

## Übersichtsarbeiten

# Impfstoffentwicklung zur Prävention nosokomialer Infektionen

Vaccine development for prevention of nosocomial infections

### Zusammenfassung

Angesichts fehlender therapeutischer Optionen konfrontiert die globale Zunahme von Antibiotikaresistenzen Ärzte mit einer lange nicht mehr gekannten Hilflosigkeit. Die aktive und passive Immunisierung gegen multiresistente bakterielle Erreger könnte potenziell eine Alternative darstellen. Doch im Alltag stehen bisher noch keine Impfstoffe gegen nosokomiale Erreger, die zunehmend unempfindlich gegenüber Antibiotika sind, zur Verfügung. Die vorliegende Übersichtsarbeit basiert auf den Besonderheiten dieser Infektionen und den spezifischen Hürden bei der Entwicklung und Zulassung dieser biologischen Arzneimittel. Besondere Herausforderungen sind dabei 1) der kontinuierliche Eintrag aus Tier- und Umweltreservoirs, der einer Eradikation des Erregers allein durch Impfung des menschlichen Reservoirs entgegensteht; 2) regionale Unterschiede in der Stamm- bzw. Serotyp-Verteilung, die die Entwicklung eines global einsetzbaren Impfstoffs erschweren; 3) die asymptomatische Kolonisierung des menschlichen Körpers, die die Immunantwort durch kontinuierliche Exposition an den Erreger adaptiert; 4) die Tatsache, dass die Impfantwort bei der Hauptzielgruppe durch Immunseneszenz, Begleiterkrankungen und/oder iatrogene Immunsuppression eingeschränkt ist sowie 5) die Unvorhersehbarkeit des Auftretens der Infektion, die die Komplexität von Studiendesign und Patientenrekrutierung erhöht. Der daraus erwachsende Forschungs- und Entwicklungsbedarf wird an konkreten Beispielen erläutert. Perspektivisch gesehen sind – trotz aller Komplexität – neue und erfolgreiche Produktentwicklungen zu erwarten.

Bekeredjian-Ding, I.

### Abstract

In view of the missing therapeutic options the global increase in antibiotic resistances leaves physicians with a long time unknown sense of helplessness. Active and passive immunisation against multidrug resistant bacterial pathogens could represent a potential alternative. But, to date no vaccines targeting nosocomial pathogens that have increasingly become resistant against antibiotics are available. The present review focusses on the special characteristics of these infections and the specific hurdles in the development and licensing of these biomedicines. Specific challenges are 1) continuous entry from animal and environmental reservoirs that thwarts pathogen eradication from the human reservoirs with vaccination only; 2) regional differences in the distribution of strains and serotypes that hamper the development of a globally applicable vaccine; 3) asymptomatic colonisation of the human body that adapts the immune response to the pathogen through continuous exposure; 4) the fact that the vaccine response in the major target population is limited by immune senescence, accompanying illnesses and/or medical immune suppression; as well as 5) unpredictability of the manifestation of infection, which increases the complexity of study design and patient recruitment. The forthcoming goals for research and development are explained with concrete examples. Prospectively – despite all complexity – new and successful product developments are to be expected.

### Hintergrund: Die Suche nach alternativen Therapien und Strategien gegen Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien

Mit zunehmender Antibiotikaresistenz bakterieller Infektionserreger rückt die Frage nach neuen Ansätzen zur Infektionstherapie und -prophylaxe in den Vordergrund. Eine aktive

Impfung mit klassischen Impfstoffen oder eine passive Immunprophylaxe und -therapie durch Immunglobulingabe oder monoklonale Antikörper erscheinen im Kontext der zunehmenden Therapieunsicherheit bei nosokomialen Infektionen als mögliche Alternativen. Auch kann die rückläufige Antibiotikaresistenz bei Pneumokokken seit Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung Hoffnungen wecken (1). Trotz vieler neuer Produktentwicklungen sind jedoch keine Impfstoffe gegen Erreger, wie z. B. *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistente Enterokokken, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter spec.* oder andere gramnegative Erreger wie multiresistente Enterobakterien (MRGN) verfügbar.

Bei der aktiven Immunisierung werden folgende Ziele verfolgt:

1. Durch die Generierung von toxinspezifischen Antikörpern soll eine Toxinneutralisation erreicht werden, die entsprechende, toxinvermittelte Erkrankungen verhindern (*Clostridium tetani*, *C. difficile*) oder zumindest deren Schweregrad reduzieren (*S. aureus* mit Toxinen als besonderen Pathogenitätsfaktoren) kann.
2. Die verbesserte Opsonophagozytose durch impfstoffantigenspezifische Antikörper ist Grundlage für eine raschere Elimination des Erregers durch Phagozyten und Komplementaktivierung (Beispiel: Polysaccharid-Konjugatimpfstoffe gegen *S. aureus* und *Klebsiella pneumoniae*).
3. Neue Impfstrategien zielen auf die Induktion einer spezifischen T-Zellantwort ab, die für die Bekämpfung von intrazellulär persistierenden Erregern und der Kolonisation eine wichtige Rolle spielt.

Alle drei Strategien werden aktuell für die Konzeption und Entwicklung von Impfstoffen gegen nosokomiale Erreger genutzt. Auch sind Entwicklungen im Bereich der antiinfektiösen monoklonalen Antikörper von Interesse, die eine Neutralisierung von Toxinen oder eine Verbesserung der Opsonophagozytose zum Ziel haben, die jedoch ohne Effekt auf die T-Zellaktivierung keine dauerhafte Immunität vermitteln. Eine detaillierte Übersicht über den bisherigen Entwicklungsstand von Impfstoffen und antiinfektiösen monoklonalen Antikörpern gegen nosokomiale Erreger findet sich bei Knisely et al. 2016, Pletz et al. 2016 und Sparrow et al. 2017 (2-4). Zu beachten ist, dass durch die intrazelluläre Lokalisation der resistenzvermittelnden bakteriellen Strukturen weder eine antikörpervermittelte Hemmung der Antibiotikaresistenz noch eine spezifische Opsonophagozytose resistenter Stämme durch eine Impfung erreicht werden kann. Lediglich für *S. aureus* gibt es Impfstoffentwicklungen, die sich gegen das alternative Penicillin-Bindeprotein richten, das die Betalaktamantibiotika-Resistenz bei MRSA vermittelt (5-7).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Übersichtsarbeit liegt auf den Besonderheiten von nosokomialen Infektionserregern und den daraus erwachsenden Herausforderungen für die Impfstoffentwicklung. Besonderheiten bei der Entwicklung von immunbasierten Therapien gegen nosokomiale Infektionserreger sind prinzipiell: a) kontinuierlicher Eintrag aus Tier- und Umweltreservoirs; b) asymptomatische Kolonisation des Menschen mit diesen Erregern sowie deren Auswirkung auf die Immunantwort und das Auftreten der Infektionen; und c) eine für die Impfstoffentwicklung neue Patientenpopulation, d. h. vornehmlich ältere Menschen, die häufig immunkompromittiert sind.

### Herausforderung 1: Multiple Erregerreservoirire

Durch die gezielte Generierung eines spezifischen Immungedächtnisses können Impfungen nicht nur Menschen vor Infektionen schützen, sondern sogar Infektionserreger ausrotten. Im Vordergrund standen bisher stets Erreger, bei denen der Mensch als natürliches Reservoir fungierte; heute bezieht man auch das tierische Reservoir mit ein (*One Health*): Man erwägt somit die Impfung von Tieren vorrangig zum Schutz des Menschen und nicht des Tieres, das symptomloser Träger ist.

Multiresistente Bakterien kommen sowohl im tierischen als auch im menschlichen Reservoir vor und sind zudem in der Umwelt, d. h. in Wasser, Luft, Erde, Pflanzen, aber auch auf unbelebten Flächen nachweisbar (8-10). Angesichts dieser vielfältigen Reservoirs und Expositionsmöglichkeiten erscheint allerdings eine gezielte Bekämpfung der Reservoirs durch Impfprogramme wenig erfolgversprechend.

Grundsätzlich werden Strategien zur Dekolonisierung des Menschen durch gezielte Impfprävention von den Impfstoffherstellern verfolgt. Dies kann am Beispiel der Impfstoffentwicklungen gegen *C. difficile*, das die toxinvermittelte pseudomembranöse Kolitis verursacht, veranschaulicht werden (Tabelle 1). Es gibt jedoch keine systematischen Untersuchungen, welche Art der Impfstoffformulierung und welche Applikationsrouten die bakterielle Besiedlung von Mensch und Tier nachhaltig beeinflussen und womöglich die Transmission zwischen Mensch und Tier einschränken.

**Tabelle 1: Impfstoffentwicklungen gegen *Clostridium difficile***

Erreger	Manifestation	Ziel	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
<b><i>Clostridium difficile</i></b>	toxinvermittelte pseudomembranöse Enterokolitis	Toxinneutralisation durch Antikörper*	bakterielle Toxine: Toxin A (TcdA), Toxin B (TcdB)	(1) drittes Toxin (CDT oder binary toxin) nicht erfasst
		Prävention der intestinalen Besiedlung**	bakterielle Oberflächenstrukturen, einschließlich Polysaccharide	(2) natürlich vorkommende tolerogene Immunität
			lebende, genetisch modifizierte Mikroorganismen	(3) Sicherheit und Wirksamkeit müssen in immunsupprimierten Patienten nachgewiesen werden
				(4) Zeitfenster zwischen Immunisierung und Erkrankung kurz

\* Toxinbasierte Impfstoffentwicklungen befinden sich in klinischen Studien der Phasen II und III (2,3).

\*\* Frühe Entwicklungsstadien; noch keine klinischen Daten.

### Herausforderung 2: Regionale Unterschiede in der Stamm-Epidemiologie

Bei der Entwicklung von Impfstoffen spielt die genetische Variabilität der Erreger wie auch z. B. ihrer Toxine eine wichtige Rolle. So sind Toxine wie die von *C. difficile*, *C. tetani* oder *Bordetella pertussis* für eine aktive Immunisierung gut geeignet, weil sie krankheitsauslösend und gleichzeitig in der Regel genetisch hochkonserviert sind. Nur in seltenen Fällen sind natürlich auftretende Toxinmutanten beschrieben, deren veränderte chemische Konformation die Antikörpererkennung verhindert („Resistenz“) (11).

Schwieriger ist die Entwicklung von Impfstoffen, die gegen Oberflächenstrukturen der Bakterien gerichtet sind und die antikörpervermittelte Aufnahme der Bakterienzellen in

Phagozyten verbessern sollen. Diese Oberflächenstrukturen sind typischerweise entweder Polysaccharide oder zellwandständige Proteine, die für das Immunsystem sichtbar sind und immunogen wirken. Allerdings zeigt sich, dass gerade diese Oberflächenstrukturen eine hohe Variabilität aufweisen, die stammspezifisch variieren kann. Demnach sind detaillierte epidemiologische Kenntnisse der weltweiten Stammverteilung sowie der Mutationsfrequenz der Zielantigene Voraussetzung für die Entwicklung eines global wirksamen Impfstoffs. Diese Variabilität der bakteriellen Zielantigene war bisher häufig ein wesentlicher Grund dafür, dass Impfstoffentwicklungen abgebrochen wurden: Bei Impfstoffentwicklungen gegen *K. pneumoniae* erwiesen sich die großen Unterschiede in der regionalen Verteilung der Kapselserotypen als Hindernis (Tabelle 2); bei *Pseudomonas aeruginosa* führte die Variabilität von Flagellen und Lipopolysaccharid zum Verlassen der darauf basierenden Impfstoffkonzepte (Tabelle 3).

**Tabelle 2: Impfstoffentwicklungen gegen *Klebsiella pneumoniae***

Erreger	Manifestation	Ziel	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
Klebsiella pneumoniae	Pneumonie, Sepsis	Opsonophagozytose	Polysaccharid-Konjugatvakzine*	(1) hohe Diversität der Serotypen (2) große regionale Unterschiede im Vorkommen der Serotypen
		Opsonophagozytose + T-Zellimmunität	konservierte immunogene Proteine ( <i>outer membrane proteins</i> , OMP)**	(3) unklare Intraspezies-Variabilität (4) unklare Rolle der T-Zellimmunität
			<i>outer membrane vesicles</i> (OMV)**	

\* 24-valenter Impfstoff war in klinischer Testung; Entwicklung abgebrochen (2).

\*\* Frühe Entwicklungsstadien; noch keine klinischen Daten.

**Tabelle 3: Impfstoffentwicklungen gegen *Pseudomonas aeruginosa***

Erreger	Manifestation	Zielgruppe	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
Pseudomonas aeruginosa	Pneumonie, Sepsis	Patienten mit zystischer Fibrose	Flagellen*	(1) hohe Variabilität der flagellaren Subtypen
			Lipopolysaccharid (LPS)**	(2) hohe Variabilität der LPS-Spezies
			O-Polysaccharid-detoxifiziertes Exotoxin-A-Konjugat**	
		Ganzzellvakzine**	(3) LPS- und Stammheterogenität	
		Beatmungspneumonie (Intensivstationspatienten) Verbrennungspatienten	äußere Membranproteine ( <i>outer membrane proteins</i> , OMP)***	(4) Impfung muss 10–14 Tage vor Infektion erfolgen (5) <i>informed consent</i> muss vor Studieneinschluss erfolgen

\* Phase III; klinische Entwicklung abgebrochen (3).

\*\* Phase I (Immunogenitätsstudien); Entwicklung abgebrochen (3).

\*\*\* Phase III; klinische Testung (3).

### Herausforderung 3: Kontinuierliche Exposition durch bakterielle Kolonisation des menschlichen Organismus

Die Besiedlung des Körpers mit Bakterien und Pilzen dient der Reifung des Immunsystems und der Abwehr von pathogenen Infektionserregern (12). Störungen dieser Funktion, z. B. durch Antibiotikawirkung, schaffen den Raum für die Vermehrung antibiotikaresistenter Stämme oder ermöglichen eine Neubesiedlung mit ortsfremden Spezies. Einige nosokomiale Erreger, wie *C. difficile*, gehören zur Normalflora, einige, wie z. B. *S. aureus* finden sich nur bei Trägern und andere wiederum, wie z. B. *P. aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*, besiedeln den Respirations- oder Darmtrakt erst in Folge kontaminierter Nahrungsmittel oder Geräte und so auch über iatrogene Interventionen.

Mit der Besiedlung der Haut- und Schleimhäute geht eine Immunantwort einher, die auf den Erhalt der bakteriellen Barrierefunktion ausgerichtet ist: Wie in Tabelle 1 bereits für die Impfstoffentwicklung gegen *C. difficile* aufgezeigt, wird die lokale Flora zwar erkannt, aber nicht eliminiert. Auch bei *S. aureus* gehen Infektionen vom endogenen Stamm aus: Obwohl nahezu alle Erwachsenen gegen zahlreiche *S. aureus*-Antigene Antikörper besitzen, ist *S. aureus* einer der häufigsten nosokomialen Pneumonie- und Sepsiserreger. Die vorhandene Immunantwort bietet zwar Schutz, kann aber die Infektion nicht verhindern (13).

Die weltweit hohe Inzidenz der *S. aureus*-Infektionen gekoppelt mit der zunehmenden Antibiotikaresistenz haben die Entwicklung von Impfstoffen gegen *S. aureus* vorangetrieben, allerdings blieb diese bisher ohne Erfolg (Tabelle 4) und (14). Es zeigt sich, dass eine Stimulation der Antikörperbildung nicht ausreichend ist und dass die vorhandenen präklinischen Modelle in ihrer Aussagekraft limitiert sind. Jüngste Untersuchungen zeigen außerdem, dass in gesunden Menschen die dominierende T-Zellantwort gegen *S. aureus* primär tolerogen ist (15). Für die zukünftige Impfstoffentwicklung bedeutet dies, dass der Impfstoff die bestehende Immunität qualitativ verändern müsste, um protektiv wirken zu können.

Tabelle 4: Impfstoffentwicklungen gegen *Staphylococcus aureus*

Erreger	Manifestation	Ziel	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
<b>Staphylococcus aureus</b>	Pneumonie, Sepsis, Wundinfektionen, Osteomyelitis	Opsonophagozytose	Kapselpolysaccharid-Konjugatimpfstoff*	(1) Phase III: keine klinische Evidenz für Wirksamkeit
			Adhäsionsfaktoren (IsdB)*	(2) Phase III: negativer Effekt der Impfung auf Überleben
			Ganzzellvakzine**	(3) Stammvariabilität
			PBP2a*** (Methicillinresistenz)**-DNA- und rekombinante Vakzine	(4) nur MRSA; Kreuzreaktivität mit Wildtyp-Penicillin-Bindeprotein?
		Opsonophagozytose + Toxinneutralisation	Kombinationsimpfstoffe**** aus Toxinen, Kapselpolysacchariden und Oberflächenproteinen	(5) Einsatz von neuen Adjuvantien

\* Phase III; klinische Entwicklung abgebrochen (14).  
 \*\* Frühe Entwicklungsstadien.  
 \*\*\* PBP2a: verändertes Penicillinbindeprotein (PBP).  
 \*\*\*\* Präklinik, Phase I oder II.

#### Herausforderung 4: Ältere Menschen als Zielgruppe

Aufgrund der demographischen Veränderungen verschieben sich die Altersindikationen für Impfstoffe. Zudem entstehen durch die ständig wachsenden Therapiemöglichkeiten für altersassoziierte Erkrankungen wie Krebs und einige Autoimmunerkrankungen auch neue Indikationen für eine Impfprävention bei Patienten mit therapiebedingter Immunsuppression oder Störung des protektiven Mikrobioms. Viele zugelassene Impfstoffe wurden an älteren Menschen klinisch geprüft, aber nicht spezifisch für alte Menschen entwickelt. Lediglich die Impfstoffprodukte gegen *Herpes Zoster* wurden spezifisch für diese Altersgruppe entwickelt.

Die altersabhängigen Veränderungen des Immunsystems sind kurz zusammengefasst gekennzeichnet durch eine Abnahme von Immunzellen, sowie eine verminderte Zytokinproduktion und Antigenpräsentation (16;17). Demgegenüber steht ein ausgebildetes und hochaffines T- und B-Zell-Repertoire, das bekannte spezifische Pathogene rasch erkennen und eliminieren kann. Folglich ist zu erwarten, dass im Alter Impfungen grundsätzlich weniger immunogen wirken und dass Auffrischimpfungen effektiver sein sollten als Primärimmunisierungen. Dieser Effekt zeigt sich z. B. bei Impfung gegen *C. difficile* (18). Daher sollte auch bei Impfungen gegen nosokomiale Infektionserreger eine möglichst frühzeitige Erstimmunisierung angestrebt werden. Jedoch zeigt sich, dass in klinischen Studien nur kurze Zeitintervalle zwischen Immunisierung, Boosterimpfung und Erkrankung eingeplant werden.

Damit besteht die wesentliche Herausforderung in der Impfstoffentwicklung für das ältere Patientenkollektiv darin, Impfstoffe zu entwickeln, die ausreichend immunogen wirken. Es zeichnet sich ab, dass hierfür neue Adjuvantien entwickelt und eingesetzt werden sollten (19;20). Neben dem stimulierenden Effekt auf das alternde Immunsystem hofft man, dass diese neuen Adjuvantien die präformierte, tolerogene Immunantwort gegen kolonisierende Bakterien dahingehend verändern, dass Infektionen effektiver abgewehrt werden. Allerdings befinden sich heute nur wenige moderne Adjuvantien bereits in zugelassenen Impfstoffen und klinischen Prüfungen, hauptsächlich weil die Anwendungssicherheit im Vergleich zu den herkömmlichen Hilfsstoffen noch gezeigt werden muss.

#### Herausforderung 5: Komplexität des Studiendesigns

Neben den besonderen, komplexen immunologischen Herausforderungen erweisen sich auch Design und Durchführung klinischer Prüfungen möglicher Impfstoffe gegen nosokomiale Erreger für Hersteller wie regulatorische Behörden als außerordentlich schwierig und als großes Hindernis (z. B. auch Kosten). Wie am Beispiel von *S. aureus* in Tabelle 4 dargestellt, zeigt gerade die späte Phase der klinischen Entwicklung die eigentliche Herausforderung: Hier wird in der Regel die Indikation erweitert, um höhere Patientenzahlen zu erreichen und spätestens bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit in Phase III wird üblicherweise die Produktentwicklung eingestellt. Die Ursachen für das Scheitern der klinischen Studien sind aber vielfältig und zum Teil durch die Charakteristika dieser Infektionen begründet.

Insbesondere die Einschlusskriterien, die Indikationsstellung und die klinischen Endpunkte müssen sorgfältig gewählt sein und bei Bedarf pathogenspezifisch definiert wer-

den. Darüber hinaus muss geprüft werden, ob eine Primärimpfung, z. B. bei stationärer Aufnahme, ausreichend ist, und ob Boosterimpfungen erforderlich sind und in welchen Abständen diese benötigt werden. Häufige Gründe für das Scheitern von solchen Studien sind in Tabelle 5 aufgeführt. Eine präzise Diagnostik, eine klare Eingrenzung der Zielgruppe und gut definierte klinische Endpunkte tragen wesentlich zum Studienerfolg bei. Die Kenntnis des immunologischen Korrelats der Protektion erleichtert die Suche nach präklinischen Modellen und erlaubt zudem, die *In-vivo*-Immunogenität zu messen, darauf basierend bei fehlendem klinischen Endpunkt die Wirksamkeit abzuschätzen und ggf. von einer Patientengruppe auf andere zu extrapolieren.

**Tabelle 5: Besonderheiten der Patientenrekrutierung und des Studiendesigns für die klinische Prüfung von Impfstoffen gegen nosokomiale Erreger**

Schritt	Problemstellung	Lösungsansätze
<i>Probandenrekrutierung</i>	beatmete Patienten sind nicht einwilligungsfähig, aber <i>informed consent</i> muss vor Studieneinschluss erfolgen	im Vorfeld Aufklärung von Angehörigen und Risikopatienten, früherer Studieneinschluss
<i>Auswahl Studienzentren</i>	unerwartet niedrige Rate an Infektionen in einem oder mehreren klinischen Studienzentren; dadurch unzureichende statistische Power der Studien	Auswahl der klinischen Studienzentren anhand der lokalen Epidemiologie, z. B. aufgrund des jährlichen Antibiotikaresistenzberichts
<i>Diagnostik</i>	sichere Unterscheidung von Kolonisierung und Infektion	Präzisionsdiagnostik, zum Ausschluss von Koinfektionen; invasive Diagnostik und Materialgewinnung (z. B. bronchoalveoläre Lavage)
<i>Studiendesign</i>	Zeitfenster zwischen Impfung und Erkrankung zu klein, um ausreichende Immunität zu gewährleisten	frühzeitige Identifizierung und Einschluss von Risikopatienten; längere Vorlaufzeiten
	Epidemiologie unvorhersehbar: Zeitpunkt der Erkrankung fällt nicht notwendigerweise in den Zeitraum der klinischen Studie	epidemiologische Studien und „Big Data“-Analysen zur Identifizierung von Risikopatienten für den Einschluss in pathogenspezifische Studien; bei bekanntem Korrelat der Protektion: Surrogatparameter für Immunogenität ermöglichen unter Umständen die Wirksamkeit auch ohne den klinischen Endpunkt abzuschätzen oder von einem Patientenkollektiv auf das andere zu extrapolieren
	zu weite Definition der klinischen Endpunkte, z. B. Beatmungspneumonie oder Sterblichkeit ohne Erregerbezug	Präzisierung des klinischen Endpunkts mit Bezug auf den Erreger; präzise und schnelle Diagnostik für Indikationsstellung und Koinfektionen; ggf. Rückgriff auf bzw. Erstellung von verlässlichen Fallbeschreibungen

Derzeit befinden sich neue, vielversprechende Impfstoffe gegen *C. difficile*- und *S. aureus*-Infektionen in klinischen Prüfungen (Tabellen 1 und 4) (2;3;14). Sind die klinischen Prüfungen erfolgreich, werden die Impfstoffe zugelassen und für Patienten verfügbar gemacht. Wie bei vielen anderen Arzneimitteln werden durch Impfprogramme und reale Anwendungsdaten Postmarketing-Studien angestoßen werden, die die Anwendbarkeit in

bestimmten Patientensubpopulationen prüfen und Indikationserweiterungen oder -einschränkungen begründen werden. Bei manchen Impfstoffen wird man folglich erst viele Jahre nach der Erstzulassung Vorteil und Nutzen der Impfung bewerten können.

## Fazit für die Praxis

Die Therapieunsicherheit durch zunehmend verbreitete Antibiotikaresistenzen stimuliert die Suche nach präventiven Ansätzen einschließlich Impfstoffentwicklungen gegen nosokomiale Erreger. Der Erfolg einer Impfung gegen nosokomiale Infektionserreger kann durch die Eradikation der Erregerreservoirs nicht erreicht werden. Vielmehr gilt es, die Prägung der Immunantwort gegen kolonisierende Infektionserreger zu verändern und in immunkompromittierten Patienten eine effektive Immunantwort hervorzurufen. Klar definierte Endpunkte, eine präzise Infektionsdiagnostik und gute Kenntnisse der lokalen Epidemiologie sind wichtige Voraussetzungen für die Aussagekraft von klinischen Studienergebnissen. Die Erforschung und Definition des immunologischen Korrelats der Protektion sowie die Entwicklung aussagekräftiger präklinischer Modelle

können die klinische Entwicklung erleichtern und voranbringen. Aufgrund des wachsenden Bedarfs und limitierter Therapieoptionen sind weitere Impfstoffentwicklungen für definierte Risikopatientengruppen und nosokomial bedeutsame bakterielle Erreger zu erwarten. Aktuell sind Impfstoffe gegen *C. difficile*- und *S. aureus*-Infektionen in der klinischen Prüfung, die die immunologischen Besonderheiten berücksichtigt haben (Tabellen 1 und 4) (2;3;14). Trotzdem wird sich erst nach der Zulassung zeigen, welche Indikationsstellungen und Impfschemata im klinischen Alltag praktikabel und erfolgreich sind. Eine Auswirkung auf die Antibiotikaresistenzlage, wie sie nach der Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung beschrieben wurde (1), ist allerdings nur bei einem flächendeckenden oder sehr breiten Einsatz zu erwarten.

## Literatur

- 1 Imohl M, Reinert RR, van der Linden M: Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 776-783.
- 2 Knisely JM, Liu B, Ranallo RT, Zhou L: Vaccines for health-care-associated infections: promise and challenge. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 657-662.
- 3 Pletz MW, Uebele J, Gotz K et al.: Vaccines against major ICU pathogens: where do we stand? *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 470-476.
- 4 Sparrow E, Friede M, Sheikh M, Torvaldsen S: Therapeutic antibodies for infectious diseases. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 235-237.
- 5 Ohwada A, Sekiya M, Hanaki H et al.: DNA vaccination by *mecA* sequence evokes an antibacterial immune response against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 767-774.
- 6 Senna JP, Roth DM, Oliveira JS et al.: Protective immune response against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model using a DNA vaccine approach. *Vaccine* 2003; 21: 2661-2666.
- 7 Haghghat S, Siadat SD, Rezayat Sorkhabadi SM et al.: Recombinant PBP2a as a vaccine candidate against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: immunogenicity and protectivity. *Microb Pathog* 2017; 108: 32-39.
- 8 Schmithausen RM, Schulze-Geisthoevel SV, Stemmer F et al.: Analysis of transmission of MRSA and ESBL-E among pigs and farm personnel. *PLoS One* 2015; 10: e0138173.
- 9 von Salviati C, Laube H, Guerra B et al.: Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. *Vet Microbiol* 2015; 30: 175: 77-84.
- 10 Lubbert C, Baars C, Dayakar A et al.: Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection* 2017; 45: 479-491.
- 11 Coutte L, Loch C: Investigating pertussis toxin and its impact on vaccination. *Future Microbiol* 2015; 10: 241-254.
- 12 O'Hara AM, Shanahan F: The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-693.
- 13 Wertheim HF, Vos MC, Ott A et al.: Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364: 703-705.
- 14 Giersing BK, Dastgheyb SS, Modjarrad K, Moorthy V: Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine* 2016; 34: 2962-2966.
- 15 Bekerredjian-Ding I: Deciphering the significance of the T-cell response to *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol* 2017; 12: 1023-1026.
- 16 Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR: Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 875-887.
- 17 Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K: Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest* 2013; 123: 958-965.

(Zitate 18–20 siehe folgende Seite.)

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Prof. Dr. med. Isabelle Bekerredjian-Ding, Langen  
isabelle.bekerredjian-ding@pei.de

- 18 Shin JH, High KP, Warren CA: Older is not wiser, immunologically speaking: effect of aging on host response to *Clostridium difficile* infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 916-922.
- 19 McKee AS, Marrack P: Old and new adjuvants. *Curr Opin Immunol* 2017; 47: 44-51.
- 20 Black S, De Gregorio E, Rappuoli R: Developing vaccines for an aging population. *Sci Transl Med* 2015; 7: 281ps8.