
Inhalt

22. Jahrgang
Heft 3/2006



H. Burgmann

Vorwort

R. Sauer mann ^{1,2}, R. Gattringer ¹, H. Ibel ³, H. Lagler ¹, W. Emminger ⁴, W. Graninger ¹, A. Georgopoulos ¹

* ¹ Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW

² Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abt. für Pharmakokinetik, MUW

³ Pädiatrische Ambulanz, 97440 Werneck, Deutschland

⁴ Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, MUW

*(Korrespondierender Autor: Univ.-Prof. DDr. A. Georgopoulos)

Poststreptokokken-Glomerulonephritis in Kindern ohne ersichtliche Streptokokkenerkrankung – Ein Fallbericht und Diskussion adäquater Gegenmaßnahmen

S. Forsthuber, H. Lagler, R. Gattringer, K. Stich, A. Hirschl, W. Graninger, A. Georgopoulos*, The Austrian Bacterial Surveillance Network
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

*(Korrespondierender Autor: Univ.-Prof. DDr. A. Georgopoulos)

Resistenzsituation und Serotypenverteilung von *Streptococcus pneumoniae* in Österreich

R. Gattringer ¹, M. Greitbauer ², H. Burgmann ¹,

* ¹ Impfberatungsambulanz für immunsupprimierte Patienten, Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW

² Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, MUW

*(Korrespondierender Autor: a. Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann)

Wirksamkeit der 23-valenten Pneumokokken- Polysaccharid-Impfung bei splenektomierten Patienten mit soliden Tumoren

[zurück zur Übersicht](#)

Streptokokken gehören einerseits zur Normalflora des Menschen, andererseits verursachen sie zahlreiche, zum Teil schwer verlaufende Krankheitsbilder wie z.B. Scharlach, Erysipel, die nekrotisierende Fasciitis oder aber das Streptokokken-Toxic-Schock-Syndrom. Zusätzlich können sie eine Reihe von Folgeerkrankungen wie z.B. die Poststreptokokken-Glomerulonephritis oder das rheumatische Fieber verursachen.

In dieser Ausgabe des Antibiotika Monitors wird auf adäquate Maßnahmen zur Vermeidung einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis eingegangen. Als Beispiel dient ein Scharlachausschlag in einem bayrischen Kindergarten, in dessen Folge zwei Kinder, die keine Infektionszeichen aufwiesen, an einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis erkrankten. Anhand der Fälle werden verschiedene Interventionsstrategien diskutiert.

In der zweiten Studie wird die aktuelle Resistenzsituation von Pneumokokken sowie die Abdeckungsrate bezüglich der derzeit in Österreich erhältlichen Vakzine untersucht. Es zeigt sich, dass 60% der Stämme im 7-valenten Impfstoff und 75% im 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff enthalten sind.

Die Effektivität des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes wird in der 3. Publikation bei splenektomierten Patienten mit soliden Tumoren untersucht. Es ist bekannt, dass Patienten nach Splenektomie ein erhöhtes Risiko für ein Overwhelming Postsplenektomieinfektionssyndrom (OPSI) aufweisen. Einer der Haupterreger sind Pneumokokken. Die Studie zeigt, dass eine Impfantwort hervorgerrufen wird, die Evaluierung des Impferfolges bei diesen Risikopatienten enorm wichtig ist.

*a. Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie,
Medizinische Universität Wien*

[zurück zum Inhalt](#)

Poststreptokokken-Glomerulonephritis in Kindertagesstätte erschwerter Streptokokkeninfektion – Ein Fallbericht und Diskussion adäquater Gegenmaßnahmen

R. Saueremann^{1,2}, R. Gattringer¹, H. Ibel³, H. Lagler¹, W. Emminger⁴, W. Graninger¹, A.

Georgopoulos¹

*¹ Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW

² Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abt. für Pharmakokinetik, MUW

³ Pädiatrische Ambulanz, 97440 Werneck, Deutschland

⁴ Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, MUW

*(Korrespondierender Autor: Univ.-Prof. DDr. A. Georgopoulos)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Material und Methoden](#)
 - [Ergebnisse](#)
 - [Diskussion](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter

S. pyogenes, Ausbruch, Kindergarten, Glomerulonephritis, Intervention

Zusammenfassung

Nach einem Scharlachausbruch in einem bayrischen Kindergarten erkrankten zwei Kinder, die keine Infektionszeichen aufwiesen, an einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis. Derartige Fälle sind möglich, weil die Maßnahmen, die bei einem Ausbruch von *Streptococcus pyogenes*-Erkrankungen in der Regel ergriffen werden, die Risiken für akut infizierte, aber asymptomatische Kinder nicht berücksichtigen. Nach der Präsentation dieses Falles werden verschiedene Interventionsstrategien für Kinderbetreuungseinrichtungen diskutiert, die von einem Krankheitsausbruch mit *S. pyogenes* betroffen sind.

Im vorliegenden Bericht war der auslösende *S. pyogenes*-Stamm vom *emm12*-Typ. Pulsfeld-Gelelektrophoreseuntersuchungen von 78 Isolaten deuten auf ein endemisches Auftreten (14%) dieses Stammes (Pulsotyp 1) in Bayern.

Schlussfolgerung: Aufgrund des Risikos von nicht-infektiösen Folgeerkrankungen in akut infizierten, aber asymptomatischen Kindern sollte bei dem Auftreten einer Streptokokkenepidemie in einem Kindergarten rasch eine Screeninguntersuchung oder eine antibiotische Behandlung für alle Personen aus der betroffenen Klasse oder Institution eingeleitet werden. Dabei muss auf die Compliance besonderes Augenmerk gelenkt werden.

Key-words

S. pyogenes, outbreak, kindergarten, glomerulonephritis, intervention

Summary

Two children without clinical symptoms of infection fell ill from post-streptococcal glomerulonephritis after an outbreak of scarlet fever in a Bavarian kindergarten. Such cases occur because the measures routinely applied during outbreaks of *Streptococcus pyogenes* disregard the risks for acutely infected but asymptomatic children. After presentation of the case, different intervention strategies for child care institutions affected by streptococcal outbreaks are compared and discussed.

In the present case, the causative strain of *S. pyogenes* was of the *emm12*-type. Pulsed-field gel electrophoresis of 78 isolates indicated endemic occurrence (14%) of this strain (pulsotype 1) in Bavaria. Conclusion: Due to the risk of poststreptococcal sequelae in acutely infected but asymptomatic children during outbreaks of streptococcal disease in a kindergarten, either screening tests or effective antimicrobial treatment should be instituted rapidly in the entire class or institution. Hereby, the compliance especially of very young individuals should be considered.

Einleitung

Trotz ihrer geringen Mortalität sind durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufene Infektionen wegen des Risikos von postinfektiösen Folgeerkrankungen immer noch von besonderer klinischer Bedeutung [1]. Die Gefahr von rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis (GN), sowie Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für chronische GN bei Erwachsenen, die in ihrer Kindheit eine Poststreptokokken-GN durchgemacht haben [2], unterstreichen die Wichtigkeit adäquater Diagnose und Behandlung von Streptokokkeninfektionen.

Die Pathogenese der Poststreptokokken-GN ist ein vielseitiger Prozess, der von zahlreichen Faktoren sowohl des auslösenden Streptokokkenstammes als auch des menschlichen Wirts abhängt [3, 4]. Insbesondere *S. pyogenes*-Stämme der Serotypen M1, 4, 12 und 25 sind mit GN nach Racheninfektionen assoziiert [3, 5]. Verschiedene Analysen zeigten, dass innerhalb eines Serotyps von *S. pyogenes* genetisch voneinander abweichende Stämme bestehen können [6, 7, 8, 9]. Dies erklärt, warum nicht alle Stämme eines als „nephritogen“ eingestuften Serotyps die Fähigkeit besitzen, eine Poststreptokokken-GN zu induzieren [10].

Als im Rahmen einer Studie die antimikrobielle Resistenz von *S. pyogenes* in Bayern systematisch untersucht wurde [11], wurde ein Scharlachausbruch in einem Kindergarten beobachtet. Hierbei trat nahezu zeitgleich eine GN in zwei Kindern auf, die zuvor keine symptomatische Streptokokkeninfektion durchgemacht hatten. Dies war Anlass, die derzeitige Handhabung solcher Ausbrüche zu hinterfragen, um die Entstehung von Poststreptokokken-Erkrankungen bei Kindern in Zukunft besser zu verhindern. Denn trotz umfangreichen Wissens um das Wesen von *S. pyogenes*-assoziierten Erkrankungen sind adäquate Interventionen und Screeningtests während solcher Ausbrüche an Kinderbetreuungseinrichtungen in Mitteleuropa derzeit nicht etabliert [12, 13]. Die Gelegenheit wurde zudem genutzt, um den Genotyp des auslösenden Stammes und seine Häufigkeit in Bayern zu untersuchen.

Material und Methoden

Bakterienstämme

In einem unterfränkischen Kindergarten (Bayern, Deutschland) wurden aus Rachenabstrichen vier *S. pyogenes*-Isolate während eines Scharlachausschlags und ein Isolat von einem Kind zu Beginn einer GN im November und Dezember 2000 gesammelt.

Darüber hinaus wurden zwischen Dezember 1999 und Dezember 2000 78 *S. pyogenes*-Isolate in 17 Gemeinden in verschiedenen Teilen Bayerns aus Rachenabstrichen von Patienten mit den Symptomen einer persistierenden Tonsillopharyngitis und positivem Antigen-Schnelltest (Plus Strep A, Abbott, IL, USA) gewonnen, bevor sie eine antimikrobielle Chemotherapie erhielten.

S. pyogenes wurde mit einem Partikelagglutinationstest (Phadebact, Boule Diagnostics AB, Hudinge, Schweden) identifiziert. Isolate, die während des Scharlachausschlags in dem Kindergarten gesammelt worden waren, wurden zusätzlich mit dem API Strep 20 kit (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) analysiert. Die Stämme wurden bis zur weiteren Analyse auf -180°C gelagert.

Klinische Daten

Informationen über den Scharlachausschlag und die klinischen Befunde während der Episoden von GN wurden von einem örtlichen Kinderarzt gesammelt.

Resistenzbestimmung

Die Isolate wurden mit der Mikrodilutionsmethode auf ihre Empfindlichkeit gegen 16 Standardantibiotika getestet wie zuvor beschrieben [11].

emm-Typisierung

Um den *emm*-Genotyp von *S. pyogenes*-Stämmen gemäß der Lancefield-Klassifikation zu bestimmen, wurden *emm*-spezifische PCR-Produkte präpariert, und die 5' Enden der *emm*-Gene wurden sequenziert wie zuvor beschrieben [14]. Die Sequenzierung wurde von VBC-Genomics am Wiener Biocenter durchgeführt. Zur Sequenzanalyse wurde die NCBI-BLAST-Datenbank (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/) herangezogen.

Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)

Über Nacht gezüchtete Bakterien wurden in Blöcke aus 1%igem „Low-melting-point“ Agarosegel (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Deutschland) eingebettet. Die Zellwände der eingebetteten Organismen wurden in EC-Lysis-Puffer mit Lysozym (1 mg/ml), (Boehringer-Mannheim) und Mutanolysin (5 Einheiten/ml), (Sigma, St. Louis, IL, USA) bei 37°C aufgelöst. Zelluläres Protein wurde über Nacht durch Inkubation in Proteinase K-haltigem ESP-Puffer (200 $\mu\text{g/ml}$) (Boehringer-Mannheim) bei 50°C verdaut. Zur Spaltung der bakteriellen DNS wurde Restriktionsendonuklease *Sma*I (Boehringer-Mannheim) eingesetzt (10 Einheiten/ml). DNS-Fragmente wurden auf einem 1%igen Amresco III-Agaroselaufgel (Sigma) getrennt. Die Elektrophorese wurde in einem Pulsfeld mit konstanter Spannung von 6 V/cm (Pulsdauer linear ansteigend von 5 bis 20s und/oder 30s) bei 8°C in einer Elektrophoresekammer (Gene Navigator multidrive XL, Pharmacia LKB, Crawley, England) über 20 Stunden durchgeführt. Die DNS-Bandenprofile wurden mit Ethidiumbromid gefärbt, fotografiert und mit dem Gel Doc 1000 Dokumentationssystem (Bio-Rad, Segrate-Milan, Italien) digitalisiert. Die Analyse der DNS-Fragmentationsprofile erfolgte durch visuelle Inspektion der fotografischen Register auf Basis der von Tenover et al. vorgeschlagenen Kriterien [15]. Mittels PFGE klassifizierte Stämme wurden in der Literatur bisher entweder als „Genotyp“, „PFGE-Typ“ oder „Pulsotyp“ bezeichnet [6, 16].

Ergebnisse

Ausbruch

Neun von 45 Kindern in dem unterfränkischen Kindergarten erkrankten Ende Oktober und November 2000 an Scharlach. Anfang Dezember 2000 entwickelten zwei Knaben (Patient 1 und 2), die in engem Kontakt zu ihren Klassenkameraden gestanden waren, aber keine klinischen Symptome von Scharlach oder Pharyngitis entwickelt hatten, eine akute GN.

Patient 1 (4 Jahre und 6 Monate alt) hatte während der Scharlachepidemie lediglich diskrete Erkältungszeichen ohne weitere Symptome. Nach einer Woche entwickelte sich eine GN, die sich in Form von Hämaturie, Proteinurie und Lidödemen manifestierte. Der ASO-Serumtiter war mit 486 Einheiten/ml erhöht, Serumkreatinin und C4 blieben innerhalb der Normbereiche. Serum C3 war mit 50,4 mg/dl (Referenzbereich 80-160mg/dl), bereits initial erniedrigt und fiel in den folgenden Tagen unter das Detektionslimit. Ein Rachenabstrich zu Beginn der GN war negativ auf *S. pyogenes*. Hämaturie und Proteinurie bildeten sich in den folgenden 18 Tagen zurück.

Patient 2 (3 Jahre und 7 Monate alt) hatte während einiger Tage subfebrile Temperaturen ohne Symptome einer oberen Atemwegsinfektion. Dann trat plötzlich Fieber von 40°C auf, und eine GN mit Hämaturie und Proteinurie wurde diagnostiziert. Die Ultraschalluntersuchung zeigte eine Vergrößerung beider Nieren. Serum C3 war mit 40 mg/dl erniedrigt, die Kreatinin-Clearance blieb im Normbereich. Der ASO-Serumtiter war mit einem Wert von 136 Einheiten/ml nicht erhöht. Ein Rachenabstrich zu Beginn der GN war positiv auf *S. pyogenes*, und es erfolgte eine Eradikation mit Penicillin G. Im Laufe der nächsten acht Tage waren die Hämaturie und Proteinurie regredient.

Im Jänner 2001 und in den folgenden Monaten traten in diesem Kindergarten keine weiteren Fälle von Scharlach oder GN auf.

Untersuchung der Isolate

Spezifische PCR-Produkte der die M-Proteine kodierenden *emm*-Gene wurden gewonnen, um den Genotyp der vier Isolate zu bestimmen, die während des Ausbruchs von Scharlach und von dem GN-Patienten isoliert worden waren. Die Analyse der terminalen Sequenz (5' Ende) zeigte, dass alle untersuchten Isolate den *emm12*-Genotyp ([Tabelle 1](#)) gemäß der Lancefield-Klassifikation aufwiesen.

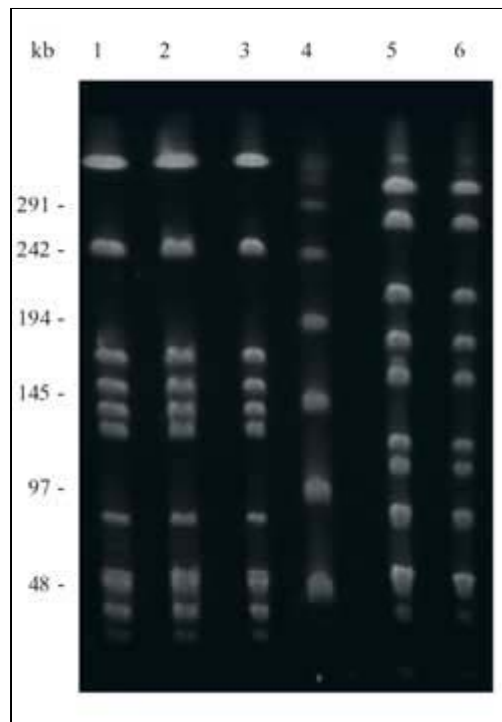
Tabelle 1: Auftreten von *Streptococcus pyogenes*, Pulsotyp 1 in Bayern

Quelle (Rachenabstrich)	Anzahl an Isolaten	Von diesen Pulsotyp 1	Von diesen <i>emm12</i>
Scharlachpatienten im Kindergarten	4	4	4
GN-Patient 2 (Kindergarten)	1	1	1

Tonsillopharyngitis-Patienten in 17 bayrischen Gemeinden	78	11	nd*
*nicht durchgeführt			

Zur Ermittlung der genetischen Verwandtschaft zwischen den verschiedenen *emm12*-Typ-Isolaten wurde eine PFGE durchgeführt. Die gefärbten DNS-Muster aller im Kindergarten gewonnenen Isolate (Scharlach- und GN-Patienten) waren identisch. Das vorliegende PFGE-Muster wurde als Pulsotyp 1 bezeichnet. Reihen 1-3 in [Abbildung 1](#) zeigen das charakteristische Muster von Pulsotyp 1.

Abbildung 1: PFGE-Muster von *SmaI*-behandelter chromosomaler DNS von *Streptococcus pyogenes*-Isolaten, die in einem Pulsfeld über 20 Stunden aufgetrennt wurden. Reihen 1-3: Pulsotyp 1; Reihe 4: Lambda Ladder Marker; Reihen 5, 6: andere Pulsotypen. Die Größen der Marker sind an der linken Seite der Abbildung in Kilobasenpaaren (kb) angezeigt.



Prävalenz von Pulsotyp-1-Stämmen in Bayern

Um die Häufigkeit von Pulsotyp-1-Stämmen in der regionalen *S. pyogenes*-Population zu eruieren, wurde das PFGE-Muster der Ausbruchsisolate mit jenen von 78 Isolaten aus 17 bayrischen Gemeinden verglichen. Von diesen Isolaten waren 68 typisierbar. Zehn Isolate waren nicht typisierbar, weil sie sich mehrfach als nicht empfindlich gegenüber dem Restriktionsenzym *SmaI* erwiesen und daher andere Stämme repräsentierten. Der Pulsotyp 1 (n = 11) repräsentierte somit 14% aller analysierten Isolate aus Bayern ([Tabelle 1](#)). Der *emm*-Typ dieser Isolate wurde nicht zusätzlich bestimmt, weil bestimmte PFGE-Pulsotypen von *S. pyogenes* bekannterweise nicht durch *emm*-Typisierung unterteilt werden können [17].

Antimikrobielle Empfindlichkeit der Pulsotyp-1-Stämme

Die Pulsotyp-1-Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotika getestet. Alle Isolate waren empfindlich gegen Penicillin (MHK $\leq 0,12$ mg/l); Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Amoxicillin (MHK $\leq 0,25$ mg/l); Ceftriaxon, Azithromycin (MHK $\leq 0,5$ mg/l); Josamycin (MHK ≤ 1 mg/l); Levofloxacin, Ciprofloxacin, Tetracyclin, Vancomycin und Linezolid (MHK ≤ 2 mg/l).

Diskussion

Subklinische oder oligosymptomatische *S. pyogenes*-Infektionen sind typisch für Kinder vor dem Schulalter [13, 18]. Der Ausbruch von Scharlach in der Kindergartenklasse, das erniedrigte C3, der erhöhte ASO-Titer (Patient 1) und die vergrößerten Nieren (Patient 2) deuteten klar auf eine Poststreptokokken-GN [5]. Der kurze Zeitraum zwischen dem Auftreten der subfebrilen Temperatur und der GN in Patient 2 können für den normalen ASO-Wert in Patient 2 verantwortlich sein. Aufgrund der raschen klinischen Besserung war ein zweiter ASO-Wert nicht verfügbar. Wir sind der Ansicht, dass die klinische Verbesserung in Patient 2 unabhängig von der antibiotischen Therapie war. Somit scheint die GN in Patient 1 mit großer Sicherheit Streptokokken-assoziiert zu sein, was höchstwahrscheinlich auch auf Patient 2 zutrifft. Eine Streptokokken-bedingte Genese der GN wird auch von früheren Berichten über das nephritogene Potenzial von *emm12* (M12)-Stämmen [3, 5] und von dem chronologischen Ablauf der Krankheitsereignisse im Kindergarten gestützt.

Das anhaltende Auftreten von Poststreptokokkenerkrankungen wirft die Frage auf, ob Ausbrüche von Streptokokkenerkrankungen in europäischen Kinderbetreuungseinrichtungen angemessen gemanagt werden, um postinfektiöse Folgeerkrankungen zu verhindern, oder ob dieses Vorgehen optimiert werden kann. Es ist allgemein anerkannt, dass Personen, die akute symptomatische Streptokokkenerkrankungen durchmachen, eine antimikrobielle Therapie bekommen sollen [19, 20]. Im Gegensatz dazu soll eine chronische asymptomatische Rachenkolonisation mit *S. pyogenes* nicht behandelt werden, da kein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen besteht [3]. Es ist jedoch wichtig festzuhalten, dass akute Racheninfektionen mit *S. pyogenes* in bis zu 50% der Fälle in einer subklinischen Form auftreten, insbesondere bei Kindern vor dem Schulalter. Asymptomatische Racheninfektionen sind während derartiger Ausbrüche von großer Bedeutung, weil sie leicht übersehen werden. Während Ausbrüchen in einem Kindergarten sind daher insbesondere die Kinder mit einer akuten subklinischen Infektion dem erhöhten Risiko ausgesetzt, eine Folgeerkrankung wie rheumatisches Fieber oder GN zu entwickeln [18]. Wie im vorliegenden Fall werden asymptomatische Kinder in der Regel nicht auf *S. pyogenes* getestet und daher während des Ausbruchs in ihrer engen Umgebung nicht mit Antibiotika behandelt. Es besteht daher eine Diskrepanz zwischen dem allgemeinen Konsens, alle akut mit *S. pyogenes* infizierten Kinder ungeachtet des Vorliegens von Symptomen zu behandeln, und der verabsäumten Durchführung von Screeningtests bei allen Kindern an von Ausbrüchen betroffenen Einrichtungen. Als Konsequenz daraus sollten Streptokokken-Ausbrüche in Kindergärten mehr Aufmerksamkeit durch die verantwortlichen Behörden finden.

[Tabelle 2](#) stellt drei Möglichkeiten für den Umgang mit einer Epidemie in einer Kinderbetreuungseinrichtung einschließlich der jeweiligen Vor- und Nachteile zur Diskussion. Der erste Ansatz mit diagnostischen Maßnahmen nur in symptomatischen Personen ist heutzutage der in Mitteleuropa gebräuchlichste. Er ignoriert jedoch die hohe Rate an akut infizierten, aber asymptomatischen Kindern, was das Risiko von

Streptokokken-Folgeerkrankungen für diese unbehandelten Kinder in sich birgt. Diese Maßnahmen erscheinen daher inadäquat. Strategien 2 und 3 werden derzeit in Mitteleuropa, von Einzelfällen abgesehen, nicht durchgeführt. Sie erfordern organisatorische Voraussetzungen und Akzeptanz seitens der Eltern. Unserer Ansicht nach ist Strategie 2 unter den gegebenen Umständen am geeignetsten. Wenn mehr als zwei bis drei Fälle akuter Streptokokken-Infektionen in einer Kindergruppe auftreten, sollte ein Schnelltest auf *S. pyogenes* bei allen Kindern und Betreuern in dem Kindergarten durchgeführt werden [19]. Positiv getestete Individuen könnten sofort eine antimikrobielle Therapie bekommen und dazu angehalten werden, zwei Tage zu Hause zu bleiben. In diese Maßnahmen sollten auch die Familienmitglieder der Betroffenen einbezogen werden.

Tabelle 2: Möglichkeiten für die Handhabung eines akuten Ausbruchs von Streptokokkenpharyngitis oder Scharlachan einer Kinderbetreuungseinrichtung

Maßnahmen	Vorteile	Nachteile/Risiken
1. Testen auf <i>S. pyogenes</i> und antimikrobielle Chemotherapie nur in symptomatischen Individuen und Fernbleiben von der Einrichtung während der ersten zwei Behandlungstage	<ul style="list-style-type: none"> • Wenig Arbeit und geringe Kosten • Restriktiver Antibiotika-Einsatz 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongation des Ausbruchs • Risiko von postinfektiösen Folgeerkrankungen in akut infizierten, aber asymptomatischen Kindern
2. Testen auf <i>S. pyogenes</i> in allen Individuen, die die betroffene Einrichtung/Gruppe besuchen; antimikrobielle Chemotherapie in allen positiv getesteten Individuen und Fernbleiben von der Einrichtung während der ersten zwei Behandlungstage	<ul style="list-style-type: none"> • Effektive Vorbeugung von postinfektiösen Folgeerkrankungen • Restriktiver Antibiotika-Einsatz • Möglichkeit, die Genese des Ausbruchs zu untersuchen 	<ul style="list-style-type: none"> • Arbeit und Kosten für diagnostische Tests • Möglichkeit von „Ping-Pong-Infektionen“ – Wiederholung von Maßnahmen könnte nötig werden
3. Sofortige antimikrobielle Chemotherapie/ Prophylaxe für alle Individuen, die die betroffene Einrichtung/Gruppe besuchen, ohne vorheriges Testen auf <i>S. pyogenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine diagnostischen Tests • Schnelle Beendigung des Ausbruchs • Effektive Prävention von post-infektiösen Folgeerkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Breiter, ungezielter Einsatz von Antibiotika (Kosten, Compliance, unerwünschte Nebenwirkungen in Gesunden, kritische öffentliche Meinung, Förderung von Antibiotika-Resistenzen)

Eine derartige Vorgangsweise wurde schon erprobt und hat sich als effektiv bei *S. pyogenes*-Epidemien in Kinderbetreuungseinrichtungen bewährt [12, 13, 21]. Das dritte

Schema ([Tabelle 2](#), letzte Reihe) mit einer sofortigen Behandlung aller Kinder und des Personals an der betroffenen Einrichtung könnte die einfachste und effizienteste Intervention zur Verhinderung von Folgeerkrankungen darstellen. Dennoch kann die unnötige Verabreichung von Antibiotika an überwiegend gesunde Personen auch Bedenken auslösen. Unseres Wissens wurde diese Strategie bisher nicht in einem Kindergarten getestet. Wir regen daher an, dass erst eine klinische Studie zur Testung von Strategie 3 vorliegen sollte, bevor sie allgemein empfohlen werden kann.

In diesem Kontext erscheint es erwähnenswert, dass vor allem bei kleineren Kindern die Compliance gegenüber einem 7- bis 10-tägigen oralen Behandlungsschema als kritisch einzustufen ist. Die Compliance gegenüber jedem Therapieschema kann gesteigert werden, wenn kürzere, aber effektivere Antibiotika-Schemata verschrieben werden. Orales und injizierbares Penicillin ist effektiv und relativ billig und Therapie der Wahl. Es können natürlich auch andere Substanzen in Betracht gezogen werden, obwohl deren Fähigkeit, rheumatisches Fieber oder GN zu verhindern, im Gegensatz zu Penicillin nie definitiv bewiesen wurde. Bakteriologische Eradikationsraten, die mit jenen von einer Penicillin-V-Behandlung über 10 Tage (84,1% [22] bzw. 70,9% [23]) vergleichbar sind, wurden auch für kürzere Behandlungen mit alternativen Medikamenten berichtet. Nach fünftägiger Behandlung mit Loracarbef und Cefdinir wurden Eradikationsraten von 81,6% bzw. 89,7% berichtet [22, 23]. Auch Azithromycin bewirkte eine beachtliche Eradikationsrate von 94,2%, als es in der Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht einmal täglich für drei Tage eingenommen wurde [24]. Es gibt also eine Reihe von Antibiotika, die zur Intervention bei einer *S. pyogenes*-bedingten Epidemie verwendet werden können.

Es wurde in der Literatur berichtet, dass die meisten *emm12*-Stämme nicht nephritogen sind und dass unter den *emm12*-Isolaten zwei bis sechs verschiedene PFGE-Typen vorliegen [6, 8, 9, 16]. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit publizierten Daten zeigt, dass PFGE-Restriktions-Muster, die mit jenen von Pulsotyp 1 identisch sind, schon zuvor unter verschiedenen *emm12*-Stämmen von *S. pyogenes* gefunden wurden. Dies trifft auf Stämme zu, die in Belgien [7], Frankreich [16], Brasilien [25], Japan [17] und den Vereinigten Staaten von Amerika [26] isoliert wurden. Hierbei entsteht der Eindruck, dass der *S. pyogenes-emm12*/Pulsotyp-1-Stamm, obschon global weit verbreitet, in Europa häufiger anzutreffen ist. Dies ist auch mit der beobachteten Prävalenz von 14% in Bayern im Einklang. Erwähnenswert ist auch, dass dieser Stamm bei Streptokokken-Erkrankungen von unterschiedlichem Erscheinungsbild, wie Rachen- [16], Haut- [25] und invasiven [17] Infektionen, sowie bei STSS [26] involviert ist. Unseres Wissens war die Assoziation zwischen diesem charakteristischen PFGE-Subtyp von *emm12*-Stämmen und Poststreptokokken-GN aber bislang noch nicht dokumentiert. Interessanterweise waren in zwei von drei publizierten Berichten über *S. pyogenes*-Epidemien an Kinderbetreuungseinrichtungen *emm12*-Stämme als Auslöser beschrieben [12, 27], es scheint sich somit beim *emm12*/Pulsotyp-1-Stamm von *S. pyogenes* um ein äußerst vielseitiges Pathogen zu handeln.

Schlussfolgerung: Während Ausbrüchen von Streptokokken-Pharyngitis oder Scharlach in einem Kindergarten sollten diagnostische Tests auf *S. pyogenes* in allen Kindern und Personal durchgeführt werden, um akut infizierte, aber asymptomatische Kinder zu identifizieren und vor postinfektiösen Folgeerkrankungen zu schützen.

Literatur:

1. Efstratiou A (2000) Group A streptococci in the 1990s. J Antimicrob Chemother 45:3-12.

2. Schacht RG, Gluck MC, Gallo GR, Baldwin DS (1976) Progression to uremia after remission of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *N Eng J Med* 295: 977-981.
3. Cunningham MW (2000) Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 13: 470-511.
4. Nordstrand A, Norgren M, Ferretti JJ, Holm SE (1998) Streptokinase as a Mediator of Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in an Experimental Mouse Model. *Infect Immun* 66: 315-321.
5. Nordstrand A, Norgren M, Holm SE (1999) Pathogenic mechanism of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis* 31: 523-537.
6. Jasir A, Tanna A, Noorani A, Mirsalehian A, Efstratiou A, Schalen C (2000) Highrate of tetracycline resistance in *Streptococcus pyogenes* in Iran: An epidemiological study. *J Clin Microbiol* 38: 2103-2107.
7. Descheemaeker P, Van Loock F, Hauchecorne M, Vandamme P, Goossens H (2000) Molecular characterisation of group A streptococci from invasive and non-invasive disease episodes in Belgium during 1993-1994. *J Med Microbiol* 49: 467-471.
8. Haukness HA, Tanz RR, Thomson RB, Jr., Pierry DK, Kaplan EL, Beall B, et al. (2002) The heterogeneity of endemic community pediatric group a streptococcal pharyngeal isolates and their relationship to invasive isolates. *J Infect Dis* 185: 915-920.
9. Dicuonzo G, Gherardi G, Lorino G, Angeletti S, De Cesaris M, Fiscarelli E, et al. (2001) Group A streptococcal genotypes from pediatric throat isolates in Rome, Italy. *J Clin Microbiol* 39: 1687-1690.
10. Noble RC, Vosti KL (1973) Biologic and immunologic comparison of nephritogenic and nonnephritogenic strains of group A, M-type 12 *Streptococcus*. *J Infect Dis* 128:761-768.
11. Sauermaann R, Gattringer R, Graninger W, Buxbaum A, Georgopoulos A (2003) Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 51: 53-57.
12. Falck G, Kjellander J (1992) Outbreak of group A streptococcal infection in a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 11: 914-919.
13. Tindberg Y, Wikman M, Sylvan S (1998) Specimen culture from all children in a day care center because of an outbreak of streptococcal infection. *Lakartidningen* 95:2580-2584.
14. Beall B, Facklam R, Hoenes T, Schwartz B (1997) Survey of emmgene sequences and T-antigen types from systemic *Streptococcus pyogenes* infection isolates collected in San Francisco, California; Atlanta, Georgia; and Connecticut in 1994 and 1995. *J Clin Microbiol* 35: 1231-1235.
15. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology* 33: 2233-2239.
16. Nguyen L, Levy D, Ferroni A, Gehanno P, Berche P (1997) Molecular epidemiology of *Streptococcus pyogenes* in an area where acute pharyngotonsillitis is endemic. *J Clin Microbiol* 35: 2111-2114.
17. Nakashima K, Ichiyama S, Iinuma Y, Hasegawa Y, Ohta M, Ooe K, et al. (1997) A clinical and bacteriologic investigation of invasive streptococcal infections in Japan on the basis of serotypes, toxin production, and genomic DNA fingerprints. *Clin Infect Dis* 25: 260-266.
18. Hoepfich P, Jordan M, Ronald A (1994) *Infectious Diseases*. 5 ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
19. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE (2004) Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 291: 1587-1595.
20. Gonzales R, Cooper RJ, Hoffman JR (2004) Strategies to diagnose and treat group A streptococcal pharyngitis. *JAMA* 292: 167.
21. Espinosa de los Monteros LE, Bustos IM, Flores LV, Avila-Figueroa C (2001) Outbreak of scarlet fever caused by an erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* emm22 genotype strain in a day-carecenter. *Pediatr Infect Dis J* 20: 807-809.
22. Adam D, Scholz H, Helmerking M (2001) Short-course therapy of acute tonsillo-pharyngitis with loracarbef for 5 days compared to the standard treatment of 10 days penicillin V and incidence of post-streptococcal sequelae. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 1338-1347.

23. Pichichero ME, Gooch WM (2000) Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 19:171-173.
24. Cohen R (2004) Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 23:129-134.
25. de Melo MC, Sa Figueiredo AM, Ferreira-Carvalho BT (2003) Antimicrobial susceptibility patterns and genomic diversity in strains of *Streptococcus pyogenes* isolated in 1978-1997 in different Brazilian cities. *J Med Microbiol* 52: 251-258.
26. Cockerill FR, 3rd, Thompson RL, Musser JM, Schlievert PM, Talbot J, Holley KE, et al. (1998) Molecular, serological, and clinical features of 16 consecutive cases of invasive streptococcal disease. Southeastern Minnesota Streptococcal Working Group. *Clin Infect Dis* 26: 1448-1458.
27. Smith TD, Wilkinson V, Kaplan EL (1989) Group A streptococcus-associated upper respiratory tract infections in a day-care center. *Pediatrics* 83: 380-384.

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: apostolos.georgopoulos@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Resistenzsituation und Serotypenverteilung von *Streptococcus pneumoniae* in Österreich

S. Forsthuber, H. Lagler, R. Gattringer, K. Stich, A. Hirschl, W. Graninger, A. Georgopoulos*, The Austrian Bacterial Surveillance Network
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien



*(Korrespondierender Autor: Univ.-Prof. DDr. A. Georgopoulos)

- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Material und Methode](#)
 - [Ergebnisse](#)
 - [Diskussion](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter

S. pneumoniae, Resistenz, Resistenz-Gene, Serotypen

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die aktuelle Resistenzsituation von Pneumokokken sowie die Abdeckungsrate bezüglich der derzeit in Österreich erhältlichen Vakzine untersucht. Die Stämme wurden zwischen Jänner 2003 und Februar 2005 von Patienten aus ganz Österreich isoliert. Die Ergebnisse der Serotypisierung zeigten, dass 75% bzw. 60% der Stämme im 23-valenten bzw. 7-valenten Impfstoff enthalten waren. Insgesamt konnten die Kapseltypen 14, 3, 19F, 6B und 23F am häufigsten bestimmt werden. 12% der untersuchten Isolate zeigten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin, wobei jedoch nur 1 Stamm (0,02%) hochresistent (MHK 2 µg/ml) war. Ein deutlich höheres Resistenzniveau wiesen die getesteten 14-, 15-gliedrigen Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin, Erythromycin) (18%), Tetracyclin (15%) sowie Ciprofloxacin (15%) auf. Die molekularbiologische Untersuchung von Makrolid-resistenten Pneumokokken hinsichtlich zugrunde liegender Resistenzmechanismen ergab, dass sowohl der *mefA*-Genotyp (M-Phänotyp) als auch der *erm*-Genotyp (MLSB-Phänotyp) annähernd gleich häufig präsent waren. 58 (10%) der untersuchten Stämme wiesen eine Multi-Resistenz auf, wobei mehr als 60% den Serotypen 14, 6B, 19F sowie 23F zuzuordnen waren. Insgesamt zeichneten sich jedoch nach wie vor Penicillin, Telithromycin, die neueren Fluoroquinolone sowie Amox./Clav. durch eine hohe Wirksamkeit gegenüber den getesteten Pneumokokken aus.

Key-words

S. pneumoniae, resistance, resistance genes, serotypes

Summary

Between January 2003 and February 2005, a total of 554 *S. pneumoniae* isolates were recovered from both invasive and non-invasive sites, and analysed by serotyping, antibiotic susceptibility testing and molecular typing. The most common capsular serotypes were in order of frequency 14, 3, 19F, 6B, 23F, whereas 75% were covered by serotypes included in the 23-valent vaccine. Referring to the 7-valent conjugate vaccine licensed for

use in young children, 60% of strains isolated from children were covered. Antibiotic susceptibility testing revealed that 0.02% of *S. pneumoniae* isolates were highly resistant to penicillin. Higher resistance rates demonstrated macrolides (18%), tetracycline (15%) and ciprofloxacin (15%). Genetical analysis showed a similar distribution of *mefA*-genotype (M-phenotype) and *erm*-genotype (MLSB-phenotype) in macrolide resistant strains. Furthermore, 58 isolates expressed multidrug-resistance, whereas > 60% belonged to serotypes 14, 6B, 19F and 23F. In summary, newer fluoroquinolones, telithromycin and amoxicillin/clavulanic acid were the most active antibiotics against all tested *S. pneumoniae* isolates.

Einleitung

Seit der Entdeckung des ersten Penicillin-resistenten *S. pneumoniae*-Stammes in den 60er Jahren kam es in den letzten Jahrzehnten sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrienationen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Penicillin-Resistenz [1], wobei derzeit die höchsten Resistenzen in Asien zu verzeichnen sind (z.B. Südkorea mit 80%). Obwohl global gesehen dieser Trend anhält, gibt es deutliche regionale Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern. Ein wesentlicher Grund hierfür ist der unterschiedlich hohe Antibiotika-Verbrauch bzw. der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika in den entsprechenden Ländern. Europäische Studien belegen, dass in Ländern mit hohen Prävalenzen z.B. an Penicillin-resistenten Pneumokokken ein hoher Gesamt-Antibiotika-Verbrauch zu verzeichnen ist, während in Ländern mit niedrigeren Resistenzraten sowohl weniger Antibiotika konsumiert als auch Substanzen mit engerem Spektrum bevorzugt werden [2, 3]. Obwohl der Zusammenhang zwischen *In vitro*-Resistenz, vor allem bezüglich Penicillin-Resistenz, und Therapieerfolg kontrovers diskutiert wird [4, 5], ergibt sich eine klinische Relevanz dadurch, dass Penicillin-resistente Stämme häufig Multi-Resistenzen (z.B. Co-Resistenz gegenüber Makroliden, Tetracyclinen und Fluoroquinolonen) aufweisen, wodurch wiederum die Therapie erschwert wird. Auch in epidemiologischer Hinsicht sind multi-resistente Stämme, welche hauptsächlich mit den Serogruppen 6, 9, 14, 19 und 23 assoziiert sind [6], von besonderer Bedeutung. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der spanische 23F-Klon, welcher zuerst in Spanien isoliert wurde und sich in weiterer Folge weltweit (z.B. Europa, Argentinien, Brasilien, USA, Südafrika, Mexiko sowie Südkorea) ausgebreitet hat [7]. Das PMEN (Pneumococcal Molecular Epidemiology Network) hat bis jetzt 26 internationale Klone nach den Kriterien von McGee et al. identifiziert [11]. Diese Stämme breiten sich infolge der zunehmenden Globalisierung durch Handels- und Reiseverkehr sowie Migration weltweit aus und werden neben dem Antibiotikaverbrauch für die zunehmende Resistenz verantwortlich gemacht.

Ziele der vorliegenden Studie waren die Erfassung der aktuellen Resistenzsituation von Pneumokokken in Österreich gegenüber wichtigen, häufig in Klinik und Praxis eingesetzten Antibiotika, sowie die Serotypenverteilung bzw. Abdeckungsrate bezüglich derzeit erhältlicher Vakzine.

Material und Methode

Zwischen Jänner 2003 und Februar 2005 wurden 554 Pneumokokken aus ganz Österreich gesammelt, wobei die Mehrzahl der Stämme aus dem Respirationstrakt isoliert wurden ([Tabelle 1](#)). 256 Keime stammten von Kindern ≤ 10 Jahre und 298 Isolate von Kindern > 10 Jahre sowie von Erwachsenen (Erw.), wobei in den folgenden Ausführungen die Einteilung in Kinder ≤ 10 Jahre und Erwachsene (inkl. Kinder > 10 J.) erfolgte.

Tabelle 1: Verteilung der untersuchten *S. pneumoniae*-Stämme bezüglich Entnahmematerial

Material	Erwachsene ^a		Kinder ≤ 10 J.	
	n	%	n	%
Auge	19	6,4	42	16,4
BAL	36	12,1	2	0,8
Blut	38	12,7	25	9,8
Bronchialsekret	1	0,3	7	2,7
Liquor	8	2,7	15	5,8
Nase	36	12,1	64	25
Pleurapunktion	3	1	4	1,6
Rachen	56	18,8	71	27,7
Sputum	81	27,2	23	9
Trachealsekret	20	6,7	3	1,2
Gesamt	298	100	256	100
^a inkl. Kinder > 10 J.				

Alle Pneumokokken wurden sowohl mittels mikrobiologischer Methoden (Optochin-Sensibilität, Galle-Löslichkeits-Test) als auch molekular-biologisch aufgrund von Pneumokokken-spezifischen Virulenzfaktoren (*ply*, *lytA*, *psaA*) identifiziert. Die Kapseltypen wurden mit typenspezifischen Antiseren (Statens-Serum-Institut, Kopenhagen) mittels Kapselquellungstest nach Neufeld bestimmt.

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde mittels Mikrodilutionsmethode entsprechend den Richtlinien nach CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [8] durchgeführt und interpretiert, wobei die *In vitro*-Empfindlichkeit von insgesamt 12 verschiedenen Antibiotika getestet wurde: Penicillin (PEN), Augmentin (AUG), Erythromycin (ERY), Clarithromycin (CLA), Azithromycin (AZI), Josamycin (JOS), Clindamycin (CLI), Telithromycin (TEL), Tetracyclin (TET), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LVX) und Moxifloxacin (MXF).

Zusätzlich zur Empfindlichkeitsprüfung mittels Mikrodilution wurden alle *S. pneumoniae*-Stämme mit einer ERY-MHK ≥ 1 µg/ml auf ihre zugrunde liegenden Resistenzmechanismen untersucht. Der Nachweis des M-Resistenz-Phänotyps (Resistenz gegenüber 14- und 15-gliedrigen Makroliden mittels Effluxsystem) sowie des MLSB-Resistenz-Phänotyps (Resistenz gegenüber Makroliden, Lincosamiden und Streptogramin-B durch Methylierung des Targets an der 23S rRNA) erfolgte mittels Doppel-Plättchen-Diffusions-Test [9]. Die Makrolid-Resistenzgene *ermB*, *ermC*, *ermTR* sowie *mefA*, sowie die Tetracyclin-Resistenzgene *tetM* und *tetO* wurden mit Hilfe einer PCR bestimmt [10].

Die Identifizierung internationaler multi-resistenter Klone erfolgte mittels PFGE (Pulsfeld-Gelelektrophorese), PBP-RFLP (PBP-Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus)

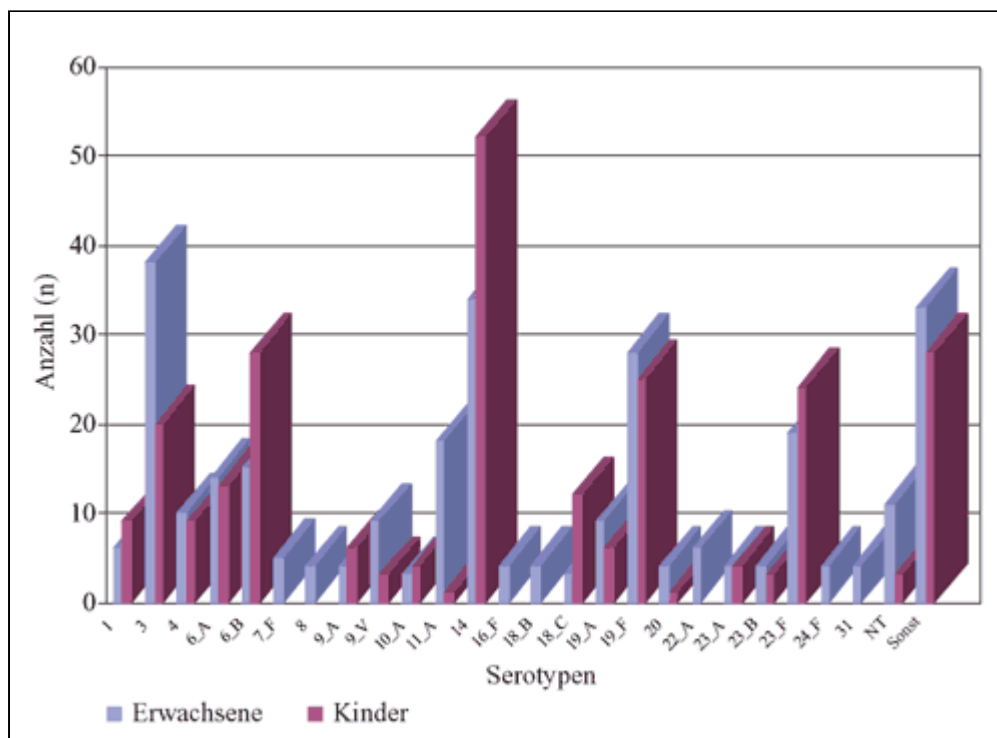
sowie Sequenzierung von „House-keeping Genen“ [11, 12].

Ergebnisse

Serotypen-Prävalenz

Die Verteilung der häufigsten Serotypen sind in [Abbildung 1](#) dargestellt. Insgesamt konnte bei 540 Pneumokokken eine Kapsel nachgewiesen werden, wobei 50 verschiedene Serotypen identifiziert wurden. Die Ergebnisse der Serotypisierung zeigten allerdings, dass 75% (n 192) der Kinder-Pneumokokken auf nur 9 verschiedene Serotypen entfielen: 14, 6B, 19F, 23F, 3, 6A, 18C, 4 und 1. Die Abdeckungsrate bezüglich des 7-valenten Konjugat-Impfstoffes (Prevenar[®]) betrug 60% (n 153). In der Altersgruppe > 10 Jahre waren die dominierenden Serotypen (65%), angeführt nach Häufigkeit, 3, 14, 19F, 23F, 11A, 6B, 6A, 4, 19A sowie 9V. Insgesamt betrugen die Abdeckungsraten ohne Berücksichtigung des Alters 75% (Pneumovax^{23®}) und 49% (Prevenar[®]).

Abbildung 1: Serotypenverteilung von 554 *S. pneumoniae* (298 Erwachsene inkl. Kinder > 10 J., 256 Kinder ≤ 10 J.)



Prävalenz der Antibiotika-Resistenz von *S. pneumoniae*

Die Ergebnisse der MHK-Prüfung sind in [Tabelle 2](#) dargestellt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, lag die intermediäre Penicillinresistenz bei 11% (Erw.) bzw. 13% (Kinder), wobei nur ein Isolat eine MHK von $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ aufwies und als hochresistent einzustufen war. Annähernd 70% der Penicillin-resistenten Stämme wiesen die Kapseltypen 14, 23F, 6B, 6A sowie 9A auf. Ein deutlich höheres Resistenzniveau war bei den häufig als

Alternative bei β -Laktam-Allergie eingesetzten Makroliden sowie bei Tetracyclin (14%) zu verzeichnen. Dabei war die CLA-Resistenzrate der getesteten Kinderstämme (22%) gegenüber den Erwachsenen-Isolaten (15%) signifikant höher ($p= 0,030$). Bei beiden Altersgruppen lag die Ciprofloxacinresistenz bei $>15\%$ (Erwachsene: 15,1% / Kinder: 16%), allerdings zeigten sich neuere Fluoroquinolone (Levofloxacin und Moxifloxacin) zu 99% bzw. 100% wirksam.

In der vorliegenden Studie wurden nicht nur die Resistenzen gegenüber einzelnen Substanzen, sondern auch die Mehrfachresistenzen (= Resistenz gegenüber ≥ 3 Substanzklassen) der Isolate ausgewertet. Von den getesteten 554 Pneumokokken zeigten sich 58 Isolate multi-resistent (MDR), wobei 12 verschiedene Muster eruiert werden konnten ([Tabelle 3](#)). Alle MDR-Stämme waren gegenüber 14- und 15-gliedrigen Makroliden resistent und $> 50\%$ wiesen eine gleichzeitige Resistenz gegenüber Penicillin auf. 32 MDR-Pneumokokken wurden von Kindern ≤ 10 J. isoliert, wobei 11 verschiedene Serotypen identifiziert werden konnten. Die Abdeckungsrate von Prevenar[®] betrug bei diesen Isolaten 78% (n 25). In der zweiten Altersgruppe waren nur 9% (n 26) der Stämme multi-resistent, allerdings konnten hier 13 verschiedene Serotypen gefunden werden.

Tabelle 2: *In vitro*-Aktivität von *S. pneumoniae*

Sub- stanz	Erwachsene ^a (n = 298)			Kinder ≤ 10 Jahre (n = 256)			Gesamt (n = 554)		
	Empfindlichkeit nach CLSI ^b			Empfindlichkeit nach CLSI ^b			Empfindlichkeit nach CLSI ^b		
	S n (%)	I n (%)	R n (%)	S n (%)	I n (%)	R n (%)	S n (%)	I n (%)	R n (%)
	266 (89,3)	32 (10,7)	-	222 (86,7)	33 (12,9)	1 (0,4)	488 (88,1)	65 (11,7)	1 (0,2)
	298 (100)	-	-	256 (100)	-	-	554 (100)	-	-
PEN	251 (84,2)	2 (0,7)	45 (15,1)	198 (77,3)	1 (0,4)	57 (22,3)	449 (81)	3 (0,5)	102 (18,4)
AUG ERY	253 (84,9)	2 (0,7)	43 (14,4)	199 (77,7)	2 (0,8)	55 (21,5)	452 (81,6)	4 (0,7)	98 (17,7)
CLA	253 (84,9)	-	45 (15,1)	199 (77,7)	1 (0,4)	56 (21,9)	452 (81,6)	1 (0,2)	101 (18,2)
AZI	277 (93)	-	21 (7)	228 (89,1)	-	28 (10,9)	505 (91,2)	-	49 (8,8)
CLI	279 (93,6)	-	19 (6,4)	228 (89,1)	-	28 (10,9)	507 (91,5)	-	47 (8,5)
TEL	298 (100)	-	-	255 (99,6)	1 (0,4)	-	553 (99,8)	1 (0,2)	-
TET CIP	253	3 (1)	42	219	4 (1,6)	33	472	7 (1,3)	75

LVX	(84,9)		(14,1)	(85,5)		(12,9)	(85,2)		(13,5)
MXF	253 (84,9)	-	45 (15,1)	215 (84)	-	41 (16)	468 (84,5)	-	86 (15,5)
	294 (98,7)	3 (1)	1 (0,3)	253 (98,8)	3 (1,2)	-	547 (98,7)	6 (1,1)	1 (0,2)
	298 (100)	-	-	256 (100)	-	-	554 (100)	-	-

^a inkl. Kinder > 10 J.
^b Für die Interpretation der MHK-Ergebnisse wurden die CLSI-Grenzwerte angewandt

Tabelle 3: Multiresistente *S. pneumoniae*-Stämme bezogen auf Serotypen (n = 58)

MDR ^a Resistenzmuster	Serotypen (n)		Anzahl gesamt (%)
	Erwachsene ^b	Kinder	
PEN, ERY, CIP	6A(1)	3(1), 6B(3)	5 (8,6)
PEN, ERY, CLI	-	9A(1), 23F(1)	2 (3,4)
PEN, ERY, CLI, CIP	-	14(1)	1 (1,7)
PEN, ERY, CLI, TET	14(2)	1(1), 14(2), 6B(3), 9V (1), 23F(1)	10 (17,2)
PEN, ERY, CLI, TET, CIP	4(1), 15A(1), 23A (1), 23F(1)	6B(1), 14(2), 19F(1)	8 (13,8)
PEN, ERY, TEL, CIP	-	19F(1)	1 (1,7)
PEN, ERY, TET	14(1), 17F(1)	14(1)	3 (5,2)
PEN, ERY, TET, CIP	14(2)	-	2 (3,4)
ERY, CLI, CIP	3(1)	5(1)	2 (3,4)
ERY, CLI, TET	3(1), 6B(1), 19A (2), 19F(3), 23F(1)	3(1), 6A(1), 6B(2), 14 (1), 19C(1), 19F(4)	18 (31)
ERY, CLI, TET, CIP	6B(1), 19F(1)	-	2 (3,4)
ERY, TET, CIP	18B(2), 23F(1), 31 (1)	-	4 (6,9)

^a multi-drug resistance
^b inkl. Kinder > 10 J.

Makrolid-Phänotypen und molekularbiologische Analysen

Die Ergebnisse der Phäno- und Genotypisierung Makrolid-resistenter Isolate sind in [Tabelle 4](#) dargestellt. Von den insgesamt 102 Pneumokokken mit einer Erythromycin-MHK $\geq 1\mu\text{g/ml}$ zeigten 54 einen MLSB-Phänotyp und 48 einen M-Phänotyp. Bei 39 Isolaten konnten *Erm*-Methylasen(*ermB*, *ermC*, *ermTR*; MLSB-Phänotyp) nachgewiesen werden,

während 38 Stämme *mefA* (M-Phänotyp) enthielten. 5 Pneumokokken waren sowohl *ermB*- als auch *mefA*-positiv. Bei beiden Altersgruppen zeigten MLSB-Stämme signifikant höhere MDR-Raten als Stämme mit dem M-Phänotyp ($p < 0,001$).

Ausgewählte multi-resistente Stämme wurden mittels PFGE, PBP-RFLP sowie Sequenzierung bestimmter „Housekeeping-Gene“ weiter analysiert, um das mögliche Vorhandensein pandemischer multi-resistenter Klone in Österreich zu eruieren. Die Ergebnisse zeigten, dass von insgesamt 26 internationalen Klonen 7 in Österreich nachzuweisen waren: Spanien^{23F}-1-Klon, Spanien^{6B}-2-Klon, Spanien^{9V}-3-Klon, England¹⁴-9-Klon, Poland^{6B}-20-Klon, Portugal^{19F}-21-Klon, Taiwan^{23F}-15-Klon.

Tabelle 4: Makrolid-resistente *S. pneumoniae*: Phänotypen und Resistenzgene

			Resistenzgene						MDR ^a
			<i>ermB</i>	<i>ermC</i>	<i>ermTR</i>	<i>mefA</i>	<i>tetM</i>	<i>tetO</i>	
Erwachsene	c-MLSB	n 19	13	2	-	2	9	-	17
	i-MLSB	n 5	4	-	1	-	3	-	2
	M	n 21	-	-	-	15	3	-	5
Kinder ≤ 10 Jahre	c-MLSB	n 28	23	-	-	2	13	-	26
	i-MLSB	n 2	2	-	-	2	2	-	-
	M	n 27	-	-	-	23	1	-	6
^a multi-drug resistance									

Diskussion

Pneumokokken gelten als einer der häufigsten Erreger von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen, wie z.B. Otitis media, Sinusitis und Pneumonie, sowie als Auslöser schwerer invasiver Infektionen, wie Meningitis und Sepsis, und sind nach Angaben der WHO weltweit für ca. 1,6 Mio. Todesfälle pro Jahr verantwortlich [13]. Eine effektive Therapie dieser Infektionen wird allerdings durch die zunehmenden Resistenzraten, vor allem gegenüber Penicillin und Makroliden, erschwert. Vergleicht man den Anstieg der Penicillin-Resistenz europäischer Länder, so kam es vor allem in Italien (8%->15%), Irland (25%->41%), Portugal (20%->28%), Spanien (41%->53%), Frankreich (43%->62%), (14%->26%) sowie Ungarn (36%->65%) zu einem deutlichen Anstieg, während sich das Resistenzniveau in Großbritannien (~ 14%), Belgien (~ 18%), Schweiz (~ 13%), den Niederlanden (~ 4%) und Deutschland (~ 8%) nicht wesentlich verändert hat. In Ländern außerhalb Europas kam es hauptsächlich in den USA (30%->43%), Mexiko (47%->57%) und Brasilien (14%->43%) zu einem Ansteigen der Penicillin-Resistenz [14, 15]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigten, dass es in Österreich ebenfalls zu einem Anstieg der Penicillin-Prävalenz kam. So betrug die Resistenz 1996 noch annähernd 5%, 2002 schon 10% [16] und in der jetzt durchgeführten Studie 12%.

Neben β -Lactamen sind vor allem Makrolide ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie

von Pneumokokken-Infektionen. Seit Einführung der ersten Substanz (Erythromycin) dieser Antibiotikaklasse sind die Resistenzraten vor allem in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. In einigen Ländern hat die Makrolid-Resistenz bei *S. pneumoniae* die Penicillin-Resistenz sogar übertroffen, wobei dieser Trend vor allem im europäischen (Italien, Niederlande, Deutschland, Belgien und Österreich) und im asiatischen Raum (Hongkong, Japan, Südkorea) zu erkennen ist [15]. Vergleicht man, analog der Penicillin-Resistenz, Ergebnisse der Erythromycin-Resistenz bei Pneumokokken von 1996/97 mit Daten von 1999/2000 so hat die Resistenz in den meisten westeuropäischen Staaten (Irland 14%→26%; Niederlande 2%→8%; Deutschland 7%→16%; Österreich 5%→14%; Frankreich 46%→58%; Italien 30%→43% und Portugal 4%→16%) und in bestimmten osteuropäischen Ländern (Ungarn 14%→56%; Polen 13%→23%) zugenommen, während sie z.B. in Spanien (29%) und Belgien (32%) nahezu unverändert hoch geblieben ist [14,15]. Weltweit betrachtet sind die höchsten Resistenzen in Asien (z.B. Südkorea 88%) zu finden. In Österreich lag die Resistenz 1996 noch bei 3%, 2002 schon bei 10% und in der vorliegenden Studie bei 18% [16].

Obwohl Erythromycin in der Therapie keine Rolle spielt, ergibt sich die klinische Relevanz der Resistenzdaten dadurch, dass die meisten ERY-resistenten Stämme auch gegenüber den therapeutisch eingesetzten Makroliden (Clarithromycin, Azithromycin) resistent sind. In der jetzt durchgeführten Studie waren alle ERY-resistenten Pneumokokken ($\geq 1 \mu\text{g/ml}$) zusätzlich gegenüber Clarithromycin und Azithromycin resistent. Prinzipiell unterscheidet man bei einer Resistenz gegenüber Erythromycin zwischen zwei Phänotypen (MLSB mit den Untergruppen konstitutive MLSB und induzierbare MLSB sowie M), welche sich aus den zugrunde liegenden Resistenzmechanismen ergeben. c-MLSB-resistente Stämme (*erm*-Genotyp) zeigen eine vollständige Kreuzresistenz zwischen allen Makroliden, Lincosamiden und StreptograminB-Antibiotika. Bei Keimen mit induzierbarer MLSB-Resistenz (*erm*-Genotyp) sollten ebenfalls weder Makrolide (inkl. 16-gliedrige Makrolide) noch Clindamycin zur Therapie eingesetzt werden, da diese Antibiotika bei Streptokokken als Induktoren fungieren. Im Gegensatz dazu besteht beim M-Phänotyp (*mef*-Genotyp) nur eine Resistenz gegenüber 14- und 15-gliedrigen Makroliden, während Josamycin und Clindamycin vollständig wirksam sind. Die Ergebnisse, welche im Rahmen einer internationalen Studie bei ERY-resistenten *S. pneumoniae* durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass weltweit *ermB* (56%, hpsl. Europa) gegenüber *mefA* (35%, hpsl. Nordamerika) dominierte [17]. Die Höhe der *ermB*-Rate variiert allerdings in den einzelnen europäischen Ländern. Während in Spanien, Frankreich, Polen, Ungarn und Belgien > 90% *ermB*-positive *S. pneumoniae* nachzuweisen waren, zeigten sich in anderen europäischen Ländern (Großbritannien, Schweden, Österreich, Deutschland) wesentlich niedrigere *ermB*-Raten (< 60%). Die vorliegende Studie zeigte allerdings, dass in Österreich beide Geno- bzw. Phänotypen annähernd gleich verteilt waren.

Aufgrund der steigenden Resistenzraten von Penicillin und Makroliden werden Substanzen wie neuere Fluoroquinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) als mögliche Alternative bei Pneumokokken-Infektionen vorgeschlagen. Bei Kindern sollten Amox./Clav., bzw. bei Penicillin-Allergie 16-gliedrige Makrolide wie Josamycin, als Alternative gesehen werden. Im Gegensatz zu Penicillin, Makroliden und Tetracyclin sind Resistenzen gegenüber Fluoroquinolonen bei Pneumokokken weltweit gesehen noch selten. Allerdings haben Studien gezeigt, dass in Asien bereits 5% bzw. 3% der Stämme gegenüber LVX bzw. MXF resistent sind, wobei vor allem in Hongkong mit 14,3% hohe LVX-Resistenzraten zu verzeichnen waren [15, 18]. In der vorliegenden Studie waren 99,8% der Stämme gegenüber LVX vollempfindlich, während Moxifloxacin zu 100% wirksam war.

Da die Erkrankungshäufigkeit und Letalität von Pneumokokken-Infektionen nach wie vor relativ hoch ist und die Therapie durch ansteigende Resistenzen zunehmend erschwert

wird, bestand die Notwendigkeit, effiziente Vakzine zu entwickeln, wobei in Österreich derzeit zwei Pneumokokken-Impfstoffe im Handel sind: der 23-valente Impfstoff Pneumovax^{23®} sowie der speziell für Kleinkinder entwickelte 7-valente Konjugat-Impfstoff Prevenar[®]. Um die aktuelle Serotypen-Prävalenz von *S. pneumoniae* und ihre Abdeckung bezüglich vorhandener Vakzine zu evaluieren, wurde bei allen *S. pneumoniae*-Stämmen der Neufeld-Kapselquellungstest durchgeführt. Wie bei der von Buxbaum et al. [16] veröffentlichten Studie, bei welcher die Serotypenverteilung in Österreich von 1996 bis 2002 untersucht wurde, waren die häufigsten Typen 3, 6B, 14, 19F sowie 23F. Die Vakzin-Abdeckung zeigte ebenfalls ähnliche Ergebnisse: Pneumovax^{23®}– 75% (72% Buxbaum et al.) und Prevenar[®]– 49% (44% Buxbaum et al.). Bei Kindern ≤ 10 Jahre betrug die Abdeckung bezüglich Prevenar[®] jedoch 60%.

Literatur:

1. Appelbaum, P. C. (1992). Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. Clin Infect Dis 15: 77-83.
2. Cars, O., Molstad, S. & Melander, A. (2001). Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 357: 1851-1853.
3. Granizo, J. J., Aguilar, L., Casal, J., Garcia-Rey, C., Dal-Re, R. & Baquero, F. (2000). Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). J Anti-microb Chemother 46: 767-773.
4. Choi, E. H. & Lee, H. J. (1998). Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Korean children. Clin Infect Dis 26, 1346-1354.
5. Feikin, D. R., Schuchat, A., Kolczak, M., Barrett, N. L., Harrison, L. H., Lefkowitz, L., McGeer, A., Farley, M. M., Vugia, D. J., Lexau, C., Stefonek, K. R., Patterson, J. E. & Jorgensen, J. H. (2000). Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. AmJ Public Health 90, 223-229.
6. Klugman, K. P. (1996). Epidemiology, control and treatment of multiresistant pneumococci. Drugs 52 Suppl 2: 42-46.
7. Smith, R. D. & Coast, J. (2002). Antimicrobial resistance: a global response. Bulletin of the World Health Organisation 80: 126-133.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2003). Methods for dilution and antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard (M7-A5, M100-S13), 6th ed. Wayne, PA.
9. Seppala, H., A. Nissinen, Q. Yu, and P. Huovinen. (1993). Three different phenotypes of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Finland. J Antimicrob Chemother 32:885-91.
10. Reinert, R. R., S. Muckel, A. Al-Lahham, B. G. Spratt, A. B. Brueggemann, R. Hakenbeck, and R. Lutticken. (2003). Characterization of German penicillin non-susceptible serotype 23F pneumococci using multilocus sequence typing. J Med Micro-biol 52:981-7.
11. McGee, L., L. McDougal, J. Zhou, B. G. Spratt, F. C. Tenover, R. George, R. Hakenbeck, W. Hryniewicz, J. C. Lefevre, A. Tomasz, and K. P. Klugman. (2001). Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of Streptococcus pneumoniae defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. J Clin Microbiol 39:2565-71.
12. Enright, M. C., and B. G. Spratt. (1998). A multilocus sequence typing scheme for Streptococcus pneumoniae: identification of clones associated with serious invasive disease. Microbiology 144 (Pt 11):3049-60.
13. World Health Organization. (2003). Pneumococcal vaccines. The Weekly Epidemiological Record 2003 14: 2004
14. Felmingham, D. & Gruneberg, R. N. (2000). The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract

infections. J Antimicrob Chemother 45,191-203.

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

16. Buxbaum, A., S. Forsthuber, R. Sauermaun, R. Gattringer, W. Graninger, and A. Georgopoulos. (2004). Development of macrolide-resistance and comparative activity of telithromycin in streptococci in Austria, 1996-2002. Int J Antimicrob Agents 24:397-400.

17. Farrell, D. J., Morrissey, I., Bakker, S. & Felmingham, D. (2002). Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. J Antimicrob Chemother 50 Suppl S1, 39-47.

18. Canton, R., Morosini, M., Enright, M. C. & Morrissey, I. (2003). Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. J Antimicrob Chemother 52, 944-952.

19. Buxbaum, A., Forsthuber, S., Graninger W. & Georgopoulos, A. (2004). Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. J Antimicrob Chemother 54: 247-250.

* The Austrian Bacterial Surveillance Network: A. Hirschl, G. Tucek, W. Ulrich, U. Setinek-Liszka (Wien); F. Allerberger (Innsbruck); W. Sixl, A. Bojatzis (Graz); M. Müller (Salzburg); E. Grund (Klagenfurt); G. Alpi (Villach); G. Leitner (Leoben); W. Pflanzl (Oberwart); W. Aichinger (Wels); J. Feichtinger (Steyr); H. Gogl (Vöcklabruck); G. Brinninger (Ried); W. Öhlinger (Krems); L. Gerstner (Mistelbach); W. Stiglbauer (W. Neustadt); M. Drlicek (Linz)

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: apostolos.georgopoulos@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Wirksamkeit der 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung bei splenektomierten Patienten mit soliden Tumoren

R. Gattringer¹, M. Greitbauer², H. Burgmann¹,

*¹ Impfberatungsambulanz für immunsupprimierte Patienten, Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW

² Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, MUW

* (Korrespondierender Autor: a. Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Material und Methode](#)
 - [Resultate und Diskussion](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter

Splenektomie, Tumor, Trauma, 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine, Effektivität, Antikörper-Serumkonzentration

Zusammenfassung

Patienten nach Milzexstirpation oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko für das so genannte Overwhelming-Postsplenectomie-Infektionssyndrom (OPSI). Der häufigste Erreger ist mit 50-60% *Streptococcus pneumoniae*. Es wird daher empfohlen, diese Risikopatienten unter anderem gegen Pneumokokken zu impfen. Die Effektivität der Impfung bei Patienten mit Splenektomie und maligner Grunderkrankung ist allerdings nicht bekannt.

Ziel der Studie war es, die Ansprechrate des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes bei splenektomierten Patienten mit maligner Grunderkrankung zu evaluieren. Zwischen 1993 und 1999 wurden 37 splenektomierte Patienten in die Studie inkludiert (16 Patienten hatten zusätzlich einen Tumor; bei 21 Patienten erfolgte die Splenektomie nach einem Trauma). Jeder Patient erhielt 0,5ml eines Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes in den M. deltoideus.

Die Studie zeigte, dass die Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff eine adäquate Immunantwort hervorrufen kann. Da der Impferfolg nicht vorher gesagt werden kann, ist die Messung der Antikörper-Konzentration bei Risikopatienten unerlässlich.

Key-words

Splenectomy, malignancy, trauma, pneumococcal-polysaccharide vaccination, efficacy, serum antibody concentration

Summary

In the present study we addressed the question whether an underlying malignancy affects the response to vaccination against bacterial polysaccharide antigens (e.g. *Streptococcus pneumoniae*) in splenectomized patients. We included 37 splenectomized adult patients from our outpatient clinic for infectious diseases, who attended for vaccination between 1993 and 1999. 16 patients suffered from malignancies and splenectomy; 21 patients had traumatic splenectomy (and served as control group). Each subject received an intradeltoid injection with 0.5ml of a single lot of Pneumo 23 vaccine. Blood samples for determination of pneumococcal antibodies were taken prior to vaccination and 6-8 weeks afterwards. Patients with malignancies and splenectomy may respond adequately to the vaccination. In these risk patients antibody determination after the vaccination is mandatory.

Einleitung

Patienten nach Milzexstirpation oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko für das so genannte Overwhelming-Postsplenectomy-Infektionssyndrom (OPSI). In einer Studie aus Westaustralien fand sich bei 1.490 Splenektomien ohne folgende Prophylaxe eine Infektionsrate von 0,42 auf 100 Personenjahre, das bedeutet 1 splenektomierter Patient erleidet eine schwere Sepsis in 200 Jahren. Das entspricht einer ungefähr 12,6fach höheren Inzidenz verglichen mit dem Normalkollektiv. Das Risiko für die Infektion ist aber korreliert mit dem Grund der Splenektomie und dem Alter. Milzentfernungen nach Trauma haben das geringste Risiko (1,4%), während bei Thallasämie mit einem beträchtlich erhöhten Risiko zu rechnen ist (24,8%). Junge Patienten scheinen am gefährdetsten zu sein, die Mortalität bei Kindern unter 16 Jahren war 2,2% im Vergleich zu 0,8% bei Erwachsenen. Die Mehrzahl der Infektionen findet in den Jahren nach der Splenektomie statt. Pimpl et al. beschreiben 202 Post-Splenektomie-Patienten, die an Sepsis verstorben sind: 50% starben innerhalb der ersten drei Monate, weitere 28,2% in den ersten drei Jahren nach dem Eingriff. Der häufigste Erreger ist *Streptococcus pneumoniae* (50-60%), es finden sich aber auch zu einem geringeren Prozentsatz *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Neisseria meningitidis*.

S. pneumoniae Serotyp 23 ist wahrscheinlich der häufigste verantwortliche Keim, aber Infektionen mit 14 anderen Serotypen wurden beobachtet. Der derzeit verwendete Pneumokokken-Impfstoff hat eine Effektivität von wahrscheinlich 80%. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass durch Impfung gegen die Pneumokokken die Inzidenz an OPSI in splenektomierten dänischen Kindern vermindert werden konnte, allerdings wurden Septikämien auch in geimpften Kindern beobachtet. Da die Inzidenz der OPSI nicht sehr hoch ist, ist es schwer, signifikante Reduktionen der Inzidenz und Mortalität zu bestimmen. Groß angelegte Studien sind dafür notwendig. Somit wird heute die Empfehlung gegeben, bei geplanter Splenektomie zumindest 2 Wochen vor dem geplanten Eingriff die Impfung durchzuführen. Bei posttraumatischen Milzentfernungen sollte kurz nach der Operation, am besten gleich im Krankenhaus, die Impfung durchgeführt werden. Es ist allerdings bis heute nicht bekannt, bei welchen Antikörperkonzentrationen Impfschutz besteht. Weiters wird empfohlen, zumindest nach 6 Jahren eine Auffrischungsimpfung durchzuführen. Allerdings sind diese Empfehlungen kontroversiell diskutiert.

Weiters ist nicht bekannt, wie gut splenektomierte Patienten mit einer malignen Grunderkrankung auf die Vakzination mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-

Impfstoff ansprechen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Ansprechrate des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes bei splenektomierten Patienten mit maligner Grunderkrankung zu evaluieren.

Material und Methode

Zwischen 1993 und 1999 wurden 37 splenektomierte Patienten in die Studie inkludiert. Sechzehn Patienten hatten zusätzlich einen Tumor als Grunderkrankung, bei 21 Patienten erfolgte die Splenektomie wegen eines Traumas. Die demographischen Daten sind in [Tabelle 1](#) und [2](#) angeführt.

Tabelle 1: Impfantwort auf die 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung bei 21 splenektomierten Traumapatienten

Pat.Nr.	Alter	Zugrunde liegende Erkrankung	Pneumo-IgG vV	Pneumo-IgG nV	Anstieg	Pneumo-IgM vV	Pneumo-IgM nV	Anstieg
1	25	T	67	52	0,8	123	301	2,44
2	41	T	417	813	1,9	1361	811	0,59
3	55	T	62	264	4,25	270	1118	4,1
4	59	T	202	5391	26,6	48	357	7,4
5	52	T	623	1320	2,1	137	258	1,88
6	39	T	276	1441	5,2	474	1349	2,8
7	55	T	41	811	19,7	257	373	1,45
8	33	T	370	304	0,82	246	495	2,01
9	40	T	669	2336	3,49	165	1157	7,01
10	76	T	735	1928	2,6	148	435	2,9
11	58	T	39	792	20,3	152	836	5,5
12	75	T	541	4241	7,8	426	7389	17,3
13	36	T	123	2511	20,4	159	1423	8,9
14	41	T	711	1353	1,9	170	1693	9,96
15	33	T	251	561	2,23	377		
16	33	T	192	3008	15,6	172	2279	13,2
17	61	T	38	10292	271	20	1029	51,45
18	49	T	351	1354	3,9	96	487	5

19	27	T	193	401	2,1	307	1720	5,6
20	63	T	871	13411	15,4	381	2085	5,5
21	74	T	71	123	1,7	95	156	1,6
vV – vor Vakzination nV – nach Vakzination								

Tabelle 2: Impfantwort auf die 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung bei 16 splenektomierten Tumorpatienten

Pat.Nr.	Alter	Zugrunde liegende Erkrankung	Pneumo-IgG vV	Pneumo-IgG nV	Anstieg	Pneumo-IgM vV	Pneumo-IgM nV	Anstieg
1	44	N. ventriculi	444	1977	4,45	85	237	2,9
2	46	N. ventriculi	102	289	2,8	175	590	3,37
3	84	N. mammae	46	211	4,6	165		
4	48	N. ventriculi	193	12880	66,7	756	24882	32,9
5	50	N. coli	208	210	1	231	240	1,01
6	70	N. ventriculi	2199	8350	3,8	117	2734	23,4
7	46	N. pancreas	652	670	1,02	152	342	2,25
8	63	Hemangio- karzinom	177	1397	7,9	341	1998	5,9
9	57		1836	2304	1,25	119	88	0,74
10	39	N. ventriculi	253	1724	6,8	119	826	6,9
11	56	N. coli	20	69	3,45	155	967	6,24
12	63	N. ventriculi	1557	5311	3,4	96	357	3,7
13	44	N.	20	561	28	20	2214	110,7
14	35	pancreaticus	384	634	1,65	161	1393	8,65
15	54	N. ventriculi	5375	4758	0,89	1739	979	0,56
16	57	N. ventriculi Hypernephrom	464	7563	16,3	73	408	5,6
vV – vor Vakzination nV – nach Vakzination								

Jeder der Patienten erhielt eine Impfung mit 0,5 ml eines Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (Pneumo-23, Sanofi-Pasteur-MSD) intramuskulär in den M. deltoideus. Blutproben zur Bestimmung der Serumantikörper gegen den verwendeten Impfstoff wurden vor und 6 Wochen nach der Impfung abgenommen.

Die Serum-Antikörper gegen den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden mittels eines Inhouse-ELISA bestimmt (Daten werden als Serum-Titer angegeben).

Resultate und Diskussion

Die Impfantworten der Trauma- und Karzinompatienten finden Sie in [Tabelle 1](#) und [2](#) bzw. in [Abbildung 1](#) und [2](#).

Abbildung 1: Geometrischer Mittelwert der IgG-Pneumokokken-Antikörper-Titer vor und nach der Impfung

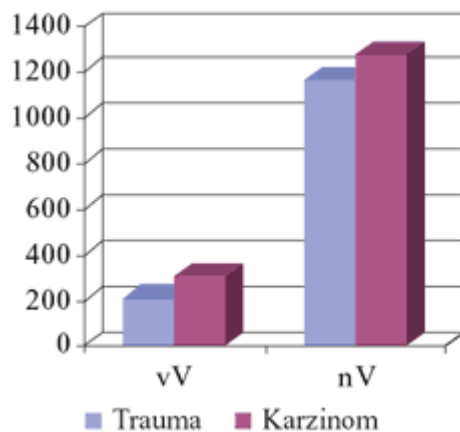
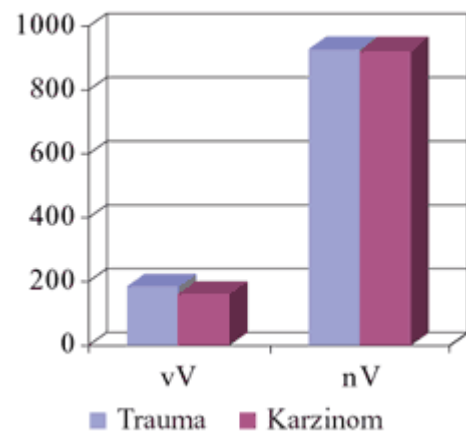


Abbildung 2: Geometrischer Mittelwert der IgM-Pneumokokken-Antikörper-Titer vor und nach der Impfung



Betreffend Impfantwort auf den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass keiner der Tumorpatienten 3 Monate vor der Impfung eine Chemotherapie erhielt. Somit scheinen solide Tumore kein zusätzlicher Faktor für Immunsuppression betreffend Impfantwort nach Splenektomie zu sein.

Wichtig ist es allerdings, dass auch nur die Hälfte der splenektomierten Traumapatienten einen zumindest 4-fachen Titeranstieg zeigten. Das unterstreicht die Wichtigkeit, den Impf Erfolg bei diesen Patienten zu messen. Allerdings war es bisher nicht möglich, die Impfantwort zu boostern, denn Nachteil des 23-valenten Polysaccharid-Impfstoffes ist, dass Polysaccharide hauptsächlich von T-Zell-unabhängigen Mechanismen erkannt werden, und der Proband entwickelt somit kein T-Zell-Gedächtnis.

Seit einigen Jahren gibt es nun einen konjugierten Pneumokokken-Impfstoff, der auch geboostert werden kann. Dieser Impfstoff ist derzeit aber nur für Kinder zugelassen. Nachteil dieses Impfstoffes ist, dass nur 7 Antigene erhalten sind. Es werden aber Anstrengungen unternommen, in näherer Zukunft zusätzliche wichtige Antigene zu inkludieren.

Es laufen derzeit Untersuchungen, die die Effektivität dieses konjugierten Impfstoffes bei

Erwachsenen mit Splenektomie demonstrieren sollen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff eine adäquate Immunantwort hervorrufen kann. Da der Impferfolg nicht vorhergesagt werden kann, ist die Messung der Antikörperkonzentrationen bei Risikopatienten unerlässlich. Weitere Studien werden den Stellenwert des konjugierten Pneumokokken-Impfstoffes zeigen.

Literatur:

1. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR: Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA*. 1993 Oct 20;270(15):1826-31.
2. Konradsen HB: Humoral immune response to pneumococcal vaccination. Prevention of infections with *Streptococcus pneumoniae* by immunization. *APMISuppl*. 1996;60:1-28.
3. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1453-60.
4. Bruyn GA, van Furth R: Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Nov;10(11):897-910.
5. Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2000; 54(3):214-8.
6. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ, Rooney J, Hoyt NJ, Schiffman G, Cowley RA: Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma*. 1983 Sep;23(9):801-5.
7. Sullivan J, Ochs HD, Schiffmann G, Hammerschlag MR, Miser J, Vichinsky E, Wedgewood RJ: Immune Response after Splenectomy. *Lancet*.
8. Spoulou V, Victoratos P, Ioannidis JPA, Grafakos S: Kinetics of Antibody Concentration and Avidity for the Assessment of Immune Response to Pneumococcal Vaccine among Children with Bone Marrow Transplants. *JID* 2000; 182: 965-9.
9. Addiego JE, Amman AJ, Schiffmann G, Baehner R, Higgins G, Hammond D: Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lancet*. 1980 Aug 30;2(8192):450-2.
10. Hartkamp A, Mulder AHL, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH: Antibody response to pneumococcal and haemophilus vaccination in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19:1671-77.
11. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Mel-ton LJ, Offord KP: Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982;248(18): 2279-83.
12. Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L, Neuberger K, Schamberger RC, Anderson EL, Phillips NR, Kinsella K, Ambrosino DM: Antibody response to Polysaccharide and Polysaccharide-conjugate Vaccine after Treatment of Hodgkin Disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:828-34.
13. Petrasch S, Kuhnemund O, Reinacher A, Uppenkamp M, Reinert R, Schmiegel W, Lutticken R, Brittinger G.: Antibody responses of splenectomized patients with non-Hodgkin's lymphoma to immunization with polyvalent pneumococcal vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997 Nov;4(6):635-8.
14. Rao SP, Rajkumar K, Schiffman G, Desai N, Unger C, Miller ST: Anti-pneumococcal antibody levels three to seven years after first booster immunization in children with sickle cell disease, and after a second booster. *J Pediatr*. 1995 Oct;127(4):590-2.
15. Weintrub PS, Schiffman G, Addiego JE Jr, Matthay KK, Vichinsky E, Johnson R, Lubin B, Mentzer WC,

Ammann AJ: Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anemia. JPediatr. 1984 Aug;105(2):261-3.

16. Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, Shamberger RC, Phillips NR, Goorin A, Ambrosino DM.:Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. J Infect Dis. 1996 Jan;173(1):256-8.

Korrespondierender Autor:

a.Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.für Infektionen und Chemotherapie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail: heinz.burgmann@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)