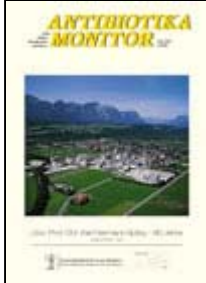

Inhalt

21. Jahrgang
Heft 6/2005



J.P. Guggenbichler
Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

Infektionen im Kindesalter – Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen

O. Janata
Krankenhaushygiene, Donauespital im SMZ-Ost, Wien
(Leiter: OA Dr. O. Janata)

Staphylokokken – heute ein Problem?

H. Mittermayer
Inst. für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, A.ö. KH der Elisabethinen Linz
(Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. H. Mittermayer)

Resistenzentwicklung bei Enterobakteriaceen und Pseudomonas in Österreich

G. Weiss
Med. Universität, Klin. Abt. für Allgemeine Innere Medizin, Klinische Infektiologie und
Immunologie, Innsbruck
(Vorstand: A.o. Univ.-Prof. Dr. J. Patsch)

Eisen und Infektionen

R. Krause
Medizinische Universitätsklinik Graz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. E. Pilger)

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien

E. Presterl
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Was von der Antibiotika-Therapie übrig bleibt – opportunistische Pilzinfektionen durch Candida

C. Wenisch, K. Kandel, E. Bischof, H. Laferl, M. Szell
SMZ-Süd, KFJ Spital, 4. Med. Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin, Wien
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. C. Wenisch)

Klinische Virologie – eine Herausforderung

M. Ramharter, S. Winkler
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Malaria

[zurück zur Übersicht](#)

Infektionen im Kindesalter – Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen

J.P. Guggenbichler
Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)



- [Einleitung](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Literatur](#)
-

Einleitung

Infektionen nehmen im Kindesalter eine zentrale Stelle ein. Sie betreffen sowohl in der Klinik als auch beim niedergelassenen Arzt jedes Fachgebiet der Kinderheilkunde und sämtliche Organsysteme: In der Gastroenterologie sind es akute und chronische Durchfallerkrankungen, die durch virale oder bakterielle Mikroorganismen hervorgerufen werden, in der Nephrologie handelt es sich um akute und rezidivierende Harnwegsinfektionen, begünstigt durch funktionelle und anatomische Störungen des Urogenitaltrakts. In der Pulmonologie sind es Pneumonien, die erhebliche diagnostische und therapeutische Probleme aufwerfen. Eine obstruktive Bronchitis bzw. das Intrinsic-Asthma des Säuglings und Kleinkindes wird häufig durch eine Infektion mit Respiratory-Syncytial (RS)-Viren, bei ca. 20% der Patienten auch durch *Mycoplasma pneumoniae* ausgelöst. Später ist eine obstruktive (asthmoide) Bronchitis Ausdruck eines allergischen Geschehens [1]. Die korrekte Differenzialdiagnose eines allergischen versus infektdingten Asthmas sowie in der weiteren Folge die Diagnose einer bakteriellen Superinfektion bei gestörter mucociliärer Clearance ist für die Indikation einer antimikrobiellen Therapie wichtig. Vielfach handelt es sich bei Säuglingen und Kleinkindern um die klassischen akuten Infektionskrankheiten, die direkt vom Kranken auf den Gesunden oder indirekt über gesunde Träger oder kontaminierte Gegenstände durch Tröpfchen-, Schmier- oder Kontaktinfektion übertragen werden. Primäre bakterielle Infektionen mit Streptokokken, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* oder *Neisseria meningitidis*, aber auch Erreger atypischer Infektionen wie *Mycoplasma pneumoniae* oder *Chlamydia pneumoniae* sind in Industrieländern für ca. 20-30% der Patienten verantwortlich. Der Arzt ist heute jedoch mit einem geänderten Erregerspektrum und einer ausgeprägten Resistenzentwicklung konfrontiert. Weltweit kam es zu einer Zunahme von Infektionen mit Koagulase-positiven und -negativen Staphylokokken, zur Entwicklung Methicillin-resistenter Staphylokokken, Penicillin- und Makrolid-resistenter Pneumokokken sowie Makrolid-resistenter *Streptococcus pyogenes*-Stämme. Im Krankenhaus beobachtet man zudem eine Zunahme von multiresistenten *Enterobacteriaceae* und Enterokokken [2, 3].

Im Bereich der Luftwege beginnen Infektionen jedoch meist als virale Infektionen durch Influenza-, Parainfluenza- oder RS-Viren, die zu funktionellen Störungen der unspezifischen körpereigenen Abwehrfunktionen wie der mucociliären Clearance, der Belüftung von Epitheloberflächen und der Peristaltik führen. Die Besonderheit in der Kinderheilkunde besteht darin, dass es nach einer ersten harmlos erscheinenden Virusinfektion zu schweren bakteriellen Komplikationen kommen kann. Einer Otitis media bzw. Sinusitis geht regelmäßig eine Virusinfektion der Nasenschleimhäute voraus [4]. Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen die Öffnungen der Nasennebenhöhlen bzw. der Eustachischen Tuben und die mucociliäre Clearance trotz einer Schleimhautschwellung erhalten bleiben, führt dies

bei Säuglingen und Kleinkindern wegen der Enge der Strukturen zu bakteriellen Superinfektionen. Im Säuglings- und Kleinkindalter kommt es bei 7 - 9 % der Patienten zu einer bakteriellen Sinusitis, bei Erwachsenen dagegen bei < 2 %. Auch anatomische Fehlbildungen wie eine Septumdeviation, eine Muschelhyperplasie oder eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes des Nasenrachenraums (Tonsillen, Adenoide) führen durch eine Beeinträchtigung der Belüftung der Schleimhäute und des Sekretabflusses zu bakteriellen Superinfektionen [5]. Anatomische Fehlbildungen z.B. des Harntrakts geben regelmäßig Anlass zur bakteriellen Besiedlung und Infektion des Urogenitaltrakts.

Die Unreife der spezifischen stimulierbaren körpereigenen Abwehrfunktionen bei Früh- und Neugeborenen, angeborene und erworbene Störungen der spezifischen Abwehr bei Antikörpermangel oder Granulozytendefekten sowie funktionelle und anatomische Störungen der körpereigenen Abwehr führen zu schweren, foudroyant verlaufenden oder protrahierten Infektionen oft mit multiresistenten Mikroorganismen [6].

In der Onkologie bzw. nach Knochenmarktransplantationen ist die körpereigene Abwehr für Wochen eingeschränkt. Infektionen spielen z.B. bei der lymphatischen Leukämie des Kindesalters als Todesursache eine ebenso große Rolle wie Tumorrezidive. Bei der Behandlung von Früh- und Neugeborenen sind schwere bakterielle Infektionen mit multiresistenten nosokomialen Infektionserregern ein ernstes Problem.

Letztlich treten Probleme auch als Folgekrankheiten von Infektionen bzw. in der Differenzialdiagnose nichtinfektiöser Krankheitsbilder auf. Infektionen sind auch Auslöser schwerer immunologisch bedingter Krankheitsbilder wie des rheumatischen Fiebers oder der Post-Streptokokken-Glomerulonephritis. Ein klassisches Beispiel für ein differenzialdiagnostisches Problem ist auch das Kawasaki-Syndrom, das zu Beginn mit dem typischen Exanthem und Enanthem im Rachen, einer massiven Schwellung der Kieferlymphknoten und dem hohen Fieber einem Scharlach ähnelt, jedoch bei fehlendem Streptokokkennachweis, der Fieberkontinua, den Lacklippen, dem Palmarerythem und den Hautabschilferungen an den Finger- und Zehenkuppen rasch zu diagnostizieren ist [7].

Infektionen sind nach wie vor weltweit die häufigste Todesursache bei Säuglingen und Kindern, wobei in den Industrieländern wegen der verbesserten Ernährungsbedingungen, besserer Wohnbedingungen sowie der aktiven Immunisierung gegen zahlreiche virale und bakterielle Mikroorganismen ein Rückgang der Sterblichkeit zu beobachten ist [8]. Durch den Einsatz wirksamer Impfstoffe hat sich die Epidemiologie, aber auch das Erregerspektrum im letzten Jahrzehnt verändert. Polio und Diphtherie sind weitgehend verschwunden, schwere invasive Infektionen wie die Meningitis und die Epiglottitis durch *H. influenzae* vom Kapseltyp b sowie Keuchhusten weitgehend reduziert. Durch die Pneumokokkenimpfung wurde auch eine deutliche Reduktion von Erkrankungen durch Pneumokokken beobachtet. Gleichzeitig wurde jedoch auch ein Wechsel der häufigsten Pneumokokken-Serotypen beobachtet, hin zu Serotypen, die im 7fach-Impfstoff nicht enthalten sind.

Diagnostik

Es ist wichtig, den Einsatz von antimikrobiellen Substanzen auf klare Indikationen zu beschränken. Der unkritische Gebrauch von Antibiotika hat zu einer inzwischen bedrohlichen Zunahme resistenter Mikroorganismen nicht nur im Krankenhaus geführt. Antibiotika, insbesondere Breitspektrumantibiotika mit inkompletter Bioverfügbarkeit oder langer Halbwertszeit, haben einen substanziellen Einfluss auf die Zusammensetzung und das Resistenzverhalten der körpereigenen Flora. Diese resistenten Mikroorganismen sind die Quelle von Reinfektionen.

Aussagekräftige Befunde einer mikrobiologischen Untersuchung, d.h. Isolierung und Identifizierung des pathogenen Erregers sowie eine Resistenzprüfung, zu erhalten ist im Kindesalter erheblich schwieriger als bei Erwachsenen. Proben, z.B. bei einer Otitis media oder Sinusitis, sind nur nach Punktion des Infektionsherdes z.B. durch eine Parazentese zu gewinnen, eine Indikation dafür ist jedoch fast nie gegeben. Die Erregerdiagnostik bei Pneumonien ist unbefriedigend. Patienten bis zum Alter von 6 Jahren verschlucken das Sputum, bei Pneumonien durch *Mycoplasma/Chlamydia pneumoniae* oder *Legionella pneumophila* zeigen die Kinder einen trockenen Reizhusten meist ohne Sputum. Mikroorganismen können aus dem Pleuraexsudat und der Blutkultur, bei atypischen Pneumonien auch aus dem Epipharynxsekret isoliert werden. Die transtracheale Bronchialaspiration ist abzulehnen, die Bronchiallavage beim narkotisierten, intubierten Kind ist auf Problemfälle (nosokomiale Pneumonie bei immunsupprimierten Patienten oder Therapieresistenz) zu beschränken.

Eine Gelenkpunktion bei Verdacht auf eine septische Arthritis ist hingegen unverzüglich durchzuführen.

Besondere Schwierigkeiten treten bei der Gewinnung von Harnproben beim Säugling und Kleinkind auf. Die Gewinnung eines Mittelstrahlharns ist meist erst nach dem 3. Lebensjahr möglich. Der Beutelurin ist immer mit einer gewissen Keimmenge kontaminiert und muss sofort bearbeitet werden, um ein repräsentatives Ergebnis zu erbringen. Ein Versand ist nicht möglich. Die Gewinnung eines Katheterharns ist mit dem Risiko der Keimverschleppung behaftet, die suprapubische Blasenaspiration, obwohl in der Literatur empfohlen, ist wegen der Belastung des Patienten nur in Ausnahmefällen durchzuführen. Wenn in einer Harnprobe mehrere Keime isoliert werden, deutet dies außer bei Patienten mit einer neurogenen Blasenentleerungsstörung auf eine Kontamination hin. Durch eine Quantifizierung des Leitkeims ist evtl. trotzdem eine Aussage möglich. Ein Ausweg bietet sich bei der Verwendung von Eintauchobjektträgerkulturen, allerdings darf das Ergebnis nicht als alleiniges Kriterium beurteilt werden, sondern nur in Kombination mit einer mikroskopischen Untersuchung des Nativharns und einer Beurteilung der Keimmenge im unzentrifugierten, ungefärbten Harn. > 1 Keim/Gesichtsfeld bei einer 400fachen Vergrößerung ist diagnostisch für eine Harnwegsinfektion [10].

Ein weiteres Problem der mikrobiologischen Diagnostik ist die Zeitdauer bis zur Übermittlung der Kulturergebnisse und der Resistenzprüfung. Bei einem Rachenabstrich mit Streptokokkennachweis dauert dies im besten Fall 12h, das Ergebnis einer Harnkultur oder einer Bronchialaspiration ist nach 24h, das Ergebnis einer Liquor- bzw. Blutkultur (Keimisolierung und Resistenzprüfung) ist frühestens nach 24-36h verfügbar. Kulturergebnisse bei *Mycoplasma/Chlamydia pneumoniae* sowie auch *Bordetella pertussis* bedürfen einer Bebrütungszeit von 7 Tagen und sind für eine Therapielenkung nicht geeignet, wohl aber zur epidemiologischen Überwachung.

Auch ohne labordiagnostische Untersuchungen ist in vielen Fällen aufgrund unterschiedlicher Krankheitsbilder eine präsumptive Diagnose möglich. Sie beruht auf:

- der statistischen Wahrscheinlichkeit, mit der bestimmte Infektionserreger in bestimmten Altersgruppen infrage kommen. Streptokokken der Gruppe B sind für Neugeboreneninfektionen verantwortlich, Streptokokken der Gruppe A treten nach dem 1. Lebensjahr auf, da vorher kaum Haftrezeptoren an Wangenschleimhautepithelien exprimiert werden. Pneumonien durch *Mycoplasma/Chlamydia pneumoniae* treten ab dem 3. Lebensjahr auf;
- charakteristischen klinischen Symptomen, z.B. einem typischen Exanthem bei Scharlach und Streptokokken, Sugillationen der Haut bei Meningokokken, einem feinfleckigen diskreten Exanthem am Stamm mit Tonsillitis, Lymphknotenschwellung zervikal und Hepatosplenomegalie bei Pfeiffer'schem Drüsenfieber, d.h. einer Infektion mit Epstein-Barr-Viren;

- dem Krankheitsverlauf, insbesondere dem Fieberverlauf. Infektionen durch Streptokokken, Pneumokokken oder Meningokokken führen meist zu einem abrupten Fieberbeginn mit Schüttelfrost, Infektionen mit Mykoplasmen und Viren zu einem treppenförmigen Fieberbeginn. Eine virale Rhinitis ist meist durch ein dünnflüssiges seröses Sekret gekennzeichnet, eine primäre bakterielle Rhinitis bzw. eine bakterielle Superinfektion durch ein eitriges, bisweilen blutig tingiertes Sekret. Ein erneuter Fieberanstieg nach bereits beginnender klinischer Besserung oder eine Persistenz der Infektion über 4 Tage hinaus weist auf eine bakterielle Superinfektion hin. Der Nachweis von Kälteagglutininen wird bei Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* beobachtet;
- der epidemiologischen Situation und einer evtl. bereits vorangegangenen, ungezielten Antibiotikatherapie. Daraus lassen sich mit hoher Treffsicherheit die selektionierte Keimspezies sowie auch die Empfindlichkeit der Mikroorganismen ableiten.

Die empirische kalkulierte Wahl eines Antibiotikums ist jedoch in den letzten Jahren durch das Auftreten resistenter Mikroorganismen auch im ambulanten Bereich erheblich schwieriger geworden.

Therapie

Die erfolgreiche Behandlung einer Infektion setzt die Wahl eines wirksamen Antibiotikums voraus. Ein Grundsatz einer antimikrobiellen Behandlung besteht darin, möglichst gezielt, d.h. so schmal wie möglich und so breit wie nötig, zu behandeln. Dabei kommt es nicht nur auf die Wahl eines wirksamen Antibiotikums, sondern auch auf eine Reihe weiterer Parameter an:

- Bioverfügbarkeit und Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch verschiedene Grundkrankheiten wie akute oder chronische Durchfallerkrankungen. Die Bioverfügbarkeit hat auch einen Einfluss auf die Selektion resistenter Mikroorganismen.
- Halbwertszeit und Eliminationsroute eines Antibiotikums
- Eiweißbindung
- Gewebsverteilung des Antibiotikums im Körper und Metabolismus
- Die Penetration ins interstitielle Flüssigkeitskompartiment und die Epithelial-Lining-Fluid (ELF) sowie entsprechend der Art des Erregers und dem Ort der Infektion auch die Penetration ins intrazelluläre Kompartiment sind entscheidende Parameter für die Wirksamkeit eines Antibiotikums.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Kindesalter

Eine wichtige Orientierungsgröße für die Wirksamkeit eines Antibiotikums ist die Pharmakokinetik, d.h. die Bioverfügbarkeit eines Medikaments, die durch die Messung der Serum- und Gewebkonzentrationen und ihrer Beeinflussung durch Resorptions-, Diffusions- und Exkretionsvorgänge bestimmt wird [11, 12, 13, 14].

Dabei unterscheiden sich alle obengenannten Parameter bei Kindern erheblich von denen bei Erwachsenen. Aber selbst im Kindesalter sind wesentliche Unterschiede in den einzelnen Lebensabschnitten – z.B. zwischen Früh- und Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern zwischen 2 und 6 Jahren, Schulkindern und Adoleszenten – zu beobachten, wobei sich im Laufe der Zeit die pharmakologischen und pharmakokinetischen Parameter dem Erwachsenenalter annähern. Zudem sind besondere Grundkrankheiten zu berücksichtigen, die die oben genannten Parameter zusätzlich überlagern. Es bestehen in verschiedenen Lebensabschnitten erhebliche Unterschiede in der Resorption, Verteilung und im Metabolismus von Antibiotika. Durch eine beschleunigte Peristaltik im Säuglingsalter sowie bei verschiedenen Grundkrankheiten kommt es zu Resorptionseinbußen von

50% gemessen an der Fläche unter der Resorptionskurve und der im Harn wieder entdeckten Wirkstoffmenge. Auch Resorptionseinbußen durch gleichzeitige Verabreichung von Nahrung sind zu berücksichtigen. Dadurch kann man nicht mit einer regulären Pharmakokinetik rechnen, wie sie bei Erwachsenen zur Definition von effektiven Tagesdosen und Dosierungsintervallen geführt hat [15].

In Abhängigkeit vom Lebensalter bestehen erhebliche Unterschiede in der Bioverfügbarkeit. Bei Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Monaten ist bei gleicher mg/kg-KG-Verabreichung von Penicillin V K, aber auch Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure die Fläche unter der Kurve um 75%, die im Harn wieder entdeckte Substanzmenge um 50% reduziert. Dies hängt nicht zuletzt von der beschleunigten Passagezeit bei Säuglingen im Vergleich zu älteren Kindern ab ([Abbildung 1](#)).

Die Resorption hängt ab:

- vom Füllungszustand und der Entleerungszeit des Magens
- vom pH-Wert im Magen
- von der intestinalen Oberfläche und Permeabilität
- von der Peristaltik des Dünndarms und der mikrobiellen Besiedlung
- von der Durchblutung im Splanchnikusgebiet, die z.B. bei hohem Fieber vermindert ist

Bei Säuglingen und Kleinkindern hat der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme einen wesentlich größeren Einfluss auf die Verabreichung von Medikamenten als bei Erwachsenen.

Für Penicillin V K wurde eine erhebliche Resorptionsminderung (50% Verminderung der im Harn wieder entdeckten Menge) durch Nahrung beobachtet [16].

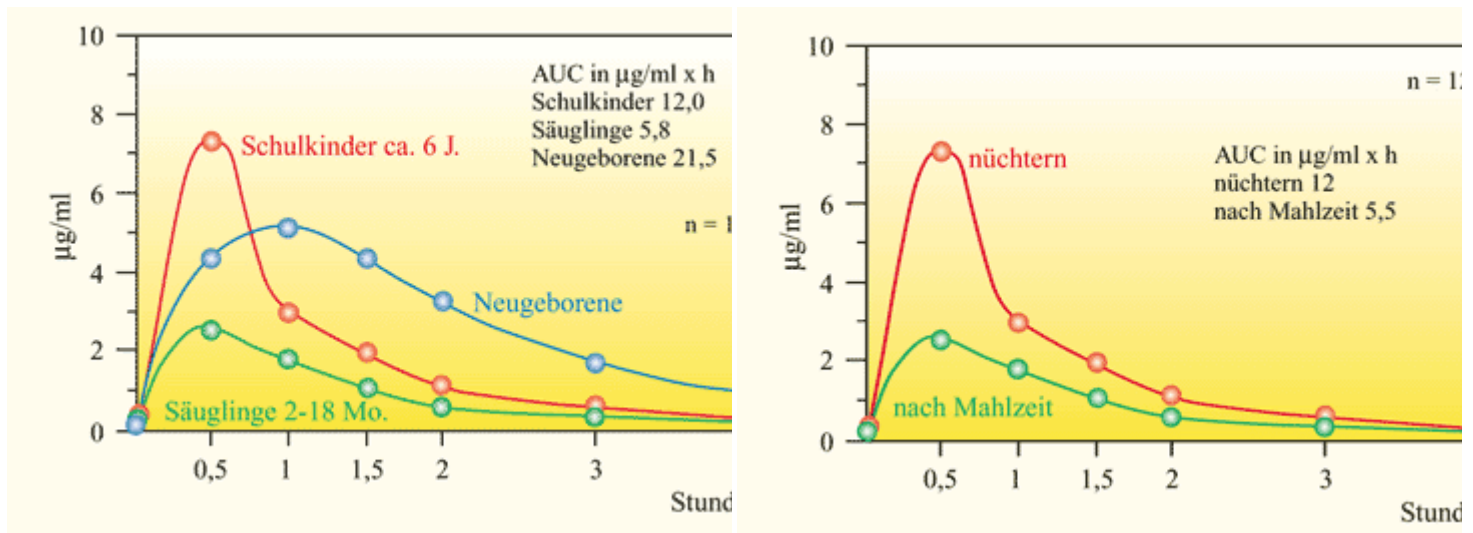
Auch die Art der Nahrung hat einen entscheidenden Einfluss auf die Resorption bzw. Resorptionsminderung. Milch, gefolgt von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß haben in dieser Reihenfolge eine Resorptionsminderung zur Folge, klare Flüssigkeiten einen resorptionssteigernden Effekt ([Abbildung 2](#)).

Diese Resorptionseinbußen werden außer bei Penicillin auch bei zahlreichen anderen in diesem Alter häufig verwendeten Antibiotika (Amoxicillin, Amoxicillin + Clavulansäure, Sulbactam-Ampicillin, Azidocillin) beobachtet [17]. Es wird auch diskutiert, dass die Resorption von Prodrugs wie Cefuroxim Axetil und Cefpodoxim Proxetil im frühen Säuglingsalter wegen der Unreife intestinaler Enzyme zur Spaltung des Esters unzureichend ist [18]. Die Folgen dieser Resorptionseinbuße sind:

- (zu) geringe Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort mit eingeschränkter klinischer Wirksamkeit, die zu eingeschränkter klinischer Wirksamkeit und Rezidivneigung führen
- gesteigerte Rate an Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen, durch osmotische Wirkung nicht absorbierter Arzneimittel und Störung der körpereigenen Flora
- subinhibitorische Konzentrationen induzieren die Entwicklung resistenter Mikroorganismen.

Abbildung 1: Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen Lebensabschnitten bei einer Dosierung des Kaliumsalzes von Phenoxymethylpenicillin von 12.500 IE pro Kilogramm Körpergewicht.

Abbildung 2: Resorptionseinbußen von Penicillin V K bei Schulkindern nüchtern und nach einer Milchmahlzeit.



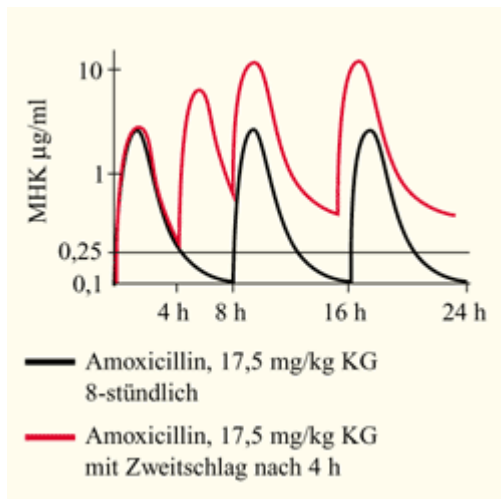
Pharmakodynamik

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Infektionsbehandlung bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Beachtung der Pharmakodynamik von Antibiotika [20]. Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung eines Antibiotikums auf den Mikroorganismus. Bei Erwachsenen konnte festgestellt werden, dass eine Überschreitung der Wirkstoffkonzentration über den MHK-Wert am Infektionsort $> 40\%$ des Zeitraums bis zur nächsten Dosis für eine effektive Keimeradikation ausreicht. Mikroorganismen zeigen in Gegenwart eines Antibiotikums geänderte Oberflächeneigenschaften, d.h. eine niedrigere Konzentration von Lipooligosacchariden in der Zellwand, was einerseits zu einer geringeren Entzündungsreaktion, andererseits durch eine geringere Elektronegativität zu einer besseren Phagozytose führt. Für das Kindesalter werden jedoch Wirkstoffkonzentrationen über dem MHK-Wert über $75-90\%$ des Zeitraums bis zur nächsten Dosis empfohlen. Daraus resultiert eine rasche Keimelimination und klinische Heilung sowie eine Verhinderung der Resistenzentwicklung. Im Gegensatz dazu sind subinhibitorische Konzentrationen von Antibiotika mit verzögerter klinischer Besserung, dem Übergang in eine chronisch schwelende Infektion und der Induktion/Selektion von resistenten Mikroorganismen verbunden. Die notwendige Zeit, in der die Hemmkonzentration überschritten sein muss, hängt von der körpereigenen Abwehr ab, die aber beim Säugling und Kleinkind noch nicht verlässlich entwickelt ist [19,20].

Abbildung 3 zeigt, dass eine einzige zusätzliche Dosis nach 4 Stunden am ersten Behandlungstag zu einer Überschreitung des MHK-Wertes am Infektionsort über nahezu 36 Stunden führt, während die 3x tägliche Gabe nur eine Überschreitung des MHK-Wertes z.B. für *H. influenzae* von 40% der Zeit ergibt.

Diese eine zusätzliche Dosis ist mit erheblich verbesserten klinischen Ergebnissen, z.B. bei der Behandlung der Otitis media, und einer niedrigeren Rezidivrate verbunden.

Abbildung 3: Konzentrationsverlauf von Amoxicillin



Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer wird kontrovers diskutiert: Die Meinung, dass sich die Therapiedauer nach der Eradikation des ätiologischen Agens zu richten hat, ist für die Kinderheilkunde nur bedingt korrekt. Wichtiger ist es, die Behandlungsdauer nicht nur nach der Keimeradikation, sondern vielmehr nach der Normalisierung des ursprünglichen Pathomechanismus, der zur Infektion geführt hat, zu richten. Zum Beispiel ist die Funktion der Eustachischen Tube nach einem Virusinfekt für 8 - 12 Tage gestört. Bei einer Behandlungsdauer von 5 Tagen besteht für weitere 5 - 7 Tage nach Therapieende eine Tubenbelüftungsstörung, wobei persistierendes Sekret in der Paukenhöhle zu einer schwelenden Infektion bzw. einer bakteriellen Wiederbesiedlung aus dem Nasenrachenraum und einem Rezidiv Anlass geben kann. In klinischen Untersuchungen konnten die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsschemata nicht unmittelbar am Therapieende, sondern nach 4 - 6 Wochen an einer wesentlich niedrigeren Rezidiv-/Reinfektionsrate gemessen werden.

Literatur:

1. Horn M.E., Reed S.E., Taylor P.E.: „Role of viruses and bacteria in acute wheezy bronchitis in childhood. A study of sputum.“ *Arch. Dis. Child.* 54 (1979) 587-592.
2. Baquero F.: „Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study.“ *J. Antimic. Chemoth.* 38 Suppl. A(1996) 117-132.
3. Felmingham D., Grüneberg R.N.: „The Alexander Project 1996-1997 latest susceptibility data from this institutional study of bacterial pathogens from community acquired lower respiratory tract infections.“ *J. Antimic.Chemoth.* 46 (2000) 767-773.
4. Gillespie M.B.: „Recurrent otitis media in children.“ *JAMA* 289 (2003) 1383-1384.
5. Goss C.H.: „Airway clearance in cystic fibrosis.“ *Resp. Care.* 48 (2003) 20-21.
6. Lewis D.B., Wilson C.B.: „Developmental Immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection.“ In Remington & Klein *Infectious Diseases of the fetus and neonate.* Saunders (1995) 20-98.
7. Rowley A., Shulman S.: „Kawasaki Sandom“ In Jenson HB, Baltimore RS: *Ped. Infectious Diseases.* Saunders (2002) 478-485.
8. Ogra: „Vaccination Strategies for Mucosal Immune Responses.“ *Clin. Microbiol. Rev.* 14 (2001) 430-445.
9. Kaster U., Guggenbichler J.P.: „Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children.“ *Infection* 29 (2001) 251-256.
10. Kunin C.M., Deutscher R., Paquin P.: „Urinary tract infections in schoolchildren.“ *Medicine* 43 (1964) 91-130.

11. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A., Baquero F.: „Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infections is an important aim of antibacterial therapy.“ J. Antimic. Chemoth. 47 (2001) 129-140.
12. Ritschel W.A., Kearns G.L.: „Pediatric Pharmacokinetics.“ In Ritschel und Kearns: Handbook of Basic Pharmacokinetics. 5th ED American Pharmaceutical Association. (1999) 304-321.
13. Reed M.D., Blumer J.L.: „Therapeutic drug monitoring in the pediatric intensive care unit.“ Ped. Clin. North. Am. 42 (1994) 1127-1143.
14. Kearns G.L.: „Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: Overcoming the challenges.“ J. Allergy Clin. Immunol. 106 Suppl. (2000) 128-138.
15. Guggenbichler J.P., Kienel G.: „Pharmakokinetische Untersuchung mit neuen galenischen Zubereitungen von Cephalexin.“ Päd. Pädol. 13 (1978) 315-320.
16. Guggenbichler J.P.: „Resorption oral verabreichter Antibiotika und Chemotherapeutika bei Kindern und ihre Beeinflussung.“ Päd. Pädol. 17 (1982) 565-584.
17. Hughes G.S.: „The effect of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxim proxetil.“ Clin. Pharm. Ther. 46 (1989) 647-685.
18. Guggenbichler J.P.: „Unpublizierte Beobachtungen bei 6 Säuglingen < 3 Monaten.“ (1996).
19. Abdel-Rahman S., Kearns G.L.: „The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: Determinants of Antiinfective Drug Action and Efficacy in Pediatrics.“ IN Feigin, Cherry, Demmler Kaplan: Textbook of Pediatric Infectious Diseases II: (2004) 2965-2987.
20. Guggenbichler J.P.: „Dosierung von Antibiotika im Kindesalter – Schnittstelle zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.“ Antibiotika Monitor tom XX/3 (2004).

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. J. Peter Guggenbichler
Kinder- und Jugendklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Loschgestraße 15
E-Mail: prof.guggenbichler@gmx.de

[zurück zum Inhalt](#)

Staphylokokken – heute ein Problem?

O. Janata
Krankenhaushygiene, Donauespital im SMZ-Ost, Wien
(Leiter: OA Dr. O. Janata)

-
- [Zusammenfassung](#)
 - **1880**
 - **1912**
 - **1946**
 - **1955**
 - **1985**
 - **1999**
 - **2005**
 - **Schluss**
-

Zusammenfassung

Vor mehr als 120 Jahren wurden Staphylokokken erstmals als hauptsächliche Verursacher eitriger Infektionen beschrieben. Seither sind diese Erreger, insbesondere deren invasive Variante – *Staphylococcus aureus* – untrennbar mit der Entwicklung der modernen Medizin verbunden. Staphylokokken stehen gleichermaßen für den Beginn der Penicillin-Ära und der Resistenzproblematik. Nosokomiale Ausbrüche von *S. aureus*-Septikämien waren vor etwa 50 Jahren Anstoß zur Gründung der Krankenhaushygiene. Seit der Erstbeschreibung klinischer *S. aureus*-Isolate mit Vancomycin-Resistenz müssen wir davon ausgehen, dass sich dieser Erreger offensichtlich gegen jedes Antinfektivum behauptet. Während der Erregerresistenz gegen Vancomycin derzeit wenig Bedeutung zukommt, gibt das Aufkommen einer neuen *S. aureus*-Variante, eines community-acquired Methicillin-resistenten Stammes, eher Anlass zu Sorge. Die im Titel gestellte Frage muss daher leider mit „**Staphylokokken – heute immer noch ein Problem!**“ beantwortet werden.

1880

Am 9. April 1880 hielt Sir Alexander Ogston, ein damals 36-jähriger schottischer Chirurg mit viel Erfahrung in der Kriegschirurgie, auf dem 9. Deutschen Chirurgen-Kongress in Berlin einen Vortrag „Ueber Abscesse“ – in exzellentem Deutsch, wie in den Büchern angemerkt wird. In diesem Vortrag und der anschließenden, ebenfalls in deutscher Sprache verfassten Publikation, wurde zum ersten Mal der Zusammenhang von so genannten *Micrococcen* und dem Auftreten eitriger Infektionen dargestellt. Sir Ogston demonstrierte, dass man durch Erreger, die aus Wunden von Patienten gewonnen wurden, tierexperimentell Abszesse erzeugen konnte, und erfüllte damit die Koch'schen Postulate für ein infektiöses Agens. Er zeigte aber auch, dass man mit Antiseptik nach Lister das Wachstum dieser Erreger in Wunden verhindern konnte, womit der Beweis für die Wirksamkeit dieser Maßnahme erbracht war.

Mit folgenden 4 Feststellungen endet der Vortrag:

1. *Micrococcen* sind die häufigsten Erreger akuter Abszesse.
2. Das Auftreten einer akuten Eiterung ist unabhängig von der Lokalisation eng an die Anwesenheit von *Micrococcen* gebunden.
3. *Micrococcen* können Blutvergiftungen verursachen.
4. Von der Konstitution des Betroffenen hängt ab, wie eine Vergiftung durch *Micrococcen* verläuft.

Wie bahnbrechend diese Erkenntnisse für die wissenschaftliche Gemeinschaft damals waren, illustriert am besten der Umstand, dass Lister selbst diese Daten mit Skepsis kritisierte. Über Sir Ogston wurde von den Editoren des British Medical Journal sogar ein Publikationsverbot verhängt. In einer abschließenden Arbeit zu diesem Thema, die Ogston unter dem Titel „Micrococcus poisoning“ 1882 veröffentlichte, bezeichnete er die Erreger wegen ihrer Traubenform im Mikroskop als Staphylokokken ([Abbildung 1](#)).

Abbildung 1: Staphylokokken –Abbildung aus der Originalarbeit von A. Ogston [1]



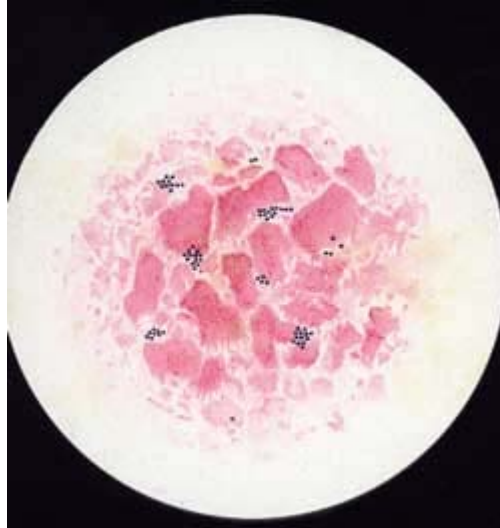
1912

Dem Mikrobiologen Anton J. F. Rosenbach gelang es bereits 1884 die soeben beschriebenen Staphylokokken in *aureus*- und *albus*-Stämme zu differenzieren (Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten 1884). In den folgenden Jahren macht *S. aureus* als Krankheitserreger unter einer Vielzahl von Synonymen Karriere: *Aureococcus*, *S. pyogenes aureus*, *S. pyogenes citreus* (?), *Micrococcus aureus*, Traubenkokkus, Eiterkokkus u.a.m. ([Abbildung 2](#)). Im Band X der Lehmann'schen Medizinischen Handatlasen findet sich 1912 folgende Beschreibung des Erregers *Micrococcus pyogenes* (Rosenbach):

- Lebensdauer: Fälle, in denen sich *M. pyogenes* nach sehr langen Zeiträumen (10 - 35 Jahren) lebend im Organismus gefunden hat, scheinen eine sehr lange Lebensdauer zu beweisen.
- Widerstandsfähigkeit: 56 - 100 Tage im getrocknetem Eiter lebensfähig, an Seidenfäden angetrocknet 3 - 6 Monate, im trockenen Staube lebensfähig und übertragbar (!). Der Erreger wird in trockener Hitze bei 80°C erst in 1 Stunde getötet und ist im Eis 66 Tage lebensfähig.

Diese Robustheit und der Umstand, dass Staphylokokken Teil der physiologischen Flora sind, machen die Erreger zu perfekten Spitalskeimen.

Abbildung 2: Staphylokokken-Eiter: Gram-Färbung [2]



1946

Unter dem Titel „Penicillin – Its Practical Application“ erschien im selben Jahr eine Zusammenfassung des damaligen Wissensstandes und erster Erfahrungsberichte über dieses neue Therapeutikum. In diesem von Sir Alexander Fleming herausgegebenen Buch finden sich historische Skurrilitäten wie der Penicillin-Nasenspray zur Behandlung der akuten Rhinitis oder das Penicillin-Verneblerzelt zur Heimtherapie, für die damals ja noch keine orale Darreichungsform zur Verfügung stand. Es beinhaltet aber vor allem die sehr bekannte Darstellung der durch *Penicillium notatum* kontaminierten Staphylokokken-Kulturplatte aus seinem Labor ([Abbildung 3](#)). Diese zufällige Beobachtung und die richtige Schlussfolgerung, das zugrunde liegende „chemotherapeutische Wirkprinzip“ zu erforschen, zählt zu den großen Entdeckungen des 20. Jahrhunderts und bedeutet 1929 den Beginn der Penicillin-Ära.

Im klinischen Teil dieser Publikation wird über den Einsatz von Penicillin bei einer Reihe von bakteriellen Infekten – in Summe etwa 400 dokumentierte Anwendungen weltweit – berichtet, darunter auch vielen Staphylokokken-Erkrankungen wie Osteomyelitis, Arthritis oder Wundinfektionen. Zur Behandlung von *S. aureus*-Abszessen der Haut oder Weichteile wurden damals typischerweise 20.000 bis 60.000 IE Penicillin 3-stündlich über 5 - 7 Tage verabreicht.

Dass man Penicillin nicht als Cure-all-Medikament ansehen könne, bemerkte Fleming zwar schon im Vorwort dieses Buches. Es ist aber fast eine Ironie des Schicksals, dass es wieder Staphylokokken waren, die als erste Erregergruppe in nennenswerter Weise Resistenzmechanismen als Reaktion auf die neue „Wunderdroge“ Penicillin entwickelten. Das Prinzip der Zerstörung des Penicillins durch Penicillinasen, wie diese Enzyme damals genannt wurden, wird in dem genannten Buch bereits detailliert beschrieben. Wenig später breiteten sich Penicillin-resistente Staphylokokken zuerst in den Spitälern und mit etwas Verzögerung dann auch in der Allgemeinbevölkerung aus ([Abbildung 4](#)).

Die folgenden Jahre waren gekennzeichnet durch ein Wechselspiel aus der Entdeckung neuer antiinfektiver Substanzgruppen und der Entwicklung neuer Resistenzmechanismen auf Seiten der Erreger (Tabelle 1). Zu den bekanntesten Resistenzmechanismen, die sich Staphylokokken damals aneigneten, gehört auch heute noch die Makrolid-Lincosamin-Streptogramin-Resistenz und die so genannte Methicillin-Resistenz, durch die die große Gruppe der Betalaktame auf einen Schlag unwirksam gemacht wurde.

Vancomycin war bis 2002 das einzige Antiinfektivum mit verlässlicher Wirksamkeit gegen Staphylokokken. In diesem Jahr wurde der erste Erkrankungsfall durch einen MRSA berichtet, der sich eine Resistenz gegen Vancomycin durch die Aneignung genetischen Materials von Enterokokken erworben hatte. Heute verfügen wir über eine breite Palette gut wirksamer und auch leidlich verträglicher Staphylokokken-Therapeutika (Tabelle 1). Die Fähigkeit der Erreger, Resistenzmechanismen zu kombinieren, und der Umstand, vermutlich nie über ein 100% wirksames Therapeutikum zu verfügen, zwingt uns, dieser Problematik auch weiterhin unsere Aufmerksamkeit zu schenken.

Abbildung 3: Wirkung von *P. notatum* auf das Wachstum von Staphylokokken-Kulturen [3]

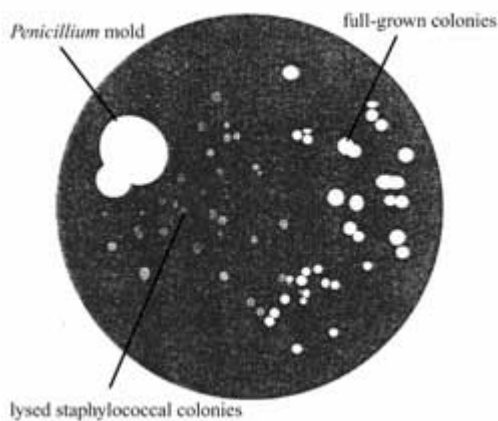


Abbildung 4: Ausbreitung Penicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Isolate in (■) und außerhalb (□) der Spitäler [4]

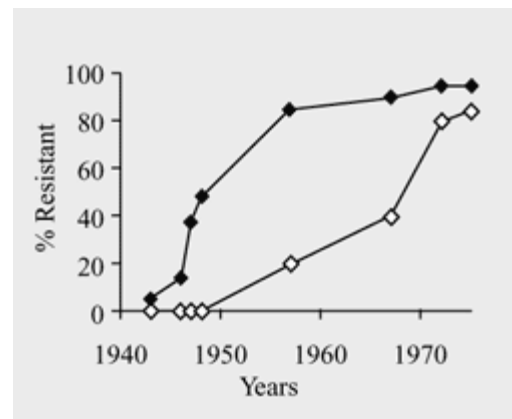


Tabelle 1: Chronologie der *S. aureus*-Resistenzen gegen diverse Substanzgruppen

Jahr Resistenz gegen		
1944 Penicillin G	1958 Novobiocin	1985 Quinolone
1951 Streptomycin	1961 Methicillin	1987 Rifampicin
1952 Tetracycline	1962 Pristinamycin	2001 Linezolid
1954 Erythromycin	1981 Trimethoprim	2002 Vancomycin
1956 Chloramphenicol		

1955

Mitte der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts kommt es, beginnend in Australien, später aber weltweit, zu

Ausbrüchen nosokomialer *S. aureus*-Infektionen. Woher die damals dominanten Phagentypen 80/81, auch epidemische Staphylokokken genannt, tatsächlich kamen, wurde nie geklärt. Typisch für diese Erreger war die hohe Rate an Carriern unter Patienten und Personal und die Invasivität der Erreger. Nicht weniger als ein Drittel der kolonisierten Patienten erkrankten unter dem Bild einer Sepsis, aus den Spitälern wurde über Sepsis-Epidemien berichtet. Aber auch Ärzte und Pflegepersonen erkrankten, unter anderem an schweren Hautinfektionen. Zudem kam es in diesen Jahren zu Ausbrüchen von invasiven *S. aureus*-Enterokolitiden, begünstigt durch das damals häufig verwendete Oxytetracyclin. Warum diese *S. aureus*-Pandemie 10 Jahre später ebenso plötzlich zu Ende war, wie sie begonnen hatte, konnte ebenfalls nie geklärt werden.

Als Reaktion auf diese nosokomialen Staphylokokken-Epidemien begannen Anfang der 60er Jahre einzelne Spitäler eigene Infektüberwachungsprogramme zu organisieren. In den Vereinigten Staaten wurde ein Communicable Disease Center gegründet, das heute noch als Center of Disease Control and Prevention (CDC) tätig ist. Da sich die ersten Formen einer Krankenhaushygiene rasch bewährten, wurde mit diesen Aufgaben speziell geschultes Personal beauftragt. Die ersten Kurse für Hygienefachkräfte wurden vom CDC 1968 angeboten. Im Auftrag dieser Institution wurde dann auch die bekannte SENIC-Studie zur Effizienz der Krankenhaushygiene durchgeführt, die heute noch als wissenschaftliche Grundlage der Krankenhaushygiene gilt (Haley RW Hospital The Efficacy of Infection Surveillance and Control Programs, 1985). In diesen Jahren wurde eine Vielzahl bahnbrechender Arbeiten zum Vorkommen, der Übertragbarkeit und der Virulenz von Staphylokokken publiziert. Letztlich begann sich damals auch das Prinzip der perioperativen Antibiotikagabe zur Verhütung postoperativer Wundinfektionen durchzusetzen, als deren häufigster Erreger auch wieder *S. aureus* zu nennen ist.

1985

Um diese Zeit begannen sich *S. aureus*-Isolate mit Methicillin-Resistenz (MRSA), die schon seit den 60er Jahren punktuell beobachtet worden waren, weltweit in allen Spitälern auszubreiten. MRSA wird zu einem Synonym für moderne Spitzenmedizin und Langlebigkeit, aber auch Multimorbidität, Antibiotikamissbrauch und Hygienemängel. In diesem Jahr ermöglichte mir Univ.-Prof. DDr. Karl-Hermann Spitzky, Leiter der damaligen Universitätsklinik für Chemotherapie am Allgemeinen Krankenhaus Wien, die Ausbildung zum Internisten zu beginnen. In guter Erinnerung geblieben sind mir seine Ermahnungen, in der Differenzialdiagnose diverser febriler Zustandsbilder ja nicht auf Staphylokokken als deren mögliche Verursacher zu vergessen. 10 Jahre später musste ich, als Hygienebeauftragter Arzt des Donauspitals, das Aufkommen der ersten MRSA-Isolate auch in „meinem“ Spital beobachten. Statistisch gesehen ist heute das Hygieneteam jeden 2. - 3. Arbeitstag mit einem Patienten konfrontiert, bei dem ein derartiger Erreger neu diagnostiziert wird.

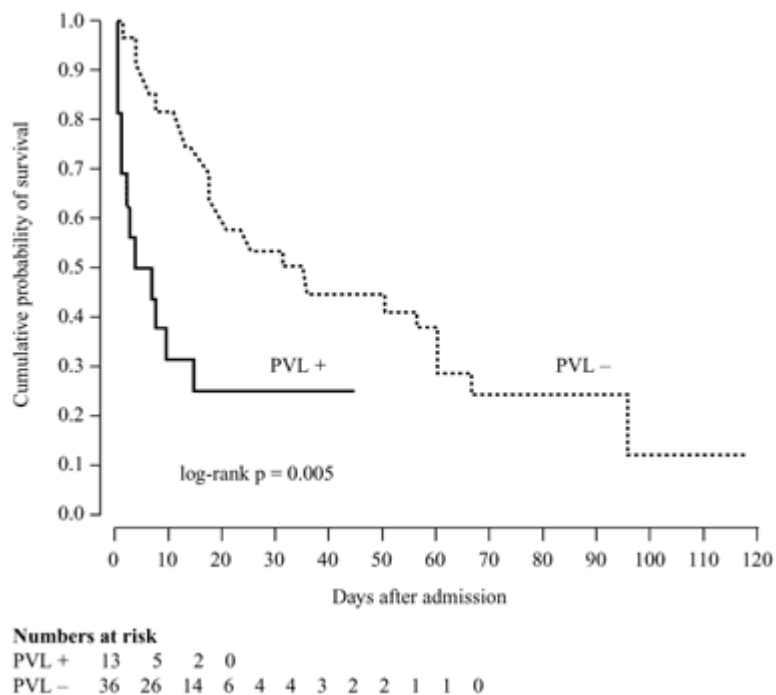
1999

Noch vor der Jahrtausendwende erregte ein neuer *S. aureus*-Stamm das Interesse, und diesmal nicht nur jenes der medizinischen Gemeinschaft. Ein community-acquired-MRSA (c-MRSA) breitete sich weltweit aus. Diese Erreger lassen sich genetisch durch das Staphylococcal-Cassette-Chromosome mec IV (SCCmec IV) und das bei diesen Erregern fast obligate Vorkommen eines Panton-Valentin-Leukocidin (PVL) eindeutig von den bis dahin typischen Spitals-MRSA (h-MRSA) abgrenzen. Zu den weiteren Besonderheiten der c-MRSA gehört eine im Vergleich zu den h-MRSA größere Fitness, die

und schwere, rasch fortschreitende, hämorrhagisch-nekrotisierende Pneumonien. Die Sterblichkeit der Erkrankten ist erheblich, wobei das erwähnte PV-Leukocidin eine gewichtige Rolle spielen dürfte. Vergleicht man nämlich Patienten mit *S. aureus*-Pneumonien in Hinblick auf den PVL-Status der Erreger, so findet man bei Erkrankten mit PVL-positiven Isolaten, meist c-MRSA, typischerweise eine raschere Progression und eine höhere Sterblichkeit (**Abbildung 5**).

Zu dieser Studie zu erwähnen wäre der Umstand, dass die Patienten mit PVL-positivem *S. aureus* im Schnitt 14,8 Jahre alt waren (!), während der Altersschnitt der Vergleichsgruppe bei etwa 70 Jahren lag. Im Gegensatz zu den h-MRSA, von denen chronisch Kranke, multimorbide Patienten und Langzeit-Hospitalisierte bedroht sind, hat sich c-MRSA, wie auch der Name sagt, primär außerhalb der Spitäler verbreitet. Betroffen waren anfangs hauptsächlich Kinder vor dem 10. Lebensjahr, die mehrheitlich nie im Spital waren und keine Antibiotika eingenommen hatten. c-MRSA-Ausbrüche z.B. in Gefängnissen, Kasernen, Sportvereinen, Übertragung in der Familie, bei Sportwettkämpfen und durch sexuellen Kontakt, aber auch Erkrankungen bei Haustieren u.ä.m. gehören zu den epidemiologischen Besonderheiten dieser Erreger. Die gegen h-MRSA recht wirksamen Maßnahmen der Krankenhaushygiene sind in dieser Situation sicher unpassend. Wie sich diese Situation weiterentwickelt, ist zur Zeit sicherlich eine der spannendsten Fragen zum Thema Staphylokokken.

Abbildung 5: Überleben von Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Pneumonie entsprechend PVL-Genotyp [5]



2005

Die Auswertung der eigenen Daten zeigt eine stete Zunahme von Patienten mit positiver *S. aureus*-Kultur in den letzten Jahren (**Abbildung 6**). Deutlich zu erkennen ist in unserer Statistik, dass diese Steigerung nicht auf eine Zunahme von MRSA, sondern auf empfindliche Staphylokokken (MSSA)

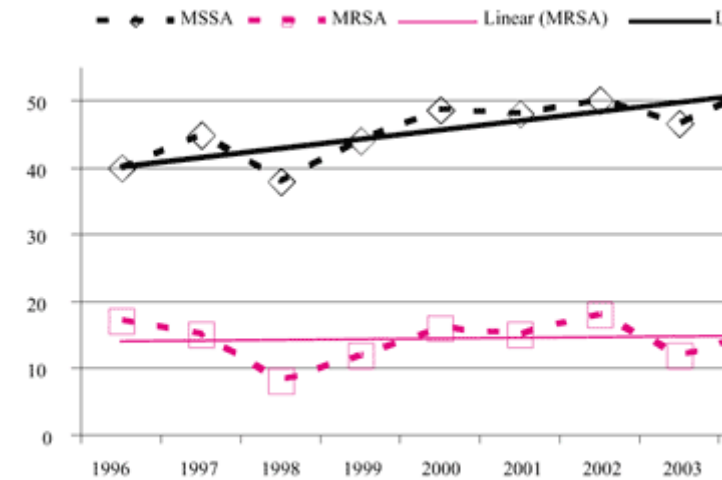
nachgewiesen wurde. Der Anteil Methicillin-resistenter Erreger (MRSA) schwankt bei *S. aureus* zwischen 5 - 10% und bei den Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) zwischen 20 - 30%.

In **Abbildung 7** ist die aktuelle Resistenzsituation bei Staphylokokken in unserem Schwerpunktkrankenhaus dargestellt. Obwohl 70 - 80% dieser Erreger resistent gegen Penicillin getestet wurden und die Hälfte der Koagulase-negativen Staphylokokken auch Methicillin-resistent sind, verfügen wir heute über eine breite Palette an wirksamen Staphylokokken-Therapeutika. Rifampicin, Minocyclin, auch die seit Jahren gerne verwendete Fusidinsäure sowie Fosfomycin bieten selbst bei MRSA eine ähnlich sichere Wirkung wie Glykopeptide oder Oxazolidinone. Grund zu Übermut gibt es nicht, da sich diese Situation jederzeit ändern kann.

In der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken ist *S. epidermidis* mit einem Anteil von 80 - 90% aller Erstisolate der dominierende Keim. Es fällt aber auf, dass potenziell pathogene KNS-Arten wie *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus* oder *S. lugdunensis* ihren Anteil in den letzten Jahren fast verdoppelt haben (**Abbildung 8**). *S. saprophyticus* verursacht zwar typischerweise nur Harnwegsinfektionen, die anderen Erreger können aber, im Gegensatz zu *S. epidermidis*, auch in Abwesenheit von Implantaten oder Immunsuppression schwere Organinfektionen, unter anderem auch Endokarditiden, verursachen. Trotz insgesamt niedriger Fallzahlen ist der Anstieg der Methicillin-Resistenz in dieser Gruppe von ca. 10% in den Jahren 1996 - 1998 auf aktuelle 40 - 50% eindrucksvoll.

Abbildung 6: Patienten mit *S. aureus*-Nachweis/10.000 Belagstage (Donauspital, Wien)

Abbildung 7: Aktuelle *In vitro*-Resistenzen bei Staphylokokken (Donauspital, 2005)



Anmerkung: Linear = Trendlinie

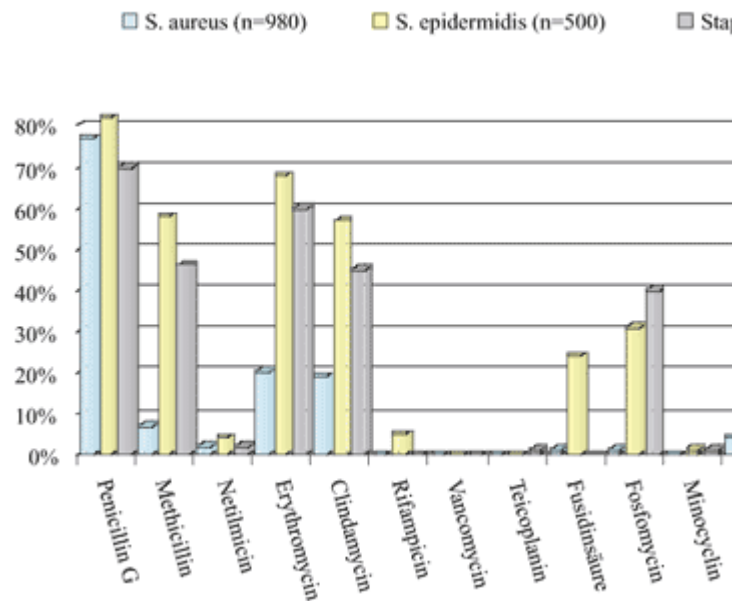
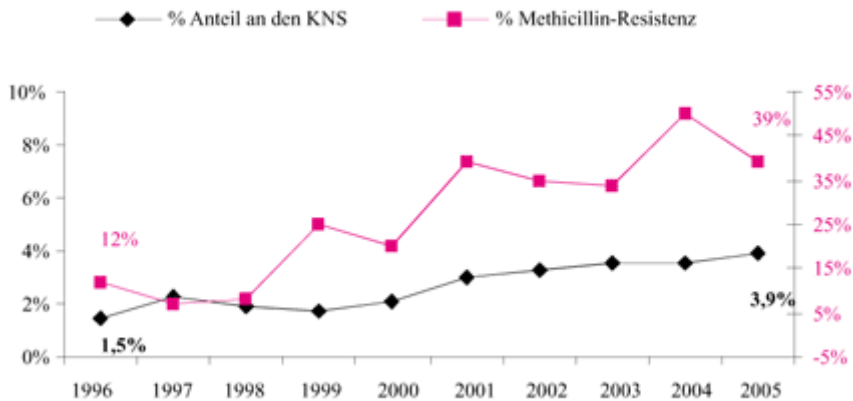


Abbildung 8: Potenziell pathogene Koagulase-negative Staphylokokken (s.Text): Anteil an den KNS-Erstisolaten und die Häufigkeit einer Methicillin-Resistenz (Donauspital)



Schluss

Staphylokokken sind eine faszinierende Erregergruppe. Ihr Armentarium an Virulenzfaktoren und Resistenzmechanismen macht sie zu den wichtigsten Erregern von Infektionskrankheiten. *S. aureus* sticht durch seine Pluripotenz besonders hervor. In seiner Zeitschrift „Antibiotika in der Praxis“ schwärmt E. Lang (Wien 1984) unter dem Titel „*Staphylococcus aureus*, ein Erreger von zeitloser Bedeutung“:

„*Staph. aureus* ist von der Natur wundervoll ausgerüstet worden, um überall rasch anzuwachsen, die Barrieren seines jeweiligen Wirtes an winzigen Verletzungsstellen zu durchdringen und deren Abwehrmechanismen zu überlisten. (...) *Staph. aureus* ist nach wie vor einer der wichtigsten bakteriellen Krankheitserreger und offenbart immer wieder neue pathogene Mechanismen. Dieser Erreger findet laufend Möglichkeiten (...), auch neu entwickelten Chemotherapeutika zu entgehen.“ Die Bedeutung dieser Erreger wird in den nächsten Jahren sicher weiter zunehmen.

Dem Jubilar – ad multos annos.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

OA Dr. Oskar Janata
 Krankenhaushygiene, Donauspital im SMZ-Ost
 A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
 E-Mail: oskar.janata@wienkav.at

[zurück zum Inhalt](#)

Resistenzentwicklung bei Enterobakteriazeen und *Pseudomonas* in Österreich

H. Mittermayer

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen Linz

(Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. H. Mittermayer)



- **Literatur**

Enterobakteriazeen und *Pseudomonas aeruginosa* sind wichtige Infektionserreger, die sich in ihren biologischen Eigenschaften, ihrer Virulenz und ihrer Epidemiologie wie auch in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika beträchtlich unterscheiden. Beiden gemeinsam ist allerdings ihre Bedeutung bei Krankenhausinfektionen.

Die Familie der Enterobakteriazeen umfasst mehr als 20 Gattungen mit einem Vielfachen an Arten. Durch den Einsatz molekularbiologischer Methoden hat sich die Taxonomie dieser Bakterienfamilie in den letzten Jahren beträchtlich verändert. Für klinische Fragestellungen sind die Änderungen, die vor allem die Gattungsnamen betreffen, von untergeordneter Bedeutung. Aus praktischen Gründen jedoch sinnvoll ist es, die Enterobakteriazeen hinsichtlich ihrer Pathogenität in 2 Gruppen zu unterteilen. Zu den pathogenen Vertretern, also den Keimen, die auch beim gesunden Menschen in der Regel Krankheit verursachen, gehören die Gattungen *Salmonella*, *Shigella* und *Yersinia*. Die weitaus größere Gruppe ist die der fakultativ pathogenen Enterobakteriazeen, die Bestandteil der normalen Flora des Gastrointestinaltraktes und anderer Körperbereiche sind und, wenn man von Ausnahmen wie enterotoxigenen oder enterohämorrhagischen *E. coli*-Stämmen absieht, üblicherweise nur ausserhalb ihres natürlichen Standortes in normalerweise keimfreien Regionen des Körpers Infektionen auslösen. Außerhalb des Krankenhauses sind es vor allem *Escherichia coli* und seltener Proteusarten, die als Erreger endogener Infektionen (z.B. des Harntraktes) vorkommen, während bei nosokomialen Infektionen die gesamte Palette der Gattungen und Arten nachgewiesen werden kann. Neben *E. coli* und Proteus sind es im Krankenhaus vor allem die Gattungen *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* und *Serratia*, die aufgrund ihrer Häufigkeit und ihrer Antibiotikaresistenz Bedeutung haben.

Pseudomonas aeruginosa ist normalerweise kein Bestandteil der gastrointestinalen Flora, kann sich jedoch bei Antibiotikabehandlung temporär im Körper ansiedeln. Pseudomonaden sind opportunistische Krankheitserreger, d.h. solche, die eine Infektion nur bei schwer abwehrgeschwächten Patienten oder bei massiver traumatischer Einbringung ins Gewebe auslösen können.

Resistenzentwicklungen sind sowohl bei Enterobakteriazeen als auch bei *Pseudomonas aeruginosa* von Bedeutung. Multiresistenzen sind bei *Shigellen*, *Salmonella typhi* und enteritischen Salmonellen in Asien, Lateinamerika und anderen Entwicklungsländern häufig zu beobachten. In Europa kommen in erster Linie importierte Infektionen mit solchen multiresistenten Erregern vor. Bei Salmonellen der Enteritisgruppe besteht allerdings die Gefahr, dass sich von eingeschleppten

Stämmen ausgehend, die Resistenz über die Nahrungskette epidemisch ausbreitet. Bei *E. coli* nimmt die Resistenz gegenüber Fluorochinolonen und Aminoglykosiden sowohl innerhalb als auch außerhalb des Krankenhauses beträchtlich zu. Ähnliches gilt, wenn auch auf niedrigerem Niveau, für Drittgeneration-Cephalosporine. Bei nosokomialen Infektionen sind es meist resistente Stämme der verschiedenen Gattungen, die durch die Verwendung von Antibiotika selektiert wurden und durch Kreuzkontamination von einem auf den anderen Patienten weitergegeben werden können. Die wichtigsten Entwicklungen sind die zunehmende Resistenz gegen Beta-Laktam-Antibiotika, hervorgerufen durch eine ständig wachsende Gruppe von Beta-Laktamasen, heute vor allem ESBL, ampC und im Vormarsch begriffen Carbapenemasen, die Fluorochinolonresistenz, deren Mechanismus Mutationen in den Genen sind, die für die bakteriellen Topoisomerasen kodieren, und die Resistenz gegen Aminoglykoside, meist hervorgerufen durch enzymatische Inaktivierung oder durch verminderten aktiven Transport. Die Bedeutung der Aminoglykoside für die Therapie ist allerdings heute sehr eingeschränkt, sodass Resistenzphänomene hier klinisch nicht so sehr zum Tragen kommen. Weitere Resistenzmechanismen, die eine zunehmende Bedeutung haben, sind Effluxpumpen, die Antibiotika aktiv aus der Zelle ausschleusen, und Permeabilitätsbarrieren, die durch Veränderung oder Verlust von Porinen in der äußeren Membran zustande kommen.

Pseudomonas aeruginosa ist von Natur aus gegen eine Vielzahl von Antibiotika unempfindlich. Darüber hinaus findet eine Resistenzentwicklung im Vergleich zu Enterobakteriaceen sehr viel rascher, auch unter Therapie, statt. Meist ist es ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Resistenzmechanismen wie Beta-Laktamasen, Effluxpumpen, Mutationen in den Genen, die für Porine kodieren und Veränderungen der Topoisomerasen, die gemeinsam zur Ausprägung von Resistenzen führen. Bei *Pseudomonas aeruginosa* sind es vor allem kleinräumige Resistenzrends innerhalb eines Krankenhauses oder einer Abteilung, hier besonders in den Intensivstationen. Bei den Enterobakteriaceen sind sowohl großräumige bei den ausserhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen als auch kleinräumige Trends bei nosokomialen Infektionen zu verzeichnen.

Daten aus Österreich zur Resistenzentwicklung sind in verschiedenen Quellen zu finden. Es handelt sich dabei einerseits um Untersuchungen, die in Österreich durchgeführt wurden, andererseits um internationale Studien, an denen österreichische Laboratorien beteiligt waren. Bei letzteren sind in den Publikationen die österreichischen Daten nicht immer gesondert angeführt, sodass ein Rückschluss auf die Resistenzlage in Österreich nur bedingt und oft nur rudimentär möglich ist. Die Resistenzquoten aus diesen Studien sind nicht über die Jahre hin vergleichbar, da unterschiedliche Test-Standards und Grenzwerte für die Resistenzklassifizierung verwendet wurden. Vor einigen Jahren wurde von den mikrobiologischen Laboratorien beschlossen, die NCCLS-Standards in Österreich durchgehend einzusetzen, was zu einer Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse geführt hat. Durchgehende Resistenzdaten für Indikatorkeime gibt es flächendeckend erst, seitdem im Jahr 2000 die Erhebung von Resistenzdaten für EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) begonnen wurde. Bei den Enterobakteriaceen sammelt EARSS Daten von invasiven *Escherichia coli*-Stämmen. Durch ein standardisiertes Protokoll ist es möglich, die Resistenzdaten mit denen anderer europäischer Länder zu vergleichen. *Klebsiella spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* werden ab dem Jahr 2006 in die Datenbank

aufgenommen. Im Folgenden sollen exemplarisch einige ausgewählte Ergebnisse aus Untersuchungen zur Resistenzlage in Österreich präsentiert werden.

Mittermayer et al. [1] haben 1982/83 die Resistenz von Blutkulturisolaten gegenüber 4 Aminoglykosid-Antibiotika im Untersuchungsmaterial von 4 Laboratorien in Linz, Wien, Graz und Feldkirch untersucht. In 2 weiteren Untersuchungen wurden Daten bis 1988 erhoben und mit den im Rahmen einer internationalen Studie für Österreich erhobenen Ergebnissen verglichen [2, 3]. Die Resistenzquoten waren in der Untersuchungsperiode 1982/83 für alle Gram-negativen Bakterien (Enterobakteriazeen und Nonfermenter [in der Studie nur *Pseudomonas aeruginosa*]) für Gentamicin und Tobramycin bei 12,8 bzw. 11,0% und bei Netilmicin und Amikacin 8,3 bzw. 3,7%. Erwartungsgemäß waren bei *E. coli* die Resistenzquoten mit jeweils 2,2% für Gentamicin und Tobramycin am niedrigsten, während bei den Nonfermentern die Resistenzquoten am höchsten lagen (Gentamicin und Tobramycin 25%, Amikacin 5%), die anderen Enterobakteriazeen lagen im mittleren Bereich. 5,5% der untersuchten Stämme wiesen eine Resistenz gegen eines der 4 getesteten Antibiotika auf, 11,8% gegen 2 oder mehrere. Zwischen den drei Untersuchungsperioden (die zusätzlichen waren 1984/85 und 1987/88) waren bei Tobramycin und Amikacin Schwankungen zu verzeichnen, die allerdings kein einheitliches Bild in Richtung eines Trends nach oben oder unten ergaben (Tab. 1). Es wurden auch Unterschiede in den Resistenzquoten zwischen den Laboratorien beobachtet.

In den Jahren 1987 und 1988 wurden von Mitgliedern der European Study Group on Antibiotic Resistance (ESGAR) ca. 2.200 Gram-negative Stäbchen aus Blutkulturen gesammelt und auf ihre Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotika getestet [4]. Österreich war mit 150 Stämmen an dieser Untersuchung beteiligt. In den einzelnen Ländern wurden sehr unterschiedliche Resistenzquoten erhoben. Wie auch in anderen Untersuchungen waren die Resistenzquoten im Allgemeinen niedrig in Nordeuropa, im mittleren Bereich in Zentraleuropa und hoch in Südeuropa. Für Österreich lagen die Werte in den meisten Fällen im oder unter dem Bereich der jeweiligen Mittelwerte der Resistenzen. Lediglich bei der Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Imipenem waren in Österreich höhere Werte zu verzeichnen (Tabelle 2).

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie führt seit 1975 regelmäßig Resistenzstudien durch, an denen sich Labors aus Deutschland, der Schweiz und Österreich beteiligen. Ergebnisse dieser Untersuchungen sind publiziert [5, 6, 7, 8]. Die Teilnehmer erhalten eine detaillierte Auswertung, die auch lokale und regionale Resistenzdaten enthält. Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen sind im Internet verfügbar (<http://www.p-e-g.org>). In einer dieser Untersuchungen [5] wurde festgestellt, dass sich die Häufigkeit der Nalidixinsäureresistenz bei Enterobakteriazeen als Hinweis auf eine erste Mutation in den Topoisomerasegenen zwischen 1975 und 1986 nicht verändert hat, obwohl in dieser Zeit die Fluorochinolone neu eingeführt und dann auch häufig verwendet wurden. Die Resistenzquoten bei Enterobakteriazeen gegenüber Ciprofloxacin lagen 1983 bei 0,3% und 1986 bei 0,1%, bei *Pseudomonas aeruginosa* bei 0,7 bzw. 1,0%. Die Nalidixinsäureresistenz als Vorläufer einer Fluorochinolonresistenz war in den einzelnen Untersuchungsstellen unterschiedlich von null bis zu einem Spitzenwert von 12,1% (in einem Labor in Österreich). Einige Jahre später [7] waren in Österreich 0,5% der *E. coli*-Stämme resistent gegen Ciprofloxacin bei Werten von 0 -

1,6% in anderen europäischen Ländern, und bei *Pseudomonas aeruginosa* bei 10% mit Ergebnissen aus anderen Ländern zwischen 0 und 43,3%. Letztere Untersuchung war ein Gemeinschaftsprojekt der Arbeitsgruppe Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft mit ausgewählten Laboratorien anderer europäischer Länder. Weitere Daten der PEG zeigen, dass zwischen den Untersuchungen der Jahre 1990 und 2001 bei *E. coli* ein Anstieg der Ciprofloxacin-Resistenz von 0,2 auf 14,5% stattgefunden hat. Bei *Pseudomonas aeruginosa* war eine Erhöhung von 6,4 auf 15,3% zu verzeichnen (für detaillierte Daten: <http://www.p-e-g.org>).

Auch andere internationale Studien wie das SENTRY-Projekt enthalten Daten aus Österreich. Als Beispiel sei eine Untersuchung über die Aminoglykosid-Resistenz in Europa angeführt [9]. Die Ergebnisse zeigen, dass in Österreich im Vergleich zu den früheren Untersuchungen keine Resistenzsteigerung bei Aminoglykosiden stattgefunden hat (Tabelle 3). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass aufgrund der geringen Zahlen aus den einzelnen Ländern eine größere statistische Schwankungsbreite einkalkuliert werden muss.

Tabelle 1: Resistenz (%) gegen Aminoglykoside bei Gram-negativen Bakterien aus Blutkulturen bei 3 Untersuchungen 1982-1988 [3]

Periode	Gentamicin			Tobramycin			Netilmicin			Amikacin		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
<i>E. coli</i>	2,2	5,9	3,8	2,2	5,9	2,5	0	0	1,3	5,0	0	2,5
Alle*	12,8	14,4	12,4	11,0	7,8	6,8	8,3	6,7	8,7	3,7	1,1	7,5
I = 1982/83 II = 1984/85 III = 1987/88 * alle Gram-negativen Bakterien (<i>Enterobacteriaceae</i> und <i>P. aeruginosa</i>)												

Tabelle 2: ESGAR: Resistenz (%) gegen β -Laktam-Antibiotika und Ciprofloxacin bei Gram-negativen Bakterien aus Blutkulturen; Ergebnisse aus Österreich [4]

	Alle Gram-negativen		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	Österreich	MW*	Österreich	MW**	Österreich	MW**
Piperacillin	27	33	23	26	30	29
Cefazolin	27	28	4	9	-	-
Cefotaxim	5	6	1	0,2	-	-
Ceftazidim	4	5	3	1	10	14
Imipenem	2	2	0	0	15	9
Ciprofloxacin	2	2	1	0,2	5	6
*) Mittelwert aus allen Ländern **) Mittelwert Zentraleuropa						

Tabelle 3: SENTRY-Projekt: Resistenz (%) gegen Aminoglykosid-Antibiotika, Ergebnisse aus Österreich [9]

	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>
--	----------------	------------------------	----------------------

	Österreich	alle	Österreich	alle	Österreich	alle
Gentamicin	2	4,3	0	9,1	11	18,3
Tobramycin	2	2,5	0	11,6	6	17,8
Amikacin	2	0,4	0	0,7	0	5,1

Eine österreichische Arbeitsgruppe hat von November 1996 bis Mai 1997 die Aktivität neuerer Beta-Laktam-Antibiotika gegen Enterobakteriaceen und Non-Fermenter auf Intensivstationen untersucht [10]. An dieser Untersuchung beteiligten sich 9 Laboratorien. Der am häufigsten isolierte Keim war *Pseudomonas aeruginosa*, gefolgt von *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* und *Acinetobacter spp.* Meropenem, Imipenem und Ceftazidim waren die wirksamsten Antibiotika, die 90%, 89% und 87% der Isolate hemmten. Bei *Pseudomonas aeruginosa* war Piperacillin/Tazobactam, gefolgt von Cefepim und Ceftazidim am wirksamsten (89%, 87% und 85%). Imipenem, Meropenem und Cefpirome waren hier weniger wirksam (79%, 75% und 69%). Bei *E. coli* lagen die Resistenzquoten insgesamt niedrig. Erwartungsgemäß waren in dieser Untersuchung die Carbapeneme insgesamt die wirksamsten der getesteten Antibiotika. Allerdings fiel eine hohe Carbapenem-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* auf, was nach Ansicht der Autoren den hohen Verbrauch der Carbapeneme in den vorangegangenen Jahren widerspiegelt.

Das Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin am Krankenhaus der Elisabethinen Linz hat als nationale Referenzzentrale für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz 2 Untersuchungen (2003) zur Prävalenz von ampC und ESBL und zur Resistenz gegen verschiedene Antibiotika bei Enterobakteriaceen durchgeführt (Studienleitung Dr. Crista Jebelean). In die eine Untersuchung wurden Blutkulturisolate aus ganz Österreich einbezogen, in der anderen wurden Stämme aus verschiedenen Materialien, die in Intensivstationen in Oberösterreich gesammelt wurden, untersucht. Insgesamt wurden die Resistenzdaten von mehr als 800 Keimen ausgewertet. Die Resistenz gegen Drittgeneration-Cephalosporine war in den beiden Untersuchungen unterschiedlich. Bei der Blutkulturstudie wiesen 7% der Stämme eine Resistenz auf, davon 5% durch ein ampC-Enzym und 2% durch eine ESBL. Erwartungsgemäß lag der Prozentsatz der resistenten Stämme auf Intensivstationen höher (13%, davon 8% ampC und 5% ESBL). Auffallend war vor allem bei der Blutkulturstudie der mit 12% hohe Anteil an Ciprofloxacin-resistenten Stämmen. Die Stämme auf den Intensivstationen wiesen trotz höherer Resistenz bei Drittgeneration-Cephalosporinen eine niedrigere Resistenzquote (7%) bei Ciproxin auf. Resistenz gegen Drittgeneration-Cephalosporine und Ciproxin waren häufig vergesellschaftet, sodass bei vielen Stämmen als therapeutische Alternative nur ein Carbapenem in Frage kam.

Für die Beurteilung lokaler und regionaler Trends in der Antibiotikaresistenz eignen sich auch Daten aus Laboratorien, die eine Versorgungsfunktion für mehrere Krankenhäuser und für niedergelassene Ärzte haben. Als Beispiel seien dafür einige Daten aus dem Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin des Krankenhauses der Elisabethinen Linz angeführt (Tab. 4 und 5). Es zeigt sich, dass vor allem bei *E. coli*, aber auch bei anderen Enterobakteriaceen der Anteil der Fluoroquinolon-resistenten Stämme von 1999 bis 2005 deutlich angestiegen ist. Dies steht in Übereinstimmung zu den bereits früher erwähnten Ergebnissen und auch zu

den Daten, die bei EARSS erhoben wurden (siehe dort). Bei Aminoglykosiden sind keine wesentlichen Veränderungen zu verzeichnen gewesen. Der Anteil der Stämme mit ESBL liegt bei *E. coli* unter 1% mit einem geringfügigen Anstieg über die Jahre, bei Klebsiellen bei 2,2%, wobei bis zum Jahre 2003 ein Anstieg erfolgte und seither nur geringe Veränderungen zu verzeichnen waren. Deutlich angestiegen ist der Anteil der Stämme mit ampC in der Gruppe Enterobacter, Serratia und Citrobacter, der jetzt etwa 11% ausmacht. Die Ergebnisse bei Pseudomonaden sind insgesamt schwankend, was die kleinräumige Epidemiologie bei Besiedlungen und Infektionen mit diesem Keim widerspiegelt. Die Fluorochinolonresistenz hat seit 1999 eher eine Tendenz zum Rückgang gezeigt, ebenso die Resistenz gegenüber Imipenem, Piperacillin und Tobramycin. Es bestehen allerdings zwischen den verschiedenen einweisenden Krankenhäusern zum Teil beträchtliche Unterschiede in den Resistenzquoten gegenüber den einzelnen Antibiotika.

Tabelle 4: Resistenz (I+R%) gegen Fluorochinolone bei Enterobakteriazen 1999-2005. Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005*
<i>E. coli</i>	4,2	4,8	5,6	8,8	15,3	11,0	12,1
<i>Klebsiella spp.</i>	3,1	3,1	3,2	6,5	7,7	4,5	11,5
<i>Enterobacter/Serratia/Citrobacter</i>	3,7	4,5	7,3	9,2	12,9	9,4	10,8
* 2005 1. Halbjahr							

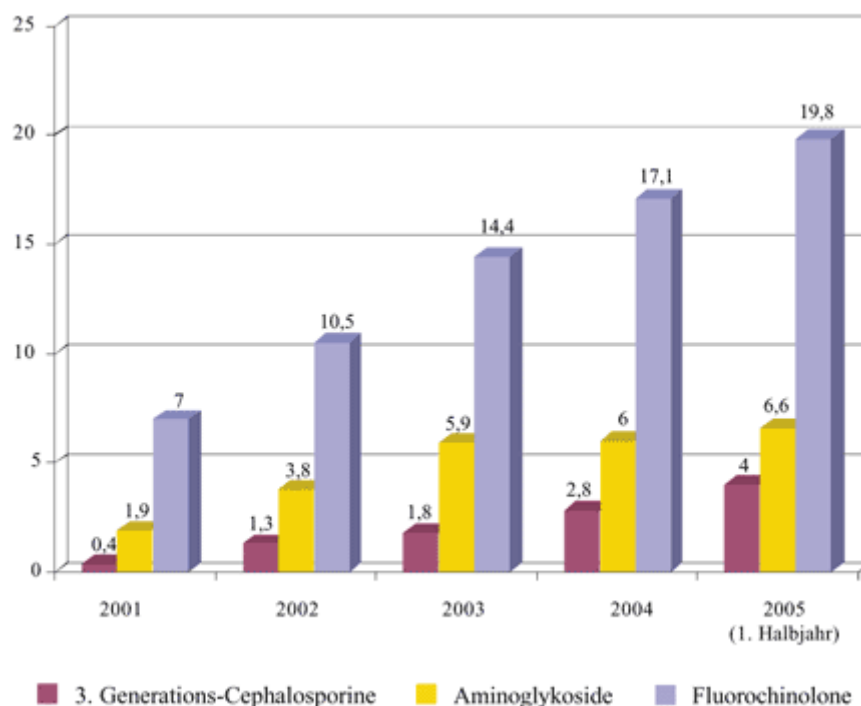
Tabelle 5: Resistenz (%) gegen Fluorochinolone, Tobramycin, Azlocillin/Piperacillin, Ceftazidim und Imipenem bei *Pseudomonas aeruginosa* 1999-2005. Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005*
Fluorochinolone	16,0	15,7	19,0	17,5	12,1	12,8	14,0
Tobramycin	11,0	7,5	9,6	7,9	4,1	3,6	7,0
Azlo-/Piperacillin	11,1	8,9	16,4	13,1	11,1	6,5	5,2
Ceftazidim	4,6	2,4	4,7	3,5	2,1	3,8	4,5
Imipenem	6,4	6,7	6,9	6,9	5,8	3,6	4,6
* 2005 1. Halbjahr							

Österreich arbeitet seit 1998 am europäischen Surveillance-Netzwerk EARSS mit. Nach einer Pilotphase werden seit dem Jahre 2000 Resistenzdaten an die Studienzentrale gemeldet. EARSS wurde auf Empfehlung eines wissenschaftlichen Gremiums der Europäischen Union ins Leben gerufen und wird von der Generaldirektion für öffentliches Gesundheitswesen und Verbraucherschutz der Europäischen Kommission unterstützt. Europaweit sind 30 Länder mit mehr als 800 Laboratorien und über 1.000 Spitälern in das Netzwerk eingebunden. In Österreich beteiligen sich 34 Laboratorien, die insgesamt mehr als 110 bettenführende Krankenanstalten versorgen, freiwillig an der EARSS-Datenmeldung. Dies entspricht

vertretbaren Kosten. Eine gemeinsame Qualitätskontrolle sichert die Validität der erhobenen Daten. Es werden ausschließlich Keime von invasiven Infektionen einbezogen (Blutkulturen, Liquor). Damit ergibt sich auch eine einheitliche klinische Bewertung, da sich im Allgemeinen nicht die Frage nach Kolonisation oder Infektion stellt. Bei den Enterobakteriaceen liegen Ergebnisse für *E. coli* vor (Abbildung 1). Auffallend ist der dramatische Anstieg der Fluorochinolonresistenz von 7% im Jahre 2001 auf 19,8% im ersten Halbjahr 2005. Auch bei den Drittgeneration-Cephalosporinen ist ein Resistenzanstieg von 0,4 auf jetzt 4% zu verzeichnen. Dies ist insofern auch bemerkenswert, da es sich bei *E. coli* nicht wie bei *Klebsiella* um den hauptsächlichen Träger von ESBL-Resistenzen handelt. Würde man die Daten auf *Klebsiellen* extrapolieren, so wären insgesamt deutlich höhere Resistenzquoten zu erwarten. Bei Aminoglykosiden, deren klinische Bedeutung allerdings wesentlich zurückgegangen ist, war ebenfalls ein Anstieg der unempfindlichen Stämme von 1,9 auf 6,6% zu beobachten. Ampicillin, das lediglich als allgemeiner Resistenzmarker dient, weist von vornherein hohe Resistenzquoten auf, die sich allerdings noch gesteigert haben. Die Daten können aus dem Internet abgerufen werden (<http://www.earss.rivm.nl>).

Abbildung 1: EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System): Resistenz (%) gegen Drittgenerations-Cephalosporine, Aminoglykoside und Fluorochinolone bei *E. coli*-Stämmen aus Blutkulturen in Österreich 2001-2005



Aus den vorgestellten Daten lassen sich wichtige Informationen über die Resistenzrends bei Enterobakteriaceen und *Pseudomonas aeruginosa* in den letzten Jahren ablesen. Während in den 1980ern und Anfang der 1990er wenig Veränderungen zu verzeichnen waren – hier muss allerdings auch die relativ geringe Dichte der Daten berücksichtigt werden –, hat sich in den letzten Jahren eine

Enterobakteriäzen, der sich aus allen verfügbaren Datenquellen nachvollziehen lässt. Lokale und regionale Unterschiede bestehen zwar in der Höhe der Prozentsätze, nicht jedoch im Trend nach oben. Auch Resistenzen gegen Drittgeneration-Cephalosporine nehmen zu, wenn gleich ausgehend von einem wesentlich geringeren Niveau. Trotz der deutlich zurückgegangenen Verwendung von Aminoglykosiden in der Infektionsbehandlung scheinen die Resistenzquoten nicht zu stagnieren. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist allerdings wesentlich geringer als die des Anstiegs der Fluorochinolonresistenz. Bei *Pseudomonas aeruginosa* ist die Situation uneinheitlich. Die Resistenzquoten liegen von vornherein höher und sind vor allem durch die lokalen Verbrauchsgewohnheiten bei Antibiotika und die nosokomiale Übertragung vor allem auf Intensivstationen beeinflusst. Aus den Daten lässt sich jedoch ablesen, dass eine sichere Behandlung von Pseudomonasinfektionen ohne Kenntnis der lokalen Resistenzdaten und gegebenenfalls des individuellen Antibiogramms nicht vorstellbar ist.

Die Dynamik der Resistenzentwicklung macht Interventionen dringend nötig. Bei der Resistenz gegen Fluorochinolone ist es nicht allein die Verwendung dieser Antibiotika im Krankenhaus, sondern vielmehr die im ambulanten Bereich, durch die die Resistenzquoten in die Höhe getrieben werden. Wenn darüber hinaus, wie bei nosokomialen Infektionen auch, eine Keimübertragung stattfindet, sind weitere Resistenzanstiege unausweichlich. Wenngleich auch bei anderen Antibiotika der Resistenztrend nach oben geht, so scheinen doch vor allem bei Fluorochinolonen wirksame Maßnahmen vordringlich. Wir werden, wenn wir diese Daten ernst nehmen, um Kampagnen, die für einen sinnvollen und kritischen Einsatz von Chinolonen und für eine ernstere Beschäftigung mit der Krankenhaushygiene werben, nicht umhin kommen.

Es wird unsere Aufgabe für die Zukunft sein, die Wirksamkeit der Antibiotika, an deren Entwicklung und Einführung in die Therapie unser Jubilar Prof. Karl Hermann Spitzky so maßgeblichen Anteil hatte, zu erhalten, damit wir zu Recht als seine Erben bezeichnet werden können.

Literatur:

1. H. Mittermayer, M. Rotter, W. Thiel, G. Breitfellner: „Resistenz von Blutkulturisolaten *in vitro* gegenüber 4 Aminoglykosidantibiotika - 1982/83.“ Wien. Klin. Wochenschr. 97 (1985)334-339.
2. H. Mittermayer, M. Rotter, G. Breitfellner, W. Thiel: „Internationale Studie zur Aminoglykosidresistenz von Blutkulturisolaten – Ergebnisse aus Österreich.“ Antibiotika Monitor 1985; Nr. 1: 6-9
3. H. Mittermayer, M. Rotter, G. Breitfellner, F. Riezinger, W. Thiel, L. Binder, R. Watschinger: „Resistance of Gram-negative Bacilli and Staphylococci from Blood Cultures to Aminoglycoside Antibiotics. Comparison of 3 *in-vitro* Investigations from Austria 1982-1988.“ Zbl. Bakt. 272 (1990) 448-457.
4. K. Dornbusch and the European Study Group on Antibiotic Resistance: „Resistance to β -Lactam Antibiotics and Ciprofloxacin in Gram-negative Bacilli und Staphylococci Isolated from Blood: a European Collaborative Study.“ J. Antimicrob. Chemother. 26 (1990) 269-278.
5. M. Kresken und B. Wiedemann: „Development of Resistance to Nalidixic Acid and the Fluoroquinolones after the Introduction of Norfloxacin and Ofloxacin.“ Antimicrob. Agents Chemother. 32 (1988) 1285-1288.

6. M. Kresken, F.H. Kayser, H. Mittermayer, D. Hafner: „Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterienarten gegenüber Chemo-therapeutika in Mitteleuropa. Ergebnisse einer multizentrischen Studie aus dem Jahre 1990.“ Chemotherapie Journal 3 (1994) 211-213.
7. M. Kresken, D. Hafner, H. Mittermayer et al.: „Prevalence of Fluoroquinolone Resistance in Europe.“ Infection 22 (1994) 90-98
8. M. Kresken, D. Hafner: „Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa.“ Chemotherapie Journal 5 (1996) 225-230.
9. F.J. Schmitz, J. Verhoef, A.C. Fluit and the SENTRY Group: „Prevalence of Aminoglycoside Resistance in 20 European University Hospitals Participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme.“ Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18 (1999) 414-421.
10. R. Krause, H. Mittermayer, G. Feierl et al.: „*In vitro* Activity of Newer Broad Spectrum β -Lactam Antibiotics against Enterobacteriaceae and Nonfermenters: A Report from Austrian Intensive Care Units.“ Wien. Klin. Wochenschr. 111 (1999) 549-554.

Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und von EARSS:

<http://www.p-e-g.org>

<http://www.earss.rivm.nl>

Anschrift des Verfassers:

Prim. Univ.-Prof. Dr. H. Mittermayer
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin,
A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen Linz
A-4010 Linz, Fadingerstraße 1
E-Mail:helmut.mittermayer@elisabethinen.or.at

[zurück zum Inhalt](#)

Eisen und Infektionen

G. Weiss

Med. Universität, Klin. Abt. für Allgemeine Innere Medizin, Klinische Infektiologie und Immunologie, Innsbruck
(Vorstand: A.o. Univ.-Prof. Dr. J. Patsch)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Regulation der Immunantwort durch Eisen](#)
 - [Eisen und Infektion](#)
 - [Die Infektions-Anämie](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter:

Eisen, Makrophagen, Anämie, intrazelluläre Bakterien, Siderophore, Stickstoffmonoxid (NO), Interferon

Zusammenfassung

Eisen ist aufgrund seiner Funktion für den Sauerstofftransport im Blut und seiner Cofaktorrolle für viele zentrale Enzyme essenziell für das Wachstum aller Zellen und somit auch von Mikroorganismen. Darüber hinaus beeinflusst Eisen die Effektivität der Immunantwort, einerseits aufgrund seiner Effekte auf die Differenzierung und Proliferation v.a. von Lymphozyten, andererseits beeinflusst Eisen negativ proinflammatorische und T-Helfer-Zell-Typ-1 induzierte Immuneffektorwege. Des Weiteren besitzt Eisen katalytische Funktion für die Bildung von hochtoxischen Hydroxylradikalen, die sowohl in der Immunantwort eine Rolle spielen, aber auch mit Gewebeschädigung im Rahmen chronisch inflammatorischer Prozesse assoziiert sind. Andererseits haben Mikro-Organismen ausgeklügelte Mechanismen entwickelt, um Eisen auch bei limitiertem Angebot des Metalls an sich zu binden und aufzunehmen und so Wachstum und Proliferation sicherzustellen. Solche Siderophor- und Eisenaufnahmesysteme sind häufig mit Pathogenität von Bakterien und Pilzen assoziiert.

Aus den genannten Gründen ist eine stringente Kontrolle der Eisenhomöostase auch von zentraler Bedeutung in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten, zumal eine erhöhte Eisenverfügbarkeit bzw. eine Eisenüberladung des Immunsystems mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und einem ungünstigen klinischen Verlauf von Infektionen assoziiert ist. Die häufigste Erkrankung, die diese Interaktion von Eisen und Immunität offenbart, ist die Anämie chronischer Erkrankungen (ACD), die besonders bei Patienten, die an Autoimmunerkrankungen, Tumoren oder Infektionen leiden, zu finden ist. Dabei kommt es unter anderem zu einer Restriktion von Eisen in Makrophagen, was möglicherweise aus dem Bestreben des Körpers erwächst, Eisen von eindringenden Mikro-Organismen und Tumorzellen fern zu halten und andererseits die Effektivität der Immunantwort zu stärken.

Die Kontrolle über die Eisenverfügbarkeit ist eines der entschiedensten Kriterien, die den Verlauf einer Infektion determinieren, weshalb Untersuchungen zu diesem komplexen Netzwerk zwischen Eisenhomöostase, Immunantwort und Mikroben nicht nur für das Verständnis der Zusammenhänge der Host-Pathogen-Interaktion optimieren, sondern

auch für die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen von größtem Interesse sind.

Key-words:

Iron, macrophages, anemia, intracellular bacteria, siderophores, nitricoxide, interferon

Summary

Iron is an essential component for all living organisms because of its co-factor role for essential enzyme in mitochondrial respiration, citric acid cycle and DNA synthesis. In addition, iron exerts subtle effects on immune function by modifying the proliferation and differentiation of lymphocyte subsets and by exerting direct negative effects of cell mediated immune effector mechanisms of macrophages which are directed against invading pathogens. On the other hand, microorganisms have evoked sophisticated strategies to acquire iron even under limited availability to ensure a sufficient amount of the metal needed for their proliferation. Thus, the control over cellular iron homeostasis is one of the central battlefields deciding about the fate of an infection. This becomes most obvious with the anemia of chronic disease (ACD). ACD is the most frequent anemia observed in hospitalized patients and subjects suffering from diseases causing an activated immune system such as cancer, auto-immune disorders and infections. An increasing amount of evidence supports the notion that ACD may result from a defense strategy of the body (host) in order to limit the availability of iron to pathogens and to strengthen immune effectors pathways directed against them.

Einleitung

Eisen ist vor allem aufgrund seines Vorkommens in der Erdkruste in Form von oxidierten Eisenverbindungen insgesamt das vierthäufigste Element. Das Vorhandensein von Eisen ist eng mit der Entstehung von Leben assoziiert. Eisen ist ein für alle Lebewesen essenzielles Molekül, einerseits wegen seiner Rolle als Cofaktor für viele lebenswichtige Enzyme, wie z.B. der Akonitase im Zitratzyklus, als Bestandteil von Schlüsselenzymen in der mitochondrialen Atmung oder von Ribonukleotid-Reduktase in der DNA-Synthese, andererseits wegen seiner zentralen Bedeutung für den Sauerstofftransport im Hämoglobin oder Myoglobin [1]. Insgesamt enthält der menschliche Körper circa 4 g Eisen, dessen Homöostase sehr genau geregelt werden muss. Denn obwohl Eisen eine derart zentrale Aufgabe in der Zelle hat, führen sowohl ein Überangebot als auch ein Mangel an Eisen zu Störungen der Zellfunktion. Bei einem Überangebot von Eisen in der Zelle, wie man es bei einer der häufigsten genetischen Erkrankungen in Mittel- und Nordeuropa, der genetischen Hämochromatose findet, wirkt das Metall als Katalysator für die Bildung toxischer Radikale über die Fenton-Reaktion [2]. Dadurch kommt es intrazellulär zur Akkumulation von toxischen Hydroxylradikalen und damit zur Schädigung von Zellen, was mit der Zeit zur Gewebeerstörung vor allem in parenchymatösen Organen und dadurch zur Fibrose führt. Als Ausdruck dessen entwickeln Patienten mit unbehandelter Hämochromatose häufig eine Leberzirrhose, eine Kardiomyopathie oder einen Diabetes [1, 3]. Die häufigste Form der Hämochromatose, von der ca. 80% der Patienten betroffen sind, ist mit einer Mutation in einem sogenannten nicht-klassischen MHC-I-Molekül, dem HFE, assoziiert. Darüber hinaus gibt es noch vier andere Formen der primären Eisenüberladung, die durch Mutationen in regulatorischen Eisenmetabolismusgenen hervorgerufen werden [3].

Auf der anderen Seite führt ein Eisenmangel zur Einschränkung des zellulären Stoffwechsels und einer Wachstumshemmung und von Zellen, die sich klinisch zuerst als so genannte Eisenmangelanämie, der weltweit häufigsten Anämieform, manifestiert [1].

Da Eisen kaum ausgeschieden werden kann und nur durch die so genannte Zellmauserung bzw. durch Blutungen verloren geht, ist die gut koordinierte Kontrolle von Eisenaufnahme verbunden mit der intrazellulären Regulation von Eisenspeicherung und Eisenverbrauch von vitaler Bedeutung für jede Zelle.

Regulation der Immunantwort durch Eisen

Eine ausreichende Verfügbarkeit von Eisen ist von essenzieller Bedeutung für die Proliferation und Differenzierung von Immunzellen, während ein Überangebot insbesondere im Rahmen einer mit einer chronischen Immunaktivierung einhergehenden Erkrankung sich negativ auf die zellvermittelte Immunantwort auswirkt [4, 5]. So ist ein schwerer Eisenmangel mit einer reduzierten Proliferationskinetik vor allem von NK- und T-Lymphozyten assoziiert. Darüber hinaus kann die zelluläre Eisenverfügbarkeit die Differenzierung und Aktivierung von Lymphozytensubsets wie von T-Helfer-Zellen Typ 1 (TH1) und Typ 2 (TH2) oder CD8+-T-Zellen beeinflussen, was wiederum profunde Effekte auf die Regulation der zellulären Immuneffektorfunktion ausübt [4, 5, 6]. Letztendlich ist Eisen auch direkt in Immuneffektormechanismen eingebunden. So katalysiert Eisen die Bildung von hochtoxischen Hydroxyl-Radikalen ($\text{OH}\cdot$) in aktivierten Monozyten/Makrophagen, was von großer Bedeutung für die unspezifische Immunabwehr gegenüber eingewanderten Pathogenen ist [2].

Darüber hinaus übt Eisen direkte Effekte auf die Immuneffektorfunktion von Monozyten aus. Erhöhte Konzentration von Eisen in Monozyten/Makrophagen führt zu einer Blockade der $\text{IFN-}\gamma$ -vermittelten Immuneffektorwege [7, 8]. Das zeigt sich unter anderem an einer verminderten Produktion von $\text{TNF-}\alpha$, einer eingeschränkten Antigenpräsentation durch verminderte MHC-Klasse-II-Expression, einer reduzierten Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 auf aktivierten Monozyten/Makrophagen oder einer verminderten Bildung von Neopterin [9].

Das führt dazu, dass eisenbeladene Makrophagen nicht mehr in der Lage sind, intrazelluläre Mikroorganismen wie Legionellen, Listerien, Salmonellen oder Mykobakterien über diese $\text{IFN-}\gamma$ -vermittelten Abwehrmechanismen zu eliminieren. Umgekehrt führt der Entzug von Eisen, z.B. durch die therapeutische Gabe eines Eisenchelators, zur Stimulation der Immuneffektorfunktion von Makrophagen und zur Eliminierung der Mikroorganismen, was primär auf die Beeinflussung der $\text{IFN-}\gamma$ -medierten Immunabwehrmechanismen und nicht auf Limitierung des für Mikroorganismen essenziellen Eisens zurückzuführen ist [10, 11].

Ein Teil dieser Effekte ist auf eine direkte Interaktion von Eisen mit der Bildung des zentralen Immuneffektormoleküls NO zurückzuführen. Sowie nämlich NO in die post-transkriptionelle Kontrolle des Eisenmetabolismus über „iron regulatory proteins“ eingreift [12], beeinflusst die zelluläre Eisenverfügbarkeit auch die NO-Produktion. Erhöhte intrazelluläre Konzentrationen von nicht-ferritingebundenem Eisen reduzieren die Transkription Expression des Enzyms induzierbare NO-Synthase (iNOS) inaktivierten Makrophagen, während Eisenentzug durch Gabe von Desferrioxamin zu einer Erhöhung der iNOS-Expression und damit der NO-Synthese führt [13]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist eine eisenbedingte Reduktion der Bindung der zentralen Transkriptionsfaktoren NF-IL6 und HIF-1 an den iNOS-Promotor mit konsekutiver Verminderung der Transkriptionsaktivität [14, 15]. Diese Interaktion von Eisen und NO ist von wesentlicher Bedeutung für die Abwehr gegenüber Infektionen. Die vermehrte Produktion und Freisetzung von NO durch aktivierte Makrophagen ist ein wesentlicher

Immunabwehrmechanismus gegenüber Tumorzellen und Mikroorganismen, sodass ein vermehrtes Eisenangebot nicht nur die Proliferation von Mikroorganismen fördert, sondern auch die gegen sie gerichteten Immunabwehrwege schwächt.

Vor allem bei Infektionen mit intrazellulären Erregern scheint der Eisenhomöostase eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Vor nunmehr über 10 Jahren wurde in Makrophagen ein Resistenzgen isoliert, das Schutz vor Infektionen mit Salmonellen, Leishmanien und Tuberkelbakterien bietet [16, 17]. Dieses phagolysosomale Transportprotein, NRAMP-1 (für natural resistance associated macrophage protein), transportiert neben Protonen und Magnesium auch Eisen aus dem Phagolysosom [18], womit es zu einer Eisenverarmung, vermehrten Stimulation der Immunabwehr und besseren Abtötung der eingedrungenen Erreger kommen kann. Darüber hinaus führt die Expression von NRAMP-1 zu einer vermehrten Stimulation der NO-Bildung [19], was wiederum einen wesentlichen Abwehrmechanismus gegen diese intrazellulären Erreger darstellt. Da die zelluläre Eisenverfügbarkeit einen wesentlichen Einfluss auf die Bildung von NO ausübt, während NO umgekehrt in die Eisenhomöostase eingreift, und die NRAMP-1-Expression sowohl durch Eisen reguliert wird, als auch umgekehrt NRAMP-1 den zellulären Eisentransport und die Bildung von NO beeinflusst, dürfte das regulatorische Triangulum NO, Eisen und NRAMP-1 von entscheidender Bedeutung für die Abwehr intrazellulärer Erreger sein.

Eisen und Infektion

Die Relevanz dieser Interaktionen von Eisen und Immunität wurde durch zahlreiche klinische Beobachtungen untermauert. Mehrere dieser Studien zeigen, dass eine erhöhte Eisenverfügbarkeit mit einem erhöhten Tumor- und Infektionsrisiko bzw. mit einem ungünstigen Verlauf einer dieser Erkrankungen vergesellschaftet ist [20, 21].

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie in Sambia konnte gezeigt werden, dass die Gabe des Eisenchelators Desferrioxamin zusätzlich zu einer Standardmalariatherapie mit Chinin zu einem günstigeren klinischen Verlauf bei Kindern mit zerebraler Malaria führte, der schwersten Verlaufsform einer Infektion mit *PL. falciparum* [22]. Die Applikation von Desferrioxamin verkürzte die Fieber- und Komadauer und führte zu einer rascheren Beseitigung vom Plasmodien aus der Zirkulation. Damit verbunden kam es zu einem signifikanten Anstieg der endogenen NO-Synthese nach Desferrioxaminebehandlung [23]. Das legt den Schluss nahe, (i) dass der Mechanismus, über den Desferrioxamine *in vitro* die iNOS Transkription induziert, [12] auch *in vivo* Gültigkeit hat und (ii) dass die vermehrte Bildung von NO für den günstigen klinischen Verlauf verantwortlich sein könnte, da NO ein zentrales Effektormolekül bei der Abwehr von Parasiten ist [24, 25]. Das wird auch durch eine Studie unterstützt, die zeigt, dass die Wirkung von Eisen/Desferrioxamine auf die Plasmodien auf die Modulierung der Immunantwort und nicht auf die Beeinflussung der Eisenverfügbarkeit für die Parasiten zurückzuführen ist [25].

Eisen beeinflusst nicht nur die IFN- γ -Aktivität und damit auch die Bildung von NO, sondern greift in das TH-1/TH-2 Netzwerk ein. So führt ein Überschuss von Eisen zu einer verminderten Aktivität von pro-inflammatorisch wirkenden TH-1-Zellen während die kreuzinhibitorische Aktivität von TH-2 und damit eine antiinflammatorische und makrophagen-deaktivierende Immunantwort gefördert wird [11, 27].

Auch bei Hepatitis C konnte gezeigt werden, dass der Eisenstatus einen wesentlichen

Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion hat. Ein erhöhter Eisengehalt in der Leber ist mit einem schlechten Ansprechen auf eine Therapie mit IFN- α assoziiert. Darüber hinaus führen erhöhte Eisenspiegel zu einem rascheren Übergang der Erkrankung in das Zirrhose-Stadium [28]. Das kann (i) auf eine vermehrte Radikalbildung und Gewebsschädigung durch Eisen, (ii) auf eine Schwächung der TH-1-vermittelten Immunmechanismen durch das Metall, die eine zentrale Rolle für die Abwehr von Viren spielen [29] und/oder (iii) auf die stimulierende Wirkung von Eisen auf die HCV-Replikation bzw. HCV-Translation zurückgeführt werden [30, 31]. Letzteres beruht auf einer eisenvermittelten Induktion der Bildung des Translationsinitiationsfaktors e-IF3, der v.a. bei HCV-Virustyp 1b und 2 die Translation stimuliert. Klinische Studien haben deshalb untersucht, inwieweit eine Reduktion der Eisenspiegel durch regelmäßige Phlebotomien einen günstigen Einfluss auf den klinischen Verlauf einer HCV-Infektion ausübt. Zwar zeigen sich in einigen Studien durchaus positive und vielversprechende klinische Effekte, eine generelle Empfehlung einer derartigen additiven Therapie erscheint aber zum jetzigen Zeitpunkt noch verfrüht [32, 33].

Auch bei der Tuberkulose findet sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und dem Eisenangebot. So ist eine Bantusiderose, ein sekundärer Eisenüberladungszustand im südlichen Afrika, der mit der Herstellung des traditionellen Bieres in Eisenkesseln assoziiert ist, mit einem ungünstigen klinischen Verlauf und einer erhöhten Mortalität bei Tuberkulose verbunden [34]. Diese Beobachtung wird durch *In vitro*-Daten unterstützt, die zeigen, dass ein vermehrtes Eisenangebot in Makrophagen die Proliferation von Mykobakterien fördert und die Immunabwehrmechanismen schwächt [35].

Auch bei der HIV-Infektion waren vor Verwendung von HAART (danach wurden dazu keine Studien mehr publiziert) eine therapeutische Eisengabe oder eine vermehrte Eisenspeicherung im Knochenmark mit einem kürzeren Überleben assoziiert (for review see 36). Es gibt noch viele weitere Beispiele, bei denen ein Überangebot oder die Applikation von Eisen zu einem ungünstigen Verlauf einer Infektion führt. Dazu gehören bakterielle Infektionen mit Gram-positiven und Gram-negativen Erregern, Pilzkrankungen (z.B. Candidainfektionen) oder Infektionen mit Parasiten (Leishmaniose, Pneumocystis carinii)[20]. Bei Patienten unter Hämodialyse hat sich ein enger Zusammenhang von hohen Eisenspiegeln oder Eisentherapie mit dem Auftreten von infektiösen Komplikationen oder Septikämien offenbart, wobei hier auch die negativen Effekte von Eisen auf die Funktion von neutrophilen Granulozyten eine Rolle spielen [37].

Die Gründe für die negative Beeinflussung des Krankheitsverlaufs liegen in einer Schwächung der zellmedierten Immunabwehr durch Eisen, in einer Beeinträchtigung der Funktionalität von neutrophilen Granulozyten und in einer Wachstumsstimulation der Mikroorganismen durch das essenzielle Element Eisen [20, 37, 38, 39, 40]. Zudem haben Mikroorganismen eine Unzahl von Strategien entwickelt, um häm- und nichthämgebundenes Eisen aufzunehmen, und verwenden z.T. auch Eisen dazu, um Abwehrmechanismen zu stimulieren, die die Immuneffektorfunktion von Makrophagen oder Granulozyten neutralisieren [40, 41].

Die Infektions-Anämie

Als pathophysiologischer Ausdruck der engen Interaktion von Eisenstoffwechsel und Immunantwort entwickelt sich bei chronischen Infektionen häufig eine normozytäre/normochrome Anämie, die als Infektanämie oder Anämie chronischer

Erkrankungen (ACD) bezeichnet wird und sich auch in einem hohen Prozentsatz bei Patienten findet, die an Autoimmunerkrankungen oder Tumoren leiden [43, 44].

Die Pathophysiologie dieser Anämie basiert auf einer Umleitung des Eisens aus der Zirkulation in die Speicher des Retikuloendothelialen Systems (RES) mit Entstehung einer funktionellen Eisenverteilungsstörung – gekennzeichnet durch eine Hypoferriämie und eine Hyperferritinämie. Hierfür sind primär TH1/TH2-Zytokine und das Akutphaseprotein Hepcidin verantwortlich, die zu einer vermehrten Aufnahme und Retention von Eisen in Makrophagen führen. Dazu kommen eine gesteigerte Erythrophagozytose [45] und eine verminderte Eisenresorption aus dem Darm, wofür wiederum Hepcidin verantwortlich sein dürfte. Das alles resultiert in einer Limitierung der Eisenverfügbarkeit für erythroide Vorläuferzellen und führt dadurch zur Entwicklung einer Anämie [43, 44]. Weiters bewirken die Zytokine eine Hemmung der Proliferation und Differenzierung von erythroiden Progenitorzellen und reduzieren die Bildung und Wirksamkeit von Erythropoietin, allesamt Faktoren, die die Anämie verstärken.

Die Diagnose einer ACD kann sehr einfach aufgrund typischer Veränderungen im Eisenstoffwechsel gestellt werden. Bei ACD-Patienten findet sich ein niedriger Serumeisenspiegel, eine niedrige Transferrinsättigung und eine verminderte Transferrinkonzentration, während der Serumferritinspiegel ebenso wie Zytokinkonzentrationen im Serum erhöht sind.

Aus der Entstehung der Anämie ergeben sich nicht nur Nachteile für den Patienten (Müdigkeit, verminderte Nierendurchblutung, ineffiziente Herzleistung, kognitive Probleme), sondern auch potenzielle Vorteile, die wohl aus dem Bestreben des Körpers entspringen, das essenzielle Nahrungsmittel Eisen den Mikroorganismen zu entziehen und gleichzeitig die gegen diese gerichteten Immuneffektorwege zu verstärken ([Abbildung 1](#)). Somit könnte die ACD als eine Abwehrstrategie des Körpers bei der Kontrolle von Infektionen und Tumorerkrankungen gesehen werden.

[Abbildung 1](#): Der Kampf ums Eisen: Im Falle einer Infektion oder Tumorerkrankung kommt es zur Aktivierung des Immunsystems. Durch die Wirkung von Zytokinen wie Interferon-gamma (IFN- γ) werden in Makrophagen Mechanismen in Gang gesetzt, die dazu dienen sollen, diese Pathogene zu eliminieren. Dazu gehören die Bildung anderer Zytokine, aber auch von Radikalen wie NO, die Tumorzellen und Mikroorganismen schädigen. In der Gegenwart von Eisen ist die Effektivität dieser Immunantwort herabgesetzt, weshalb Makrophagen versuchen, Eisen in das Speicherprotein Ferritin einzubauen und so dessen negative Wirkung auf das Immunsystem herabzusetzen. Hierzu werden komplexe molekulare Mechanismen in Gang gesetzt, wodurch die Effizienz der Immunantwort steigt. Parallel dazu nehmen Makrophagen aus der Zirkulation vermehrt Eisen auf und speichern dieses. Dahinter steht die Strategie, den Mikroorganismen und Tumorzellen das für diese essenzielle Nahrungsmittel Eisen zu entziehen und dadurch deren Vermehrung zu blockieren.

2. Rosen G.M., Pou S., Ramos C.L., Cohen M.S., Britigan B.E.: „Free radicals and phagocytic cells.“ *FASEB J.* 9 (1995) 200-205.
3. Pietrangelo A.: „Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease.“ *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 2383-97.
4. Weiss G., Wachter H., Fuchs D.: „Linkage of cellular immunity to iron metabolism.“ *Immunol. Today* 16 (1995) 495-500.
5. De Sousa M., Reimao R., Porto G., Grady R.W., Hilgartner M.W., Giardina P.: „Iron and Lymphocytes: Reciprocal regulatory interactions.“ *Curr. Stud. Hematol. Blood Transf.* 58 (1992) 171-177.
6. Thorson J.A., Smith K.M., Gomez F., Naumann P.W., Kemp J.D.: „Role of iron in T cell activation: Th-1 clones differ from Th-2 clones in their sensitivity to inhibition for DNA synthesis caused by IgG MAbs against transferrin receptor and the iron chelator desferrioxamine.“ *Cell Immunol* 134 (1991) 126-137
7. Weiss G., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Werner E.R., Werner-Felmayer G., et al.: „Iron modulates interferon- γ effects in the human myelomonocytic cell line THP-1.“ *Exp. Hematol.* 20 (1992) 605-10.
8. Recalcati S., Pometta R., Levi S., Conte D., Cairo G.: „Response of monocyte iron regulatory protein activity to inflammation: abnormal behavior in genetic hemochromatosis.“ *Blood* 91 (1998) 2565-72.
9. Oexle H., et al.: „Pathways for the regulation of interferon-gamma-inducible genes by iron in human monocytic cells.“ *J. Leukoc. Biol.* 74 (2003) 287-94.
10. Alford C.E., King T.E., Campell P.A.: „Role of transferrin, transferrin receptors, and iron in macrophage listericidal activity.“ *J. Exp. Med.* 174 (1991) 459-466.
11. Menacci A., Cenci E., Boelaert J.R., et al.: „Iron overload alters T helper cell responses to *Candida albicans* in mice.“ *J. Infect. Dis.* 175(1997) 1467-1476.
12. Weiss G., et al.: „Translational regulation via iron-responsive elements by the nitricoxide/NO-synthase pathway.“ *Embo. J.* 12(1993) 3651-7.
13. Weiss G., Werner-Felmayer G., Werner E.R., Grünwald K., Wachter H., Hentze M.W.: „Iron regulates nitric oxide synthase activity by controlling nuclear transcription.“ *J. Exp. Med.* 180 (1994) 969-976.
14. Mellilo G., Taylor L.S., Brooks A., Musso T., Cox G.W., Varesio L.: „Functional requirement of the hypoxia responsive element in the activation of the inducible nitric oxide synthase promoter by the iron chelator desferrioxamine.“ *J. Biol. Chem.* 272 (1997) 12236-42.
15. Dlaska M., Weiss G.: „Central role of transcription factor NF-IL6 for cytokine and iron-mediated regulation of murine inducible nitricoxide synthase expression.“ *J. Immunol.* 162 (1999) 6171-7.
16. Blackwell J.M., Searle S., Goswami T., Miller E.N.: „Understanding the multiple functions of NRAMP1.“ *Microbes and Infection* 2 (2000) 317-321, 2000.
17. Forbes J.R., Gros P.: „Divalent metal transport by NRAMP proteins at the interface to host-pathogen interaction.“ *Trends in Microbiology* 9 (2001) 397-403.
18. Baker S.T., Barton C.H., Biggs T.E.: „A negative autoregulatory link between Nramp1 function and expression.“ *J. Leukoc. Biol.* 67 (2000) 501-7.
19. Fritsche G., Dlaska M., Barton H., Theurl I., Garimorth K., Weiss G.: „Nramp1 functionality increases inducible nitric oxide synthase transcription via stimulation of IFN regulatory factor 1 expression.“ *J. Immunol.* 171(2003) 1994-8.
20. Weinberg E.D.: „Iron loading and disease surveillance.“ *Emerg. Infect. Dis* 5 (1999) 346-352.
21. Stevens R.G., Jones D.Y., Micozzi M.S., Taylor P.R.: „Body iron stores and the risk of cancer.“ *N. Engl. J. Med.* 319 (1988) 1047-52.
22. Gordeuk V., Thuma P., Brittenham G., McLaren C., Parry D., Backenstose A., et al.: „Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria.“ *N. Engl. J. Med.* 327 (1992) 1473-7.
23. Weiss G., Thuma P.E., Mabeza F., Werner E.R., Herold M., Gordeuk V.R.: „Modulatory potential of iron chelation therapy on nitricoxide formation in cerebral malaria.“ *J. Infect. Dis.* 175 (1997) 226-31.
24. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C.: „Nitric oxide and macrophage function.“ *Annu. Rev. Immunol.* 15 (1997) 323-50.

25. Bogdan C.: „Nitric oxide and the regulation of gene expression.“ Trends Cell Biol. 11 (2001) 66-75.
26. Fritsche G., Larcher C., Schennach H., Weiss G.: „Regulatory Interactions between Iron and Nitric Oxide Metabolism for Immune Defense against Plasmodium falciparum Infection.“ J. Infect. Dis. 183 (2001) 1388-94.
27. Thuma P., Weiss G., Herold M., Gordeuk V.R.: „Serum neopterin, interleukin-4, and interleukin-6 concentrations in cerebral malaria patients and the effect of iron chelation therapy.“ Am. J. Trop. Med. Hyg. 54 (1996)164-8.
28. Shedlofsky S.I.: „Role of iron in the natural history and clinical course of hepatitis C disease.“ Hepatogastroenterology 45 (1998) 349-55.
29. Weiss G., Umlauf F., Urbanek M., Herold M., Lovevsky M., Offner F., et al.: „Associations between cellular immune effector function, iron metabolism, and disease activity in patients with chronic hepatitis C virus infection.“ J. Infect. Dis. 180 (1999) 1542-8.
30. Kakizaki S., Takagi H., Horiguchi N., Toyoda M., Takayama H., Nagamine T., et al.: „Iron enhances hepatitis C virus replication in cultured human hepatocytes.“ Liver 20 (2000) 125-128.
31. Theurl I., Zoller H., Obrist P., Datz C., Bachmann F., Elliott R.M., Weiss G.: „Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of eIF3 expression.“ J. Infect. Dis.190 (2004) 819-825.
32. Sartori M., Andorno S., Rigamonti C., Boldorini R.: „Chronic hepatitis C treated with phlebotomy alone: biochemical and histological outcome.“ Dig. Liver Dis. 33 (2001) 157-62.
33. Di Bisceglie A.M., Bonkovsky H.L., Chopra S., Flamm S., Reddy R.K., Grace N., et al.: „Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial.“ Hepatology 32 (2000) 135-8.
34. Gordeuk V.R., McLaren C.E., MacPhail A.P., Deichsel G., Bothwell T.H.: „Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis: Strachan's 1929 thesis revisited.“ Blood 87 (1996) 3470-6.
35. Gomes M.S., Boelaert J.R., Appelberg R.: „Role of iron in experimental Mycobacterium avium infection.“ J. Clin. Virol. 20 (2001) 117-22.
36. Gordeuk V.R., Delanghe J.R., Langlois M.R., Boelaert J.R.: „Iron status and the outcome of HIV infection: an overview.“ J. Clin.Virol. 20 (2001) 111-5.
37. Sunder-Plassmann G., Patruta S.I., Horl W.H.: „Pathobiology of the role of iron infection.“ Am. J. Kidney Dis. 34 (1999) 25-9.
38. Weiss G.: „Iron and immunity: a double-edged sword.“ Eur. J. Clin. Invest. 32 (2002) 70-8.
39. Schaible U.E., Kaufmann S.H.: „Iron and microbial infection.“ Nat. Rev. Microbiol.2 (2004) 946-53.
40. Eide D.J.: „Metal iron transport in eukaryotic microorganisms: insights from Saccharomyces cerevisiae.“ Adv. Microb. Physiol. 43(2000) 1-38.
41. Genco C.A., White Dixon D.: „Emerging strategies in microbial haem capture.“ Mol.Microbiol. 39 (2001) 1-11.
42. Konijn A., Hershko C.: „The anaemia of inflammation and chronic disease.“ In: DeSousa M., Brock J.H. (eds.): Iron in Immunity, Cancer and Inflammation. Wiley and Sons, Chicester (1989) 111-143.
43. Weiss G., Goodnough L.T.: „Anemia of chronic disease.“ N. Engl. J. Med. 352 (2005) 1011-23.
44. Means R.T., Krantz S.B.: „Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease.“ Blood 80 (1992) 1639-1647.
45. Moura E., Noordermeer M.A., Verhoeven N., Verheul A.F.M., Marx J.J.: „Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis *in vitro*: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients.“ Blood 92 (1998) 2511-2519.

Anschrift des Verfassers:

A.o. Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss
 Medizinische Universität, Universitätsklinik für Innere Medizin,

Klinische Infektiologie und Immunologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: guenter.weiss@uibk.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien

R. Krause
Medizinische Universitätsklinik Graz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. E. Pilger)



- [Schlüsselwörter](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Key-words](#)
- [Summary](#)
- [Einleitung](#)
- [Definition](#)
- [Epidemiologie](#)
- [Pathogenese](#)
- [Mikrobiologie](#)
- [Diagnostik](#)
- [Therapie](#)
- [Literatur](#)

Schlüsselwörter:

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien

Zusammenfassung

Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien (catheter-related bloodstream infections = CRBSIs) sind verbunden mit erhöhter Morbidität, Mortalität, verlängerter Hospitalisation und erhöhten Kosten. Die klinische Diagnostik einer CRBSI bereitet aufgrund unspezifischer Symptome häufig Schwierigkeiten, weshalb oft allein schon bei Verdacht auf eine CRBSI der Zentralvenenkatheter (ZVK) entfernt wird. Nur rund 15-25% dieser explantierten ZVK sind tatsächlich Ausgangspunkt einer Bakteriämie, wobei diese Diagnose immer retrospektiv bleibt. Neben den in den letzten Jahren eingesetzten Kulturmethode nach Katheterentfernung wurden Kulturmethode und Direktmethoden entwickelt, die bei *in situ* verbleibenden ZVK durchgeführt werden. CRBSIs werden oft durch Gram-positive Kokken, selten durch Gram-negative Bakterien und Sprosspilze verursacht. Für die Therapie einer CRBSI eignen sich je nach ursächlichem Keim u.a. Penicillinase-feste Penicilline, Glykopeptide, Cephalosporine, bei Pilzen entsprechende Pilzmittel. ZVKs sollen bei Vorliegen einer CRBSI entfernt werden.

Key-words:

catheter-related blood stream infection

Summary

Central venous catheter-related bloodstream infections (=CRBSIs) are associated with increased morbidity, mortality, length of hospital stay and costs. Clinical findings are unreliable for establishing a diagnosis of CRBSI, but catheters are often removed based on clinical suspicion of CRBSI. Only 15 - 25% of central venous catheters (CVCs) removed because of suspected infection actually prove to be infected, and the diagnosis is always retrospective. Beside culture methods performed after catheter removal new culture methods and direct staining methods without catheter removal were developed. CRBSIs are most often caused by Gram-positive cocci, but rarely caused by Gram-negative rods or fungi. Antimicrobial chemotherapy of CRBSI depends upon the microbes involved and

isoxazolympenicillins, glycopeptides, cephalosporines, or antifungals are recommended. In case of CRBSI the CVC should be removed.

Einleitung

Die medizinische Betreuung von Patienten auf der Intensivstation, hämatologischen Station, Dialyse und vielen anderen medizinischen Einrichtungen erfordert die Implantation von zentralen Venenkathetern (ZVKs), um Flüssigkeit, Medikation, Blut und Blutprodukte und parenterale Ernährung verabreichen und Hämodialysen/-filtrationen durchführen zu können. Durch die Verwendung von ZVKs können eine Reihe von Komplikationen auftreten, wovon die Infektion die wichtigste darstellt. Trotz neuer und hocheffektiver antimikrobieller Substanzen beträgt die Mortalität einer Zentralvenenkatheter-assoziierten Bakteriämie (catheter-related blood stream infection = CRBSI) 15 - 25% [1, 2].

Definition

Laut CDC liegt eine CRBSI bei einer Bakteriämie/Fungämie bei einem Patienten mit mindestens einer positiven Blutkultur von einer peripheren Venenpunktion, klinischen Zeichen einer Infektion (z.B. Fieber, Schüttelfrost und/oder Hypotension) und keiner anderen Quelle einer Bakteriämie/Fungämie mit Ausnahme des ZVK vor, wobei Folgendes vorhanden sein sollte: eine positive semiquantitative (>15 CFU/Kathetersegment) oder quantitative ($> 10^3$ CFU/Kathetersegment) Kultur mit Isolation des gleichen Keims (Species und Antibiogramm) vom Kathetersegment und peripheren Blut; simultane quantitative Blutkulturen mit einem = 5:1 Verhältnis zwischen zentraler und peripherer Blutkultur; > 2 h Differenz zwischen Zeit bis zur Positivität einer peripheren Blutkultur minus Zeit bis zur Positivität einer zentralen Blutkultur [3].

Epidemiologie

In den USA werden über 5 Millionen ZVKs pro Jahr implantiert und viele der rund 200.000 nosokomialen Bakteriämien werden durch ZVKs verursacht [4]. Die Inzidenz von CRBSIs ist abhängig von den Stationen und beträgt in den USA zwischen 2 (respiratory ICU) und 30 (burn ICU) CRBSIs pro 1.000 ZVK-Tagen [5]. In Europa liegt die Inzidenz von CRBSIs im Schnitt bei 1,55 pro 1.000 ZVK Tagen [6].

Pathogenese

Die Pathogenese von CRBSIs ist komplex. Insbesondere der Ausgangspunkt der Kolonisation und der spätere Ausgangspunkt der Bakteriämie (innere Oberfläche versus äußere Oberfläche des ZVKs) werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben und diskutiert. Als Ausgangspunkt einer Kolonisation und damit verbundener Besiedelung der äußeren Oberfläche des ZVK kommen die Haut des Patienten und Translokation der Bakterien durch den Stichkanal oder eine Absiedelung von Bakterien von einem anderen Infektionsfokus (z.B. Haut-Weichteilinfekt am Fuß) in Betracht. Die Besiedelung der inneren Oberfläche des ZVK kann durch Manipulation und konsekutiver Kontamination der

ZVK-Anschlüsse oder durch kontaminierte Infusionen und Infusionsbestecke entstehen [4, 7]. In einer rezenten Untersuchung war die innere Oberfläche bei allen Patienten mit CRBSI Ausgangspunkt der Bakteriämie, wohingegen die äußere Oberfläche nur in 50% Ausgangspunkt einer Bakteriämie war. Zusätzlich waren die an der Katheterinsertionsstelle gefundenen Bakterien selten ident mit den am oder im Katheter gefundenen Bakterien, was die Translokationshypothese von Hautkeimen entlang des Stichkanals als hauptsächlichen Pathogenitätsmechanismus in Frage stellt [8]. Hautkeime scheinen jedoch auch schon bei der Implantation eines ZVK auf luminale oder extraluminale Oberflächen des ZVK zu gelangen, da in einer rezenten Untersuchung Hautkeime am Implantationsbesteck und von ZVKs, die zur einer CRBSI führten, ident waren [9].

Mikrobiologie

CRBSI werden meist durch Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus* verursacht, selten finden sich Gram-negative Stäbchen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) oder Sprosspilze [10]. In einer europäischen CRBSI-Prävalenzstudie waren in 71% Gram-positive Kokken, in 22% Gram-negative Stäbchen und in 7% Sprosspilze nachweisbar. Die fünf häufigsten Mikroorganismen waren Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.* und *Pseudomonas spp.* [11].

Diagnostik

Neben den in den letzten Jahren eingesetzten Kulturmethode nach Katheterentfernung (z.B. Druskin-Technik, Maki-Technik, Cleri-flush-Technik, Brun-Buisson-Technik) wurden Kulturmethode (Differential Time To Positivity = DTP) und Direktmethoden (Gram-Färbung, Acridin Orange Leukozyten Cytospin = AOLC) entwickelt, die bei *in situ* verbleibenden ZVKs durchgeführt werden.

Kulturmethode nach Katheterentfernung

Druskin-Technik [12]:

Bei dieser aus dem Jahr 1963 stammenden Methode wird ein distales Stück des ZVK in Bouillon und einem aufgeschraubten Slide mit Agar kultiviert. Diese Methode bietet keine Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Kontamination des ZVK und tatsächlicher CRBSI und sollte daher nicht mehr verwendet werden.

Maki-Technik [13]:

Diese semiquantitative Kulturtechnik soll eine CRBSI dann anzeigen, wenn nach Ausrollen des distalen Katheterstücks auf Blutagar und Bebrütung bei 37°C > 15 Kolonien auf dem Agar nachweisbar sind. Da bei der Maki-Methode nur die äußere Oberfläche des ZVK untersucht wird und rezente Studien gezeigt haben, dass eine CRBSI meist von der inneren Oberfläche eines ZVK ausgeht, sollte auch diese Methode nicht als einzige Methode von einem Mikrobiologischen Labor angeboten werden.

Cleri flush-Technik [14]:

Bei dieser quantitativen Kulturmethode werden nach Spülung des distalen ZVK-Segmentes endoluminale Keime kultiviert, wobei eine CRBSI ab einer Keimzahl von $> 10^3$ CFU angezeigt werden soll. Diese Methode ist aufgrund der notwendigen Arbeitsschritte

umständlich und zeitaufwändig.

Brun-Buisson-Technik [15]:

Bei dieser quantitativen Kulturmethode wird über das auf rund 6 cm gekürzte distale ZVK-Segment 1 ml steriles Wasser gegeben und daraufhin zentrifugiert. Diese Suspension wird dann auf einem Blutagar mit einer Pipette ausgeimpft und bei 37°C inkubiert, die kultivierten Keime abgezählt und auf die Keimzahl pro ml Suspension rückgerechnet. Eine CRBSI liegt ab einer Keimzahl von 10^3 CFU/ml vor. Bei dieser Methode wird die innere Oberfläche des ZVK's nicht direkt untersucht, es wird jedoch angenommen, dass durch die Zentrifugation Keime der inneren Oberfläche gelöst werden und in die Suspension gelangen können. Somit wird bei dieser Methode die innere und äußere Oberfläche des ZVK untersucht.

Kulturmethoden bei *in situ* liegendem ZVK

Quantitative Blutkultur (zentral und peripher) [16]:

Dies ist eine quantitative Vergleichsmethode zwischen der Keimzahl der simultan entnommenen zentralen und peripheren Blutkultur. Ein Keimzahlverhältnis von 5 -10:1 zwischen zentraler und peripherer Blutkultur deutet auf eine CRBSI hin. Diese Methode ist aufgrund der komplexen Probengewinnung, -verarbeitung und der hohen Kosten nicht zu empfehlen.

Differential Time to Positivity (DTP) [17]:

Da die Keimlast in einer Blutkulturflasche mit der Zeit bis zur Positivität, d.h. bis zum Nachweis von Keimwachstum, korreliert, stellt diese Methode eine Weiterentwicklung der quantitativen Blutkultur (s.o.) dar. Nach Entnahme einer peripheren und zentralen Blutkultur zum gleichen Zeitpunkt wird in einem automatischen Blutkultur-Gerät die Zeit bis zur Positivität gemessen. Die DTP wird als Differenz zwischen der Positivitätszeit der peripheren Kultur minus Positivitätszeit der zentralen Kultur berechnet. Eine DTP = 120 min zeigt eine CRBSI an, ebenso der zweimalige Nachweis von Keimwachstum in der zentralen Blutkultur bei negativer peripherer Blutkultur. In einer rezenten Studie wurde diese Methode als neue Goldstandardmethode bei ZVK mit kurzer und langer Liegedauer und Verdacht auf CRBSI empfohlen [18].

Direktmethode bei *in situ* liegendem ZVK

Acridin-Orange-Leukocyten-Cytospin (AOLC)-Test und Gram-Färbung [19].

Bei dieser Direktmethode wird aus 1 ml ZVK-Blut nach Lyse der Erythrozyten und Fixation anschließend mittels Leukozyten-Cytospin-Zentrifuge eine Probenschicht auf einen Objektträger aufgebracht und mit Acridin-Orange und Gram-Färbelösung gefärbt. Die Objektträger werden im UV- und Lichtmikroskop untersucht, wobei jeglicher Nachweis von Bakterien und/oder Pilzen (z.B. Sprosspilzen) eine CRBSI anzeigt. Zusätzlich wird neben dem mikroskopischen Präparat eine quantitative Kontrollkultur auf Blutagar angefertigt. Diese Methode stellt eine sehr schnelle (Dauer von Probenentnahme bis zum Ergebnis rund 30 - 60 min) und kostengünstige Technik dar. Die Sensitivität liegt bei 96% und die Spezifität bei 92%. Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass diese Methode auch bei neutropenischen Patienten eingesetzt werden kann [20].

ELISA zum Nachweis von Anti-Staphylokokken-Antikörpern [21]

Ein zum Nachweis von Antikörpern gegen von Koagulase-negativen Staphylokokken produziertem Lipid S-Antigen entwickelter ELISA wurde bei Patienten mit CRBSI eingesetzt, wobei eine CRBSI mit einer Sensitivität von 70% und Spezifität von 100% detektiert werden konnte. Die Sensitivität dieses Tests liegt damit weit unter der Sensitivität anderer Diagnosemethoden (vgl. Sensitivität bei AOLC/Gram 96%) [22].

Therapie

Für die antimikrobielle Therapie bei CRBSI eignen sich je nach ursächlichem Keim und Resistenzlage u.a. Penicilline, penicillinasefeste Penicilline, Erst-, Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporine, Glykopeptide, und Azole. So kann zum Beispiel für einen Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* Flucloxacillin, für Enterokokken Ampicillin, für Koagulase-negative Staphylokokken Vancomycin, für Pseudomonaden Ceftazidim und für *Candida albicans* Fluconazol eingesetzt werden. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Bild und sollte zumindest 10 - 14 Tage betragen, bei Komplikationen wie Endocarditis oder septischer Thrombose 4 - 6 Wochen.

Nichtgetunnelte ZVKs

Bei Patienten mit Fieber, jedoch normalem Blutdruck und normalen Organfunktionen sollten ZVKs wegen suspekter CRBSI nicht routinemäßig entfernt werden, da die entfernten ZVKs sehr häufig nicht Ursache des Fiebers sind. In einer Untersuchung waren bei oben beschriebenen Patienten 71% der entfernten ZVKs steril [23]. Bisher wurde die Entfernung von ZVKs bei Patienten mit Fieber, Hypotension und Organdysfunktion empfohlen, wobei aufgrund neuer und schneller Diagnosemöglichkeiten die empirische Entfernung ohne entsprechende Diagnostik zu hinterfragen ist. Bei gesichertem Nachweis einer CRBSI (z.B. mittels DTP oder AOLC/Gram) sollte der ZVK entfernt werden [23]. Bei CRBSI durch Sprosspilze sollten ZVKs entfernt werden, da die Studienlage derzeit keine eindeutige Empfehlung für den Verbleib des ZVK zulässt [24, 25, 26].

Getunnelte ZVKs oder total implantierte ZVKs

Aufgrund der aufwändigen Entfernung eines getunnelten oder totalimplantierten ZVKs ist eine zuverlässige Diagnostik bei Verdacht auf CRBSI unbedingt notwendig, wobei AOLC/Gram und DTP eingesetzt werden können [27, 20]. Bei Nachweis einer CRBSI sollte der ZVK entfernt werden. Die Dauer einer antimikrobiellen Therapie entspricht der bei nicht getunnelten ZVKs, bei Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken kann ein Therapieversuch ohne ZVK-Entfernung durchgeführt werden [23]. Eine Antibiotika-„lock“-Therapie führt zu einer Reduktion von Rezidiv-CRBSIs, die Rate an Rezidiven bleibt dennoch bei nichtakzeptablen 33 % [28].

Literatur:

1. Heiselman D.: „Nosocomial bloodstream infections in the critically ill.“ JAMA 272 (1994) 1819-20.
2. Pittet D., Tarara D., Wenzel R.P.: „Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality.“ JAMA 271 (1994) 1598-601.
3. „Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections.“ (2002) MMWR Recommendations and Reports, Volume 51, Number RR-10.
4. Maki D.G., Mermel L.A.: „Infections due to infusion therapy.“ In: Bennett J.V., Brachman P.S., eds. Hospital infections. Philadelphia: Lippincott-Raven (1998) 689-724.
5. Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H., Hughes J.M., Horan T., Emori T.G., Banerjee S., Tolson J., Henderson T., Gaynes R.P., et al.: „Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.“ Am. J. Med. 91 (3B) (1991) 185-191.
6. Munoz P., Bouza E., San Juan R., Voss A., Pascau J., Desco M., Co-Operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI): „Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study).“ Clin. Microbiol. Infect. 10 (2004) 843-5.

7. Sherertz R.J., Heard S.O., Raad I.I.: „Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies.“ *J. Clin. Microbiol.* 35 (1997) 641-6.
8. Dobbins B.M., Kite P., Kindon A., McMahon M.J., Wilcox M.H.: „DNA fingerprinting analysis of coagulase negative staphylococci implicated in catheter related bloodstream infections.“ *J. Clin. Pathol.* 55 (2002) 824-8.
9. Jeske C., Raedler C., von Goedecke A., Mayr A., Hinterberger G., Aspoeck Ch., Lass-Floerl C., Benzer A.: „Early identification of bacteria leading to central venous catheter contamination.“ *Anesth. Analg.* 97 (2003) 940-3.
10. Crump J.A., Collignon P.J.: „Intravascular Catheter-associated infections.“ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (2000) 1-8.
11. Bouza E., San Juan R., Munoz P., Pascau J., Voss A., Desco M., Cooperative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI): „A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study).“ *Clin. Microbiol. Infect.* 10 (2004) 838-42.
12. Druskin M.S., Siegel P.D.: „Bacterial Contamination of indwelling intravenous polyethylene catheters.“ *JAMA* 185 (1963) 966-8.
13. Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W.: „A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection.“ *N. Engl. J. Med.* 296 (1977) 1305-9.
14. Cleri D.J., Corrado M.L., Seligman S.J.: „Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts.“ *J. Infect. Dis.* 141 (1980) 781-6.
15. Brun-Buisson C., Abrouk F., Legrand P., Huet Y., Larabi S., Rapin M.: „Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures.“ *Arch. Intern. Med.* 147 (1987) 873-7.
16. Rushforth J.A., Hoy C.M., Kite P., Puntis J.W.: „Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis.“ *Lancet* 342 (1993) 402-3.
17. Blot F., Nitenberg G., Chachaty E., Raynard B., Germann N., Antoun S., Laplanche A., Brun-Buisson C., Tancrede C.: „Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures.“ *Lancet* 354 (1999) 1071-7.
18. Raad I., Hanna H.A., Alakech B., Chatzinikolaou I., Johnson M.M., Tarrand J.: „Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections.“ *Ann. Intern. Med.* 140 (2004) 18-25.
19. Kite P., Dobbins B.M., Wilcox M.H., McMahon M.J.: „Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal.“ *Lancet* 354 (1999) 1504-7.
20. Krause R., Auner H.W., Gorkiewicz G., Wolfler A., Daxboeck F., Linkesch W., Krejs G.J., Wensch C., Reisinger E.C.: „Detection of catheter-related bloodstream infections by the differential-time-to-positivity method and gram stain-acridine orange leukocyte cytospin test in neutropenic patients after hematopoietic stem cell transplantation.“ *J. Clin. Microbiol.* 42 (2004) 4835-7.
21. Worthington T., Lambert P.A., Traube A., Elliott T.S.J.: „A rapid ELISA for the diagnosis of intravascular catheter related sepsis caused by coagulase negative staphylococci.“ *J. Clin. Pathol.* 55 (2002) 41-43.
22. Kite P., Dobbins B.M., Wilcox M.H., McMahon M.J.: „Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal.“ *Lancet* 354 (1999) 1504-7.
23. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., Raad I.I., O'Grady N., Harris J.S., Craven D.E., Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, Society for Healthcare Epidemiology of America: „Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections.“ *Clin. Infect. Dis.* 32 (2001) 1249-72.
24. Nucci M., Anaissie E.: „Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review.“ *Clin. Infect. Dis.* 34 (2002) 5919.
25. Lazzarini L., Luzzati R.: „Removal of central venous catheters from patients with candidemia.“ *Clin. Infect. Dis.* 35 (2002) 1021.
26. Luzzati R., Amalfitano G., Lazzarini L., et al.: „Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital.“ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (2000) 6027.
27. Abdelkefi A., Achour W., Ben Othman T., Torjman L., Ladeb S., Lakhal A., Hsairi M., Kammoun L., Ben

Hassen A., Ben Abdeladhim A.: „Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related blood-stream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients.“ Bone Marrow Transplant 35 (2005) 397-401.

28. Rijnders B.J., Van Wijngaerden E., Vandecasteele S.J., Stas M., Peetermans W.E.: „Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial.“ J. Antimicrob. Chemother. 55 (2005) 90-4.

Anschrift des Verfassers:

A.o. Univ.-Prof. Dr. Robert Krause
Medizinische Universitätsklinik Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: robert.krause@meduni-graz.at

[zurück zum Inhalt](#)

Was von der Antibiotika-Therapie übrig bleibt – opportunistische Pilzinfektionen durch Candida

E. Presterl

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

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Prinzipien der antimykotischen Therapie](#)
 - [Candida-Infektionen \(Candidiasis\)](#)
 - [Therapie](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter:

Candida, invasive Infektion, Therapie

Zusammenfassung

Längst betreffen opportunistische Pilzinfektionen durch *Candida* species nicht nur Patienten mit Leukämie und Knochenmarkstransplantation, sondern auch Patienten mit langem Intensivstationsaufenthalt, nach großen Operationen und anderen das Immunsystem beeinträchtigenden Systemerkrankungen. Ein Nachweis von *Candida* ist nicht aussagekräftig, weil *Candida* Haut und Schleimhäute kolonisieren. Beweisend sind der kulturelle Nachweis aus sonst sterilem Material (Blutkulturen, Punktate) und der Nachweis von invasivem Wachstum in bioptisch gewonnenem Material. Da das nicht bei allen Patienten möglich ist, müssen auch andere Kriterien für die Diagnose und Behandlung herangezogen werden.

Key-words:

Candida, invasive infection, therapy

Summary

Invasive fungal infections in immunocompromised patients are associated with high morbidity and mortality. The pathogens most frequently isolated are *Candida*. Invasive candidiasis are not only confined to haematological patients with leukaemia and bone marrow transplantation. Patients requiring multiple invasive treatment and long-term intensive care, undergoing large surgery and other systemic diseases compromising the immunosystem are equally prone to invasive fungal infections. As *Candida* is frequently colonizing skin and mucous membranes, isolation from superficial areas is not diagnostic. For definite diagnosis of invasive fungal infection, the fungus must be isolated from "relevant" specimens, i.e. normally sterile sites (blood, abscesses etc.), or demonstration of invasive growth of the fungus in a biopsy. Unluckily, this procedure is not always feasible in the severely ill patients, thus other criteria can be included for forming the diagnosis of a probable or possible fungal infection caused by the opportunistic pathogens *Candida*, *Aspergillus* and other fungi. This article is on the diagnosis and the clinical

management, including antifungal therapy.

Einleitung

Invasive Candida-Infektionen treten bei schwer kranken und immunsupprimierten Personen auf [1]. Infolge Fortschritten in der Transplantationsmedizin, der Intensivmedizin und der verbesserten Therapiemöglichkeiten in der Hämatookologie haben diese Patienten zahlenmäßig zugenommen, und somit auch die invasiven Pilzinfektionen. Im Gegensatz zu den bakteriellen Infektionen gibt es bei Pilzinfektionen in der Diagnostik und in der Therapie einige Besonderheiten zu beachten. Generell sind klinische Zeichen und Symptome unspezifisch, weswegen die Diagnose sowohl viel Erfahrung wie auch pragmatisches Vorgehen erfordert.

Diagnostik

Bei klinischem Verdacht, der sich aus den klinischen Symptomen, Befunden in bildgebenden Verfahren zusammen mit der Grundkrankheit des Patienten und Risikofaktoren ergibt, sollten diagnostische Schritte zur Sicherung der Pilzinfektion unternommen werden. Bei einer klinischen Verdachtsdiagnose wird Material aus verdächtigen Läsionen zur mikroskopischen Untersuchung und zur Kultur entnommen. Da die häufigsten invasiven Mykosen durch opportunistische Pilze (Candida, Aspergillus), die überall in der Umwelt oder als Teil der Normalflora vorkommen, verursacht werden, ist ein kultureller Nachweis aus oberflächlichem, nicht steril entnommenem Material (Abstriche, Sputum, Bronchialsekret) nicht aussagekräftig. Damit kann lediglich eine Kolonisation bewiesen werden. Daher spricht man von „relevantem Material“, das primär steril sein sollte und eine Aussage für eine invasive Pilzinfektion zulässt. Relevantes Material ist Blut, Liquor, Punktat eines Abszesses oder Gewebe. Eine invasive Mykose kann aber im histologischen Schnitt durch invasiv ins Gewebe wachsende Pilzelemente nachweisbar sein. In der Kultur werden Sprosspilze auf Spezialnährböden (z.B. Sabouraud-Glukose-Agar) angelegt. Aufgrund des langsamen Wachstums erfolgt die definitive Bewertung erst nach 2-3 Tagen.

Eine routinemäßige Resistenzbestimmung aller Candida-Isolate wird derzeit aufgrund der aufwändigen Methodik nicht durchgeführt und ist aufgrund der geringen Resistenzraten nicht angezeigt, die, wie in einer rezenten Untersuchung festgestellt, bei circa 7% der untersuchten Candida-Stämme liegt (persönliche Mitteilung, B. Willinger, Wien).

Eine andere Möglichkeit der Diagnose ist die serologische Bestimmung von Oberflächenbestandteilen im Blut, z.B. mittels des Galactomannan-Tests (ELISA) für Aspergillus oder mittels des 1,4-Beta-D-Glucan-Tests [2]. Diese Tests sind vor allem bei wiederholten Untersuchungen aussagekräftig und eignen sich auch zur Verlaufskontrolle. Eine neue Methode ist der Nachweis von Pilz-DNA aus dem Blut oder anderen Materialien. Es gibt in der Literatur eine Vielzahl von beschriebenen Methoden, die sich bezüglich der Wahl der Ziel-DNA unterscheiden. Derzeit gibt es aber noch keine kommerziellen PCR-Tests zum Nachweis von Pilz-DNA. Ergebnisse von unterschiedlichen Methoden sind noch kontroversiell und schlecht vergleichbar [3]. Wenn aber ein Labor eine solche Methode etabliert und evaluiert, so können bei entsprechender Expertise in klassischer Mykologie diese Ergebnisse sicherlich in die Entscheidung bezüglich Diagnostik und Therapie einbezogen werden.

Prinzipien der antimykotischen Therapie

Aus den in der Einleitung angesprochenen Gründen hat es auch in der Entwicklung von neuen Antimykotika Fortschritte gegeben: Man kann nun zwischen Azol (Triazol)-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol), Polyenen (Amphotericin B und seinen Lipid-assoziierten Darreichungsformen) und Echinocandinen (Caspofungin, Micafungin) wählen [4]. In der [Tabelle 3](#) wird ein kurzer Überblick über Dosis und Einsatz gegeben. Die Wahl eines Antimykotikums ist von der Art der Mykose, dem Erreger und den pharmakologischen Besonderheiten der Substanz abhängig. Die Antimykotika haben auch ein bestimmtes Wirkungsspektrum, aber auch – was noch wichtiger ist – bestimmte pharmakologische Eigenschaften oder verursachen bestimmte Interaktionen mit anderen Medikamenten, worauf auch bei der Wahl zu achten ist. Zusätzlich kann es zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen kommen, die bei Amphotericin B – Fieber, Schüttelfrost, Nephrotoxizität – bekannt sind. Aufgrund der vor allem bei invasiven Schimmelpilz-Erkrankungen doch eher mäßigen Ansprechrate um die 50% wird immer wieder eine Kombinationstherapie überlegt. Kontrollierte Vergleichstudien, ob eine Kombinationstherapie, die neben dem doppelten Risiko auf Unverträglichkeit auch doppelte Kosten verursacht, auch zu einem deutlich besseren Ansprechen führt, liegen derzeit nicht vor. Gerade diese Studien sollten im Hinblick auf die Morbidität, Letalität und eingeschränkten Diagnose-Möglichkeiten in nächster Zeit durchgeführt werden.

Candida-Infektionen (Candidiasis)

Candida albicans ist einer der häufigsten Erreger systemischer Mykosen, der beim Menschen isoliert wird. *Candida sp.* ist ein Sprosspilz, der sich durch Sprossung und nicht über Sporen vermehrt ([Abbildung 1a](#) und [1b](#)). *Candida albicans* gehört zu einem geringen Prozentsatz zur normalen endogenen Flora des Menschen. Durch lokale und systemische Faktoren kann es zu einer Vermehrung von *Candida* bei gleichzeitiger Reduktion der normalen bakteriellen Flora kommen und zu entsprechender Symptomatik führen [5]. „Nicht-albicans“-*Candida*-Arten wurden in den letzten 10 Jahren häufiger isoliert als zuvor, was unter anderem auf der besseren Methodik zur Bestimmung und möglicherweise auf der vermehrten Verwendung von Azol-Antimykotika beruht. Vor allem bei *Candida glabrata* und bei *Candida lusitanae* kann eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol vorliegen. *Candida krusei* ist immer resistent gegenüber Fluconazol.

Abbildung 1a: *Candida albicans*– Kultur



Abbildung 1b: *Candida albicans* – Mikroskopisches Präparat



Neben der systemischen Candidiasis sieht man die **Candida-Dermatitis** häufig bei schwer kranken und bettlägerigen Patienten. Daher muss gerade bei chronisch kranken Patienten die Genital- und die Analregion wie auch die gesamte Haut auf ein hellrotes, pustulöses, eventuell nässendes Exanthem mit Mazeration untersucht werden ([Abbildung 2](#)). Der **Mundsoor** kommt bei über einem Drittel der Zahnprothesenträger vor. Bei Patienten mit HIV-Infektion ist massiver Mundsoor ein Zeichen von stark reduzierter zellulärer Immunität und AIDS. Häufig ist Mundsoor auch bei Patienten mit zytostatischer Chemotherapie oder bei Patienten mit einer länger dauernden Antibiotika-Therapie. Neben den typischen weißlichen Belägen auf geröteter Schleimhaut gibt es eine atrophe Form ohne weißliche Beläge, aber mit Rötung und Mazeration der Schleimhaut. Der Patient klagt über Mundbrennen, pelzigen Geschmack und Schmerzen beim Schlucken. Gelegentlich sieht man in den Mundwinkeln Rhagaden, die so genannte Candida-Perlèche. Üblicherweise ist eine orale Therapie mit einem Azol-Antimykotikum mit einer Suspension insofern sinnvoll, weil diese Suspension auch einen topischen Effekt hat. Zur Diagnose reicht der Aspekt, eine Kultur ist bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie bzw. bei Rezidiv sinnvoll. Durch die antimykotische Therapie kann ein weniger empfindlicher Candida-Stamm selektiert worden sein, der mit einem anderen Antimykotikum behandelt werden muss.

Abbildung 2: Candida dermatitis



Candida-Oesophagitis

Die Candida-Oesophagitis ist eine Zwischenform von superfizieller Mykose und invasiver Mykose, da es bei schwerem Befall zur Invasion der Schleimhaut kommen kann. Die Symptome sind retrosternale Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Die Patienten verweigern die Nahrungsaufnahme, fiebern und sind exsikkiert. Die Diagnose kann eigentlich nur endoskopisch gestellt werden, bei Vorliegen von Mundsoor und entsprechender Prädisposition ([Tabelle 1](#)) kann klinisch darauf geschlossen werden. Üblicherweise wird mit einer antimykotischen parenteralen Therapie begonnen. Bei Nichtansprechen bzw. bei Rezidiv der Beschwerden ist eine Oesophago-Gastroskopie mit mykologischer Kultur zur Erregeridentifizierung angezeigt.

Invasive Candidiasis (Invasive Candidose)

Invasive Candida-Infektionen sind entweder Organmykosen oder – weitaus häufiger – mit einer Candidämie einhergehende **Katheterinfektionen**. Der Patient hat Fieber (septische Fieberzacken oder subfebrile Temperaturen) trotz breiter antibakterieller Therapie, allgemeine Verschlechterung, Leukozytose, Erhöhung der Akut-Phasen-Proteine, eventuell oberflächliche Candida-Infektionen. Aufgrund des Vorliegens von Risiko- und

prädisponierenden Faktoren ([Tabelle 1](#) und [2](#)) kann bei entsprechender Symptomatik und Nichtansprechen auf eine Breitband-Antibiotikatherapie auf eine mögliche invasive Pilzinfektion geschlossen werden. Vor Beginn der antimykotischen Therapie müssen zur Sicherung der Diagnose eine mykologische Untersuchung (Mikroskopie, Kultur) von relevantem Material (Blut, Abszess-Punkate, Liquor, Pleuraflüssigkeit), eventuell eine Gewebebiopsie mit histologischer Aufarbeitung und/oder bildgebende Verfahren (Computertomographie) durchgeführt werden.

Eine **Candidämie** (Nachweis von *Candida spp.* im Blut) ist nur in ca. einem Drittel aller Fälle mit invasiver Candidiasis nachweisbar. Häufig findet man wiederholt positive Blutkulturen bei Patienten mit Infektion des zentralvenösen Katheters oder bei Endocarditis. Der zentralvenöse Katheter muss immer entfernt werden. Nach Entfernung des Katheters muss eine antimykotische Therapie für 10 Tage durchgeführt werden, da es infolge von Candidämie zur Absiedelung von *Candida* ins Gewebe, auch ins Auge (*Candida*-Endophthalmitis) kommen kann. Klinisch werden diese metastatischen Infektionen oft Wochen bis Monate nach der ursprünglichen Candidämie manifest. Bei neutropenischen Patienten kommt die hepatosplenale Candidiasis vor, die schleichend mit Fieber und erhöhten Leberwerten einhergeht. Eine Abszessbildung sieht man initial nicht, weil die Größen der Abszesse unter der Auflösungsgrenze der Sonographie oder sogar der Computertomographie sind ([Abbildung 3](#)). Bei Verdacht auf eine **hepatosplenale Candidiasis** sollte daher die bildgebende Untersuchung von Leber und Milz regelmäßig wiederholt werden. Metastatische Infektionen können sich im ganzen Körper absiedeln, so kann man neben der *Candida*-Endophthalmitis, *Candida*-Spondylodiscitis, *Candida*-Arthritis auch Hautläsionen finden. Obwohl *Candida spp.* sehr häufig – und auch in hohen Keimzahlen – in Material aus dem Respirationstrakt (Tracheal-, Bronchialsekret) nachweisbar ist, ist das kein Beweis für eine *Candida*-Pneumonie. Eine *Candida*-Pneumonie ist sehr selten und üblicherweise durch hämatogene Streuung bedingt ([Abbildung 4](#)). Eine definitive Diagnose kann nur durch Biopsie der Läsion mit histologischer und kultureller Aufarbeitung mit Identifikation der *Candida*-Art gestellt werden, da auch Abszesse vom Aspekt her bakteriellen Abszessen ähneln.

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren

<ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppression <ul style="list-style-type: none"> – Leukämie / Neoplasma – Neutropenie – Steroide / Immunsupp. – Radiatio – Cytotox. Chemotherapie – AIDS – Transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige <ul style="list-style-type: none"> – Operation – Venenkatheter – Parenterale Ernährung – Hospitalisierungsdauer – Polymikrob. Infektionen – Antibiotika – Hyperkolonisation – Lokale Faktoren – Diabetes mellitus
--	--

Tabelle 2: Risikofaktoren für *Candida*-Infektionen bei Intensivpatienten

<ul style="list-style-type: none"> • Hohes Risiko <ul style="list-style-type: none"> – Bakt. Infekt., Antibiotika – Candida-Kolonisation – Isolation von > 2 Stellen – Immunosuppression – Hämodialyse – Operationen – Verbrennungen > 50% – Schweres Trauma – Severity-Score hoch 	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> – Alter – Tunnelierter Katheter – Harnkatheter – Mehrere IV-Katheter – Diarrhoe – Parenterale Ernährung – Beatmung – Aufenthalt > 7 Tage – Neoplast. Grundkrankheit
---	--

Abbildung 3: Hepatale Abszesse nach Candidämie

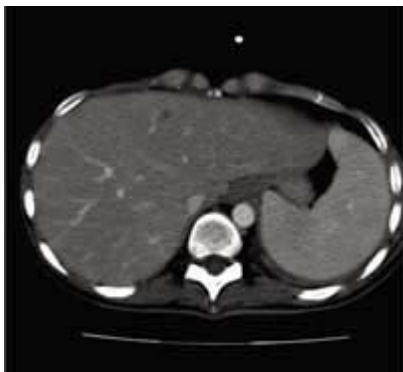
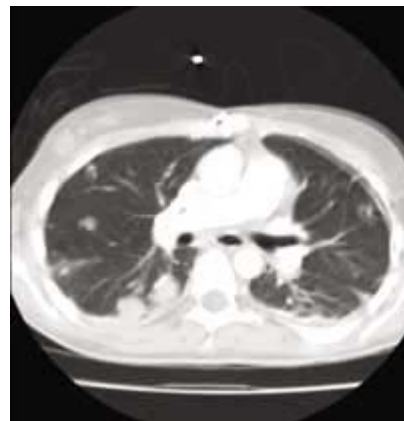


Abbildung 4: Lungenabszesse durch Candida nach Candidämie durch einen zentralvenösen Katheter



Therapie

Therapie der Wahl bei Infektion mit *Candida albicans* und auch mit *Candida tropicalis* ist Fluconazol. Die Dosierung beträgt 10 (bis 15) mg/kg/Tag. Bei so genannten „Nicht-albicans“-Candida-Arten kann eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol vorliegen, sodass bei einem schwer kranken Patienten eine antimykotische Therapie mit sicherer Wirksamkeit gegen „Nicht-albicans“ Candida, wie z.B. Caspofungin oder Voriconazol zum Einsatz kommen sollte. Bei Vorliegen einer Resistenz gegen Fluconazol oder Auftreten einer Candida-Infektion unter Fluconazol-Therapie ist eine Resistenztestung gegen Voriconazol aber angezeigt. Bei schwer immunsupprimierten Patienten, bei denen eine Infektion durch Schimmelpilze, d.h. *Aspergillus* oder – selten – auch *Mucoraceae* möglich ist, ist nach wie vor – nach Ausschöpfen aller diagnostischer Möglichkeiten – eine Therapie mit Amphotericin B, bei beeinträchtigter Nierenfunktion als Lipid-assoziierte Darreichungsform, indiziert.

Tabelle 3: Antimykotika, Dosierung für die Therapie invasiver Mykosen

Antimykotikum	Dosis	Indikation	Bemerkungen
Fluconazol	10 - 15 mg/kg	Infektionen durch <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	iv = po
Itraconazol	3 x 100 - 200 mg/Tag	Soor-Oesophagitis	Nur perorale Darreichungsform
Voriconazol	Ladungsdosis 6 mg/kg/12 h am Tag 1, dann 3 - 4 mg/kg/Tag	Invasive Aspergillose, <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i>	Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beachten
Amphotericin B	1 mg/kg iv	Mucoraceae (Zygomyzeten), alle invasiven Mykosen, ausser <i>Scedosporium</i> , <i>C. guilliermondii</i>	Als kontinuierliche Infusion [6]
Lipid-assoziiertes Amphotericin	5 - 7 (max. 10) mg/kg	Siehe Amphotericin B	Bei Nierenbeeinträchtigung, ambulante Therapie
5-Flucytosin	100 - 150 mg/kg in 4 Einzeldosen	Harnwegsinfekt durch <i>C. glabrata</i> Kombinationstherapie bei <i>Cryptococcus</i>	Dosisanpassung bei Nierenversagen! Resistenzentwicklung bei Monotherapie möglich
Caspofungin	70 mg/Tag 1 50 mg ab Tag 2	<i>Candida spp.</i> nicht-albicans, Vortherapie mit Fluconazol, Aspergillose	
Micafungin	200 mg/Tag	<i>Candida spp.</i> nicht-albicans	

Literatur:

1. Clark T.A., Hajjeh R.A.: „Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses.“ *Curr. Opin. Infect. Dis.* 15 (6) (2002) 569-74.
2. Obayashi T., Yoshida M., Mori T., Goto H., Yasuoka A., Iwasaki H., et al.: „Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes.“ *Lancet* Jan 7;345 (8941) (1995) 17-20.
3. Lass-Flörl C., Gunsilius E., Gastl G., Bonatti H., Freund M.C., Gschwendtner A., et al.: „Diagnosing

invasive aspergillosis during antifungal therapy by PCR analysis of blood samples." J. Clin. Microbiol. 42 (9) (2004) 4154-7.

4. Graninger W., Presterl E.: „Schwere Pilzinfektionen.“ Österreichische Ärztezeitung (11) (2004)52-5.

5. McCullough M.J., Ross B.C., Reade P.C.: „Candida albicans: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation.“ Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 25 (2) (1996) 136-44.

6. Imhof A., Walter R.B., Schaffner A.: „Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study.“ Clin. Infect. Dis. 15;36(8) (2003) 943-51.

Anschrift der Verfasserin:

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: elisabeth.presterl@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Klinische Virologie – eine Herausforderung

C. Wenisch, K. Kandel, E. Bischof, H. Laferl, M. Szell
SMZ-Süd, KFJ Spital, 4. Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin, Wien
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Wenisch)



- [Schlüsselwörter](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Key-words](#)
- [Summary](#)
- [HIV](#)
- [CMV](#)
- [Influenza](#)
- [Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis \(FSME\)](#)
- [Chronische Hepatitis B \(CHB\)](#)
- [Chronische Hepatitis C](#)
- [Literatur](#)

Schlüsselwörter:

Klinische Virologie, HIV, CMV, Hepatitis, Influenza

Zusammenfassung

Bis vor einigen Jahren standen bei Virusinfektionen wenige diagnostische Tests und nur supportive therapeutische Maßnahmen zu Verfügung. Parallel zu einer deutlich verbesserten Diagnostik gibt es heute für viele Virusinfektionen eine spezifische Therapie. Zudem werden jedes Jahr neue Viren entdeckt und Zusammenhänge klinischer Zustandsbilder mit spezifischen Viren assoziiert (SARS-assoziierte Coronaviren, Parvoviren, Hantaan, HHV 6, HHV 8, Westnilvirus etc.). Die Kenntnis der Epidemiologie dieser Infektionen ist für diagnostische Überlegungen insbesondere bei importierten Infektionen wichtig. All das hat das Management dieser Erkrankungen und insbesondere den Verlauf und die Prognose dieser Erkrankungen wesentlich verändert. Im folgenden Artikel wird die aktuelle Herausforderung bei in Österreich vorkommenden klinisch bedeutsamen Virusinfektionen (Influenza, HIV, FSME, CMV, Hepatitis und Dengue) diskutiert.

Key-words:

Clinical virology, HIV, CMV, Hepatitis, Influenza

Summary

Until recently, only limited diagnostic tests and supportive care was available for viral infections. Today, diagnostic systems improved considerably and for a variety of viral infections specific antiviral therapy is available. In addition to the growing knowledge of the viral etiology of “new” diseases (parvovirus, SARS-associated coronavirus, hantavirus, HHV 6, HHV 8, etc.) epidemiological considerations are pivotal in respect to diagnosis, in particular in the context of imported infections. These facts have considerably modified management, course and prognosis of these infections. Herein we review several aspects of the current challenge of clinical virology (Influenza, HIV, FSME, CMV, Hepatitis, and Dengue) in Austria.

HIV

Seit dem erstmals 1981 beobachteten gehäuften Auftreten von Pneumocystis-Pneumonien und Kaposi-Sarkomen unter US-amerikanischen Homosexuellen und IVDUs [1] und der Isolation des HI-Virus durch Gallo und Montagnier 1983 haben sich die Herausforderungen, die diese Erkrankung an den behandelnden Arzt stellt, deutlich gewandelt.

Derzeit leben etwa 39,4 Millionen Menschen weltweit mit dem Virus, 25,4 Millionen davon auf dem afrikanischen Kontinent. Die Zahl der Neuinfektionen wird für 2004 auf 4,9 Millionen geschätzt [2]. Weniger als 4 % aller weltweit Infizierten haben Zugang zu einer wirksamen medikamentösen Therapie. Während staatliche und private Programme in Ländern wie Thailand, Brasilien und Uganda durch ihren Erfolg Hoffnung geben, müssen die zum Teil explosionsartig steigenden Infektionsraten insbesondere unter Jugendlichen in einigen osteuropäischen und zentralasiatischen Ländern mit Besorgnis zur Kenntnis genommen werden. Bedeutend ist weiters die Verteilung der Risikogruppen. In vielen afrikanischen Ländern beträgt der Anteil der Frauen unter den HIV-Infizierten bereits um die 80 %, in den USA und Europa sind die beiden größten Risikogruppen noch Homosexuelle und Konsumenten intravenöser Drogen. Dem auch hier steigenden Anteil infizierter Frauen muss mit entsprechender Aufklärung Rechnung getragen werden. Nur so kann in Zukunft verhindert werden, dass die Erstdiagnose bei dieser Population häufig zu einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium gestellt wird. Die Diagnose der akuten HIV-Infektion stellt ein Problem dar, das nicht nur auf eine Risikogruppe beschränkt ist. Gerade zu diesem frühen Stadium ist die Viruslast oft sehr hoch und das Transmissionsrisiko damit ebenso. Die Bedeutung der Therapieeinleitung in dieser frühen Krankheitsphase wird diskutiert und der Kliniker ist somit aufgefordert seine differentialdiagnostischen Sinne zu schärfen [3]. HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität haben sich erst mit Einführung der HAART 1996 deutlich geändert. Die mittlere Überlebensdauer unter HAART wird heute auf 15 bis 20 Jahre geschätzt. Standen früher opportunistische Infektionen und andere direkt HIV-assoziierte Erkrankungen im Vordergrund des klinischen Verlaufs, so stellt heute das Management Therapie-assoziiierter Erkrankungen die größte Herausforderung für den Arzt dar. Der Anteil von Malignomen, Lebererkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen an den Todesursachen HIV-Positiver steigt stetig [4]. Dem behandelnden Arzt steht heute einerseits ein umfassendes diagnostisches und therapeutisches Armentarium zur Kontrolle opportunistischer Infektion zur Verfügung. Andererseits kann er für die HAART derzeit auf Präparate aus 4 Substanzgruppen mit unterschiedlichem Angriffspunkt innerhalb des viralen Lebenszyklus zurückgreifen [5]. Es handelt sich um NRTIs, NNRTIs, PIs und die Fusionsinhibitoren. Integraseinhibitoren, Glucosidaseinhibitoren und Chemokinrezeptorblocker befinden sich in einem bereits fortgeschrittenen Entwicklungsstadium, während die Rolle, die Zytokinmodulatoren für die Behandlung der HIV-Infektion spielen könnten, noch nicht ganz geklärt scheint. Auf dem Gebiet der Vakzinentwicklung konnte bis dato leider kein durchschlagender Erfolg erzielt werden. Die Herausforderung für den behandelnden Arzt besteht in der Auswahl der „richtigen“ Therapie für jeden einzelnen Patienten. Zu berücksichtigen sind Lebensumstände, Komorbidität und Komedikation, Komplexität der Einnahmeverfahren, Resistenzsituationen und zu erwartende Nebenwirkungen. Neben virologischen, immunologischen, infektiologischen und umfassenden allgemeinmedizinischen Kenntnissen sind hohe psychosoziale Kompetenz und gute kommunikative Fähigkeiten gefordert, um eine möglichst optimale Arzt-Patienten-Beziehung zu schaffen. Nur auf dieser Basis kann mit hoher Compliance und Adhärenz gerechnet werden. Letztere sind die Voraussetzung für einen lang anhaltenden Therapieerfolg [6]. Dieser kann aber oft nur durch Therapiemodifikationen erzielt werden. Erforderlich werden diese bei Auftreten nicht traktabler oder nicht akzeptabler Nebenwirkungen oder aber bei Entwicklung von

Resistenzen, die sich in bis zu 50% unter Therapie entwickeln. Trotz aller deutlicher Fortschritte, die in den letzten 20 Jahren in allen Teilbereichen der HIV-Infektion erzielt werden konnten, bleiben also noch genügend Probleme zu lösen. Herausforderungen für den klinischen Virologen wird es also auch in den nächsten Jahrzehnten geben, noch größere Herausforderungen wahrscheinlich aber für Regierungen, Pharmakonzerne sowie Gesundheitsinstitutionen, die mit Prävention befasst sind.

CMV

Eine Infektion mit Cytomegalieviren im immunsupprimierten Patient ist eine oft gefürchtete Komplikation immunsuppressiver Therapien und geht mit einer hohen Letalität einher. So kommt es durch das Virus bei transplantierten Patienten, bei Neugeborenen oder bei HIV-Patienten zu schweren Organmanifestationen der Lunge, der Retina, des Darmes oder des ZNS. Bei diesem speziellen Krankengut sind diese Krankheiten daher wohl bekannt und gefürchtet.

Weniger bekannt ist jedoch, dass das Cytomegalievirus bei immunkompetenten Erwachsenen ebenfalls zu einer beträchtlichen Morbidität und auch in seltenen Fällen zu schweren Komplikationen führen kann [7, 8]. Leider wird dieses Krankheitsbild oft viel zu spät diagnostiziert, und bis dahin werden unnötige diagnostische und therapeutische Maßnahmen getroffen. Obwohl die Erkrankung seit den 60er Jahren bekannt ist, wird sie nach wie vor oft übersehen, obwohl sich viele Patienten typisch präsentieren: Der „klassische“ CMV-Patient heute ist etwa 30 Jahre alt, hat seit vielen Tagen teils hohes Fieber und zeigt im Labor eine „Transaminitis“ (GPT > GOT) [7, 8, 9, 10, 11].

Seit 1997 erfassen wir an unserer Abteilung alle Patienten mit einer akuten CMV-Infektion. Immunsupprimierte Patienten wurden von der Erfassung ausgeschlossen. Insgesamt konnten wir 57 Patienten identifizieren. Im Folgenden möchten wir die wichtigsten Charakteristika dieser Erkrankung anhand unserer eigenen Daten präsentieren.

Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Bezüglich der Altersverteilung zeigt sich ein Median von 34 Jahren. Etwa 80% der Patienten sind zwischen 21 und 40 Jahre alt. Es gibt keine jahreszeitliche Häufung.

Etwa ein Drittel unserer CMV-Patienten hatte eine rezente Auslandsreise in der Anamnese. Einerseits ist diese Beobachtung dadurch verzerrt, dass unsere Infektionsambulanz auch von Tropenrückkehrern frequentiert wird, andererseits sind die CMV-Seroprävalenzen in subtropischen und tropischen Ländern deutlich erhöht. Eventuell dürfte auch das erhöhte Risikoverhalten im Urlaub (orale Kontakte, Geschlechtsverkehr) eine Rolle spielen.

Das klinische Leitsymptom dieser Erkrankung ist das Fieber; fast alle Patienten haben Fieber. Die durchschnittliche Fieberdauer betrug bei unseren Patienten 17,8 Tage, das durchschnittliche Fiebermaximum betrug 38,8°C (Maximalwert: 40°C).

Fast die Hälfte der Patienten klagt über Kopfschmerzen, etwa ein Drittel über Myalgien. Ebenfalls ein Drittel berichtet über eine teilweise extreme Müdigkeit. Weitere nicht so oft beobachteten Symptome sind: Husten, Lymphknotenschwellung, Nachtschweiß, Exanthem.

Im Labor zeigt sich in fast allen Fällen eine Erhöhung der Transaminasen, wobei

typischerweise – ähnlich wie durch „klassische“ Hepatitisviren – die GPT höher als die GOT ist. Auffallend bei diesen Patienten ist eine oft deutliche Erhöhung der LDH.

Ebenfalls richtungweisend im Labor ist der Nachweis einer Lymphozytose mit reaktivierten bzw. atypischen Lymphozyten.

Dass die Diagnose dieser Erkrankung Schwierigkeiten bereitet, zeigt schon alleine die Tatsache, dass 40% unseres Kollektives auswärts bereits mit Antibiotika anbehandelt wurden.

Der Nachweis von CMV-IgM im Serum in Kombination mit Fieber und erhöhten Leberwerten ist als Diagnose ausreichend. Nur in speziellen Fällen ist die Durchführung einer CMV-PCR oder der Nachweis des Antigen spp65 indiziert [12].

Eine antivirale Therapie (Ganciclovir, Foscarnet) ist bei einem unkomplizierten Verlauf nicht indiziert. Die akute CMV-Infektion ist eine wichtige Differentialdiagnose des fiebernden Tropenrückkehrers, des FUO-Patienten und gehört auch zu der Differentialdiagnose der viralen Hepatitis. Eine frühzeitige Bestimmung der CMV-Antikörper kann die Diagnose sichern und erspart dem Patienten unnötige weitere diagnostische Schritte und sinnlose Antibiotikagaben.

Influenza

Die Influenza ist eine akute Viruserkrankung, die durch Tröpfcheninfektion übertragen wird. Ihre Ausbreitung erfolgt vor allem in dichten Menschenansammlungen, in Verkehrsmitteln, Arbeitsstätten, Schulen, Kaufhäusern etc., besonders durch Anhusten und Niesen sowie auch durch Husten und Niesen in die rechte Handfläche, die man dann seinen Mitmenschen zur Begrüßung reicht.

Nach einer Inkubationszeit von 1 - 4 Tagen beginnt die Krankheit plötzlich mit Schnupfen, Fröstelgefühl, Kopf- und Gliederschmerzen. Danach erfolgt ein rascher Anstieg der Körpertemperatur auf 39 - 40 Grad Celsius, zugleich tritt der für die Erkrankung der Atemwege charakteristische Husten bereits in den Vordergrund. Die Patienten klagen außerdem über Brennen im Rachen und Schmerzen hinter dem Sternum. Die Entfieberung erfolgt meistens nach 4 - 6 tägigem Krankheitsverlauf. Die Erkrankung verläuft in den meisten Fällen relativ leicht. Es kann aber auch zu gefährlichen Komplikationen kommen, dazu gehören die Pneumonie, für die besonders Hochrisikopatienten (die mit pulmonalen oder kardiovaskulären Grunderkrankungen, Patienten mit Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Hämoglobinopathien oder Immunsuppression, Patienten in Pflegeheimen und älteren Patienten) ein Risiko aufweisen. Auf der einen Seite kann es sich dabei um eine primäre Influenzapneumonie handeln, die insbesondere dann auftreten kann, wenn sich die primäre Influenzainfektion nicht verbessert und hohes Fieber, Dyspnoe und Zyanose auftritt; auf der anderen Seite auch die sekundäre bakterielle Superinfektion, deren Pathogenese auf den Flimmerzellverlust durch die Virusinfektion zurückgeführt wird.

Der häufigste bakterielle Erreger ist *Streptococcus pneumoniae* (48% in einer Untersuchung), auch *Staphylococcus aureus* (19%) und *Hämophilus influenzae*-Pneumonie können Influenza komplizieren. Klassischerweise tritt dies nach einer initialen klinischen Besserung und Afebrilität für 2 - 3 Tage im Sinne einer akuten Erkrankungsexacerbation mit hohem Fieber, Husten, purulentem Sputum unter

radiographischen Zeichen von pulmonalen Infiltraten auf.

Andere wichtige Komplikationen sind Myositis und Rhabdomyolyse, wobei auch hier Myoglobininurie und assoziiertes Nierenversagen beschrieben wurden.

Weitere Komplikation ist das Reyesyndrom im Sinne einer extrapulmonalen Komplikation, welches vor allem mit Influenza-B-Virusinfektion assoziiert wurde. Insbesondere Kinder (Altersgruppen 2 - 16) sind davon betroffen. Man sah bei dieser Erkrankung eine epidemiologische Assoziation mit der Verwendung von Aspirin, welche durch die Empfehlung Aspirin bei Influenza nicht zu verwenden und des damit verbundenen Rückgangs der Inzidenz des Reyesyndroms unterstützt wurde. Das Reyesyndrom führt klinisch zu Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von einer Vielzahl zentralnervöser Zeichen wie Veränderung der Bewusstseinslage bis zur Lethargie, Koma, Delirium und Krämpfe. Eine Hepatomegalie mit erhöhten Leberfermenten und LDH und minimal erhöhtem Serum-Bilirubin ist typisch. Die Kontrolle des cerebralen Ödems und der Hypoglykämie sind wichtig bei diesen Patienten. Die Letalitätsrate ist bis 10%.

Eine weitere Komplikation ist eine hämorrhagische Enzephalitis, eine Myelitis transversa und eine aseptische Meningitis. Eine Assoziation mit einem Guillain-Barre-Syndrom hinsichtlich der Ätiologie wurde nicht bewiesen.

Eine Myocarditis und Pericarditis wurde häufig in der Pandemie 1918 berichtet, aber selten in späteren Berichten. Auf der anderen Seite sieht man EKG-Veränderungen häufig bei Patienten mit Influenza, insbesondere bei denen, die eine zugrunde liegende chronische Herzkrankheit aufweisen.

Erst 1933 wurde das Influenza-Virus nachgewiesen. Man stellte dabei 3 Virustypen fest, Typ A, B und C. Seither wurde bei Pandemien und größeren Epidemien nur das Influenza-Virus vom Typ A festgestellt, Typ B kommt bei kleineren Epidemien und Endemien vor, während sich der Typ C nur bei Einzelerkrankungen im Kindesalter feststellen ließ. Erkältungskrankheiten, die gewöhnlich als grippaler Infekt bezeichnet werden, und für die klassische Theorie aus Schnupfen und Heiserkeit gekennzeichnet ist, werden in Wirklichkeit von anderen respiratorischen Viren wie Rhinoviren, Coronaviren, Adenoviren oder Echoviren verursacht.

Im Gegensatz zu anderen Virusinfektionen wie Pocken, Gelbfieber, Polymyositis, Masern und Röteln ist aufgrund der Variabilität der Oberflächenantigene des Influenza-Virus vom Typ A ein umfassender Impfschutz nicht zu erzielen. Die starke Variabilität der beiden Oberflächensubtypantigene (H und N) des Influenza-Virus vom Typ A führt zu zahlreichen Subtypen. Die Pathogenität von Influenza-Viren hängt vom Hämagglutinin ab. Bislang sind 16 Hämagglutinin (H)- und 9 verschiedene Neurominidase (N)-Subtypen bei Influenza-A-Viren bekannt. Der Grippeimpfstoff, der Jahr für Jahr neu angeboten wurde, wirkte nur gegen die Grippe des Vorjahres. Denn das Virus ändert seinen durch den Impfstoff beherrschbaren Charakter fast jährlich. Diese kontinuierlichen Veränderungen werden als Antigendrift bezeichnet. Dieser Antigendrift ist die Ursache dafür, dass Influenza-Virusinfektionen keine langanhaltende Immunität hinterlassen und immer wieder Reinfektionen und jährliche Epidemien auftreten können. Plötzliche und drastische Veränderungen, die als Antigenshift bezeichnet werden, sind hingegen ein Markenzeichen des Influenza-A-Virus und treten in unvorhersehbaren Intervallen auf. Wenn solche drastisch veränderten Virusvarianten die Fähigkeit besitzen, effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden, kann es zu ausgedehnten Epidemien und in weiterer Folge zu einer Pandemie kommen.

Dabei kommt einem Genaustausch bei Haustieren (Geflügel und Schweine) eine wichtige Rolle als Virusreservoir im Sinne der genetischen Rekombination zu. Bei der so genannten Hongkong-Grippe des Jahres 1968 dürfte das Hämoglutinogen aus einem Influenza-Virus übernommen worden sein, das in Geflügel vorkommt. Ganz ähnliche Bedingungen fanden sich schon früher in den USA, wo Schweine-Influenza-Viren offensichtlich eine Rolle spielten. Von besonderem Interesse dürfte die Situation in China sein, wo – ähnlich wie früher auch in europäischen Städten – Geflügel, Schweine und Menschen in engem Kontakt miteinander leben und wo daher das menschliche Influenza-Virus vom Typ A die Möglichkeit findet und fand, sein Erbgut mit dem tierischen Influenzavirus auszutauschen und neu zu rekombinieren. Solche Zustände führen zu neuen Virussubtypen („Reassortanten“), die neue biologische Eigenschaften aufweisen und sich daher epidemisch ausbreiten können.

Es gilt als sicher, dass von solchen Reassortanten zwischen Mensch und Tier von Zeit zu Zeit neue Influenzapandemien ausgehen, wobei der Eindruck von sekulären Wellenbewegungen mit einem Rhythmus von etwa 20 - 40 Jahren entstand [13].

In Österreich erkranken pro Jahr ca. 380.000 Personen an der Influenza, 2.000 - 3.000 Personen sterben daran. Obwohl Influenza somit zu den häufigsten und folgenschwersten Infektionskrankheiten gehört, besteht in der Bevölkerung kein adäquates Risikobewusstsein. Dies schlägt sich in dramatisch niedrigen Durchimpfungsraten von durchschnittlich 17% nieder, welche trotz intensiver Aufklärungsarbeit verschiedener Stellen nur sehr langsam gesteigert werden können [14].

Bei vorhandener Epidemie wird auf klinischer Basis Influenza am besten anhand der Nicolson'schen Kriterien diagnostiziert:

Dabei sind die epidemiologische Assoziation, eine plötzliche Erkrankung mit Fieber höher als 38 Grad Celsius Hauptkriterien plus zwei der folgenden Symptome – Muskel- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit bei Kopfschmerzen, Husten, Heiserkeit, Bettlägrigkeit – zur Diagnose notwendig ([Tabelle 1](#)).

Ist die Grippewelle voll angelaufen, korrelieren klinische Diagnose und Labordiagnose in etwa 90%. In dieser Zeit ist daher eine Individualdiagnostik nicht erforderlich und würde nur den Behandlungsbeginn verzögern. Die derzeit kommerziell erhältlichen Schnelltestsysteme sind relativ unempfindlich und liefern insbesondere bei älteren Personen falsch negative Ergebnisse. Zur Überwachung von Veränderungen der zirkulierenden Virusstämme während einer Epidemie sollten ausgewählte Untersuchungsmaterialien an Fachlaboratorien weitergeleitet werden. Für den direkten Virusnachweis sind ein Nasenrachenabstrich, abgesaugtes Nasenrachensekret bei Säuglingen und Kleinkindern, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavage, Biopsie und Sektionsmaterial, welches innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn im Labor einlangen sollte, adäquat. Diagnostische Möglichkeiten für den direkten Virennachweis gibt es im Sinne des Nachweises von virusspezifischen Proteinen und Nukleinsäuresequenz mittels Immunfluoreszenztechnik, ELISA und PCR direkt im Untersuchungsmaterial bzw. Virusanzucht. Für den Nachweis virusspezifischer Antikörper ist die Komplementbindungsreaktion geeignet [15].

Zur Therapie steht heute Oseltamivir zur Verfügung. Die Dosierung beträgt 2 x 75 mg p.o. für 5 Tage. Oseltamivir ist ein Neuraminidasehemmer, welcher das Freisetzen von neu gebildeten Viruspartikeln aus einer infizierten Zelle verhindert. Insofern ist ein frühzeitiger Behandlungsbeginn notwendig. Bei einem Therapiebeginn innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn ist mit einer Verkürzung der Erkrankung von 1,5 - 2 Tagen zu rechnen, bei einem Therapiebeginn 12 Stunden nach Symptombeginn ist der Patient 3,1 Tage

kürzer krank. Oseltamivir führt zu 55% weniger Antibiotika für untere Atemwegsinfektionen und zu einer Reduktion der Hospitalisierungsrate um 59 % [16, 17, 18]. Beides ist insbesondere für pandemische Situationen und Planungen von höchster Relevanz. Auf Basis der Überlegungen betreffend Schweregradbestimmung von pulmonalen Infektionen wurden im Rahmen einer Arbeitsgruppe der Wiener Landessanitätsdirektion Triagekriterien für die Aufnahmebedürftigkeit von Influenzakeranken evaluiert. Dabei wurde der VAB-65 Score (Verwirrung, Atemfrequenz, Blutdruck, 65 Lebensjahre) vorgeschlagen. Nach klinischer Diagnose ([Tabelle 1](#)) sieht dieses Testscoreergebnis auf ([Tabelle 2](#)) Folgendes vor:

Bei 0 und 1 Punkten ist eine ambulante Behandlung der Influenza angezeigt.

Bei 2, 3 oder 4 Punkten ist eine stationäre Aufnahme notwendig. Die Klassifikation richtet sich in Ermangelung eines influenzatypischen Scores auf validierte Schweregradbestimmungen im medizinischen Schrifttum betreffend untere Atemwegsinfektionen [19].

Auf Basis krankenhaushygienischer Überlegungen ist eine Dauer der Übertragbarkeit bei ausgebrochener Influenza von bis zu 3 - 5 Tagen nach Ausbruch der Erkrankung bei Erwachsenen und bis zu 7 Tagen bei Kindern zu erwarten. Patienten mit akuter respiratorischer Symptomatik sind bereits im Aufnahmebereich von medizinischen Einrichtungen von Patienten mit anderen Krankheitsbildern zu trennen. Diese Patienten sollten kohortiert werden. Solange beim Personal kein sicherer Impfschutz besteht, sind bei jedem Kontakt mit PatientInnen mit nachgewiesener Influenzainfektion Mundschutz, Augenschutz, Schutzkleidung, Handschuhe und hygienische Händedesinfektion notwendig. Patienten sollten bei Verlassen des Raumes mittels FFP3-Masken ohne Ventil versorgt werden [20].

Besucher sollten bei Eintreten des Raumes eine Maske tragen. Ein Arbeitsverbot für medizinisches Personal mit „Schnupfen“ sollte für Hochrisikobereiche wie Intensivstation, Knochenmarkstransplantation, etc. vorgesehen werden. Eine Prophylaxe mit Oseltamivir bei Patienten und Personal ist für die Dauer des unzureichenden Impfschutzes möglich und wird auch von einigen Fachgesellschaften (Paul-Ehrlich-Gesellschaft) empfohlen. Krankenbesuche sind auf das Notwendige zu beschränken, nur wirklich indizierte Aufnahmen sind vorzunehmen und elektive cardiopulmonale Eingriffe sind zu verschieben. Zur Abschätzung der Epidemie- und Pandemieauswirkungen steht heute ein mathematisches Modell von Meltzer, welches vom CDC Atlanta kostenlos zur Verfügung gestellt wird, zur Verwendung (Fluaid, Centers for Disease Control, Atlanta, USA; www.2a.cdc.gov/od/fluaid/). Dabei würde es bei keiner Durchführung von Prophylaxe und Therapie bei einer Hospitalisierung von 1,5 % der Erkrankten und einer 0,4 %igen Todesrate bei einer 30 %igen Erkrankungsrate zu 36.209 Hospitalisationen und 9.672 Todesfällen in Österreich kommen. Bei Verwendung von medikamentöser Prophylaxe für Gesundheitspersonal und Therapie aller Erkrankten könnte nach dieser Modellrechnung ca. ein Zehntel der Arztkonsultationen, mehr als die Hälfte der Hospitalisationen sowie mehr als die Hälfte der Todesfälle verhindert werden [21].

Tabelle 1: Influenzadiagnose

Kriterien	Influenza ~ 90% Sensitivität/Spezifität
------------------	--

Influenza in der Region	✓
Plötzliche Erkrankung	✓
Fieber > 38°C	✓
+ zwei der folgenden Symptome:	
Muskel- und Gliederschmerzen	Husten
Müdigkeit und Abgeschlagenheit	Heiserkeit
Kopfschmerzen	Bettlägerigkeit
*nach Nicolson, Managing Influenza in primary care, 2002	

Tabelle 2: Schweregradbestimmung (Triagekriterien nach dem VAB-65-Score, Verwirrung, Atemfrequenz, Blutdruck, 65 Lebensjahre*)

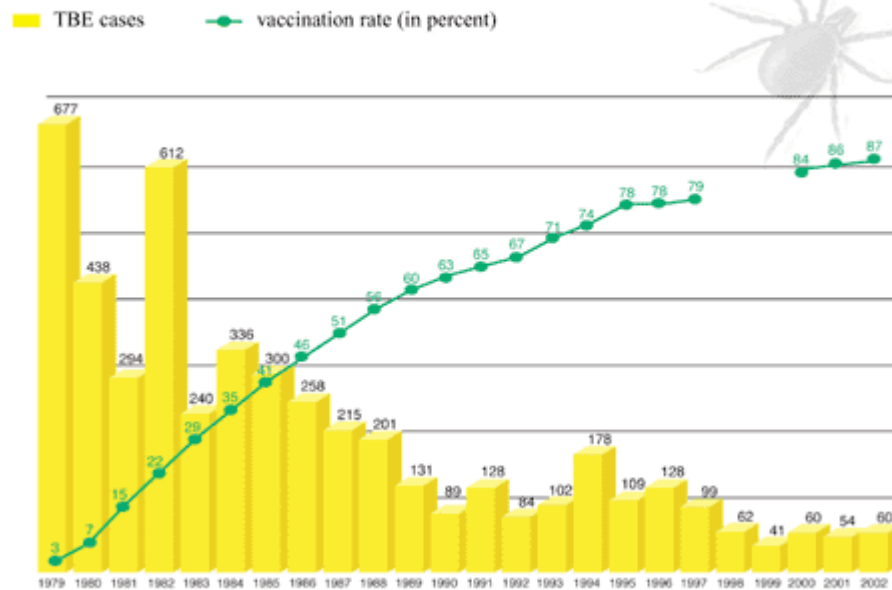
Schweregradbestimmung	Punkte
Verwirrung (zeitliche, örtliche und zur Person Desorientierung oder Mentaltestscore < 8)	1 Punkt
Atemfrequenz >30 pro Minute	1 Punkt
Blutdruck systolisch <90 mm/Hg oder diastolisch < 60 mm/Hg	1 Punkt
Lebensalter > 65 Jahre	1 Punkt
*modifiziert nach [19]	
Ergebnis und Bedeutung:	
Bei Testscoreergebnissen von 0 und 1 Punkten ist eine ambulante Behandlung der Influenza angezeigt.	
Bei Testscoreergebnissen von 2, 3 oder 4 Punkten ist eine stationäre Aufnahme notwendig.	

Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis (FSME)

Die FSME ist eine der wichtigsten Ursachen von viralen Entzündungen des Zentralnervensystems und kommt zumindest in 25 europäischen und sieben asiatischen Ländern vor. In diesen Regionen treten insgesamt mehr als 10.000 schwere Fälle pro Jahr auf. In Österreich selbst wurden 2004 54 Fälle von FSME diagnostiziert ([Abbildung 1](#)).

Abbildung 1: FSME-Erkrankungen/Durchimpfungsrate Österreich

FSME-Erkrankungen/Durchimpfungsrate Österreich



Quelle: Institut für Virologie der Universität Wien

Während Schneider bereits 1931 die FSME als eigene Erkrankung erkannte [22], wurde das FSME-Virus aus der Familie der Flaviviridae erst 1937 von Zilber in Russland entdeckt [23]. Dabei werden je nach geografischem Vorkommen ein europäischer, sibirischer und fernöstlicher Subtyp unterschieden. Das Vorkommen des Virus ist an so genannte Naturherde gebunden, in denen das Virus zwischen Wirtstieren (Kleinsäugetern) und Vektoren (*Ixodes ricinus* und *Ixodes persulcatus*) zirkuliert. Die Prävalenz infizierter Zecken variiert in Europa zwischen 0,5% und 5% [24].

Die Infektion des Menschen erfolgt hauptsächlich in den Frühlings- und Herbstmonaten durch den Biss einer Zecke beim Aufenthalt im Freien. Als weiterer Infektionsweg wird der Genuss von Ziegenrohmilchprodukten diskutiert [25].

Typischerweise verläuft die FSME biphasisch, wobei es nach einer 1- bis 2-wöchigen Inkubationszeit zur virämischen Phase mit uncharakteristischen grippalen Symptomen wie Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen kommt. Nach einem symptomfreien Intervall von 8 Tagen präsentieren sich die Patienten mit hohem Fieber und Kopfschmerzen. In 20 - 30 % der Fälle werden meningoenzephalitische Symptome beobachtet. Anhaltende neurologische und neuropsychiatrische Symptome für mehrere Monate sind häufig. Als asiatisch-russisches Phänomen existieren chronische Krankheitsverläufe ohne vorangegangene Akutphase. Die Routinediagnostik der FSME besteht im Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern mittels ELISA aus dem Serum. Beweisend ist der 4-fache Titeranstieg nach 2 Wochen. Der direkte Virusnachweis mit RT-PCR ist in der Frühdiagnostik und nach einer kurz zuvor erfolgten Impfung hilfreich.

Die Letalität liegt in Europa bei 1%, meistens jedoch bilden sich alle Symptome wieder vollständig zurück. Eine kausale Therapie der FSME gibt es nicht, das spezifische Immunglobulin wurde aufgrund von besonders schwer verlaufenden Fällen nach passiver Immunisierung vom Markt genommen.

Der einzige wirksame Schutz vor einer FSME-Infektion ist die Impfung. Die erste aus Gewebekulturen entwickelte Vakzine wurde in den frühen 1970er Jahren entwickelt und in

Zusammenarbeit des Virologischen Institutes der Universität Wien mit der Immuno AG Wien (heute Baxter Healthcare) kommerzialisiert. Der Impfstoff enthält inaktiviertes, hochgereinigtes Virus des Europäischen Subtyps [26].

In der Vorimpfära hatte Österreich die höchste Morbidität an FSME in Europa. Aus diesem Grund wurde 1981 eine Massenimpfkampagne in österreichischen Schulen gestartet, was zu einer Durchimpfungsrate von über 80% führte [27]. Die Schutzrate der Impfung ist mit 98% sehr hoch. Dadurch konnte die Inzidenz der FSME in den letzten 30 Jahren von 677 im Jahr 1979 auf 54 FSME-Erkrankungen 2004 reduziert werden. Im Vergleich dazu wurden in der Tschechischen Republik bei etwa gleichem Erkrankungsrisiko, aber sehr niedriger Durchimpfungsrate 2004 über 500 FSME-Fälle registriert [28]. Dieser Vergleich belegt eindrucksvoll die Effektivität der Impfung in Österreich.

Die FSME ist eine Erkrankung aller Altersschichten, wobei das höchste Risiko bei den 10 - 14-Jährigen liegt. Dennoch ist in vielen europäischen Ländern heute mehr als die Hälfte der Betroffenen älter als 50 Jahre. Diese älteren Patienten neigen zu schwereren Verläufen mit längerer Hospitalisierung und langwieriger Rehabilitation sowie höheren Raten an Spätfolgen und Todesfällen. Ursache dafür scheint eine altersabhängige Thymusdegeneration zu sein, was über eine Verringerung an naiven T-Zellen zur verminderten Effektivität des Immunsystems und zu schlechtem Ansprechen auf Impfungen führt. Aus diesem Grund ist bei über 50-Jährigen ein kürzeres Impfintervall von 3 Jahren erforderlich.

Chronische Hepatitis B (CHB)

Trotz einer seit Jahrzehnten verfügbaren, äusserst effektiven aktiven Vakzine sind weltweit mehr als 400 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) infiziert. Die Prävalenzraten variieren stark. Wie Nordwesteuropa, Nordamerika und Australien gehört Österreich mit < 1% zu den Niedrigendemiegebietender Erde. Die Hochendemiegebiete (Prävalenzrate >8%) liegen in Subsahara-Afrika und (Süd-)Ostasien. Bei drei Viertel aller chronisch Infizierten handelt es sich folglich um Asiaten. Die Mittelmeerländer und Osteuropastellen Gebiete mit mittlerer Durchseuchung dar. Die CHB ist für ca. 60% der jährlichen 530.000 Fälle von hepatozellulären Karzinomen (HCC) verantwortlich. Wenn gleich die Richtlinien hinsichtlich Indikation, Dauer und Endpunkten einer antiviralen Therapie nicht so klar definiert sind wie bei der chronischen Hepatitis C, wurden in den letzten Jahren durch die Verfügbarkeit neuer Virustatika doch große Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt.

Unter dem Gesichtspunkt der Indikationsstellung zur antiviralen Therapie ist eine Einteilung der chronischen HBV-Infektion, definiert als > 6 Monate bestehender HbsAg-Positivität, unter Berücksichtigung sowohl virologischer als auch klinischer Gesichtspunkte sinnvoll. Virologisch kann die „wild type“-Variante (HbeAg-positiv) von der „Precore-Mutanten“ (HbeAg-negativ) unterschieden werden. Beide Varianten können sowohl als hoch- wie auch als niedrigreplikative Form auftreten. Als Grenze zwischen hoch- und niedrigreplikativer Form wird bei „wild type“ ein Serumvirustiter von 10⁵ copies/ml definiert. Ob bei den „Precore-Mutanten“ ein Grenzwert von 10⁴ copies/ml einen besseren Grenzwert darstellt, wird derzeit noch diskutiert. Hinsichtlich klinischer Aspekte werden drei Phasen unterschieden:

1. Eine immuntolerante Phase (hohe Virustiter, keine Leberentzündung, normale Transaminasen).

2. Eine immunaktive, hochreplikative Phase (hohe Virustiter, histologisches Bild der chronischen Hepatitis, deutlich erhöhte Transaminasen), bei der je nach vorliegender Virusvariante eine HbeAg-positive CHB von einer HbeAg-negativen CHB unterschieden wird sowie

3. Eine niedrigreplikative Phase (niedrige Virustiter, kaum histologische Entzündung, normale bzw. geringgradig erhöhte Transaminasen), auch als inaktiver Hepatitis B-Carrier bezeichnet.

Aufgrund von Fluktuationen des Virustiters und der Transaminasen kann die Differenzierung der einzelnen Phasen manchmal schwierig sein und ist oft nur im Verlauf durch serielle Bestimmungen dieser Parameter möglich. Dies gilt insbesondere für die HbeAg-negative CHB. Sowohl bei Patienten in der immuntoleranten als auch bei jenen in der niedrigreplikativen Phase wird in der Regel keine antivirale Therapie empfohlen. Ausnahmen stellen allerdings Patienten dar, bei denen eine immunsuppressive Therapie geplant ist. Selbst bei Patienten in der immunaktiven, hochreplikativen Phase wird die Indikation zur Therapie nur bei Vorliegen histologisch mäßiggradiger oder schwerer Hepatitis mit deutlich erhöhten Transaminasen gestellt. Bei Patienten mit lediglich milder CHB, seien sie nun HbeAg-positiv oder HbeAg-negativ, wird in der Regel zugewartet. Aus all dem Erwähnten geht hervor, dass eine Leberbiopsie zur Therapieindikation bei der CHB in der Regel erforderlich ist. Als primäres Therapieziel ist die möglichst vollständige Suppression der Virusreplikation, jedenfalls auf $< 10^5$ copies/ml anzusehen. Im Falle der HbeAg-positiven CHB („wild type“) sollte eine Serokonversion mit Verlust von HbeAg und Auftreten von HbeAk erfolgen. Das Erreichen der niedrigreplikativen Phase ist mit einer Senkung des Risikos des Fortschreitens zur Leberzirrhose bzw. HCC verbunden.

Prinzipiell stehen derzeit zwei Therapiekonzepte zur Verfügung:

1. Interferon-alfa, wobei die einmal pro Woche subcutan zu verabreichenden pegylierten Interferone (Peginterferon-alfa-2a bzw. Peginterferon-alfa-2b) heute die Therapie der Wahl darstellen. Die Therapiedauer beträgt 48 bis 52 Wochen.

2. Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga: Lamivudine und Adefovir, beides per os. Therapiedauer mindestens 1 Jahr bzw. 6 Monate über die HbeAg-Serokonversion hinaus.

Zusammengefasst zeigt die Therapie mit Interferon-alfa-Präparaten bessere Ansprechraten, weniger Rückfälle (stabile Überführung in die niedrig-replikative Phase), ist aber mit signifikant mehr und mitunter auch schweren Nebenwirkungen verbunden. Das Problem der sehr gut verträglichen Therapie mit Lamivudine stellt die häufig auftretende Resistenzentwicklung (17% nach einem, 40% nach zwei und 57% nach drei Jahren) dar, die dann oftmals eine Umstellung auf das ebenfalls gut verträgliche, aber teurere Adefovir erforderlich macht. Im Allgemeinen wird daher heute bei Fehlen von Kontraindikationen die Gabe eines pegylierten Interferons als Primärtherapie empfohlen. Bei Nichtansprechen, Unverträglichkeit oder Vorliegen von Kontraindikationen sollten Lamivudine oder Adefovir eingesetzt werden. Beide Substanzen können auch bei Patienten mit CHB mit dekompensierter Leberzirrhose, bei denen Interferon kontraindiziert sind, eingesetzt werden [29, 30].

Chronische Hepatitis C

Während weltweit ca. 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert

sein dürften, wird die Zahl der Betroffenen in Österreich auf ca. 60.000 - 80.000 geschätzt. Laut WHO ist die chronische HCV-Infektion für 20% der weltweit 1,4 Millionen Todesfälle infolge chronischer Lebererkrankungen pro Jahr verantwortlich zu machen. Die Übertragung von HCV erfolgt hauptsächlich durch Blut und Blutprodukte (Bluttransfusionen, kontaminierte Nadeln und Spritzen, iatrogen, nosokomial, iv-Drogenabusus), die vertikale Übertragung von Mutter auf Kind oder auch die sexuelle Übertragung ist – im Gegensatz zum HBV – (sehr) selten. Wenngleich die chronische Hepatitis C jahre- bis jahrzehntelang symptomarm verläuft, geht man heute davon aus, dass ca. 5 - 20% nach 20 bis 25 Jahren eine Leberzirrhose entwickeln und die chronische Hepatitis C somit eine der Hauptursachen gastrointestinaler Blutungen, Leberversagen und HCC und den Hauptgrund für eine Lebertransplantation in Europa und USA darstellt. Diese Tatsache bedeutet nicht nur Leid für die Betroffenen, sondern sie stellt auch eine enorme gesundheitsökonomische Herausforderung dar. Erfreulicherweise konnten in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte in der Therapie der HCV-Infektion erzielt werden, und es ist nun mittels aktueller antiviraler Kombinationstherapie möglich, das HCV in hohem Maße dauerhaft zu eliminieren und damit zu erwartende Komplikationen der Lebererkrankung zu verhindern bzw. hintanzuhalten. Im Zuge der deutlich verbesserten Ansprechraten (von < 10% bei Genotyp 1 mit Standardinterferon noch vor 10 Jahren auf knapp 60% mit moderner Kombinationstherapie derzeit) wird die Indikation zu Therapie heute leichter und bei einem breiteren Spektrum an Patienten gestellt.

Der initiale Schritt in der Diagnostik der chronischen HCV-Infektion liegt im Nachweis von Antikörpern gegen HCV (anti-HCV) mittels ELISA-Tests, gefolgt vom direkten Virusnachweis (HCV-RNA) mittels PCR. Bei positivem anti-HCV und negativer HCV-RNA handelt es sich entweder um einen Patienten mit spontan ausgeheilte HCV-Infektion (tritt in ca. 20% aller HCV-Infektionen auf) oder um eine chronische HCV-Infektion mit intermittierend sehr geringer Viruslast unter der Nachweisgrenze der verfügbaren qualitativen Tests. Aus diesem Grund sollte der HCV-RNA-Test wiederholt werden. Wird die chronische HCV-Infektion durch die HCV-RNA bestätigt, folgt als nächster Schritt die Bestimmung des HCV-Genotyps, die einerseits die Entscheidungsgrundlage für die Dosierung und Dauer der Therapie ist, andererseits eine Abschätzung des Therapieansprechens, d.h. der dauerhaften Viruseliminierung erlaubt. Hepatitis C besteht aus zumindest 6 Genotypen. In Österreich treten hauptsächlich Genotyp 1 (60 - 70%), Genotyp 2 und GT 3 (v.a. bei i.v.-Drogenanamnese) sowie GT 4 (v.a. Immigranten aus Ägypten) auf. Die Ansprechraten sind bei GT 2 + 3 deutlich höher (> 80%) als bei GT 1 + 4 (50 - 60%). Der Stellenwert der Leberbiopsie im Management der chronischen Hepatitis C ist in letzter Zeit zunehmend in Diskussion geraten. Patienten, die mit den Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, werden heute in der Regel, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, ohne Durchführung einer Leberbiopsie behandelt. Die Liste der Kontraindikationen ist lange, in praxi sind bei unseren Patienten aber aktuelle iv-Drogenabhängigkeit, chronischer Alkoholismus, schwere psychiatrische Grunderkrankungen sowie zu hohes Alter (> 65 - 70 Jahre aufgrund starker Nebenwirkungen) die Hauptgründe. Patienten, die stabil in einem Substitutionsprogramm sind, sollten allerdings keineswegs von der Therapie ausgeschlossen werden. Erfahrungsgemäß zeigen diese Patienten sogar eine sehr gute Compliance. Selbst bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion wird die Leberbiopsie heutzutage keineswegs immer durchgeführt. Einen gewissen Stellenwert hat die Biopsie noch bei Patienten mit konstant normalen Transaminasen, die zwar tendenziell mildere histologische Veränderungen zeigen, bei denen durchaus aber auch bereits fortgeschrittene fibrotische Veränderungen bis hin zur Zirrhose möglich sind. Generell ist festzuhalten, dass eine Leberbiopsie ungeachtet der Höhe der Transaminasen durchgeführt werden soll, wenn davon eine Therapieempfehlung abhängig gemacht wird. Die Durchführung einer Leberbiopsie ist jedoch keine Voraussetzung, um eine Therapie beginnen zu können. Die Therapie der Wahl stellen seit einigen Jahren pegylierte Interferone (Peginterferon-alfa-2a bzw.

Peginterferon-alfa-2b) plus Ribavirin dar [31].

Literatur:

1. Masur H., Michelis M.A., Greene J.B., Onorato I., Stouwe R.A., Holzman R.S., Wormser G., Brettman L., Lange M., Murray H.W., Cunningham-Rundles S.: „An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular dysfunction.“ *N. Engl. J. Med.* 305 (24) (1981) 1431-8.
2. Report on the global AIDS epidemic, Executive Summary, published by UNAIDS (2004).
3. Smith D.E., Walker B.D., Cooper D.A., Rosenberg E.S., Kaldor J.M.: „Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence?“ *AIDS.* 18 (2004) 709-718.
4. *Epidemiologisches Bulletin des RKI*, Nr. 47 (2004).
5. Barbar G., Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Supuran C.T.: „Highly active antiretroviral therapy; current state of the art, new agents and their pharmacological interactions useful for improving therapeutic outcome.“ *Curr. Pharm.* 11(14) (2005) 1805-43.
6. Knobel H., Escobar I., Polo R., Ortega L., Martin-Conde M.T., Casado J.L., Codina C., Fernandez J., Galindo M.J., Ibarra O., Llinas M., Miralles C., Riera M., Fumaz C.R., Segador A., Segua F., Chamorro L.: „Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antiretroviral en el año 2004.“ *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23(4) (2005) 221-31.
7. Klemola E., Kaarianen L.: „Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis.“ *Br. Med. J.* 2 (1965) 1099.
8. Klemola E., von Essen R., Wager O., et al.: „Cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals: Five new cases and follow-up of 13 previously published cases.“ *Ann. Intern. Med.* 71 (1969) 11.
9. Krech U.: „Complement-fixation antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world.“ *Bull World Health Organ.* 49(1973) 103.
10. Wright J.G.: „Severe thrombocytopenia secondary to asymptomatic cytomegalovirus infection in an immunocompetent host.“ *J. Clin. Pathol.* 45 (1992) 1037.
11. Klemola E.: „Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis.“ *Scand. J. Infect. Dis.* 2 (1970) 29.
12. Szell M., Laferl H., Wenisch C., et al.: „CMV in the immunocompetent host.“ *Infection* 33 Suppl. 1 (2005).
13. Hansen L.: „Influenza.“ *Clin. Evid.* 10 (2003) 867-74.
14. Jacobson V.J., Szilagyi P.: „Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates.“ *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 (2005) CD003941.
15. Horimoto T., Kawaoka Y.: „Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents.“ *Nat. Rev. Microbiol.* 8 (2005) 591-600.
16. Freedman D.O., Leder K.: „Influenza: changing approaches to prevention and treatment in travelers.“ *J. Travel Med.* 1 (2005) 36-44.
17. Kaiser L., Wat C., Mills T., Mahoney P., Ward P., Hayden F.: „Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations.“ *Arch. Intern. Med.* 163(14) (2003) 1667-72.
18. Risebrough N.A., Bowles S.K., Simor A.E., McGeer A., Oh P.I.: „Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities.“ *J. Am. Geriatr. Soc.* 53 (2005) 444-51.
19. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., Boersma W.G., Karalus N., Town G.I., Lewis S.A., Macfarlane J.T.: „Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study.“ *Thorax* 58 (2003) 377-382.
20. Matthews L., Woolhouse M.: „New approaches to quantifying the spread of infection.“ *Nat. Rev.*

Microbiol. 3(7) (2005) 529-36.

21. Laver G.: „Influenza drug could abort a pandemic.“ Nature. 434(7035) (2005) 821.
22. Schneider H.: „Über epidemische acute „meningitis serosa.“ Wien. Klin. Wochenschr. 44 (1931) 350-352.
23. Dumpis U., Crook D., Oksi J.: „Tick-borne encephalitis.“ Clin. Infect. Dis. 28 (1999) 882-890.
24. Randolph S.E., Green R.M., Peacey M.F., Rogers D.J.: „Seasonal synchrony: the key to tick-borne encephalitis foci identified by satellite data.“ Parasitology 121 (2000) 15-23.
25. Greskova M., Sekeyova M., Stupalova S., Necas S.: „Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia.“ Intervirology 5 (1975) 57-61.
26. Barrett P.N., Schober-Bendixen S., Ehrlich H.J.: „History of TBE vaccines.“ Vaccine 21Supp1 (2003) 41-9.
27. Kunz C.: „TBE vaccination and the Austrian experience.“ Vaccine 21 Suppl 1 (2003)50-5.
28. Vir. Ep. Inf. Nr. 02/05-3.
29. Lai C.L., Ratzu V., Yuen M.F., Poynard T.: „Viral hepatitis B.“ Lancet. 362 (9401) (2003) 2089-94.
30. Janssen H.L., van Zonneveld M., Senturk H., Zeuzem S., Akarca U.S., Cakaloglu Y., Simon C., So T.M., Gerken G., de Man R.A., Niesters H.G., Zondervan P., Hansen B., Schalm S.W., HBV 99-01 Study Group, Rotterdam Foundation for Liver Research: „Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial.“ Lancet. 365(9454) (2005) 123-9.
31. Poynard T., Yuen M.F., Ratzu V., Lai C.L.: „Viral hepatitis C.“ Lancet 362(9401) (2005)2095-100.

Korrespondierender Autor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Wenisch
4. Med. Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin,
SMZ-Süd, KFJ Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: christoph.wenisch@wienkav.at

[zurück zum Inhalt](#)

Malaria

M. Ramharter, S. Winkler

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

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Geschichtliches und Epidemiologie](#)
 - [Übertragungszyklus](#)
 - [Klinische Manifestation](#)
 - [Diagnose](#)
 - [Therapie](#)
 - [Malaria und Reisen](#)
 - [Zusammenfassung](#)
-

Malaria zählt weltweit zu den wichtigsten parasitären Erkrankungen des Menschen, und ihre Bekämpfung stellt mehr denn je eine globale Herausforderung dar. Trotz erfolgreicher Elimination der Erkrankung aus einigen subtropischen Regionen der Welt sterben heute mehr Menschen an Malaria als je zuvor. Die WHO schätzt 300 bis 500 Millionen Erkrankungsfälle und bis zu 3 Millionen Todesfälle jährlich. Malaria-endemische Länder gehören zu den ärmsten der Welt, wobei die Kombination aus fehlenden Mitteln zur Kontrolle der Infektion und der enormen Malaria-assoziierten ökonomischen Belastung dieser Länder einen Teufelskreis mit hoher Erkrankungs-Prävalenz und ausbleibender wirtschaftlicher Entwicklung bildet.

Geschichtliches und Epidemiologie

Die Geschichte der Malaria ist vermutlich beinahe so alt wie die Geschichte der Menschheit. Die Vorstellung über die Krankheit und ihre Ursachen war in den verschiedenen Kulturen sehr unterschiedlich, doch zeigen Namen wie Sumpffieber, Wechselfieber oder der aus dem Italienischen stammende Begriff der „mal aria“ – der schlechten Luft also – schon frühe Vorstellungen über die Entstehung, die Verbreitung und den Verlauf der Erkrankung.

Lange bevor der Malariaerreger 1880 durch den französischen Militärarzt Alphonse Laveran entdeckt und die Übertragung auf den Menschen durch den Stich der Anopheles-Mücke von Ronald Ross und Battista Grassi beschrieben wurde, war schon die ursächliche Behandlung des Malariafiebers bekannt. Im Okzident war bereits im 17. Jahrhunderts die lebensrettende Wirkung von Extrakten der Jesuitenborke nach der sagenumwobenen Heilung der Condesa de Chinchon bekannt geworden. Ähnlich war die fiebersenkende Wirkung von Artemisia annua – einer Verwandten des heimischen Beifußgewächses – in China bereits seit mehr als einem Jahrtausend bekannt. Bei beiden Substanzen wurde erst durch die moderne Labormedizin die Ursache für ihre antipyretische Wirkung aufgezeigt. Diese ist, wie sich herausstellte, spezifisch durch die antiparasitäre Wirkung gegen Malariaerreger begründet.

Die Erforschung der Malaria und die Entdeckung von Wirkstoffen, die zur Behandlung und Prophylaxe eingesetzt werden konnten, hatten neben medizinischen aber auch weltpolitische Konsequenzen. So wurden beispielsweise die zuvor für europäische Siedler, Missionare und Armeen undurchdringlichen Regionen Afrikas erst durch die Produktion

großer Mengen Chinins auf indischen und indonesischen Plantagen der Kolonialisierung und all ihrer (negativen?) Folgen zugänglich.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde nicht zuletzt durch die militärstrategische Bedeutung des Chinins die Forschung an synthetischen Alternativen vorangetrieben, die schließlich zur Entwicklung des Chloroquins durch die deutsche IG Farben geführt hatte. Darüber hinaus wurden durch die Produktion von synthetischen Insektiziden wie DDT Substanzen verfügbar, mit denen erstmals effektiv gegen Moskitopopulationen vorgegangen werden konnte. Getragen durch diesen Fortschritt wurde von der Weltgesundheitsorganisation in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts ein weltweites Programm zur Eradikation der Malaria gestartet – gestützt auf die Vektorbekämpfung durch DDT und die Chemotherapie der Malaria mittels Chloroquin.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Malaria auch in Europa von den sumpfigen Ebenen Mittel- und Süditaliens bis in den Norden bei St. Petersburg und Südengland weit verbreitet. Durch ein Zusammenspiel von verbesserten Gesundheitseinrichtungen, ökologischen Maßnahmen, wie Trockenlegung von Sümpfen und Vektorbekämpfung, und effektiven Therapiemöglichkeiten kam es zu beeindruckenden Erfolgen und die Malaria wurde aus Europa, Nordamerika, Australien und Teilen Asiens verdrängt. Nur der Einfluss auf den am schwersten betroffenen afrikanischen Kontinent war von Beginn an begrenzt.

Der Erfolg des Malariaeradikationsprogramms war aber nicht in allen Regionen von Dauer und es mehrten sich Berichte über fehlende Fortschritte oder sogar eine Verschlechterung der Situation. Durch die zunehmende Resistenzentwicklung der Malariaerreger gegen gebräuchliche Malariamedikamente kam es zu steigenden Problemen in der Therapie und Prophylaxe. Durch die parallel fortschreitende Entwicklung von Resistenzen der Anopheles-Mücke gegen DDT und andere Insektizide kam es schließlich zum vorzeitigen Ende des Eradikationsprogramms. Dieses Scheitern führte zu einem verminderten Engagement der Industriestaaten in der Bekämpfung von Tropenkrankheiten. Durch die damit verbundene Abnahme an finanziellen Ressourcen und nicht zuletzt durch sozioökonomisch und politisch turbulente Zeiten in einer Vielzahl afrikanischer Gebiete kam es in weiterer Folge zu einer Zunahme der Malariamorbidity und -mortality des am schwersten betroffenen Kontinents.

40% der Menschheit leben in endemischen Gebieten und sind daher dem Risiko einer Malaria-Erkrankung direkt ausgesetzt. Etwa 90% der weltweiten Krankheits- und Todesfälle an Malaria sind im Afrika südlich der Sahara zu beklagen. Und dort sind es wiederum Kinder und Schwangere, die einem besonders hohen Risiko ausgesetzt sind.

Übertragungszyklus

Es gibt vier humanpathogene Plasmodienspezies ([Tabelle 1](#)): *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*, die die Malaria tertiana verursachen, sowie *Plasmodium malariae*, der Erreger der Malaria quartana. Neben diesen zum Großteil anthroponotischen Erregern gibt es auch vereinzelte Berichte über menschliche Infektionen durch tierpathogene Malariaerreger.

Zyklus

Der Lebenszyklus der vier für den Menschen pathogenen Plasmodien ist im Allgemeinen auf die Anopheles-Mücke und den Menschen beschränkt. Der eigentliche Hauptwirt der Parasiten ist die weibliche Anopheles-Mücke. Von dieser werden beim Stich Sporozoiten

(ein Entwicklungsstadium des Malariaerregers) in die Blutbahn des Menschen freigesetzt, die in Hepatozyten einwandern, um die Leberschizogonie zu beginnen. Dabei kommt es zu einer Vermehrung der Plasmodien, die anschließend frühestens 5 - 7 Tage nach dem Moskitostich in die Blutbahn freigesetzt werden. Schließlich kommt es zu einem Befall der Erythrozyten und einer Vermehrung in diesen (Blutschizogonie). Im Zuge dieser Vermehrung kommt es zur Zerstörung von Erythrozyten und einem weiteren Befall neuer Erythrozyten. Ein Teil der Plasmodien entwickelt sich parallel dazu zu Geschlechtsformen, den so genannten Gametozyten, die wiederum von Blut saugenden Anopheles-Mücken aufgenommen werden und in der Darmwand des Mückenmagens die sexuelle Vermehrung vollziehen. Letztlich kommt es wieder zur Produktion von Sporozoiten, die die Speicheldrüsen der Mücken befallen und so den Lebenszyklus der Malariaerreger schließen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* so genannte Schlafformen oder Hypnozoiten in der Leber entwickeln, die Monate oder manchmal auch Jahre nach Ende der Erkrankung durch Reaktivierung zu einer neuerlichen Episode der Malaria tertiana führen können. Dies kann nur durch eine medikamentöse Therapie verhindert werden. Ähnlich kann es bei *Plasmodium malariae* sogar noch Jahrzehnte nach der durchgemachten Infektion zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kommen, wenngleich das Überdauern der Malariaerreger hierbei nicht durch Hypnozoiten, sondern durch Blutformen verursacht wird. Auch diese Rückfälle sind durch effektive Therapie zu verhindern.

Neben dem natürlichen Übertragungszyklus sei auch noch die Möglichkeit der Transfusionsmalaria erwähnt, die bei ungenügenden Vorsichtsmaßnahmen vor allem zur Übertragung von Malaria quartana führen kann. Auch kann es in Einzelfällen durch Verschleppen infektiöser Mücken in Flugzeugen und anderen Transportmitteln zur Malariaübertragung in nicht endemischen Gebieten kommen.

Tabelle 1: humanpathogene Plasmodienspezies

4 humanpathogene Spezies	„alte“ Bezeichnung
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria tropica
<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i>	Malaria tertiana
<i>Plasmodium malariae</i>	Malaria quartana

Klinische Manifestation

Die Malariaerkrankung wird nach den Erregern und dem klinischen Verlauf in drei Formen unterteilt: Die Malaria tropica, die durch *Plasmodium falciparum* verursacht wird und für den weitaus größten Teil der Mortalität verantwortlich ist, sowie die nur in Ausnahmefällen letal verlaufenden Formen der Malaria tertiana (*Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*) und Malaria quartana (*Plasmodium malariae*).

Malaria tropica

Der klinische Verlauf der Malaria tropica wird in asymptomatische Infektionen, die praktisch ausschließlich bei semi-immunen Bewohnern endemischer Gebiete auftreten, sowie unkomplizierte und komplizierte Formen unterteilt. Obwohl der Übergang notwendigerweise fließend ist, ist diese Unterscheidung von prognostischer Bedeutung und damit auch von therapeutischer Konsequenz. Vereinfacht dargestellt sind unkomplizierte Fälle frühzeitig erkannte Infektionen, die bei prompter adäquater Therapie eine gute Prognose aufweisen. Dem gegenüber stehen komplizierte Fälle, die zumeist länger dauernde Infektionen darstellen und eine zunehmend schlechtere Prognose aufweisen.

Unkomplizierte Malaria tropica

Die häufigsten Symptome der unkomplizierten Malaria sind Fieber, Kopfweh, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Augenschmerzen, Durchfall, Schüttelfrost, Schwitzen, Antriebslosigkeit, Appetitlosigkeit usw. Auch wenn Fieber zumeist ein führendes Symptom darstellt, ist wichtig festzuhalten, dass keines der oben genannten Symptome notwendigerweise vorhanden sein muss und dass die klinische Diagnose durch die Vielzahl an verschiedenartigen Symptomen erschwert wird. Untypische Verläufe sind das eigentlich Typische an der Malaria tropica.

Komplizierte Malaria tropica

Bei Fortschreiten der Malariaerkrankung kann es zur Entwicklung einer komplizierten Malaria kommen. Es gibt eine Vielzahl an Symptomen und Laborparametern, die von prognostischer Bedeutung sind und in unterschiedlichen Klassifikationen Eingang finden. Klinisch sind besonders der neurologische Zustand, das Auftreten von Konvulsionen, respiratorischer Insuffizienz, Kreislaufkollaps, Lungenödem, Blutungsneigung, Ikterus, Hämoglobinurie und schwerer Anämie bedeutend. Bei massiver Beeinträchtigung des Bewusstseins bis zum unweckbaren Koma spricht man auch von zerebraler Malaria, während man bei besonders ausgeprägter Anämie von schweren anämischen Verlaufsformen spricht. Die Entwicklung der vorherrschenden Symptomatik ist vor allem vom Alter, der spezifischen Immunitätslage des Patienten und in weiterer Folge der epidemiologischen Situation abhängig. Parasitäre Faktoren spielen vermutlich ebenso eine Rolle, wie beim Verlauf der Schwangerschafts-assoziierten Malaria gezeigt wurde. Zur prognostischen Bewertung des individuellen Patienten sind die Bestimmung von Hämoglobin, Parasitämie, Vorhandensein von Blutschizonten, Laktat und Glukosespiegel, Säure-Basen-Status, und des Anteils an pigmentierten mononukleären Zellen von Bedeutung. Bei Vorliegen einer komplizierten Malaria ist der Patient so schnell wie möglich an eine Institution mit der Möglichkeit der intensiv-medizinischen Betreuung zu transferieren.

Malaria tertiana und Malaria quartana

Das klinische Bild der Malaria tertiana entspricht am ehesten der klassischen Vorstellung des Wechselfiebers. Dabei kommt es zu plötzlichem Anfebern mit starkem Schüttelfrost und anschließendem Abfebern bei starkem Schwitzen. Typischerweise liegt ein fieberfreier Tag zwischen zwei Fieberschüben. Dieser typische Rhythmus war namensgebend für die Malaria tertiana (Fieber am ersten und am dritten Tag). Obwohl die subjektive Symptomatik der Malaria tertiana häufig stärker ausgeprägt ist als bei der gefährlicheren Malaria tropica, verläuft doch die überwiegende Mehrzahl der Erkrankungen gutartig. Auch unbehandelt kommt es nach einigen Monaten zum Sistieren der Symptome. Ohne medikamentöse Behandlung der in der Leber befindlichen Hypnozoiten kann es aber noch nach Wochen und Monaten zu immer wiederkehrenden Fieberepisoden kommen.

Bei der Malaria quartana handelt es sich um ein ähnliches Erkrankungsbild wie bei der

Malaria tertiana. Unterschiedlich sind die zweitägige Latenzphase zwischen Fieberschüben (daher der Name Quartana: Fieber am ersten und vierten Tag) und das Fehlen von Hypnozoiten in der Leber. Auch wenn die Malaria quartana in aller Regel einen gutartigen Verlauf nimmt, kann es durch die Entwicklung einer Glomerulonephritis zu mitunter tödlichem Ausgang kommen. Darüber hinaus kann es natürlich auch zu Mehrfachinfektionen kommen, bei denen ein Patient mit mehr als nur einem Erreger infiziert ist. Dies ist zwar per se nicht gefährlicher als die entsprechende Einzelinfektion, es kann aber dadurch zu diagnostischen Schwierigkeiten und in weiterer Folge zu inadäquaten Therapien kommen.

Diagnose

Seit der Entdeckung der Malariaerreger bis zum heutigen Tag ist der direkte Erregernachweis im Mikroskop der Goldstandard der Malariadiagnostik. Neben dem Blutausstrich, in dem die Morphologie der Malariaerreger in den Erythrozyten am besten zu beurteilen ist, kommt dem so genannten „Dicken Tropfen“ besondere Bedeutung zu. Bei dieser Konzentrationsmethode kommt es durch das gleichzeitige Betrachten einer Vielzahl von Blutschichten zu einer erhöhten Sensitivität. Erst dadurch kann eine niedrige Parasitämie mit einiger Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Vorteil der mikroskopischen Diagnostik besteht im niedrigen Preis, in der Schnelligkeit der Diagnosestellung (nach etwa 30 Minuten sollte ein endgültiges Ergebnis feststehen) und darin, dass nur wenige Ressourcen dafür vorhanden sein müssen, sodass diese Methode auch für ärmere Länder geeignet ist. Weiters ist es die einzige praktikable Methode, um die Parasitämie eines Patienten zu bestimmen, die aufgrund ihres prognostischen Werts für die Wahl der Therapie mitentscheidend ist. Nachteil dieser Methoden ist die Notwendigkeit der exzellenten Schulung der Befunder, um verlässliche Ergebnisse zu gewährleisten.

Seit einiger Zeit stehen auch immunchromatographische Tests für die Diagnose der Malaria tropica und der Malaria tertiana zur Verfügung. Vorteile dieser Tests sind die rasche und für trainierte Hände unkomplizierte Testdurchführung, die hohe Sensitivität für Malaria tropica und die Durchführbarkeit ohne technische Hilfsmittel. Nachteile sind vor allem die Tatsache, dass die Parasitämie nicht bestimmt werden kann, die relativ zur Mikroskopie höheren Kosten und die nur mäßige Verlässlichkeit der Diagnose der Malaria tertiana. Außerdem kann mit diesen Tests nicht mit Sicherheit über das eventuelle Vorhandensein von Doppelinfektionen geurteilt werden. Weiters bleiben diese Tests nach erfolgreicher Therapie einige Tage positiv und können daher nicht zur Überwachung der Therapie eingesetzt werden. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Kartentests auch für den routinemäßigen Einsatz in endemischen Gebieten nicht geeignet.

Die PCR-Diagnostik ist vor allem von wissenschaftlichem Interesse, da sie für den Patienten einerseits zu spät und andererseits in den meisten endemischen Gebieten auch zu teuer kommen würde. Außerdem sind quantifizierende PCR-Protokolle erst in Entwicklung, mit denen auch die Parasitenlast bestimmt werden könnte. Letztlich sind molekularbiologische Methoden derzeit nur für immun-epidemiologische Fragestellungen und die Identifikation von Resistenzgenen im Einsatz. Interessanterweise können aufmerksame Labormediziner auch eine typische Streuung der Monozytenpopulation in Hämatologieautomaten bei schweren Malariainfektionen beobachten, die durch die Phagozytose des Malariapigments verursacht wird. Der serologische Antikörpernachweis hat hingegen bei der Diagnosestellung der akuten Erkrankung keine Bedeutung und ist auch epidemiologisch nur von geringem Wert.

Therapie

Die Therapie der Malaria tropica ist aufgrund ihres potenziell letalen Verlaufs und der Entwicklung von Resistenzen gegenüber Malariamedikamenten zunehmend komplizierter geworden. Die Chloroquin-Resistenz von *Plasmodium falciparum* ist in so gut wie allen endemischen Gebieten bereits so stark ausgebildet, dass andere Medikamente zur Therapie herangezogen werden müssen. Zur oralen Therapie stehen derzeit in Österreich Mefloquin (Lariam®) und die Medikamentenkombinationen Atovaquone-Proguanil (Malarone®) und Artemether-Lumefantrin (Riamet®; derzeit allerdings in Österreich nicht mehr im Handel) zur Verfügung. Auch wenn die Effektivität dieser Medikamente in etwa vergleichbar ist, gibt es dennoch bedeutende Unterschiede in Bezug auf Wirkungsprofil und Nebenwirkungen ([Tabelle 2](#)). Besonders wichtig erscheint hier, dass die Diagnose der Erkrankung und die prognostische Einteilung korrekt durchgeführt wird, da es bei Übersehen von Risikofaktoren auch nach Therapiebeginn zur Entwicklung einer mitunter letal verlaufenden komplizierten Malaria tropica kommen kann.

Bei komplizierter Malaria tropica zählt vor allem die Zeit. Je schneller eine adäquate Therapie eingeleitet wird, umso besser ist die Prognose. Derzeit ist in Österreich kein einziges intravenöses Malaria-Medikament zugelassen, das für die Therapie der komplizierten Malaria tropica routinemäßig eingesetzt wird. Die Therapie der Wahl stellt die Verabreichung von Chinin als Monotherapie oder in Kombination mit Doxycyclin oder Clindamycin dar. Chinin kann in Form von Chinindihydrochlorid über die internationale Apotheke bestellt werden. Besonderes Augenmerk ist auf die Überwachung und Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutglukosespiegel zu legen. Da es durch Chinin zu kardialen Nebenwirkungen kommen kann, ist außerdem ein kardiales Monitoring unerlässlich. Desweiteren sind eine Flüssigkeitsbilanzierung und die Messung des zentralen Venendruckes von Bedeutung, da es im Rahmen einer komplizierten Malaria tropica häufig zur Ausbildung eines oft letal verlaufenden Lungenödems kommen kann. Neben der medikamentösen Therapie von Konvulsionen gibt es derzeit keine adjuvante Therapie, die den Therapieerfolg positiv beeinflussen würde.

Die Therapie der Malaria tertiana und der Malaria quartana ist vergleichsweise einfach. Bei Vorliegen einer Malaria tertiana wird dem Patienten über drei Tage oral Chloroquin verabreicht. Zur Vermeidung von Rückfällen, hervorgerufen durch die Leberformen der Malaria tertiana, wird nach Ausschluss eines erblichen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels über 14 Tage Primaquin eingenommen (ebenfalls in Österreich nicht zugelassen). Aus einigen asiatischen Gebieten wurde die Resistenz beziehungsweise verminderte Empfindlichkeit von *Plasmodium vivax* gegen Chloroquin beschrieben. In diesen Fällen sollte entweder Primaquin simultan mit Chloroquin eingenommen werden oder statt Chloroquin ein neueres Medikament verschrieben werden (zum Beispiel Malarone® oder Mefloquin®). Obwohl in der wissenschaftlichen Literatur Berichte von letal verlaufenden *Plasmodium vivax*-Infektionen aufscheinen (Milzruptur), ist der Verlauf und die Prognose dennoch als sehr günstig anzusehen.

Bei Vorliegen einer Malaria quartana-Infektion ist eine dreitägige Chloroquin-Therapie bereits kurativ. Vorsicht ist allerdings geboten, um keine Doppelinfectionen mit *Plasmodium falciparum* zu übersehen.

Tabelle 2: Therapie der Malaria

Substanzname	Dosis	Handelsname	Dauer	Kommentar
--------------	-------	-------------	-------	-----------

Malaria tropica, unkompliziert					
	Atovaquone + Proguanil	15 mg/kg + 6 mg/kg (1 x tgl 4 Tabletten)	Malarone	Tag 1 - 3	Kombinationspräparat; relativ langsamer Wirkungseintritt, Einnahme nach dem Essen
	Mefloquin	25 mg/kg (Tag 1: 15 mg/kg; Tag 2: 10 mg/kg)	Lariam	Tag 1 - 2	Neurologisch/psychiatrische Nebenwirkungen Nicht gleichzeitig Chinin
	Artemether + Lumefantrin	20 mg + 120 mg je 4 Tabl. 2 x tgl, am ersten Tag in 8 h Abstand	Riamet	Tag 1 - 3	Nicht gleichzeitig Chinin
Malaria tropica, kompliziert					
	Chinindihydrochlorid in 5% Glucose	20 mg/kg als loading dose; anschließend 10 mg/kg alle 8 h		Tag 1 - 3/7	Langsam über 4 h infundieren; EKG-Monitoring, Glukose- Monitierung; Vorsicht Umrechnung
	Clindamycin	2 x tgl 5 - 10mg/kg	Dalacin C	Tag 1 - 5/7	Salz-Base
	Artesunat	2 x 2 mg/kg tgl		Tag 1 - 3	Medikament in Österreich nicht zugelassen
	Mefloquine	Tag 1: 15 mg/kg; Tag 2: 10 mg/kg	Lariam	Tag 1 - 2	Neurolog. Nebenwirkungen Nicht gleichzeitig Chinin
Malaria tertiana					
	Chloroquin	Tag 1 + 2: 10 mg/kg Base; Tag 3: 5 mg/kg Base	Resochin	Tag 1 - 3	1 Tbl Resochin = 250 mg Salz = 155 mg Base
Plus	Primaquin	Tag 4 - 18: 0,25 mg/kg		Tag 4 - 18	Ind: Hypnozoiten- Eradikation Nur bei normalem G6PD- Status
Malaria tertiana - Chloroquin-Resistenz					
	Atovaquone- Proguanil	15 mg/kg + 6 mg/kg (1 x tgl 4 Tabletten)	Malarone	Tag 1 - 3	Kombinationspräparat; relativ langsamer Wirkungseintritt, Einnahme nach dem Essen
Oder	Mefloquine	Tag 1: 15 mg/kg; Tag 2: 10 mg/kg	Lariam	Tag 1 - 2	Neurolog. Nebenwirkungen Nicht gleichzeitig Chinin
Plus	Primaquin	Tag 4 - 18: 0,25 mg/kg		Tag 4 - 18	Ind: Hypnozoiten- Eradikation Nur bei normalem G6PD- Status
Malaria quartana					
	Chloroquin	Tag 1 + 2: 10 mg/kg Base; Tag 3: 5 mg/kg Base	Resochin	Tag 1 - 3	1 Tbl. Resochin = 250 mg Salz = 155 mg Base

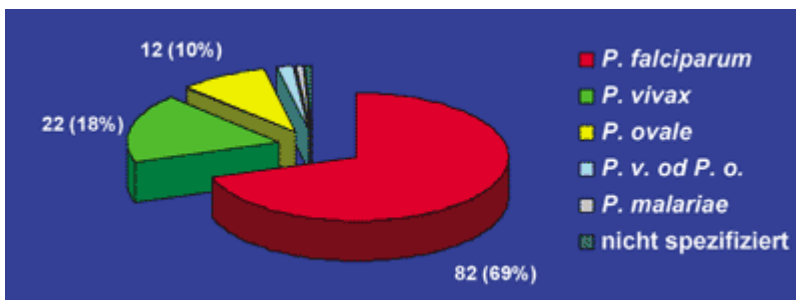
Malaria und Reisen

In Österreich werden jährlich etwa 100 neue Malariafälle diagnostiziert. Nahezu 3/4 aller

nach Österreich importierten Malaria-Infektionen werden durch *P. falciparum* verursacht, wie aus [Abbildung 1](#) ersichtlich ist. Daten von 120 Malaria-Patienten aus dem AKH Wien wurden hierfür zusammengefasst. Weitaus der größte Anteil dieser Patienten (ca. 80%) hat keinerlei prophylaktische Maßnahmen getroffen bzw. die Prophylaxen schon während des Aufenthaltes in der endemischen Region aus verschiedensten Gründen beendet.

Das Interesse an Tropenkrankheiten im Allgemeinen und an der Malaria im Speziellen erwacht beim Österreicher im Wesentlichen, wenn es sich um eigene Reisen in ferne Länder handelt. Ebenso, wie die Therapie von Tropenkrankheiten an infektiologischen Zentren stattfinden sollte, so ist die Beratung der Reisenden durch die zunehmende Komplexität der epidemiologischen Veränderungen und den Fortschritt der medizinischen Interventionen nur von Reisemedizinern nach dem neuesten Stand zu gewährleisten.

Abbildung 1: Verteilung der Plasmodien-Spezies bei 120 Tropenrückkehrern mit Malaria im AKH Wien



Prinzipiell ist die Expositionsprophylaxe von besonderer Bedeutung, durch die das Risiko eines infektiösen Sticks bereits um bis zu 90% minimiert werden kann. Es handelt sich dabei um Verhaltensmaßnahmen wie das Vermeiden, sich während der Morgen- und Abenddämmerung im Freien aufzuhalten, das Tragen von langer heller Bekleidung, das Benützen von Repellentien, das Schlafen unter Moskitonetzen und das Imprägnieren von Kleidung und Netzen durch Pyrethroide. Während diese Maßnahmen äußerst effektiv sind, haben andere Hilfsmittel wie zum Beispiel die „Ultraschall-Abwehr“ von Moskitos oder die Einnahme von homöopathischen Mitteln keinen Wert.

Je nach epidemiologischer Situation sowie Reiseroute und Reisestil kann eine Chemoprophylaxe empfehlenswert sein. Trotz zunehmender Resistenzraten gibt es eine Reihe höchstwirksamer Substanzen ([Tabelle 3](#)). Entscheidend scheint auch hier eine ausgewogene und auf den einzelnen zugeschnittene Beratung zu sein, da jede dieser Substanzen besondere Nebenwirkungen aufweist und daher nicht für jeden Reisenden in gleicher Weise in Frage kommt. Wichtig sei hierbei anzumerken, dass schon vor Reiseantritt mit der Prophylaxe zu beginnen ist, um einerseits die nötige Plasma-Konzentration zu gewährleisten und andererseits, um auch eventuell auftretende Nebenwirkungen frühzeitig erkennen zu können und so im Bedarfsfall auf ein anderes Medikament umzusteigen. Ein guter Teil der an Malaria erkrankten Touristen hat aufgrund von Nebenwirkungen die Einnahme der Malariaphylaxe während der Reise ausgesetzt.

Auch wenn sowohl in der wissenschaftlichen Literatur als auch in populär-medizinischen Medien immer wieder von Malaria-Vakzinen gesprochen wird, scheint auch heute, trotz viel versprechender Ansätze, die Entwicklung eines effektiven Impfstoffs in weiter Ferne. Kritisch ist auch die Mitgabe von so genannten Stand-by- oder Notfall-Medikamenten zu diskutieren. Dabei nimmt der Reisende eine kurative Dosis an Malariamedikamenten mit und behandelt sich bei fieberhafter Symptomatik selbst. Da dies zumeist für Gegenden mit niedrigem Malariainfektionsrisiko empfohlen wird, ist in diesen Fällen durch die vermeintliche Therapie oft eine Verschleppung der eigentlichen Diagnose zu befürchten.

Leider hat sich auch herausgestellt, dass immun-chromatographische Kartentests im Ernstfall von betroffenen Touristen zu einem hohen Prozentsatz nicht ordnungsgemäß durchgeführt werden und daher nur einen geringen Wert zur Eigendiagnose haben. Daher scheint es besonders wichtig, alle Reisende aufzuklären, dass eine schnelle Diagnose durch eine Infektionsabteilung entscheidend für die weitere Prognose ist.

Tabelle 3: Chemoprophylaxe der Malaria

Substanz	Handelsname	Dosis	Tabl	Einnahmedauer	Kommentar
Chloroquin	Resochin	< 75 kg: 300 mg Base/Woche > 75 kg: 450 mg Base/Woche	2 Tbl/Woche 3 Tbl/Woche	1 Woche vor bis 4 Wochen nach	Aufgrund hoher Resistenz nur eingeschränkter Wert
Atovaquone/Proguanil	Malarone	> 40 kg: 250/100 mg/Tag	1 Tbl täglich	1 - 2 Tage vor bis 1 Woche nach	Einnahme nach dem Essen
Mefloquin	Lariam	250 mg/ Woche	1 Tbl/Woche	2 Wochen vor bis 4 Wochen nach	Neuro- psychiatrische Nebenwirkungen
Doxycyclin	Vibramycin	100 mg/Tag	1 Tbl täglich	2 Tage vor bis 4 Wochen nach	Kontraindiziert bei Kindern und Schwangeren; Phototoxizität
Primaquin		30 mg/kg	1 x 2 Tbl täglich	2 Tage vor bis 1 Woche nach	Nur bei normalem G6PD-Status

Tabelle 4: Malaria-Märchen

Märchen	Richtigstellung
Malaria ist nie ausheilbar.	Bei adäquater Behandlung sowie Eradikationstherapie der Hypnozoiten (Primaquin) im Falle einer Malaria tertiana ist jede Malaria ausheilbar.
Bei akuter Erkrankung sind die Malariaerreger nur im Fieberanstieg, nicht aber im fieberfreien Intervall nachweisbar.	Parasiten sind auch zwischen den Fieberepisoden im Dicken Tropfen nachweisbar, unabhängig vom Fieber mag zum Teil aufgrund niedriger Parasitämie eine Wiederholung des Dicken Tropfens nötig sein.
Eine Malariaerkrankung kann auch bei negativem Plasmodiennachweis vorliegen („Blutausstrich negative Malaria“).	Eine akute Erkrankung kann mit negativem Dicken Tropfen ausgeschlossen werden. Zum Teil kann aufgrund niedriger Parasitämie eine Wiederholung des Dicken Tropfens nötig sein.
Ein Patient, der nicht fiebert, kann nicht an Malaria erkrankt sein.	Zumeist berichtet der Patient über Fieber, wenn er auch zum Untersuchungszeitpunkt fieberfrei ist. Dennoch ist eine Malaria auch ohne das Auftreten von Fieber nicht auszuschließen.
Der Patient wurde von Ärzten im Endemiegebiet nach den	Bei Bewohnern endemischer Gebiete können aufgrund der Semi-Immunität Medikamente

dortigen Empfehlungen behandelt.	wirksam sein, die bei Personen aus Nichtendemiegebieten („Tropenreisende“) nicht mehr kurativ sind.
Die Mefloquintherapie muss bis zum Sistieren des Fiebers fortgeführt werden.	Mefloquin sollte nur für 2 Tage verabreicht werden. Bei Therapieversagern (selten!) ist eine Umstellung auf andere Medikamente durchzuführen. Bei Überdosierung können schwere neurologisch/psychiatrische Nebenwirkungen auftreten.

Zusammenfassung

Auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts hat die Malaria nichts an ihrer Bedeutung verloren. Trotz viel versprechender Erkenntnisse und Fortschritte in der tropenmedizinischen Forschung ist es in den letzten Jahrzehnten zu einer weiteren geographischen Ausbreitung und Zunahme der Malariamorbidität und -mortalität gekommen. Trotz der viel diskutierten Erderwärmung ist aufgrund der gut funktionierenden Gesundheitssysteme nicht mit einer Rückkehr der endemischen Malaria in Europa zurechnen. Dennoch wird es durch die Zunahme an Fernreisen im Zeitalter der globalisierten Welt zweifellos zu einem Anstieg an importierten Malariafällen in Österreich kommen.

Für Reisende und Reiserückkehrer ist die gewissenhafte Beratung durch spezialisierte Institutionen unerlässlich. Für Patienten sind das schnelle Reagieren und die unverzügliche Diagnosestellung von mitunter lebensrettender Bedeutung. Dies bedeutet für Ärzte vor allem eines: Bei beinahe allen Symptomen nach Tropenaufenthalt an Malaria zu denken und die entsprechende Diagnosestellung einzuleiten. Die wahre Bürde der Malaria – sowohl in menschlicher, medizinischer als auch in ökonomischer Sicht – hat allerdings auch heute noch die Bevölkerung der tropischen Länder zu tragen.

Anschrift der Verfasser:
 Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler
 Dr. Michael Ramharter
 Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
 Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
 E-Mail: stefan.winkler@meduniwien.ac.at
 E-Mail: michael.ramharter@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)