokin 2018 (ahead of print)

Mittel der Wahl

Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem bei Infektionen durch ESBL-produzierende Enterobacteriaceae?

Enterobacteriaceae, die β -Laktamasen mit einem breiten Spektrum produzierenden (ESBL), sind weltweit gefürchte-

te Infektionserreger. Da Penicilline und Cephalosporine, wie Ceftriaxon (Generika), durch diese β -Laktamasen hydrolysiert werden, kommen immer häufiger Carbapeneme zum Einsatz. Allerdings werden zunehmend Bakterienstämme isoliert, die in der Lage sind, Carbapenemasen zu bilden und damit auch diese Gruppe von Antibiotika zu zerstören. Da Inhibitoren, wie Tazobactam, die ESBL-Enzyme ausschalten können, findet auch Piperacillin-Tazobactam (Generika) Anwendung bei entsprechenden Infektionen. Wie ist die therapeutische Wirksamkeit der Penicillin-Kombination im direkten Vergleich mit Meropenem (Generika), dem am häufigsten eingesetzten Carbapenem? Die bisher verfügbaren Informationen aus entsprechenden Studien sind widersprüchlich. Daher wurde eine Vergleichsstudie konzipiert, in der die „Nichtunterlegenheit“ der Penicillinkombination gegenüber Meropenem nachgewiesen werden sollte.

Insgesamt beteiligten sich 26 Krankenhäuser aus neun Ländern in Australien, Europa, Kanada und Südafrika an dieser Untersuchung mit fast 400 Patienten, bei denen entweder *E. coli* oder *Klebsiella* aus dem Blut isoliert worden waren. Überwiegend ging die Sepsis vom Urogenitaltrakt aus, wobei gewisse Unterschiede beim Anteil der Harnwegsinfektionen in den beiden Gruppen bestanden (Pip-Taz: 54,8%; Mero: 67%). Am zweithäufigsten waren intraabdominelle Infektionen (18,1% und 14,7%). Die Patienten erhielten entweder Piperacillin-Tazobactam (n=188) in einer Dosierung von 4 x tgl. 4,5 g oder 3 x tgl. 1,0 g Meropenem (n=191) für mindestens vier, maximal 14 Tage. Der APACHE-II-Score lag im Mittel bei 17,9 (Pip-Taz) und 21 (Mero). Insgesamt verstarben innerhalb von 30 Tagen weniger Patienten als erwartet (7,9%). Ein deutlicher Unterschied bestand zwischen den beiden Gruppen: 12,3% in der Piperacillin-Tazobactam-Gruppe und 3,7% in der Meropenem-Gruppe. Damit konnte die „Nichtunterlegenheit“ nicht nachgewiesen werden. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit war ein Vorteil für Meropenem zu erkennen: schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 2,7% (Pip-Taz) bzw. 1,6% (Mero) der Patienten auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Studie keinen Aufschluss gibt über die Wirksamkeit von Pip-Taz bei Patienten mit Harnwegsinfektionen ohne Sepsis. Ebenso ist unklar, ob andere Kombinationen aus β -Laktamantibiotika plus β -Laktamase-Inhibitoren, wie Ceftolozan-Tazobactam (ZERBAXA) oder

Ceftazidim-Avibactam (ZAVICEFTA), bessere Optionen sind als Piperacillin-Tazobactam.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser internationalen Studie bei Patienten mit septischen Infektionen durch ESBL-bildende, Ceftriaxon-resistente *E. coli* und *Klebsiella spp.* sprechen gegen den Einsatz von Piperacillin-Tazobactam (Generika). Die 30-Tage-Sterblichkeit war bei den mit Meropenem (Generika) behandelten Patienten deutlich geringer.

Harris PNA et al.
JAMA 2018; 320: 984-994

Hayden MK, Won SY
JAMA 2018; 320: 979-981

Akute Harnwegsinfektion: Phytopharmakon oder Antibiotikum?

Eine Mischung aus jeweils 18 mg Pulver der Pflanzen Tausendgüldenkrout, Liebstöckelwurzel und Rosmarin ist unter dem Handelsnamen CANEPHRON seit Jahrzehnten im Handel. Es wird traditionell angewendet zur „unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege“ – so kann man es der Fachinfo entnehmen. Können Phytopharmaka als Alternative zu Antibiotika bei akuten Harnwegsinfektionen angewandt werden? Vor dem Hintergrund der Resistenzentwicklung von *E. coli* gegen die gängigen Antibiotika sind Alternativen von großem Interesse. In mehreren Studien wurden zum Beispiel in den vergangenen Jahren die Möglichkeiten einer Behandlung der akuten Zystitis mit antiphlogistisch-analgetischen Wirkstoffen, wie Ibuprofen oder Diclofenac, untersucht (vgl. Heft 3, 2016 dieser Zeitschrift, www.infektio.de, Archiv). Die antiinflammatorisch wirksamen Substanzen waren weniger wirksam als die antibakteriellen Wirkstoffe: die Therapie war nur bei etwa 40% bis 50% der Studienteilnehmer erfolgreich. Bei 2% bis 5% der Patientinnen entwickelte sich während der Behandlung jedoch eine Pyelonephritis, die in den antibiotisch behandelten Gruppen nicht auftrat.

In einer aktuell publizierten Doppelblindstudie wurde die siebentägige Therapie mit 3 x täglich 2 CANEPHRON-Filmtabletten verglichen mit der Einmalgabe des Antibiotikums Fosfomycin (INFECTO-

FOS u.a.). Insgesamt nahmen rund 600 Frauen mit den typischen Symptomen einer unkomplizierten Zystitis an der Studie teil, bei Dreiviertel der Patientinnen wurde die Infektion mikrobiologisch gesichert. Als primärer Endpunkt war die Notwendigkeit der Einnahme eines zusätzlichen Antibiotikums innerhalb von 40 Tagen definiert. Dies war bei 10,2% (Fosfomycin) bzw. 16,5% (Phytotherapie) der Frauen erforderlich. In beiden Gruppen zeigte sich ein ähnlicher Rückgang der Symptome innerhalb einer Woche. Diarrhöen und andere gastrointestinale Störungen waren häufiger in der Fosfomycin-Gruppe (gesamt: 6,6% vs. 4%). Andererseits kam es seltener zu einer Pyelonephritis bei den Frauen in der Antibiotikagruppe (ein bzw. fünf Fälle). Bei drei der fünf Frauen in der Phytopharmakogruppe wurde die Pyelonephritis bereits am Tag des Studienbeginns oder am folgenden Tag diagnostiziert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit den Symptomen einer Zystitis eine Therapie mit dem pflanzlichen Präparat CANEPHRON erfolgreich sein kann. Im direkten Vergleich zu einer Behandlung mit Fosfomycin (INFECTOFOS u.a.) ergab sich ein ähnlich rascher Rückgang der Symptomatik. Die zusätzliche Gabe eines Antibiotikums war bei 16,5% der Frauen notwendig, in der Vergleichsgruppe war dies bei 10,2% der Fall. Die Therapie mit dem pflanzlichen Präparat könnte dazu beitragen, den häufigen Einsatz von Antibiotika bei dieser Indikation zu reduzieren. Beachtet werden muss, dass eine Pyelonephritis bei der nicht-antibiotischen Therapie häufiger auftreten kann.

Wagenlehner FM et al.
Urol Int 2018, 101: 327-336

Metronidazol bei Trichomoniasis: Einmalbehandlung oder mehrtägige Therapie?

In Deutschland ist die Trichomoniasis zwar eher selten, weltweit jedoch eine häufige, sexuell übertragbare Erkrankung. *T. vaginalis* kann eine Vaginitis, Cervicitis, Urethritis und Endometritis verursachen, beim Mann verläuft die Infektion meist ohne wesentliche Symptome. Mittel der Wahl zur Behandlung der Infektion sind Nitroimidazole, wie Metronidazol (Generika) oder Tinidazol (in Deutschland nicht im Handel). Von

der WHO und anderen Institutionen wird eine Einmalbehandlung mit 2,0 g Metronidazol oder eine 7-tägige Therapie mit zweimal täglicher Einnahme von 0,5 g des Wirkstoffes empfohlen. Da es aus einigen Studien Hinweise darauf gibt, dass die Einmaltherapie unterlegen sein könnte, wurde in den USA eine prospektive Vergleichsstudie beider Regime durchgeführt. Vier Wochen nach Beginn wurde der Erfolg der Therapie beurteilt. Gut 600 Frauen wurden im Rahmen dieser Studie behandelt. Bei der abschließenden Kontrolle wurde bei 11% (sieben Tage) bzw. 19% (Einmaltherapie) der Teilnehmerinnen der Erreger nachgewiesen. Der Unterschied war statistisch signifikant. Jede dritte Frau berichtete über unerwünschte Wirkungen. Am häufigsten war in beiden Gruppen Übelkeit, zum Erbrechen kam es bei 2% (Einmaltherapie) bzw. 5% (sieben Tage) der Patientinnen. Darüber hinaus traten ZNS-Symptome, wie Kopfschmerzen oder Schwindel, auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die 7-tägige Behandlung mit Metronidazol (Generika) ist für Frauen mit Trichomoniasis eine bessere, therapeutisch überlegene Option als die Einmaltherapie. Die Empfehlungen sollten entsprechend angepasst werden.

Kissinger P et al.
Lancet Inf Dis 2018; 18:1251-1259

Antibiotic Stewardship

Unkomplizierte Divertikulitis: Antibiotika sinnvoll?

Vier Prozent der Patienten mit einer chronischen Kolon-Divertikulose entwickeln eine akute Divertikulitis; diese Diagnose gehört zu den zehn häufigsten Erkrankungen im Abdomen sowohl bei niedergelassenen Ärzten als auch in den Notaufnahmen. Kontrovers wird diskutiert, ob bei der unkomplizierten akuten Divertikulitis eine antibiotische Therapie neben symptomatischen Maßnahmen unbedingt erforderlich ist. In einer multizentrischen prospektiven, randomisierten Studie in 22 Krankenhäusern in den Niederlanden in den Jahren 2010 bis 2012 (DIABOLO-Studie) wurde versucht, diese Fragestellung zu beantworten. Insgesamt 528 Patienten mit einer computertomographisch gesicherten akuten Divertikulitis als erste Manifestation wurden entweder mit Antibiotika behandelt oder ausschließlich einer beobachtenden und symptomatischen Behandlung zugeführt. Die antibiotische

Therapie bestand aus der Gabe von Co-Amoxiclav (Generika) über insgesamt zehn Tage, davon in den ersten 48 Stunden als intravenöse Infusion.

Insgesamt 227 Patienten konnten in der Beobachtungs-Gruppe und 241 Patienten in der antibiotisch behandelten Gruppe abschließend beurteilt werden. Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate und die drei wesentlichen Endpunkte waren ein Divertikulitis-Rezidiv, das Auftreten einer komplizierten Divertikulitis und eine notwendige Sigmoid-Resektion. Die Ergebnisse nach zwei Jahren erbrachten keine Unterschiede bezüglich des Rezidivs einer akuten Divertikulitis mit 15,4% in der Beobachtungsgruppe und 14,9% in der Vergleichsgruppe. Auch bei Betrachtung nur der Erkrankungsfälle mit einer computertomographischen Sicherung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen 11% in der Beobachtungsgruppe im Vergleich zu 7,9% in der Therapiegruppe. Bezüglich der Manifestation von einer oder mehr Episoden einer komplizierten Divertikulitis bestanden ebenfalls keine Unterschiede (4,8% vs. 3,3%). Hinsichtlich der Anzahl einer notwendigen Sigmoid-Resektion zeigte sich eine deutliche Tendenz mit 9% in der Beobachtungsgruppe versus 5% in der Vergleichsgruppe, was jedoch statistisch nicht signifikant war. Dieser Trend könnte erklärt werden durch die höhere Anzahl von elektiven sigmoidalen Resektionen in der Beobachtungsgruppe (7,7% vs. 4,2% in der Antibiotikagruppe). Die Anzahl der akuten Sigmoid-Resektionen war allerdings vergleichbar mit 1,3% in der Beobachtungsgruppe und 0,8% in der Vergleichsgruppe. Alle drei akuten Sigmoid-Resektionen in der Beobachtungsgruppe waren erfolgt wegen einer perforierten Divertikulitis. Risikofaktoren für die Entwicklung einer komplizierten oder auch rezidivierenden Divertikulitis wurden in beiden Gruppen mittels multivariater logistischer Regression berechnet, wobei sich als unabhängige Risikofaktoren in beiden Gruppen ein Lebensalter unter 50 Jahren und ein sehr stark erhöhter Schmerzscore in der akuten Phase herausstellten. Weitere wichtige Aspekte dieser Studie waren, dass 8,3% der Patienten mit einer antibiotischen Behandlung antibiotika-induzierte Unverträglichkeitsreaktionen entwickelten und dass Patienten in der Beobachtungsgruppe einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven randomisierten Divertiku-

litis-Studie mit insgesamt 468 Patienten konnte in den Niederlanden gezeigt werden, dass bei der akuten unkomplizierten Divertikulitis eine antibiotische Therapie nicht unbedingt notwendig ist. Hinsichtlich der drei wichtigen Endpunkte dieser Studie (komplizierte Divertikulitis, Divertikulitis-Rezidiv, Sigmoid-Resektion) konnte nach einer zweijährigen Beobachtungszeit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Patienten mit einem Lebensalter unter 50 Jahren und einer erheblichen Schmerzsymptomatik bei der Erstmanifestation der Divertikulitis waren in beiden Gruppen mehr disponiert, ein Rezidiv und/oder eine komplizierte Divertikulitis zu entwickeln.

Van Dijk ST et. al.
Am J Gastroenterol 2018; 113:1045-1052

Aspirationspneumonitis: Antibiotika notwendig?

Die Aspirationspneumonitis stellt eine akute Schädigung des Lungenparenchyms und der Atemwege dar durch Inhalation von Mageninhalt. Zumeist kommt es innerhalb von 48 Stunden zu einer deutlichen Rückbildung der Symptome, jedoch entwickeln etwa 25% der betroffenen Patienten zwei bis sieben Tage nach der Aspiration eine bakterielle Superinfektion. Aus diesem Grund wird sehr häufig eine prophylaktische Antibiotikagabe eingeleitet, deren Wirksamkeit im Vergleich zu einer symptomatisch orientierten Therapie umstritten ist. Im Zeitalter der zunehmenden antibiotischen Resistenzen ist es sicherlich sinnvoll, eine derartige antibiotische Prophylaxe zu hinterfragen.

In einer retrospektiven Kohorten-Studie wurden in Toronto im Zeitraum von 2010 bis 2016 insgesamt 1483 Patienten mit der Diagnose einer Aspiration beurteilt, wie weit sie den diagnostischen Kriterien einer Aspirations-Pneumonitis mit eindeutigen klinischen Befunden und Symptomen einschließlich eines pulmonalen Infiltrates entsprachen. Letztlich konnten 200 Patienten mit diesen diagnostischen Kriterien identifiziert werden, von denen 76 eine prophylaktische antibiotische Behandlung erhalten hatten und 124 nur eine symptomatische Therapie. Das Lebensalter der beiden Gruppen betrug 83 bzw. 81 Jahre (Mediane). Die führenden prophylaktischen Antibiotika umfassten Ceftriaxon (46%), Piperacillin/Tazobactam (26%) sowie

Moxifloxacin oder Levofloxacin (9%). Die klinischen Basiskriterien zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich nicht, allerdings wurden in der Prophylaxe-Gruppe deutlich mehr Frauen behandelt im Vergleich zur symptomatischen Therapie-Gruppe (51% versus 35%). Der primäre Endpunkt des Vergleiches war die Letalität bis zum Tag 30, der sich nicht unterschied und in beiden Gruppen jeweils 25% der Patienten betraf. Auch eine Zustandsverschlechterung mit Verlegung auf die intensivmedizinische Station war mit 5% versus 6% ebenfalls nicht unterschiedlich. Die Anzahl der Tage ohne eine Antibiotikatherapie im Zeitraum zwischen Tag 3 und Tag 14 war mit 7,5 Tagen in der symptomatischen Therapie-Gruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (10,9 Tage). Auch eine Eskalation der antibiotischen Therapie war signifikant häufiger in der Prophylaxe-Gruppe mit 8% versus 1% in der Vergleichsgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Antibiotikaphylaxe bei Patienten mit einer akuten Aspirationspneumonitis ist hinsichtlich der Letalität und schwerwiegender Komplikationen einer konservativen symptomatischen Behandlung nicht überlegen. Allerdings sollte bei der Interpretation der vorgelegten Daten berücksichtigt werden, dass nur nicht-beatmete Patienten in die Studienanalyse aufgenommen wurden. Eine prospektive randomisierte Studie sollte die hier vorgelegten retrospektiven Daten möglichst bestätigen.

Dragan V et. al.
Clin Infect Dis 2018; 67: 513-518

Bakterielle Endokarditis: Frühe orale ambulante Therapie möglich?

Patienten mit einer infektiösen bakteriellen Endokarditis des linken Herzens werden üblicherweise im Krankenhaus intravenös über vier bis sechs Wochen antibiotisch behandelt. Dies entspricht den Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften. Dieser lange Krankenhausaufenthalt zusammen mit der kontinuierlichen intravenösen Behandlung ist häufig mit Komplikationen verbunden (Katheterinfektionen, lokale oder/und systemische Infektionen, Blutungen sowie venöse Thrombosen). Es existieren bisher nur wenige Studien zur oralen antibiotischen Therapie der Endokarditis des rechten Herzens, Studien zur oralen Behandlung einer Linksherzendokarditis

fehlen bisher. In der vorliegenden randomisierten, nicht verblindeten, Nicht-Unterlegenheitsstudie in dänischen kardiologischen Zentren (POET) wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob bei stabilen Patienten mit einer bakteriellen Linksherzendokarditis ein frühzeitiger Wechsel von der intravenösen zur oralen Therapie möglich ist. Vom Juli 2011 bis zum August 2017 wurden von insgesamt 1954 Patienten mit einer Endokarditis letztlich 400 Patienten (20%) mit einer gesicherten Endokarditis (in 54% Befall der Aortenklappe, in 35% Befall der Mitralklappe und in 11% Befall beider Klappen) in die Studie aufgenommen. 199 Patienten erhielten eine kontinuierliche intravenöse Behandlung bis zum Therapieende, bei 201 Patienten wurde ab dem zehnten Tag auf eine orale Behandlung gewechselt. 77% der Patienten waren Männer und das mittlere Lebensalter betrug 67 Jahre; 152 der 400 eingeschlossenen Patienten (38%) erhielten vor Beginn der antibiotischen Therapie eine prothetische Klappe. Unter den Erregern dominierten Streptokokken mit fast 50%, gefolgt von *Enterococcus faecalis* in 24%, *Staphylococcus aureus* in 22% und Koagulase-negative Staphylokokken in 5% bzw. 6,5%. Die minimalen Hemmkonzentrationen der Erreger gegenüber zahlreichen Antibiotika wurden bestimmt. Die orale Antibiotikabehandlung bestand grundsätzlich aus zwei Substanzen aus unterschiedlichen Antibiotikaklassen, um synergistische Effekte zu ermöglichen. Jeder Patient in der Gruppe mit oraler Verabreichung erhielt am Tag 1 ein pharmakokinetisches Profil, was am fünften Tag wiederholt wurde, um optimale bakterizide Serumkonzentrationen zu gewährleisten. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus Gesamtleblichkeit, ungeplanten kardiochirurgischen Eingriffen, embolischen Ereignissen und Rezidiv einer Bakteriämie mit dem ursprünglich nachgewiesenen Erreger im Zeitraum von sechs Monaten nach Beendigung der antibiotischen Therapie. Alle Patienten wurden eine Woche nach Entlassung sowie ein, drei und sechs Monate nach Abschluss der Behandlung in der jeweiligen Krankenhausambulanz untersucht.

Die Ergebnisse ergaben eine mediane Behandlungszeit von 19 Tagen in der intravenös behandelten Patientengruppe versus 17 Tage in der oral behandelten Vergleichsgruppe. In der letzteren Gruppe konnten 160 Patienten (80%) überwiegend ambulant behandelt werden. In der insgesamt sechs Monate umfassenden Beobachtungszeit wurden sämt-

liche Patienten der Studie erfasst. Bei etwa 10% der Patienten kam es zur Manifestation einer der Komponenten des kombinierten Endpunktes, davon 24 Patienten (12,1%) in der intravenös behandelten Gruppe und 18 Patienten (9%) in der Vergleichsgruppe. Unverträglichkeitsreaktionen wurden von 12 Patienten (6%) in der intravenös behandelten Gruppe und von 10 Patienten (5%) in der Vergleichsgruppe berichtet. Am häufigsten waren allergische Reaktionen, gefolgt von Knochenmarksschädigungen (27%) und gastrointestinalen Nebenwirkungen (14%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit einer bakteriellen Linksherz-Endokarditis, die auf eine zehntägige intravenöse Anfangstherapie mit wirksamen bakteriziden Antibiotika gut ansprechen, kann offensichtlich erfolgreich auf eine gezielte orale Behandlung mit zwei wirksamen Antibiotika aus unterschiedlichen Substanzklassen gewechselt werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings eine stabile klinische Situation, ein optimaler Rückgang der Infektionsbefunde sowie eine normale gastrointestinale Funktion.

Iversen K et al.
N Engl J Med 2018; 379 (ahead of print)

Extensiv resistente Typhus-Salmonellen in Pakistan

Salmonella typhi verursacht jährlich in Süd- und Südost-Asien bei 12 bis 22 Millionen Menschen eine invasive Infektion. In Pakistan ist es zu einem epidemischen Ausbruch von Erkrankungen durch extensiv resistente Typhus-Salmonellen seit November 2016 gekommen, der inzwischen die Hauptstadt Karatschi mit mehr als 14 Millionen Einwohnern erreicht hat. Mehr als 1000 Erkrankungen sind mittels Blutkulturen bestätigt worden. Diese Keime haben eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol, Ampicillin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Fluorchinolonen und Drittgenerationscephalosporinen. Die isolierten Erreger verfügen über eine chromosomal integrierte antimikrobielle Resistenzkassette, die verantwortlich ist für die Resistenz gegenüber Chloramphenicol, Ampicillin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol; zusätzlich haben sie auch noch ein Plasmid (IncY), das die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Ceftriaxon verursacht. Inzwischen sind ein Patient in Großbritannien und zwei Patienten in den USA nach Rückkehr aus Pakistan an einer derartigen Infekti-

on erkrankt. Die Salmonellen aus dieser Epidemie sind nur noch empfindlich gegenüber Carbapenemen und Azithromycin. Die WHO hat aufgrund dieser Befunde eine vermehrte Anstrengung zur Entwicklung von wirksamen Impfstoffen gegen Salmonellen-Infektionen gefordert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Von jedem Rückkehrer aus Asien mit enteritischen Symptomen sollte eine genaue Reiseanamnese erhoben werden und gegebenenfalls eine sofortige mikrobiologische Stuhluntersuchung folgen.

Andrew J R et al.
N Engl J Med 2018; 379: 1493-1495

Information an die Abonnenten der Zeitschrift für Infektionstherapie:

Sehr geehrte Abonnenten,

im Jahr 2019 wird die Zeitschrift für Infektionstherapie (früher Zeitschrift für Chemotherapie) im 40. Jahrgang erscheinen. Das Redaktionsteam und der Verlag sind stolz auf dieses Jubiläum; allerdings haben sich die wirtschaftlichen Bedingungen für eine eigenständige Weiterführung dieser Zeitschrift erheblich verschlechtert. Um die Existenz der Zeitschrift weiter zu gewährleisten, wird der seit langem im Infektiologie- und Hygiene-Bereich tätige mhp-Verlag in Wiesbaden die Zeitschrift mit dem kompletten Redaktionsteam ab Januar 2019 übernehmen. Sie können auch in Zukunft davon ausgehen, dass Sie von uns weiterhin unabhängige, qualitätsvolle und rationale Informationen zur Therapie und Prävention von Infektionen erhalten werden.

Prof. H. Lode, Prof. R. Stahlmann und das Redaktionsteam

Impressum

Zeitschrift für Infektionstherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau Friederike Fenske (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Infektionstherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise für Einzelpersonen 39,- Euro, für Studenten und Pensionäre 29,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 72,- Euro. Kündigung des Abonnements zum Jahresende mit einer Frist von drei Monaten.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Infektionstherapie (H. Lode),

Berlin. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf nicht, auch nicht auszugsweise, ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.



www.infektio.de