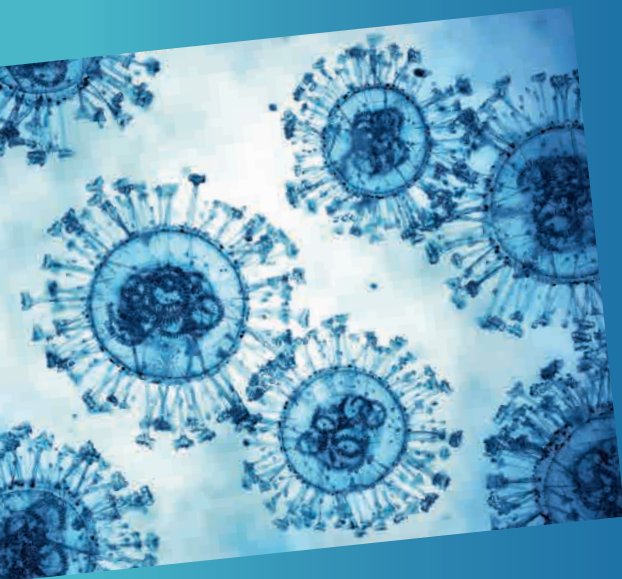


ZEITSCHRIFT FÜR

INFEKTIONS THERAPIE



Antibiotic Stewardship und Bakteriämie

- Kurze vs. lange Antibiotikatherapie bei *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakteriämie

Influenza-Impfungen

- Relative Impfeffektivität von zellbasiertem gegenüber Hühnerei-basiertem quadrivalenten Influenza-Impfstoff

COVID-19

- Auswirkungen einer vorherigen Antibiotikaexposition auf den COVID-19-Verlauf

Globale Infektionsmedizin

- Schützt eine Pockenimpfung in der Kindheit vor Mpox?

6

Was hier drin steht, das wirkt

Neue Liste
2023

Alle VAH-zertifizierten Desinfektionsmittel von A bis Z.



Die Desinfektionsmittel-Liste bietet Ihnen für jedes gelistete Produkt eine umfassende Bewertung – von unabhängigen Expertinnen und Experten auf der Grundlage transparenter Anforderungen und Methoden: Ihre Fragen zur Sicherheit und Qualität eines chemischen Desinfektionsverfahrens können Sie mit der „VAH-Liste“ beantworten:

Denn was hier drin steht, das wirkt.

Die Zertifizierung nach VAH entspricht den aktuellen **KRINKO-Anforderungen** an Desinfektionsmittel für den Einsatz in infektionshygienisch sensiblen Bereichen.



Verbund für Angewandte Hygiene e.V.
Desinfektionsmittel-Liste des VAH
DIN A4, Softcover
ISBN 978-3-88681-186-1 (Buch)
eISBN 978-3-88681-187-8 (eBook)
53,80 €

JETZT BESTELLEN
auf www.mhp-medien.de
oder QR-Code scannen:



Zeitschrift für Infektionstherapie

Heft 6, 2024

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie

- Großer Hund – großes Problem, kleiner Hund – großes Problem Seite 62

Influenza-Impfungen

- Erinnerungsschreiben zur Steigerung der Influenza-Impfquote bei chronisch Kranken Seite 63
- Relative Impfeffektivität von zellbasiertem gegenüber Hühnerei-basiertem quadrivalenten Influenza-Impfstoff Seite 63

Antibiotic Stewardship und Bakteriämie

- Kurze vs. lange Antibiotikatherapie bei *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakteriämie Seite 64
- Wirksamkeit intravenöser vs. oraler Antibiotikastrategien bei komplizierten Gram-negativen Harnwegsinfektionen mit Bakteriämie Seite 66

- Lang- vs. kurzzeitige Antibiotikatherapie bei unkomplizierter *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie Seite 67

COVID-19

- Verhindern Virostatika, Kortikosteroide und monoklonale Antikörper in der Akutbehandlung von COVID-19 das Risiko für Long COVID? Seite 67
- Auswirkungen einer vorherigen Antibiotikaexposition auf den COVID-19-Verlauf Seite 68

Globale Infektionsmedizin

- Bulevirtid in Kombination mit pegyliertem Interferon bei chronischer Hepatitis D Seite 70
- Emodepsid vs. Albendazol bei Hakenwurm-Infektionen Seite 71
- Schützt eine Pockenimpfung in der Kindheit vor Mpox? Seite 71

Bildnachweis Cover: iStock BlackJack3D

www.mhp-medien.de

INFEKTIO LETTER

**Fachwissen für Sie:
Zuverlässig und kompakt.**

Fachlich geprüfte Informationen
zu COVID-19, multiresistenten
Erregern und Antibiotic
Stewardship?
Regelmäßig und aktuell?

Kein Problem mit dem
INFEKTIO_letter.
Der Newsletter für
Infektionstherapie.

- + zuverlässiges Fachwissen
- + optimiert für Ihr Smartphone
- + jeden Monat
- + kostenfrei



Abonnieren Sie den
INFEKTIO_letter direkt über
www.bit.ly/INFEKTIO_letter
oder scannen Sie den QR-Code:



AKTUELLE EPIDEMIOLOGIE UND DIAGNOSTIK IN DER MIKROBIOLOGIE

Großer Hund – großes Problem, kleiner Hund – großes Problem

Seit mehr als 40.000 Jahren domestiziert der Mensch den Hund und der gilt seit Erasmus von Rotterdam als dessen bester Freund (*Iam uix [vix] ullum animal amicus quam canis*) [1]. Dieser beste Freund übernimmt vielfältige Aufgaben (z.B. Jagd, Polizei, Zoll, Rettungsdienst, individuelle Unterstützung bei Sehbehinderung) oder dient privat als Sozialpartner. Im Jahr 2021 gab es in 12,3 Millionen deutschen Haushalten Hunde [2]. Leider kommt es jährlich auch zu 30.000 bis 50.000 Tierbissen [3,4], die mitunter eine sehr unangenehme infektiologische Wendung nehmen. Besonders bedeutsam ist hier das Gram-negative, sporenlose Stäbchen *Capnocytophaga canimorsus*, ein Saprophyt im Maul von Hunden und Katzen [5]. Etwa 60 % bis 85 % der Hunde sind Träger dieses Bakteriums. Von seinen bislang neun bekannten Serotypen weisen die Kapseltypen A bis C die höchste Virulenz auf [6-8]. Der Erreger hemmt die proinflammatorische Immunantwort, entzieht sich der Phagozytose [9-11] und kann so nach einem Tierbiss beim Menschen ein Spektrum oft schwer verlaufender Infektionen verursachen, darunter Blutstrominfektionen oder Endokarditis [18-21], Meningitis [23,24], Peritonitis [25], septische Arthritis [26,27] und Abszesse [28]. Hier dazu einige Beispiele aus den letzten Jahren aus Deutschland. Münster 2022: Eine 61-jährige splenektomierte Patientin wird von ihrem Hund in den Mittelfinger gebissen und entwickelt noch am gleichen Tag Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhö. Sie erhält nach stationärer Aufnahme kalkuliert Piperacillin/Tazobactam und Gentamicin. Binnen 24 Stunden kommt es zu einem massiven Thrombozytenabfall, disseminierter intravasaler Gerinnung und Purpura. Unter der Annahme eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms wird die Therapie auf Ceftriaxon und Ampicillin gewechselt. Im septischen Schock wird die Patientin intensivpflichtig, an Tag 5 entwickelt sie Nekrosen im Gesicht und an den Händen, an Tag 10 verstirbt sie. Post mortem wächst in Blutkulturen *C. canimorsus* [29].

Göttingen 2021: Ein 68-jähriger Patient mit bekannter COPD wird wegen seit 2 Tagen bestehender Schwäche, Dyspnoe, Schüttelfrost, Verwirrtheit und Diarrhö unter dem Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Pneumonie aufgenommen, intensivmedizinisch versorgt und verstirbt kurz darauf im therapieresistenten septischen Schock. Auch hier wird erst post mortem *C. canimorsus* in den Blutkulturen nachgewiesen. Retrospektiv wird eine kleine Hautverletzung durch eine Hundeleine als wahrscheinliche Eintrittspforte ermittelt; alle SARS-CoV-2-Testergebnisse bleiben negativ [30].

Leipzig 2020: Ein 33-jähriger Berufskraftfahrer mit bekannter Asplenie wird ebenfalls unter SARS-CoV-2-Verdacht mit Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie und Laktatazidose aufgenommen, sein CRP und insbesondere sein PCT sind stark erhöht. Trotz Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, Volumengabe und Katecholaminen entwickelt der Patient eine sepsisinduzierte Purpura fulminans. Nach 60-stündiger Inkubation wird *C. canimorsus* in seinen Blutkulturen gefunden. Auch hier wird erst retrospektiv bekannt, dass sich der Patient dauerhaft mit seinem Hund im Lastwagen aufgehalten hat und dabei regelmäßig vom Tier im Gesicht abgeleckt wurde. Nach 8 Wochen konnte dieser Patient erfreulicherweise geheilt wieder entlassen werden [31].

Bremen 2019: Ein 63-jähriger Patient ohne bekannte Grunderkrankungen entwickelte vor 3 Tagen Fieber und Dyspnoe, seit 1 Tag zudem Petechien im Gesicht sowie Schmerzen und Dysästhesien in den Beinen. Er war zuvor von seinem Hund mehrfach abgeleckt, jedoch nie gebissen oder gekratzt worden. Bei Aufnahme ist er bei hohem CRP und PCT thrombo- und lymphozytopen, hat auffällige Nieren- und Leberwerte sowie eine Laktatazidose. Auf der Intensivstation entwickelt er eine Sepsis mit Purpura fulminans. Trotz Gabe von Piperacillin/Tazobactam, Clarithromycin und Ceftriaxon verschlechtert sich sein klinischer Zustand binnen 30 Stunden (Enzephalopathie, paralytischer Ileus, Nieren- und Leberversagen, zwischenzeitlich Reanimationspflicht bei Herzstillstand). An Tag 4 wächst *C. canimorsus* in den Blutkulturen, an Tag 16 verstirbt der Patient [32].

Würzburg 2019: Eine 41-jährige Patientin erlitt 4 Tage zuvor eine Hundebissverletzung im Gesicht. Nach 3 Tagen entwickelt sie Fieber sowie einen Hautausschlag an Gesicht, Rücken und Beinen. Unter dem klinischen Bild eines SIRS wird sie stationär aufgenommen und trotz Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure, Ciprofloxacin und Noradrenalin zunehmend hämodynamisch instabil und schließlich beatmungspflichtig. Daraufhin erfolgt ein Wechsel der antiinfektiven Therapie auf Fosfomycin, Clindamycin und Meropenem. Es kommt dennoch zum Multiorganversagen mit disseminierter intravasaler Gerinnung, Purpura fulminans, Nekrosen an beiden Füßen, akutem Nierenversagen und letztlich letalem septischem Schock. Kulturell konnte *C. canimorsus* zwar nicht aus den Blutkulturen nachgewiesen werden, wohl aber molekularbiologisch via PCR aus Hautläsionen [33].

Lübeck 2020: Ein 62-jähriger splenektomierter Patient wurde vor 4 Tagen von seinem Hund in die Hand gebissen. Seit 3 Tagen hat er Brustschmerzen. Bei Leukozytose, hochgradiger Thrombozytopenie und stark erhöhtem PCT erhält der Patient ein Breitspektrumantibiotikum, Volumen und Noradrenalin. Nach 17 Stunden zeigt sich in den Blutkulturen Wachstum von *C. canimorsus*. Am Tag 2 nach Aufnahme verstirbt auch dieser Patient an der Infektion [34].

Tierbissverletzungen sollten daher immer ärztlich evaluiert und ggf. chirurgisch und/oder bei risikoträchtigen Wunden prophylaktisch antiinfektiv behandelt werden. Die zu erwartenden Infektionsraten liegen hier bei 5 bis 25 % (Hunde) bzw. 30 bis 50 % (Katzen) [3]. Als Mittel der ersten Wahl zur Therapie und zur Prophylaxe, die innerhalb von 8 bis 12 Stunden nach einem Hundebiss verabreicht werden sollte, gilt Amoxicillin/Clavulansäure. *C. canimorsus* ist empfindlich gegenüber β -Lactam-Antibiotika. Insbesondere bei Patienten nach Splenektomie – bei dieser Gelegenheit am besten gleich auch den Impfstatus hinsichtlich Pneumokokken und Meningokokken prüfen – sowie bei chronischen Lungenerkrankungen, Alkoholabusus, immunsuppressiver Therapie und hämatologischen Malignomen sollte die Indikation zu einer Antibiotikaprophylaxe großzügig gestellt werden. Außerdem ist der aktuelle Impfschutz gegenüber Tetanus zu

kontrollieren bzw. aufzufrischen sowie die Notwendigkeit einer Tollwutimpfung, ggf. Simultanimmunisierung, zu klären [35].



Die zitierte Literatur
finden Sie unter:
<https://bit.ly/zfi-literatur>

INFLUENZA-IMPFUNGEN

Erinnerungsschreiben zur Steigerung der Influenza-Impfquote bei chronisch Kranken

Die Influenza-Impfquoten sind trotz starker weltweiter Leitlinienempfehlungen insbesondere bei jungen und mittelalten Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen zu niedrig. Eine pragmatische, registerbasierte, randomisierte Implementierungsstudie untersuchte nun die Wirksamkeit von elektronisch versendeten Erinnerungsschreiben zur Steigerung der Influenza-Impfquote.

Die Studie wurde zwischen dem 24. September 2023 und dem 31. Mai 2024 in Dänemark durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle dänischen Bürger im Alter von 18 bis 64 Jahren mit chronischen Erkrankungen, die für eine kostenlose Influenza-Impfung infrage kamen. Insgesamt wurden 299.881 Teilnehmer (53,2 % Frauen, medianes Alter 52,0 Jahre [IQR 39,8–59,0]) im Verhältnis 2,45:1:1:1:1:1 randomisiert einer Kontrollgruppe ohne Schreiben oder sechs verschiedenen Erinnerungsschreiben zugeteilt. Die Briefe basierten auf verhaltenspsychologischen Konzepten und wurden über das dänische elektronische Behördenpostsystem (Digital Post) versendet. Die Interventionsgruppen erhielten entweder ein Standardschreiben, ein Standardschreiben plus Wiederholung nach 10 Tagen, ein Schreiben mit Fokus auf kardiovaskulären Vorteilen, ein Schreiben mit Fokus auf respiratorischen Vorteilen, ein Schreiben mit aktiver Wahlmöglichkeit oder ein Schreiben mit Fokus auf möglichen negativen Folgen einer Nicht-Impfung.

Die meisten Teilnehmer (85,2 %) erfüllten nur ein krankheitsspezifisches Einschlusskriterium; 14,8 % erfüllten mindestens zwei Kriterien. Insgesamt wiesen 20,6 % der Teilnehmer kardiovaskuläre

Erkrankungen auf, 12,2 % Lungen-erkrankungen, 14,5 % Diabetes und 53,0 % andere chronische Erkrankungen (einschließlich Krebs, Autoimmun-erkrankungen sowie hämatologischen und neurologischen Erkrankungen). In der vorangegangenen Influenza-Saison 2022/23 hatten 31,8 % der Teilnehmer eine Influenza-Impfung erhalten.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe (27,9 %) war die Impfquote in den Interventionsgruppen signifikant höher (39,6 %; Differenz 11,7 Prozentpunkte; 99,29-%-KI 11,2–12,2; $p < 0,001$). Jedes einzelne Schreiben führte zu einer signifikanten Steigerung der Impfquoten. Die größten Effekte zeigten sich bei dem wiederholten Schreiben, das 10 Tage nach dem ersten Brief versandt wurde (41,8 % vs. 27,9 %; Differenz 13,9 Prozentpunkte; 99,29-%-KI 13,1–14,7; $p < 0,001$) und dem Schreiben mit Fokus auf kardiovaskulären Vorteilen (39,8 % vs. 27,9 %; Differenz 11,9 Prozentpunkte; 99,29-%-KI 11,1–12,7; $p < 0,001$). Die Impfquoten verbesserten sich über alle wichtigen Subgruppen hinweg. Die Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Haushaltscluster bestätigten die Ergebnisse.

Die explorative Analyse klinischer Endpunkte ergab trotz der deutlichen Steigerung der Impfquoten keine wesentlichen Unterschiede in den klinischen Outcomes. Hospitalisationen aufgrund von Pneumonie oder Influenza traten bei 0,6 % in der Interventionsgruppe und 0,6 % in der Kontrollgruppe auf (HR 0,99; 95-%-KI 0,89–1,09). Die Gesamtmortalität betrug 0,7 % vs. 0,7 % (HR 1,01; 95-%-KI 0,92–1,11).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser randomisierten klinischen Implementierungsstudie führten verhaltensbasierte elektronische Erinnerungsschreiben zu einer deutlichen Steigerung der Influenza-Impfquote im Vergleich zur Standardversorgung bei Risikopatienten im Alter von 18 bis 64 Jahren mit chronischen Erkrankungen. Die Ergebnisse legen nahe, dass einfache, skalierbare und kosteneffiziente elektronische Strategien substanzielle Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit haben können.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER: Diese Studie zeigt elegant, wie eindrucksvoll eine relativ einfache und kostengünstige Intervention mit dem

elektronischen Versand von Briefen notorisch niedrige Impfquoten steigern kann. Dabei war das Aufzeigen des wissenschaftlich gut belegten Zusammenhangs zwischen Influenza und Herzinfarkt oder Schlaganfall besonders wirksam. Das ist auch plausibel, denn die meisten Patienten wissen, was Herzinfarkt oder Schlaganfall bedeuten – die Krankheitslast der Influenza wird von Laien und manchen Ärzten hingegen oft unterschätzt. Der Hinweis, dass eine Influenza das Infarktrisiko um das bis zu 16-fache steigern kann, ist sicherlich ein gutes Argument in einem Impfaufklärungsgespräch.

Johansen, N. D. et al.
JAMA. 2024; published online Oct 11, 2024.
doi: 10.1001/jama.2024.21060

de Boer, A. R. et al.
NEJM Evid. 2024; 3(7):EVIDo2300361.
doi: 10.1056/EVIDo2300361

Relative Impfeffektivität von zellbasiertem gegenüber Hühnerei-basiertem quadrivalenten Influenza-Impfstoff

Der Großteil der Grippeimpfstoffe wird traditionell mithilfe befruchteter Hühnereier hergestellt. Für das effiziente Wachstum des menschlichen Influenza-Virus in Eiern ist eine Anpassung der Impfstoffviren an aviäre Rezeptoren erforderlich. Dieser Anpassungsprozess, bekannt als Ei-Adaptation, führt oft zu Mutationen an den antigenen Stellen des viralen Hämagglutinin-Proteins (HA), die die Antigenität des Impfstoffs verändern können. Diese Veränderungen beeinträchtigen die Immunantwort auf das zirkulierende Virus, was zu einer reduzierten Impfstoffwirksamkeit führt.

Durch den Einsatz von nicht eibasierten Vermehrungsmethoden, wie beispielsweise Säugetierzellkulturen, entfällt die Notwendigkeit der Anpassung an aviäre Rezeptoren. Dies ermöglicht die Produktion von Vakzinkandidaten-Viren (CVV), die dem ursprünglichen Wildtypvirus antigenetisch ähnlicher sind. Der zellbasierte quadrivalente Influenza-Impfstoff, der in Madin-Darby-Hundenieren-Zelllinien (MDCK) gezüchtet wird (Flucelvax Quadrivalent; CSL Seqirus USA Inc), enthielt in der Influenza-Saison 2017/18 erstmals einen zellbasierten CVV für den A(H3N2)-Stamm. In der folgenden

Saison 2018/19 wurden zellabgeleitete CVV für die Stämme A(H3N2), B/Victoria und B/Yamagata eingesetzt. In den Jahren 2019/20 wurden dann alle 4 CVV für den quadrivalenten Impfstoff aus MDCK-Zellen gewonnen.

Beobachtungsstudien während der Influenzasaisons 2017 bis 2020 zeigten einen Vorteil der zellbasierten gegenüber den eibasierten Impfstoffen. Diese Studien nutzten retrospektive Kohortendesigns, um die relative Impfstoffwirksamkeit (rVE) anhand von Influenza-bedingten klinischen Diagnosen zu schätzen. Zudem berichteten mehrere Studien mit Test-negativem Design (TND) über die relative Impfeffektivität zellbasierter im Vergleich zu eibasierten Influenza-Impfstoffen. In diesen TND-Studien wurde die Vakzinwirksamkeit anhand von Patienten beurteilt, die sich aufgrund von Atemwegssymptomen in medizinische Behandlung begaben und auf Influenza getestet wurden. Da davon ausgegangen wird, dass auch die Influenza-negativ getestete Kontrollgruppe dieselben Risikofaktoren für eine Atemwegsinfektion hat wie die Fälle mit Influenza-Nachweis, reduzierte dieses Studiendesign potenzielle Selektionsverzerrungen. Das TND-Verfahren gilt als beste Praxis in der prospektiven Influenza-Überwachung und wird zunehmend auch in retrospektiven Studien verwendet.

Ähnlich wie in den Kohortenstudien zeigten auch die verfügbaren TND-Studien im Allgemeinen höhere Punktschätzungen für die Wirksamkeit zellbasierter Impfstoffe als bei eibasierten Impfstoffen. Allerdings wies keine der bisherigen Studien eine ausreichende Stichprobengröße auf, um die relative Impfeffektivität mit hoher Präzision zu schätzen. Aus diesem Grund wurden in einer umfassenden Analyse Personen im Alter von 4 bis 64 Jahren aus einem integrierten Datensatz genutzt, der eine Ausgangspopulation von mehr als 120 Millionen Patienten in den USA abbildet, um die relative Impfeffektivität des quadrivalenten, zellbasierten Influenza-Impfstoffs gegenüber dem eibasierten Impfstoff (QIVe) bei der Prävention von testbestätigter Influenza im ambulanten Bereich retrospektiv über die drei Influenza-Saisons von 2017 bis 2020 zu bewerten.

Die finale Studienpopulation umfasste 31.824 Personen in der Saison 2017/18, 33.388 in der Saison 2018/19

und 34.398 in der Saison 2019/20. Von diesen waren 3.115 Personen (9,8 %) in der Saison 2017/18, 3.426 (10,3 %) in der Saison 2018/19 und 3.890 (11,3 %) in der Saison 2019/20 mit dem zellbasierten Vakzin geimpft. Im Vergleich dazu erhielten 28.709 (90,2 %), 29.962 (89,7 %) und 30.508 (88,7 %) der Teilnehmer den eibasierten Impfstoff.

Das Durchschnittsalter der mit zellbasiertem Vakzin geimpften Personen lag in den ungewichteten Populationen der drei Saisons bei 42,5 Jahren für 2017/18, 38,8 Jahren für 2018/19 und 37,2 Jahren für 2019/20. Im Gegensatz dazu betrug das Durchschnittsalter der Empfänger des eibasierten Impfstoffs in diesen Zeiträumen 27,6, 23,3 und 21,8 Jahre. Der Großteil der Studienteilnehmer war in jeder Saison weiblich, weiß, nicht-hispanisch und stammte aus den südlichen Bundesstaaten der USA.

Der mittlere ($\pm$ SD) „Charlson Comorbidity Index“-Score (CCI) reichte von $0,5 \pm 1,0$ im Zeitraum 2019/20 bis $0,6 \pm 1,2$ im Zeitraum 2017/18 bei den Empfängern des zellbasierten Impfstoffs und von $0,3 \pm 0,8$ im Zeitraum 2019/20 bis $0,5 \pm 1,0$ im Zeitraum 2017/18 in der Gruppe mit dem eibasierten Impfstoff. Zudem wies die Gruppe mit dem zellbasierten Impfstoff einen höheren Anteil an Personen mit mindestens einer Hochrisikokrankheit auf. Der Umfang der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen war in beiden Impfstoffgruppen ähnlich, mit einem durchschnittlichen Wert von 5,3 bis 5,7 ambulanten Besuchen in den 12 Monaten vor der Impfung in jeder Saison. Über alle Saisons hinweg hatten 5,0 % bis 6,5 % der Patienten mindestens eine stationäre Aufnahme, während 17,7 % bis 19,6 % mindestens einmal die Notaufnahme aufsuchten.

In der Analyse wurde eine geschätzte relative (zusätzliche) Impfeffektivität des zellbasierten Impfstoffs im Vergleich zum eibasierten Impfstoff festgestellt. Diese lag bei 14,8 % (95%-KI 7,0–22,0) in der Saison 2017/18, 12,5 % (95%-KI 4,7–19,6) in der Saison 2018/19 und 10,0 % (95%-KI 2,7–16,7) in der Saison 2019/20.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zusammenfassend zeigt sich, dass der zellbasierte quadrivalente Influenza-Impfstoff bei der Prävention von testbestätigten Influenza-Infektionen in den

Influenza-Saisons 2017/18, 2018/19 und 2019/20, die durch verschiedene zirkulierende Virusstämme und unterschiedliche Grade der Ei-Adaptation geprägt waren, eine höhere Wirksamkeit aufwies als der eibasierte quadrivalente Influenza-Impfstoff (QIVe).

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER:

Verschiedene Anstrengungen werden unternommen, um die Impfwirksamkeit der Influenza-Impfung zu verbessern. Diese Studie unterstreicht die konsistent höhere Wirksamkeit eines zellbasierten Influenza-Impfstoffs gegenüber den bisher noch wesentlich häufiger eingesetzten eibasierten Impfstoffen über verschiedene Jahre hinweg – die Ergebnisse sind bemerkenswert, denn die mit dem zellbasierten Vakzin geimpften Personen waren zudem älter und hatten mehr chronische Erkrankungen. Weitere Vorteile sind hohe Produktionskapazitäten, eine schnelle Fertigung und damit auch die Möglichkeit, in der Produktion relativ kurzfristig auf zirkulierende Influenza-Viren zu reagieren. Diese zellbasierten Impfstoffe sind als Flucelvax® auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlich.

Stein, A. N. et al.
Open Forum Infect Dis. 2024; 11(5):ofae175.
doi: 10.1093/ofid/ofae175

ANTIBIOTIC STEWARDSHIP UND BAKTERIÄMIE

Kurze vs. lange Antibiotikatherapie bei *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakteriämie

Blutstrominfektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) machen etwa 4 % aller nosokomialen Bakteriämien aus und sind mit einer hohen Mortalitätsrate von 20 bis 40 % assoziiert. Risikofaktoren für die Mortalität sind fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten, Neutropenie, Immunsuppression (etwa bei hämatopoetischen Neoplasien, Stammzelltransplantation oder solide Organtransplantation), septischer Schock und das Vorliegen metastatischer Infektionsherde.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von sechs retrospektiven Studien mit insgesamt 1746 Patienten untersuchte die Wirksamkeit und

NEU: STIKO-Empfehlung

für MF59® adjuvantierte Influenza-
Impfstoffe für alle ab 60 Jahren¹


FLUAD® TETRA
adjuvantiert

Der smarte Zug gegen Grippe

- ✓ **Wirkverstärkung** durch natürliches Adjuvans
- ✓ Gute **Verträglichkeit**
- ✓ **Wirtschaftlicher** Preis



Schon ab
50 Jahren
zugelassen



Online

Jetzt bestellen!

Tel: 0800 360 10 10 oder E-Mail: bestellung@seqirus.com

¹ RKI, Epidemiologisches Bulletin 44/2024, 31. Oktober 2024.

Fluad Tetra – Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Wirkstoff: Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigene, inaktiviert, adjuvantiert).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Zusammensetzung: Arzneil. wirks. Bestandt.: je 15 µg Hämagglutinin von verschiedenen Influenza-Virus-stämmen (Influenzavirus-Oberflächenantigenen (Hämagglutinin und Neuraminidase), inaktiviert, in befruchteten Hühnereiern vermehrt) mit MF59C.1 als Adjuvans, entsprechend den jeweils aktuellen Empfehlungen der WHO (nördliche Hemisphäre) und der EU. **Sonst. Bestandteile:** Adjuvans MF59C.1: Squalen (9,75 mg), Polysorbat 80 (1,175 mg), Sorbitantrioléat (1,175 mg), Natriumcitrat (0,66 mg) und Citronensäure (0,04 mg). **Andere Hilfsstoffe:** Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Influenzaprophylaxe für Erwachsene im Alter von 50 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen einen der Bestandteile des Adjuvans, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen mögliche Rückstandspuren wie z.B. Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd, Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) und Hydrocortison. Schwere allergische Reaktion (z.B. Anaphylaxie) auf vorangegangene Influenza-Impfungen. **Warnhinweise:** Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Spritze im Unkarton aufbewahren, um Inhalt vor Licht zu schützen. **Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung, Appetitverlust, Übelkeit, Diarrhö, Ekchymosen (oder blaue Flecken an der Injektionsstelle), Schüttelfrost, Erythem, Induration, grippeähnliche Erkrankung, Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), Lymphadenopathie, Erbrechen; Thrombozytopenie (einige sehr seltene, schwere Fälle mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 5.000 pro mm³), Allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock (in seltenen Fällen), Anaphylaxie, Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Krämpfe, Neuritis, Neuralgie, Parästhesie, Synkope, Präsynkope, Vaskulitis, die möglicherweise mit vorübergehender Nierenbeteiligung assoziiert ist, Generalisierte Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme, Erythem, Urtikaria, Pruritus oder unspezifischer Ausschlag, Angioödem, Muskelschwäche, Schmerz in einer Extremität, Ausgeprägte Schwellungen an der geimpften Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulitis-ähnliche Reaktion an der Injektionsstelle, Asthenie, Unwohlsein, Fieber. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Seqirus Netherlands B.V., Paasheuvelweg 28, 1105 BJ Amsterdam, Niederlande. **Lokaler Ansprechpartner:** Seqirus GmbH, Stefan-George-Ring 23, 81929 München, Deutschland, Telefon: 0800 3601010 **Stand:** Juli 2024

DEU-FLUT-24-0024

© 2024 mhp Verlag GmbH, Wiesbaden www.mhp-medien.de Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

CSL Seqirus

Sicherheit einer kurzen vs. einer langen Antibiotikatherapie bei PSA-Bakteriämie. Fünf Studien mit einem direkten Vergleich der Therapiedauer wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen. Die Studien wurden zwischen 2008 und 2019 in den USA, Südkorea, der Schweiz, China und Brasilien sowie in einer multizentrischen Kohorte in insgesamt neun Ländern (Europa, Australien, Israel) durchgeführt. Der Cut-off zwischen kurzer und langer Therapiedauer variierte je nach Studie. Als kurze Therapie wurden meist Therapiedauern von 6–11 Tagen (in 1 Studie ≤ 7 Tagen) definiert, während eine lange Therapie meist mehr als 11 Tage (in 1 Studie auch > 7 , in 1 Studie 11–15) Tage umfasste. In der gepoolten *Propensity*-gewichteten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 30-Tage-Gesamtmortalität zwischen Patienten mit kurzer vs. langer Therapiedauer (Relatives Risiko [RR] 0,84; 95-%-Konfidenzintervall [KI] 0,48–1,45, $p = 0,52$). Auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer PSA-Infektion innerhalb von 30 Tagen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR 0,61; 95-%-KI 0,36–1,02, $p = 0,06$) mit tendenziellem Vorteil für die kurze Therapiegruppe. Vier Studien führten eine *Propensity-Score*-gewichtete Analyse des primären kombinierten Endpunkts (30-Tage-Mortalität oder Reinfektion) durch, wobei sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen kurzer und langer Therapie zeigte (RR 0,80; 95-%-KI 0,51–1,25, $p = 0,32$; $I^2 = 0\%$). Der Anteil multiresistenter PSA-Isolate (MDR-PSA) lag bei 9,0–11,3 %, der Anteil der Carbapenem-resistenten PSA-Isolate (CRPA) bei 19,5 %. Die häufigsten Infektionsquellen waren intraabdominelle Infektionen, Harnwegsinfektionen, Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen und Pneumonien. Eine Fokuskontrolle wurde bei über 90 % der Patienten erreicht.

Sekundäre Endpunkte wie Krankenhausverweildauer, *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö und medikamentenbedingte unerwünschte Ereignisse waren in der Gruppe mit kurzer Therapiedauer tendenziell niedriger.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese systematische Übersicht und Meta-Analyse zeigt vergleichbare Raten von 30-Tage-Gesamtmortalität und Reinfektionen bei Patienten mit kurzer vs. langer Antibiotikatherapie bei PSA-Bakteriämie.

Prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um die optimale Therapiedauer definitiv zu evaluieren. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf spezielle Subgruppen wie immunsupprimierte Patienten, kritisch Kranke und Patienten mit MDR-PSA-Bakteriämie gelegt werden. Mehrere laufende randomisierte Studien, die eine 7- vs. 14-tägige Antibiotikatherapie bei Gram-negativer und PSA-Bakteriämie untersuchen, werden wichtige Erkenntnisse für das optimale Management der PSA-Bakteriämie liefern.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER: Das Caveat bei dieser Meta-Analyse liegt im retrospektiven Studiendesign aller eingeschlossenen Studien. Bei den meisten Studien waren die Patienten in der kurzen Therapiegruppe eher gesünder und weniger schwer krank. Damit lässt sich trotz der statistischen Kontrolle mittels *Propensity*-Gewichtung nicht völlig ausschließen, dass dies einen erheblichen Einfluss auf Verlauf und Outcome hatte. Ähnliches gilt auch für den sogenannten *Immortal Time Bias*, der in Beobachtungsstudien auftreten kann, wenn beispielsweise bei Patienten in der langen Therapiegruppe definitionsgemäß der Tod gar nicht vor Tag 11 auftreten kann (sonst wären sie nicht in dieser Therapiegruppe). Dennoch zeigt diese Meta-Analyse, dass zumindest bei ausgewählten Patienten mit PSA-Bakteriämie eine kurze Therapie erfolgreich sein kann, wie es auch bereits in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien für andere Gram-negative Bakteriämien gezeigt wurde. Damit ist die Basis gelegt, die Therapiedauer bei PSA-Bakteriämie auch definitiv in randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zu untersuchen.

Ranganath, N. et al.
J Hosp Infect. 2024; 148:155-166.
doi: 10.1016/j.jhin.2024.04.007

Wirksamkeit intravenöser vs. oraler Antibiotikastrategien bei komplizierten Gram-negativen Harnwegsinfektionen mit Bakteriämie

Für die optimale Therapie einer Gram-negativen Bakteriämie aufgrund einer komplizierten Harnwegsinfektion (GN-BSI/cUTI) fehlen bislang robuste Daten hinsichtlich der Wahl des Antibiotikums, der Applikationsform und der

Behandlungsdauer. Eine aktuelle multizentrische Beobachtungsstudie simulierte eine vierarmige Interventionsstudie, um die Wirksamkeit verschiedener Therapieregime bei dieser Indikation zu vergleichen: eine komplette intravenöse β -Lactam-Therapie (IVBL) vs. eine orale Stepdown-Therapie innerhalb von 7 Tagen mit Fluorchinolonen (FQ), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) oder hochbioverfügbaren β -Lactamen (HBBL). Mittels *Propensity*-Gewichtung wurden die Differenzen der vier verschiedenen Gruppen ausgeglichen. Der primäre Endpunkt war die Anzahl rezidivfreier Tage bis zum Tag 60.

Die Studie, die von Januar 2016 bis Dezember 2022 in 23 Krankenhäusern in den USA durchgeführt wurde, schloss erwachsene Patienten mit einer durch *Escherichia coli* oder *Klebsiella species* verursachten GN-BSI/cUTI mit strukturellen oder funktionellen urologischen Anomalien ein. Von 2571 gescreenten Patienten erfüllten 759 (30 %) die Einschlusskriterien: 289 in der FQ-Gruppe, 73 in der TMP-SMX-Gruppe, 214 in der HBBL-Gruppe und 108 in der IVBL-Gruppe. 713 Patienten (94 %) wurden stationär behandelt und 190 (25 %) benötigten eine intensivmedizinische Betreuung. Das mediane Alter lag bei 72,7 Jahren, 59,6 % waren Frauen und 56,4 % wiesen kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf. Die Patienten der TMP-SMX-Gruppe hatten die höchste Rate an Harnretention (26 %), Nierensteinen (53 %) und Hydronephrose (55 %). 751 Patienten (99 %), und damit fast alle, erhielten initial eine IVBL-Therapie vor einer allfälligen Umstellung auf orale Antibiotika. Die mediane Zeit bis zur oralen Therapie betrug 3 Tage, die mediane Gesamttherapiedauer lag bei 14 Tagen.

Im Vergleich zur IVBL-Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate innerhalb von 60 Tagen bei oraler Stepdown-Therapie mit FQ (adjustierte Hazard Ratio [aHR] 1,09; 95-%-Konfidenzintervall [KI] 0,49–2,43) oder TMP-SMX (aHR 1,44; 95-%-KI 0,54–3,87). Eine Therapiedauer von mehr als 10 Tagen war bei FQ und TMP-SMX mit besseren Ergebnissen assoziiert. Die HBBL-Gruppe wies jedoch ein fast 4-fach erhöhtes Rezidivrisiko auf (aHR 3,83; 95-%-KI 1,76–8,33; $p < 0,001$) und die meisten HBBL (67 %) waren bei Bakteriämie nicht optimal dosiert. Die Rate an unerwünschten

Ereignissen wie *Clostridioides-difficile*-Infektionen (1,2 %) oder Tod innerhalb von 90 Tagen (1,7 %) war in allen Gruppen niedrig.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten aus der realen Versorgungssituation zeigen, dass eine orale Stepdown-Therapie mit FQ oder TMP-SMX bei GN-BSI/cUTI eine vergleichbare Wirksamkeit wie eine vollständige IVBL-Therapie aufweist. Die Wirksamkeit von FQ und TMP-SMX scheint bei einer Gesamttherapiedauer von mehr als 10 Tagen optimiert zu sein. Eine orale Stepdown-Therapie mit HBBL war hingegen mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden, unabhängig von der Behandlungsdauer. Weitere Studien sind erforderlich, um zu klären, ob eine optimierte Dosierung und/oder verlängerte Therapiedauer das erhöhte Rezidivrisiko bei HBBL reduzieren kann.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER: Derartige auf Beobachtungsdaten basierende simulierte Interventionsstudien werden seit einiger Zeit durchgeführt und haben verschiedene Vorteile, wie Kostenreduktion, Zeitersparnis und die Möglichkeit, viele Therapiearme zu vergleichen. Allerdings zeigen sie trotz statistischer Korrekturen Limitationen vor allem durch ungemessene Störfaktoren, die das Verschreibeverhalten unbewusst beeinflussen können. Dennoch war die vorliegende Analyse robust in allen Sensitivitätsanalysen, sodass die Wirksamkeit oraler Fluorchinolone und (zumindest bei mindestens 10-tägiger Therapiedauer auch von) TMP-SMX tatsächlich mit einer intravenösen Antibiotikatherapie vergleichbar sein dürfte. Dies ist eine wichtige Botschaft, um Hospitalisationen zu verkürzen und damit Kosten und nosokomiale Infektraten zu senken.

Veillette, J. J. et al.
Open Forum Infect Dis. 2024; 11(4):ofae193.
doi: 10.1093/ofid/ofae193

Lang- vs. kurzzeitige Antibiotikatherapie bei unkomplizierter *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie

Die optimale Dauer der Antibiotikatherapie bei unkomplizierter *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB) ist bislang nicht eindeutig geklärt. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine mindestens

14-tägige antibiotische Therapie, jedoch basiert diese Empfehlung auf einer begrenzten Evidenz.

Eine systematische Literaturrecherche in verschiedenen medizinischen Datenbanken bis zum 30. März 2024 identifizierte unter 2875 Publikationen drei relevante Studien mit insgesamt 1655 Patienten, die adjustierte Effektmaße berichteten und in die finale Analyse einbezogen wurden. Die Studien wurden in der Schweiz, Großbritannien und Dänemark durchgeführt.

Als unkomplizierte SAB wurde das Fehlen einer tiefsitzenden Infektion, septischer Metastasen oder einer infektiösen Endokarditis definiert, bei negativen Blutkulturen im Verlauf und Entfieberung innerhalb von 72 Stunden nach Beginn einer effektiven antimikrobiellen Therapie.

Für den primären Endpunkt der 90-Tage-Gesamtmortalität konnten Daten aus zwei Studien mit 1230 Patienten analysiert werden. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer längeren (> 14 Tage bzw. 11–16 Tage) und einer kürzeren Therapiedauer (14 Tage bzw. 6–10 Tage) mit einer adjustierten *Hazard Ratio* von 1,18 (95%-KI 0,56–2,44) bzw. einer adjustierten *Odds Ratio* von 1,05 (95%-KI 0,71–1,51).

Hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität als sekundärer Endpunkt fanden zwei Studien ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen einer längeren (> 18 Tage bzw. 11–16 Tage) und einer kürzeren Therapiedauer (10–18 Tage bzw. 6–10 Tage) mit adjustierten *Odds Ratios* von 1,08 (95%-KI 0,95–1,22) bzw. 1,03 (95%-KI 0,6–1,65). Lediglich beim Vergleich einer sehr kurzen (< 10 Tage) mit einer sehr langen Behandlung (> 18 Tage) zeigte eine Studie ein signifikant besseres Überleben bei längerer Therapiedauer (adjustierte OR 1,7; 95%-KI 1,26–2,29).

Bezüglich des Auftretens von Rezidiven konnte nur eine Studie mit 1005 Patienten identifiziert werden, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiedauern (11–16 Tage vs. 6–10 Tage) aufwies (adjustierte OR 0,88; 95%-KI 0,54–1,81). Eine weitere Studie berichtete über eine niedrige 90-Tage-Rezidivrate von nur 3,4 % (*univariate competing risks regression HR*: 1,60; 95%-KI 0,46–5,56), diese Analyse schloss jedoch sowohl Patienten mit unkomplizierter als auch komplizierter SAB ein.

Alle drei eingeschlossenen Studien wiesen ein moderates Risiko für Verzerrungen auf. Ein besonderer Fokus lag dabei auf dem „Immortal Time Bias“, der bei der Untersuchung des Gesamtüberlebens zu einer systematischen Überschätzung des Interventionseffekts führen kann. Alle drei Studien adressierten diesen Confounder spezifisch durch verschiedene methodische Ansätze.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Für die aktuelle Leitlinienempfehlung einer mindestens 14-tägigen Antibiotikatherapie bei unkomplizierter SAB fehlt eine belastbare Evidenz. Die verfügbaren Daten zeigen weder einen eindeutigen Vorteil für eine längere noch für eine kürzere Therapiedauer. Gut konzipierte prospektive randomisierte klinische Studien sind erforderlich, um die notwendige Behandlungsdauer bei Patienten mit unkomplizierter SAB zu bestimmen. Mit großem Interesse werden die Ergebnisse der SAB7-Studie erwartet, einer randomisierten kontrollierten Studie, die lange vs. kurze Therapiedauer bei Patienten mit unkomplizierter SAB vergleicht.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER: Der Trend zu einer kürzeren Antibiotikatherapie setzt sich auch bei *S.-aureus*-Bakteriämien fort, bei denen traditionell immer noch selbst bei unkomplizierter Klassifikation 14 Tage empfohlen werden. Eine Verkürzung scheint möglich, aber wie die Autoren schreiben, braucht es dafür noch mehr gute Daten.

Schnizer, M. et al.
Clin Microbiol Infect. 2024; 30(10):1254-1260.
doi: 10.1016/j.cmi.2024.05.015

COVID-19

Verhindern Virostatika, Kortikosteroide und monoklonale Antikörper in der Akutbehandlung von COVID-19 das Risiko für Long COVID?

In einer aktuellen systematischen Überprüfung und Meta-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der Behandlung akuter COVID-19-Infektionen und der Inzidenz von Long COVID untersucht. Im Fokus standen dabei die Effekte von Virostatika, Kortikosteroiden und monoklonalen Antikörpern (mAb).

Ziel der Analyse war es, den Einfluss dieser Behandlungen auf das spätere Auftreten von Long COVID in verschiedenen Patientengruppen und in Bezug auf spezifische Symptome zu bewerten. Die Datenrecherche erstreckte sich über mehrere Datenbanken (PubMed, Medline, Web of Science und Embase) bis zum 29. Januar 2024, wobei Studien ohne sprachliche Einschränkungen berücksichtigt wurden. Eingeschlossen wurden Studien, die eine Long-COVID-Inzidenz nach akuter COVID-19-Infektion mit einem Follow-up von mindestens 30 Tagen berichteten. Insgesamt wurden 2363 Studien identifiziert, von denen 32 in die qualitative Synthese und 25 in die Meta-Analyse aufgenommen wurden. Die Qualitätsbewertung erfolgte unter Anwendung der Newcastle-Ottawa-Skala und verschiedener Instrumente zur Bewertung des Verzerrungsrisikos, darunter das *Cochrane Risk of Bias Tool*. Von besonderem Interesse war die Untersuchung der antiviralen Therapie. In 14 Studien wurde eine schützende Wirkung der antiviralen Behandlung gegen Long COVID nachgewiesen. Die *Odds Ratio* (OR) betrug 0,61 (95%-KI 0,48–0,79; $p = 0,0002$), was auf eine signifikante Reduktion des Risikos für Long COVID hinweist. Kortikosteroide hingegen zeigten keinen signifikanten Schutz (OR 1,57; 95%-KI 0,80–3,09; $p = 0,1913$). Auch die Behandlung mit mAb war mit keiner deutlichen Reduktion der Long-COVID-Inzidenz assoziiert (OR 0,94; 95%-KI 0,56–1,56; $p = 0,8012$).

Eine Subgruppenanalyse ergab, dass insbesondere ältere, männliche, ungeimpfte und nicht diabetische Patienten von der antiviralen Behandlung profitierten. In dieser Population konnte ein stärkerer Schutz gegen Long COVID nachgewiesen werden. Zudem zeigten Virostatika eine Wirksamkeit bei der Reduktion von 8 der 22 untersuchten Long-COVID-Symptome. Dazu gehörten Palpitationen, neurokognitive Beeinträchtigung, Lebererkrankung, Müdigkeit und Unwohlsein, Rhythmusstörungen, Dyspnoe, Dysautonomie und akute Nierenschädigung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen, dass die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern (mAb) keine signifikante schützende Wirkung gegen das Auftreten von Long COVID hatte.

Verschiedene Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse, wobei einige eine Reduktion der Long-COVID-Inzidenz, andere jedoch eine Zunahme oder keine signifikante Wirkung aufzeigten. Die fehlende Wirksamkeit von mAb könnte dadurch erklärt werden, dass viele Studien durchgeführt wurden, als die Omikron-Variante weit verbreitet war, die vollständig resistent gegenüber vielen dieser Therapien ist. Kortikosteroide zeigten sogar eine Tendenz für vermehrtes Auftreten von Long COVID. Dies könnte mit ihrer immunsupprimierenden Wirkung zusammenhängen, die gegen eine überschießende Immunantwort im Lauf der akuten Infektion gerichtet ist, aber möglicherweise auch die antivirale Antwort reduziert. Im Gegensatz dazu zeigte die antivirale medikamentöse Therapie eine deutliche Verringerung des Risikos von Long COVID, insbesondere bei den stärker gefährdeten Gruppen. Insgesamt bieten die Ergebnisse dieser Studie wertvolle Hinweise für den zukünftigen Einsatz von Medikamenten zur Behandlung von COVID-19 und ihren potenziellen Einfluss auf postakute Krankheitsphasen.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER:

Während die weit überwiegende Mehrzahl aller Menschen weltweit bereits Kontakt mit SARS-CoV-2 hatte, womit COVID-19 seinen unmittelbaren Schrecken weitgehend verloren hat, spielt die Sorge um Long COVID eine eher zunehmende Rolle. Diese Studie bringt wichtige Erkenntnisse, die die Bedeutung der antiviralen Therapie gegen COVID-19 über die Effekte in der akuten Krankheitsphase hinaus unterstreichen. Damit liefert sie auch pathophysiologische Hinweise – die Viruspersistenz ist eine der wesentlichen Hypothesen –, die auch zur Entwicklung weiterer spezifisch gegen Long COVID gerichteter Therapien führen könnten.

Sun, G. et al.
Clin Microbiol Infect. 2024; published online first Jul 11, 2024.
doi: 10.1016/j.cmi.2024.07.006

Auswirkungen einer vorherigen Antibiotikaexposition auf den COVID-19-Verlauf

Frühere Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Antibiotikaanwendung und schweren

COVID-19-Verläufen besteht. Eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie unter Verwendung der OpenSAFELY-Plattform, die etwa 40 % der englischen Bevölkerung erfasst, untersuchte nun detailliert die Charakteristika der Antibiotikaexposition bei COVID-19-Patienten. Dabei wurden 67.515 COVID-19-Patienten, die im Krankenhaus behandelt werden mussten, mit 375.330 COVID-19-Patienten ohne Krankenhausaufenthalt verglichen. Einschlusskriterium war, dass die Patienten in den drei Jahren vor ihrer COVID-19-Diagnose mindestens zwei Antibiotikaverordnungen erhalten hatten.

Vom 1. Februar 2020 bis zum 31. Dezember 2022 wurden 3,2 Millionen Patienten als COVID-19-Patienten identifiziert, und 889 850 (28,2 %) Patienten hatten in dem dreijährigen Expositionszeitraum mehr als zwei Antibiotikaverordnungen. Nach dem Abgleich wurde eine ausgewogene Verteilung in Bezug auf Alter, Geschlecht, Region und Indexdatum zwischen Fall und Kontrolle erreicht, was zu 67.515 Fällen und 375.330 Kontrollen in der Analyse führte.

Die Studie unterteilte die Patienten anhand ihrer Antibiotikaexposition in zehn Gruppen. Die wichtigsten Faktoren waren dabei das durchschnittliche Intervall zwischen Antibiotikaverordnungen sowie die Anzahl der verschiedenen Antibiotika, die Zeit seit der letzten Antibiotikagabe, und die Gesamtdauer der Antibiotikaexposition.

Patienten in der Gruppe mit der höchsten Antibiotikaexposition hatten nach Adjustierung für Störfaktoren ein rund 5-faches Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf im Vergleich zur niedrigsten Risikogruppe (adjustierte *Odds Ratio* 4,8; 95%-KI 4,6–5,0). Die Analyse ergab, dass Patienten mit Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt mehr Antibiotikaverordnungen (9,7 vs. 6,9), eine längere Antibiotikaexpositionszeit (614,7 vs. 542,7 Tage) und kürzer zurückliegende Antibiotikagaben (275,0 vs. 325,9 Tage) aufwiesen als die Kontrollgruppe. Die meisten Kontrollpatienten erhielten keine Breitspektrumantibiotika (73,9 % vs. 68,4 %).

Die zehn am häufigsten verordneten Antibiotika waren Amoxicillin, Nitrofurantoin, Doxycyclin, Flucloxacillin, Trimethoprim, Clarithromycin, Azithromycin, Amoxicillin/Clavulansäure, Phenoxymethylpenicillin und Cefalexin. In der

INFEKTIONS THERAPIE

NEU ab Januar 2025

Die neue App für Ihr Digital-Abo

ePaper-Abonnenten wechseln natürlich kostenlos!

Das erwartet Sie:

- Responsives Design
- Texte selbst vergrößern und verkleinern
- Tag- und Nacht-Lesemodus
- Vorlesefunktion
- **SPECIAL:** Fragen Sie die integrierte KI nach Suchbegriffen und fachlichen Antworten!

**Newsletter
abonnieren**
und sofort
erfahren, wann die
App online ist!



Melden Sie sich hier an, um weitere Informationen zur App zu erhalten und wenn Sie zu den ersten gehören möchten, die sie nutzen:
www.bit.ly/mhp-newsletter



Suchen Sie in allen Ausgaben – auch mithilfe unserer KI



Lesen Sie Artikel wie in den Nachrichten-Apps. Unser Artikel-Feed macht es möglich.



Lassen Sie sich Artikel vorlesen – Sie bestimmen Lautstärke und Geschwindigkeit



Gruppe mit der niedrigsten Antibiotikaexposition machte Amoxicillin etwa 32,9 % der Verordnungen aus. Nitrofurantoin (13,8 % bis 16,4 %) und Doxycyclin (12,9 % bis 15,4 %) wurden über alle Risikogruppen hinweg stabil eingesetzt. Auffällig war, dass der Azithromycin-Anteil von der niedrigsten bis zur neunten Risikogruppe nur zwischen 0,2 % und 2,9 % lag, in der höchsten Risikogruppe jedoch auf 14,3 % anstieg. Der Trimethoprim-Anteil zeigte einen kontinuierlichen Anstieg von 5,2 % auf 13,5 % mit steigender Risikogruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Studie zeigt, dass bei Patienten mit Antibiotikaanamnese eine höhere Anzahl an Antibiotikaverordnungen, eine größere Vielfalt an Antibiotikakategorien, der Einsatz von Breitspektrumantibiotika, die Dauer zwischen erster und letzter Verordnung sowie eine kürzlich zurückliegende Antibiotikagabe mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe assoziiert sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines überlegteren Antibiotikaeinsatzes in der Primärversorgung, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für infektionsbedingte Komplikationen. Obwohl die Signale für potenzielle Schäden durch wiederholte Antibiotikagaben in dieser Studie nicht kausal bewiesen sind, deuten sie darauf hin, dass häufige Antibiotikaverordnungen die Fähigkeit zur Bekämpfung zukünftiger Infektionen negativ beeinflussen können.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER:

Die Botschaft dieser Studie könnte eine der wichtigsten aller COVID-19-Studien für die Zeit nach der Pandemie sein: Je mehr Antibiotika verschrieben werden, umso höher ist das Risiko für einen schweren Verlauf späterer Infektionen. Der Zusammenhang über eine Dysbalance des Mikrobioms ist sehr plausibel. Allerdings gibt es zahlreiche potenzielle Confounder für die Studienergebnisse. Dennoch sind die Assoziationen eindrucksvoll. Salopp könnte man vielleicht als Ratschlag formulieren: „Im Zweifelsfall lieber kein Antibiotikum, sicher ist sicher.“

Yang, Y.-T. et al.
Antibiotics. 2024; 13(6):566.
doi: 10.3390/antibiotics13060566

Globale Infektionsmedizin

Bulevirtid in Kombination mit pegyliertem Interferon bei chronischer Hepatitis D

Die chronische Hepatitis D, eine Superinfektion bei bestehender Hepatitis B, verursacht durch das Hepatitis-D-Virus (HDV), stellt weltweit eine schwerwiegende Form der viralen Hepatitis dar und betrifft schätzungsweise 10 bis 20 Millionen Menschen. Im Vergleich zur HBV-Monoinfektion ist die chronische Hepatitis D mit einem zwei- bis sechsfach erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom und einem zwei- bis dreifach erhöhten Sterberisiko verbunden.

Eine Phase-2b-Studie untersuchte nun die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus dem HDV Entry Inhibitor Bulevirtid und Peginterferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis D. In der offenen, randomisierten Studie wurden 175 Patienten in vier Behandlungsgruppen eingeteilt: Peginterferon alfa-2a allein (180 µg pro Woche) für 48 Wochen, Bulevirtid (2 mg oder 10 mg täglich) plus Peginterferon alfa-2a (180 µg pro Woche) für 48 Wochen gefolgt von der gleichen Bulevirtid-Dosis für weitere 48 Wochen oder Bulevirtid-Monotherapie (10 mg täglich) für 96 Wochen. Alle Patienten wurden nach Therapieende weitere 48 Wochen nachbeobachtet. Primärer Endpunkt war ein nicht nachweisbarer HDV-RNA-Spiegel 24 Wochen nach Therapieende. Der primäre Vergleich erfolgte zwischen der Gruppe mit 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon alfa-2a und der Gruppe mit 10 mg Bulevirtid-Monotherapie. Insgesamt 25 Patienten erhielten Peginterferon alfa-2a allein, 50 erhielten 2 mg und 50 erhielten 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon alfa-2a, und 50 erhielten 10 mg Bulevirtid als Monotherapie. Nach 24 Wochen Follow-up zeigten 17 % der Patienten in der Peginterferon-alfa-2a-Gruppe, 32 % in der 2-mg-Bulevirtid-plus-Peginterferon-alfa-2a-Gruppe, 46 % in der 10-mg-Bulevirtid-plus-Peginterferon-alfa-2a-Gruppe und 12 % in der 10-mg-Bulevirtid-Monotherapie-Gruppe nicht nachweisbare HDV-RNA-Spiegel. Der Unterschied zwischen der 10-mg-Kombinationstherapie und

der 10-mg-Monotherapie betrug 34 Prozentpunkte (95%-KI 15–50; $p < 0,001$). Nach 48 Wochen Follow-up waren die HDV-RNA-Spiegel bei 25 % (Peginterferon alfa-2a), 26 % (2 mg Bulevirtid plus Peginterferon alfa-2a), 46 % (10 mg Bulevirtid plus Peginterferon alfa-2a) und 12 % (10 mg Bulevirtid) der Patienten nicht nachweisbar.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Die meisten Nebenwirkungen waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder 2). Die Kombinationstherapie war mit einer höheren Inzidenz von Leukopenie, Neutropenie, Reaktionen an der Injektionsstelle und Anämie verbunden als die jeweilige Monotherapie. Während der Behandlungsphase traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, die nach Einschätzung der Prüfarzte mit Bulevirtid in Zusammenhang standen. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen war selten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombination aus 10 mg Bulevirtid täglich über 96 Wochen plus Peginterferon alfa-2a über die ersten 48 Wochen führte zu einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA 24 Wochen nach Therapieende im Vergleich zur 96-wöchigen Monotherapie mit 10 mg Bulevirtid. Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept einer zeitlich begrenzten Therapie bei chronischer Hepatitis D.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER:

Diese Studie liefert eindrucksvolle Ergebnisse mit der Kombination aus 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon-alfa-2a für die schwer zu behandelnde Hepatitis D. Interessant war dieser Erfolg, obwohl ein HBsAg-Verlust bei weniger als 10 % der Patienten auftrat. Nicht zu vergessen ist allerdings, dass es sich bei Bulevirtid um eine täglich zu verabreichende Injektion handelt. Außerdem kommt es in beiden Dosierungsgruppen nach Therapieende in einer relevanten Anzahl zu einem virologischen Relaps, was die Frage nach einer noch weiteren Therapieverlängerung aufwirft. Dieser Relaps scheint durch die Zugabe von Peginterferon alfa 2a nicht verhindert werden zu können, welches lediglich während

der Therapie zu einem besseren Ansprechen führt. Damit bleibt die Hepatitis D weiterhin eine therapeutische Herausforderung.

Asselah, T. et al.
N Engl J Med. 2024; 391(2):133-143.
doi: 10.1056/NEJMoa2314134

Emodepsid vs. Albendazol bei Hakenwurm-Infektionen

Hakenwürmer sind weltweit eine der häufigsten parasitären Infektionen und betreffen etwa 460 Millionen Menschen. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten zeigen eine unzureichende Wirksamkeit, und ihre extensive Verteilung könnte zur Resistenzentwicklung führen. Eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-2b-Studie untersuchte nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Emodepsid im Vergleich zu Albendazol.

Emodepsid, seit 2005 als Antiparasitikum in der Veterinärmedizin zugelassen, wirkt über einen anderen Mechanismus als die bisher eingesetzten Benzimidazole: Es interagiert mit Calcium-aktivierten Kalium-(SLO-1)-Kanälen, was zur Paralyse der Parasiten führt. Dieser einzigartige Wirkmechanismus ermöglicht auch eine Wirksamkeit gegen antihelminthikaresistente Nematodenstämme.

Die Studie wurde zwischen September 2022 und März 2023 auf der Insel Pemba (Tansania) durchgeführt. Eingeschlossen wurden 293 Teilnehmer im Alter von 12 bis 60 Jahren mit nachgewiesener Hakenwurm-Infektion (≥ 48 Eier pro Gramm Stuhl in vier Kato-Katz-Ausstrichen, davon mindestens zwei Ausstriche mit mehr als einem Hakenwurm-Ei). Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder 30 mg Emodepsid (sechs 5-mg-Tabletten plus ein Placebo; $n = 146$) oder 400 mg Albendazol (eine Tablette plus sechs Placebos; $n = 147$). Die Heilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die nach der Behandlung Hakenwurm-negativ waren.

Die Heilungsrate war in der Emodepsid-Gruppe mit 96,6 % (95 %-KI 92,2–98,9) signifikant höher als in der Albendazol-Gruppe mit 81,2 % (95 %-KI 73,9–87,3; Odds Ratio 0,14; 95 %-KI 0,04–0,35; $p = 0,0001$). Bei *Trichuris trichiura* zeigte Emodepsid ebenfalls eine höhere Wirksamkeit mit einer Heilungsrate von

98 % (95 %-KI 93,5–99,5) vs. 26 % (95 %-KI 18,5–34,3) für Albendazol. Die Heilungsrate für *Ascaris lumbricoides* lag in beiden Behandlungsgruppen bei 100 % (95 %-KI 97,5–100).

In der Emodepsid-Gruppe berichteten 79 % der Teilnehmer mindestens eine unerwünschte Wirkung vs. 42 % in der Albendazol-Gruppe. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Emodepsid waren verschwommenes Sehen (39 % nach 3 Stunden, 38 % nach 24 Stunden), Kopfschmerzen (38 % nach 3 Stunden) und Schwindel (30 % nach 3 Stunden). Von insgesamt 319 unerwünschten Ereignissen in der Emodepsid-Gruppe waren 93 % leichtgradig. In der Albendazol-Gruppe waren Kopfschmerzen (18 %) und Schwindel (10 %) nach 3 Stunden am häufigsten. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Phase-2b-Studie bestätigt die hohe Wirksamkeit von Emodepsid gegen Hakenwurm-Infektionen und etabliert die Substanz als vielversprechenden antihelminthischen Wirkstoff. Obwohl die beobachteten unerwünschten Wirkungen überwiegend leicht waren, muss die hohe Wirksamkeit gegen die im Vergleich zu Albendazol häufigeren unerwünschten Wirkungen abgewogen werden.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER: Die Studie zeigt, dass im veterinärmedizinischen Bereich erprobte und sichere Antiinfektiva auch erfolgreich beim Menschen eingesetzt werden können.

Taylor, L. et al.
Lancet. 2024; 404(10453): 683-691.
doi: 10.1016/S0140-6736(24)01403-X

Schützt eine Pockenimpfung in der Kindheit vor Mpox?

Im Jahr 2022 kam es zu einem weltweiten Ausbruch der Mpox-Erkrankung, verursacht durch das Affenpockenvirus (MPXV) der Klade II, bei dem insbesondere junge Männer betroffen waren, die Geschlechtsverkehr mit Männern hatten. Das Affenpockenvirus gehört zur gleichen Gattung wie das Pockenvirus, d. h. zur Gattung der Orthopoxviren in der Familie der Poxviridae. Der plötzliche Ausbruch des Virus weltweit warf die Frage auf, ob frühere

Pockenimpfungen, die bis in die frühen 1980er-Jahre verabreicht wurden, eine Kreuzimmunität gegen MPXV bieten könnten.

Eine aktuelle Querschnittsstudie in Dänemark, Frankreich, den Niederlanden und Spanien untersuchte die Schutzwirkung der historischen Pockenimpfung gegen laborbestätigte Mpox-Infektionen während des Ausbruchs im Jahr 2022. Bis Dezember 2023 wurden in diesen Ländern insgesamt 13.332 laborbestätigte Fälle gemeldet (198 in Dänemark, 4.163 in Frankreich, 1.287 in den Niederlanden und 7.684 in Spanien). Um die Impfwirksamkeit zu ermitteln, wurden ausschließlich männliche Patienten (98 % aller gemeldeten Fälle) eingeschlossen, die in diesen Ländern während des Höhepunkts der damaligen nationalen Pockenimpfkampagnen (spätestens 1971) geboren wurden und deren Mpox-Krankheit vor dem 1. August 2022 aufgetreten war. Die Studie nutzte die Methode nach Farrington, bei der die Impfquote der Fälle mit der historischen Impfquote in der Referenzpopulation verglichen wurde.

Die historischen Pockenimpfprogramme in den vier Ländern zeigten einige Unterschiede: In Dänemark wurde die Impfung nur vor der Einschulung durchgeführt. In Frankreich und Spanien wurde im 1. Lebensjahr bzw. nach 20 Monaten mit Catch-up und jeweils mit verpflichtenden Boosterimpfungen während des Militärdienstes geimpft, während in den Niederlanden Impfungen in den ersten 1 bis 2 Lebensjahren erfolgten und nur ein Teil der Männer während des Militärdienstes nachgeimpft wurde. Die Impfquoten waren in allen Ländern bis Ende der 1960er Jahre mit 80–90 % hoch, sanken dann aber in den letzten zehn Jahren der Programme bis Mitte bis Ende der 1970er Jahre deutlich ab.

Die Analyse ergab länderspezifische Schätzungen der Impfwirksamkeit einer früheren Pockenimpfung zwischen 42 % und 84 %. Die gepoolte Impfwirksamkeit über alle vier Länder lag bei 70 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 23–89), wobei eine hohe Heterogenität zwischen den einzelnen Schätzungen festgestellt wurde ($I^2 = 82$ %). Die höhere Impfwirksamkeit in Frankreich (70 %; 95 %-KI 50–82) und Spanien (84 %; 95 %-KI 77–88) könnte auf die verpflichtenden

Auffrischimpfungen während des Militärdienstes zurückzuführen sein, die die Immunität verstärkten und den zeitlichen Abstand zwischen der letzten Dosis und dem aktuellen Mpox-Ausbruch verkürzten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die historische Pockenimpfung auch nach mehreren Jahrzehnten noch eine verbleibende Kreuzimmunität gegen die durch die MPXV-Klade II verursachten Mpox-Infektionen bei Männern mit hoher Unsicherheit und Heterogenität bietet. Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko sollten entsprechend den nationalen Empfehlungen eine Mpox-Impfung erhalten, unabhängig von einer früheren Pockenimpfung, bis weitere Erkenntnisse vorliegen.

KOMMENTAR DER HERAUSGEBER: Diese Studie zeigt, wie beeindruckend langlebig eine Immunantwort nach einer Lebendimpfung in der Kindheit sein kann. Diese Erkenntnisse sollten aber keine falsche Sicherheit bei Risikoexponierten vermitteln. Eine Mpox-Impfung ist bei Risikoexposition – wie die Autoren richtig schlussfolgern – unabhängig von der vorherigen Pockenimpfung indiziert.

Colombe, S. et al.
Euro Surveill. 2024;29(34):pii=2400139.
doi: 10.2807/1560-7917.
ES.2024.29.34.2400139

Ein Verlust für die Hygiene in Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hans-Günther Sonntag
1938 – 2024



Mit großer Betroffenheit nehmen wir Abschied von Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hans-Günther Sonntag, der am 27. September verstorben ist.

Neben seiner herausragenden wissenschaftlichen Karriere und seinem innovativen Wirken als Dekan der zunächst fünf medizinischen Fakultäten der Universität Heidelberg, die unter seiner Leitung zusammengeführt wurden, war Hans-Günther Sonntag einer der Gründer des mhp Verlags und zeitlebens ein Motor, der die Entwicklung, insbesondere die publizistische Darstellung der

Hygiene, als Mit-Gesellschafter des Verlags vorantrieb.

Durch die Zeitschrift *Hygiene & Medizin* wurden der Hygiene in Deutschland mehr Raum und eine unabhängige Stimme verliehen. Hans-Günther Sonntag initiierte auch die Gründung der Zeitschrift *Zentralsterilisation* und gewann Prof. Dr. Peter Heeg aus Tübingen als Schriftleiter. Die Zeitschrift bildete erstmals den Themenbereich der Sterilgutaufbereitung publizistisch ab und wurde nicht zuletzt durch die Veröffentlichung auf Deutsch und Englisch zu einer internationalen Größe. Bis heute ist sie weltweit die einzige Publikation ihrer Art und unterstützt weiterhin die Professionalisierung der Sterilgutaufbereitung.

Hans-Günther Sonntags Freundlichkeit, sein breites Wissen und sein Ideenreichtum haben bis kurz vor seinem Tod den Verlag maßgeblich geprägt und vorangebracht. Er wird uns sehr fehlen. Wir werden ihn nicht vergessen.

Unser tiefes Mitgefühl gilt seiner Frau, seinen Kindern, seiner Familie und allen Angehörigen.

mhp Verlag GmbH, Wiesbaden

Gesellschafter

Geschäftsführung

Mitarbeitende

Impressum

Gründungsherausgeber

Prof. Dr. med. Hartmut Lode;
Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann

Herausgeber

Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz, Jena;
Prof. Dr. med. Werner C. Albrich, St. Gallen

Redaktion

Univ.-Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz, Jena (V.i.S.d.P.); Prof. Dr. med. Werner C. Albrich, St. Gallen; Prof. Dr. med. Ralf-Peter Vonberg, Hannover; Dipl.-Pharm. Annika Glock, Jena; Veit Kinne, MPH, Jena;
E-Mail: infektionstherapie@mhp-medien.de

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Petra Gastmeier, Berlin;
Prof. Dr. med. Winfried Kern, Freiburg;
Prof. Dr. Michael Kresken, Bonn;
Prof. Dr. med. Sebastian Ott, Basel;
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin;
Prof. Dr. med. Günter Weiss, Innsbruck;
Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover

Mitteilungsorgan

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V.

Anzeigen

Thomas Müller,
Tel.: +49 (0) 611/50593-32,
E-Mail: anzeigen@infektio.de

Anzeigenpreisliste

Nr. 45/2024

Abonnentenservice

Jennifer Hußlein,
Tel.: +49 (0) 611/505 93-39, Fax: -79,
E-Mail: vertrieb@mhp-medien.de

Verlag

mhp Verlag GmbH, Bahnstraße 8,
D-65205 Wiesbaden,
Tel.: +49 (0) 611/505 93-31, Fax: -79,
E-Mail: info@mhp-medien.de;
Geschäftsführer: Detlef Koenig

Druck

Laub KG, Brühlweg 28, D-74834 Elztal-Dallau

Layout

PICADUO DESIGN, Sabine Emrich,
Dellbrücker Hauptstraße 150,
D-51069 Köln

Korrektorat

Katja Heimann-Kiefer,
Lindholz 98,
D-31139 Hildesheim

Erscheinungsweise

Zweimonatlich

Jahresabonnement

Einzelpersonen 82,80 EUR; Studenten/Pensionäre 60,33 EUR; Firmen/Institutionen 215,80 EUR. Das Abonnement verlängert sich jeweils um ein Jahr, sofern nicht eine Kündigung bis 6 Wochen vor Ende des Bezugszeitraums erfolgt.

Weitere Informationen finden Sie unter www.mhp-medien.de.

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

© mhp Verlag GmbH 2024.



Die Zukunft der Medizin



JETZT
NEWSLETTER
ABONNIEREN

**NEW
HEALTH
NEWSLETTER**

Damit Sie
umfassend
informiert
sind



magazin



podcast



newsletter



website

www.newhealth.guide

IHR WEG IN DAS DIGITALE GESUNDHEITSSYSTEM

**newhealth.
guide**