

Update Infektiologie

Von Antibiotikaresistenzen bis Zytomegalievirus

Seit Langem wird, beispielsweise bei Infekten der oberen Atemwege, zu einem restriktiveren Antibiotikaeinsatz geraten, um die Entwicklung von Resistenzen zu bremsen. Doch was bedeutet diese Strategie für das Komplikationsrisiko bei diesen Infektionen? Über Antworten auf diese und andere aktuelle Fragen in der Infektiologie informierte Prof. Dr. med. Reinhard Berner an der DGKJ-Tagung in Leipzig.

Ganz oben auf der WHO-Rangliste dringend benötigter neuer Antibiotika stehen wirksame Substanzen gegen multiresistente Tuberkulosebakterien (1). Auf Platz 2 folgen in der Kategorie «kritisch» unter anderem Enterobakterien, zum Beispiel E. coli, Enterobacter oder Klebsiellen, die resistent gegen Carbapeneme und Cephalosporine der dritten Generation sind. Für die WHO etwas weniger dringlich, klinisch jedoch hoch relevant sind penicillinresistente Streptococcus pneumoniae sowie ampicillinresistente Haemophilus-Stämme.

Das Problem: «Es gibt keine neuen Wirkstoffklassen, und die wird es auch nicht geben», so Prof. Dr. med. Reinhard Berner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden. Auch die Strategie, altbekannte Substanzen mit anderen Indikationen auf ihre Potenz zur Mikrobenabwehr zu testen (drug repurposing) werde das Problem nicht lösen. Als Beispiel zitierte Berner aus einer Studie, in der über tausend von der FDA zugelassene Substanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen carbapenemresistente Enterobakterien untersucht wurden (2). In der Tat fanden sich darunter drei Substanzen mit entsprechender Wirksamkeit in vitro, und am besten funktionierte es mit dem HIV-Medikament Zivovudin in Kombination mit Tigecyclin. «Das ist zwar interessant, spielt für uns aber keine Rolle, denn wir würden Zivovudin nicht zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einsetzen, schon allein wegen der Toxizität», stuft Berner die Praxisrelevanz dieser neuen Erkenntnisse ein. Insofern bleibt letztlich nichts anderes übrig als Antibiotika nur gezielt einzusetzen, um weitere Resistenzentwicklungen zu bremsen. Doch gefährdet man Patienten nicht auch, wenn man ihnen Antibiotika zu restriktiv vorenthält?

Die Autoren einer schwedischen Studie gingen der Frage nach, ob es Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege und/oder akuter Otitis media (AOM) schadet, wenn man bei der Behandlung auf Antibiotika verzichtet (3). Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie in der Region Stockholm von 2006 bis 2015.

In diesem Zeitraum sank der Antibiotikaeinsatz bei solchen Infektionen insgesamt um 22 Prozent, vor allem bei der Sinusitis (von 86% auf 71%) und in der Patientengruppe mit akuten Infektionen der oberen Atemwege (von 36% auf 18%), während sich bei Tonsillitis (73%) und AOM (von 88% auf 81%) praktisch nichts änderte. Komplikationen waren ohne Antibiotikabehandlung insgesamt nicht häufiger als mit Antibiotika. Auch als die Studienautoren die Komplikationsraten bei AOM mit oder ohne Antibiotikabehandlung auswerteten, fand sich kein wesentlicher Unterschied. So kam es beispielsweise bei 5- bis 14-jährigen Kindern mit AOM ohne Antibiotika bei 3 von 21 294 Patienten zu einer Mastoiditis (1,41/10 000) und bei 13 von 88 741 mit Antibiotika (1,46/10 000). Bakterielle Komplikationen nach oberen Atemwegsinfektionen sind demnach eher seltene Ereignisse. Epidemiologische Studien wie diese können zwar keine Kausalitäten nachweisen, aber es scheint, dass der protektive Effekt einer (präemptiven) Antibiotikatherapie tatsächlich marginal und die Number Needed to Treat (NNT) extrem hoch ist: «Sie müssen 16 000 Kinder mit Otitis media mit Antibiotika behandeln, um theoretisch einen Fall von Mastoiditis zu verhindern», sagte Berner.

Was bringt die Pneumokokkenimpfung?

Invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPD) sind seit der Einführung des PCV7- beziehungsweise PCV13-Impfstoffs deutlich zurückgegangen, auch bei nicht geimpften Bevölkerungsgruppen, was für einen Herdeneffekt der Impfung spricht. So zeigte eine Studie aus England und Wales (4), dass die Inzidenz der IPD 2016/17 in der Gesamtbevölkerung um 37 Prozent geringer war als vor der Impfstoffära: Waren es zuvor 14,79 Fälle pro 100 000 Einwohner, betrug die Rate 2016/17 noch 9,87 Fälle pro 100 000 Einwohner.

Wie zu erwarten, war dieser Rückgang besonders hoch bei denjenigen IPD-Fällen, die von PCV-Typen ausgelöst wurden, welche durch die PCV-Impfstoffe abdeckt wer-



Prof. Reinhard Berner

«Es gibt keine neuen Wirkstoffklassen, und die wird es auch nicht geben.»

den. Der Rückgang betrug 97 Prozent bei IPD durch PCV7-Typen und 64 Prozent bei den weiteren sechs Typen, die in der PCV13-Vakzine enthalten sind. Die Autoren der Studie schätzen, dass in den elf Jahren seit der Einführung der PCV7-Impfung gut 38 000 IPD-Fälle in England und Wales verhindert wurden. «Dies ist ein hoch relevanter, medizinisch und individuell bedeutsamer Effekt der Pneumokokkenimpfung», sagte Berner.

Doch, wie ebenfalls zu erwarten, entfaltet auch der durch die Impfung ausgelöste evolutionäre Druck auf die Pneumokokken seine Wirkung: Mittlerweile sind einige Serotypen, die nicht in der Vakzine enthalten sind, relevanter geworden, insbesondere die Serotypen 12F und 22F. «Die Impfung hat einen unbestreitbaren, segenreichen Effekt, das ist keine Frage», sagte Berner. Ärzte, Behörden und Impfstoffhersteller seien jedoch aufgerufen, das «Replacement» von Serotypen im Auge zu behalten.

Invasive Pneumokokkenkrankungen sind seit Einführung der Impfung zurückgegangen.

Rätselhafte Scharlach-Epidemie

Rätsel geben die seit 2014 in England auftretenden Scharlachepidemien auf (5). Gemeint sei hierbei Scharlach in Sinne einer exanthematischen, hoch fieberhaften Krankheit durch A-Streptokokken und nicht eine milde Form, die sich als Tonsillitis ohne Fieber und ohne Exanthem manifestiere, betonte Berner.

Dank der in England üblichen, umfangreichen Public-Health-Register kann man dort die Entwicklung der Scharlachkrankungen seit Beginn des 20. Jahrhunderts verfolgen. 2014 traten in England plötzlich vermehrt Scharlachfälle auf: Die Inzidenz stieg im Vergleich zum Vorjahr um das Dreifache, von 8,2 Fällen auf 100 000 Einwohner auf 27,2/100 000. In 2015 waren es 30,6/100 000 und 2016 noch etwas mehr (33,2/100 000), womit der höchste Stand an Scharlachkrankungen in England seit 1967 erreicht wurde. Das mediane Erkrankungsalter betrug 4 Jahre, und 186 von 100 000 Kin-

dern unter 10 Jahren waren betroffen. Auch die Rate der Hospitalisierungen wegen Scharlach stieg an, und 1 von 40 Erkrankten musste ins Spital. Die Erkrankungen traten in jedem der genannten Jahre hauptsächlich im März und April auf. Sie waren nicht lokal begrenzt, sondern die 2016 gezählten 620 Fälle waren über ganz England verteilt. Eine gleichzeitige Zunahme invasiver Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A (iGAS) war nicht zu verzeichnen. Auch handelte es sich nicht um einen bestimmten Erregertyp, sondern um verschiedene Streptokokken-A-Typen.

Bisher weiss niemand, wie es zu diesem erneuten Aufblühen von Scharlach kam und wie die Entwicklung weitergehen wird. Man sollte im Zusammenhang mit der Pneumokokkenimpfung aber auch bedenken, dass es Erreger gebe, die sozusagen «die Lücke füllen wollen», die durch das Ausschalten bestimmter Bakterienstämme entstehe, kommentierte Berner das rätselhafte Phänomen. Auch in Deutschland beobachtete man eine Zunahme von Infektionen mit A-Streptokokken.

Zytomegalievirus: Langzeitfolgen konnataler und postnataler Infektionen

Zu Diagnose und Behandlung konnataler Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) wurde im Dezember letzten Jahres ein Konsensus der ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) publiziert (6).

Die meisten konnatalen CMV-Infektionen verlaufen ohnehin asymptomatisch (80 bis 90%), jedoch war bisher kaum etwas über mögliche Langzeitfolgen bezüglich Intelligenz und Lernerfolg von Kindern mit asymptomatischer, konnataler CMV-Infektion bekannt. Neue Erkenntnisse lieferte eine retrospektive Studie im Women's Hospital of Texas, Houston, USA (7). Von gut 32 000 von 1982 und 1992 in diesem Spital geborenen Kindern waren bei Geburt 135 CMV-positiv (0,4%), ein Wert, der in der zu erwartenden Größenordnung liegt.

Von diesen Kindern waren 92 asymptomatisch; ihre weitere Entwicklung bis zum Alter von 18 Jahren wurde weiterverfolgt. Im Alter von 2 Jahren erfolgte ein Hörtest, bei dem sich 11 der Kinder als schwerhörig erwiesen. Im Langzeitverlauf, bis zum Alter von 18 Jahren, zeigte sich kein Unterschied bezüglich Intelligenz, Sprachentwicklung und Lernerfolg zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den nicht schwerhörigen Kindern mit konnataler, asymptomatischer CMV-Infektion. Auch die Kinder mit Innenohrschwerhörigkeit (SNHL) hatten durchschnittliche Werte im Intelligenztest, nur ihr Vokabular war anscheinend etwas geringer. «Kinder mit asymptomatischer, konnataler CMV-Infektion und normalem Hörvermögen scheinen keine Einschränkungen im IQ, Wortschatz und Schulerfolg zu haben, bei Hörstörungen ist eine kleine Einschränkung des Vokabulars zu erwarten», fasste Berner die wesentlichen Resultate dieser Studie zusammen.

Auch bei Frühgeborenen, die postnatal mit CMV infiziert werden, scheint man – zumindest in den ersten sechs Lebensjahren – keine gravierenden neurologischen Langzeitfolgen fürchten zu müssen. In einer Kohortenstudie in den Niederlanden evaluierte man die neurologische Entwicklung von Frühgeborenen (< 32 Schwangerschaftswoche [SSW]), die postnatal (bis Woche 40 postkonzeptionell) mit CMV infiziert wurden (8). Von 356 Frühgeborenen (24 bis 32 SSW) wurden 49 (14%) bis zur postkonzeptionellen 40. SSW mit CMV infiziert. Bis zum Alter von sechs Jahren wurden zu bestimmten Zeitpunkten Testverfahren zur motorischen und neurologischen Entwicklung der Kinder durchgeführt: Keines der postnatal infizierten Frühgeborenen entwickelte eine Innenohrschwerhörigkeit. Im Alter von 16 Monaten schnitten die 49 postnatal infizierten Frühgeborenen im GMDS im Vergleich mit den 307 nicht infizierten besser ab, später zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Renate Bonifer

Quelle: Referat von Prof. Reinhard Berner: «Update Infektiologie». DGKJ-Kongress 12. bis 15. September 2018 in Leipzig.

Konnatale, asymptomatische CMV-Infektionen scheinen keine negativen Langzeitfolgen zu haben.

Literatur:

1. Tacconelli E et al.: Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 318–327.
2. Ng SMS et al.: Repurposing Zidovudine in combination with Tigecycline for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* J 2018; 37: 141–148.
3. Cars T et al.: Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open* 2017;7:e016221.
4. Ladhani SN et al.: Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(4): 441–451.
5. Lamagni T et al.: Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:180–187.
6. Luck SE et al.: Congenital cytomegalovirus: a european expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(12): 1205–1213.
7. Lopez AS et al.: Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2017; 140(5).
8. Gunkel J et al.: Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2018; 141:e20170635