

ABSTRACTBOOK

Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

20. - 23. Juni 2018, Gürzenich Köln

mit

26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

22. - 23. Juni 2018, Gürzenich Köln



In Zusammenarbeit mit:



Image@Paul Klee, Burg und Sonne, 1928, 201, Ölfarbe auf Leinwand, 50 x 59 cm, Privatbesitz

Inhaltsverzeichnis

Freie Vorträge	2
Poster und e-Poster	102
Antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie / Antimicrobial Stewardship	102
HIV / AIDS	115
Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie	161
Klinische Infektiologie	172
Infektionsprävention / Impfungen / Hygiene	174
Virushepatitis / Gastrointestinale Infektionen	188
Infektionsepidemiologie / Multiresistente Erreger / Öffentliches Gesundheitswesen	196
Atemwegsinfektionen / Tuberkulose	225
Klinische Mikrobiologie / Mykologie / Klinische Virologie	232
Infektionsbiologie / Infektionsimmunologie / Infektionsdiagnostik	234
Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV /AIDS) / Sepsis / Harnwegsinfektionen	245
Infektionen bei Kindern und Jugendlichen	247
Case Reports	252
Autorenverzeichnis	280

Freie Vorträge

FV 1

Post-operative vertebral osteomyelitis – a disease with distinct clinical and microbiological characteristics

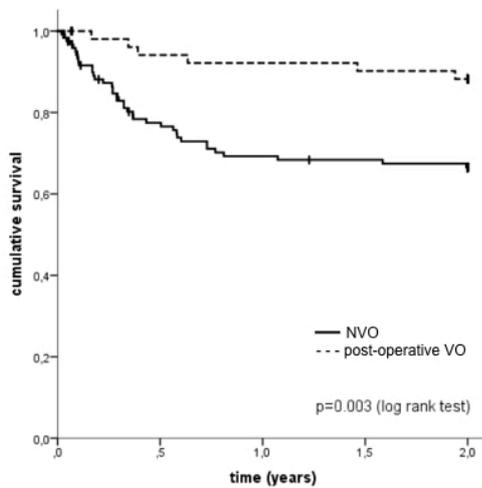
M. Breuninger¹, A. Yagdiran², A. Willinger¹, K. Kuhr³, H. Seifert⁴, G. Fätkenheuer¹, C. Lehmann¹, R. Sobottke⁵, J. Siewe², N. Jung¹

¹Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ²Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ³Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ⁵Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Rhein-Maas Klinikum, Würselen, Deutschland

Background: A relevant subgroup (10-14%) of patients with vertebral osteomyelitis (VO) has a history of spine surgery. Infection in these patients is more likely to be caused by coagulase-negative staphylococci – a fact prompting that other disease characteristics might differ, too. However, clinical, microbiological and outcome characteristics of this disease entity have not been well studied yet as most trials either excluded these patients or are limited by a small cohort and short observation period.

Methods: Between 01/2008 and 06/2013 219 patients who presented to the Department of Orthopaedics at the University Hospital of Cologne with symptoms and imaging findings typical for vertebral osteomyelitis (VO) were prospectively enrolled into the international registry Spine Tango and observed for a period of 2 years. All cases were reviewed by specialists in infectious disease, clinical microbiology and orthopaedics to confirm the diagnosis. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method. In addition, univariable and multivariable Cox regression models were fitted to estimate unadjusted and adjusted effect of surgery. Group comparisons were performed using Fisher's exact test or Mann-Whitney-U test.

Results: 56 of 189 patients with a confirmed diagnosis of VO reported a history of spine surgery in the same segment. Patients with native vertebral osteomyelitis (NVO) had a higher ASA score ($p=0.01$), were more likely to suffer from comorbidities ($p=0.003$) and had *Staphylococcus aureus* identified as causative infectious agent in the majority of cases (34.4 vs. 17.9%, $p=0.024$). Infections caused by coagulase-negative staphylococci (19.6 vs 3.8%, $p<0.001$) and other bacteriae of the skin flora were significantly more prevalent in patients with post-operative VO (8.9 vs. 0%, $p=0.002$). Univariable Cox regression revealed that patients with NVO had a 3-fold increased 2-year mortality risk compared to patients with prior surgery (HR, 3.362 95% CI, 1.420-7.959, $p=0.006$). The magnitude of effect size remained stable in the multivariable model (HR 3.023, 95% CI 1.259-7.257 $p=0.013$), adjusted for remaining risk factors ASA score and number of comorbidities.



Kaplan-Meier analysis of survival

Estimated survival rates at 1 and 2 year(s) after hospital admission with 95% confidence interval	1 year	2 years		
NVO	0.693 (0.609 ; 0.777)	0.665 (0.579 ; 0.691)		
Post-operative VO	0.922 (0.848 ; 0.996)	0.882 (0.794 ; 0.970)		
Multivariable Cox regression for 2-year mortality	Hazard Ratio	95% CI for HR		p-value
NVO vs. post-operative VO	3.023	1.259 - 7.257		0.013
ASA	2.675	1.772 – 4.039		0.000
Number of comorbidities				0.032 (overall p value)
1 vs. 0 comorbidities	1.979	1.018 – 3.847		0.044
>1 vs. 0 comorbidities	0.730	0.271 – 1.966		0.534

estimated survival rates at 1 and 2 year(s) after hospital admission with 95% confidence interval and multivariable Cox regression for 2-year mortality

Conclusion: NVO and post-operative VO show distinct disease characteristics. Patients with NVO more often suffer from comorbidities, have mainly *S. aureus* as causative pathogen agent and a 3-fold increased 2-year mortality risk compared to patients with post-operative VO.

Lymphonodales Rezidiv einer viszeralen Leishmaniose

K. Lang¹, M. Furitsch², T. Barth³, V. Kächele⁴, S. Opderbeck⁵, B. Grüner¹

¹Uniklinik Ulm, Innere Medizin III, Sektion Infektiologie, Ulm, Deutschland, ²Uniklinik Ulm, Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Ulm, Deutschland, ³Uniklinik Ulm, Institut für Pathologie, Ulm, Deutschland, ⁴MVZ Hämatologie und Onkologie Ulm, Ulm, Deutschland, ⁵Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Innere Medizin, Ulm, Deutschland

Klinische Präsentation – Teil I

Ein 56jähriger Mann wurde 2016 nach im Vorfeld eingehender infektiologischer, rheumatologischer und hämatologischer Diagnostik, inkl. PET-CT, mit homogener FDG-Mehrbelegung der Milz, unter dem Verdacht auf ein splenisches Lymphom splenektomiert. Zuvor bestanden über Wochen eine zunehmende B-Symptomatik und laborchemisch eine Trizytopenie, mit progredienter Splenomegalie. Obwohl die externe Leishmanienserologie, ebenso wie mikroskopische Diagnostik von Blut und Knochenmark auf Leishmanien negativ ausfiel, zeigte sich im Splenektomiepräparat histologisch ein Leishmanienverdacht, welcher mittels positiver PCR für *Leishmania donovani*-Komplex bestätigt wurde. Die postoperative Serumkontrolle zeigte einen positiven Leishmanien-Antikörpernachweis (ELISA und IIFT).

Dementsprechend wurde gemäß AWMF-Leitlinie eine liposomale Amphotericin B-Therapie mit insgesamt 24 mg/kg KG appliziert. Im klinischen Verlauf bildeten sich hierunter B-Symptomatik und Trizytopenie gut zurück.

Klinische Präsentation – Teil 2

Neun Monate nach Therapieende fiel in den Nachkontrollen neu eine zervikale Lymphadenopathie auf. Die Punktion eines zervikalen Lymphknotens mit zytologischer Untersuchung ergab eine granulomatöse Lymphadenitis mit Nachweis typischer Leishmanien. Im FDG-PET-CT zeigten sich nun multiple mehrspeichernde Lymphknoten links zervikal, intraparotideal und nuchal, welche in der Voruntersuchung 2016 noch nicht bestanden hatten. Bei dem nun vorliegenden Leishmaniose-Rezidiv wurde eine erneute liposomale Amphotericin B-Therapie mit einer Gesamtdosis von 20 mg/kg KG durchgeführt.

In den weiteren Nachkontrollen nach fast einem Jahr ergeben sich klinisch keine Hinweise auf ein erneutes Rezidiv der viszeralen Leishmaniose. Die Leishmanien-Antikörper Titer sind fallend.

Hinweise auf eine Immunsuppression liegen nicht vor, ein Immunstatus war unauffällig, der HIV-Test negativ. Auffallend lediglich eine IgM- und grenzwertige IgG- Verminderung im Plasma laborchemisch zu detektieren. Eine weiterführende Abklärung unter Hinblick auf einen zugrunde liegenden Immundefekt ist noch nicht erfolgt.

Zusammenfassung

Die viszerale Leishmaniose ist eine in Deutschland seltene Protozoenerkrankung, die meisten Fälle werden dabei aus dem Mittelmeerraum importiert. Dennoch stellt sie eine erwähnenswerte Differentialdiagnose bei Vorliegen von Fieber, Splenomegalie und Panzytopenie dar. Die Ursache des lymphonodalen Rezidives unseres Patienten ist noch unklar.

AmpliSeq screening of genes encoding the C-type lectin receptors and their signaling components reveals a common variant in MASP1 associated with pulmonary tuberculosis in an Indian population

T. E. Klassert¹, H. Slevogt¹, S. Goyal², M. Stock¹, D. Driesch³, A. Hussain⁴, L. C. Berrocal-Almanza¹, R. Myakala⁵, G. Sumanlatha⁵, V. Valluri⁵, N. Ahmed⁴, R. R. Schumann², C. Flores^{6,7,8}

¹Universitätsklinikum Jena, ZIK Septomics, Jena, Deutschland, ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Berlin, Deutschland, ³BioControl Jena, Jena, Deutschland, ⁴Department of Biotechnology and Bioinformatics, University of Hyderabad, Hyderabad, Indien, ⁵Mahavir Hospital & Research Center, Hyderabad, Indien, ⁶CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spanien, ⁷Research Unit, Hospital Universitario N.S. de Candelaria, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spanien, ⁸Instituto Tecnológico y de Energías Renovables (ITER), Genomics Division, Santa Cruz de Tenerife, Spanien

Tuberculosis (TB) is a multifactorial disease governed by bacterial, host and environmental factors. On the host side, growing evidence shows the crucial role that genetic variants play in the susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection. Such polymorphisms have been described in genes encoding for different cytokines and pattern recognition receptors (PRR), including numerous Toll-like receptors (TLRs). In recent years, several members of the C-type lectin receptors (CTLRs) have been identified as key PRRs in TB pathogenesis. Nevertheless, studies to date have only addressed particular genetic polymorphisms in these receptors or their related pathways in relation with TB. In the present study, we screened the main CTLR gene clusters as well as CTLR pathway-related genes for genetic variation associated with pulmonary tuberculosis (PTB).

This case-control study comprised 144 newly diagnosed pulmonary TB patients and 181 healthy controls recruited at Bhagwan Mahavir Medical Research Center (BMMRC), Hyderabad, India. A two-stage study was employed in which an explorative AmpliSeq based screening was followed by a validation phase using iPLEX MassARRAY.

Our results revealed one SNP (rs3774275) in MASP1 significantly associated with PTB in our population (joint analysis $p = 0.0028$). Furthermore, serum levels of mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease 1 (MASP1) were significantly elevated in TB patients when compared to healthy controls. Moreover, in the present study we could prove an interrelation between recombinant human MASP1 (rhMASP1) levels and the lectin pathway complement activity *in vitro*. In conclusion, our results demonstrate a significant association of MASP1 polymorphism rs3774275 and MASP1 serum levels with the development of pulmonary TB.

The present work contributes to our understanding of host-Mtb interaction and reinforces the critical significance of mannose binding-lectin and the lectin-complement pathway in Mtb pathogenesis. Moreover, it proposes a MASP1 polymorphism as a potential genetic marker for TB resistance.

Zweite Version der interdisziplinären AWMF Leitlinie (S2k) zur Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts

S. Farmand¹, U. Baumann², H. von Bernuth³, M. Borte⁴, S. Borte⁴, K. Boztug⁵, E. Förster-Waldl⁶, K. Franke⁷, P. Habermehl⁸, F. Hauck⁹, P. Kapaun¹⁰, G. Klock¹¹, J. Liese¹², R. Marks¹³, R. Müller¹⁴, T. Niehues¹⁵, U. Sack¹⁶, I. Schulze¹⁷, V. Schuster¹⁸, K. Schwarz¹⁹, H. Renz²⁰, K. Warnatz²¹, T. Welte²², T. Witte²³, S. Ehl²⁴

¹Astrid Lindgren's Childrens Hospital, Karolinska Hospital Stockholm, Huddinge, Schweden,

²Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland,

³Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland,

⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und ImmunDefektCentrum, Leipzig, Deutschland,

⁵Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, St. Anna Kinderspital und Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität, Wien, Österreich,

⁶Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität, Wien, Österreich,

⁷St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Siegen, Deutschland,

⁸Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim, Deutschland,

⁹Immundefektambulanz und Immundiagnostisches Labor, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland,

¹⁰Kinderarztpraxis, Hamburg, Deutschland,

¹¹Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Kaiserslautern, Deutschland,

¹²Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Würzburg, Deutschland,

¹³Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Freiburg, Deutschland,

¹⁴Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Dresden, Deutschland,

¹⁵Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum, Krefeld, Deutschland,

¹⁶Institut für Klinische Immunologie, Medizinische Fakultät der Universität, Leipzig, Deutschland,

¹⁷KiJuMed-Praxis, Bern, Schweiz,

¹⁸Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Deutschland,

¹⁹Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm, Deutschland,

²⁰Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Marburg, Deutschland,

²¹Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Freiburg, Deutschland,

²²Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland,

²³Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland,

²⁴Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Sektion für Pädiatrische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Primäre Immundefekte (PID) werden oft mit signifikanter Verzögerung diagnostiziert. Um die Diagnoserate zu erhöhen, wurde im Jahr 2011 eine interdisziplinäre, deutschsprachige Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten herausgegeben. Wir stellen hier die 2. Ausgabe der Leitlinie von 2017 vor.

Methodik: Die Leitlinie wurde entsprechend der Vorgaben der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) unter Mitarbeit von Vertretern aus 18 verschiedenen Fachgesellschaften, Vereinen und Verbänden überarbeitet. Alle relevanten Schlüsselfragen wurden einer systematischen Literaturrecherche unterzogen und das Manuskript nachfolgend aktualisiert. 14 Kernempfehlungen wurden in einem strukturierten Konsensusverfahren mit unabhängiger Moderation abgestimmt.

Ergebnis: In der zweiten Version der Leitlinie wurden zwei neue Kapitel eingeführt: Ein Kapitel bezüglich der Bedeutung von genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten und ein Kapitel, das Ausblick auf das

Neugeborenen-Screening für schwere T- und B-Zell-Defekte gibt. Diese Themen wurden auch in die revidierten Warnzeichen aufgenommen. Die zunehmende Erkenntnis, dass Immundysregulation ein Erstsymptom von PID sein kann, wurde mittels einer neuen Kernempfehlung betont, die auf das Akronym **GARFIELD** (**G**ranulome, **A**utoimmunität, **r**ezidivierendes **F**ieber, **u**ngewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, **c**hronische **D**armentzündung) hinweist. Ein Abschnitt zu neurologischen Manifestationen von PID wurde eingefügt. Mehrere bestehende Kernempfehlungen wurden unter der Betonung von Handlungsempfehlungen umformuliert.

Zusammenfassung: Die zweite Version dieser Leitlinie zeigt die typischen Manifestationen und Warnzeichen von primären Immundefekten. Sie definiert immunologische Notfälle und gibt Handlungsempfehlung für die Diagnostik von primären Immundefekten, inklusive genetischer Untersuchungen.

***Stenotrophomonas maltophilia* Blutstrominfektionen in Stammzell-transplantierten Patienten: Molekulare Erregerepidemiologie**

S. Kampmeier¹, C. Reicherts², E. A. Idelevich³, M. Stelljes², A. Mellmann¹

¹Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ²Medizinische Klinik A/ Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ³Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund

Stenotrophomonas maltophilia ist ein im Krankenhaus ubiquitär vorkommender Feucht- und Umgebungskeim, der in immunkompetenten Personen geringe Virulenz besitzt. Immunsupprimierte Personen hingegen können schwere Infektionen wie Endokarditiden, Meningitiden, Weichgewebs- und Blutstrominfektionen mit diesem intrinsisch multiresistenten Erreger erleiden. Besonders betroffen sind in diesem Zusammenhang Patienten mit schweren Immundefekten wie z.B. nach allogener Stammzelltransplantation (SZT).

Patienten/Methoden

Zwischen Januar und Juli 2016 wurden auf der Knochenmarktransplantationsstation des Universitätsklinikums Münster bei fünf Patienten eine *S. maltophilia* Blutstrominfektion diagnostiziert. Die Resistenztestung erfolgte mittels Gradienten-Diffusion *in vitro*. Gleichzeitig wurden *S. maltophilia* Infektionen und Kolonisationen in nicht-SZT, anderweitig immunsupprimierten, Patienten identifiziert und der genetische Hintergrund aller *S. maltophilia* Isolate mittels Ganzgenomsequenzierung verglichen.

Ergebnisse

Drei der fünf von einer *S. maltophilia* Blutstrominfektion betroffenen SZT Patienten verstarben innerhalb der ersten zehn Tage. Zuvor waren Therapien mit unterschiedlichen Antibiotika(-Kombinationen) wie Ciprofloxacin oder Tigecyclin in Kombination mit Colistin erfolgt. Die weiteren zwei Patienten wurden mit einer Antibiotikakombination bestehend aus Hochdosis-Tigecyclin und Moxifloxacin behandelt, auf welche die jeweiligen *S. maltophilia* Isolate eine *in vitro* Sensibilität zeigten.

Zusätzlich wurden 13 weitere *S. maltophilia* aus klinischen Materialien immunsupprimierter, nicht-SZT Patienten isoliert. Die Ganzgenomanalyse und der Vergleich aller 18 Isolate basierend auf 1876 Genen ergab eine hohe Diversität aller Genotypen zueinander.

Schlussfolgerung

Die hohe Mortalität nach einer *S. maltophilia* Infektion in SZT Patienten scheint nicht mit Erreger-assoziierten genetischen Unterschieden erklärbar, sondern ist wahrscheinlich auf wirtsspezifische Faktoren zurückzuführen. Hinweise für ein nosokomiales Ausbruchsgeschehen ergaben sich anhand der Ganzgenomanalysen nicht.

Recipient HLA-E*01:03 allele carrier status and NKG2C allele deletion as risk markers of CMV infection after renal transplantation

H. Rohn¹, F. da Silva Nardi², R. Tomoya Michita², S. Dolff¹, A. Gäckler³, F. M. Heinemann², B. Wilde³, M. Trilling⁴, P. A. Horn², A. Kribben³, O. Witzke¹, V. Rebmann²

¹Department of Infectious Diseases, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ²Institute for Transfusion Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ³Department of Nephrology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ⁴Institute of Virology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Objective: CMV infection (CMVi) causes severe complications in transplant recipients. The non-classical HLA-E molecule has the ability to bind and present CMV derived peptide sequences. HLA-E / CMV peptide complex acts as a ligand for the activating NKG2C receptor expressed on NK cells. In this context it is of note that (i) allelic variants of HLA-E display substantial differences in peptide binding affinity and that (ii) allele deletion of the activating NKG2C receptor occurs in about 20% of the population, potentially impairing HLA-E specific NK cell responses towards CMV. Thus, the question emerged whether HLA-E and NKG2C polymorphisms play a role in occurrence of CMVi after renal transplantation (Tx) and may be useful as genetic biomarker helping to identify patients at CMVi risk.

Methods: 192 living-donor renal transplant pairs were typed for HLA-E and NKG2C deletion using PCR method. Clinical data and occurrence of CMVi within 1st year after Tx were associated with typing results.

Results: 20 Tx recipients had CMVi during the 1st year independent of the CMV risk status. With regard to recipient HLA-E polymorphism we found a significantly increased incidence of CMVi among HLA-E*01:03 allele positive (homozygous or heterozygous) compared to HLA-E*01:03 negative recipients ($p=0.0086$; $OR=9.66$ [95% CI: 1.62-102.6]). Similar results were obtained for the CMV high risk patient group ($n=14$; $p=0.036$; $OR=8.412$ [95% CI: 1.29-96.8]). With respect to NKG2C allele deletion, a tentative association with CMVi in recipients was found ($p=0.065$; $OR=2.2$ [95% CI 0.93-5.4]). Multivariate-Cox analysis including CMV high risk status, ATG-induction therapy, recipient HLA-E*01:03 and NKG2C deletion carrier status, revealed HLA-E*01:03 carrier status to be an independent prognostic risk factor along with known risk factors CMV and ATG-induction therapy. No association was observed between donor HLA-E or NKG2C polymorphism and CMVi.

Conclusions: HLA-E*01:03 typing in renal transplant recipients may be a useful genetic biomarker to identify recipients at risk for CMV infection.

Brucellose mit Brucellen-assoziiierter Myokarditis als Laborinfektion

S. Wendt^{1, 2}, N. Lippmann^{1, 2}, J. Fahnert³, A. C. Rodloff^{1, 2}, C. Lübbert^{1, 4}

¹Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ³Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ⁴Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Department für Innere Medizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Aufgrund unvollständiger klinischer Angaben bezüglich einer an Brucellose erkrankten Patientin waren Mitarbeiter eines Labors *Brucella melitensis*-exponiert. Zwei Monate nach dem Ereignis entwickelte ein 27-jähriger Labormitarbeiter u. a. undulierendes Fieber mit starkem Krankheitsgefühl. Die durch Eigenentnahme gewonnene Blutprobe zeigte am nächsten Tag einen hochpositiven Brucellen-Antikörper-Titer. Aus den Blutkulturen konnte *Brucella melitensis* angezüchtet werden. Drei Tage nach Antibiose stellte sich der Patient in der Notaufnahme mit Kaltschweißigkeit und dumpfen retrosternalen "Reibeschmerzen" vor. Im kontrastmittelverstärkten Kardio-MRT kam eine Myokarditis zur Darstellung. Daraufhin erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation, wo die Antibiose zunächst parenteralisiert und um eine 10-tägige Therapie mit Gentamicin ergänzt wurde. Die Gesamtdauer der Antibiotikatherapie wurde auf 12 Wochen festgelegt. 8 Tage nach stationärer Aufnahme konnte der Patient in stabilem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Rückbildung des kardialen Ödems dauerte 3 Monate. Die Erkrankung wurde nach einem Gutachten berufsgenossenschaftlich anerkannt; der Patient hat sich vollständig erholt und kein Rezidiv erlitten.

Laborinfektionen mit Brucellen werden in der Literatur regelmäßig beschrieben und sind bei Mikrobiologen aufgrund leichter Übertragbarkeit gefürchtet. Eine Rarität ist die Entwicklung einer Myokarditis (hier ohne Nachweis einer begleitenden Endokarditis). Da es keine evidenz-basierten Behandlungsempfehlungen gibt, entschieden wir uns für eine Therapie analog zur Brucellen-Endokarditis. Der gute Verlauf und die vollständige Genesung des Patienten ohne Rezidiventwicklung könnte ein Hinweis für die Adäquatheit der gewählten Therapie sein. Fehlende oder unvollständige Patientenangaben beim Einsenden von Probenmaterialien erschweren nicht nur die diagnostischen Möglichkeiten des Labors, sondern sind u. U. auch fahrlässig, wenn sie das Personal gefährden. Der Umgang mit Brucellen-Kulturen erfordert aufgrund der hohen Infektiosität erweiterte Sicherheitsvorkehrungen. Weitere Studien und Fallbeobachtungen zur Therapie der Brucellen-assoziierten Myokarditis sind notwendig.

Fieber, Leberwerterhöhung und Dyspnoe nach intravesikaler Bacillus Calmette-Guerin (BCG) - Instillation

J. Trauth, T. Discher, F. C. Roller, S. Herold

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, Gießen, Deutschland

Fallbeschreibung:

Ein 78jähriger Mann mit Blasenkarzinom stellte sich wegen mehrwöchigem rezidivierendem Fieber in unserer Infektiologischen Abteilung vor.

Wenige Wochen zuvor war der Patient in einer anderen Klinik zur Therapie des Blasenkarzinoms mit bislang vier Zyklen BCG-Instillation behandelt worden, wobei es bei der letzten Instillation zu einer blutenden Harnröhrenverletzung gekommen war. Leichtes Fieber sei nach jeder Instillation aufgetreten, aber nach der letzten Behandlung habe das Fieber persistiert. Klinisch und im CT Stamm fand sich initial kein eindeutiger Infektfocus. Laborchemisch bestand außer deutlicher CRP- und Transaminasen-Erhöhung kein wegweisender Befund. Dennoch wurde eine empirische Antibiotikatherapie begonnen und bei fehlendem Ansprechen eskaliert. Blut-, Urin- und Sputumkulturen jeweils inkl. Mykobakterienkulturen blieben steril, auch serologische Erregernachweise blieben negativ. Auffallend war ein progredienter Anstieg der Transaminasen und des sIL2R sowie neue Dyspnoe. In einer zweiten Thorax-CT stellten sich neue miliare Herde dar. Der Quantiferon-Test war negativ, der THT fiel jedoch hochpositiv aus.

In Zusammenschau aller Befund diagnostizierten wir eine systemische BCGitis mit Hepatitis und miliarer Streuung. Von einer Leberpunktion zur histologischen bzw. mikrobiellen Diagnosesicherung wurde wegen der Einnahme von Antikoagulanzen und nach Risiko-Nutzen-Abwägung verzichtet.

Der Induktionstherapie mit INH, RFA und EMB für 2 Monate folgte eine Erhaltungstherapie mit INH+RFA für 4 Monate. Die ausgeprägte Allgemeinsymptomatik erforderte eine initiale Prednisolongabe in absteigender Dosierung für 4 Wochen. Unter Therapie zeigten sich innerhalb weniger Tage bereits rückläufige Transaminasen und Entfieberung. Im Intervall soll die weitere urologische Behandlung mittels Intravesikaler Photodynamischer Therapie erfolgen.

Zusammenfassung:

BCGitis ist eine seltene Nebenwirkung nach intravesikaler Installation von BCG zur Therapie des Blasenkarzinoms. Die klinischen Symptome erreichen unterschiedliche Schweregrade und werden sowohl durch aktive Infektion als auch durch Hypersensitivitätsreaktion verursacht. Der direkte Erregernachweis gelingt nicht immer. Das Therapieregime ist seit Jahren unverändert. Mehrere klinische Studien beschäftigen sich aktuell mit alternativen lokalablativen und Immun-Therapien des Blasenkarzinoms.

Latente Tuberkulose bei Kontaktpersonen von Tuberkulose Erkrankten in Köln 2012-2016

H. Franek¹, N. Funke², M. Blettner³, A. Bunte², F. Neuhann^{2,4}

¹IMBEI Mainz, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz, Deutschland, ²Gesundheitsamt Köln, Köln, Deutschland, ³IMBEI Mainz, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Deutschland, ⁴Universität Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat das Ziel ausgegeben die Tuberkuloseepidemie bis 2050 zu beenden. Daher ist es besonders für Niedriginzidenzländer wie Deutschland wichtig, die Aktivierung einer latenten Tuberkulose Infektion (LTBI) zu einer aktiven Tuberkulose (TB) zu verhindern. Um Patienten mit einer LTBI auffindig zu machen, führen die Gesundheitsämter im Umfeld von Tuberkulosepatienten Untersuchungen bei Kontaktpersonen durch. Das Risiko einer Aktivierung der Mykobakterien kann durch die Einnahme von Antibiotika minimiert werden. Diese sogenannte chemopräventive Therapie ist jedoch zeitaufwändig und kann den Betroffenen nur empfohlen werden. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern erfasst das Robert Koch Institut in Deutschland nur Fälle von aktiver TB. Es existieren keine Daten darüber, bei wie vielen Personen eine LTBI vorliegt, wer und welcher Anteil eine Chemopräventionstherapie erhält und diese beendet.

Ziel der Untersuchung war es, die Maßnahmen des Kölner Gesundheitsamtes bei neu diagnostizierten Fällen von LTBI über einen 5 Jahreszeitraum retrospektiv zu analysieren.

Als Grundlage dienen die vom Kölner Gesundheitsamt erfassten Untersuchungen bei Kontaktpersonen von Tuberkuloseerkrankten im Zeitraum vom 01.07.12 bis 31.12.2016. Dabei wird ein Interferon gamma release assay (IGRA) durchgeführt wird. Ein positiver Test bietet die Grundlage zur Diagnose einer LTBI. Aus den Akten der Patienten, mit einem positivem Ergebnis, wurden folgende Merkmale extrahiert:

- Kontaktart zum Indexfall
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Geburtsland
- Diagnose des Indexfalls
- Empfehlung zur Durchführung einer Chemoprävention
- Durchführung einer Chemoprävention
- Aktivierung der LTBI

Lediglich Personen, die älter als 15 Jahre waren wurden in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wurden 3859 Patienten untersucht, für die deskriptive Analyse wurden die Akten von 430 LTBI-Patienten ausgewertet.

Auf Basis bestehender Richtlinien zur Empfehlung für die Durchführung einer Chemoprävention bei Kontaktpersonen ergaben sich folgende Daten:

Ergebnistabelle der Auswertung von 430 Akten von LTBI Fällen am Gesundheitsamt Köln:

	Anzahl	%-Anteil
Anzahl durchgeführter IGRA Test im Zeitraum	3859	100,00
Anzahl positiver IGRA Tests	430	11,14
Verteilung nach Geschlecht		
Männlich	271	63,02
weiblich	159	36,98
Geburtsland		
in Deutschland geboren	120	27,91
im Ausland geboren	238	55,35
keine Angabe	72	16,74
Diagnose des Indexfalls		
mikroskopisch offen	258	60,00
kulturell offen	136	31,63
andere Organe betroffen	11	2,56
keine Angabe	25	5,81
Kontaktart zum Indexfall		
häuslicher Kontakt	205	47,67
Arbeitsplatz	217	50,47
Selbstmelder	2	0,47
keine Angabe	6	1,40
Empfehlung zu einer chemopräventiven		
Empfehlung ausgesprochen	174	40,47
keine Angabe	256	59,53
Chemopräventive Therapie		
durchgeführt	65	15,12
nicht durchgeführt	248	57,67
keine Angabe	117	27,21
Aktivierung der LTBI zu aktiver Tuberkulose		
nein	408	94,88
ja	22	5,12

Ergebnisse aus 430 LTBI-Patientenakten

22 von 430 Personen entwickelten innerhalb des Untersuchungszeitraums eine aktive Tuberkulose. 2 davon erhielten eine chemopräventive Therapie, 5 Personen erhielten keine Therapie und bei 15 Personen gibt es keine Angaben zur Durchführung.

Fazit:

Die Ergebnisse unterstreichen den Bedarf, Dokumentation, Kommunikation und Management von LTBI weiter zu verbessern, insbesondere in Hinblick auf die Empfehlungen der WHO-Strategie.

FV 10

Point prevalence survey to help improve patient care by evaluating the use of anti-infective medication

L. Agha-Mir-Salim¹, M. W. Thomé², M. Höckel³

¹Kassel School of Medicine, University of Southampton, Southampton, Vereinigtes Königreich,

²Institut für Labormedizin, Bereich Klinische Mikrobiologie, Gesundheit Nordhessen Holding AG, Kassel, Deutschland, ³Zentralbereich Apotheke, Gesundheit Nordhessen Holding AG, Kassel, Deutschland

Background: The increasing resistance to anti-infective agents led to the widespread establishment of antibiotic stewardship (ABS) programmes designed to reduce and rationalise the use of anti-infective medication. As a consequence thereof, patient care shall improve due to optimised antibiotic drug therapies (ADTs) characterised by shorter hospital stays and minimised toxicity while also lowering local antibiotic resistance. An ABS programme is being established at the Klinikum Kassel, which entails monitoring and assessing current antibiotic use.

Aims: This service evaluation aims to assess the current practice of ADTs regarding their frequency and appropriateness. Defining a standard of recent ADT prescription behaviour will illuminate areas demanding enhancement as the number of ADTs shall be lowered. It also defines reference values for future assessments.

Methods: A point prevalence survey (PPS) was conducted at three locations of the Gesundheit Nordhessen Holding AG, documenting all patients on internal medicine wards in regard to their diagnoses and any ADTs. In the presence of an ADT, the agent, route of administration, dose and dose interval were recorded for their subsequent evaluation. Consequently, the frequency and suitability of ADTs were measured and analysed by classes of antibiotics and by diagnoses.

Results: Altogether 250 inpatients were surveyed, of which 71 (28.4%) received an ADT. The prevalence of patients receiving an antibiotic therapy ranged from averagely 36.3% at the Klinikum Kassel (maximum care hospital) to 22.8% at the hospitals in Wolfhagen and Hofgeismar (basic and regular care hospitals). Out of 101 total prescriptions, 57.4% were judged as being inappropriate, of which 41% were due to the incorrect choice, 23% due to incorrect use of an agent, and 36% of ADTs were not indicated.

Conclusions: The conduction of a PPS proved to be a very useful tool for reviewing ADTs as part of implementing an ABS programme. The data we collected generally agrees with international findings. It must be assumed that including data of ADTs on intensive care units and as part of perioperative prophylaxes would yield a significantly higher prevalence. Regular repetition of PPSs may identify further requirements for interventions. Individually tailored ADTs will improve patient care and safety significantly, though their impact on reducing worldwide antimicrobial resistance remains doubtful.

10 Jahre Antiinfektiva-Surveillance im Akutkrankenhaus-Bereich: Trends und Perspektiven

W. V. Kern¹, M. Steib-Bauert¹, G. Först^{1, 2}, M. Fellhauer^{2, 3}, K. de With^{4, 5}

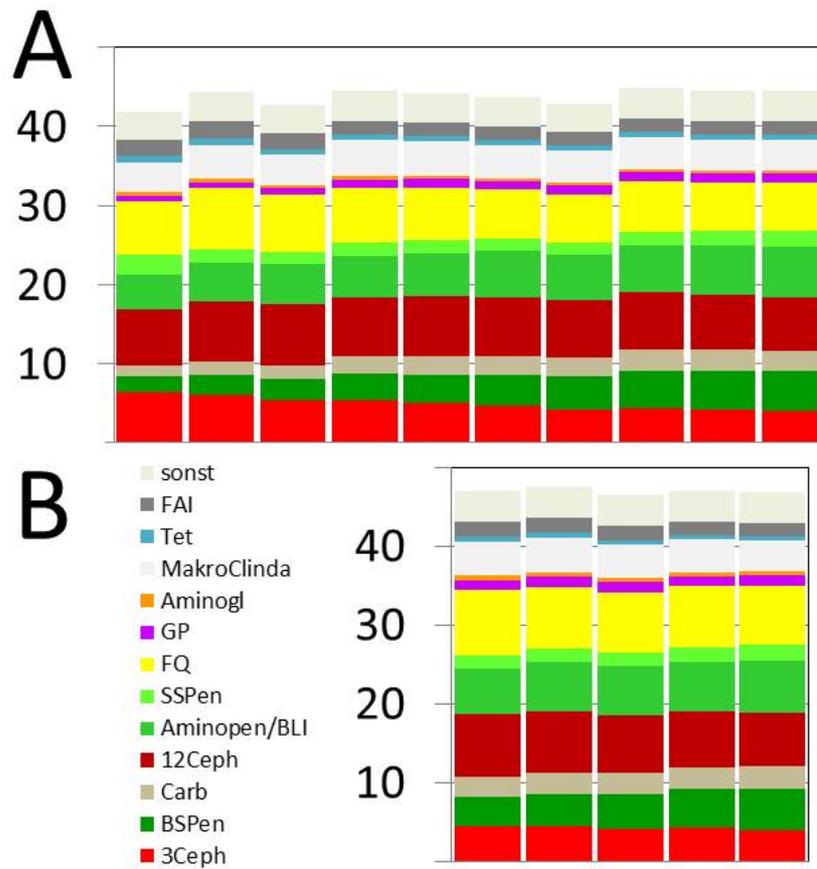
¹Abteilung Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, ²ADKA e.V., Berlin, Deutschland, ³Schwarzwald-Baar-Klinikum, Villingen-Schwenningen, Deutschland, ⁴Klinische Infektiologie, Carl-Gustav-Carus-Universitätsklinikum, Dresden, Deutschland, ⁵DGI e.V., Berlin, Deutschland

Hintergrund: Antibiotikaverbrauchsdaten werden zur Verbesserung rationaler Verordnung im Rahmen von *Antibiotic Stewardship*(ABS)-Programmen in Krankenhäusern benötigt. Idealerweise sollten sie zu einer repräsentativen Stichprobe über längere Zeiträume vorliegen, um ein optimales *benchmarking* zu ermöglichen, Trends zu erkennen und Interventionen im Rahmen kontrollierter Studien beurteilen zu können. In Deutschland gibt es mehrere Surveillance-Systeme. Im nicht-kommerziellen Bereich ist das Programm der so genannten ADKA-if-DGI-Antiinfektiva-Surveillance das umfangreichste und am Längsten etablierte System.

Methoden: Daten aus dem ADKA-if-DGI-System wurden für die letzten 10 Jahre analysiert. Ziel war der Vergleich der Gesamtverbrauchsdichte im Längsschnitt sowie die Beurteilung von Trends bezüglich des Verbrauchs bestimmter Antibiotikaklassen. Für die jeweilige Gesamtklinik (alle Fachabteilungen außer Psychiatrie und Pädiatrie, Intensiv- sowie Normalstationen) ermittelte Verbrauchsdaten (ausgedrückt als „RDD“ [*recommended daily doses*], Version 1/2018) wurden relativ zu den Pflagetagen berechnet. Aufgrund der in den letzten Jahren stark ansteigenden Teilnehmerzahlen (zuletzt [2016/17] n=162 Kliniken mit kompletten Jahresdaten) wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für solche Kliniken durchgeführt, die regelmäßig in den letzten 5 Jahren jeweils komplette Jahresdaten lieferten. Die Darstellung erfolgt deskriptiv.

Ergebnisse: Die mittlere Antibiotikaverbrauchsdichte blieb in den letzten 10 Jahren weitgehend stabil (Abbildung). Der (gewichtete) Mittelwert lag 2016/17 bei 44.5 RDD/100 Pflagetage. Es kam zu einem Anstieg des Betalaktam-Anteils (von 57% zu 60%) und Rückgang des Fluorchinolon-Anteils (von 16% zu 14%) am Gesamtverbrauch. Das Verhältnis zwischen Penicillinen und Cephalosporinen stieg von 40:60 auf 55:45 an. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Subgruppe der Kliniken gesehen, die zwischen 2012 und 2016 kontinuierlich an der Surveillance teilgenommen haben.

Diskussion: Zwar scheint sich der jährliche Gesamtverbrauch von Antibiotika im Krankenhausbereich in Deutschland in den letzten 10 Jahren kaum geändert zu haben. Es lässt sich jedoch ein Trend zu etwas weniger Fluorchinoloneinsatz beobachten, und Penicillinderivate werden wieder deutlich vermehrt eingesetzt. Das ADKA-if-DGI-Surveillance-Programm sollte gemeinsam mit dem so genannten AVS des RKI zu einer repräsentativen nationalen Surveillance weiterentwickelt werden.



Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs (in RDD/100 Pflgetage) in den letzten 10 Jahren. A, alle Akutkliniken 2007/8-2016/17 (ansteigende Teilnehmerzahlen) . B, Jahresauswertungen für 62 Kliniken mit jeweils kompletten Daten zwischen 2012 und 2016.

Auswirkungen einer Proaktiven Antiinfektiva-Verordnungsanalyse mit Rückmeldung auf den Antiinfektivaverbrauch, das Behandlungsergebnis und die Antiinfektivakosten auf einer operativen Intensivstation eines Klinikums der Zentralversorgung

H. Stocker, C. Mehlhorn, K. Arastéh

Vivantes Auguste-Viktoria Klinikum, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Durch zunehmende Resistenzentwicklung droht die Basis der modernen Medizin verloren zu gehen.

Fragestellung: Auswirkungen einer proaktiven Antiinfektiva-Verordnungsanalyse (PAI) auf die Antiinfektivaverbrauchsdichten und -Kosten auf einer operativen Intensivstation.

Methoden: Prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie mit einer Präinterventionsphase (2015) und einer Interventionsphase mit PAI (2016)

Ergebnisse: 2015 und 2016 hatten 52% bzw. 55% der Fälle eine Infektionskrankheit. 18,6% bzw. 16,3% der Fälle wurden invasiv beatmet. 2015 wiesen die Fälle ein im Median (IQR) geringgradig, aber signifikant höheres Effektivgewicht (3,6 (2,3-5,1) vs. 3,4 (1,8-5,1); $p=0,019$) auf. Die Antibiotikaverbrauchsdichte sank um 31% von 117 empfohlenen Tagesdosen/100 Patiententage (RDD/100PT) auf 81 RDD/100PT. Der Verbrauch der Betalaktame sank um 13% auf 53 RDD/100PT. Dagegen fiel der Verbrauch der nicht-Betalaktame um 50% auf 28 RDD/100PT. Der Verbrauch der Penicilline stieg um 13% auf 26 RDD/100PT, der der Betalaktame/nicht-Penicilline sank um 29% auf 27 RDD/100PT. Der Carbapenem- und Cephalosporinverbrauch wurde um 29% auf 14 bzw. um 28% auf 13 RDD/100PT reduziert. Der Verbrauch der Fluorchinolone sank um fast 50% auf 4 RDD/100PT. Der Verbrauch der Schmalspektrumbetalaktame stieg um 34% auf 9 RDD/100PT. Der Verbrauch aller als bevorzugt klassifizierten Antibiotika sank um 4%, der als nicht-bevorzugt klassifizierten um 47%.

Einem Aufwand von 8.048 € stehen Einsparungen von 46.392 € (-40%) gegenüber. 92% der Kostenreduktion wurde von Preiseffekten und Verbrauchsmodifikationen von Linezolid und Tigecyclin getrieben. Unter Simulation von Carbapenem-, Linezolid-, Daptomycin-, Tigecyclin-, Echinokandinpreisen von 50% bzw. 25% der Preise von 2016, würde das Ergebnis der Intervention auf 9.888 € bzw. 5.564€ abschmelzen. Die Krankenhaussterblichkeit und die Raten an *C. difficile*-Infektionen waren nicht signifikant unterschiedlich.

Diskussion: Die Ergebnisse spiegeln weitgehend die Ziele der Intervention wieder, was darauf schließen lässt, dass das Ergebnis auf die Intervention zurückzuführen ist. Eine Gefährdung der Patienten war nicht zu erkennen. Die Einsparungen werden durch kleine Reduktionen der Verbrauchsdichten von sehr wenigen Antiinfektiva verursacht. Aus betriebswirtschaftlicher Perspektive ist eine Kosteneffizienz bei fallenden Preisen nicht nachzuweisen. Die Finanzierung von AMS-Programmen muss deshalb anders organisiert werden.

Zur Bedeutung Vancomycin-sensibler Enterokokken im Blutstrom: Ergebnisse einer retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie an einer deutschen Universitätsklinik

H. Frickmann^{1,2}, K. Köller², I. Veil², M. Weise², A. Ludyga³, N. G. Schwarz⁴, P. Warnke², A. Podbielski²

¹Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Hamburg, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland, ³ALTRAN GmbH, München, Deutschland, ⁴Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Literaturlage zur ätiologischen Relevanz von Vancomycin-sensiblen Enterokokken im Blutstrom ist spärlich. Die hier vorgestellte Studie untersucht die klinische Bedeutung von Vancomycin-empfindlichen Enterokokken bei bakteriämischen Patienten und vergleicht sie mit den klinischen Verläufen bei Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* im gleichen Beobachtungszeitraum.

Methoden: Während eines 5-jährigen Studienintervalls wurden Patienten mit Enterokokken-Bakteriämie mit Patienten mit *E. coli*- oder *S. aureus*-assoziiierter Bakteriämie hinsichtlich ihrer klinischen Verläufe verglichen. Outcome-Parameter waren Katecholaminbedarf, Notwendigkeit invasiver Beatmung und Tod. Zur Vermeidung der Erfassung von „copy strains“ wurde jeder Patient nur einmal pro Krankenhausaufenthalt berücksichtigt, unabhängig von der Anzahl der positiven Blutkulturen.

Ergebnisse: Während des Untersuchungszeitraums über 5 Jahre konnten Daten von 267 Patienten mit Enterokokken-Bakteriämie und von 661 Patienten mit Bakteriämie durch *E. coli* oder *S. aureus* erfasst und ausgewertet werden. Trotz einer vergleichbaren Sterblichkeit in beiden Kollektiven benötigten Patienten mit Enterokokken im Blutstrom häufiger Katecholamine und invasive Beatmung, was auf ein schweres systemisches Krankheitsbild hinweist. Ferner waren Enterokokken häufiger mit einer Mischflora im Blutstrom assoziiert, vereinbar mit Durchwanderungsereignissen. Tödliche Verläufe waren bei Nachweis von *E. coli* und *S. aureus* im Blutstrom mit Schocksymptomen vergesellschaftet, während diese Assoziation für tödlich verlaufende Enterokokkenbakteriämien dagegen nicht bestätigt werden konnte.

Diskussion: Obwohl die Enterokokken-Bakteriämie mit einer vergleichbaren Sterblichkeit assoziiert ist wie eine Bakteriämie mit *E. coli* oder *S. aureus*, weisen die klinischen Verläufe auf ein insgesamt geringeres pathogenes Potential von Enterokokken in der Blutstrombahn hin. Die Resultate legen nahe, dass Enterokokken im Blutstrom eher als ein Epiphänomen des bevorstehenden Todes beim insgesamt schwerer kranken Patienten zu interpretieren sind und weniger als die tatsächliche Todesursache.

Transient suppression of pro-inflammatory T-cell subsets during experimental endotoxemia

A. Brinkhoff¹, A. Sieberichs¹, S. Dolff², J. Korth¹, M. Schedlowski³, A. Kribben¹, B. Wilde¹, O. Witzke²

¹Department of Nephrology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ²Department of Infectious Diseases, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ³Institute for Medical Psychology and Behavioral Immunobiology, University Hospital Essen, University Essen, Essen, Deutschland

Objective: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. There is growing evidence that the initial phase of a systemic inflammation/ sepsis has pro- and anti-inflammatory properties, potentially leading to a sustained immunosuppression accompanied by risk of fatal secondary infections.

Effector T-cells exert pro-inflammatory function and are restrained by regulatory T-cells (TregsIL-10⁺) which modulate pro-inflammatory effector responses. Sustained immunosuppression during systemic inflammation/sepsis might be caused by inadequate Treg activity or dysfunctional effector T-cells. It was the aim of the study to investigate effector and regulatory T-cell responses in an experimental human endotoxemia model.

Design: Randomized, single-blinded, placebo-controlled, crossover study.

Settings: Medical study unit at the University Hospital Essen. Subjects: 20 healthy male volunteers.

Interventions: Intravenous injection of either Lipopolysaccharide (0.8ng/kg body weight) or placebo (saline 0.9%).

Measurements and Main Results: Quantification of CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺T-cells and intracellular cytokine profiles were done by flow cytometry at baseline and at multiple time points after LPS/placebo injection. Complete blood cell counts were obtained with an automated hematology analyzer and cytokines were quantified by ELISA. Circulating leukocytes were significantly increased 3 hours after LPS injection ($p < .001$) while CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺T-cells decreased ($p < .001$). Intracellular pro-inflammatory T-cell cytokine fraction from T-helper cells (Th) significantly decreased transient after LPS injection (IFN γ , IL-2 and IL-17A; $p < .001$). The frequency of TregsIL-10⁺ was unchanged ($p = .21$). However, the systemic IL-10 level increased significantly after LPS administration ($p < .001$).

Conclusion: Effector T-cells fail to produce pro-inflammatory cytokines during endotoxemia whereas the Treg fraction is not affected. Dysfunction of effector T-cells may lead to severe immunodeficiency and susceptibility to secondary infections commonly observed during sepsis/SIRS.

Entwicklung eines nicht blockierenden anti-Adrenomedulin Antikörpers zur Behandlung der endothelialen Dysfunktion bei Septischem Schock

J. Struck¹, C. Geven², A. Bergmann¹, P. Pickkers²

¹sphingotec GmbH, Hennigsdorf, Deutschland, ²Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande

Hintergrund:

Die Störung der vaskulären Integrität ist ein zentrales Merkmal des septischen Schocks und eine Ursache für die Organdysfunktion und hohe Mortalitätsrate. Adrenomedullin (ADM) reguliert die Permeabilität des Endothels und ist daher ein interessantes Zielmolekül für die Entwicklung neuer Ansätze zur Behandlung des septischen Schocks.

Methoden:

Es wurde ein anti-ADM Antikörper entwickelt, zunächst als Maus monoklonaler, anschließend als humanisierte Variante (HAM8101, Adrecizumab), dessen Wirkungs- und Sicherheitsprofil in verschiedenen Tiermodellen untersucht wurde. Sicherheit und Verträglichkeit von Adrecizumab wurde an gesunden Probanden (Phase Ia) sowie unter Endotoxin-Gabe (Phase Ib) untersucht. Eine Phase II Studie in Patienten mit septischem Schock ist begonnen worden.

Ergebnisse:

Anti-ADM Antikörper führten im Maus CLP Modell zu einer verbesserten Überlebensrate, sofern diese gegen den N-Terminus von ADM gerichtet waren und dabei die Bindung von ADM an den Rezeptor und die nachfolgende Signaltransduktion nicht blockierten. In einem voll unterstützten Maus CLP Modell reduzierte der Antikörper die CLP-induzierte Extravasation und sowie Organdysfunktionen. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit dem humanisierten Antikörper erzielt. Dabei wurden verschiedene Klein- und Großtiermodelle untersucht. Der im Überschuss gegenüber endogenem ADM i.v. applizierte Antikörper führt zu einer kompartimentspezifischen Erhöhung der ADM Aktivität in der Blutzirkulation, wodurch die gestörte endotheliale Barrierefunktion wiederhergestellt wird. Sicherheitsuntersuchungen in verschiedenen gesunden Tieren zeigten keinerlei Nebenwirkungen des Antikörpers, auch wenn dieser mehr als 100-fach höher dosiert wurde als therapeutisch intendiert. Weiterhin wurden Sicherheit und Verträglichkeit des Antikörpers an gesunden Probanden (Phase Ia) sowie unter Endotoxin-Gabe (Phase Ib) dargelegt. Die Phase Ib Studie lieferte darüber hinaus erste Ergebnisse zur Wirksamkeit im Menschen (signifikante Reduktion der Endotoxin-induzierten Krankheitssymptome). Kürzlich ist eine Phase II Studie in mehreren europäischen Ländern begonnen worden (AdrenOSS-2, NCT03085758). Eingeschlossen werden hierbei Patienten mit frühem septischen Schock und erhöhtem Plasma ADM.

Zusammenfassung:

Die Entwicklung eines nicht blockierenden anti-ADM Antikörpers stellt einen neuen, vielversprechenden Weg zur Behandlung der endothelialen Dysfunktion im septischen Schock dar.

Reiseanamnese New York - Babesieninfektion mit schwerem Verlauf

G. Stocker¹, S. Scholl¹, M. Baier², S. Hage³, M. Pletz³, J. Frosinski³

¹Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ³Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Eine 19-jährige Patientin ohne Vorerkrankungen wurde 6 Wochen nach einem mehrmonatigen Aufenthalt im Bundesstaat New York in den USA über die Notaufnahme vorgestellt. Schon während ihrer Reise traten rezidivierend Fieberschübe bis $>40^{\circ}\text{C}$ auf, welche unter antibiotischer Therapie mit Azithromycin nicht sistierten.

Am Aufnahmetag war die Patientin synkopiert. Es lag eine Troponinerhöhung vor, so dass sie zunächst mit dem Verdacht auf eine Myokarditis kardiologisch aufgenommen wurde. Im Verlauf entwickelte sich jedoch eine ausgeprägte Hämolyse mit einem Tiefsthämatokrit von 12%.

Im CT des Thorax und Abdomens zeigten sich axillär und inguinal leicht vergrößerte Lymphknoten. Die Milzgröße war normal, es lag jedoch eine Hepatomegalie vor. Um eine hämatologische Grunderkrankung auszuschließen erfolgte eine Beckenkammpunktion und ein peripherer Blutausstrich. Im Blutausstrich zeigten sich intrazelluläre Parasiten, eine vorher durchgeführte Malaria-PCR war negativ ausgefallen. Mittels PCR konnte *Babesia microti* nachgewiesen werden.

Ein Zeckenbiss war der Patientin nicht erinnerlich, sie sei allerdings viel im Wald unterwegs gewesen. Es wurde eine Therapie mit Clindamycin und Chinin initiiert, hierrunter war ein gutes Ansprechen zu verzeichnen.

Der schwere Verlauf ließ an einen Immundefekt denken, nach Abklingen der akuten Erkrankung war in der Verlaufssonografie eine Hyposplenie mit einem Durchmesser von 5,6cm sichtbar. Eine Hepatomegalie war nicht mehr vorhanden, die Patientin erholte sich vollständig.

Dieser Fallbericht lehrt, dass eine Malaria-PCR die Mikroskopie nicht ersetzen kann, da Babesien nicht erfasst werden und dass eine normale Milzgröße in der Akutsituation durch temporäre Schwellung eine funktionelle Asplenie maskieren kann.

Report on the first case of post-malarial acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis successfully treated with ruxolitinib

A. Fuchs^{1,2}, H.-M. Orth^{1,2}, U. Germing³, M. Kondakci³, M. Holtfreter¹, B. E.-O. Jensen¹, D. Häussinger^{1,2}

¹Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland, ²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Heinrich Heine Universität, Asella, Äthiopien, ³Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Background: Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare but potentially life-threatening complication of various diseases. Cases of HLH secondary to malaria have been reported. HLH is characterized by excessive inflammation and tissue destruction caused by a lack of physiological downregulation of activated macrophages and lymphocytes. Induction of transcription via the JAK/STAT signaling chain plays a major role in its pathogenesis. Animal models showed promising results for treatment of HLH with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib and there is an ongoing phase 1 study. In this report, to our knowledge, we describe the first case of patient with HLH secondary to falciparum malaria treated with ruxolitinib.

Case presentation: A 33-year-old male Caucasian patient, previously healthy, was diagnosed with and treated for falciparum malaria during a long-term foreign assignment in Edo-province/Nigeria. Although parasitemia subsided after completing a course of artemether/lumefantrine, the patient continued to deteriorate. Upon repatriation to Germany the patient presented with fever, tricytopenia, splenomegaly, extremely high ferritin (>99999.9µg/l), decreased fibrinogen levels and a developing multi organ failure. Rapid testing for malaria confirmed the diagnosis of malaria but blood smear and PCR showed no evidence for persisting parasitic infection. Since HLH was clinically suspected a bone marrow biopsy was done and revealed hemophagocytosis. Differential diagnostic tests did not show any evidence for other causes of acquired HLH.

Course and treatment: Due to deteriorating organ function with hypotension and signs of spontaneous bleeding the patient was admitted to ICU and received supportive care including transfusion of platelets, FFPs and fibrinogen concentrate. Targeted treatment of HLH was started with dexamethasone (10mg/m² qd), etoposide (150mg/m² twice weekly) and ruxolitinib (5mg bid). A rapid clinical improvement was seen after 24 hours, LDH levels as well as renal and liver function normalized and ferritin levels decreased significantly. Recovery of the pancytopenia was delayed due to the myelosuppressive effects of etoposide and ruxolitinib, but has almost normalized within two weeks upon initiation of treatment.

Conclusion: Early diagnosis and targeted treatment are crucial for survival of critically ill patients with HLH. Ruxolitinib treatment may be a new, promising and rapid-acting treatment option for severe acquired HLH.

Hidden Hints: Lemierre Syndrome

S. Helbig¹, J. Armann², K. Wilke¹, K. de With¹

¹Zentralbereich Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland, ²Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland

Background: Septic thrombophlebitis of the internal jugular vein in association with neck infection (Lemierre syndrome (LS)) is rare. The most frequent pathogen is *Fusobacterium necrophorum* (*F.necrophorum*). We report a case where positive blood cultures (BC) and pulmonary septic emboli suggested to the diagnosis even without direct evidence of thrombophlebitis. Case: A 19-year old ghanese man presented to the hospital with a 1-week history of sore throat, painful neck swelling and fever. On admission temperature was 38,8°C, blood pressure 130/80mmHg, heart rate 90/min, O₂ Saturation 98% on room air. Oral exam showed an enlarged left tonsil without exsudates and tender left neck swelling. Heart, lung, abdominal and skin exam was normal. Pertinent laboratory values: leucocytes 11,800/μL, C-reactive protein 323mg/l, procalcitonin 75ng/ml, renal and liver function normal. Initial neck computer tomography scan (CT) reported a left parapharyngeal phlegmon. Venous ultrasound (US) revealed a not fully compressible left jugular vein (LJV), contributed to obstructing lymph nodes by the examiner. After BC were obtained, ampicillin/sulbactam 3x3g iv was started on hospital day (HD) 1. BC grew *F.necrophorum* (HD3). The patient improved. Ampicillin/sulbactam was deescalated to penicillin 4x5 million international units iv (HD10). Repeat BC were sterile. A follow up CT of the neck showed regression of the phlegmon. Now recognized right base dullness to percussion with decreased breath sounds prompted a chest CT, revealing multiple lung abscesses and a right pleural empyema. Transesophageal echocardiography didn't show vegetations. A review of the initial CT scan deemed a LJV thrombosis possible (no venous phase performed). Video-assisted thoracoscopy (HD20) revealed an encapsulated pleural empyema due to a perforated lung abscess. Cultures were sterile. Our final diagnosis was LS due to *F.necrophorum* complicated by septic pulmonic emboli and pleural empyema. The patient successfully completed 4 weeks of antibiotic therapy. Discussion: *F.necrophorum* in BC raised awareness of LS. Thrombophlebitis was not initially reported by US and CT scan. A thorax CT showed multiple pulmonary septic emboli. In summary these findings strongly suggest LS despite no directly proven thrombophlebitis. The treatment duration should be at least 4 weeks. Conclusion: Parapharyngeal phlegmon with *F.necrophorum* bacteremia and septic pulmonic emboli suggest LS.

Seronegative alveoläre Echinokokkose bei einem Patienten mit multiplem Myelom

F. Reinhardt¹, T. Karlas¹, M. Bartels², C. Lübbert¹

¹Uniklinik Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Helios Park-Klinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Epikrise:

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung bei multiplem Myelom zeigte sich bei einem 70-jährigen Patienten im CT eine komplexe Leberraumforderung (Größe 13 x 9 x 6 cm). Er befand sich unter einer Erhaltungstherapie mit dem Immunmodulator Lenalidomid nach autologer peripherer Blutstammzelltransplantation.

Diagnosestellung:

Das MRT (Abb. A) zeigte kleinzystische multilokuläre Läsionen im rechten Leberlappen in mehreren Segmenten. Auch kontrastmittelsonographisch konnte keine sichere Differenzierung erfolgen. Bei negativer Echinokokkose- und Amöbenserologie erfolgte eine ultraschallgestützte Biopsie unter Albendazolschutz. Das histomorphologische Bild zeigte zystische Läsionen mit randlich hyalin imponierender Membran, welches insgesamt gut mit einer alveolären Echinokokken-Infektion vereinbar ist (Abb. B). Molekularbiologisch konnte Echinococcus multilocularis-DNA im Biopat nachgewiesen werden.

Therapie:

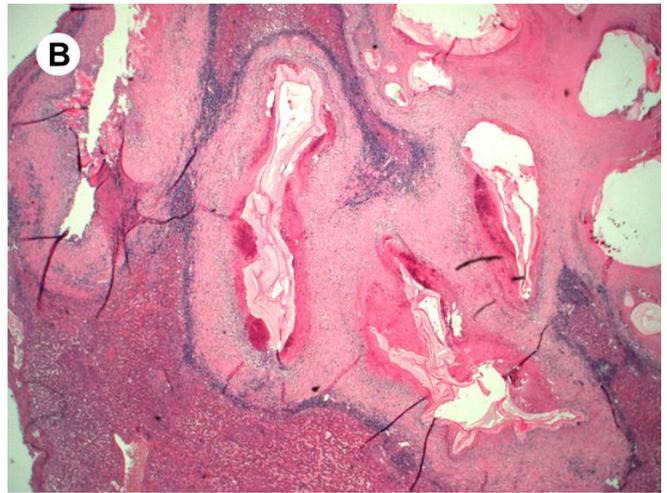
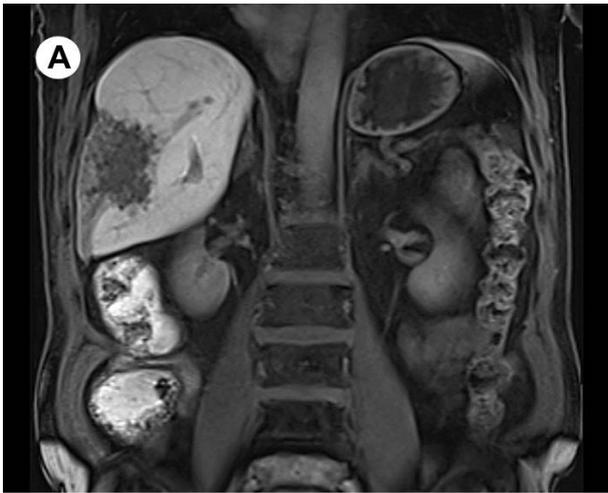
Nach Diagnosestellung wurde die Therapie mit Albendazol (400 mg, 1-0-1) fortgesetzt. Anschließend erfolgte der Ausdehnung des Befundes entsprechend eine erweiterte Hemihepatektomie rechts unter Mitnahme der Hepatikusgabel mit simultaner Cholezystektomie bei entsprechendem Sicherheitsabstand (Abb. C-D).

Diskussion:

An diesem Fall zeigen sich die diagnostischen Herausforderungen der alveolären Echinokokkose, die eine heterogene Bildmorphologie aufweist. Bereits 4 Jahre vor Diagnosestellung wurde im CT eine Leberläsion von ca. 3 cm Größe beschrieben, welche seinerzeit als Hämangiom interpretiert wurde. Besonders bei Immunsupprimierten (14%) aber auch bei Immunkompetenten (1%) können die gängigen Antikörpersuchtests falsch negativ ausfallen.

Folgerungen:

Aufgrund des häufig nicht typischen Erscheinungsbildes und der möglicherweise fehlenden spezifischen Antikörper sollte besonders bei Immunsupprimierten auch immer eine Echinokokkose in die differentialdiagnostischen Überlegungen bei unklarer Leberraumforderung einbezogen werden. Zur Diagnosesicherung sollte bei Verdacht eine Ultraschall- oder CT-gestützte Leberbiopsie zur histopathologischen und parasitologischen Materialgewinnung erfolgen. Um das Risiko einer Verschleppung des Erregers zu reduzieren ist eine peripunktionelle/-operative Albendazol-Gabe wichtig. Die kurative Resektion mit anschließender Albendazol-Therapie und mehrjähriger Verlaufskontrolle ist die Behandlung der Wahl.



Echinokokkose

Treatment reality of chronic hepatitis C infection with DAAs in Germany. Analyses from drug prescription data, 2014-2017.

D. Schmidt^{1, 2}, C. Kollan¹, P. Ingiliz³, S. Mauss⁴, V. Bremer¹, R. Zimmermann¹

¹Robert Koch Institute, Berlin, Deutschland, ²Berlin School of Public Health, Charité University Medicine, Berlin, Deutschland, ³Centre for Infectiology, Berlin, Deutschland, ⁴Centre for HIV and Hepatogastroenterology, Duesseldorf, Deutschland

Background

Direct-acting antivirals (DAAs) for hepatitis C virus (HCV) have strongly improved treatment since 2014, making elimination of HCV as claimed by WHO feasible. In Germany, all DAAs were introduced into the market, and access is not limited to advanced disease. However, high costs and a shrinking pool of diagnosed might limit the number of treated.

We aimed to estimate the number of DAA regimens/month from 2014-2017 and the number of persons treated and cured, as well as associated costs.

Methods

DAA drug-prescription data for HCV patients with statutory health-insurance in Germany (~85% of population) were evaluated from 01/2014-09/2017. Standard 28-day prescriptions of 1st/2nd generation-DAAs (DAA-1/DAA-2) were combined according to treatment guidelines to describe the number of monthly prescriptions /regimen. Drug costs were calculated from pharmacy-sales prices. Considering standardized regimen we determined treatment duration of 12 weeks per DAA-course until 2016 for calculation of the number of annually treated patients.

Results

With the approval of DAA-2, total prescriptions/month increased (peak: ~6.600; 03/2015) then subsequently decreased (~4.000; 12/2015 to ~2.600; 07/2016). After approval of additional substances with better efficacy for genotype 3 prescriptions/month re-increased (~3.400; 10/2016) and stabilized end of 2016 (~3.000; 12/2016). In 2017 prescriptions/month continued to decrease (~2.600; 06/2017) and rose again (2.900; 09/2017) with the approval of new pan-genotypic regimens. The number of yearly DAA-treated persons was ~7,000 (2014), ~20,100 (2015), and decreased to ~12.000 (2016). Preliminary data suggest that ~10.000 persons were treated in 2017.

DAA-drug-costs/year summed up to ~664 million € (2014; ~95.000€/person), ~1.3 billion € (2015; ~65.000€/person) and ~820 million € (2016; ~68.000€/person) and are likely to further decrease to ~580.000 (2017, 58.000€/person).

Conclusions

After an initial increase of DAA-prescriptions/month in 2015, numbers declined in 2016, leading to a decrease in total DAA-expenses by ~40%. The cost for one DAA regimen decreased on average by ~50% from 2014-2017, nonetheless being still high. The number of yearly treated persons has declined after 2015. Reasons could be the shrinking pool of diagnosed persons or the persisting high drug costs. To achieve HCV elimination goals further DAA price reductions and increased testing and linkage to care, especially for vulnerable populations, are required.

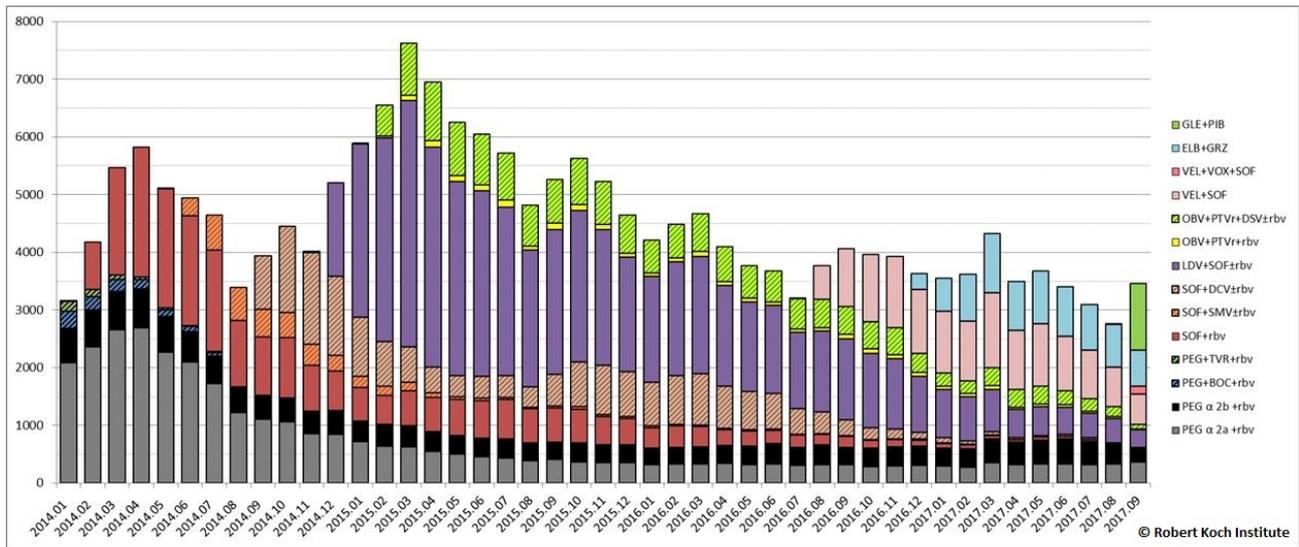


Figure 1. Monthly prescriptions of HCV-regimens (regimen months, 01/2014–09/2017). Pegylated interferon, PEG; ribavirin, rbv; boceprevir, BOC; telaprevir, TVR; sofosbuvir, SOF; simeprevir, SMV; daclatasvir, DCV, ledipasvir, LDV; ombitasvir, OBV; ritonavir-boosted PTV, PTVr; dasabuvir, DSV; velpatasvir, VEL; voxilaprevir, VOX; elbasvir, ELB; grazoprevir, GRZ, glecaprevir, GLE; pibrentasvir PIB.

Monthly prescriptions of HCV-regimens (regimen months, 01/2014–09/2017).

Severe pulmonary haemorrhage syndrome in leptospirosis in a German traveller

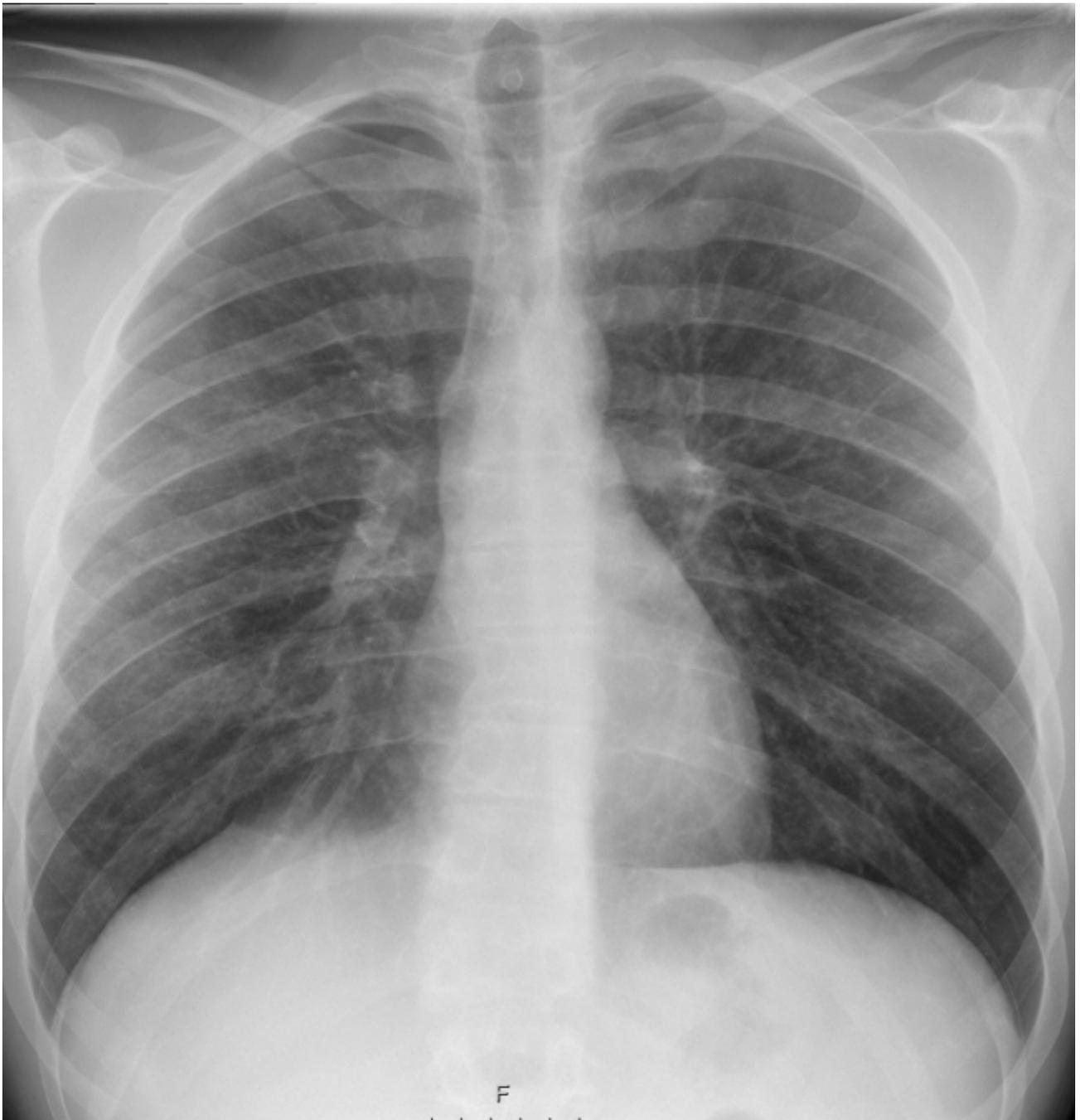
A. Schönfeld, B. E.-O. Jensen, H. M. Orth, A. Fuchs, T. Feldt, D. Häussinger

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Heinrich Heine Universität
Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Leptospirosis is one of the globally leading zoonotic diseases caused by spirochetes of the genus *Leptospira*. Clinical presentation ranges from asymptomatic infection to fulminant, life-threatening disease. Severe cases have traditionally been associated with renal failure and jaundice. However, pulmonary involvement in terms of severe pulmonary haemorrhage syndrome (SPHS) has recently become a more frequently reported facet of leptospirosis and correlates with high mortality rates. To our best knowledge, SPHS has not yet been described in German travellers.

Here, we demonstrate a case of a healthy young man who presented to the emergency room of Duesseldorf University hospital less than 24 hours after returning from Indonesia. He complained of fever, chills, headache, diarrhoea and myalgia lasting for less than two days. At first presentation pathologic vital parameters included heart frequency of 109/min and respiratory rate of 18/min. Laboratory results revealed slight anaemia (12.9g/dl) and thrombocytopenia (149.000/ul), an elevated CrP of 13.1mg/dl, normal leucocytes. Chest x-ray showed no pathologies.

After ruling out malaria, the patient was admitted and treated empirically with moderate volume resuscitation and ciprofloxacin. Further laboratory analysis notably revealed a severe drop in haemoglobin level (6.7 g/dl) and thrombocytes (62.000/ul) without signs of active bleeding or haemolysis. Concurrently, the patient's oxygen saturation level fell constantly, a repeated chest x-ray showed diffuse, patchy infiltrations. Due to travel history in a highly endemic region, fever, myalgia and elevated creatinkinase as well as pulmonary involvement, leptospirosis was suspected and intravenous penicillin (4 x 5 mega daily) was started.



Chest x-ray at first presentation



and 42 hours afterwards

Less than 60 hours after onset of symptoms the patient was intubated and mechanically ventilated. Upon intubation a massive amount of fresh blood emerged via the endotracheal tube. Mechanical ventilation proved highly complicated due to severe ARDS. High dose catecholamines were required to sustain sufficient circulation.

Initial serology for leptospirosis was negative, but PCR of peripheral blood revealed leptospiral DNA. Due to rapid improvement of his respiratory condition, the patient could be extubated after five days. He had fully recovered at a follow up visit one month after presenting to the emergency room.

Leptospirosis should implicitly be taken into account in returning travellers with fever and lung involvement.

Erkennen und Erstversorgung von Patienten mit Erkrankungen durch hochpathogene Erreger

T. Kratz¹, C. Herzog¹, T. Grünewald², P. Fleckenstein³, W. Guggemos⁴, K. Heim⁵, G. Kann³, C. Kleine⁶, N. Küttner⁷, L. Verbeek¹, A. Meerbach¹, M. Sedlmayr⁴, B. Stadtmann⁸, J. Straub¹, M. Thanheiser¹, M. Weber⁸, T. Wolf³

¹Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland, ²Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig, Deutschland,

³Universitätsklinikum Frankfurt a.M., Frankfurt a.M., Deutschland, ⁴Städt. Klinikum München-Schwabing, München, Deutschland, ⁵Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland,

⁶Missionsärztliches Institut, Würzburg, Deutschland, ⁷Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland,

⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Das Erkennen von Patienten mit Erkrankungen durch hochpathogene Erreger („High consequence infectious disease“ - HCID - Patienten) ist herausfordernd. Symptome während der Frühphase von Ebolafieber ähneln denen anderer Infektionskrankheiten, die mit katarrhalischen Symptomen einhergehen. Die frühzeitige Erkennung von HCID-Patienten ist zur Vermeidung von Sekundärfällen als auch zur Verminderung der Zahl der Kontaktpersonen unerlässlich. Es mangelt hierbei an klar definierten Maßnahmen, die das Transmissionsrisiko reduzieren.

Das Robert Koch-Institut hat mit Experten des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz – und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) kritische Örtlichkeiten mit hohem Expositionsrisiko diskutiert. In der Folge wurden Maßnahmen zur Infektionsprävention mit hoher, mittelgradiger, niedriger und unklarer Relevanz benannt. Die Teilnehmerzahl betrug n=16 (5 Ärzte, 5 Pflegepersonal, 6 sonstige), Abstimmungen erfolgten in Delphi-Zyklen mittels eines anonymisierten Systems (TED-System), wobei Konsens als bei $\geq 80\%$ Zustimmung definiert wurde. Kontroverse Fragen wurden in einer zweiten Runde diskutiert und erneut abgestimmt.

Folgende kritische Örtlichkeiten mit hohem Expositionsrisiko wurden, unter der Prämisse, dass sich dort Patienten einschließlich von solchen mit fieberhaften Erkrankungen („influenza-like illness“=ILI) befinden, definiert: (1) Wartebereich mit langer Aufenthaltsdauer, (2) Ersteinschätzung, wenn Befragungen sowie Erhebung von Vitalparametern und Blutentnahmen stattfinden und die Kabinen nur durch Vorhänge abgetrennt sind (3) Konsilbereich (Endoskopie/Gastroskopie/Gynäkologie/HNO) (4) Funktionsbereich (Ultraschall/EKG/Röntgen) mit direktem Kontakt zum Patienten (5) Patientenzimmer im Aufnahmebereich. Als wesentliche Maßnahmen zur Transmissionsprävention wurden in den Abstimmungen u.a. eine frühzeitige Befragung auf Reiseanamnese und grippeartige Symptome durch geschultes Personal sowie Separierung, so dass keine ILI-Patienten in den allgemeinen Wartebereich einer Notaufnahme gelangen, genannt. Limitierung sind Unterschiede in den Kliniken hinsichtlich des baulichen und prozessualen Hygienemanagements. Die Ergebnisse bieten die Möglichkeit, Maßnahmen zur Infektionsprävention gegenüber hochpathogenen Erregern in Kliniken im Rahmen von weiteren Studien zu evaluieren.

Seroprevalence of Zika virus in two different settings – a cross sectional study in Nigeria and Guatemala

P. Mathé¹, D. Egah², E. T. Obishakin³, D. Olsen⁴, E. Asturias⁴, M. Panning¹

¹Institute of Virology, Medical Center, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland, ²Jos University Teaching Hospital, Jos, Nigeria, ³Biotechnology Division, National Veterinary Research Institute, Vom-Jos, Nigeria, ⁴School of Medicine, Pediatrics, University of Colorado, Aurora, Vereinigte Staaten von Amerika

Zika virus (ZIKV) emerged as a threat to individual and public health. Although most infections remain asymptomatic there is now scientific evidence that ZIKV can cause severe neurological disorders like Guillain-Barré syndrome and congenital birth defects. Understanding the epidemiology of ZIKV is crucial to better understand the future development of the ZIKV epidemic.

We aimed to determine ZIKV seroprevalence rates in Nigeria and Guatemala.

In Nigeria, we included patients who presented at Jos University hospital and five other hospitals in the Plateau and Nasawara State from January to December 2016. In total, 468 samples were analysed with the majority being from pregnant women. In Guatemala, a total of 865 samples from a worker's health survey collected in February 2016 were included. These samples were from adult agricultural workers in a semi-rural area with high arbovirus endemicity.

Detection of ZIKV IgM and IgG antibodies was done using a recombinant non-structural protein 1 (NS1)-based ELISA (Euroimmun, Lübeck, Germany). A subset of samples was further analyzed using ZIKV real-time RT-PCR (Altona Diagnostics, Hamburg, Germany).

In Nigeria, the anti-ZIKV positive rates were 7% for IgM and 4% for IgG, respectively. Pregnant women showed anti-ZIKV positive rates of 4% for IgM and 3% for IgG. None of the ZIKV antibody positive samples tested ZIKV RT-PCR positive. Out of 114 tested individuals with fever onset in the last three days before phlebotomy one sample was ZIKV RT-PCR positive. The ZIKV sequence clustered within the West African lineage. An association with male sex was found for anti-ZIKV IgG positivity (prevalence ratio 3,49; 95% confidence interval: 1,48 - 8,25; $p=0,004$). No association with pregnancy, yellow fever vaccination or malaria was found for anti-ZIKV IgM or IgG positivity.

In Guatemala, the anti-ZIKV positive rates were 1% for IgM and 61% for IgG, respectively. All but one of the IgM positive samples showed reactivity in the anti-ZIKV IgG ELISA. Two out of 62 tested samples were ZIKV RT-PCR positive. All age groups showed similar anti-ZIKV IgG detection rates indicating age-independent infection rates.

In Nigeria, most individuals were immunological naïve against ZIKV infection. On the contrary, a high ZIKV seroprevalence was seen in Guatemala indicating widespread immunity. Our findings demonstrate active circulation at different stages in both countries, reinforcing the importance of ZIKV surveillance in these regions.

FV 24

PrEP in der Praxis

C. Cordes, E. Rodriguez, M. Viehweger

Praxis Cordes, Berlin, Deutschland

Die Prä-Expositionsprophylaxe PrEP ist in Deutschland angekommen. Bei den professionellen Anlaufstellen (Ärzte, Apotheken) später als in der Community (diese nutzt die Postexpositionsprophylaxe PEP schon seit Jahren als PrEP). Wie wir damit umgehen, auf welche Risiken wir in unserer Aufklärungsarbeit hinweisen sollten, wer als PrEP-user zu identifizieren ist, wie eine effektive Begleitung aussehen soll, sind u.a. Gegenstände dieser Präsentation. Sie richtet sich an Kolleg_innen genauso wie user_innen und NGOs, Vorortarbeiter_innen.

Key Factors for Treatment Changes within One Year after Starting ART in the German ClinSurv Cohort; between 2005 and 2014

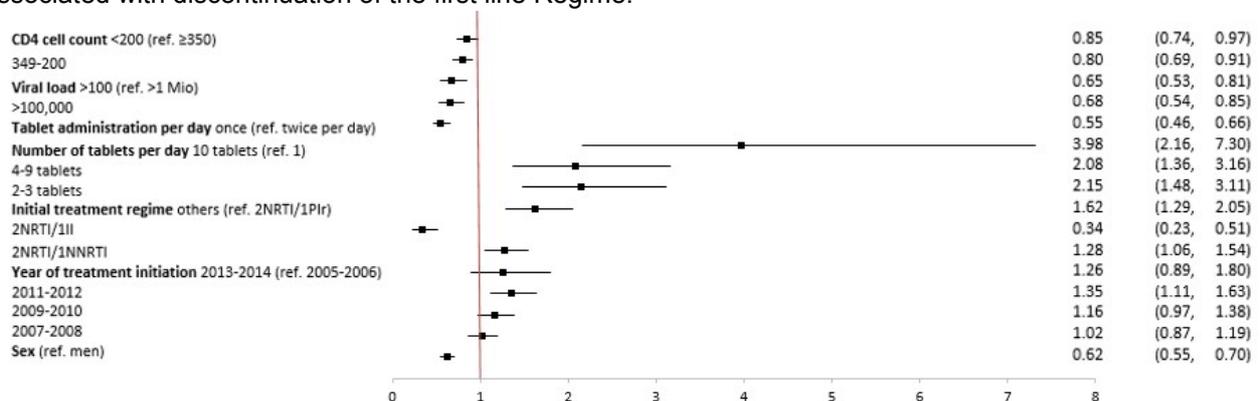
M. Stecher^{1,2}, L. Hamacher¹, M. Platten^{1,2}, P. Schommers^{1,2}, C. Lehmann^{1,2}, L. Dold^{3,4}, C. Kollan⁵, D. Schmidt⁵, B. Gunesheimer-Bartmeyer⁵, J. J. Vehreschild^{1,2}, ClinSurv Study Group

¹University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, ²German Center for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, ³University Hospital of Bonn, Bonn, Deutschland, ⁴German Center for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Bonn, Deutschland, ⁵Robert-Koch Institute, Berlin, Deutschland

Background: Initiation of antiretroviral therapy (ART) has markedly increased survival and quality of life in HIV-infected patients. With the advent of new treatment options, including an increasing number of single-tablet combinations, the durability of first-line ART regimes is developing.

Method: We used data from the prospective multicenter German Clinical Surveillance of HIV Disease (ClinSurv) cohort of the Robert-Koch-Institute between 2005 and 2014. Time to event was calculated as time between initiation of first-line ART and therapy change. A Cox proportional hazard model was used to assess predictors of treatment change one year after starting ART.

Results: We included 6,894 patients who initiated ART between 2005 and 2014. The sample population was predominantly men (79%) with German origin (69.8%), of which 49.6% were reporting sex with men (MSM) as main risk factor. Median (IQR) age was 38 (31-46) years. The most frequently used treatment combinations were 2NRTI/PIr (48.1%) and 2NRTI/1NNRTI (42.2%), 2NRTI/1II (5.2%). 22.6% patients changed their first-line treatment combination within one year. Median (IQR) length between first intake and stop of the regime was 105 (35-214) days, which did not change significantly between 2005 (108; 38-217) and 2014 (128; 74-200) (p= .28). The most common documented causes were side effects of drugs 418 (44.0%) and non-adherence 173 (18.2%). In the Cox-regression model, we identified numerous covariates associated with discontinuation of the first line Regime.



Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) associated with starting ART from the final adjusted cox-regression model

A 2NRTI/1NNRTI regime was associated with higher rates (Hazard Ratio (HR) 1.28, 95 % CI 1.06-1.55) and a 2NRTI/1II regime with lower rates (HR 0.34, 95% CI 0.23-0.51) of treatment modification (ref.: 2NRTI/1PIr). The HR increased markedly with the amount of daily-administered tablets from HR 2.15, 95% CI 1.48-3.11 (2-3 tablets) to HR 3.98, 95% CI 2.16-7.31 (10 tablets) (ref.: one tablet). An association was also observed in patients with a baseline viral load (VL) of 100 copies/ml (HR 0.65, 95%CI 0.53-0.81) and >100.000 copies/ml (HR 0.68, 95% CI 0.54-0.85) (ref.: VL > 1 Mio. copies/ml).

Conclusion: In our analysis of the German national ClinSurv cohort, side effects of drugs, the number of tablets per day and the VL at baseline are significantly associated with treatment change within the first year. A first line regime with 2NRTI/1II seems to improve the adherence to the initial regime significantly.

Providing evidence from real world data – 3-year follow-up of Dolutegravir-based regimens in routine clinical care in Germany: the final analysis of the DOL-ART cohort

C. Wyen¹, H. Hillenbrand², T. Lutz³, A. Moll⁴, R. Pauli⁵, N. Postel⁶, M. Sych⁷, B. Westermayer⁷, D. Lüftenegger⁸, R. K. Walli⁸, on behalf of the DOL-ART study team

¹Praxis am Ebertplatz, Cologne, Deutschland, ²Praxis City Ost, Berlin, Deutschland, ³Infektiologikum, Frankfurt, Deutschland, ⁴Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin, Deutschland, ⁵Isarpraxis, Munich, Deutschland, ⁶prinzed, Munich, Deutschland, ⁷GlaxoSmithKline, Munich, Deutschland, ⁸ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

Background

DOL-ART is a prospective, 3-year observational German cohort study in HIV-infected patients initiated on Tivicay (Dolutegravir, DTG)-based ART ≥4 weeks prior to study enrolment. The goal was to provide insights into health care resource utilization, effectiveness and safety of using DTG in routine HIV care.

Methods

Here we present the final results of DOL-ART focusing on number and type of monitoring measures for patient management, virologic effectiveness, persistence of DTG-based ART, (serious (S)) adverse events (AEs) and adverse drug reactions (ADRs).

Results

N=410 patients (pts) were included in DOL-ART: 87.1% men, median age 45 years (IQR 36-52), 23.2% CDC stage C, 24.1% ART-naïve prior to DTG-based ART. Of ART-naïve pts, 18.2% had <200 CD4/µl, 26.3% harbored ≥ 100,000 HIV-RNA c/mL. Of pretreated pts, 72.0% had <50 HIV-RNA c/mL. Main reasons for switch to DTG-based ART were (multiple responses permitted: side effects on previous ART (31.8%), ART simplification (30.2%), patient wish (24.8%), comorbidities/concomitant medication (12.2%), and virologic failure (9.3%). Comorbidities were documented in 55.6% of pts (35.4% of ART-naïve, 62.1% of pretreated: most prevalent at baseline were depression (29.3%), hypertension (15.6%), and cardiovascular diseases (9.5%). 84.6% of pts received triple ART consisting of DTG plus either TDF/FTC (45.1%) or ABC/3TC (39.5%). Median observation time was 34.8 months with 72.0% of pts remaining under observation for 3 years. In 28.0% of pts premature study discontinuation was reported, including 14.1% of pts discontinuing DTG. Reasons for stopping DTG are shown in Table 1. In 6.8% of pts, ADRs led to DTG discontinuation. Of pts under follow-up until final analysis, HIV-RNA was <50 c/mL (≤200 c/mL) in 88.3% (94.9%) (on-treatment analysis). In total, 258 (S)AEs were reported resulting in an event rate of 0.25 PPY. Of AEs, 125 were categorized as ADRs (incl. 2 SADR); 66.4 % of ADRs occurred in year 1, 16.8% and 8.0% in years 2 and 3. Documented physician visits and monitoring measures are shown in Table 2.

Conclusion

During the course of this 3-year cohort, monitoring measures were mainly related to routine quarterly controls of HIV-disease, reflecting local HIV treatment guidelines. DTG discontinuation rates due to ADRs or virologic failure were low with 6.8% and 0.7%, respectively – showing a good safety profile and good effectiveness of DTG use in clinical routine. Moreover, ADR rates markedly decreased over time.

DTG discontinuations during 3-year follow-up and related reasons	% (n/N)
Patients stopping DTG	14.1 (58/410)
Reasons for stopping DTG (multiple responses permitted):	
ADRs	6.8 (28/410)

Patient wish	5.1 (21/410)
Simplification	1.0 (4/410)
Comorbidity/comedication	1.0 (4/410)
Virologic failure	0.7 (3/410)
Pregnancy	0.2 (1/410)
Other	2.4 (10/410)

Table 1

Documented physician visits PPY; median (IQR, interquartile range)	4.5 (4.2 – 5.1)
Monitoring measures PPY; median (IQR)	
HIV-RNA/CD4 cell	3.9 (3.4 – 4.2)
Blood count	4.0 (3.5 – 4.3)
Serum chemistry	4.0 (3.5 – 4.3)
Urine tests	1.0 (0.0 – 2.9)
Microbiological tests (including one or multiple tests)	0.7 (0.0 – 2.0)

Table 2: Physician visits and monitoring measures per patient year (PPY)

Zellbiologie mehrkerniger Riesenzellen bei Mykobakteriosen: Immunpathogenese und Biomarkeridentifizierung

P. Henneke

CCI, Freiburg, Deutschland

Die Granulombildung im Gewebe ist ein histopathologisches Korrelat von Mykobakteriosen. Sie kann aber durch Autoinflammation zumindest begünstigt werden, wodurch die Differentialdiagnose erschwert wird. Granulome sind durch spezialisierte Makrophagentypen, insbesondere mehrkernige Riesenzellen (MGC) charakterisiert. Trotz der jahrzehntelangen Kenntnis dieses Zusammenhangs sind die zellbiologischen Grundlagen der MGC-Bildung, die die Basis für die Identifizierung von Biomarkern für Mykobakteriosen (Erregerkorrelat, Verlauf) bilden, nur sehr unzureichend verstanden. Wir haben kürzlich die aberrante Zellteilung von Makrophagen als Folge eines Stickstoffmonoxid-induzierten DNA-Schadens als einen wichtigen Mechanismus der MGC-Bildung identifiziert. Aus diesen Beobachtungen folgten Untersuchungen, die für die Biomarkeridentifikation potentiell wichtig sind. 1) Wir untersuchten Marker der DNA-Schadensreperatur an einer Kohorte von Kindern mit mykobakteriellen Lymphadenitiden und analysierten 2) im Lungentuberkulose-Mausmodell peripheres Blut für zirkulierende MGC-Vorläufer. Zu 1) fanden wir über 60% aller MGC-Kerne positiv für p53-Expression. P53 kann somit als ein Teil eines histopathologischen Biomarker-Panels dienen. Zu 2) konnten wir die induzierte periphere Zirkulation von spezifischen MGC-Vorläufern (iMoPs) von < 1% bei Kontrollmäusen auf 5% bei Tuberkulose nachweisen. Mit diesen Untersuchungen zeigen wir für Mykobakteriosen den Zusammenhang zwischen dem verbesserten Verständnis der Immunpathogenese und der Biomarkeridentifikation.

Corticosteroids potently abrogate necrotic cell death induced by Mycobacterium tuberculosis – implications for host-directed therapies

J. Gräß¹, S. Winter¹, E. van Gumpel¹, A. Cato², C. Hölscher³, J. Rybniker¹

¹Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ²Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Deutschland,

³Research Center Borstel, Borstel, Deutschland

Tuberculosis (TB) continues to be one of the most deadly infectious disease in humans. The emergence of multi-drug resistant strains remains a public health crisis and has intensified research efforts to develop new therapeutic approaches, like host directed therapies (HDT). Mycobacterium tuberculosis (Mtb) strongly influences gene expression and cell-signaling in infected cells, providing targets for host-modulating therapies to shorten treatment periods, to reduce tissue damage and to lower the risk of relapsing disease. Corticosteroids as HDT in combination with antibiotic treatment have been shown to reduce mortality in all forms of TB. However, the underlying mechanism of action is poorly understood. We have generated data showing that corticosteroids are highly effective in preventing Mtb-induced cytotoxicity in several cell types. We were now able to link the protective effect of corticosteroids to the activation of MKP-1. MKP-1 is essential for protection from hyperinflammation as well as tissue damage in autoimmune diseases by inactivating the stress responsive MAPK. We show that host cell infection with Mtb leads to phosphorylation of p38 MAPK. Pretreatment with dexamethasone or the p38 MAPK inhibitor doramapimod abrogates Mtb-induced p38 MAPK phosphorylation, demonstrating a link between p38 MAPK phosphorylation and the cytotoxic effect mycobacteria exert on their host cells. Despite the well-known involvement of MAPKs in apoptosis, we show that the pan-caspase inhibitor Z-VAD-FMK is not able to reduce Mtb-dependent host cell death. Therefore, we explored the role of necrosis effector proteins downstream of p38 MAPK. The pro-inflammatory protein HMGB1 can be detected in large amounts in body fluids of TB-infected patients. We show that an increased release of HMGB1 can be significantly reduced by pretreatment with dexamethasone and doramapimod in vitro. To determine the type of necrosis induced by Mtb, infected cells were treated with selective inhibitors of necroptosis, namely necrostatin-1 and -5. However, necrostatin had no protective effect, leading to the assumption that Mtb induces a RIPK1-independent form of necrosis. Linking corticosteroids and p38 MAPK to necrotic cell death is a novel and unexpected finding. Our data suggest that HMGB1 can act as a quantitative marker for necrosis in TB and that p38 MAPK inhibitors are potential substitutes for corticosteroids providing a more specific and tailored HDT in TB.

Mitarbeit bei Ärzte ohne Grenzen – Ein Mediziner berichtet

S. Heißner, Ärzte ohne Grenzen

Ärzte ohne Grenzen e.V. / Médecins Sans Frontières, Berlin, Deutschland

ÄRZTE OHNE GRENZEN ist eine private, internationale, medizinische Hilfsorganisation. Die Organisation hilft Menschen, die durch (Bürger-) Kriege oder Naturkatastrophen in Not geraten. ÄRZTE OHNE GRENZEN gewährt diese Hilfe allen Opfern, ungeachtet ihrer ethnischen Herkunft, politischen oder religiösen Überzeugung. Im Namen der universellen medizinischen Ethik und des Rechts auf humanitäre Hilfe arbeitet ÄRZTE OHNE GRENZEN neutral und unparteiisch und fordert ungehinderte Freiheit bei der Ausübung ihrer Tätigkeit. Darüber hinaus engagiert sich die Organisation als Sprachrohr für Menschen in Not. Die MitarbeiterInnen beziehen öffentlich Stellung, wenn sie selbst Zeugen von massiven Menschenrechtsverletzungen oder schweren Verstößen gegen das humanitäre Völkerrecht werden.

Jährlich arbeiten etwa 2.000 internationale und rund 20.500 nationale MitarbeiterInnen von ÄRZTE OHNE GRENZEN in mehr als 70 Ländern. Ihre Kompetenz und ihre Einsatzbereitschaft für Menschen in Not wurden 1999 mit dem Friedensnobelpreis geehrt.

Ärzte ohne Grenzen arbeitet in Kriegs- und Krisengebieten, in denen es keine oder nur wenige Kliniken und Gesundheitszentren gibt. In unseren Projekten versorgen ÄrztInnen die PatientInnen und sind für das medizinische Management des Projektes zuständig. Darüber hinaus planen und organisieren sie die Aktivitäten in enger Zusammenarbeit mit den lokalen Gesundheitsbehörden, identifizieren Gesundheitsrisiken, leiten nationale MitarbeiterInnen an und bilden diese fort.

Diese Erlebnisse und der Arbeitsweise von Ärzten ohne Grenzen soll in einem Erfahrungsbericht beschrieben werden.

Ansprechpartner:

Ärzte ohne Grenzen

Am Köllnischen Park 1

10179 Berlin

Tel.: 030-700 130 0,

E-Mail: office@berlin.msf.org

www.aerzte-ohne-grenzen.de

Management of *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in sub-Saharan Africa

A. Alabi^{1,2}, T. Kazimoto³, M. Lebughe⁴, D. Vubil⁵, P. Phaku⁴, I. Mandomando⁶, W. Kern⁷, S. Abdulla³, A. Mellmann⁸, L. Peitzmann⁸, M. Bischoff⁹, G. Peters¹⁰, M. Herrmann¹⁰, M. Grobusch¹¹, F. Schaumburg¹², S. Rieg⁷

¹Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, Gabon, Lambaréné, Gabon,

²Institut für Tropenmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Tübingen, Germany, Germany, Tübingen, Deutschland, ³Ifakara Health Research and Development Centre, Dar es Salaam, Tanzania, Vereinigte Republik, ⁴Institut National de Recherche Bio-Médicale, Kinshasa, Kongo, Demokratische Republik, ⁵Manhiça Health Research Center, Manhiça, Namibia, ⁶Manhiça Health Research Center, Manhiça, Mosambik, ⁷Division of Infectious Diseases and Travel Medicine, Freiburg, Deutschland, ⁸Institute of Hygiene, Münster, Deutschland, ⁹Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Homburg, Deutschland, ¹⁰Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, ¹¹Center of Tropical Medicine and Travel Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande, ¹²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland

Background

The most common *Staphylococcus aureus* diseases in the community setting are skin and soft tissue infections (SSTI). Sub-Saharan Africa has a higher incidence of SSTI compared to industrialized countries. This is fueled by a high prevalence of Panton-Valentine leukocidin (PVL) among African *S. aureus*, which can be associated with necrotizing disease. The aim of the study was to describe the clinical presentation and the treatment of SSTI in four African countries and to identify challenges in the management of SSTI.

Methods

We performed a multi-center cohort study in DR Congo, Gabon, Tanzania and Mozambique. The inclusion criteria were (i) a culture-confirmed and (ii) community acquired *S. aureus* SSTI. Infections were stratified into superficial (e.g. impetigo, folliculitis, cellulitis, superficial abscesses, wound infections) and deep-seated SSTI (e.g. subcutaneous abscesses, pyomyositis, necrotizing fasciitis). Medically relevant information (e.g. demographic data, patient's history, antimicrobial treatment, surgical intervention) were recorded in standardized questionnaires. All *S. aureus* were screened for PVL and the non-truncated β -hemolysin (HLG).

Results

In total, 319 patients were grouped into superficial (n=220, 69%) and deep-seated SSTI (n=99, 31%). Patients with deep-seated SSTIs had a higher median age (6 years, range: 0–70) compared to persons with superficial SSTI (3 years, range: 0–75, p=0.002). They were more likely HIV-positive (15.9% vs. 7.6%, p=0.11), more often admitted to the hospital (23.5% vs. 13.2%, p=0.03) and underwent surgical interventions (incision/drainage) more often (76.5% vs. 45.5%, p=0.04) compared to patients with superficial SSTIs. Patients with deep-seated infection received less likely an effective antimicrobial therapy both on day 1 as an empirical therapy (55.4% vs. 70.7%, p=0.049) and on day 3 when susceptibility reports were generally available (58.9% vs. 72.4%, p=0.04). PVL but not HLG was associated with deep-seated infections (OR=2.5, p=0.001) and surgical interventions (OR=1.7, p=0.02).

Conclusion

Superficial infections were more common than deep-seated SSTI in sub-Saharan Africa. Surgical intervention and antimicrobial treatment were the mainstay in the management of SSTI in accordance with international guidelines. The empirical antimicrobial treatment and the switch to a definitive therapy after receiving the susceptibility results could be a target to optimize the management of SSTI.

Outcome of Patients with Sepsis in a Teaching Hospital in Central Ethiopia

A. Fuchs^{1,2}, J. Hörner^{1,2}, T. Beyene^{2,3}, T. Nordmann², M. Bosselmann^{1,2}, S. Abdissa^{2,3}, Z. Hurissa³, H.-M. Orth^{1,2}, A. Schönfeld^{1,2}, A. Kaasch⁴, C. Mackenzie⁴, K. Pfeffer⁴, D. Häussinger^{1,2}, T. Feldt^{1,2}

¹Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland, ²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Heinrich Heine Universität, Asella, Äthiopien, ³College of Health Sciences, Arsi University, Asella, Äthiopien, ⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Background

Sepsis is an under recognized pathology in sub-Saharan Africa but there is insufficient data on the clinical outcome in resource limited settings. We investigated clinical implications of sepsis at the Asella Teaching Hospital (ATH) in Central Ethiopia, risk factors for mortality and the value of SOFA and qSOFA scores.

Methods

In this prospective observational study, patients admitted to the ATH were screened for SIRS criteria. Patients fulfilling ≥ 2 SIRS criteria were included into the study; SOFA and qSOFA scores were assessed and blood cultures taken. In patients with SOFA score ≥ 2 , clinical data was recorded daily until discharge. After 48 (± 24) hours, repeated blood cultures were taken and SOFA/qSOFA reassessed. Socioeconomic data and medical history were recorded on admission.

Results

From March 2017, 202 patients with ≥ 2 SIRS criteria were included. The most common underlying infection was pneumonia (30.5%, 58/190). The SOFA score was ≥ 2 in 69.3% (140/202; SOFA score 2: 25.7%; 3: 17.8%; ≥ 4 : 25.7%). Only 13.1% (25/190) of patients with SOFA ≥ 2 were diagnosed to have sepsis according to the routine assessment on admission. Using a univariate logistic regression model, the 28-day mortality was associated with SOFA score results on admission ($p < 0.005$), but not with qSOFA score results ($p = 0.15$); the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves was 0.735 (95% CI 0.59 - 0.87) for SOFA and 0.595 (95% CI 0.45 - 0.74) for qSOFA. Mortality in patients with SOFA score of 2, 3, ≥ 2 and ≥ 4 was 8.8%, 13%, 18.8% and 35.7%. Blood cultures yielded positive results in 29/188 patients (15.4%), with coagulase-negative staphylococci (27.6%), *S. aureus* (20.7%), and *E. coli* (17.2%) being the most prevalent isolates. Higher age and chronic disease (e. g. diabetes mellitus) were associated with increased mortality, while there was no association with HIV status, gender, level of education or other socioeconomic parameters.

Conclusion

Sepsis is associated with high mortality in the study center, but underdiagnosed when appropriate scores are not assessed. The SOFA score was associated with mortality but is invasive and elaborate to assess and thus not established in clinical routine in resource limited settings, while qSOFA is easy to assess but not associated to mortality in this study. Diagnostic and therapeutic strategies for patients with sepsis in resource limited settings need to be established within clinical studies.

Anwendung und Lehre von „Point-of-Care“ Ultraschall an einer afrikanischen Universitätsklinik – ein Erfahrungsbericht aus einem ESTHER-Projekt

B. Kreuels^{1,2}, P. Nachipo², V. Kandoole², S. Jordan¹, J. Mallewa²

¹Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland, ²College of Medicine, Blantyre, Malawi

Einleitung:

Eine der größten Herausforderungen für Gesundheitssysteme in ressourcenarmen Ländern ist der Mangel an qualifiziertem Personal, insbesondere für Dienstleistungen in Laboratoriumsmedizin und medizinischer Bildung. Dies betrifft neben der diagnostischen Bildung zur Abklärung von Krankheitssymptomen auch die Bildung bei medizinischen Eingriffen. So werden im College of Medicine (COM) in Blantyre/Malawi invasive, diagnostische und therapeutische Eingriffe wie beispielsweise Perikardiozentesen, Pleurazentesen oder Parazentesen routinemäßig ohne unterstützende Bildung durchgeführt. Die Sicherheit der Patienten wird durch eine unzureichende Diagnostik und fehlende Bildung bei Eingriffen direkt beeinträchtigt.

Methoden:

Aufgrund der identifizierten Defizite in zeitnaher diagnostischer Bildung und mangelnder Bildung bei Interventionen wurde über das ESTHER-Programm des BMZ eine Klinikpartnerschaft zwischen dem College of Medicine in Blantyre und der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf initiiert. Ziele der Partnerschaft sind die Einführung von „Point-of-care“ Ultraschall (POCUS) in den Klinikalltag zur Verbesserung der Patientensicherheit, der Entwicklung von SOPs für Interventionen und der Entwicklung von Lehrplänen zur Integration von POCUS in die Ausbildung von Assistenzärzten am COM.

Ergebnisse und Diskussion:

Zu Beginn der Partnerschaft erfolgte eine Literaturanalyse, um die sinnvollsten Einsatzfelder für POCUS in dem vorgesehenen Setting zu identifizieren. Hier zeigten sich vor allem die interventionellen Fragestellungen, die Notfalldiagnostik mittels standardisierten Protokollen (z.B. FAST) und die Tuberkulosedagnostik mittels FASH (Focused assessment with sonography for HIV-associated tuberculosis) sowie die Erfassung von Nieren- und Lungenpathologie als sinnvolle Einsatzfelder. Der Ablauf der Ausbildung zeigt die Bedeutung von „short-courses“ zur Vermittlung von Wissen und Technik, allerdings erscheint die kontinuierliche Ausbildung in der täglichen Anwendung der beste Weg zur Nachhaltigkeit zu sein. Neben den initialen Ergebnissen zeigen wir die weiteren Pläne im Rahmen der Klinikpartnerschaft und einige interessante Fallberichte auf.

Notfall in der Restaurantküche - eine interaktive Fallvorstellung

C. Hanshans¹, J. Zirkel¹, H. Klinker¹, N. Isberner², A. Stich², B. Salzberger³, J. Bogner⁴

¹Medizinische Klinik und Poliklinik II / Infektiologie, Universitätsklinik Würzburg, Würzburg, Deutschland, ²Missionsärztliche Klinik, Würzburg, Deutschland, ³Stabstelle Infektiologie, Universitätsklinik Regensburg, Regensburg, Deutschland, ⁴Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

Ein 48-jähriger vietnamesischer Patient erleidet erstmalig einen generalisierten Krampfanfall. Im cCT findet sich kein Hinweis auf eine Blutung oder ein akutes Geschehen. Allerdings beschreibt der Radiologe mehrere ringförmige Strukturen, die sich auch im MRT nicht eindeutig einem Krankheitsbild zuordnen lassen. Ein HIV-Test und die Stuhluntersuchung auf Würmer bleiben negativ. Im Röntgen Thorax zeigen sich muskuläre Verkalkungen, typisch für eine Neurozystizerkose. Die Zystizerkose Serologie bestätigt den Verdacht. Im Verlauf kommt es zu weiteren Krampfanfällen. Unter Therapie mit Albendazol, Praziquantel sowie Dexamethason und antikonvulsive Therapie mit Levetiracetam und Lamotrigin konnte die Anfallshäufigkeit sowie eine deutlicher Größenregredienz der Zysten erreicht werden. Die Neurozystizerkose ist global gesehen die häufigste Ursache einer erworbenen Epilepsie und kommt in Deutschland eher selten vor. Durch das E-Learning System mittels Casetrain können kliniknahes diagnostisches Vorgehen optimal abgebildet und Krankheitsbilder praxisrelevant vermittelt werden. Die Fallvorstellung wird unter Einbeziehung des Auditoriums erfolgen und erfolgt nicht als Folienvortrag, sondern interaktiv mit Hilfe des an der Universität Würzburg entwickelten Trainings- und Simulations-Systems Casetrain. Casetrain ist ein Werkzeug, welches in besonderem Maße für den Einsatz in der medizinischen Aus- und Weiterbildung geeignet ist. Mit Hilfe dieses elektronischen Lern- und Prüfungssystems können nicht nur Patientenfälle realitätsnah präsentiert, sondern auch klinik-nahes diagnostisches Vorgehen optimal abgebildet werden. Dies beinhaltet die Interpretation angeordneter Diagnostik angefangen von körperlicher Untersuchung bis hin zu Labordiagnostik oder bildgebender Verfahren. Wie in der Realität müssen angeordnete Untersuchungen in einen klinischen Kontext gerückt und interpretiert werden. Diese Form der Präsentation klinischer Fälle ist ein deutschlandweit einmaliges Konzept.

Generelles vs. risikobasiertes MRSA-Screening: Eine Effizienzanalyse

I. Lange, K. Höch, J. Elias, M. Schatz, F. Kipp
DRK Kliniken Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund Trotz der in den letzten Jahren leicht rückläufigen Prävalenz sind Methicillinresistente *S. aureus* (MRSA) nach wie vor die häufigsten nosokomialen multiresistenten Erreger. Die verbreitetste Präventionsstrategie fußt auf einem risikobasierten Aufnahmescreening (r-ASc). Gleichwohl stellt sich die Frage vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen und der zunehmenden administrativen Belastung in der Patientenversorgung, ob ein generelles Aufnahmescreening (g-ASc) Effizienzvorteile bietet. **Methoden** In einem Klinikverbund (3 Häuser der Regelversorgung, ca. 60.000 Aufnahmen pro Jahr) wurde ab 9/2017 ein g-ASc aller stationären Patienten implementiert. Es wurden Nase/Rachen (ggf. zusätzlich Wund-) Abstriche durchgeführt. Die Zeiterfassung (Abstrichentnahme, Dokumentation) wurde durch stichprobenartige Beobachtungen ermittelt. Parallel wurden Patienten- und Mitarbeiterbefragungen durchgeführt. Der Verbund verfügt über eigenständige Institute für Mikrobiologie und Hygiene. Die Kostenanalyse basiert auf der DRG Matrix, die Compliance der Durchführung des ASc wurde durch Datenabgleich zwischen Medizincontrolling und Labor bestimmt. **Resultate** Im ersten Monat wurde der Zielwert einer 80%igen Compliance-Rate erreicht. 20% der MRSA Patienten wiesen keine klassischen Risikofaktoren auf und wurden somit durch das g-ASc identifiziert. Eine erste Hochrechnung ergab Zusatzkosten in Höhe von 100 TEUR pro Jahr für das gesamte ASc (Personal- und Sachkosten). Evtl. Mehrerlöse durch die zusätzliche Fälle (ca. 20%) werden kumulativ nach Abschluss des Erfassungszeitraums hochgerechnet. Darüber hinaus zeigte sich in den Befragungen ein durchweg positives Feedback hinsichtlich der Prozessoptimierung (v.a. kein selektives Abfragen der Risikofaktoren) und der Wahrnehmung durch die Patienten, die ein g-ASc auf MRSA (Möglichkeit der Dekolonisierung) als eine Erhöhung ihrer Sicherheit angeben. Weiterhin können positive Nebeneffekte durch Shared-decision-making und Multiplikatorenbildung im MRSA-Management aufgezeigt werden **Fazit** Erste Prognosen zeigen, dass ein g-ASc gegenüber einem r-ASc in Kliniken der Grund- und Regelversorgung trotz erhöhter direkter Laborkosten ein effizientes Werkzeug in der Prävention nosokomialer MRSA darstellen kann. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Vorhandensein eines eigenen mikrobiologischen Labors zum Aufbau einer auf das Screening abgestimmten kostengünstigen Infrastruktur.

Zehn Jahre Erfahrungen mit der Rotavirus-Impfung in Sachsen: Signifikanter Rückgang von Rotavirus-bedingten Krankenhausbehandlungen

C. Pietsch, U. G. Liebert

Institut für Virologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Infektionen mit Rotaviren sind weltweit die häufigste Ursache von Gastroenteritiden bei Kindern unter 5 Jahren. Zur Vermeidung schwerer Infektionen empfehlen Sächsische und Ständige Impfkommission eine Schluckimpfung für Säuglinge seit 2008 bzw. 2013. In Leipzig werden aktuell etwa 80% der Säuglinge gegen Rotaviren geimpft.

Material und Methoden: Am Universitätsklinikum Leipzig wurden in einem Zeitraum von 15 Jahren 9.557 Stuhlproben von unter 5-jährigen Kindern mit akuter Gastroenteritis auf Rotaviren untersucht. Dies umfasste fünf Rotavirus-Saisons unmittelbar vor und zehn unmittelbar nach der sächsischen Impfempfehlung. Alle detektierten Rotaviren wurden genotypisiert und der Impfstatus der Rotavirus-infizierten Kinder erfasst.

Ergebnisse: Rotaviren wurden bei 1.871 Kindern (19,6%) nachgewiesen. Davon waren 1.024 Kinder vor und 847 nach Impfempfehlung in stationärer Behandlung. Die weit überwiegende Mehrheit der Infektionen ab 2008 betraf ungeimpfte Kinder (89%). Die Impfrate stieg im Laufe des Beobachtungszeitraums an. Die Inzidenz Rotavirus-bedingter Krankenhausbehandlungen ging in den ersten 5 Saisons nach Impfempfehlung um 51% und in den folgenden 5 Saisons um 84% zurück. Das Risiko einer schweren Rotavirus-Infektion war für geimpfte Kinder im ersten Lebensjahr um 98%, im fünften um 41% geringer als vor der Impfempfehlung. In der Gruppe der ungeimpften Kinder sank das relative Risiko der unter 5-jährigen im Mittel um 48%. Insgesamt konnte mehr als ein Viertel der vermiedenen Fälle auf den indirekten Effekt der Impfung durch Herdenimmunität zurückgeführt werden. Das mediane Alter der Rotavirus-infizierten Kinder stieg an. Starke und schwache Rotavirus-Saisons traten nach Impfempfehlung überwiegend abwechselnd im zweijährigen Rhythmus auf. Die Wirksamkeit der Impfung war vom verwendeten Impfstoff (Rotarix oder RotaTeq) und vom zirkulierenden Rotavirus-Genotyp unabhängig.

Zusammenfassung: Die Rotavirus-Schluckimpfung senkt die Inzidenz Rotavirus-bedingter Krankenhausbehandlungen signifikant. Eine Selektion von Durchbruch-assoziierten Virusstämmen bleibt aus. Es ist anzunehmen, dass dauerhaft hohe Impfraten zu einem weiteren Abfall der Rotavirus-Inzidenz führen.

Negative costimulators are aberrantly expressed on circulating T-cells in renal transplant patients with cytomegalovirus reactivation

B. Wilde¹, M. Sun¹, H. Rohn², A. Gaeckler¹, A. Kribben¹, J. Korth¹, A. Brinkhoff¹, M. Kaulfuß², M. Lindemann³, S. Dolf², O. Witzke²

¹Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ²Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ³Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) infections occur frequently in renal transplant (RTX) patients due to immunosuppressive therapy inhibiting CMV-specific T-cell immunity. Prophylactic or pre-emptive strategies do not prevent CMV infections sufficiently. It was the aim of this study to investigate if the expression of inhibitory molecules on CMV-specific T-cells, such as negative costimulators, is associated with the clinical course of RTX patients.

Methods: 57 RTX patients were recruited. Peripheral blood was stimulated with CMV lysate, SEB or control lysate in presence of anti-CD28/CD49d. After six hours of stimulation, CD154 expression was determined by flow cytometry on CD3⁺ T-cells. The coinhibitors PD-1 and BTLA were then determined on CD154⁺CD3⁺ T-cells. In addition, peripheral blood mononuclear cells were labelled with CFSE and stimulated with CMV lysate or control lysate for five days. The negative costimulator TIGIT was determined on proliferated CMV-specific T-cells. Clinical data was collected retrospectively from patient files. Symptomatic CMV infection was defined as CMV syndrome or tissue invasive disease. Asymptomatic CMV infection was defined as detectable CMV replication in peripheral blood and absence of signs indicating CMV syndrome/tissue invasive disease.

Results: Patients with low risk for CMV infection according to donor /recipient anti-CMV IgG sero-status at time of transplantation were excluded for further analysis. PD-1 expression was significantly enhanced on CMV-specific CD3⁺ T-cells in patients with a history of symptomatic CMV infection as compared to patients with asymptomatic CMV infection. Likewise, expression of BTLA on CMV-specific T-cells was significantly increased in patients with symptomatic versus asymptomatic CMV infection (CD3⁺CD154⁺: % of BTLA⁺ 89.3 ±9.5% vs. 66.0 ±22.0%, p=0.003). Patients with a history of CMV reactivation also showed an aberrant expression pattern of TIGIT on CMV-specific CD4⁺ T-cells but not on CD8⁺ T-cells compared to patients without CMV reactivation (CD4⁺CFSE^{low} T-cells: %TIGIT⁺ 36.1 ±12.8% vs. 55.0 ±23.3%, p<0.059).

Conclusion: Patients with symptomatic CMV infection had enhanced expression of negative costimulators on virus-specific T-cells. Negative costimulators usually promote T-cell suppression. Therefore, aberrant expression of these molecules on CMV-specific T-cells may compromise viral control and could serve as biomarker to stratify patients at risk.

Die Cytomegalievirus-Infektion führt in humanen Podozyten zu komplexen Veränderungen des Zytoskeletts und Zytoskelett-assoziiierter Proteine

S. Jeruschke¹, V. T. K. Le-Trilling², S. Borkowsky², P. F. Hoyer¹, M. Hasenberg³, M. Trilling², A. Büscher¹, O. Witzke⁴, B. Wilde⁵

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ²Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ³Imaging Center Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ⁴Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ⁵Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Einleitung: Die Cytomegalievirus (CMV)-Infektion gehört zu den häufigsten Infektionen nach Nierentransplantation (NTX). Ohne antivirale Prophylaxe entwickeln ca. 60–80% aller Transplantierte eine CMV-Infektion, die zu einem erhöhten Infektionsrisiko, einer Schädigung des Transplantats sowie akuten und chronischen Rejektionen führen kann. Besonders häufig sind CMV-naive Patienten betroffen, die ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhalten.

In der transplantierten Niere führt die Replikation von CMV typischerweise zu zytopathischen Veränderungen vor allem in den Tubulusepithelzellen. CMV-bedingte Veränderungen in den Glomeruli werden nur selten nachgewiesen, die Rolle der Podozyten ist bislang nur unzureichend untersucht. Das Ziel des vorliegenden Projektes ist daher die Untersuchung der Infizierbarkeit humaner Podozyten mit humanem CMV (HCMV) und die Auswirkung auf die Morphologie der Zellen.

Material und Methoden: Eine humane Podozytenzelllinie wurde 4h, 24h und 72h nach HCMV-Infektion morphologisch charakterisiert. Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen sowie Western-Blot-Analysen der viralen Proteine IE1 und gB dienten zum direkten Nachweis des Virus in den Zellen. qPCR-, Western-Blot- und Immunfluoreszenz-Analysen zytoskelettaler und Zytoskelett-assoziiierter Proteine wurden zur Beschreibung der morphologischen Veränderungen herangezogen.

Ergebnisse: Humane Podozyten können *in vitro* mit HCMV infiziert werden. Elektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigten das Vorhandensein des Virus im Kern der infizierten Zellen. Die viralen Proteine IE1 und gB konnten mittels Western-Blots nachgewiesen werden. qPCR- und Western-Blot-Analysen zeigten eine Störung des Proliferationsverhaltens und des Zellzyklus der infizierten Podozyten (veränderte Expression des Proliferationsmarkers MKI67 und der Zellzyklusproteine CDKN1A sowie CCNA1) und eine Dedifferenzierung der Zellen (gesteigerte CD68-Expression). Des Weiteren konnten Veränderungen der Zytoskelettarchitektur (Abbau des Aktin- und Tubulin-Zytoskeletts) nachgewiesen werden. Auch die Zytoskelett-assoziierten Proteine Synaptopodin, Ezrin, Podocalyxin, Paxillin, Vinculin, Cortactin und alpha-Tubulin wurden in ihrer Expression herunterreguliert und zeigten eine z.T. veränderte Lokalisation in der Zelle.

Schlussfolgerung: Podozyten können *in vitro* durch HCMV infiziert werden, eine Infektion zieht komplexe Veränderungen des Zytoskeletts und Zytoskelett-assoziiierter Proteine nach sich.

Risk factors for chronic Norovirus infection after kidney transplantation and the positive impact of IVIG

C. Struve¹, A. Bienholz², S. Dolff¹, U. Eisenberger², J. Korth², B. Wilde², O. Witzke¹, H. Rohn¹

¹Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, ²Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Background:

Norovirus infections (NoV) in immunocompromised patients (pat.) after kidney transplantation (KTx) can lead to persistent chronic infections due to prolonged shedding of the virus and is associated with increased hospitalization rates and premature allograft loss.

The aim of our study was i) to assess potential risk factors for chronic NoV ii) to analyze the impact of immunoglobulin (IVIG) administration on outcome parameters, NoV elimination, re-hospitalization and allograft function.

Methods:

45 KTx patients requiring hospitalization due to severe NoV associated diarrhea from 2009 till 2017 were included in the study. Recurrence of clinical symptoms attributed to NoV within 5 months as well as re-detection of norovirus PCR in stool specimens was defined as permanent excretion (n = 17, 38%). Clinical parameters, severity of NoV [defined by the length of hospital stay (HD) in days (d)] and potential risk factors were assessed. Outcome parameters were NoV-associated re-hospitalizations, persistent norovirus detection in stool and loss of KTx function (persistently or temporally).

Results:

28 patients had an uncomplicated and self-limiting NoV. Norovirus was no longer detectable in this group. 17 patients developed a chron. NoV. The HD of pat. with chron. NoV was longer compared to self-limiting pat. (p = 0.0014). On admission to hospital all patients showed a loss of KTx function compared to stable KTx function 6 months prior hospitalization (p = 0.011). We found an improvement of renal function in self-limiting pat. until discharge (p = 0.0039). No improvement of the KTx function occurred in the chronic NoV group (p = 0.256). Two patients lost their allograft. 12 chronic NoV patients received an IVIG treatment. In 8 of them (67%) no further symptoms of NoV occurred after IVIG administration and no re-hospitalization was necessary. Despite freedom of clinical symptoms after IVIG treatment, norovirus was still detectable in stool specimens in half of these cases. IVIG dose had no effect on HD. With regard to risk factors, co-infections had no significant impact on HD (p = ns), while patients with diabetes mellitus (DM) had a prolonged HD (p=0.0185).

Discussion:

DM is a risk factor for chronic NoV after KTx. Co-infections with other diarrhea pathogens have no impact. Our approach of IVIG administration in chronic NoV in KTx seems to be beneficial in achieving freedom of clinical symptoms however with less effect on chronic viral shedding.

Varicella-Zoster-Virus (VZV)-specific CD4+ T cell immune response in rheumatoid arthritis patients in vitro treated with Tofacitinib

G. Almanzar¹, F. Kienle¹, M. Schmalzing², A. Maas¹, H.-P. Tony², M. Prelog¹

¹Department of Pediatrics, Pediatric Rheumatology/Special Immunology, University Hospital Würzburg, Würzburg, Deutschland, ²Department of Internal Medicine II, Rheumatology and Immunology, University Hospital Würzburg, Würzburg, Deutschland

Autoimmune arthritis (AIA) is a T-cell mediated chronic inflammatory disease affecting children and adults.

The JAK inhibitor Tofacitinib has been recommended for treatment of patients with AIA. Tofacitinib blocks JAK-3 and JAK-1, reducing cytokine production affecting the differentiation and function of lymphocytes. However, some studies showed an increased incidence of Herpes zoster following Tofacitinib treatment (44-77/1000 patient-years) compared to biologics (Infliximab/Adalimumab: 11.1/1000 patient-years) and other DMARDs (5.6/1000 patient-years).

This study aimed to measure the effect of Tofacitinib on the VZV-specific T-cell immune response. Proliferation and the expression of CD69, CXCR3, CCR7, and CCR5 of VZV-specific T-cells was determined by dilution of CFSE following stimulation of CFSE-labeled PBMCs from RA patients and healthy donors (HD) by flow cytometry. The IFN γ production of VZV-specific T-cells was determined in PBMCs upon stimulation with VZV lysate in the presence of different Tofacitinib concentrations by ELISPOT and ELISA. Anti-CD3/anti-CD28 and no stimulation were used as positive and negative controls, respectively.

High tofacitinib concentrations reduced the specific VZV-IFN γ production as well as the IFN γ production upon stimulation with anti-CD3/anti-CD28 in RA and HD. Proliferation and the expression of activation marker CD69 was reduced following VZV stimulation in the presence of Tofacitinib. CXCR3 expression on VZV-CD4+ T cells was significantly reduced in the presence of tofacitinib.

Our findings demonstrated that in vitro tofacitinib treatment of lymphocytes modulates the VZV-specific CD4 T cell response reducing proliferation, migration factor CXCR3 and total IFN γ production. These results may contribute to understand the function of tofacitinib on the cellular immune response to persistent virus infection such as VZV in RA. Moreover, this study suggests that RA patients with poor cellular immunity may be eligible participants for VZV-specific T cell expansion.

This study was supported by the EUROPE ASPIRE 2016 Research Awards, a competitive grant program supported by Pfizer for investigators throughout Europe.

Rekurrenz von Parvovirus B19-Replikation als Auslöser einer zweiten Episode eines adulten Hämophagozytose-Syndroms

A. Fuchs^{1,2}, B. Jensen¹, M. Rudelius³, N. Lübke⁴, D. Häussinger^{1,2}

¹Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland, ²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Heinrich Heine Universität, Asella, Äthiopien, ³Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland, ⁴Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist eine selten diagnostizierte schwere Erkrankung, die sekundär als Folge unterschiedlicher Infektionen, z.B. durch Parvovirus B19 (PVB19), auftreten kann. In der Regel bildet das gesunde menschliche Immunsystem bei Erstinfektion durch PVB19 neutralisierende Antikörper aus; es resultieren Infektkontrolle und Immunität. Persistierende PVB19-Infektionen und Rekurrenzen sind bei immungesunden Patienten selten beschrieben. In diesem Fallbericht ist der Krankheitsverlauf einer Patientin mit Rekurrenz einer PVB19-Infektion und wiederholtem Auftreten einer sekundären HLH dargestellt.

Klinische Präsentation und Verlauf: Die 25-jährige Patientin stellte sich 11/2016 aufgrund seit drei Wochen bestehendem Fieber, Husten, Gelenkschmerzen und Schwindel in stationärer Krankenhausbehandlung vor. Die infektiologische Diagnostik ergab den Befund einer aktiven PVB19-Infektion ohne Hinweis auf einen zugrundeliegenden Immundefekt. Trizytopenie, massive Erhöhung des Ferritins, Splenomegalie und Erhöhung des löslichen CD25 (s. Tabelle 1) führten zur Verdachtsdiagnose einer sekundären HLH. Diese konnte in der Histologie einer Knochenmarksbiopsie bestätigt werden. Unter Therapie mit Steroiden, Etoposid und Immunglobulinen wurden Erkrankungsremission der HLH und Kontrolle der PVB19-Infektion erzielt. Ein Jahr später kam es zu erneuten gleichartigen Beschwerden; bei Nachweis einer PVB19-Virämie sowie Erhöhung des Ferritins und Trizytopenie wurde die klinische Diagnose eines HLH-Rezidivs bei rekurrenter Infektion durch PVB19 gestellt und erfolgreich mit Steroiden und Immunglobulinen therapiert.

Parameter (jeweils Maximal- bzw. Minimalwert)	Einheit	Normalbefund d	11/2016	12/2016	01-02/2017	11/2017
CRP	mg/dl	< 0,5	12,2	5,1	< 0,1	1,3
Laktatdehydrogenase	U/l	< 247	2.844	770	215	653
GOT (AST)	U/l	< 31	2.635	757	26	105
Ferritin	µg/l	13,0-150,0	9.283,0	24.068,0	220,8	2.964,0
sCD25 (sIL-2R)	kU/l	158-623		3.822		1.136
Leukozyten	/µl	4.000-11.000	700	600	4.400	2.600
Thrombozyten	/µl	150.000-400.000	48.000	84.000	212.000	66.000
Erythrozyten	MIO/µl	3,9-5,0	2,52	1,23	3,44	6,65
Parvovirus B19-DNA	IU/ml	negativ	1.761	negativ		275

Laborchemische und virologische Befunde im Verlauf der Erkrankungsepisoden

Diskussion: Bei der Patientin ergab sich in den bisherigen Untersuchungen kein Hinweis auf einen Immundefekt. Dennoch ist es zu einer Rekurrenz von PVB19 mit der Folge des Rezidivs einer HLH gekommen. Da sich die Patientin bereits zuvor mit einer ähnlichen Symptomatik präsentierte, gelangen im Rezidiv eine rasche Diagnose und Einleitung gezielter Maßnahmen mit sehr gutem Erfolg. Dieser Fall demonstriert, dass der Verlauf einer PVB19-Infektion sowie des sekundären HLHs vielfältige Gestalt annehmen können und bei unklaren Krankheitsbildern als Differentialdiagnosen Berücksichtigung finden müssen. Weitere Untersuchungen zur Aufklärung komplexer Interaktionen zwischen Virus und Immunsystem werden zum weiteren Detailverständnis benötigt.

Schwere rhino-orbito-zerebrale Mukormykose mit zerebralem Progress und Verlust eines Auges

C. Kraef¹, J. Galaski¹, A. Hennigs¹, M. Heinemann¹, A. Böttcher², M. Addo¹, S. Schmiedel¹, S. Jordan¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Hamburg, Deutschland

Hintergrund:

Die rhino-orbito-zerebrale Mukormykose (Zygomycose) ist eine seltene, fulminant verlaufende invasive Mykose durch saprophytäre Pilze der Ordnung Mucorales. Gefährdet sind vor allem immungeschwächte Patienten, insbesondere solche mit schlecht therapiertem Diabetes mellitus und ketoazidotischen Dekompensationen. Rasche Diagnose und Therapie sind erforderlich, um fatale Verläufe zu verhindern.

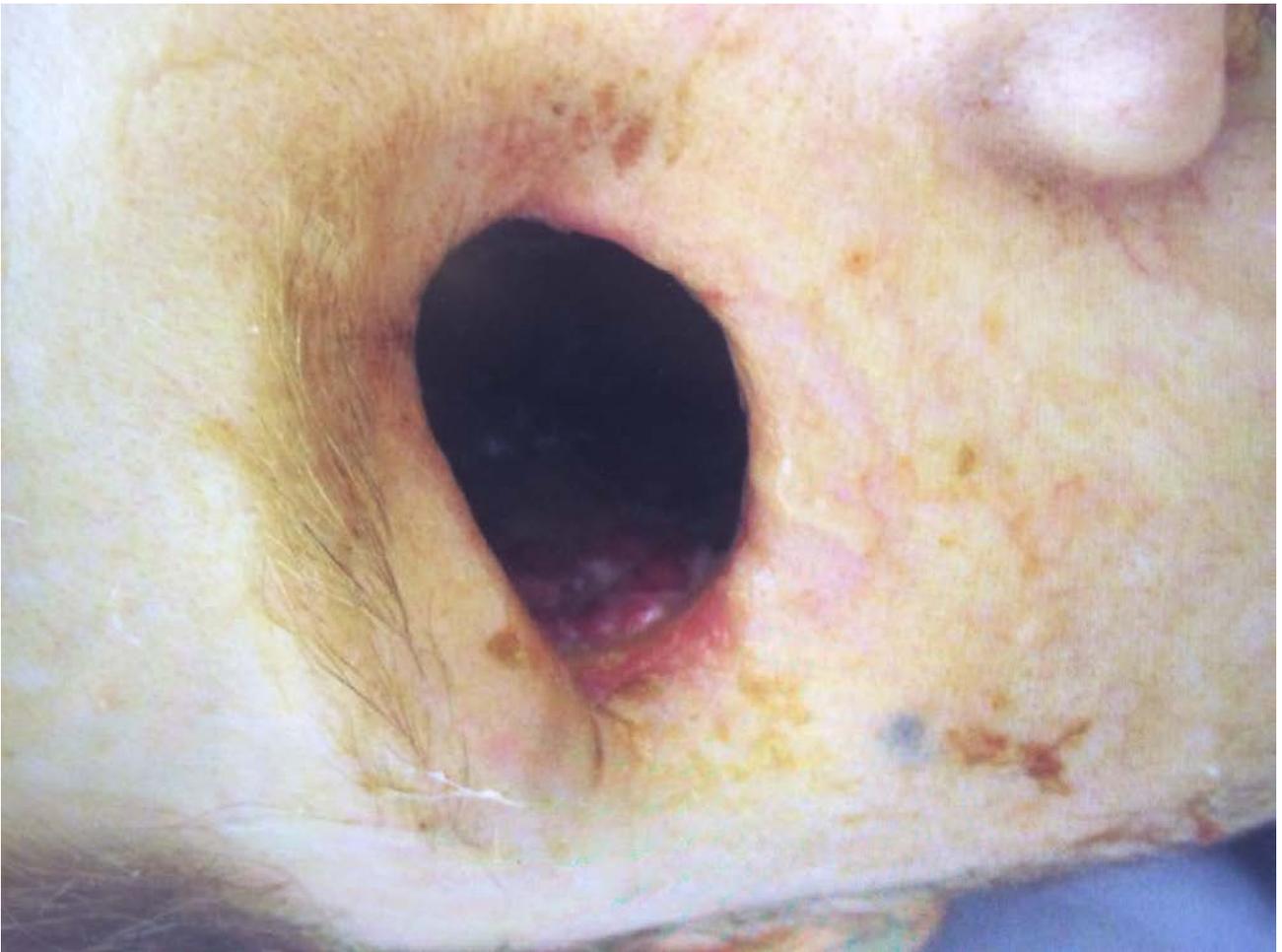
Fallbericht:

Ein 53-jähriger Mann wird mit Ptosis, Visusverlust und lichtstarrer Pupille nach intensivmedizinischer Behandlung eines ketoazidotischen Komas (DM Typ 1) in unsere Klinik verlegt. In der Kernspintomographie des Schädels (cMRT) zeigt sich das Bild einer sinugenen Orbitaphlegmone.

Es erfolgt eine Nasennebenhöhlen (NNH)- Operation mit Orbitadekompression. Im intraoperativ gewonnenen Material zeigt sich *Rhizopus arrhizus* - ein häufiger Auslöser einer Mukormykose. Eine antimykotische Therapie mit liposomalem Amphotericin B (LAB) wird begonnen und eine Exenteration der Orbita mit radikaler NNH-Operation, Resektion der Kieferhöhlenwände, des Nasenseptums und der Rhinobasis durchgeführt. In einer postoperativen cMRT zeigen sich ausgedehnte Veränderungen der frontobasalen Meningen, so dass die antimykotische Therapie auf Isavuconazol umgestellt wird. Nach vier Wochen zeigt sich in der cMRT ein zerebraler Progress (parietookzipital), so dass die antimykotische Therapie nun um LAB erweitert wird. Nach Rückgang der zerebralen Herde wird das intravenöse Isavuconazol auf Posaconazol oral umgestellt. In der Verlaufskontrolle mittels MR- und Computertomographie zeigen sich nun knöcherne Destruktionen der Maxilla und Kieferhöhle, so dass eine Mittelgesichtsrevision mit Sequesterexhairese (u.a. Frontobasis- und Orbitadachabtragung mit Duraplastik) erfolgt. Nach 122 Tagen stationärem Aufenthalt kann bei klinisch und bildgebend stabilem Verlauf mit Hilfe eines Pflegedienstes die ambulante Fortführung der intravenösen Therapie organisiert werden. Unter maximaler Ausreizung der antimykotischen Therapie (LAB und Posaconazol) sowie strenger Blutzuckereinstellung (HbA1C 10,9% bei Aufnahme; 7,2% bei Entlassung) kann zunächst ein Stillstand der Erkrankung erreicht werden.

Schlussfolgerung:

Verzögern sich bei Mukormykose Diagnose und Therapie kommt es zu ausgedehnter Beteiligung von Auge, Knochen und Gehirn. Eine umfangreiche, wiederholte chirurgische sowie langwierige antimykotische Therapie sind erforderlich. Die Prognose ist schlecht und oftmals infaust.



Exenteration der rechten Orbit bei ausgedehnter rhino-orbito-zerebraler Mukormykose



CMRT nach Exenteration der rechten Orbita, zerebraler Progress

Emergomykose, eine neue, weltweit verbreitete systemische Mykose: Fallbericht und Übersicht

I. Rooms¹, P. Mugisha², S. Esser¹, E. Hadaschik¹, D. Wilmes³, P.-M. Rath⁴, G. Haase⁵, V. Rickerts³

¹Hautklinik, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, ²Mbarara Regional Referral Hospital, Mbarara, Uganda, ³Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland, ⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie, Uniklinik Essen, Essen, Deutschland, ⁵Labordiagnostisches Zentrum, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Pilze der Familie Ajellomycetaceae (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*) werden als Mykoseerreger überwiegend in umschriebenen geographischen Regionen oder als Importinfektionen nachgewiesen. Kürzlich wurde mit *Emergomyces* ein neues Genus in dieser Familie beschrieben. Wir berichten über den Fall einer disseminierten *Emergomykose* und beschreiben die aktuelle Literatur zu dieser Mykose.

Fallbericht: Eine 38-jährige Frau mit HIV-Infektion CDC Stadium C3 (CD4-Nadir: 66 Zellen/ μ l; Z.n. PJ-Pneumonie) aus Uganda stellte sich mit disseminierten, seit 3 Monaten progredienten juckenden Papeln, Nodi und Crustae vor. Der Allgemeinzustand war leicht reduziert. Ein Röntgen der Lunge zeigte vergrößerte mediastinale Lymphknoten, die aktuelle CD4 Zahl lag unter antiretroviraler Therapie (AZT/3TC/NVP) bei 160 Zellen/ μ l. Die Biopsie eines Knotens zeigte histologisch massenhaft PAS-, und Grocott- positive, teils intrazellulär gelegene kleine Hefezellen suggestiv für eine Histoplasmose. Zur Erregeridentifizierung wurde DNA aus dem Formalin-fixierten Gewebe extrahiert. Eine spezifische PCR zum Nachweis von *Histoplasma capsulatum* (Zielregion ITS1-Region) zeigte keine Amplifikation von DNA. Ein broadrange PCR-Assay (Zielregion ITS2) amplifizierte ein 270 bp langes DNA-Fragment mit hoher Ähnlichkeit (98,4%) zu *Emergomyces pasteurianus* als Hinweis für das Vorliegen einer disseminierten *Emergomykose* bei AIDS. Unter oraler antimykotischer Azoltherapie zeigte sich eine deutliche Regredienz der Läsionen.

Übersicht: Seit 2011 wurde vermehrt über Infektionen durch *Emergomyces* berichtet. Bisher wurden zwei Arten als Infektionserreger beschrieben, *E.africanus* bei HIV-infizierten in Südafrika und *E.orientalis* bei einem Mann mit Diabetes mellitus in China. Vereinzelt wurden lokalisierte Atemwegs- und disseminierte Infektionen mit vermutlich verwandten Arten in Kanada, Deutschland sowie Italien diagnostiziert.

Folgerung: *Emergomykosen* können klinisch als disseminierte Infektionen mit Lungen-, und Hautbeteiligung imponieren. Bisher publizierte Fälle lassen eine weite Verbreitung von Infektionen (Afrika, Asien, Europa) vermuten. In histologischen Präparaten ist eine Unterscheidung von der Histoplasmose und anderen Hefepilzinfektionen nicht sicher möglich. Spezifische serologische und molekulare Tests stehen bislang nicht zur Verfügung.

Infektiologische Mitbetreuung von Patienten mit Candida-Fungämie

A. Dudakova, U. Groß, M. H. Schulze

Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Göttingen, Deutschland

Die leitliniengerechte Durchführung von Diagnostik und Therapie bei Candida-Fungämie ist komplex. Diese Arbeit untersucht, inwiefern eine infektiologische Mitbetreuung (Intervention) von stationär an einer Universitätsklinik behandelten Patienten (Pat.) mit Candida-Fungämie die Leitlinien-Adhärenz verbessern kann.

Alle Pat. mit mind. einem Nachweis von Candida in der Blutkultur (BK) im Jahre 2016 wurden auf Station visitiert und die behandelnden Ärzte bezüglich Diagnostik und Therapie infektiologisch unterstützt. Neben konsiliarischer Beratung vor Ort wurde zur Dokumentation der Empfehlungen ein standardisiertes Protokoll entwickelt. Die Patientendokumentation wurde retrospektiv ausgewertet, als Vergleichsgruppe diente das Kollektiv von Pat. mit Candida-Fungämie 2013 (vor Intervention).

Eine telefonische Vorabberatung zur empirischen Therapie der Fungämie erfolgte 2016 bei 19 von 41 Pat. (46 %) noch am selben Tag der Auskeimung der BK, bei 9 weiteren Pat. (22%) innerhalb der ersten 2 Tage. Ein Konsil vor Ort hat bei 26 von 41 (63 %) Pat. innerhalb der ersten 3 Tage stattgefunden. 7 Pat. (17 %) waren zum Zeitpunkt der positiv gewordenen BK bereits verstorben, verlegt oder entlassen.

Zwei Jahre nach Einführen der Intervention wurden Kontroll-BK doppelt so häufig abgenommen als davor (10 von 30 Pat., 33 % vs. 27 von 41 Pat., 66 %). Das Vorhandensein von negativen Kontroll-BK ist eine Voraussetzung um die empfohlene Therapiedauer genauer festlegen zu können.

Echokardiographien wurden bei Pat. mit Candida-Fungämie 2016 (15 von 41 Pat., 37 %) häufiger durchgeführt als 2013 (6 von 30 Pat., 20 %).

Bei Pat. mit Kontroll-BK wurde 2013 eine Therapiedauer von mind. 14 Tagen bei 3 von 10 Pat. (30%) erreicht, 2016 bei 10 von 27 (37 %). Der Anteil von Pat. mit einer kürzeren Therapiedauer aufgrund von Versterben lag bei 20 % (2 von 10 Pat.) bzw. 22 % (6 von 27 Pat.). Bei Patienten, bei denen keine Kontroll-BK abgenommen wurde, erreichten 2013 4 von 20 der Pat. (20 %) eine Gesamttherapiedauer von mind. 14 Tagen, 2016 3 von 14 (21 %). Der Anteil von Pat. mit einer kürzeren Therapiedauer aufgrund von Versterben lag in dieser Patientengruppe bei 35 % (7 von 20 Pat.) bzw. 36 % (5 von 14 Pat.).

Durch eine intensive und zeitnahe infektiologische Mitbetreuung der Pat. mit Candida-Fungämie (Visite vor Ort auf Station, standardisiertes Protokoll) konnte die Leitlinientreue sowohl für die Durchführung von Diagnostik als auch für die Therapie mit Antimykotika gesteigert werden.

Stellenwert der ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) in Deutschland

M. Stegemann¹, C. Lehmann², S. Hagel³

¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Klinik I für Innere Medizin, Klinische Infektiologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ³Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Universitätsklinikum Jena, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Die ambulante parenterale antimikrobielle Therapie (APAT) ist die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung von Antibiotika ohne Inanspruchnahme der Bettenstation eines Krankenhauses. Vor allem in den USA hat sich dieses Versorgungskonzept nach der Erstbeschreibung im Jahre 1974 rasch verbreitet und wird heute als Standard anerkannt. Gefördert wurde diese Entwicklung ursprünglich durch ökonomische Aspekte. Höhere Zufriedenheit und bessere Lebensqualität der APAT-Patienten im Vergleich zu stationären Patienten sowie die Vermeidung nosokomialer Infektionen wurden jedoch ebenfalls als wichtige Vorteile einer APAT identifiziert. In Deutschland ist APAT bisher nur auf individuelle Patienten, beziehungsweise Patientengruppen (Cystische Fibrose, CF) beschränkt und kann nicht als etabliertes Versorgungskonzept im deutschen Gesundheitssystem angesehen werden. Um APAT in Deutschland zu etablieren und Erfahrungen zu sammeln wurde an drei Universitätskliniken begonnen Patienten (non-CF) mittels ambulanter parenteraler antimikrobieller Therapie zu versorgen. Insgesamt wurden seit 2014 mehr als 130 Patienten aus unterschiedlichen Fachdisziplinen betreut. Eine erste Auswertung belegt die hohe Patientenzufriedenheit. Jedoch wurden Faktoren identifiziert, die aktuell eine flächendeckende Etablierung des Versorgungskonzept in Deutschland erschweren.

Potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen Antibiotika und anderen Arzneimitteln in einer Universitätskinderklinik

E. Jaszkowski^{1, 2}, K. Kreitmeyr^{1, 2}, I. Leroy², C. Weritz², A. Pecar¹, M. Andraschko¹, J. Hübner²

¹Klinikapotheke, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland, ²Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für pädiatrische Infektiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Hintergrund

Es sind zahlreiche und vielfältige, klinisch relevante Interaktionen zwischen Antibiotika (AB) und anderen Arzneimitteln bekannt. Dies spielt vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten mit Polymedikation eine große Rolle. Antinfektiva sind jedoch auch an rund 17% aller potentiellen Arzneimittelinteraktionen (PIA) in amerikanischen Kinderkliniken beteiligt.¹ Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Prävalenz und Charakterisierung der PIA im Rahmen einer AB-Therapie an einer deutschen Universitätskinderklinik.

Methoden

In einer prospektiven Datenerfassung durch Kurvenvisite auf den Stationen wurden alle systemischen AB-Therapien der gesamten Kinderklinik dokumentiert. Die Patientendaten und Therapieparameter inklusive Begleitmedikation wurden von 22.11.2015 bis 22.12.2015 (vier Normalstationen, eine onkologische Station, eine Stammzelltransplantationsstation, zwei chirurgische Stationen) und von 01.05.2016 bis 31.05.2016 (drei Intensivstationen) erhoben. Anschließend wurde die Medikation jedes Patienten mit den Interaktionsdatenbanken Lexi-Interact und Stockley's Drug Interactions auf PIA mit der AB-Therapie geprüft.

Ergebnisse

Innerhalb des einmonatigen Zeitraumes erhielten 198 Patienten eine oder mehrere systemische AB-Therapie(n). Bei ca. 20% dieser Patienten wurde mindestens eine PIA in Zusammenhang mit der AB-Therapie festgestellt. Eine detaillierte Auswertung der beteiligten Arzneistoffe und möglichen Interaktionen wird vorgestellt.

Schlussfolgerung

PIA zwischen AB und anderen Arzneimitteln treten auch in einer deutschen Kinderklinik häufig auf und müssen auf jeden Fall berücksichtigt werden. Die klinische Relevanz dieser PIA muss immer sorgfältig beurteilt werden. Bereits zu Therapiebeginn ist auf das Interaktionspotential einiger AB zu achten.

Literatur

[1] Feinstein J et al. Potential drug-drug interactions in infant, child and adolescent patients in children's hospitals. Pediatrics 2015 Jan;135(1):e99-108.

Die kontinuierliche Infusion von Piperacillin/Tazobactam bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation: Eine retrospektive Analyse

D. C. Richter¹, A. C. Röhr², O. R. Frey², J. A. Roberts^{3, 4, 5}, C. Lichtenstern¹, M. A. Weigand¹, A. Brinkmann⁶

¹Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ²Apotheke Klinikum Heidenheim, Kliniken Landkreis Heidenheim gGmbH, Heidenheim, Deutschland, ³Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australien, ⁴Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Australien, ⁵Department of Pharmacy, Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Australien, ⁶Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Kliniken Landkreis Heidenheim gGmbH, Heidenheim, Deutschland

Dosierungsprobleme von Antibiotika (AB) bei kritisch kranken Patienten sind auf Intensivstationen häufig. Studien zeigen, dass die Anwendung von Standarddosierungen wichtiger Breitspektrum-AB (v.a. β -Laktame) zu inadäquaten Plasmaspiegeln führen und das Therapieergebnis nachteilig beeinflussen können. Durch prolongierte (PI, über 3-4h) bzw. kontinuierliche Infusion (CI) von β -Laktamen werden PK/PD-Ziele sicherer erreicht. Prospektive Studien konnten nun einen Vorteil durch PI oder CI bei kritischen Patienten nachweisen.

Retrospektive Auswertung der Daten von 486 Patienten (938 Spiegelbestimmungen) einer interdisziplinären Intensivstation mit CI von Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ) unter Therapeutischem-Drug-Monitoring (TDM) zwischen 2009-2012. Definiertes PK/PD-Ziel war eine PIP-Serumkonzentration von 32-64 mg/l.

Die durchschnittlich applizierte PIP-Dosis lag bei 9,2g/24h (SD +/-3,1g). Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 6,9 Tage (SD +/-3 Tage). In 268 Fällen (55%) lag die Serumkonzentration in den ersten 24h deutlich über (> 64 mg/l), bei 49 Patienten (10%) deutlich unter (≤ 32 mg/l) dem definierten Zielbereich. 168 Patienten (35%) erreichten den Zielbereich (32-64 mg/l). Die Krankenhaus-Letalität lag bei 23%, die Letalität auf der Intensivstation bei 19%. Wertet man anhand der PK/PD-Ziele aus zeigte sich, dass Patienten, die in den ersten 24 Stunden der Therapie das definierte Ziel einer PIP-Serumkonzentration von 32-64 mg/l erreichten, eine signifikant niedrigere Letalität (13,7%, $p < 0.01$) aufwiesen als jene mit höheren (> 64 mg/l, Mortalität 30%) oder niedrigeren (< 32 mg/l, Mortalität 20,4%) Serumspiegeln. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Körpergröße und Gewicht mit der notwendigen PIP-Dosierung war lediglich bei extrem adipösen Patienten nachweisbar. Es bestand jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der notwendigen PIP-Dosis zum Erreichen des definierten PK/PD-Zieles (PIP-Spiegel von ≥ 32 mg/l) und der PIP-Clearance (CL) ($r=1,0$; $p < 0.01$), sowie der Kreatinin-CL ($r=0,62$; $p < 0.01$).

Die TDM-gesteuerte CI von PIP/TAZ ist ein sicheres Verfahren, das eine effektivere und individualisierte Therapie kritisch kranker Patienten erlaubt. Durch TDM und Dosisanpassungen ist eine effektivere Antibiotika-Therapie auch im Kontext schwerwiegender pathophysiologischer Veränderungen noch möglich. Das Erreichen (und Erhalten) suffizienter PIP-Serumkonzentrationen (32-64 mg/l) war mit einer signifikant reduzierten Letalität assoziiert.

Seltenes ist selten, kommt aber vor: Leber- und Milzraumforderungen mit mediastinaler Lymphadenopathie im Rahmen einer Melioidose

P. Schulze¹, P. Jung², B. Kohlmann³, C. Schoen³, P. Feldle⁴, S. Wiebecke¹, H. Klinker¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Infektiologie, Med. Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Pulmologie, Med. Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland, ³Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Würzburg, Deutschland

Einleitung

Die Melioidose, verursacht durch *Burkholderia pseudomallei*, tritt hauptsächlich in Südostasien und Nordaustralien auf. Zunehmend werden Erkrankungen auch in nicht-endemischen Ländern bei Reisenden und Migranten diagnostiziert.

Fall

Im Rahmen der Abklärung von Abgeschlagenheit und einer Entgleisung eines Diabetes mellitus wurden bei einem 58-jährigen adipösen Pat. im April 2017 sonographisch ein Leberherd von 2,6 x 2,2 cm ohne abszessverdächtige Verhaltformation oder zystische Strukturen sowie im CT multiple hypodense Milzraumforderungen bis 4 cm und eine mediastinale Lymphadenopathie festgestellt. Fieber oder Gewichtsabnahme waren im Vorfeld nicht aufgetreten. Laborchemisch fanden sich eine gering erhöhte GPT (72 U/l) und GGT (123 U/l), ein Hb-Wert von 12,6 g/dl, ein Ferritin von 3.104 µg/l und eine Glucose von 367 mg/dl bei den weiteren Normwerten der klinischen Chemie, des Diff-BB und von CRP. An Vorerkrankungen bestanden ein art. Hypertonus und eine kompensierte Leberzirrhose (Nicht-alkoholische Steatohepatitis). Die durchgeführte Diagnostik (Leberpunktion, Blutkulturen, Mikrobiologie, Bronchoskopie, endobronchialer Ultraschall, Echokardiographie, Coloskopie) ergab keine wegweisenden Befunde (Ausschluss von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Amöbenabszess, histologisch im Lymphknoten- und Leberpunktat Nachweis von neutrophilen Granulozyten und Nekrose).

Zwei Wochen nach Leberpunktion traten Fieber und Schüttelfrost auf. Eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin, später Ceftriaxon führte zur Entfieberung, die Blutkulturen blieben steril.

Nach Entlassung entwickelte sich im Juni 2017 im Bereich der Punktionsstelle der Leber eine oberflächliche Eiterblase. Im Punktat gelang der Nachweis von *Burkholderia pseudomallei*, so dass die Diagnose einer in Deutschland nicht endemischen Melioidose gestellt werden konnte. Eine Therapie mit Meropenem i.v. 3 g/d über 3 Wochen wurde initiiert, anschließend oral mit Cotrimoxazol 960 mg 2x/d für weitere 6 Monate behandelt.

Zahlreiche Aufenthalte auf den Philippinen waren in den zurückliegenden Jahren vorausgegangen.

Schlussfolgerung:

Burkholderia pseudomallei ist ein gramnegatives Stäbchen, welches im Wasser und Boden vorkommt und aufgrund seiner diversen klinischen Manifestationen mitunter schwierig zu diagnostizieren ist. Der Diabetes mellitus stellt einen Hoch-Risikofaktor für die Erkrankung dar. Eine genaue Reiseanamnese (auch Jahre zurückliegend) kann einen wertvollen differenzialdiagnostischen Hinweis geben.

Infektiologische Ursachen der peripheren Facialisparesie bei Kindern - eine retrospektive Analyse über einen Zeitraum von 11 Jahren

C. Papan¹, L. Kremp¹, A. Petzold², H. Schroten¹, T. Tenenbaum¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

HINTERGRUND

Die periphere Facialisparesie ist die häufigste isolierte Nervenlähmung. Ihre Ursache ist nicht hinreichend verstanden. Gerade im Kindesalter deuten Einzelfallberichte darauf hin, dass infektiologische Ursachen eine größere Rolle spielen als bislang angenommen.

METHODEN

Retrospektive Datenanalyse von Kinder und Jugendlichen, die sich im Zeitraum von 01.01.2006 bis 31.12.2016 mit der Diagnose einer Facialisparesie in der Universitätskinderklinik Mannheim in Behandlung befanden. Die zur Infektionsdiagnostik angewandten Methoden umfassten Serologie mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Western-Blot sowie Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 137 Kinder und Jugendliche mittels ICD-10 identifiziert (Mädchenanteil 50,4%); das mittlere Alter bei Diagnose betrug 10,5 Jahre (Range 0,2 – 19,5). Die meisten Erkrankungen traten in den Monaten September bis November auf (46/137; 33,6%). Die am häufigsten vorliegenden Begleiterkrankungen waren Infektionen der oberen Atemwege (17/137; 12,4%), akute Otitis media (13/137; 9,5%), Bronchitis (4/137; 2,9%) sowie Mastoiditis (3/137; 2,2%). Bei 118/137 (86,1%) erfolgte eine Lumbalpunktion. Bei insgesamt 17/137 (12,4%) Patienten gelang ein direkter oder indirekter Erregernachweis. Bei 9/110 (8,2%) Patienten wurde eine Neuroborreliose diagnostiziert. Die im Liquor per PCR nachgewiesenen Erreger waren Varizella-Zoster-Virus (3/82; 3,7%), Humanes-Herpesvirus-6 (2/78; 2,6%) sowie Enterovirus (1/78; 1,3%); . Überdies erfolgte der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern im Serum gegen Herpes-Simplex-Virus sowie Epstein-Barr-Virus bei jeweils einem Patienten. Im Vergleich mit den Kindern ohne Erregernachweis, waren Kinder mit Erregernachweis im Mittel jünger (9,6 Jahre vs. 10,5), länger hospitalisiert (8,4 Tage vs. 4,4; $p < 0,0001$), hatten höhere Zellzahlen im Liquor (121,6/ μ l vs. 2,5; $p < 0,0001$), jedoch eine niedrigere Rezidivrate (0% vs. 5,8%).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

In unserer Kohorte lag bei 12,4% der Kinder mit peripherer Facialisparesie ein direkter oder indirekter Erregernachweis vor. In einer prospektiven Nachbefragung wird aktuell der Langzeitverlauf erhoben.

Häufigkeit und klinische Relevanz von systemischen *Staphylococcus aureus* Infektionen in der Pädiatrie

F. Mattay¹, J. Hübner², A. Rack-Hoch²

¹Dr. von Haunersche Kinderspital /päd. Infektiologie, LMU München, München, Deutschland, ²Dr. von Haunersche Kinderspital/ päd. Infektiologie, LMU München, München, Deutschland

Staphylococcus aureus gehört weltweit zu den häufigsten Erregern von Haut- und Weichteilinfektionen, Bakteriämien, Venenkatheter- und Fremdkörperinfektionen und Osteomyelitiden. Infektionen mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) sind dabei besonders gefährlich und gehen mit einer hohen Letalität einher. Von Januar 2005 bis Dezember 2012 wurden im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelte Kinder mit einer invasiven Infektion mit *S. aureus* oder MRSA retrospektiv erfasst und analysiert. Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 50 Patienten (27♀, 23♂). Der größte Anteil der erkrankten Patienten (58%) war zwischen 0 und drei Jahre alt. Bei 88% (44/50) wurde eine invasive Infektion mit *S. aureus*, bei 12% (6/50) eine invasive Infektion mit MRSA festgestellt. Von den 50 *S. aureus* Patienten litten 28 (56%) an einer vorbestehenden chronischen Grunderkrankung, 31 (62%) wurden auf der Normalstation, 19 (38%) auf der Intensivstation behandelt. Von den 6 MRSA-Patienten litten 3 an einer vorbestehenden chronischen Grunderkrankung, alle 6 wurden auf der Intensivstation behandelt. *S. aureus* wurde in Punktaten (n=8), Biopsaten (n=1), Blutkulturen (n=33), Venenkaterspitzen (n=5) und Liquores (n=3) nachgewiesen. Komplizierte *S. aureus* Infektionen wurden bei 84%, unkomplizierte bei 16% der 50 *S. aureus* Patienten nachgewiesen. Das Risiko, an einer MRSA-Infektion zu erkranken ist bei diesem Kollektiv bei ausländischen Patienten um 10,5 höher als bei Patienten mit dem Herkunftsland Deutschland. Weiter wurden folgende Risikofaktoren (RF) für den Nachweis von MRSA identifiziert: Aufenthalt auf einer Intensivstation, Liegedauer > 2 Wochen, liegende Katheter. Weiterhin zeigte sich, dass fünf oder mehr RF signifikant die Wahrscheinlichkeit erhöhen an einer MRSA-Infektion zu erkranken (≥ 5 RF), sowie dass pro hinzukommenden RF sich die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 2 erhöht, an einer MRSA-Infektion zu erkranken. Unsere Untersuchung zeigt, dass invasive *S. aureus* Infektionen einen relevanten Anteil der pädiatrischen Infektionen einnehmen (durchschnittlich 6,25 Fälle/Jahr). V.a. junge Kinder mit Intensivtherapie und Kinder, die nicht aus Deutschland kommen, sind gefährdet, an einer MRSA Infektion zu erkranken.

FV 50

Is it pulmonary sepsis? – Superinfected spontaneous hematoma under antithrombotic therapy

C. Born, I. Olaru, B. Häcker

Medical Clinic Borstel, Research Center, Borstel, Deutschland

A spontaneous hematoma of the iliopsoas and quadratus lumborum muscles is a rare complication under antithrombotic therapy. We admitted a 74-year-old male patient with sepsis and respiratory failure. The chest X-ray showed signs of pulmonary consolidation and a parapneumonic effusion. Amoxicillin had been started a week prior to his hospital admission by his general practitioner. Upon admission this was changed to piperacillin/tazobactam. Within the next days the patient reported increasing left-sided inguinal pain. An abdominal CT-scan revealed a partially liquified hematoma of the left iliopsoas and quadratus lumborum muscles. A CT-guided drainage was performed. The pus culture grew a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. The antibiotic therapy was changed to oxacillin and after the daily drainage showed no purulent secretion anymore, it was changed to an oral application. The condition of the patient stabilized, and the patient could be discharged.

It was known that the patient had a daily intake of oral antiplatelets without a formal indication. Additionally, a trauma was not reported.

Conclusion: The patient was initially presented with a pulmonary sepsis. In course of the hospitalization the patient complained about an increasing pain in the region of a known inguinal hernia. Antiplatelets were taken once a day. A superinfected spontaneous hematoma of the left iliopsoas and quadratus lumborum muscles was identified as the source of sepsis.

Infektiologische Konsile bei Patienten mit Staphylococcus aureus Bakteriämie – eine retrospektive Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Jena

A. Kimmig¹, S. Weis^{1, 2, 3}, S. Hagel^{1, 2}, C. Forstner^{1, 4}, M. Kesselmeier^{2, 5}, M. W. Pletz^{1, 2}

¹Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum, Jena, Deutschland, ²Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Universitätsklinikum, Jena, Deutschland, ³Klinik für Anästhesie und Notfallmedizin, Universitätsklinikum, Jena, Deutschland, ⁴Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Wien, Deutschland, ⁵Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie, CSCC, Universitätsklinikum, Jena, Deutschland

Hintergrund. Staphylococcus aureus Bakteriämien sind schwere Infektionserkrankungen mit oftmals langwierigen klinischen Verläufen und hoher Mortalität. Retrospektive Studien zeigen, dass infektiologische Konsile die Adhärenz an Therapiestandards erhöhen und das Überleben von Staphylococcus aureus Bakteriämie-Patienten verbessern können.

Methoden. In dieser retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde der Einfluss von infektiologischen Konsilen auf das Überleben von Patienten mit Staphylococcus aureus Bakteriämie am Universitätsklinikum Jena mittels logistischer Regressions- und Überlebenszeitanalyse untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war Krankenhaussterblichkeit.

Ergebnis. Insgesamt wurden Daten von 297 Patienten (≥18 Jahre) mit Staphylococcus aureus Bakteriämie im Zeitraum zwischen Dezember 2012 und August 2015 analysiert. Bei 159 dieser Patienten wurde ein infektiologisches Konsil durchgeführt. Konsile führten zu einer signifikanten Reduktion der Krankenhaussterblichkeit von 23% auf 11%. In der multivariaten Analyse waren sie ein unabhängiger Prädiktor für reduzierte Sterblichkeit (odds ratio=0,41 [95% Konfidenzintervall: 0,22-0,79]; p=0,006) und die Erfüllung definierter Qualitätsindikatoren der Behandlung einer Staphylococcus aureus Bakteriämie. Dabei war die komplette Umsetzung aller im Konsil empfohlenen Maßnahmen mit der niedrigsten Krankenhaussterblichkeit assoziiert.

Schlussfolgerung. Die Mitbehandlung von Patienten mit Staphylococcus aureus Bakteriämie durch klinische Infektiologen war mit einer signifikant reduzierten Krankenhaussterblichkeit assoziiert.

Association of complement 5a receptor polymorphisms with PVL-positive *Staphylococcus aureus* colonization in African Pygmies

F. Schaumburg¹, A. Witten², A. Flamen³, A. Alabi^{4,5}, P. Kremsner⁵, B. Löffler⁶, P. Zipfel⁷, T. Velavan⁵, G. Peters¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland, ²Core Facility Genomics, University of Münster, Münster, Deutschland, ³Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabon, ⁴Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, Gabon, ⁵Institut für Tropenmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Tübingen, Germany, ⁶Institute of Medical Microbiology, University Hospital Jena, Germany, Jena, Deutschland, ⁷Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology – Hans Knöll Institute, Jena, Jena, Deutschland

Introduction

The pore-forming Panton-Valentine leukocidin (PVL) can be associated with necrotizing *Staphylococcus aureus* infections. While the prevalence of PVL is low among European isolates (3%), it can be exceptionally high in sub-Saharan Africa (e.g. 56% in Babongo Pygmies). PVL causes cytolysis after binding to the complement 5a receptor (C5aR) of neutrophils. The objective was to assess if colonization with PVL-positive *S. aureus* is associated with polymorphisms of the C5aRI/II.

Materials and methods

Nasal and pharyngeal swabs were collected from Babongo Pygmies in Gabon to assess the colonization with *S. aureus*. Isolates were screened for the presence of PVL-encoding genes (*lukF-PV/lukS-PV*). Mucosal epithelial cells for DNA extraction were collected using buccal swabs (Forensic Swab, Sarstedt). The C5aRI/II loci were genotyped by Sanger sequencing and sequences were screened for SNPs using the UCSC Genome Browser and the Human Genome 38 assembly. Binary logistic regression adjusted for age and gender was applied to analyze an association of C5aRI/II genetic variants with colonization of PVL-positive *S. aureus*.

Results

In total, 107 Pygmies were included; 69% (n=74) were colonized with *S. aureus*; 45% (n=33) were colonized with PVL-positive isolates. Twelve (C5aRI) and seven SNPs (C5aRII) were detected, respectively. No significant association was observed between any of these SNPs and the colonization with *S. aureus*. In contrast, the allele frequencies of CR5aI SNPs rs11880097, CR5aII rs150649665 and CR5aII rs187635721 differed significantly between individuals being colonized with PVL-positive versus PVL-negative *S. aureus*. These SNPs carry a missense mutation at position 279 of the 3rd extracellular domain (rs11880097), synonymous mutation (rs150649665) or an intron variant (rs187635721).

Summary

African Babongo Pygmies have several C5aR SNPs associated with the colonization of PVL-positive *S. aureus*. Since PVL most likely interacts with the three extracellular domains of C5aR, the SNP C5aRI rs11880097 is a promising candidate to further study why PVL is widespread in Africa but less common in Europe.

Etablierung eines PCR-basiertes Screenings auf *Serratia marcescens* bei Früh- und Neugeborenen

L. K. Sciesielski¹, N. Dinse¹, A. Kola², C. Dame¹

¹Klinik für Neonatologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Einleitung: Für sehr unreife Frühgeborene (<1.500 g) und kranke Neugeborene können normale Darmkeime wie *Serratia marcescens* (Sm) auch ohne Antibiotika-Resistenz besonders gefährlich sein. Sm verursacht häufig schwere (invasive) Infektionen mit hoher Mortalität (15-40 %) und Langzeit-Morbidität. Auf der Neugeborenen-Intensivstation (NICU) ist Sm wegen eines hohen Risikos für horizontale Transmission oder Ausbruchsgeschehen gefürchtet. Für das Management der NICU ist eine möglichst rasche und sensitive Diagnostik auf Sm deshalb dringend gewünscht.

Methodik: Etablierung und Validierung einer Duplex TaqMan-PCR Diagnostik auf Sm, bei der *Lactobacillus* spp als interne Kontrolle dient. Die Validierung erfolgte gegen 13 *Serratia* spp und 18 weitere Bakterienspezies aus dem typischen Mikrobiom des Neugeborenen. Alle seit 2008 bei Ausbruchsgeschehen auf NICUs in Deutschland isolierten Stämme von *Serratia marcescens* ssp. (*S. marcescens*, *sakuensis* und *nova*) lassen sich mit dieser Methode detektieren. Klinische Proben wurden bzgl. Korrelation zum mikrobiologischen Befund, Eignung von Rachen- und Rektalabstrichen sowie Gründen für Inhibition bzw. Nicht-Amplifikation der internen Kontrolle analysiert.

Ergebnisse: Die Amplifikation des 16S rRNA Gens von Sm war zu 100 % spezifisch. Ferner konnte mittels Verdünnungsreihe eine Sensitivität von einer Genkopie bestimmt werden. In allen mittels Bakterienkultur positiv getesteten Proben wurde Sm mittels PCR bereits innerhalb einer Schicht (8 h) nachgewiesen. Im Gegensatz zur mikrobiologischer Kultur ließen mittels PCR genomische Fragmente von Sm in longitudinalen Fallserien häufiger nachweisen. Methodische Einschränkungen für die Amplifikation der internen Kontrolle ergaben sich selten durch PCR-Inhibition, jedoch häufiger durch Fehlen von *Lactobacillus* spp. im Abstrichmaterial, z.B. bei fehlender Darmbesiedlung kurz nach Geburt, parenterale Ernährung oder unter gegen *Lactobacillus* spp. wirksamer Antibiotika-Behandlung.

Diskussion: Mittels Duplex TaqMan-PCR konnte ein rasches und hochsensitives Screening auf Sm bei Früh- und Neugeborenen etabliert werden. Damit kann eine Forderung aus der KRINKO-Empfehlung (Epidemiol Bull 2013; 42:421-433) erfüllt werden. Die bislang mono-zentrisch durchgeführten Kohorten-Analysen sollen ausgeweitet werden, um den Stellenwert dieser Diagnostik für das Management einer Intensivstation (Einzel- oder Kohortenpflege) und eine Verringerung des Risikos für Besiedlungen und Infektionen mit Sm zu klären.

Die Plasma Biomarker bio-ADM und penKid eignen sich zur frühen Prädiktion von Organdysfunktionen in Sepsis Patienten: Die „Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock“ (AdrenOSS) Studie

J. Zimmermann¹, J. Struck², G. Marx³, P. Pickkers⁴, S. Di Somma⁵, M. Legrand⁶, A. Bergmann², A. Mebazaa⁶, P.-F. Laterre⁷

¹Adrenomed AG, Hennigsdorf, Deutschland, ²sphingotec GmbH, Hennigsdorf, Deutschland, ³Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum der RWTH, Aachen, Deutschland, ⁴Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande, ⁵Sant' Andrea Hospital, University La Sapienza, Rom, Italien, ⁶Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, AP-HP, Saint Louis and Lariboisière University Hospitals, Paris, Frankreich, ⁷Department of Critical Care Medicine, Saint Luc University Hospital, Brüssel, Belgien

Hintergrund:

Durch die Sepsis-3 Definition ist klar geworden, dass die frühe Erkennung von Organdysfunktionen von großer Bedeutung für die Einschätzung, das Management und die Behandlung von Sepsis Patienten ist. Die im SOFA Score verwendeten Variablen für die Beschreibung der kardiovaskulären und renalen Funktion reagieren erst spät auf akute Veränderungen. Bioaktives Adrenomedullin (bio-ADM) und Pro-Enkephalin 119-159 (penKid) sind neue Plasma Biomarker, die solche akuten Organdysfunktionen früher anzeigen.

Methoden:

In einer prospektiven, observatorischen Studie mit 24 europäischen Zentren (AdrenOSS; NCT02393781) wurden 583 Patienten mit Sepsis oder Septischem Schock auf der Intensivstation eingeschlossen. Blutabnahmen zur Vermessung von bio-ADM und penKid erfolgten bei Aufnahme und zwei Tage danach. Primärer Endpunkt war die 28-Tage Mortalität. Sekundäre Endpunkte waren u.a. kardiovaskuläre und renale Funktion.

Ergebnisse:

Der initiale SOFA score war 7 [IQR 5-10], und die 28-Tage Mortalität war 22%. Erhöhtes bio-ADM bei Aufnahme prädizierte die 28-Tage Mortalität unabhängig von anderen Variablen (HR 1.6 [CI 1.1-2.5]). Patienten mit bio-ADM >70 pg/mL bei Aufnahme benötigten mehr Vasopressor, hatten eine positive Flüssigkeitsbilanz und erhielten häufiger Nierenersatztherapie. Abfall von bio-ADM unter 70 pg/mL nach 2 Tagen prädizierte eine verbesserte Organfunktion nach 7 Tagen, sowie eine geringere 28-Tage Mortalitätsrate (9.5%). blieb hingegen die bio-ADM Konzentration über 70 pg/mL, verlängerte sich die Organdysfunktion, und die 28-Tage Mortalitätsrate lag bei 38.1%.

Als Marker der Nierendysfunktion war penKid bei Aufnahme unabhängig von anderen Variablen prädiktiv für MAKE ("major adverse kidney events" an Tag 7, definiert als Tod und/oder Nierenersatztherapie und/oder persistierende WRF („worsening renal function“, definiert als Anstieg von Kreatinin um >1.5-fach oder absolut 0.3 mg/dL innerhalb von 48 h nach Aufnahme)). Hierbei brachte penKid Zusatzinformation sowohl zum Kreatinin als auch zur eGFR ($p < 0.001$). Bei Patienten ohne Nierendysfunktion waren penKid Konzentrationen im Normbereich gesunder Kontrollen. Erhöhtes penKid prädizierte unabhängig von anderen Variablen das 28-Tage Mortalitätsrisiko (χ^2 30.97, C index 0.661, $p < 0.001$).

Zusammenfassung:

In einer großen europäischen Studie wurde validiert, dass bio-ADM und penKid bei Patienten mit Sepsis und Septischem Schock früher und besser als andere Parameter Organdysfunktion und Mortalitätsrisiko vorhersagen.

Multi-Parameter Serologie zur schnellen Bestimmung impfpräventabler Infektionskrankheiten mittels Proteinmikroarrays

D. Gawlik¹, E. Müller¹, A. Reißig¹, M. Marz², K. Sachse², M. Pletz³, T. Schuhmacher⁴, S. Monecke¹, R. Ehricht¹

¹Abbott (Alere Technologies GmbH), Jena, Deutschland, ²Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Deutschland, ³Universitätsklinikum, Jena, Deutschland, ⁴Virion/Serion GmbH, Würzburg, Deutschland

Neben Antibiotika, bildgebenden Verfahren und Hygienemaßnahmen sind Impfungen eine der wichtigsten Errungenschaften der modernen Medizin. Hohe Impfquoten erzeugen Herdenimmunitäten, die Ausbrüche verhindern. Weltweit finden immer mehr Migrationsbewegungen statt. Zudem führen kriegerische Auseinandersetzungen auch zum Zusammenbruch der Gesundheitswesen ganzer Länder. Dadurch besteht die Notwendigkeit, individuell, vor Ort und in sehr kurzer Zeit den Immunisierungsstatus zahlreicher Personen für impfpräventable Krankheiten zu ermitteln. Aktuelle Laborverfahren basieren auf ELISA, benötigen ein vergleichsweise großes Probenvolumen venösen Blutes und finden zentralisiert in dafür ausgerüsteten/darauf spezialisierten Laboren statt.

Ziel unserer Arbeit ist es, auf der Basis von Proteinmikroarrays einen Schnelltest zu entwickeln, der mit minimalen Probenvolumina kapillaren Blutes zahlreiche Impfparameter gleichzeitig, zuverlässig, schnell und kostengünstig bestimmt. Initial wurden Antigene von *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, Poliovirus, Hepatitis-B-Virus, Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus und Varizella-Zoster-Virus (VZV) verwendet. Ausgehend von 1 µL Kapillarblut wurde die Analyse inklusive automatischer Bildanalyse und Datenauswertung innerhalb von 100 min durchgeführt. Mit positiven und negativen Referenzseren wurden folgende Übereinstimmungsraten im direkten Vergleich zu etablierten ELISA Tests erzielt: *C. tetani* (81/82), *C. diphtheriae* (77/82), Masernvirus (80/83), Mumpsvirus (76/83), Rötelnvirus (81/82), VZV (80/83), Poliovirus (14/19). Zudem konnten Antigene folgender, zusätzlicher Erreger auf dem Mikroarray immobilisiert und gleichzeitig bestimmt werden: *Plasmodium falciparum* (6/6), *Treponema pallidum* (5/6), Hepatitis-C-Virus (4/5), *Brucella melitensis* (77/82), Hepatitis-E-Virus (2/2). Auf demselben Mikroarray wurden auch aus den Sequenzen der verwendeten Impfantigene abgeleitete synthetische Peptide auf ihre Eignung als Testantigene untersucht. Für das Poliovirus konnte so bereits ein geeignetes Peptid (12/19) gefunden werden.

Das Konzept ist beliebig erweiter- und adaptierbar. Ob eine Messung des IgM-Status, um akute Infektionen diagnostizieren zu können, mit dieser Technik möglich ist, wird ebenfalls überprüft. Die Mikroarrays können nach Optimierung in Stückzahlen $>10^6$ /Jahr gefertigt und die hier untersuchten Antigene/Peptide auch auf andere Plattformen (Lateral Flow, PIMA) übertragen werden.

Infektiologischer Konsiliarservice – ein Beitrag zur Versorgung komplex erkrankter Patienten

S. Rieg¹, S. Hagel², F. Hitzenbichler³, F. Kron⁴, B. Salzberger³, M. Pletz², W. Kern¹, G. Fätkenheuer⁴, N. Jung⁴

¹Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Freiburg, Deutschland,

²Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Jena, Deutschland,

³Stabstelle Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Regensburg, Deutschland, ⁴Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln, Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund:

Die Mitbetreuung stationärer Patienten mit Infektionen durch klinische Infektiologen erhöht die Behandlungsqualität. Besonders bei schwierig zu behandelnden Infektionen kann ein infektiologisches Konsil zu verbessertem Patientenüberleben, und zu kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauern sowie geringeren Kosten führen. Ziel der Studie war die Beschreibung der Inanspruchnahme und der Empfehlungen des infektiologischen Konsiliarservice an vier deutschen Universitätskliniken.

Methoden:

Wir führten eine retrospektive Querschnittserhebung infektiologischer Konsile bei stationären Patienten an den Universitätskliniken Freiburg, Jena, Köln und Regensburg für den Zeitraum eines Monats (März 2016) durch. Nur formale, schriftlich dokumentierte Konsile mit bettseitiger Evaluation der Patienten wurden berücksichtigt.

Ergebnisse:

Im März 2016 wurden an den vier Zentren 638 Konsile bei 479 Patienten durchgeführt (entsprechend 3-4 Konsile pro 100 stationäre Behandlungsfälle). Die mitbetreuten Patienten zeichneten sich durch eine hohe Fallkomplexität aus (Case Mix Index [Mittelwert] 10,1 für Konsil-Patienten versus 1,6 für die Gesamtheit aller Patienten der teilnehmenden Zentren). Konsile wurden aus sämtlichen Fachabteilungen/Kliniken angefordert, wobei die Hälfte der Konsilanfragen aus operativen Disziplinen kam. Die ausgesprochenen Empfehlungen hatten wesentlichen Einfluss auf das Management der Patienten: in zwei Drittel der Konsile wurden zusätzliche diagnostische Maßnahmen, in 70% der Konsile wurde eine Modifikation der antiinfektiven Therapie empfohlen.

Schlussfolgerungen:

Die Erhebung belegt die rege Inanspruchnahme und gute Akzeptanz des angebotenen infektiologischen Konsiliarservice an den vier Zentren. Sie liefert darüber hinaus Kennzahlen für eine Etablierung dieses integrativen, interdisziplinären Versorgungsmodells an weiteren universitären und nicht-universitären Kliniken in Deutschland. Nur so kann eine qualitativ hochwertige Versorgung einer größer werdenden Zahl an Patienten mit komplexen Infektionen über alle medizinischen Disziplinen hinweg gesichert werden.

Improving quality of antifungal usage through interdisciplinary antifungal stewardship interventions

S. J. Lachenmayr^{1, 2}, D. Strobach², H. Horns¹, S. Berking¹, K. Berger¹, H. Ostermann¹

¹Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München, München, Deutschland, ²Apotheke, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

Introduction

Patients with haematological and oncological malignancies are at high risk of invasive fungal infections whose management remains challenging. The objective of this study was to assess both need for and impact of an antifungal stewardship (AFS) programme on quality of antifungal usage in the department of haematology and oncology of a German tertiary care hospital.

Methods

During a retrospective 6-month period (phase I), therapeutic parameters of all inpatients ≥ 18 years on two general wards receiving systemic antifungals were compared against national guidelines and German labelling. Subsequently an AFS programme was initiated (medical training, pharmaceutical counselling on ward, pocket card summarizing main recommendations for antifungal use). The effect of these AFS measures was monitored during a 6-month period (phase II) regarding accuracy of antifungal choice and dosing. The study has been approved by the university hospital ethical review board.

Results

Out of 171 (phase I) resp. 145 (phase II) antifungal agents prescribed, the percentage of accurate doses was increased from 76.6% (I) to 95.9% (II). Correct dose adjustments for body weight increased (0/11 (I) vs. 14/15 (II) prescriptions), likewise correct dose adjustments for hepatic function (1/9 (I) vs. 6/7 (II) prescriptions). In phase II fewer antifungal agents were underdosed (12/171 (I) vs. 1/145 (II)). The accuracy of antifungal choice improved from 77.2% (I) to 93.1% (II).

Conclusions

Our data demonstrate that implementation of interdisciplinary AFS measures can have a profound impact on correct use of systemic antifungal agents regarding dosing accuracy and correct choice of drug. This study may be used as a template for the implementation of further AFS-programmes in haematology/oncology in Germany.

Handschuhdesinfektion steigert die Compliance mit der hygienischen Händedesinfektion

P. Fehling¹, J. Hasenkamp², I.Thalmann, S.Hornig, S. Scheithauer¹

¹Zentralabteilung Krankenhaushygiene und Infektiologie, Georg-August Universität, Göttingen, Deutschland, ²Klinik für Hämatologie und klinische Onkologie, Georg-August Universität, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Der unsachgemäße Handschuhgebrauch – an Stelle der Händedesinfektion - stellt laut WHO ein Infektionsrisiko für den Patienten dar. Unsere Studie untersucht, inwieweit die Erlaubnis zur Handschuhdesinfektion die Händehygiene Compliance steigern kann.

Durchgeführt wurde die dreiphasige, prospektive Interventionsstudie (Abb.1) mit je 620 Datensätzen (engl. vergl. opportunities) nach positivem Votum der Ethikkommission auf der Stammzelltransplantationsstation einer niedersächsischen Universitätsklinik mit initial hohem (53ml/Patiententag)

Händedesinfektionsmittelverbrauch. Die Händehygiene Compliance wurde von geschulten Beobachtern auf der Grundlage der WHO Definition der „My Five Moments“ durch direkte Beobachtung ermittelt.

Phase 1: "Baseline", Phase 2: Erlaubnis der Handschuhdesinfektion gemäß ASH¹ (max. 5 Desinfektionen/Paar, 30min Tragezeit, keine sichtbare Kontamination, Beständigkeit nach EN374) im Rahmen von Routinetätigkeiten am selben Patienten, bei denen ein Wechsel von unreinen und reinen Tätigkeiten erforderlich war, erlaubt. Die prinzipielle Desinfizierbarkeit des ausgewählten Handschuhmodells (Nitril) wurde zuvor festgestellt². Die Wegnahme der Erlaubnis zur Handschuhdesinfektion in Phase 3 dient der Charakterisierung möglicher statistischer Störgrößen (z.B. Zeit-, Lern- und Hawthorne-Effekt). Alle statistischen Berechnungen (χ^2 -, T-Test, Varianzanalyse, u.a.) wurden mittels PSPP 1.0.1^(GNU)/ MS Excel[®] 2010 erstellt.

Die in der ersten Phase ermittelte Händehygiene Compliance betrug 51% und liegt damit im Bereich vergleichbarer Konstellationen. Hierbei konnten einzelne Gruppen an Beschäftigten unterschieden werden (Geschlecht, Profession). Nach der „Freigabe“ der Handschuhdesinfektion stieg die Compliance um 44% auf 74% (CI:95%, p<0.0001) signifikant an. Diese Daten deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Handschuhdesinfektion und der Händehygiene Compliance hin. Die anteilige Compliance-Steigerung bei Indikation 2 (vor aseptischer Tätigkeit) lag bei 113% (p<0,0001). Dieses Resultat ist vor dem Hintergrund der Infektions- und transmissionspräventiven Relevanz dieser Indikation von besonderer Bedeutung für Patientensicherheit und Kosten-Nutzwert Effizienz.

Phase	0			1			2					3			4	
Handschuh Desinfektion				∅	∅	∅	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	∅		
	Projektvorstellung und eingehende Aufklärung der Beschäftigten, Testung Handschuhe/ Desinfektionsmittelkombination			Ermittlung „Baseline“, keine Freigabe der HSD			Erfassung bei Freigabe der HSD					Entzug der HSD, Ermittlung statistischer Effekte/ Störgrößen			Auswertung	

Abb.1 Zeit- und Interventionsplan

¹Positionspapier „Desinfizierbarkeit von medizinischen Untersuchungshandschuhen“, Wiss.Beirat ASH, 7/2015

²Disinfection of gloves: feasible, but pay attention to the disinfectant/glove combination. Scheithauer S, Häfner H, Seef et. al. J Hosp Infect. 2016 Nov;94(3):268-272

Effectiveness of a hospital-wide infection control program to reduce the burden of health care-associated infections: a single center, intervention study

S. Hagel¹, M. W. Pletz¹, M. Kesselmeier², A. Scherag^{2,3}, Alerts-Study Group

¹Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ²AG Klinische Epidemiologie (CEIS), Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ³Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Importance: Health care-associated infections (HAIs) are one of the leading complications in hospitalized patients. No recent studies have evaluated the real-life effectiveness of institution-wide HAI prevention programs.

Objective: The primary aim of this study was to evaluate the effectiveness of a newly introduced institutional infection prevention program to reduce the overall burden of HAIs in a tertiary care hospital without a structured, patient-orientated prevention strategy. The secondary aim was to characterize the intervention effect on HAIs causing severe sepsis/septic shock or death.

Design: Prospective, single center, quasi-experimental study with two surveillance periods (1st: 09/2011 to 08/2012; 2nd: 05/2013 to 08/2014). The interventions were implemented in 10/2012.

Setting: German tertiary care hospital, including 32 wards with 817 hospital beds.

Participants: 62 177 inpatients with a hospital stay \geq 48 hours admitted to one of the study wards (1st surveillance period: n= 26 958 patients, 2nd surveillance period: n=35 219).

Interventions: Promotion of hand hygiene, implementation of bundles for the prevention of common HAIs, monitored by trained observers.

Main Outcome(s) and Measure(s): Adjusted incident rate ratio (aIRR) of HAIs and severe HAIs; adjusted for multiple confounders. Both aggregate data and individual patient level data analyses were performed.

Results: A total of 1 568 HAIs were identified in 1 108 (4.1%) patients in the 1st and 2 336 HAIs in 1 656 patients (4.7%) in the 2nd surveillance period. No evidence for an intervention effect on any type of HAI was observed, neither on general wards (aIRR 1.29 [95% CI, 0.78 to 2.15]) nor on intensive care units (ICUs; aIRR 0.59 [95% CI, 0.27 to 1.31]). On ICUs, however, a significant reduction of severe HAIs during the 2nd surveillance period (aIRR 0.13 [95% CI, 0.05 to 0.32]) was observed. No difference was observed in the incidence of severe HAIs on general wards (aIRR 0.86 [95% CI, 0.35 to 2.10]).

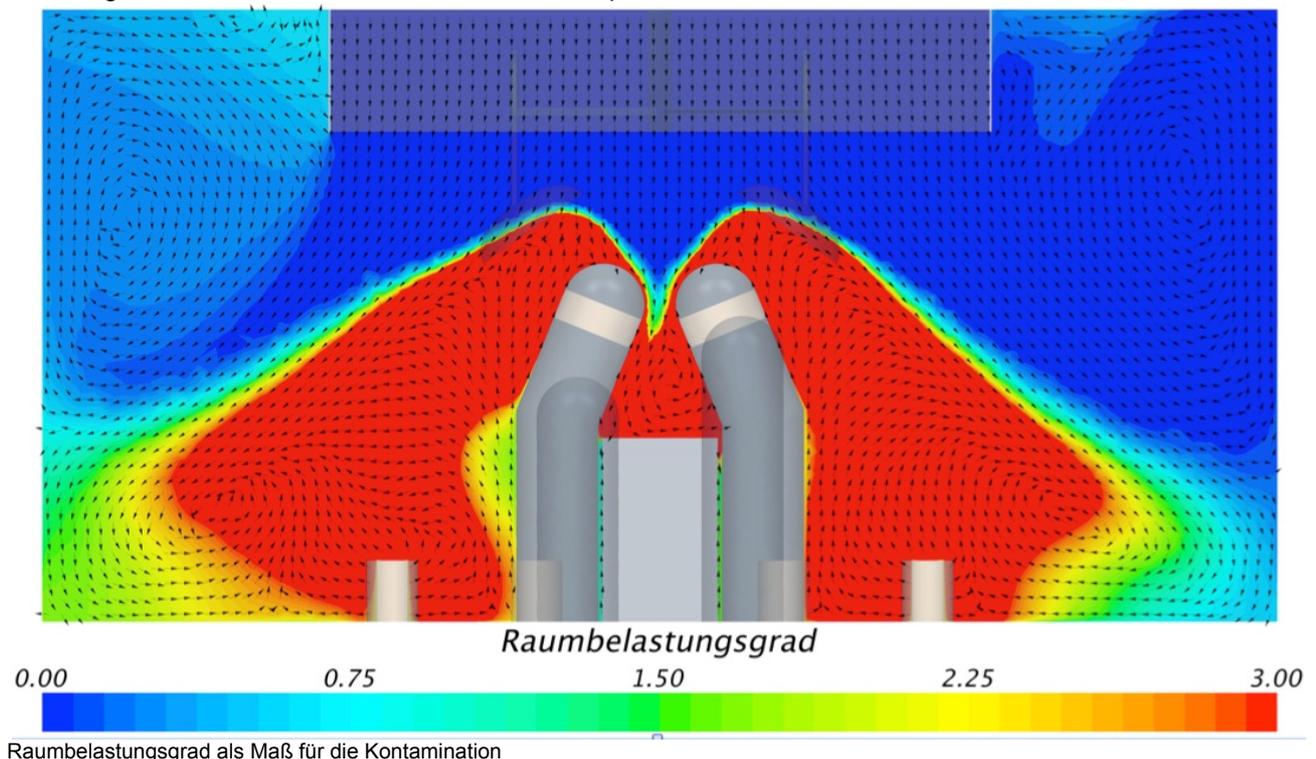
Conclusions and Relevance: No overall HAI reduction effect was observed on a short-term basis after implementing an institutional prevention program. However, the incidence of the most harmful HAIs in critically ill patients could be reduced.

TAV Lüftung in OP-Räumen - Der kontaminierte Schutzbereich im laufenden Betrieb

M. Kriegel, V. Hofer, H.-J. Rotheudt, B. Zielke

Hermann-Rietschel-Institut, Technische Universität Berlin, Berlin, Deutschland

Die Ausführung von Lüftungssystemen in Operationsräumen (OPs) ist in der DIN 1946-4 festgelegt. Die derzeit stattfindende, langwierige Überarbeitung der Norm, die bislang noch keinen Konsens gefunden hat, ist stellvertretend für die derzeit kontrovers geführte Diskussion über die Schutzfunktion der Raumluftströmung in OPs. Gemäß der aktuell gültigen DIN 1946-4 (2008) werden OPs der höchsten Reinheitsklasse (Ia) mit einer partiellen turbulenzarmen Verdrängungsströmung betrieben. Reine Zuluft strömt durch eine rechteckige Deckenfläche vertikal in den Raum und überströmt so den Operationsbereich. Es wird ein Schutzbereich definiert, dessen Vorhandensein und Größe durch eine Abnahmeprüfung nachgewiesen und festgelegt wird. Damit wird dem Betreiber und Nutzer des OPs suggeriert, dass diese Zone unempfindlich gegenüber Keimeintrag von außerhalb und innerhalb des Schutzbereichs ist. Innerhalb des Schutzbereichs sollen sich außer dem OP-Tisch auch die Instrumententische befinden, sodass auch diese vor einer Kontamination geschützt werden. Der Schutzbereich kann jedoch nur aufrechterhalten werden, wenn sich zwischen Luftauslass und dem zu schützenden Bereich keine Strömungshindernisse befinden. Dies ist schon deswegen problematisch, weil sich die OP-Leuchte innerhalb der Strömung befindet und sich das OP Personal in der Regel über den Patienten beugt. Darüber hinaus führen diverse Prozessabläufe dazu, dass sich die zu schützenden Objekte z.T. nicht in dem theoretisch vorhandenen Schutzbereich befinden. Numerische Strömungssimulationen und experimentelle Untersuchungen zeigen, dass der Schutzbereich im Operationsbetrieb durch Strömungshindernisse erheblich gestört wird und sich ein Rezirkulationsgebiet oberhalb des Wundbereichs einstellt. In diesem Bereich können luftgetragene Kontaminationen nur langsam abgeführt werden. Wird ferner angenommen, dass Mikroorganismen im Gesichtsbereich des Personals abgegeben werden, entsteht oberhalb des Operationstisches ein kontaminierter Bereich, wie in der angehängten Abbildung dargestellt. Im aktuellen Forschungsprojekt EnEff: OP-Luft (FKZ: 03ET1454A) wird der Fragestellung nachgegangen, ob der hohe bauliche und energetische Aufwand für TAV-Decken gerechtfertigt ist, oder ob mit anderen Systemen möglicherweise eine höhere Reinheit am Operationstisch bei verringertem Energieeinsatz zu erreichen ist. Erste Ergebnisse dazu werden auf der Konferenz präsentiert.



Untersuchung von Zelltropismus verschiedener Genotypen von EV-A71 an in vitro Modellen der Blut-Liquor- und der Blut-Hirn-Schranke

A. H \ddot{u} gel¹, O. Adams², C. Stump-Guthier¹, S. B \ddot{o} ttcher³, S. Diedrich³, C. Schwerk¹, H. Schrotten¹, T. Tenenbaum¹, H. Rudolph¹

¹Universitätskinderklinik Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland, ²Institut für Virologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland, ³Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enterovirus, Robert-Koch Institut, Berlin, Deutschland

Enterovirus A71 (EV-A71), welches zu den Nicht-Polio-Enteroviren gehört, gilt als einer der Hauptauslöser der aseptischen Meningitis und Enzephalitis sowie der Hand-Fuß-Mund-Krankheit. Aktuell sind drei Genogruppen (A, B, C) dieses Serotyps definiert, 4 weitere (D, E, F, G) wurden kürzlich beschrieben, sind allerdings noch nicht offiziell in die Klassifikation von EV-A71 aufgenommen.

Insbesondere in Südost-Asien kam es in den letzten Jahren zu größeren Ausbrüchen, vor allem ausgelöst durch die Stämme der Sub-Genogruppen C4 und B5. In Deutschland und Europa nehmen die Stämme der Sub-Genogruppen C2, C4, sowie seit 2015 die neu aufgetretene Rekombinante C1-like eine dominierende Rolle ein. Die Eintrittspforte von EV-A71 in das ZNS ist bisher ungeklärt.

In einem humanen in vitro Modell der Blut-Liquor-Schranke (BLS) aus einer humanen Papillomzelllinie des Epithels des Plexus choroideus (HIBCPP Zellen) wurde von Stämmen aus sechs verschiedenen (Sub-)Genogruppen von EV-A71 sowohl die Infektiosität mittels Immunfluoreszenz und qPCR, als auch der Einfluß auf Barrierefunktion und Viabilität der HIBCPP Zellen untersucht. Vergleichend wurden die Eigenschaften der verschiedenen Virusisolate an human brain microvascular endothelial cells (HBMEC), als Zellen der Blut-Hirn-Schranke, sowie an RD-Zellen, die aufgrund ihrer hohen Sensitivität gegenüber Enteroviren oft zur Viruspropagation genutzt werden, untersucht.

Auffallend ist ein Zelltropismus der verschiedenen Virusisolate. Während C1-like und B5 in HIBCPP Zellen die stärkste Infektiosität zeigen, ist der EV-A71 Prototyp BrCr in HBMEC dominierend. Obwohl C2 in den RD-Zellen die stärkste Infektion der sechs Subtypen zeigt, infiziert er HIBCPP Zellen und HBMEC nur schwach.

Trotz erfolgreicher Infektion von HIBCPP Zellen speziell durch die Virusisolate der Sub-Genotypen C1-like und B5 zeigen sich auch nach über 72h keine Veränderungen der Barriereintegrität.

Zusammenfassend konnten mit den bisherigen Ergebnissen deutliche Hinweise für einen Zelltropismus verschiedener neurotroper EV-A71 Isolate gezeigt werden.

Zukünftige Studien sollen prospektiv die Assoziation von Genotypen und den klinischen Verläufen untersuchen.

Bacterial etiology in 488 children with parapneumonic pleural effusion/empyema – results from the nationwide ESPED study (2010-2017)

A. Streng¹, C. Schoen², M. van der Linden³, D. Goettler¹, M. Rose⁴, J. Liese¹

¹Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, ²Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, ³Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Nationales Referenzzentrum für Streptokokken, , Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ⁴Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Leipzig, Deutschland

Background: Parapneumonic pleural effusions/empyema (PPE/PE) are serious complications of community-acquired pneumonia in children. Known pathogens most commonly associated with PPE/PE are *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. The influence of routine vaccination with pneumococcal vaccines on the etiology of PPE/PE is still unclear. In the frame of a nationwide pediatric hospital surveillance study, we investigated bacteria associated with pediatric PPE/PE in Germany.

Methods: From October 2010 to June 2017, children < 18 years of age hospitalized with PPE/PE necessitating pleural drainage or persisting >7 days were reported to the German Surveillance Unit for Rare Diseases in Childhood (ESPED). Supplementary 16S-rDNA-PCR of pleural fluid and add-on sequencing was offered to all pediatric hospitals. All bacteria detected from blood culture (BC) and/or pleural fluid culture (PC) and/or pleural fluid PCR (PPCR) were included in the analysis.

Results: In 488 (33.7%) of 1447 children with PPE/PE (median age 4.7 years, IQR 2.9-9.6), a total of 541 bacterial detections were reported, with positive results in 10% of 1078 children tested by BC, in 34% of 646 children tested by PC, and in 53.2% of 449 children tested by PPCR. In a subsample of 190 patients tested simultaneously with all three methods, bacteria were found in 114 (60% of 190) patients, including 48 (25% of 190) with detection solely by PPCR. Of all 541 detections (including 41 species from 18 bacterial families), the majority (n=469; 87%) belonged to the group of aerobic, gram-positive cocci, with *S. pneumoniae* (n=219; 41%), *Streptococcus pyogenes* (n=105; 19%), *S. aureus* (n=35; 7%), *Staphylococcus epidermidis* (n=28; 5%) and *Streptococcus intermedius* (n=20; 4%) as the most frequent species. Aerobic, gram-negative rods were the second largest group (n=20; 4%), with *Haemophilus influenzae* (n=13; 2%) as the most frequent pathogen. Aerobic gram-negative cocci represented 11 (2%) and aerobic gram-positive rods 8 (1.5%) of all detections. Anaerobic bacteria (mainly gram-negative rods) represented 14 (3%) of the detections.

Conclusion: This is the largest study thus far investigating the etiology of pediatric PPE/PE with laboratory confirmation from usually sterile material. Detection rate could be significantly increased by the use of broad-spectrum PCR. Aerobic, gram-positive cocci, especially *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, accounted for the majority of PPE/PE.

Rate and predictors of bacteremia in afebrile community-acquired pneumonia

M. Pletz^{1,2}, V. Patchev¹, G. Rohde³, J. Rupp^{2,4}, M. Witzernath^{2,5}, C. Forstner^{1,6}

¹Center for Infectious Diseases and Infection Control, Jena University Hospital, Jena, Deutschland, ²CAPNETZSTIFTUNG, Hannover, Deutschland, ³Medical Department I, Department of Respiratory Medicine, Goethe University Hospital, Frankfurt/Main, Deutschland, ⁴Department of Infectious Diseases and Microbiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland, ⁵Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, and Division of Pulmonary Inflammation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ⁶Department of Medicine I, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich

Background: Depending on the underlying pathogen, bacteremia is a grave complication of serious prognostic relevance in community-acquired pneumonia (CAP), and its timely recognition is pivotal in the selection of targeted therapy. "Fever" has been traditionally used as a trigger for blood culture (BC) sampling.

Objectives: This study aims to describe i) the proportion of patients with CAP and bacteremia in the absence of fever, and ii) the clinical characteristics which can predict the necessity of BC in afebrile CAP patients.

Methods: Bacteremia rates were determined in 4349 adult CAP patients enrolled by the German prospective cohort study CAPNETZ and were stratified by febricity at first patient contact. To identify independent predictors of bacteremia in afebrile patients, demographic data, co-morbidities, antibiotic pretreatment and clinical signs were retrospectively compared between afebrile patients with and without bacteremia by multivariate logistic regression analysis.

Results: Bacteremic pneumonia with a CAP-specific pathogen was present in 209 of 2854 (7.3%) febrile patients and 52 of 1495 (3.5%) afebrile patients. Age distribution and inflammation parameters did not significantly differ ($p > 0.05$) in bacteremic CAP patients with and without fever. Antibiotic pretreatment decreased the rate of bacteremia with a CAP-specific pathogen (OR 0.35, $p < 0.001$). In logistic regression model, we identified hospital admission (adjusted odds ratio (AOR) 8.68, 95% confidence interval (CI) 1.16-65.14), chronic kidney disease (AOR 2.56, 95% CI 1.16-5.63), mental confusion (AOR 3.72, 95% CI 1.48-9.36) and positive pneumococcal urinary antigen (AOR 5.59, 95% CI 2.48-12.62) as independent predictors of bacteremia in afebrile CAP patients.

Conclusions: As 20% of BC with CAP-specific isolates originated from non-febrile patients, the relevance of febricity as indicator of BC necessity merits reconsideration. Hospital admission, mental confusion, renal co-morbidity and a positive pneumococcal urinary antigen appear to independently predict bacteremia in non-febrile CAP patients.

Empfehlungen zum Umgang mit Pest-Patienten vor dem Hintergrund des Ausbruchs auf Madagaskar 2017

K. Heim¹, R. Gottschalk², G. Stich³, T. Kratz⁴, C. Herzog⁴, M. Stegemann¹, F. Pfäfflin¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin. Med. Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland, ²Gesundheitsamt Frankfurt am Main, Frankfurt, Deutschland, ³Missionsärztliche Klinik Würzburg, Würzburg, Deutschland, ⁴Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland

2017 kam es auf Madagaskar zu einem ungewöhnlich großen Pestausbuch mit 2417 Verdachtsfällen (WHO Situation Report 12/2017) bei einem unerwartet hohen Prozentsatz an Lungenpest-Fällen (1854 Patienten). Die hohe Fallzahl sowie das Auftreten von Lungenpest auch in nicht-endemischen Gebieten war ungewöhnlich für Madagaskar, so dass die internationale Gemeinschaft sich schnell zum Eingreifen entschloss, um den Ausbruch einzudämmen.

Die Präsentation wird von der Arbeit einer Ärztin der Berliner Charité berichten, die im Auftrag des Deutschen Roten Kreuzes während des Pestausbuchs auf Madagaskar arbeitete. Dabei bildet die Zusammenarbeit mit dem madagassischen Gesundheitsministerium und der WHO sowie die Evaluation der Krankenhäuser einen wesentlichen Teil der Darstellung. Daneben wird das Training von Freiwilligen zur Erkennung von Verdachtsfällen und die Unterstützung eines lokalen Krankenhauses durch Material, Training und Personal vorgestellt. Weiterhin werden die von dem Ständigem Arbeitskreis der Kompetenz und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger beim Robert Koch-Institut (STAKOB) erstellten Therapiehinweise und die Empfehlungen zur Erkennung und Abklärung von Verdachtsfällen in Deutschland präsentiert.

Myeloide Suppressorzellen (MDSC) akkumulieren in der Muttermilch und hemmen die TLR4-Expression von Monozyten

N. Köstlin, C. Schoetensack, J. Schwarz, B. Spring, R. Goelz, C. F. Poets, C. Gille
Abteilung Neonatologie, Universität-Kinderklinik, Tübingen, Deutschland

Hintergrund:

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine der wichtigsten Todesursachen von Frühgeborenen. Pathogenetisch kommt es durch eine intestinale Schrankenstörung zu einer Transmission von Pathogenen und damit zu einer systemischen Infektion. Die erhöhte Expression des Toll like Rezeptors TLR4 scheint mit dem Auftreten der NEC assoziiert zu sein; die Ernährung mit Muttermilch (MM) wirkt sich protektiv auf die NEC aus. Myeloide Suppressorzellen (MDSC) sind myeloide Zellen mit hemmender Wirkung auf andere Immunzellen, die während Schwangerschaft und Fetalzeit akkumulieren und wichtig für die feto-maternale Toleranz sind. Ob MDSC auch in der MM vorhanden sind und die Immunantwort im Darm des Neugeborenen beeinflussen ist bisher nicht untersucht.

Hypothese:

MDSC akkumulieren in der Muttermilch und beeinflussen die Immunantwort im Darm des Neugeborenen

Methoden:

Der Anteil CD66b+/CD33+/CD14-/HLA-DRlow/- MDSC wurde in der MM und im peripheren Blut (PB) gesunder Mütter durchflusszytometrisch bestimmt. Die Expression von Aktivierungsmarkern (CD124, CD181, CD184, CD85d, CD273, CD274) und Effektormechanismen (Arg1, iNOS, IDO, ROS) wurde vergleichend analysiert. MM-MDSC und PB-MDSC wurden mittels MACS angereichert und zu CFSE-markierten und mit OKT3/IL-2 stimulierten PBMC oder unbehandelten PBMC gegeben. Nach 96 Stunden wurde die T-Zell-Proliferation und die Expression von TLR2 und TLR4 durchflusszytometrisch ermittelt.

Ergebnisse:

Der Anteil von MDSC an den CD45+ Leukozyten war in der MM im Vergleich zum PB mit 52,2% vs. 1,5% deutlich erhöht (n=10, p=0,001). MM-MDSC exprimierten mehr CD184, CD273, CD274 und iNOS als PB-MDSC. Die Zugabe von MM-MDSC zu stimulierten PBMC führte zu einer stärkeren Hemmung der T-Zell-Proliferation als die Zugabe von PB-MDSC (Hemmung um 83% vs. 62% für CD4 und 67% vs. 42% für CD8, je n=5, p<0,05 für CD4, nicht signifikant für CD8). Ausserdem bewirkte die Zugabe von MM-MDSC eine Herabregulation von TLR4 auf Monozyten (30,5% vs. 74,5% ohne Zugabe von MM-MDSC, n=6, p<0,05) während die Expression von TLR2 unverändert blieb.

Schlussfolgerung:

MDSC akkumulieren in der Muttermilch, sind im Vergleich zu MDSC aus dem peripheren Blut aktiviert und hemmen die Expression von TLR4 auf Monozyten. Die immunsuppressiven Eigenschaften von MDSC aus der Muttermilch könnten eine wichtige Rolle bei der Immunregulation im Darm des Neugeborenen spielen und damit das Auftreten der NEC günstig beeinflussen.

Orale Tuberkulose unter TNF-Blocker-Therapie bei Morbus Crohn

H. Trawinski¹, F. Reinhardt¹, V. Zebralla², I. Eder³, N. Teich⁴, C. Lübbert¹

¹FB Infektions- und Tropenmedizin, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Plastische Operationen, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ³Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ⁴Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, Deutschland

Anamnese und klinischer Befund:

Eine 26-jährige deutsche Patientin mit Morbus Crohn (Vortherapien u.a. Adalimumab, Vedolizumab 05-07/16, Infliximab seit 09/16) hatte sich 04/16 für 3 Wochen in Myanmar aufgehalten. Im November 2016 kam es zu einer Wangenbißverletzung. Während des kommenden halben Jahres entwickelte sich hier eine progrediente Ulzeration und Schwellung der Schleimhaut mit Übergreifen auf die Unterlippe (Abb. 1) sowie eine ausgeprägte cervikale und submandibuläre Lymphknotenschwellung mit Einschränkung der Mundöffnung.



Abb.1: Initialbefund der Mundschleimhaut. Quelle: Department für Kopf- und Zahnmedizin, Sektion für klinische und experimentelle orale Medizin, Universitätsklinikum Leipzig. Fotograf: Tilmann Riemer

Diagnosestellung:

In einer Probebiopsie der Wangenschleimhaut 05/17 zeigte sich eine mittelgradig chronische und floride, fokal erosive Entzündung mit subepithelial epitheloidzelligen Granulomen mit geordneten mehrkernigen Riesenzellen. Mittels PCR wurde im Biopsiepräparat und im Sputum das Genom des Mycobacterium tuberculosis-Komplex nachgewiesen. Im CT fanden sich flauere Verdichtungen ubiquitär in beiden Lungen und ein verkalkter Nodulus im rechten Lungenapex. Im Halsbereich imponierten Mehranreicherungen perimandibulär im lokalen Weichgewebe der Zähne 42-47 in einer Ausdehnung von ca. 32 x 7 mm und zahlreiche vergrößerte Lymphknoten in der Regio I und II rechts (Abb. 2).



Abb. 2: CT mit Mehranreicherungen perimandibulär im lokalen Weichgewebe und submandibulären Lymphknotenschwellungen. Quelle: Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig

Der HIV-Test war negativ. In der Sputumkultur kam es zum Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis*. In der phänotypischen Resistenztestung wurde eine Resistenz gegenüber Isoniazid und Streptomycin nachgewiesen.

Therapie und Verlauf:

Das Infliximab wurde mit Diagnosestellung der Tb pausiert, ohne dass es bislang zu einem Schub des Morbus Crohn gekommen ist. Wir initiierten die Standardtherapie (Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Isoniazid). Aufgrund des Antibiogramms wechselten wir leitliniengerecht von Isoniazid auf Levofloxacin. Nach 2 Monaten Vierfachtherapie, Sputumkonversion und vollständiger Abheilung der oralen Ulzerationen deeskalierten wir auf Rifampicin, Ethambutol und Levofloxacin mit einer geplanten Kontinuitätsphase für weitere 7 Monate.

Diskussion:

Die orale Tuberkulose tritt meist sekundär im Rahmen einer offenen pulmonalen Tuberkulose auf und ist eine seltene Differentialdiagnose oraler Ulcera oder Noduli. Zur Diagnosestellung wird eine Biopsie mit histopathologischer und mikrobiologischer Untersuchung empfohlen. Die Therapie erfolgt nach dem Standardschema über 6-9 Monate. Eine zusätzliche operative Versorgung ist nur bei Komplikationen notwendig.

Literatur:

1. Index-TB Guidelines. Guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. WHO 2016

Microbial colonization of pancreatic duct stents: a prospective analysis.

J. Schneider¹, P. Schenk¹, A. Obermeier², J. Fremd¹, S. Feihl³, S. Forkl¹, N. Wantia³, F. Römmeler³, B. Neu¹, M. Bajbouj¹, S. von Delius¹, R. Schmid¹, H. Algül¹, A. Weber¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland, ²Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, , Technische Universität München, München, Deutschland, ³Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Technische Universität München, München, Deutschland

OBJECTIVE:

The aim of the study was to analyze the microbial colonization rate as well as the spectrum and number of microorganisms in relation to the indwelling time of pancreatic stents.

METHODS:

Forty pancreatic stents were prepared according to a standardized protocol and subsequently sonicated to optimize bacterial release from the biofilm on the stents.

RESULTS:

Two hundred forty-six microorganisms were identified. Thirty-nine of 40 stents were colonized with microorganisms. Aerobic gram-positive microorganisms (106/246 [43%]) accounted for the greatest proportion. The predominant microorganisms were Streptococcus species (46/246 [19%]), which were isolated from 27 (68%) of 40 stents. Stents with a short indwelling time (3-13 days) were mainly colonized with aerobic gram-positive bacteria (82%) and Candida species (63%). In contrast, anaerobes ($P < 0.01$, 69% vs 18%) and aerobic gram-negative microorganisms ($P < 0.01$, 93% vs 45%) such as Enterobacteriaceae ($P < 0.01$, 86% vs 27%) were significantly more present on stents with a long indwelling time (29-93 days), compared with stents with a short indwelling time.

CONCLUSIONS:

Microbial analysis of pancreatic duct stents revealed a very high colonization rate. Furthermore, the spectrum and number of microorganisms altered with the indwelling time of the stent. However, clinical relevance of our findings remains unclear.

Mucosal invariant T (MAIT) cells are depleted from blood in advanced cirrhosis and accumulate in the peritoneal cavity during early spontaneous bacterial peritonitis

O. Akinhanmi¹, S. Stengel¹, N. Köse¹, A. Stallmach^{1,2}, M. Bauer^{2,3}, T. Bruns^{1,2}

¹Department of Internal Medicine IV (Gastroenterology, Hepatology, and Infectious Diseases), Jena University Hospital, Jena, Deutschland, ²Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital, Jena, Deutschland, ³Department of Anesthesiology and Intensive Care, Jena University Hospital, Jena, Deutschland

Background and Aims: Mucosal invariant T (MAIT) cells are a subset of fast-acting unconventional T cells, which play essential roles in mucosal immunity against pathogens. Patients hospitalized for advanced cirrhosis have a poor short-term prognosis especially when they encounter bacterial infections, such as spontaneous bacterial peritonitis (SBP) as a result of impaired immune responses. Aim of this study was to investigate the phenotype, function, and clinical relevance of MAIT cells in the peritoneal cavity during complications of cirrhosis.

Methods: Peripheral blood and ascitic fluid from patients with decompensated cirrhosis and healthy controls were analyzed using flow cytometry. $V\alpha 7.2^+ CD161^+ CD3^+$ MAIT cells were quantified and markers of activation (CD69), tissue homing (Integrin αE , CCR7), immune exhaustion (PD-1), chemokine receptors, transcription factors, and intracellular cytokines were assessed.

Results: In contrast to other unconventional T cells, circulating MAIT cells were significantly lower in patients with decompensated cirrhosis (median 0.7% of T cells) compared to controls (median 4.3%; $P < 0.0001$) without significant correlation with classical liver disease scores. In the absence of SBP, the proportion of MAIT cells among T cells was higher in the peritoneal cavity than in blood (1.0% vs. 0.6%; $P = 0.02$), and peritoneal MAIT cells had a tissue homing phenotype expressing CD103. Peripheral blood and peritoneal MAIT cells were predominantly CD8-positive and expressed more often CD69 than conventional T cells (13.9% vs. 0.4%; $P = 0.001$, 12.5% vs. 1.7%; $P = 0.01$ respectively) but did not differ in their expression of PD-1. During SBP, peritoneal MAIT cell frequency (1.2% vs. 2.7%; $P = 0.02$) and MAIT cell ascites-blood-ratio (1.4 vs. 5.2; $P = 0.007$) was increased at the day of diagnosis but normalized after 2 days of antibiotic treatment (5.2 vs. 2.0; $P = 0.06$). As compared to conventional T cells, ascitic fluid MAIT cells showed high expression of CCR6 and CXCR3, expressed ROR γT and were potent producers of IL-17 and TNF after PMA/ionomycin stimulation.

Conclusion: Recruitment and local activation of IL-17 producing $CCR6^+ CXCR3^+$ MAIT cells are observed in the early phases of SBP. These results suggest a critical role for MAIT cells in regulating the immediate antimicrobial inflammatory response.

Management der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz

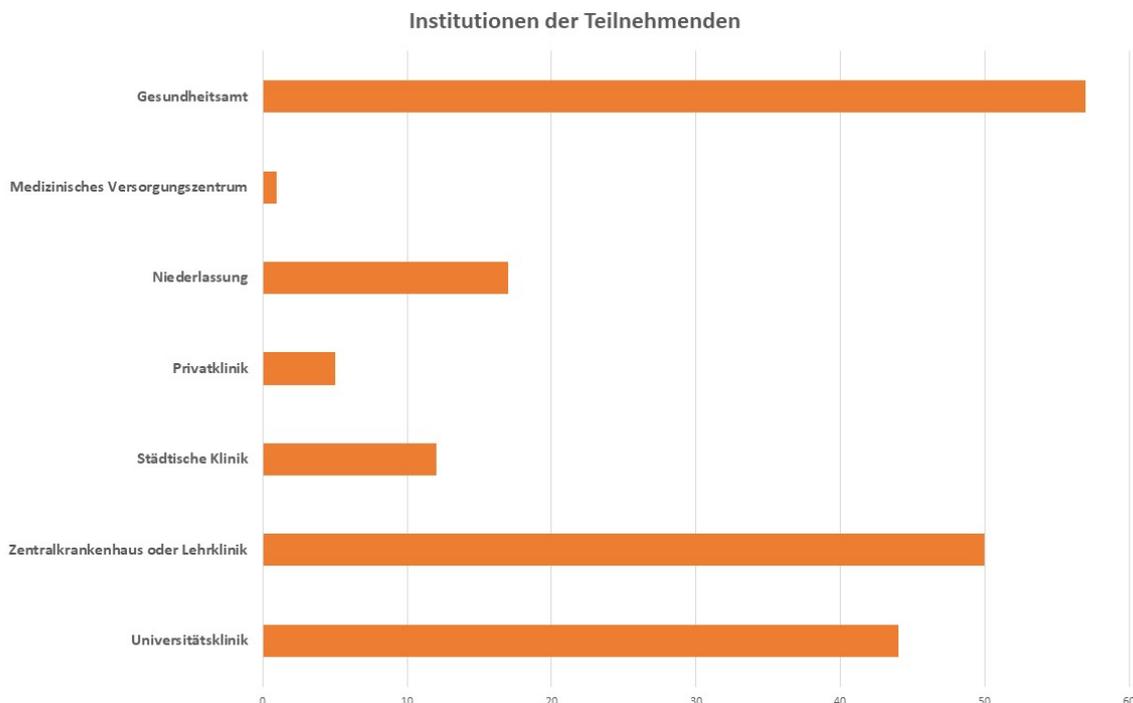
P. Gerlach¹, S. Thee², M. Bogyi³, F. Brinkmann⁴, B. Königstein⁵, N. Ritz⁶, U. von Both¹

¹Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München, München, Deutschland, ²Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland, ³Wilhelminenspital, Wien, Österreich, ⁴Klinikum Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland, ⁵Landratsamt, Erding, Deutschland, ⁶Universitäts-Kinderspital, Basel, Schweiz

Hintergrund & Zielsetzung: Angesichts von 2 Milliarden mit Mycobacterium tuberculosis Infizierten und jährlich 2 Millionen Todesfällen infolge der Erkrankung¹ sowie vor dem Hintergrund globaler Migration sind koordinierte Anstrengungen gegen die Tuberkulose erforderlich, die auch die latente Form der Infektion (LTBI) betreffen. Ziel der Studie war die Erhebung von Daten zur aktuellen Versorgungslage pädiatrischer LTBI im deutschsprachigen Raum, inklusive der Beschreibung der Epidemiologie sowie der aktuell verwendeten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen.

Methodik: Fragenbogen-basierte Erhebungsstudie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Die Zielgruppe stellten Mitglieder pädiatrisch-infektiologischer (DGPI) und -pneumologischer (GPP) Netzwerke sowie Mitarbeiter des Öffentlichen Gesundheitsdienstes dar. Die Befragung erfolgte online und in Form persönlicher Interviews.

Ergebnisse: Die 51 Fragen wurden von insgesamt 191 Teilnehmenden beantwortet. Anlage 1 zeigt das Teilnehmerspektrum.



Grafische Darstellung des nach Institutionen gegliederten Teilnehmerspektrums der fragebogen-basierten Erhebungsstudie.

Erste Auswertungen zeigen, dass die meisten Kinder zum Ausschluss einer TB initial beim ÖGD gesehen werden. Ein differenziertes Vorgehen bei Kindern <5 Jahren wird in knapp 60% der Fälle (d.F.) angestrebt. Der Zeitpunkt der Anfertigung einer initialen Röntgen-Thorax-Aufnahme in Bezug auf die immundiagnostische Testung weist deutliche Unterschiede auf. Eine Follow-Up Untersuchung nach abgeschlossener Chemoprävention wird nur in ca. 40% d.F. routinemäßig angestrebt. Weitgehende Einigkeit herrscht bezüglich der grundsätzlich akzeptierten immunologischen und radiologischen Diagnostik sowie der

Verwendung einer Isoniazid (INH)-Monotherapie oder einer Kombination aus INH und Rifampicin (RMP). Hierbei wird INH in 60% d.F. mit 10mg/kgKG und RMP in 50% d.F. mit 15 mg/kgKG dosiert.

Diskussion: Die Studie liefert erstmals umfassende Daten zum Vorgehen bei pädiatrischen Fällen von LTBI in D, A und CH und zeichnet dabei ein teilweise heterogenes Bild. Es wird zu beobachten sein, ob die Erstellung der vor kurzem veröffentlichten AWMF-Leitlinie zur TB bei Kindern einen Beitrag zur Standardisierung des Vorgehens leisten kann².

¹Global tuberculosis report, WHO, 2017.

²Feiterna-Sperling et al, Pneumologie 2017.

Late-presenting HIV-infected pregnant women during refugee influx into Munich - an increased risk for in utero mother-to-child transmission?

K. Singer^{1,2}, U. Schulze-Sturm³, I. Alba-Alejandre⁴, B. Hollwitz⁵, T. T. T. Nguyen³, F. Sollinger¹, J. Eberle⁶, R. Kobbe³, J. Hübner^{1,7}, O. Genzel-Boroviczény², U. von Both^{8,9,10}

¹Abteilung Pädiatrische Infektiologie, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität, München, Deutschland, ²Abteilung Neonatologie, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität, München, Deutschland, ³Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁴Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Ludwig Maximilians Universität, München, Deutschland, ⁵Klinik für Geburtshilfe und pränatale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁶Abteilung Virologie, Max von Pettenkofer Institut, Ludwig Maximilians Universität, München, Deutschland, ⁷Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, DZIF, München, Deutschland, ⁸Division of Paediatric Infectious Diseases, Dr von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Germany, München, Deutschland, ⁹Section of Paediatric Infectious Diseases and Allergy, Department of Medicine, Imperial College London, UK., London, Vereinigtes Königreich, ¹⁰German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Munich, Germany., München, Deutschland

Background:

Mother-to-child transmission (MTCT) is the most common mode of HIV infection in children. Relative proportions are estimated to range between 20-25% for in utero transmission, 35-50% for intrapartum transmission and 25-45% for postnatal transmission in breast-fed infants without antiretroviral therapy (ART) for mother or child. Due to early antenatal screening and maternal antiretroviral treatment, MTCT is a rare event in Germany. However, with Germany receiving increasing numbers of refugees, antenatal care becomes more challenging in some geographic areas due to late-presenting HIV-infected pregnant women.

Methods:

Retrospective analysis of all deliveries in HIV-infected pregnant women presenting to medical care at LMU Munich or UKE Hamburg comparing two distinct time periods, A (2010 - 2012) and B (2013 - 2015).

Results:

At LMU Munich, the number of deliveries in HIV-infected pregnant women increased 1.6 fold from period A (n=50) to B (n=79) with the number of late-presenting cases rising significantly from 2% in period A to 13% in period B. In contrast, corresponding cases in Hamburg decreased by half from 14% in period A to 7% in period B, while the total number of HIV-infected women giving birth remained stable. From 2010 to 2015, one late-presenting pregnant woman transmitted HIV to her baby in Munich while no case of MTCT occurred in Hamburg. The 24-year-old pregnant refugee was diagnosed with HIV upon first presentation to LMU Munich at 35 weeks of gestation, displaying several additional risk factors for MTCT. In view of the child's late diagnosis (at 28 days) and presumed in utero mode of infection, we describe the limitations of HIV testing in neonates exposed to both HIV and maternal ART and discuss current national guidelines for postnatal prophylaxis.

Conclusion:

HIV infections diagnosed late in pregnancy and leading to delayed ART initiation are rising in Munich compared to Hamburg. Thus, antenatal care of HIV-infected pregnant women in Munich has been more affected by the refugee influx than Hamburg. Many late-presenting pregnant women have additional risk factors for MTCT (high viral load, co-infections). We postulate that neonates born to late-presenting mothers with multiple risk factors of in utero infection might profit from extended antiretroviral prophylaxis.

Mycobacterium tuberculosis Exploits a Molecular Off Switch of the Immune System for Intracellular Survival

U. von Both^{1, 2, 3}, M. Berk², P. Agapow², J. Wright², A. Git⁴, M. S. Hamilton², G. Goldgoff², N. Siddiqui⁵, E. Bellos², V. J. Wright², L. Coin⁶, S. M. Newton², M. Levin²

¹Division of Paediatric Infectious Diseases, Dr von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Germany, München, Deutschland, ²Section of Paediatric Infectious Diseases and Allergy, Department of Medicine, Imperial College London, UK., London, Vereinigtes Königreich, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Munich, Germany., München, Deutschland, ⁴Cancer Research UK Cambridge Institute, Department of Oncology, University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich, ⁵Tuberculosis Research Centre, Respiratory Infections Centre, NHLI, Imperial College London, London, Vereinigtes Königreich, ⁶Genomics of Development and Disease Division, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Brisbane St Lucia, Australien

BACKGROUND

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) is known to survive and multiply inside human macrophages by subversion of various immune mechanisms. Despite extensive documentation of these immune evasion strategies and the multiple functional defects in intracellular pathogen killing, the underlying molecular mechanisms are poorly understood.

METHODS & RESULTS

To explore and characterise the molecular events occurring during interaction of human immune cells with *M. tuberculosis* in a more complex biological system, we infected whole blood from healthy volunteers with *M. tuberculosis* H37Rv and performed whole-genome RNA profiling over a 96 h time course. We show that during infection of human whole blood with *M. tuberculosis*, host gene transcriptional suppression, rather than activation, is the predominant response. Spatial, temporal and functional characterisation of repressed genes revealed their involvement in pathogen sensing and phagocytosis, degradation within the phagolysosome and antigen processing and presentation. To identify mechanisms underlying suppression of multiple immune genes extensive epigenetic analyses were undertaken. After searching regions upstream of the start of transcription of suppressed genes for common sequence motifs, we discovered novel enriched composite sequence patterns, which corresponded to Alu repeat elements, transposable elements known to have wide ranging influences on gene expression. In addition, significantly differentially expressed microRNAs with known targets in suppressed genes were identified.

DISCUSSION

We hypothesise that the widespread suppression of gene transcription, particularly of those involving key inflammatory pathways, which we have observed in response to *M. tuberculosis* infection, may indicate the function of a molecular "off switch" within the immune system which is activated to prevent excessive or uncontrolled inflammation. For the first time, our findings provide evidence that this "off switch" mechanism could be mediated by both Alu repeat elements and miRNAs. We suggest that mycobacteria, and potentially other intracellular pathogens, may have evolved to exploit the common "molecular off switch" of the immune system, which is responsible for down-regulating inflammation, to enable their intracellular survival.

Temporäre Eradikation von intestinaler Besiedlung durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae und ihr Einfluss auf das intestinale Mikrobiom – Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie bei immunsupprimierten Patienten (CLEAR-Studie)

V. Dimitriou¹, L. M. Biehl¹, A. Hamprecht², W. Vogel³, D. Dörfel⁴, S. Peter⁵, P. Schafhausen⁶, H. Rohde⁷, M. von Lilienfeld-Toal⁸, F. Farowski¹, A. Tsakmaklis¹, P. G. Higgins⁹, H. Seifert¹⁰, M. J. Vehreschild¹

¹Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Köln, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ³Innere Medizin II - Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁴Innere Medizin II - Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Standort Tübingen, Tübingen, Deutschland, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁵Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁶Medizinische Klinik und Poliklinik II für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation, Hubertus Wald Tumorzentrum/Universitäres Cancer Center Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg-Eppendorf, Deutschland, ⁷Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel, Hamburg, Deutschland, Universitätsklinikum, Hamburg-Eppendorf, Deutschland, ⁸Klinik für Innere Medizin II - Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ⁹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ¹⁰Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Weltweit nehmen die Raten an Kolonisierung durch Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) bildende Enterobacteriaceae zu. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten prädisponiert die Kolonisierung zur Blutstrominfektion. Bisher gibt es jedoch keine erfolgreichen Eradikationstherapien, um das Infektionsrisiko in dieser vulnerablen Patientenpopulation zu senken.

Methoden: Wir führten eine multizentrische, randomisierte (2:1), kontrollierte Studie durch, in der die siebentägige orale Eradikationstherapie mit Colistin, Gentamicin und Fosfomycin mit Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer intestinalen ESBL-*E. coli* oder -*K. pneumoniae* (ESBL-E/K) Besiedlung, die zusätzliche eine immunsupprimierende Behandlung (Chemotherapie, Stammzelltransplantation oder Immunsuppressiva) erhielten. Als primärer Endpunkt wurde die kurzfristige intestinale Eradikation von ESBL-E/K an Tag 6 und 11 definiert. Zudem wurde die langfristige Eradikation bis Tag 42 untersucht. Um die Auswirkungen des Eradikationsregimes auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms zu untersuchen, wurde die genomische DNA aus den Stuhlproben extrahiert und die 16S-rRNA-Amplikon-Sequenzierung der V3-V4-Regionen auf einer Illumina MiSeq Plattform durchgeführt.

Ergebnisse: Von April 2014 bis Januar 2016 wurden 18 Patienten in den Eradikationsarm und 11 Patienten in den Placeboarm eingeschlossen. Die demographischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar. Kurzfristige intestinale Eradikation von ESBL-E/K wurde bei 11 von 18 Patienten (61,1%) im Eradikationsarm

und bei 2 von 11 (18,2%) im Placeboarm ($p=0,024$) beobachtet. Die Raten an Langzeit-Eradikation an Tag 28 sowie 42 unterschieden sich jedoch nicht signifikant, da in vier Patienten in der Eradikationsgruppe ESBL-E/K wieder nachweisbar waren. Die Analyse der intestinalen Mikrobiota ergab vergleichbare Raten an Dominationen (*Enterococcus* spp. und *Enterobacteriaceae*). Jedoch gab es im Eradikationsarm an Tag 6 und 11 eine im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikante Abnahme der Alpha-Diversitäts Indices, die in dieser Ausprägung im Placeboarm nicht beobachtet wurde.

Schlussfolgerung: Die Eradikationstherapie zeigte nur einen kurzzeitigen Effekt bis Tag 11 bezüglich der Kolonisierung durch ESBL-E / K. An Tag 28 und 42 gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied mehr zur Placebogruppe. Die intestinale Mikrobiomanalyse eine verringerte Alpha-Diversität als Folge der Behandlung.

Einfluss von Einzelzimmerkontaktisolierung auf nosokomiale Kolonisierung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken in einem Hochrisiko-Bereich – vorläufige Ergebnisse der CONTROL-Studie

L. M. Biehl¹, P. G. Higgins², J. Stemler³, M. Gillis⁴, S. Peter⁵, D. Dörfel⁶, W. Vogel⁷, W. V. Kern⁸, H. Götz⁹, H. Bertz¹⁰, H. Rohde¹¹, E.-K. Klupp¹², P. Schafhausen¹³, J. Salmanton-García³, J. Ertel², J. Zweigner¹⁴, H. Seifert², M. J. Vehreschild¹

¹Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Köln, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Köln, Deutschland, ³Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ⁵Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁶Innere Medizin II - Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Standort Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁷Innere Medizin II - Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁸Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, ⁹Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, ¹⁰Klinik für Innere Medizin - Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, ¹¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel, Hamburg, Deutschland, ¹²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ¹³Medizinische Klinik und Poliklinik II für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation, Hubertus Wald Tumorzentrum/Universitäres Cancer Center Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ¹⁴Zentrale Krankenhaushygiene, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Die Häufigkeit von Kolonisierungen und Infektion durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) hat weltweit zugenommen. Neuere Studien berichten von besonders hohen Raten in Abteilungen für Hämatologie und Onkologie. Die Evidenz für die protektive Wirksamkeit von Kontaktisierungsmaßnahmen für besiedelte Patienten ist sehr begrenzt.

Methoden: An vier deutschen hämato-onkologischen Zentren wurde über das gesamte Jahr 2016 eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt. Mittels rektalem Screening bei Aufnahme, wöchentlich und vor Entlassung, wurden die Raten an Kolonisierung, nosokomialen Übertragungen und Blutstrominfektionen mit VRE erfasst. An zwei Standorten erfolgten Isolierungsmaßnahmen inklusive Einzelzimmerunterbringung bei Patienten mit VRE (SCP-Standorte), an den anderen beiden nicht (NCP-Standorte). Alle VRE Isolate wurden mittels Whole Genome Sequencing und core genome Multi locus sequence typing (cgMLST) untersucht, um Übertragungen zu identifizieren. Letztere wurden definiert als eine Alleldifferenz von maximal 10 durch cgMLST sowie eine Stations- und Zeitüberlappung der Aufenthalte der betreffenden Patienten.

Ergebnisse: Es wurden 1.644 Patienten mit 3.193 Aufenthalten von SCP- und 1.434 Patienten mit 2.487 Aufenthalten von NCP-Standorten eingeschlossen. Die Häufigkeit nosokomialer Kolonisierung war an SCP-Standorten (7,1%) signifikant niedriger als an NCP-Standorten (12,6%; $p < 0,001$). Blutstrominfektionen waren seltene Ereignisse in beiden Gruppen mit 4 und 2 Fällen in SCP und NCP-Standorten ($p = 0,692$). cgMLST

zeigte eine bemerkenswert hohe Rate an enger Verwandtschaft an allen Standorten mit Clustern von bis zu 65 Isolaten. In SCP-Standorten beobachteten wir 167 mögliche Übertragungsereignisse, an denen 10,2% aller Patienten beteiligt waren. An NCP-Standorten beobachteten wir 227 mögliche Übertragungsereignisse mit 15,8% aller Patienten ($p < 0,001$). Bemerkenswerterweise zeigte cgMLST auch nahe Verwandtschaft zwischen Stämmen von verschiedenen Studienorten.

Schlussfolgerungen: In dieser multizentrischen Kohortenstudie war die Anwendung von Einzelzimmerkontaktisolierung für Patienten, die mit VRE kolonisiert oder infiziert waren, mit einer signifikant geringeren Rate an nosokomialen Neubesiedlungen und möglichen Übertragungen von VRE assoziiert, jedoch nicht mit weniger invasiven Infektionen. Weitere Untersuchungen zu dem hohen Maß an klonaler Verwandtschaft auch zwischen Stämmen von verschiedenen Standorten werden folgen.

Acquisition dynamics of antimicrobial-resistant bacteria during international travel

F. Schaumburg¹, S. Przybysz¹, C. Correa^{1,2}, R. Köck^{2,3}, K. Becker¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland, ²Institut für Hygiene, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland, ³Institute of Hospital Hygiene Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

Background

International travel is a risk factor for colonization with extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E). In contrast, little is known for other clinically relevant antimicrobial-resistant bacteria (e.g. carbapenem- and colistin-resistant *Enterobacteriaceae*, MRSA, VRE). In addition, the majority of studies only assessed the pre- and post-travel ESBL-E colonization. The aim of this study was to analyze the acquisition dynamics for a broad range of antimicrobial-resistant bacteria during international travel.

Methods

The inclusion criteria of this cohort study were (i) age ≥ 18 years, (ii) international travel and (iii) a max. travel duration of 6 weeks (no exclusion criteria were applied). Travelers provided nasal, pharyngeal and stool swabs pre- and post-travel as well as stool swabs during travel. Specimen were screened for MRSA, ESBL-E, carbapenem- and colistin-resistant *Enterobacteriaceae*, VRE, *Clostridium difficile* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* using selective agar plates.

Results

In total, 108 travelers (mean age \pm SD: 32.7 \pm 13.2 years, female: 61%) were recruited. Of these, 106 were included in the final analysis (loss to follow-up: n=2). The pre-travel colonization was low for the tested bacteria (ESBL-E: 10%, colistin-resistant *Enterobacteriaceae*: 2%). During travel, colonization rates increased and reached a plateau after the third stool sample. The plateau-level and the post-travel colonization rates were 50% for ESBL-E, and 13% for colistin-resistant *Enterobacteriaceae*, respectively. No MRSA, VRE, toxin-positive *C. difficile* or penicillin-resistant *S. pneumoniae* were detected. Of 31 colistin-resistant *E. coli*, 19 were *mcr-1* positive, detected in travelers (n=6) from South-East Asia, Egypt and Rwanda. All carbapenem resistant *E. coli* (n=7) were *bla*_{NDM}-positive detected in one traveler from India. Inflammatory bowel disease, use of proton pump inhibitors, diarrhea (during and after the travel), vaccination against typhoid fever, duration of travel or travel style (e.g. backpacker, business, etc.) were not associated with post-travel ESBL-E colonization.

Conclusion

Travelers quickly acquire antimicrobial-resistant bacteria during travel and reach a plateau level of colonization after the third stool sample. The frequent detection of *bla*_{NDM} and *mcr-1* in *E. coli* might be considered in future infection control strategies.

Infektionsmedizinisches Qualitätsmanagement: Füllmenge und Art von Blutkulturflaschen in unterschiedlichen pädiatrischen Körpergewichtsklassen

T. Schwanz¹, S. Wagner¹, S. Gehring², E. Siegel¹, F. von Loewenich¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Mainz, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, ²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Einleitung:

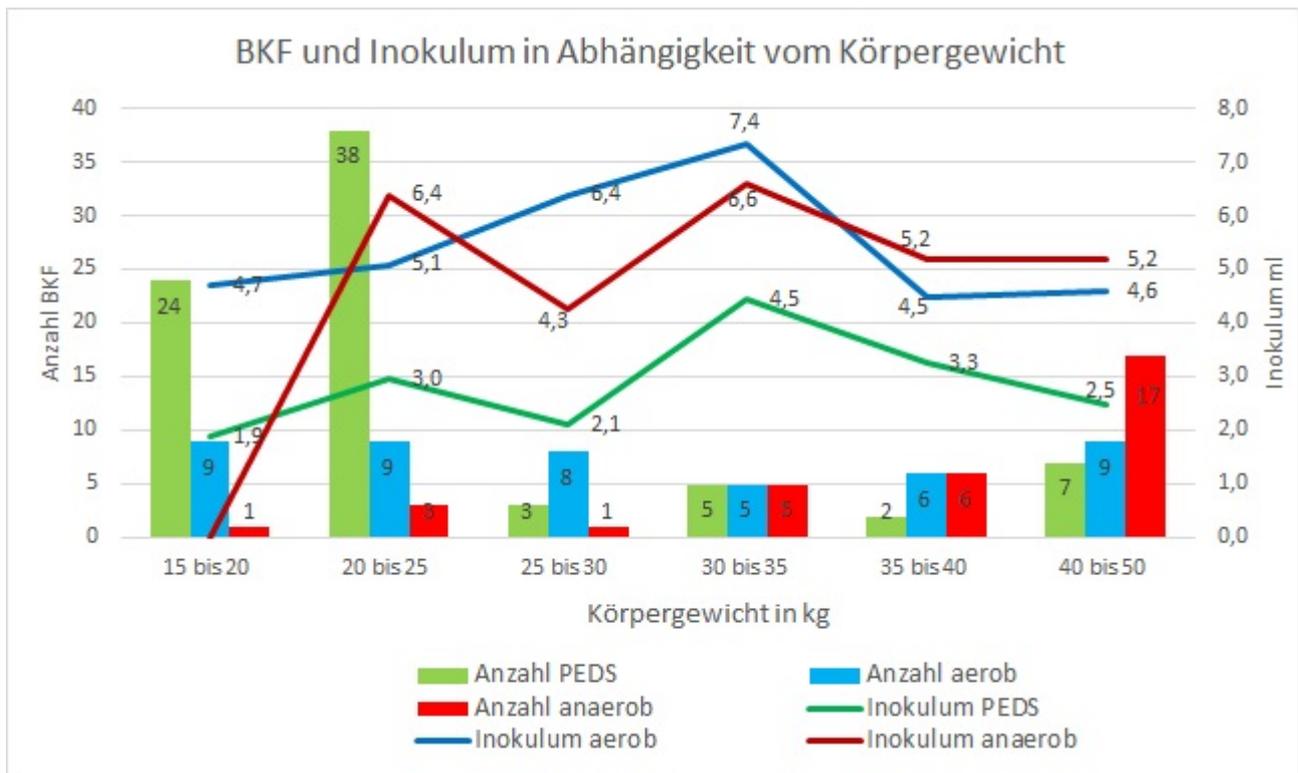
Das Blutvolumen, mit dem Blutkulturflaschen (BKF) beimpft werden, gilt als Qualitätsparameter einer adäquaten Blutkulturdiagnostik, da das eingesetzte Inokulum die Wahrscheinlichkeit eines Keimnachweises bestimmt. Unter Berücksichtigung ihres geringeren Blutvolumens ist für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder die Verwendung spezieller pädiatrischer BKF vorgesehen. Diese sollen bis zu einem Körpergewicht von 20kg mit 1-3ml Blut beimpft werden. Oberhalb dieser Gewichtsgrenze werden Blutkulturpaare bestehend aus je 1 aeroben und 1 anaeroben BKF empfohlen, die jeweils mit 8-10ml Blut beimpft werden sollen. Um das diesbezügliche Einsendeverhalten an der Universitätsmedizin Mainz zu untersuchen, wurde 2016 das Inokulum aller Blutkulturen pädiatrischer Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten bestimmt. Eine Auswertung wurde nur für Patienten ab 20 kg vorgenommen.

Methode:

Das Gewicht von insgesamt 505 beimpften BKF (BacTec, Firma BD) wurde bestimmt und das gemittelte chargenspezifische Leergewicht abgezogen. Unter Verwendung eines mittleren Dichtewertes für humanes Blut wurde das Inokulum näherungsweise berechnet. Die Art der verwendeten BKF und das Inokulum wurden für verschiedene Körpergewichtsklassen (KG-Gruppe) bestimmt.

Ergebnis:

In der KG-Gruppe 20-25kg wurden 76% pädiatrische, 18% aerobe und 6% anaerobe BKF mit einem mittleren Inokulum von 3,0 ml, 5,1ml und 6,4ml eingeschickt. In der KG-Gruppe 30-35kg fand sich eine identische Verteilung für jeden BKF-Typ. Die mittleren Inokula lagen bei 4,5ml, 7,4ml und 6,6ml. In der KG-Gruppe 40-50kg wurden 21,2% pädiatrische, 27,3% aerobe und 51,5% anaerobe BKF mit einem Inokulum von 2,5ml, 4,6ml und 5,2ml ermittelt.



Verteilung Blutkulturflaschen und mittlere Inokula in Gewichtsklassen

Schlussfolgerung:

Bei Patienten zwischen 20-25 kg wurden zu ca. 70% pädiatrische Flaschen eingesandt, obwohl diese für diese Gewichtsklasse nicht mehr empfohlen werden. Das Inokulum war jedoch adäquat. Wurden nicht-pädiatrische BKF verwendet, war das Füllvolumen in der Regel nicht ausreichend. Ab 40 kg wurden zwar seltener pädiatrische BKF verwendet, die Inokula der nicht-pädiatrischen BKF waren jedoch auch hier inadäquat, so dass sich ein Optimierungspotential ableiten lässt.

A method to describe viral suppression among PLHIV for the HIV care continuum.

D. Schmidt^{1, 2}, C. Kollan¹, M. an der Heiden¹, T. Kurth², M. Stoll³, V. Bremer¹, B. Günsenheimer-Bartmeyer¹, ClinSurv HIV study group, HIV-1 Seroconverter study group

¹Robert Koch Institute, Berlin, Deutschland, ²Berlin School of Public Health, Charité University Medicine, Berlin, Deutschland, ³Medical School Hannover (MHH), Hannover, Deutschland

Background

A common way to measure viral suppression (VS) is to use the most recent viral load (VL) in a year. Such an approach does not address the dynamics of VL progression and may lead to incorrect results. The aim of this study was to develop a standardized method to reconstruct patients individual VL course in order to describe VS and duration of viremia for the HIV care continuum in Germany using longitudinal clinical cohort data.

Method

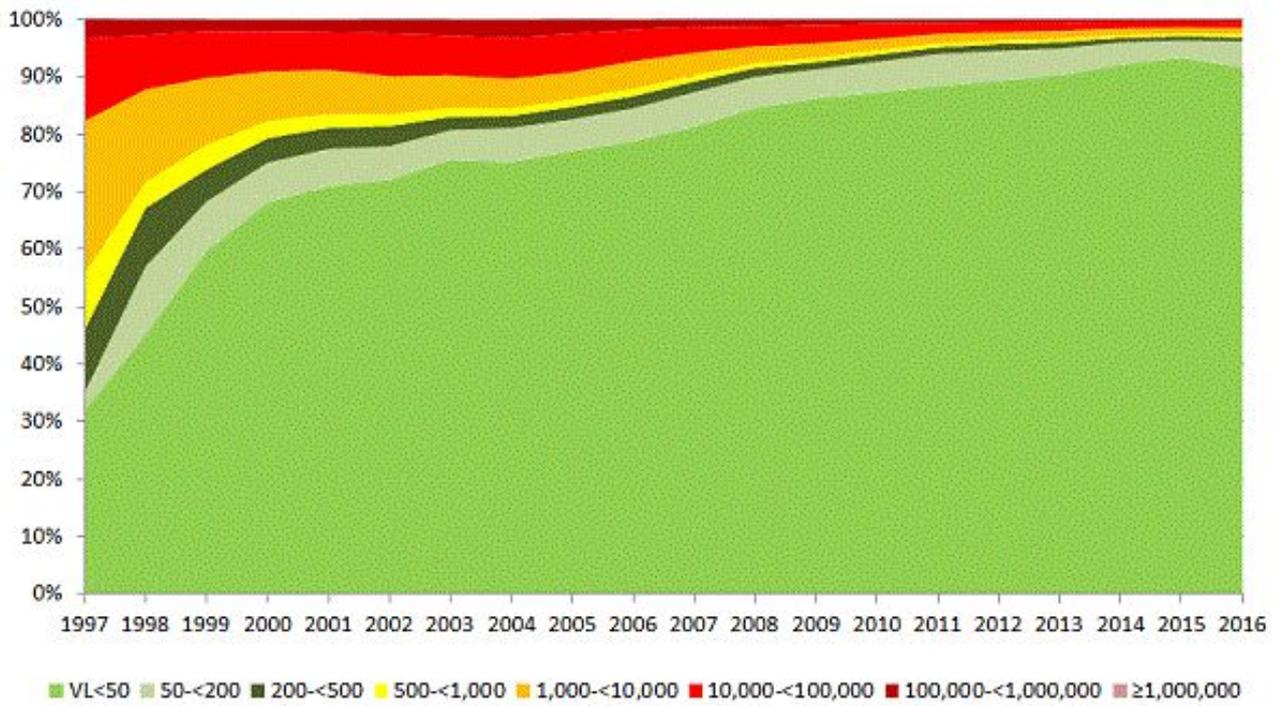
We analyzed data from two large open multicenter German cohort studies, the ClinSurv HIV and the HIV-1 Seroconverter cohort, both under the directive of the Robert Koch Institute. We included data from 1998-2016 of all patients who ever initiated antiretroviral treatment (ART) for at least 180 days. We developed a model generating virtual VL points and an individual VL course corresponding to real VL measurements which have a maximum distance of 180 days, taking into account ART status and VL dynamics. If the distance between VL measurements is more than 180 days, the time in between is defined as “gap-time”. Additionally, we considered blips, which we define as a single detectable VL <1,000 copies/ml within 180 days.

Results

A total of 19,142 persons were included in the analysis. The proportion of patients with VS (VL<50 copies/ml) increased from 45% (163 person years, PY) in 1998 to 92% (2353 PY) in 2016. Low level viremia between 50-< 1,000 copies/ml was observed in 27% (95 PY) in 1998 and 5.7% (147 PY) in 2016. The proportion of patients with viremia >1,000 copies/ml decreased from 28% (102 PY) in 1997 to 2.6% (66 PY) in 2016. The proportion of patients with gap-time in the respective year decreased from 29% in 1998 to 20% in 2016. An analysis of the first VL after gap-time showed that 61% showed VS, 8% VL between 50-< 1,000 copies/ml and 31% VL >1,000 copies/ml.

Conclusions

We provide a method to describe VS and duration of viremia using longitudinal VL data. We observed a continuous and remarkable increase in the population of PLHIV showing VS. Furthermore, a notable proportion of those with viremia showed low level viremia and are therefore unlikely to transmit HIV. Individual health risks and HIV drug resistance among those with low level viremia are problematic, and viral suppression remains the goal. A fifth of the patients had long intervals between VL measurements associated with a higher chance of showing viremia. In light of the UNAIDS 90-90-90 target of VS, the study population is successful.



Viral load levels of patients who ever initiated any ART (>180 days) in the study population from 1997-2016.

HIV application Happi empowers patients to take maximum control over their health

J. Arends¹, G. van den Berk²

¹University Medical Center Utrecht, Utrecht, Niederlande, ²OLVG, Amsterdam, Niederlande

Introduction

Since long-lasting virological control is achieved by the vast majority of HIV-infected patients, HIV-care focuses therefore more on comorbidity management and achievement of maximum health outcomes. Recent technological advances in society and healthcare will enable patients to become more engaged and in control of their own health. Our aim is to make the Happi App accessible to as many patients as possible to improve their quality of care and thereby their quality of life.

Methods

After performing a literature search into the availability of E-health solutions in HIV-care, we organized a patient discussion evening and subsequent forum to question the optimal features of a mobile HIV-app. Thereafter, adopting the privacy by design principle, legal privacy counsel was sought and data security matters to secure the patients privacy and security were solved. Finally, an ICT company for design and development of Happi was selected.

Result

The first version of Happi was released in sept 2016 and currentl has 1000 downloads (672 iOS / 328 Android) (Figure 1). Happi has been endorsed by the Dutch organizations for HIV treatment physicians and nurses as well as by the Dutch HIV patient organization. In addition, 21 out of 26 (81%) HIV treatment centers are actively promoting Happi on the outpatient clinic.

Currently development of Happi version 2 is under way which will incorporate HIV value Based Health Care (VBHC) parameters (Figure 2). For this, safe data exchange between Happi and the HIV center is a key element. In the “my health” section, the following health outcome indicators are visible: therapy effectiveness, therapy tolerance, cardiovascular risk and quality of life scores (with domains anxiety / depression, stigma, sexuality, physical health). Health outcome result are displayed as good (green), not good (red) or in between (orange). Moreover, a travel algorithm for antiretroviral therapy adjustment to local times will be incorporated in the “my medication” section together with automatic reminders for outpatient clinic preparations in the “my consultation” section. Happi is currently available in Dutch but will also be released in English and later on in German and French.

Conclusion

The right combination of ICT-features (mobile apps) and healthcare parameters (VBHC) will enable HIV-infected patients to take optimal control of their health.

HIV-regional: differences of the HIV-testing behavior in East and West Germany

B. Schleenvoigt¹, M. Sellmann², C. Schulz³, M. Waizmann⁴, C. Fritzsche⁵, I. Ruck⁶, N. Postel⁷, H. Jäger⁸, S. Röbber⁹, U. Boashi¹⁰, A. Jenke¹¹, S. Schneitler¹², T. Heuchel¹³, M. Pletz¹, German HIV-regional Studygroup
¹Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, ²Medical practice, Adele-Sandrock-Straße 5, Berlin, Deutschland, ³Department of Medicine II, University Hospital LMU, München, Deutschland, ⁴Medical practice, Delitzscher Str. 137, Leipzig, Deutschland, ⁵Department of Medicine, Division of Tropical Medicine and Infectious Diseases, University of Rostock Medical School, Rostock, Deutschland, ⁶Medical practice, Käthe-Kollwitz-Str. 9, Leipzig, Deutschland, ⁷Medical practice, Sendlinger-Tor-Platz 8, München, Deutschland, ⁸HIV Research and Clinical Care Centre, München, Deutschland, ⁹Medical practice, Bürgerstraße 2, Chemnitz, Deutschland, ¹⁰Medical practice, Kamelienweg 2, Dresden, Deutschland, ¹¹Medical practice, Königsbrücker Str. 76, Dresden, Deutschland, ¹²Clinic for Pneumology and Allergology, Center for Sleep and Ventilation Medicine, Bethanien Hospital, Solingen, Deutschland, ¹³Medical practice, Carolastraße 1, Chemnitz, Deutschland

Background: According to the German Robert-Koch-Institute 30% incident HIV patients present with less than 200 CD4-cells/ μ l. Late presentation is associated with poor clinical outcome. Even in the 3rd decade after the German reunification, HIV incidence rates differ between eastern and western federal states (men 30 to 44 years 1.5 vs 3.5 /100.000). These observations reflect particular differences in HIV-testing strategies.

Methods: We analyzed 289 patients, newly identified in 2014 (East GER: 239, West GER city: 50). The respective HIV-testing institution (hospital, general practitioner, ambulatory specialist, AIDS-Service Organization and health authority), CD4 cell count at the time of the first positive HIV test, and CDC staging were compared.

Results: Overall, 89 (31%) first positive HIV tests were initiated in a hospital followed by health authorities (n=53, 18%). In 92 (32%) cases, the first positive HIV test was ordered by a general practitioner or ambulatory specialist. Only in 9 patients, the first positive test was conducted by the AIDS-Service Organization. The remaining (n=46) first diagnoses occurred e.g. during blood donation or examination of asylum seekers.

The mean initial CD4 count was 340/ μ l (CI 271-408) when the first test was performed in the hospital setting whereas it was higher when it was conducted in an ambulatory setting (459/ μ l, CI 423-494, p=0.003). In detail, mean CD4 counts by testing institution was as follows: general practitioner / ambulatory specialist: 418/ μ l, AIDS-Service Organization: 585/ μ l, health authority: 499/ μ l. HIV tests conducted in East GER were associated with a lower CD4-count at the time of diagnosis than those conducted in the West GER city (405/ μ l, CI 370-440 vs. 494/ μ l, CI 421-566; p=0.03). In accordance with this observation, we also observed more patients with clinically advanced stage (CDC-stadium "AIDS") in East GER federal states (19% vs. 2%).

Conclusions: To identify HIV-positive patients earlier, testing strategies should focus on the ambulatory sector and this may apply particularly to institutions in East GER. Incident cases were identified in less advanced stage of disease by AIDS Service organizations, however the overall proportion of these patients was remarkably low (3%). Strategies to improve early identification of HIV-patients may include offering and promoting tests with a low threshold service without mandatory counseling.

Die erhöhte Anzahl myeloider Suppressorzellen im Blut von Frühgeborenen ist mit neonatalen bakteriellen Infektionen assoziiert

J. Schwarz, V. Scheckenbach, B. Spring, C. Gille, C. F. Poets, N. Köstlin

Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Hintergrund:

Perinatale Infektionen sind einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen. Die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen nach der Geburt wird mit der Persistenz des tolerogenen Funktionsstatus des fetalen Immunsystems in Verbindung gebracht. Die Mechanismen der neonatalen Immunsuppression sind noch sehr unvollständig verstanden. Myeloide Suppressorzellen (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) sind Vorläuferzellen, welche vor allem durch Hemmung der T-Zellfunktionen und T-Zellproliferation immunsuppressiv wirken und in Tumoren, aber auch in akuten und chronischen Inflammationen in erhöhter Anzahl nachgewiesen wurden. Unter physiologischen Bedingungen sind MDSC nur marginal vorhanden, konnten aber sowohl bei Schwangeren als auch im Nabelschnurblut von Neugeborenen in erhöhter Anzahl beobachtet werden. Welche Rolle sie im neonatalen Organismus spielen ist bis jetzt unklar.

Fragestellung:

Ist die Anzahl von MDSC in der Neonatalperiode abhängig von Gestationsalter, Lebensalter, Geburtsmodus oder peripartalen und postnatalen Infektionen wie der Chorioamnionitis (Amnioninfektionssyndrom, AIS) oder neonataler Sepsis?

Material und Methoden:

Monozentrische Kohortenstudie mit 197 Früh- und Reifgeborenen zwischen 24+0 Schwangerschaftswoche (SSW) und 41+6 SSW während der ersten zwei Lebensmonate. Durchflusszytometrische Quantifizierung von MDSC (CD66b+/CD33+/CD14-/HLA-DRlow/-) aus Nabelschnurblut und peripherem Blut aus Routine- und klinisch induzierten Blutentnahmen von Früh- und Termingeborenen während der ersten zwei Lebensmonate. Korrelation der MDSC-Zahlen mit klinischen Daten wie z.B. neonataler Sepsis oder AIS.

Ergebnisse:

MDSC-Level im Nabelschnurblut waren unabhängig vom Gestationsalter (1.32% (23+0-28+6 SSW), 1.37% (29+0-32+6 SSW), 1.84% (33+0-36+6 SSW) und 1.85% (>37+0 SSW)) im Vergleich zu Erwachsenen (0.21%) erhöht. Postpartal waren MDSC während der ersten 28 Lebenstagen (LT) bei Frühgeborenen in erhöhter Anzahl zu finden (2,03% (1-7 LT), 2,07% (8-28 LT), 0,53% (>28LT)) und nahmen dann auf Werte von Erwachsenen ab. Sowohl bei AIS (5.27%) als auch bei neonataler Sepsis (6.31%) kam es bei Frühgeborenen zu einer Expansion von MDSC.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse deuten auf eine wichtige regulierende Rolle von MDSC während der Neonatalperiode hin. Ob sich eine Erhöhung von MDSC während Infektionen protektiv oder schädigend auswirkt, muss in nachfolgenden Studien erklärt werden.

Poster und e-Poster

ANTIMIKROBIELLE SUBSTANZEN / PHARMAKOLOGIE / ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

P-001

Keimspektrums und der Antibiotikaresistenz bei Harnwegsinfektionen bei Säuglingen auf Rügen

D. Samarin, T. Hirsch

SANA Krankenhaus, Bergen auf Rügen, Bergen auf Rügen, Deutschland

Einführung

Die Initial-Behandlung der akuten invasiven Harnwegsinfektion bei Säuglingen erfolgt nach den Richtlinien der DGPI mit Ceftazidim/Ampicillin (erste 6 Lebensmonate) bzw. einem Cephalosporin der Gruppe 3 (zweite 6 Lebensmonate).

Fragestellung: Ist bei dem regionalen Spektrum von Erregern auf Rügen eine gezieltere Initialtherapie bei systemischen HWI möglich?

Materialien und Methoden: Retrospektive Analyse der bakteriologischen Befunde (Keimidentifikation und Resistenzbestimmung im K- oder P-Urin) bei allen Säuglingen, die im SANA Krankenhaus Bergen auf Rügen in den Jahren 2012 bis 2016 wegen einer akuten invasiven Harnwegsinfektion (iHWI) stationär behandelt wurden.

Ergebnisse

Während der Beobachtungszeit wurden 46 Patienten mit iHWI behandelt (21 Mädchen und 25 Jungen). Unter 6 Monate waren 28 Patienten (60,9%).

Der häufigste gefundene Erreger war *E. coli* (n= 34), außerdem wurden *Enterococcus sp.* (n=6), *Enterobacter spp.* (n=4) sowie je einmal *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* gefunden. Bei Kindern unter 6 Monaten wurden keine *Pseudomonas* gefunden.

E.coli und *Proteus* waren in 100 % der Fälle sensibel gegen Cephalosporine der III Generation (Cefotaxim), *Enterococci* und *Enterobacter* nie, *Pseudomonas* war resistent gegen Cefotaxim und sensibel gegen Ceftazidim.

Gegen kombinierte Therapie (Ceftazidim + Ampicillin) bei Kinder erste 6 Lebensmonate resistent war 5 von 30 Keime (16,7%), gegen Monotherapie mit Cefotaxim – 6 Keime (20%).

Wenn Cefotaxim angewendet wurde bei Kindern an den zweiten 6 Lebensmonaten, dann wäre es resistent 5 von 21 Keime (23,8%). Wenn anstatt Cefotaxim, Ceftazidim benutzen konnte die Effizienz Therapie nur auf einer Erreger (*Pseudomonas*) erhöht werden.

Zusammenfassung: Für Kinder in den ersten 6 Monaten ist eine First-Line-Therapie mit Cefotaxim genauso effektiv wie die empfohlene Therapie mit Ceftazidim/Ampicillin. Eine Differenzierung der Therapie im ersten und zweiten Lebenshalbjahr ist in unserem Klientel nicht vorteilhaft. Diese Hypothese sollte in größere Kollektiven und über-regionalen Vergleichen überprüft werden.

P-002

Early bacterial colonization and antibiotic resistance gene acquisition in newborns

T. E. Klassert¹, H. Slevogt¹, S. Kankel¹, M. Stock¹, C. Zubiria-Barrera¹, N. Doehring², D. Fischer²

¹Universitätsklinikum Jena, ZIK Septomics, Jena, Deutschland, ²Department Pediatrics, Goethe University Hospital, Frankfurt/Main, Deutschland

In a pilot study, we investigated the acquisition of the microbiome as well as its antibiotic resistance genes (ARGs) by newborns. Moreover, we pursued the development of these two aspects after three days of life.

Methods: Swab samples of twelve mother-child pairs were taken from three different body sites (Mother: vagina, pharynx, anal; Child: axilla, pharynx, anal) at 3 different time points (Mother: before birth; Child: 5 min and 72 h after birth). The mother-child pairs were compared regarding birth mode (via naturalis versus caesarean birth) and ancestry of the mother (German versus immigration to Germany). After DNA extraction, the V4 region of the bacterial 16S rDNA was sequenced with the Ion Torrent PGM (Thermo-Fisher Scientific) and ARGs were detected via qPCR (Qiagen).

Results: The microbiome analysis showed no differences between mother-child pairs of different ancestry. However, differences between birth modes were observed. The children born via caesarean section had a significantly lower colonization with the phylum Bacteroidetes, but more Firmicutes. Moreover, the bacterial alpha diversity within all three sample sites decreased significantly from birth to 72 h of life with no differences between the birth modes.

Furthermore, the mother-child pair samples were screened for ARGs conveying resistance to antibiotics of different classes via various mechanisms. Ten of these genes were detected in at least one sample. In general, we could observe an intrinsic and specific likelihood of transmission of each ARG via the microbiome from the mother. Most frequently detected were ARGs conferring resistance to macrolides: *mefA*, *ermB*, and *ermC* were present in most samples, suggesting a transmission of bacteria with these ARGs at birth. Importantly, *mecA*, the ARG conferring beta-lactam resistance to MRSA, was found in 75 % of the children at 72 h, regardless of birth mode and if the gene was detected in a sample of their mother.

Der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika in deutschen Akutkrankenhäusern

B. Schweickert¹, M. Feig¹, M. Schneider¹, N. Willrich¹, M. Behnke², L.-A. Pena-Diaz², P. Gastmeier², M. Abu-Sin¹, D. Richter¹, H.-P. Blank¹, E. Missa¹, T. Eckmanns¹

¹Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland, ²Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Universitätsmedizin-Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Der umsichtige Einsatz von Breitspektrum (BS)-Antibiotika (ATB) ist ein wichtiges Ziel von Antibiotic Stewardship (ABS) im Krankenhaus. Surveillancedaten zum Antibiotikaverbrauch liefern die Basis für die Einschätzung der aktuellen Situation und sind ein wertvolles Instrument für die Evaluierung von Interventionen. Daten zu BS-ATB aus dem AVS (Antibiotika Verbrauch Surveillance)-System (Robert Koch-Institut/NRZ für die Surveillance Nosokomialer Infektionen) werden präsentiert.

Methoden: Die Berechnung der Verbrauchsdaten erfolgt nach der ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)/DDD (Defined Daily Dose)-Methode der WHO, wobei Recommended Daily Doses (RDD) anstelle von DDD genutzt werden. Kenngröße ist die Anzahl der Tagesdosen eines Wirkstoffes in Bezug auf 100 Patiententage. Die Gruppe der BS-ATB umfasst Piperacillin/Tazobactam, Fluorchinolone, Cephalosporine der 3.-5. Gen., Carbapeneme, Aminoglykoside, Fosfomycin, Tigecyclin. In die Berechnungen einbezogen wurden die Daten von 146 Akutkrankenhäusern der Jahre 2015/2016. Die Fachbereiche Pädiatrie/Psychiatrie wurden ausgeschlossen. Die Verbrauchsdichten (VD) werden als Median (IQR) differenziert nach Stationstyp (Normal (NS)/-Intensivstation (ITS)) nach Fachabteilung (konservativ/operativ) und nach Krankenhausgröße (<=800, >800) präsentiert.

Ergebnisse: Der Median der VD der Gesamtgruppe der BS-ATB ist auf den ITS mehr als doppelt so hoch wie auf den konservativen NS, die wiederum einen deutlich höheren Einsatz zu verzeichnen haben als die operativen NS (Tabelle 1). Über die Gesamtheit der Krankenhäuser, sowie in den Kategorien ITS, konservative und operative NS haben die BS-ATB einen Anteil von 37%, 57%, 42% und 26% am Gesamtantibiotikaverbrauch. Betrachtet man die Einzelsubstanzen gesondert, sieht man unterschiedliche Verbrauchsmuster: Während auf den ITS Piperacillin/Tazobactam gefolgt von Carbapenemen am häufigsten eingesetzt werden, stehen in den operativen NS die Fluorchinolone an erster Position. Die Differenzierung nach Krankenhausgröße zeigt auf den ITS ca. 20% höhere VD in der Kategorie >800 Betten, während bei den operativen NS kein Unterschied zu verzeichnen ist. Insgesamt tragen die ITS mit einem Anteil von ca. 20 % zum Verbrauch der BS-ATB in Krankenhäusern bei.

Schlußfolgerung: Die Surveillancedaten geben Einblick in Anwendung der BS-ATB in den verschiedenen medizinischen Bereichen und unterstützen die Fokussierung von ABS-Aktivitäten.

Tabelle 1. Verbrauchsichten des Gesamtantibiotikaverbrauchs und der Breitspektrum-Antibiotika (RDD/100PT) von 146 deutschen Akutkrankenhäusern stratifiziert nach Stationstyp, Fachabteilung und Krankenhausgröße

Verbrauchsichte RDD*/100 PT	Krankenhäuser, gesamt						Intensivstationen					
	gesamt		<=800		>800		gesamt		<=800		>800	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Gesamtverbrauch*	44.4	38.6-49.2	43.9	36.9-48.2	47.9	46.6-57.5	87.1	76.6-102.9	85.7	74.4-101	105.0	85.3-124.3
Breitspektrum-Antibiotika	16.5	13.3-20.1	16.4	13.2-20.1	18.5	13.6- 23	50.2	39.5-59.8	50.0	39.1-56.9	60.7	45-68
Fluorchinolone	5.0	3.8-6.9	4.7	3.8- 6.8	6.3	4.2-7.6	9.6	6.1-13.0	9.1	6.2- 12,8	10.9	5.6-15.5
Cephalosporine der 3. Gen	3.7	2.3-6.0	3.9	2.4-6.4	2.5	1.6-3.3	6.5	4.7-10.1	6.6	4.7-10.4	5.9	4.1- 7.9
Piperacillin/Tazobactam	4.5	3.3-5.7	4.5	3.2-5.7	5.0	3.5-6.8	17.2	12.7-20.3	17.3	12.5-20.4	15.7	13.0-19.5
Carbapeneme	1.6	1.1-2.5	1.5	1- 2,3	3.1	1.9-4.4	11.1	7.3-15.7	10.7	7.2-15.2	15.6	11.0-22.9
Tigecyclin	0.0	0-0.1	0.0	0-0.1	0.2	0.1-0.5	0.4	0-1.3	0.3	0-1.1	1.3	0.7-3.7
Aminoglykoside	0.2	0.1-0.3	0.1	0-0.2	0.4	0.2-0.6	0.6	0.3-1.2	0.5	0.3-1.0	1.3	0.7-2.5
Cephalosporine der 4./5. Gen	0.0	0-0	0.0	0-0	0.0	0-0.4	0.0	0-0.1	0.0	0-0	0.0	0-3.9
Verbrauchsichte RDD*/100 PT	konservative Normalstationen						operative Normalstationen					
	gesamt		<=800		>800		gesamt		<=800		>800	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Gesamtverbrauch*	42.9	36.5- 50.9	42.9	35.8-49.5	48.6	39.5-53.6	38.0	29.7-46.2	36.9	29.3-45.2	43.9	36.9-49.0
Breitspektrum-Antibiotika	17.9	13.8-23.1	17.6	13.7-22.7	20.5	14.3-27.3	9.9	6.9-13.8	9.9	6.6-13.5	10.2	8.2-14.5
Fluorchinolone	4.9	3.5-7.8	4.7	3.5-6.9	7.8	3.3-9.3	4.0	2.7-5.9	3.8	2.6-5.9	4.5	3.2-5.9
Cephalosporine der 3. Gen	4.8	2.6-7.8	5.5	2.6-8.5	3.0	2.1- 4,5	1.8	0.9-3.2	1.9	1.0- 3.7	1.2	0.6-1.9
Piperacillin/Tazobactam	4.8	3.6-6.3	4.7	3.5-6.3	5.8	3.7-8.0	2.3	1.4-3.4	2.3	1.3-3.4	2.7	1.9-3.4
Carbapeneme	1.5	0.8-2.1	1.2	0.8-1.9	2.6	1.7-4.8	0.7	0.4-1.1	0.7	0.3-1.1	1.1	0.7-1.9
Tigecyclin	0.0	0-0	0.0	0-0	0.1	0-0.2	0.0	0-0.0	0.0	0-0	0.1	0-0.3
Aminoglykoside	0.1	0.1- 0.2	0.1	0-0.2	0.2	0.1-0.4	0.1	0-0.2	0.1	0-0,1	0.2	0,1-0.5
Cephalosporine der 4./5. Gen	0.0	0-0	0.0	0-0	0.0	0-0.3	0.0	0-0	0.0	0-0	0.0	0-0.2

*RDD, Recommended Daily Dose, <http://www.antiinfektiva-surveillance.de/>; **Gesamtantibiotika: A07AA, J01, J04AB02, P01AB01

P-004

Elbasvir-, Grazoprevir-, Ledipasvir- und Velpatasvir-Serumkonzentrationen im Rahmen der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C

H. Klinker, D. Schirmer, P. Schulze, A. Helle-Beyersdorf, J. Zirkel, S. Wiebecke

Universitätsklinikum Würzburg Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Infektiologie, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Aufgrund ihres Metabolismus sind die NS5A-Inhibitoren Elbasvir (EBR), Ledipasvir (LDV) und Velpatasvir (VEL) sowie der HCV-Proteaseinhibitor Grazoprevir (GZR) vielfältigen Interaktionen mit diverser Komedikation unterworfen, was zu großen Schwankungen der Substanzexposition mit Auswirkungen auf Effektivität und Verträglichkeit führen kann. Über die Konzentrationen der Anti-HCV-Wirkstoffe in der täglichen Behandlungspraxis ist bislang wenig bekannt.

Wir haben daher eine HPLC-Methodik zur Detektion und Quantifizierung von EBR, GZR, LDV und VEL entwickelt sowie Serumkonzentrationen der Substanzen unter laufender Therapie gemessen.

Methodik: Die simultane Bestimmung von EBR, GZR, LDV und VEL erfolgte nach Flüssig-Flüssig-Extraktion und anschließender linearer Gradienten-Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) unter Verwendung von Acetonitril und 20mmol Ammoniumbikarbonat-Puffer als Laufmittel, bei einem Fluss von 0,3ml/min und einer Gesamtlaufzeit von 15min. Zur chromatographischen Trennung der Substanzen einschließlich des internen Standards Chinoxalin wurde eine Kinetex EVO C18 100A (100 x 2.1mm, 5µm) analytische Trennsäule der Firma Phenomenex eingesetzt.

Ergebnisse: Unter laufender Therapie wurden bei insgesamt 175 Patienten bislang 326 (71 EBR-, 71 GZR-, 127 LDV- und 57 VEL-) Konzentrationen gemessen. Die Messungen erfolgten im Steady-state. Die Konzentrationen für EBR, GZR und VEL lagen insgesamt in einem sehr niedrigen Bereich. Die mittleren Konzentrationen betragen für EBR 88 ± 71 ng/ml (10-477, Median 71 ng/ml), für GZR 62 ± 126 ng/ml (10-979, Median 25 ng/ml), für LDV 350 ± 256 ng/ml (10-1.250, Median 264 ng/ml) und für VEL 93 ± 109 ng/ml (10-587, Median 67 ng/ml).

Zusammenfassung: Die neu entwickelte HPLC-Methodik mit UV-Detektion ist geeignet zur simultanen Bestimmung von EBR, GZR, LDV und VEL. In der klinischen Behandlungssituation zeigt sich eine erhebliche intra- und interindividuelle Varianz der gemessenen Konzentrationen. Korrelationen der Spiegel zu Alter und Geschlecht der Patienten werden untersucht. Sinnvoll können Konzentrationsbestimmungen bei Vorliegen besonderer klinischer Konstellationen wie dekompensierter Leberzirrhose, fortgeschrittener/terminaler Niereninsuffizienz, problematischer Komedikation, fraglicher Toxizität oder Resistenzsituation bei eingeschränkten Therapiealternativen sein.

Wie (un)genau sind die Messbecher von Medikamentensäften in Afrika?

C. Di Stefano^{1, 2}, D. Sanou³, K. Cattivelli^{1, 2}, S. Sirianni^{1, 2}, G. Lembo^{1, 2}, R. F. Schumacher^{1, 2}

¹Ospedale dei Bambini, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italien, ²Medicus Mundi Italia, Brescia, Italien, ³Hôpital St. Camille, Ouagadougou, Burkina Faso

Einleitung und Hintergrund

Antibiotikensäfte gehören zu den am meisten verschriebenen Medikamenten der Pädiatrie – nicht nur in Afrika. Die Verabreichung erfolgt zumeist mittels Plastikmessbecher, welche rund um den Becher verteilt oft mehrere Graduierungen aufweisen, die farblos auf dem durchsichtigen Material eingeprägt, auch für geübte Augen nicht leicht zu erkennen sind. Schlechte Lichtverhältnisse (nach Sonnenuntergang!) und fehlende (kratzerfreie!) Sehhilfen erschweren das sichere Erkennen der Markierungen, gerade in Afrika. Aufgeschreckt durch die wiederholt bemerkte Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Verbrauch von Antibiotikensäften bei Kindern unter antibakterieller Behandlung wurden die Volumenangaben der Messbecher von Medikamentensäften in Burkina Faso kontrolliert.

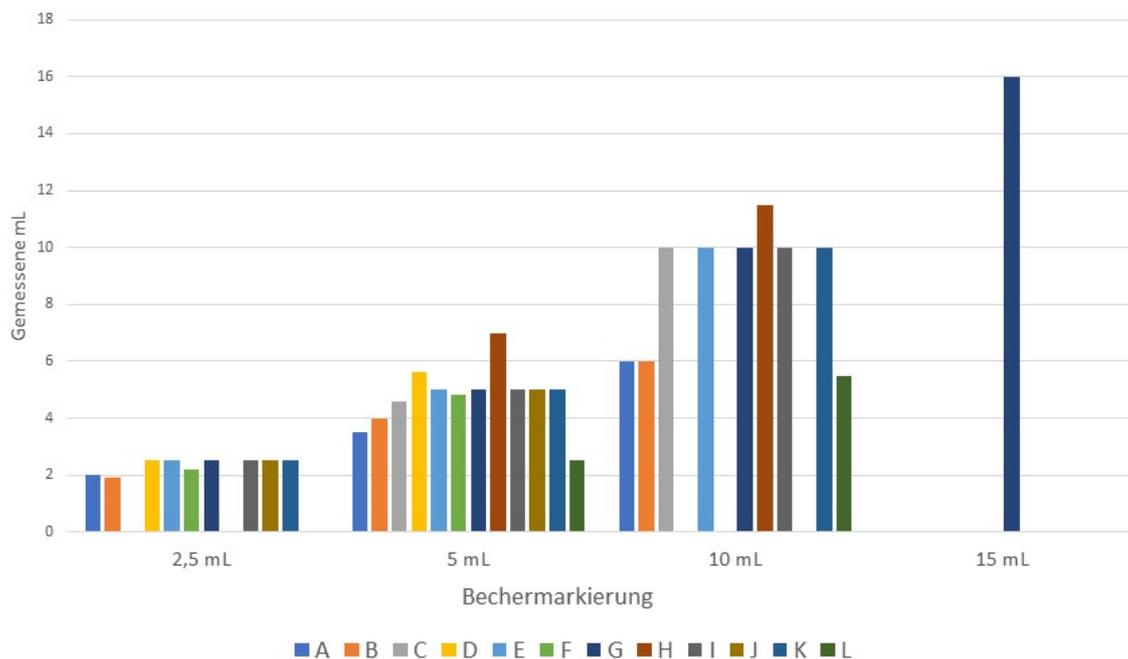
Material und Methoden

Im November 2017 wurden alle 12 auf der Kinderstation des Hôpital St Camille in Ouagadougou vorhandenen unterschiedlichen Originalmessbecher von Medikamentensäften untersucht. Die Becher wurden dazu bei gutem Licht auf einen mit der Wasserwaage eingemessenen Tisch gestellt, je nach Modell bis zu den Markierungen entsprechend 2,5, 5, 10 und 15 mL aus der Flasche befüllt und zwecks Dokumentation fotografiert. Anschließend wurde der Inhalt je in eine Einmalspritze mit ausreichend Volumen aufgezogen und gemessen. Jede Analyse erfolgte mehrmals durch medizinisches Fachpersonal und durch einen medizinischen Laien.

Ergebnisse

Insgesamt zeigte sich bei der 2,5 mL Markierung ein tatsächliches Volumen zwischen 1,9 und 2,5 ml. Bei der (bei allen Bechern vorhandene) 5 mL Markierung wurden zwischen 3,5 und 7 ml gemessen sowie bei 10 mL im Becher ein tatsächliches Volumen zwischen 6 und 11,5 mL festgestellt!
Nur 5 von 12 Bechern zeigten bei 5 ML ein korrektes Volumen an, 5 (41,6%) enthielten weniger (bis zu 50%) und 2 (16,6%) bis zu 40% mehr als im Becher angezeigt. Alle Ergebnisse zeigt die Grafik.

Tatsächliche Volumina der verschiedenen Messbecher
bei Füllung bis zur 2,5, 5, 10 und 15mL Markierung



Mittelwerte aus bis zu 10 Messungen pro Präparat (Standard-Abweichung der Messungen < 5%)

Diskussion

Die daraus resultierende Unter- und - seltener – Überdosierung von Medikamenten kann gerade bei Antibiotikasäften gefährliche Konsequenzen haben: von Kostensteigerungen, die gerade in resource-poor countries unbedingt zu vermeiden sind, bis zu ineffektiven Therapien und dadurch – unter Umständen bis zum Tod – fortschreitenden Infektionen und womöglich langfristig noch desaströsere Resistenzentwicklungen.

Conclusion

Als unmittelbare Konsequenz wurden alle Antibiotikasäfte nur noch mit entsprechend markierten Spritzen ausgegeben und die ungenauen Messbecher entsorgt.

Antibiotic Stewardship (ABS) in der Urologie – alternative Behandlungsstrategien für Infektionen mit extended-spectrum β -lactamase-produzierenden Escherichia coli (ESBL-EC)

K. Marx¹, A. Bethge², A. Glas², F. Smok³, F. Neumann⁴, M. Fedders¹, A. Hamza⁵, T. Grünewald⁴

¹Klinikum St. Georg gGmbH – GB Apotheke, Leipzig, Deutschland, ²Klinikum St. Georg gGmbH – GB Mikrobiologie, Leipzig, Deutschland, ³Klinikum St. Georg gGmbH – GB Hygiene, Leipzig, Deutschland, ⁴Klinikum St. Georg gGmbH – Klinik für Infektiologie, Leipzig, Deutschland, ⁵Klinikum St. Georg gGmbH – Klinik für Urologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund:

Bei Patienten mit urologischen und uro-chirurgischen Erkrankungen stellen Infektionen durch ESBL-EC ein erhebliches Problem im klinischen Alltag dar.

Nach EUCAST-Kriterien werden beim Nachweis von ESBL-EC alle β -Lactame mit Ausnahme der Carbapeneme (CP) als resistent bewertet. Bei einigen Stämmen sind die MHK für β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen wie Piperacillin-Tazobactam (P-T) unterhalb der Grenzwerte. Unter Supervision des ABS-Teams der Klinik wurde die Effektivität der P-T-Therapie bei urologischen Patienten mit ESBL-EC und einer P-T MHK \leq 8mg/l untersucht.

Ziel der Intervention war es, den Einsatz der CP zu reduzieren und therapeutische Alternativen in der Behandlung der ESBL-EC Infektionen zu etablieren.

Methoden:

Nach ausführlicher Schulung der Ärzte zu den erweiterten Behandlungsmethoden wurde vom Januar bis Juli 2017 das ABS-Team über die Patienten mit ESBL-EC informiert. Im Team wurde jeder Fall diskutiert und eine CP sparende Therapiealternative empfohlen (Interventionsgruppe, IG). Für die Kontrollgruppe (KG) wurden die ESBL-EC Patienten von Januar bis Juli 2016 ausgewertet.

Ergebnisse:

In der IG wurden 41 und in der KG 45 Patienten ausgewertet. Die mikrobiologischen Befunde ergaben positive Urin- in 87,5% der IG und 73,3% der KG sowie positive Blut- und Urinkulturen in 7,3% der IG und 15,6% der KG.

Im supervidierten Zeitraum kam es zu einer Reduktion der CP-Gaben von 46,1% auf 26,5% ($p = 0,07$), während die P-T-Therapie von 0 auf 17,6% ($p < 0,01$) anstieg. Der Einsatz der Fluorchinolone (FQ) konnte in der IG nicht verringert (38,5% in 2017 vs. 32,4% in 2016; $p > 0,20$), der von Doxycyclin leicht erhöht werden (von 12,8% auf 17,6%; $p > 0,20$). Der gesamte CP-Verbrauch sank signifikant von 2016 auf 2017 (325 RDD auf 168 RDD, $p < 0,001$) und der P-T-Verbrauch nahm entsprechend zu (120 RDD auf 245 RDD, $p < 0,001$). Der Antibiotika-Gesamtverbrauch war vergleichbar.

Die Dosierungsempfehlungen für P-T wurden nur zu 50% eingehalten. Die Behandlungsdauer, der Behandlungserfolg und die Krankenhaussterblichkeit angepasst an die Schwere der Erkrankung waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die FQ-Resistenz der ESBL-EC Isolate stieg von 47% auf 66% ($p < 0,01$).

Zusammenfassung:

Die aufgezeigten CP-sparenden Therapien stellen eine gangbare Alternative in der Behandlung der urologischen Patienten mit ESBL-EC Infektionen dar. Die Umsetzung von Therapieempfehlungen und die Reduktion der FQ erfordern eine weitere konsequente Beteiligung des ABS-Teams.

Reduktion von Antibiotika und Virostatika durch den Einsatz der Multiplex-PCR bei Kindern mit Meningoenzephalitis

A. Hagen, A. Eichinger, M. Meyer-Bühn, J. Hübner

Abteilung Pädiatrische Infektiologie, Dr. von Hauner'sche Kinderklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Einleitung: Meningitis oder Enzephalitis können bei verzögerter Therapie zu schwerwiegenden Folgen führen. Der Einsatz empirischer Antibiotika und Virostatika sollte so kurz wie möglich sein, um unnötig lange Therapiedauern und steigende Resistenzraten zu verhindern. Mittels Multiplex-PCR kann heutzutage Liquor innerhalb einer Stunde auf relevante bakterielle und virale Erreger untersucht werden. Das Ziel unserer Studie war herauszufinden, ob durch den Einsatz der Multiplex-PCR die empirische antiinfektive Therapie bei Kindern mit Verdacht auf Meningoenzephalitis reduziert werden kann.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten, die im Zeitraum vom 28.06.2016 bis zum 15.02.2017 eine Multiplex-PCR-Untersuchung mittels Film Array (BioMerieux) erhalten hatten. Für jedes untersuchte Kind wurde ein Vergleichspartner aus den letzten fünf Jahren vor der Einführung der Multiplex-PCR gesucht, mit Alter und Diagnose als Matchingkriterien. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen aufgrund des Verdachts auf Meningoenzephalitis eine empirische Therapie angesetzt wurde, oder bei denen aufgrund des schnell verfügbaren Ergebnisses auf die Gabe von Antiinfektiva verzichtet werden konnte. Jede Gruppe bestand aus 46 Patienten.

Ergebnisse: Durch den Einsatz der Multiplex-PCR wurden im Vergleich zu der Kontrollgruppe fast dreimal so viele virale Erreger gefunden (9 Enteroviren und 5 HHV-6 vs. 5 Enteroviren). Zudem konnte durch den zeitnahen Nachweis bzw. Ausschluss einer viralen Meningitis insgesamt zwei Mal auf das Ansetzen einer antibiotischen und virostatischen Therapie verzichtet werden. Eine signifikante Reduktion der medianen antibiotischen Therapiedauer wurde bei Kindern jünger als ein Jahr beobachtet (4,0 auf 3,0 Tage). Die mediane Dauer der Therapietage konnte sowohl für die gesamte Gruppe (7,5 auf 4,0 Tage), als auch für die Kinder jünger als ein Jahr (8,0 auf 6,0 Tage) reduziert werden. Eine signifikante Reduktion der medianen Therapiedauer von Aciclovir konnte für alle Altersstufen nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Durch die Multiplex-PCR konnten die empirischen Antiinfektivtherapien bei Meningitis und Enzephalitis signifikant reduziert werden. Der größte Effekt der Therapiedauerreduktion wurde bei Kindern jünger als ein Jahr festgestellt. Einflüsse auf Patienten-Management, Krankenhausaufenthaltsdauer und Krankenhauskosten sollten mit größeren Patientenzahlen prospektiv untersucht werden.

Pneumokokken-Impfung und Antibiotika-Resistenzen – Ergebnisse der Kolonisierungs-Surveillance für Deutschland

M. A. Rose¹, M. Laurenz², R. Sprenger², M. Imöhl³, M. van der Linden³

¹Klinikum St. Georg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland, ²Pfizer GmbH, Berlin, Deutschland, ³Nationales Referenz Zentrum für Streptokokken, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Seit 2006 werden in Deutschland nach StIKo-Empfehlung Säuglinge systematisch mit Pneumokokken (PnC)-Konjugatimpfstoffen (PCVs) geimpft. Die Immunisierung erfolgte anfangs mit PCV7, später mit PCV10 oder PCV13. Epidemiologische Daten suggerieren, dass PCV-Serotypen häufig Antibiotika-Resistenzen tragen. Unsere multizentrische prospektive Studie untersucht diesen wichtigen Aspekt der Kolonisierung.

Methoden: Untersuchung nasopharyngealer PnC-Isolate vor der 1. PCV-Gabe (mit 3-4 Monaten, V1), nach der 3. Impfung (Alter 9-12 Monate, V2), nach der 4. (Alter 17-19 Monate, V3) und im 6. Lebensjahr (V4) auf antibiotische Suszeptibilität für häufig ambulant eingesetzte Anti-Infektiva.

Ergebnisse: Von 242 mit den ersten Abstrichen eingeschlossen gesunden Kindern konnten 154 (65,3%) bis ins 6. Lebensjahr verfolgt werden. Hierbei sank der Anteil Antibiotika-resistenter PnCs mit der Kolonisierungsrate, vor allem für Makrolide (21% bei V1, 11% bei V4) und Clindamycin (von 12% auf 4%). Für die in höheren Altersgruppen wichtigen Tetrazykline konnte ein Rückgang von max. 10,5% auf 3% beobachtet werden.

Diskussion & Schlussfolgerungen: Unsere Surveillance-Studie zeigt einen kontinuierlichen Rückgang der Resistenzen auf wichtigste Antibiotika. Unsere Daten bestätigen die gute Dekolonisierungswirkung von PCVs auch unter hiesigen Versorgungsbedingungen, was gleichsam die Basis für Schutz vor invasiven PnC-Erkrankungen wie auch für Herdenschutz darstellt. In Zeiten zunehmender Antibiotika-Resistenzen zeigt die PCV-Immunisierung positive Nebeneffekte mit abnehmenden Nachweisen Antibiotika-resistenter PnCs.

Epidemiology of Pivmecillinam susceptibility – comparing antibiotics for urinary tract infections in a German cohort including multidrug-resistant isolates

F. Fuchs, A. Hamprecht

Institut für Medizinische Mikrobiologie Immunologie und Hygiene, Köln, Köln, Deutschland

Background

The range of causative microorganisms for urinary tract infections (UTI) is dominated by Gram-negative bacteria, especially *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis*. Thus, susceptibility data of these pathogens in the population is of special interest and must be considered for empirical antibiotic therapy. Several guidelines for UTI name Pivmecillinam (PCM) as drug of choice for uncomplicated UTI, based on data from Northern Europe. Here we present novel epidemiological insight regarding PCM susceptibility in Germany. We analyzed bacteriuria isolates sent to our laboratory from one community hospital in Cologne over a period of three months (N=358). Inpatient and outpatient facilities were included to provide an exemplary overview of PCM susceptibility regardless of age, sex or clinical conditions. According to EUCAST standards *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *P. mirabilis* were reported as susceptible or resistant. Other isolates were tested but not reported.

Methods

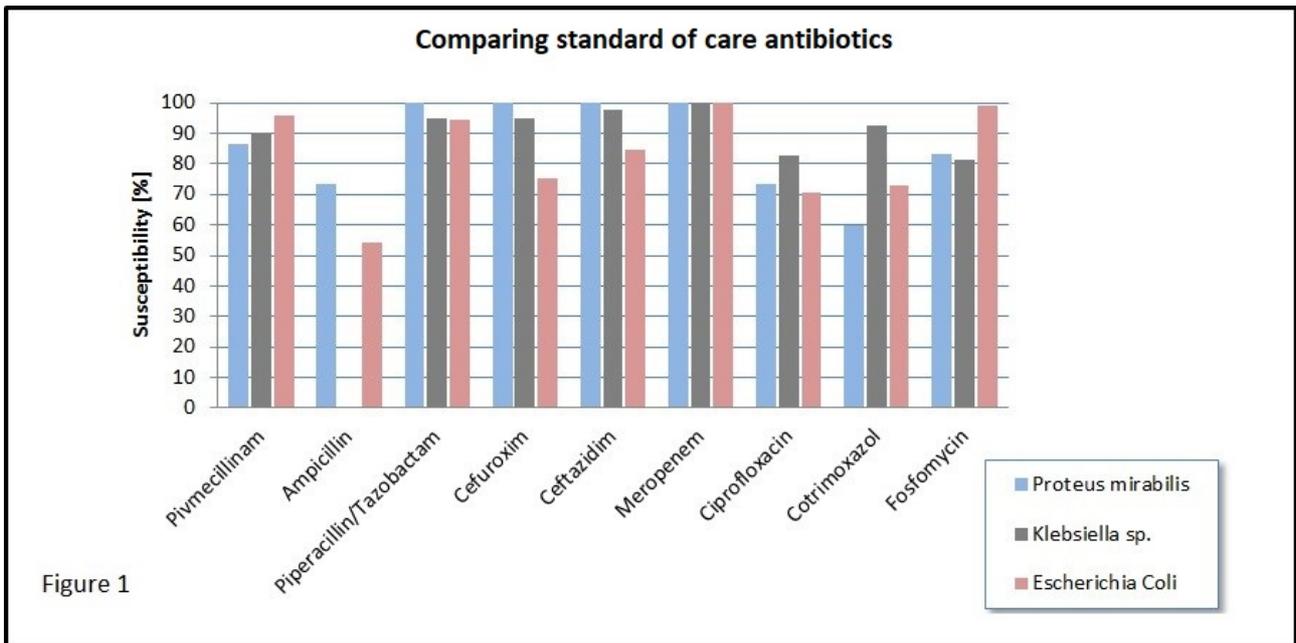
Isolates were identified by MALDI-TOF mass spectrometry. Susceptibility testing was done by Vitek2 except for PCM which was tested by disk diffusion according to EUCAST standards. In case of PCM-resistance (N=19), for all multidrug-resistant isolates (N=42), as well as for all Enterobacteriaceae without EUCAST-breakpoints, minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined (MIC test strips, Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy).

Results

E. coli was the most frequent species (N=257), followed by *Klebsiella* spp. (N=41) and *P. mirabilis* (N=30). In *E. coli* resistance to PCM was found in 4.3% of all (11/257) and 10% of multidrug-resistant isolates (4/41). Ten percent of *Klebsiella* spp. (4/41) and 13% (4/30) of *P. mirabilis* were PCM resistant. Other Enterobacteriaceae were *Enterobacter* spp. (N=17), *Citrobacter* spp. (N=8), *Proteus vulgaris* (N=3) and *Morganella morganii* (N=3).

Conclusions

The study confirmed the good activity of PCM against the most important Enterobacteriaceae causing UTI in a German cohort. Susceptibility of PCM is higher in *E. coli* than in *Klebsiella* spp. or *P. mirabilis*. Compared to other antibiotics such as Ciprofloxacin or Cotrimoxazol susceptibility of PCM is high (Figure 1). PCM should be considered for therapy in uncomplicated UTI as an oral agent with high susceptibility, even in patients with known multidrug-resistance.



Comparing_standard_of_care_antibiotics

In vitro*-Synergismus und Antibiofilm-Aktivität von Ampicillin, Gentamicin, Ceftaroline und Ceftriaxone gegen *Enterococcus faecalis

L. Thieme, M. Klinger-Strobel, C. Stein, A. Hartung, O. Makarewicz, M. Pletz

Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland

Enterokokken verursachen häufig schwere Biofilm-assoziierte Infektionen wie Endokarditis. Die Kombination aus Ceftriaxon/Ampicillin zeigte hierbei die gleiche klinische Wirksamkeit wie die Standardtherapie aus Gentamicin/Ampicillin zur Behandlung der *Enterococcus faecalis*-assoziierten Endokarditis. Ceftarolin ist ein neues Cephalosporin mit erhöhter Aktivität gegen Gram-positive Bakterien. Ziel war es daher, die *in vitro*-Wirksamkeit der Ceftarolin/Ampicillin-Kombination mit der von Gentamicin/Ampicillin und Ceftriaxon/Ampicillin in planktonischen und Biofilm-Kulturen klinischer *E. faecalis*-Isolate zu vergleichen. Hierfür wurden Checkerboard-Analysen in 20 *E. faecalis*-Isolaten durchgeführt, um synergistische Effekte auf planktonischer Ebene zu ermitteln. Biofilm-eradizierende und Biofilm-präventive Aktivitäten der Antibiotika-Kombinationen wurden mittels der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie bestimmt, mit anschließender Quantifizierung durch den qBA (*quantitative biofilm analysis*) Algorithmus und CFU-Bestimmung. In den meisten Isolaten wurden vergleichbare synergistische Effekte für beide beta-Laktam-Kombinationen beobachtet, während Gentamicin/Ampicillin hauptsächlich indifferente Effekte zeigte. Keine der Antibiotika-Kombinationen konnte jedoch ausgereifte Biofilme eradizieren. Gentamicin zeigte eine vielversprechende Biofilm-präventive Wirkung, jedoch in Konzentrationen über dem klinisch tolerierbaren Bereich. Die beta-Laktame zeigten eine U-förmige Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Biofilmprävention: Nur die Exposition gegenüber Cephalosporinen verursachte Veränderungen in der Zellmorphologie, die in konzentrationsabhängiger Weise zu Zellverlängerung und Zellclustern führten. Die Zellcluster-Formierung war mit einem hohen Vorkommen von *small colony variants* assoziiert, besonders bei hohen Ceftriaxon-Konzentrationen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Kombinationen von Cephalosporinen oder Gentamicin mit Ampicillin nur bei einer bestehenden Bakteriämie vorteilhaft sein können, während Kombinationen keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie hinsichtlich der Behandlung von reifen Biofilmen haben. Klinische Studien sind obligatorisch, um das Risiko der Selektion von *small colony variants* bei hohen Cephalosporin-Konzentrationen einzuschätzen.

HIV / AIDS

P-011

ART Persistence and Health Resource Utilization (HRU) in adult HIV-1 infected patients receiving elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) – 12-month results of the German TAFNES cohort study

A. Rieke¹, H. Jessen², R. Pauli³, M. Waizmann⁴, T. Heuchel⁵, N. Postel⁶, R. Haubrich⁷, M. Heinzkill⁸, K. Goerner⁸, H.-J. Stellbrink⁹

¹Gemeinschaftspraxis Koblenz-Mayen Kemperhof, Koblenz, Deutschland, ²Gemeinschaftspraxis Jessen, Berlin, Deutschland, ³Gemeinschaftspraxis Becker/Pauli, Munich, Deutschland, ⁴Praxis Waizmann, Leipzig, Deutschland, ⁵Praxis Heuchel, Chemnitz, Deutschland, ⁶prinzed private praxis, Munich, Deutschland, ⁷Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁸Gilead Sciences, Munich, Deutschland, ⁹ICH Study Center, Hamburg, Deutschland

Background

As HIV infection has been transformed into a more chronic disease and people living with HIV (PLWHIV) have an increased life expectancy, risk reduction and management of comorbidities requires a greater emphasis. To understand trends of HRU in clinical routine and to evaluate persistence of ART, data from the German TAFNES cohort - a non-interventional 24-month prospective study in HIV-infected adults receiving TAF-based regimens - have been analyzed.

Methods

We focus on drug persistence, safety and health resource utilization from Month-12 (M12) interim analysis in treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) patients (pts) started on E/C/F/TAF at least 9 months prior to data-cut (20Nov2017) with either a documented visit within the predefined M12 visit window or documented premature study/treatment discontinuation.

Results

Analysis population consisted of 295 pts (142 TN, 153 TE): median age 40 years (IQR 32-50), 92% males; most common comorbidities are shown in the Table.

TN: median CD4 count 494/ μ l (IQR 309-635), 32.1% late presenters (CD4<350/ μ l or AIDS); TE: median CD4 count 632/ μ l (IQR 487-882), 92.7% on suppressive ART prior to switch.

Follow-up on E/C/F/TAF comprises 282 patient years; 8.5% (25/295) of pts discontinued E/C/F/TAF before M12; reasons for discontinuation were ADRs (1.7%), drug-drug-interaction (DDI) (1.4%), virological failure (VF) (0.7%), patient wish (0.3%), unknown (0.3%), loss to follow-up (4.1%). E/C/F/TAF persistence is shown in the Figure.

Medical consultations/visits to specialists (other than HIV) most commonly involved general practitioners (1.27 visits PPY), orthopedists (0.63 visits PPY) and psychiatrists/psychologists (0.89 visits PPY). Incidence of new comorbidities was 0.28 PPY (TN 0.38, TE 0.19 PPY). Average rates of diagnostic measures such as STD (sexually transmitted diseases), HCV and cancer screening were 2.07, 1.42 and 0.36 per patient year (PPY).

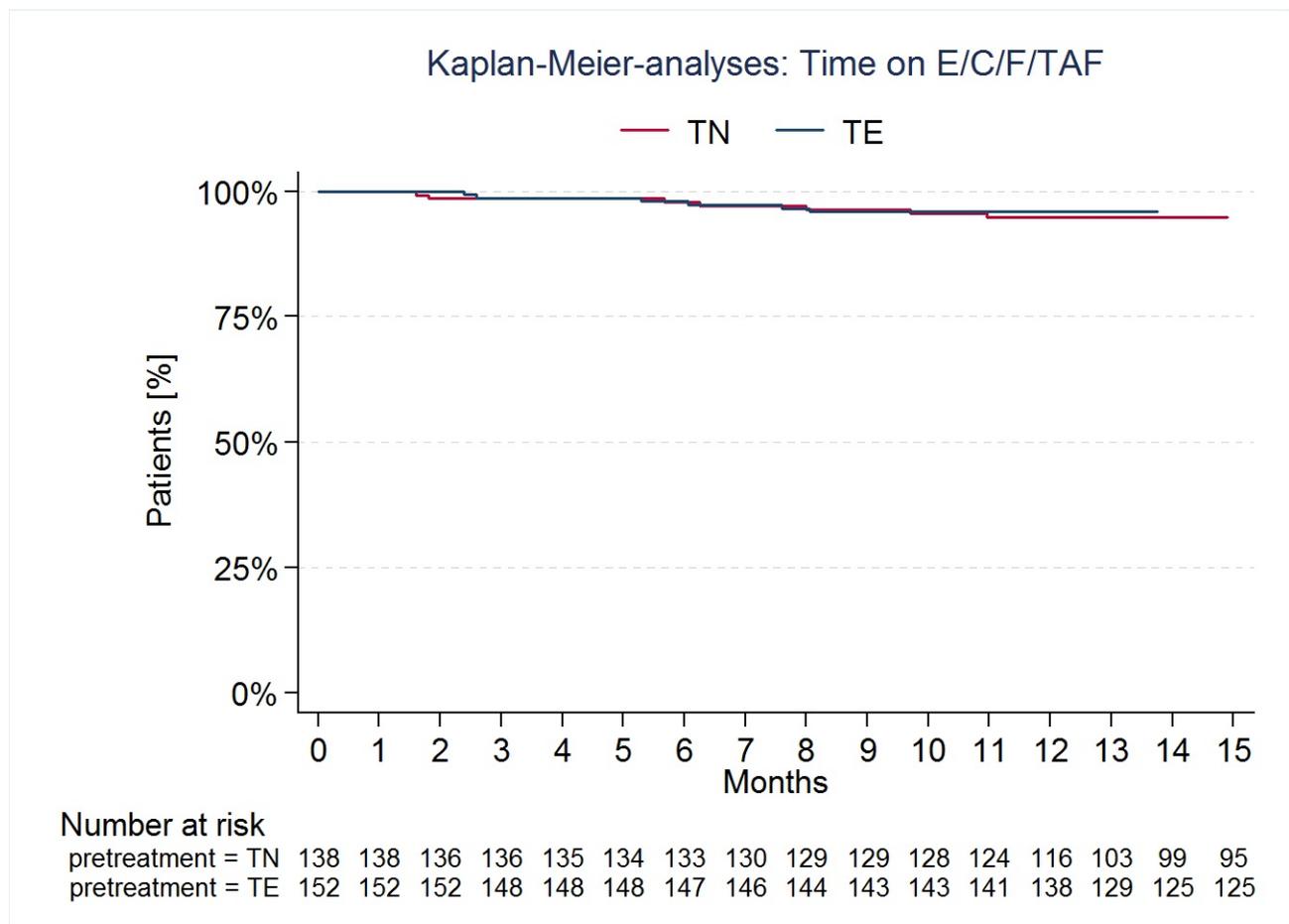
Until data-cut, hospitalization rate was 0.19 PPY, i.e. 38 hospitalizations (TN 23, TE 15 hosp.) in 9.8% of pts (29/295) (TN 11.3%, TE 8.5%); 8/38 hospitalizations were attributed to HIV-infection.

Conclusion

The observational TAFNES cohort showed good E/C/F/TAF persistence with low discontinuation rates due to ADRs, VF or DDIs. Evaluation of HRU emphasizes the importance of outpatient care aiming at reduction of potential risk factors and careful interdisciplinary management of comorbidities as an essential factor in patient care.

Comorbidities at baseline	Overall (N=295)	TN (N=142)	TE (N=153)
Total number of documented comorbidities at baseline (any)	164	55	109
Patients with documented comorbidities (any) - n (%)	95 (32.2)	31 (21.8)	64 (41.8)
Neuropsychiatric disorder, n (%)	19 (6.4)	4 (2.8)	15 (9.8)
Hypertension, n (%)	12 (4.1)	3 (2.1)	9 (5.9)
Cardiovascular, n (%)	10 (3.4)	1 (0.7)	9 (5.9)
Hyperlipidemia, n (%)	8 (2.7)	0 (0.0)	8 (5.2)
Chronic hepatitis B / C, n (%)	8 (2.7) / 7 (2.4)	1 (0.7) / 4 (2.8)	7 (4.6) / 3 (2.0)
Bone disease, n (%)	7 (2.4)	2 (1.4)	5 (3.3)
Vitamin D deficiency, n (%)	20 (6.8)	7 (4.9)	13 (8.5)

Other comorbidities, n (%): Overall: 73 (24.7), TN: 33 (23.2), TE: 40 (26.1)



Time on E/C/F/TAF

P-012

Detecting dormant disease: Expression of CD32a and determination of HIV reservoir size in the GALT and blood of HIV-1 positive patients

C. Horn^{1,2}, M. Augustin^{1,2}, J. Rybniker^{1,2}, D. Nierhoff³, S.-H. Chon⁴, M. Ercanoglu^{1,5}, E. Heger⁵, I. Suarez¹, C. Lehmann^{1,2}

¹German Center for Infection Research (DZIF), University of Cologne, Cologne-Bonn, Deutschland,

²Infectious Diseases, University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland, ³Department of

Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland, ⁴Department

of General Visceral Surgery and Surgical Oncology, University Hospital Cologne, Cologne,

Deutschland, ⁵Institute of Virology, University of Cologne, Cologne, Deutschland

Background

The lack of specific markers for identifying CD4+ T-cells latently infected with HIV-1 is a barrier to developing approaches for eliminating HIV reservoirs. Recently, Descours et al. identified CD32a as a potential marker for latently infected CD4+ T-cells circulating in the blood. Surprisingly, CD4 T-cells in the blood account for only 2% of total CD4+ T-cells. The gut-associated lymphoid tissue (GALT) plays a central role as an HIV reservoir, as it constitutes a large collection of lymphoid tissue. However, despite the importance of the gut mucosae little is known about CD32a for latently infected CD4+ T-cells in these tissues.

Methods

By Ficoll gradient we isolate peripheral blood mononuclear cells and lamina propria mononuclear cells that we gained from sequential biopsies of the terminal ileum. Using a FACS Aria cell sorter, we separate CD4+ T-cell subsets with negative (CD32a⁻), intermediate (CD32a^{int}) and high (CD32a^{hi}) expression levels. We also investigate immune cell activation using CD279/PD-1, CD134, CD154, and CD25 as biomarkers. Extracted DNA from each sorted subset is assessed for infection frequency, as measured by total HIV-1 DNA and absolute cell number (β -globin normalization) by ultrasensitive real-time quantitative PCR. Infection frequencies are correlated with clinical parameters and CD32a expression for comparing the size of the viral reservoir in the GALT and blood. The Institutional Review Board of the University of Cologne approved the project.

Preliminary Results

Currently, 5 HIV+ patients on effective ART (HIV-RNA <20 cop/mL, female: 1; male: 4; median age: 39; IQR: 30-46) and 5 control patients (all male; median age: 52; IQR: 46-56) are enrolled. Median CD4 T-cells nadir was 370/ μ L (IQR 300-410). Preliminary experiments, determination of HIV reservoir size, and correlations are ongoing.

Outlook

The identification of a viral reservoir marker in the GALT will have a direct translational impact on the development of treatment approaches targeting HIV-1 reservoirs.

P-013

Effectiveness and safety of emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) as part of antiretroviral therapy (ART) in HIV-1 infected participants (pts) – 12-Month results of the German TAFNES cohort study

S. Scholten¹, H. Hillenbrand², H. Knechten³, T. Kuemmerle⁴, S. Mauss⁵, R. Haubrich⁶, M. Heinzkill⁷, K. Goerner⁷, H.-J. Stellbrink⁸

¹Praxis Hohenstaufenring, Cologne, Deutschland, ²MVZ Praxis City Ost, Berlin, Deutschland, ³Praxis Dr. Knechten, Aachen, Deutschland, ⁴Praxis am Ebertplatz, Cologne, Deutschland, ⁵MVZ Dres. Dr. Athmann & Partner, Duesseldorf, Deutschland, ⁶Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁷Gilead Sciences, Munich, Deutschland, ⁸ICH Study Center, Hamburg, Deutschland

Background

The non-interventional 24-month prospective TAFNES cohort study was initiated with the goal to evaluate the effectiveness and safety of TAF-based single-tablet (STR) or multi-tablet regimens (MTR) for treatment of HIV infection.

Methods

Evaluation of month-12 (M12) outcomes of using F/TAF-based MTR in treatment-naïve (TN) adults and treatment-experienced (TE) pts aged >50 years. The analysis population consisted of pts starting treatment with F/TAF at least 9 months prior to data-cut (20Nov2017). Outcome measures included F/TAF persistence, virologic effectiveness and serious/non-serious adverse drug reactions (SADRs/ADRs) and health-related quality of life (HRQL) using validated questionnaires ([SF-36], HIV Symptom Index [HIV-SI], treatment satisfaction [TS]).

Results

N=173 pts were eligible for analysis, 43 TN, 130 TE. Among TN, 49% late presenters (CD4< 350/μl or AIDS), 49% with HIV-RNA >100000 cp/mL, in 90.7% dolutegravir was used as 3rd agent.

Of TE, 96.9% were on suppressive ART prior to switch, 91.5% were switched from TDF-based ART, 31%, 18% and 41% had been on INI-, NNRTI or PI-based ART.

68% (n=88), 27% (n=35) and 5% (n=7) of TE were in the age-groups 50-59, 60-69 and ≥70 years, respectively. Reasons for switch (multiple responses allowed) to F/TAF were simplification (n=31, 23.9%), pts wish (n=33, 25.4%), side effects of previous ART (n=51, 39.2%) and aiming at minimizing long-term toxicity (n=23, 17.7%).

8.1% (14/173) discontinued F/TAF before M12 visit (due to ADRs (1.7%), death (0.6%), pts wish (1.2%), simplification (1.2%), lost to follow-up (2.3%), other (1.2%)). In TE, there was no significant difference in the persistence between age groups (Figure).

At M12 visit, 88.3% (143/162) had HIV-RNA levels <50 cp/mL (modified ITT-analyses, discontinuation of F/TAF =failure, missing=excluded), i.e. 86.5% of TN (32/37) and 88.8% TE (111/125; age-group 50-59: 91.7% (77/84), age-group 60-69: 82.4% (28/34), age-group ≥70: 85.7% (6/7)).

12 ADRs and 6 SADRs were documented in 4.6% and 2.3% of pts.

Changes from baseline in HIV-SI showed significant improvements at M12 in TN pts; treatment satisfaction significantly increased in TE pts (Table).

Conclusion

F/TAF-based regimens for initial and further-line ART showed good persistence in this observational cohort of TN adults and TE pts aged above 50 years. Low discontinuation rates due to ADRs and significant improvements in HRQL confirm the safety of using F/TAF in clinical routine.

Table: HRQL at baseline and at month

Overall

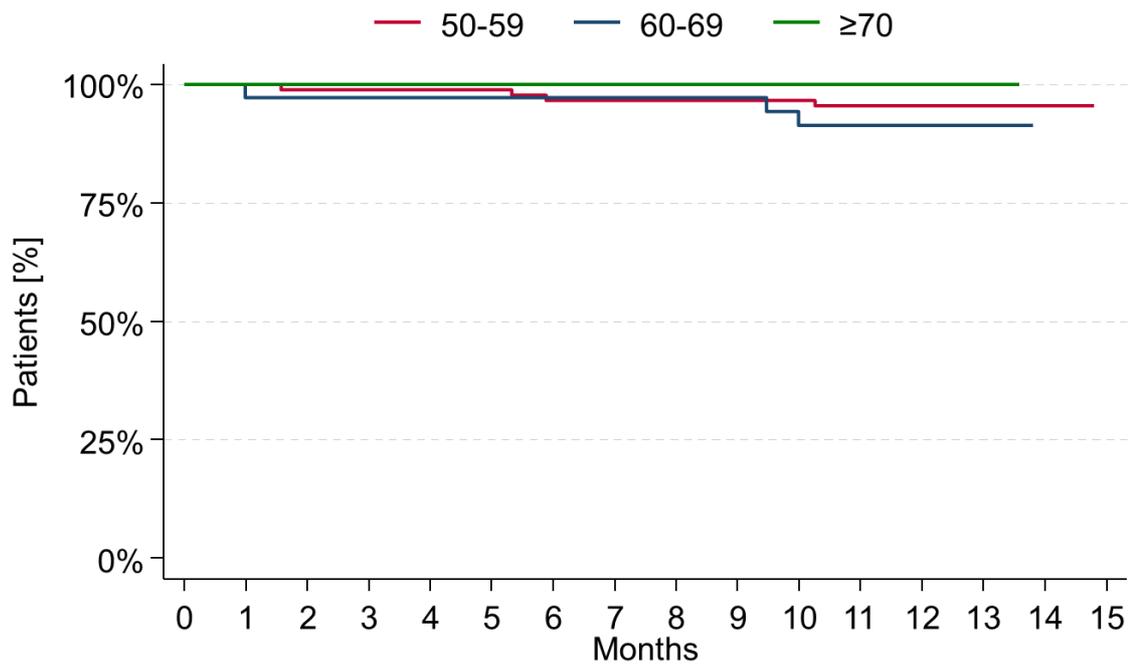
Treatment naïve (TN)

Treatment experienced (TE)

12			
N (%)	173 (100.0)	43 (24.9)	130 (75.1)
BL SF-36 score mental component¹, mean (+/-SD)	45.3 (13.1)	44.2 (12.4)	45.6 (13.3)
M12 Change in SF-36 score mental component, mean (+/-SD)	+1.4 (11.6)	+4.2 (15.7)	+0.6 (10.2)
BL SF-36 score physical component¹, mean (+/-SD)	50.0 (11.2)	54.3 (7.6)	48.8 (11.8)
M12 Change in SF-36 score physical component, mean (+/-SD)	-0.4 (10.0)	+1.9 (7.9)	-1.0 (10.4)
BL HIV SI², mean (+/-SD)	16.5 (15.5)	17.8 (15.3)	16.1 (15.7)
M12 Change in HIV SI, mean (SD)	-2.3 (13.4)	-10.2 (15.2)*	+0.2 (11.8)
BL HIV TS score³, mean(+/- SD)	---	---	54.4 (6.7)
M12 HIV TS change⁴, mean(SD)	---	---	+14.3 (12.7)*

SD, standard deviation; *p< 0.05; 1: higher scores - higher HRQOL, 2: range 0-80, higher scores - more bothering symptoms; 3: range 0-60, higher scores - greater satisfaction; 4: range -30+30, positive scores - increased satisfaction.

Kaplan-Meier-analyses: Time on F/TAF - Age groups



Number at risk

agegroup 50-59	88	88	87	87	87	87	85	85	85	85	82	74	43	11	5	4
agegroup 60-69	35	34	34	34	34	34	34	34	34	34	32	29	15	6	1	1
agegroup ≥70	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	5	2	1	0	0

BESIDE – Deutschlandweite Analyse zum Drogengebrauch bei HIV-Patienten: hohes Potential für Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie

B. Funke¹, H. Heiken², U. Naumann³, S. Usadel⁴, S. Christensen⁵, V. Witte¹

¹MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland, ²Praxis Georgstraße, Hannover, Deutschland,

³Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin, Deutschland, ⁴Praxis für Infektionsmedizin, Freiburg,

Deutschland, ⁵Centrum für interdisziplinäre Medizin (CIM), Münster, Deutschland

Hintergrund: Die alternde HIV-Population bringt für die Behandler neue Herausforderungen im klinischen Alltag mit sich. Komorbiditäten und deren medikamentöse Behandlung komplizieren aufgrund von möglichen Arzneimittel-Interaktionen die Therapieauswahl. Zudem kann der Gebrauch von Partydrogen, vor allem bei jüngeren Patienten, ein Wechselwirkungsrisiko mit sich bringen, allerdings ist bisher nur wenig über den Gebrauch von Partydrogen und anderen Drogen bei HIV-Patienten in Deutschland bekannt.

Methoden: BESIDE war eine nicht-interventionelle Querschnittstudie, in welcher Begleiterkrankungen, -medikation sowie der Drogengebrauch bei Personen mit HIV erfasst wurden. In insgesamt 20 Zentren wurden konsekutiv mehr als 400 Patienten rekrutiert, die die HIV-Population in Deutschland nach Region, Geschlecht und Alter repräsentativ abbilden sollten. Die Fragebögen zum Drogengebrauch waren anonymisiert und wurden von den Patienten eigenständig ausgefüllt.

Ergebnisse: Zwischen September 2016 und März 2017 wurden Daten von 453 Patienten mit antiretroviraler Therapie (ART) erfasst, von denen 415 (92%) Angaben zum Drogengebrauch machten. Insgesamt 73% (303/415) der Patienten konsumierten Drogen (außer Alkohol und Nikotin), dieser Konsum lag bei 76% (230/303) Personen weniger als 6 Monate, bei 43% (131/303) weniger als 7 Tage zurück. Sowohl Drogengebrauch insgesamt als auch Konsum innerhalb der letzten 6 Monate waren bei Personen zwischen 30 – 39 Jahren am häufigsten und nahmen mit zunehmendem Alter langsam ab. Am häufigsten wurden Poppers (52%), Cannabis (46%), Potenzmittel (38%), Kokain (29%), Ecstasy (27%), Amphetamine (26%), Sedativa/Tranquilizer (18%) und GHB/GBL (17%) genannt (siehe Tabelle). Ecstasy, Amphetamine und GHB/GBL wurden vor allem von Patienten unter 50 Jahren, und Sedativa/Tranquilizer von Patienten im Alter von 50 Jahren oder mehr konsumiert. Insgesamt 50% (208/415) Patienten nahmen Drogen, die zu Interaktionen mit der ART führen könnten – darunter 61% (126/208) innerhalb der letzten sechs Monate. Besorgniserregend ist, dass 55% (227/415) Patienten Drogen nahmen, die in Kombination mit bestimmten antiretroviralen Medikamenten kontraindiziert sind, darunter 63% (142/227) innerhalb der letzten sechs Monate.

Anteil der Patienten, die Drogen mit einem Potential für Wechselwirkungen einnehmen

Viagra [®] , Cialis [®] , Levitra [®] oder andere Potenzmittel	38.3%	Ecstasy (E, XTC, MDMA, Molly)	27.0%	Heroin oder ähnliche Substanzen (Opium, H, Fentanyl)	9.4%
Kokain (Coke, Crack, Freebase, Koka, Koks)	29.4%	Amphetamine (Speed, Pep)	26.3%	Mephedron oder ähnliche Substanzen (Bubbles, M-CAT, Meow, Meph)	5.8%
Sedativa oder Tranquilizer	17.6%	GHB/GBL (Liquid Ecstasy)	16.9%	Alkohol	91.1%
Anabole Steroide	6.0%	LSD (Acid, Trip)	13.5%	Poppers (Amylnitrit, Butylnitrit, Isobutylnitrit)	51.8%
Psychoaktive Substanzen (Legal Highs, Herbals)	5.1%	Metamphetamine (Crystal Meth, Meth, Ice, Pervitin, Tina)	13.0%	Tabakprodukte	74.5%
Cannabis (Haschisch, Marihuana)	46.3%	Ketamin (kit kat, Special K)	12.1%		

Angaben aus der Liverpool-Datenbank

Nicht gemeinsam einnehmen



Potentielle Interaktion



Keine Interaktion erwartet



Keine eindeutigen Daten



Tabelle 1

Schlussfolgerungen: Der Gebrauch von Drogen ist bei HIV-Patienten in Deutschland weit verbreitet. Bei der Auswahl der geeigneten ART sollte das Wechselwirkungsrisiko sorgfältig abgewogen werden.

P-015

A phase 3 randomized controlled clinical trial of bicitegravir in a fixed dose combination, B/F/TAF, vs ABC/DTG/3TC in treatment-naïve adults at week 48

J. K. Rockstroh¹, J. Gallant², A. Lazzarin³, A. Mills⁴, C. Orkin⁵, D. Podzamczar⁶, P. Tebas⁷, I. Brar⁸, E. Daar⁹, D. Wohl¹⁰, X. Wei¹¹, K. White¹¹, H. Martin¹¹, E. Quirk¹¹, A. Cheng¹¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, ²Southwest CARE Center, Santa Fe, Vereinigte Staaten von Amerika, ³IRCCS Ospedale San Raffaele, Mailand, Italien, ⁴Mills Clinical Research, Los Angeles, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁵Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, London, Vereinigtes Königreich, ⁶Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spanien, ⁷University of Pennsylvania, Philadelphia, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁸Henry Ford Hospital, Detroit, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁹Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹⁰University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹¹Gilead Sciences Inc, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika

Background: Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) are recommended as first-line antiretroviral therapy in combination with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Bicitegravir (B), a novel, potent INSTI with a high in vitro barrier to resistance and low potential for drug interactions, has been coformulated with emtricitabine (F) and tenofovir alafenamide (TAF) as a fixed-dose combination (B/F/TAF). We report results from a blinded phase 3 study comparing B/F/TAF to coformulated abacavir, dolutegravir, and lamivudine (ABC/DTG/3TC).

Methods: HIV-infected, treatment-naïve, HLA-B*5701-negative, HBV-uninfected adults with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 50 mL/min were randomized 1:1 to receive blinded treatment with fixed-dose combination B/F/TAF (50/200/25 mg) or ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) with matching placebos once daily. The primary endpoint was proportion of participants with HIV-1 RNA (VL) < 50 c/mL at W48 (FDA snapshot). Noninferiority was assessed through 95.% confidence intervals (CI) (12% margin). Secondary endpoints were safety (adverse events [AEs] and laboratory abnormalities) and pre-defined analyses of changes from baseline in bone mineral density (BMD) and measures of renal function, including eGFR and proteinuria.

Results: 629 participants were randomized and treated (314 B/F/TAF, 315 ABC/DTG/3TC): 10% women, 36% Black, 16% VL $> 100,000$ c/mL, 11% CD4 < 200 cells/mL. Median baseline characteristics: age 32 yrs, CD4 count 444 cells/ μ L, and VL 4.47 log₁₀ c/mL. At W48, B/F/TAF was noninferior to ABC/DTG/3TC, with 92.4% on B/F/TAF and 93.0% on ABC/DTG/3TC achieving HIV-1 RNA < 50 c/mL (difference -0.6%; 95.002%CI -4.8% to 3.6%, $p=0.78$). No resistance mutations emerged in either group. Comparing B/F/TAF to ABC/DTG/3TC throughout, the most common AEs were diarrhea (13%, 13%), headache (11%, 14%), and nausea (10%, 23%). Few participants (0 vs 4 [1%]) had any AEs leading to premature study drug discontinuation. At W48, mean % changes from baseline in BMD were -0.83% vs. -0.60% ($p=0.39$) [lumbar spine] and -0.78% vs. -1.02% ($p=0.23$) [total hip]. No differences between treatments were noted in changes from baseline for eGFR and proteinuria at W48.

Conclusions: At W48, B/F/TAF achieved virologic suppression in 92.4% of treatment-naïve adults and was noninferior to ABC/DTG/3TC, with no emergent resistance. B/F/TAF was safe and well tolerated with less nausea than ABC/DTG/3TC. Bone and renal safety profiles were similar between groups

P-016

BESIDE – Hohe Prävalenz von Komorbiditäten und Begleitmedikation bei HIV-Patienten in Deutschland birgt hohes Potential für Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie

B. Funke¹, S. Esser², H.-J. Stellbrink³, C. D. Spinner⁴, K. Wursthorn⁵, V. Witte¹

¹MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland, ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Dermatologie, Essen, Deutschland, ³Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH), Hamburg, Deutschland, ⁴Klinikum Rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland, ⁵Praxis Hoffmann, Schwerin, Deutschland

Hintergrund: Komorbiditäten und Begleitmedikation stellen aufgrund des steigenden Alters der HIV-Population zunehmend eine Herausforderung für die Behandler dar. Die Begleitmedikation weist möglicherweise Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie (ART) auf; in Ermangelung von umfangreicheren Daten zur Prävalenz lässt sich die Bedeutung dieses Problems im klinischen Alltag in Deutschland bisher schwer abschätzen.

Methoden: BESIDE war eine nicht-interventionelle Querschnittstudie, in welcher Begleiterkrankungen und -medikation bei Personen mit HIV erfasst wurden. In insgesamt 20 Zentren wurden konsekutiv mehr als 400 Patienten rekrutiert, welche die HIV-Population in Deutschland nach Region, Geschlecht und Alter repräsentativ abbilden sollten.

Ergebnisse: Zwischen September 2016 und März 2017 wurden Daten von 453 Patienten mit ART erfasst. Der Anteil der Patienten mit nicht-AIDS-assoziierten Komorbiditäten war in allen Altersgruppen hoch und stieg mit zunehmendem Alter an. Die Prävalenz lag bei 60,9% bei Patienten unter 30 Jahren, und stieg auf 91,1% bei Patienten ab 60 Jahren. Insgesamt 71,3% der Patienten litten unter mindestens einer Begleiterkrankung, 19,9% unter mindestens vier Begleiterkrankungen (Abbildung 1). Am häufigsten waren Vitamin D-Mangel, Bluthochdruck, Depression, Hypercholesterinämie und Refluxerkrankungen. Entsprechend hoch waren mit 73,9% (unter 30 Jahre) und 92,9% (ab 60 Jahre) die Anteile der Patienten, die Begleitmedikamente (verschreibungspflichtig oder OTC) einnahmen. 83,7% der Patienten nahmen mindestens ein, 21,2% mindestens vier weitere Medikamente ein (Abbildung 2). Am häufigsten handelte es sich um Vitamine, Entzündungshemmer, Renin-Angiotensin-Inhibitoren, Säureblocker und Lipidsenker. Trotz der hohen Zahl an Patienten, die weitere Medikamente einnahmen, war der Anteil der Patienten, deren Medikamente mit ihrer ART kontraindiziert waren, mit 1,5% gering (häufig: Protonenpumpenblocker und Rilpivirin). Allerdings nahmen immerhin 40,8% der Patienten Begleitmedikamente, die potenzielle Interaktionen mit der ART aufwiesen.

Abbildung 1

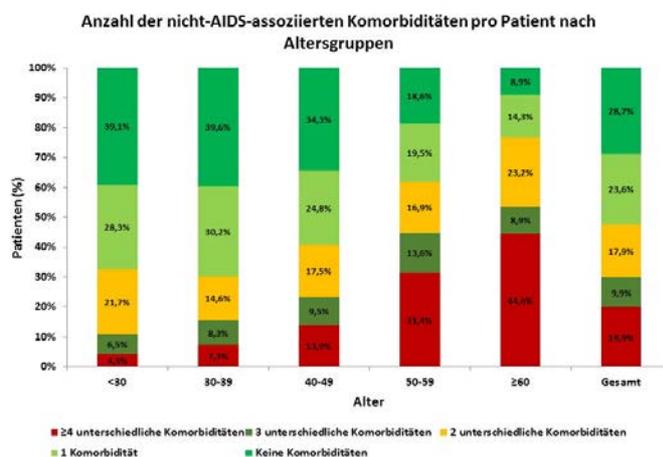
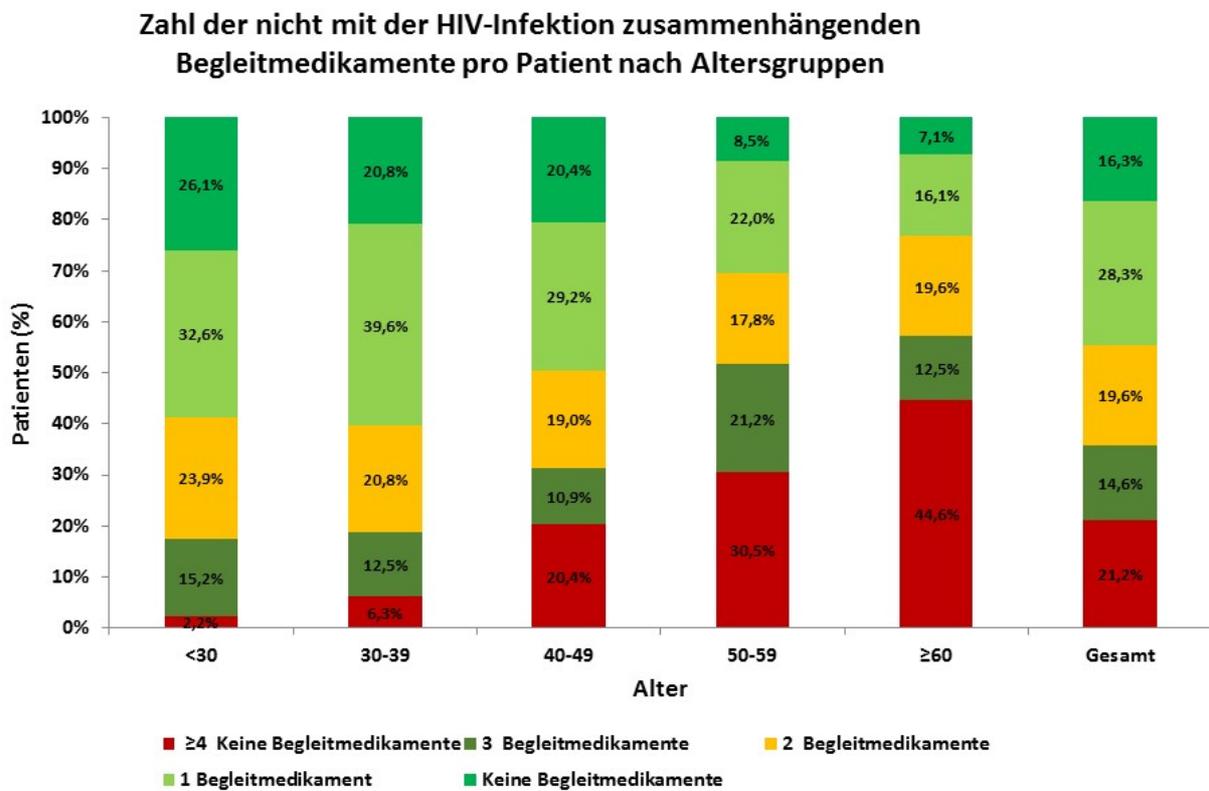


Abbildung 2



Schlussfolgerungen: Die Prävalenz von Begleiterkrankungen und Begleitmedikamenten ist bei HIV-Patienten in Deutschland in allen Altersgruppen durchgängig hoch. Dies unterstreicht die Komplexität bei der Auswahl der geeigneten ART und weist auf die Notwendigkeit einer kritischen Bewertung potenzieller Interaktionen hin.

P-017

Phase 3 randomized, controlled clinical trial of bicitegravir coformulated with FTC/TAF in a fixed-dose combination (B/F/TAF) vs dolutegravir (DTG) + F/TAF in treatment-naïve HIV-1 positive adults: week 48 results

H.-J. Stellbrink¹, P. E. Sax², J. Arribas³, E. Koenig⁴, A. Antinori⁵, K. Workowski⁶, J. Slim⁷, W. Garner⁸, D. Sengupta⁸, H. Martin⁸, E. Quirk⁸, A. Cheng⁸

¹ICH Study Center, Hamburg, Deutschland, ²Brigham and Women's Hospital, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika, ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spanien, ⁴Instituto Dominicano de Estudios Virologicos, Santo Domingo, Dominikanische Republik, ⁵Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S., Rom, Italien, ⁶Emory University, Atlanta, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁷Saint Michael's Medical Center, Newark, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁸Gilead Sciences Inc, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika

Background: In a phase 2 study, bicitegravir (BIC, B), a novel, potent integrase strand transfer inhibitor (INSTI) with a high barrier to resistance, was directly compared with dolutegravir (DTG), each given with the recommended N(t)RTI combination of emtricitabine and tenofovir alafenamide (F/TAF) in treatment-naïve, HIV-infected adults. Both treatments demonstrated high efficacy and were well tolerated through Week (W) 48. We now report results from a phase 3 study of this comparison of BIC and DTG, each with F/TAF, utilizing a single-pill coformulation of B/F/TAF.

Methods: Treatment-naïve, HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 30 mL/min were randomized 1:1 to receive blinded treatment with fixed dose combination B/F/TAF (50/200/25 mg) or DTG (50 mg) + F/TAF (200/25 mg) with matching placebos once daily through W48. Chronic hepatitis B and/or C infection was allowed. The primary endpoint was the proportion of participants with HIV-1 RNA < 50 copies/mL (c/mL) at W48 (FDA snapshot). Noninferiority was assessed through 95.002% confidence intervals (CI) using a margin of 12%. Secondary endpoints were safety measures (adverse events [AEs] and laboratory results).

Results: 645 participants were randomized and treated (320 B/F/TAF, 325 DTG + F/TAF): 12% women, 31% Black, 19% viral load (VL) $> 100,000$ c/mL, 12% CD4 < 200 cells/ μ L, median age 34 yrs, CD4 count 440 cells/ μ L, and VL 4.44 log₁₀ c/mL. At W48, B/F/TAF was noninferior to DTG + F/TAF, with 89.4% on B/F/TAF and 92.9% on DTG + F/TAF achieving HIV-1 RNA < 50 c/mL (difference -3.5%; 95.002%CI -7.9% to 1.0%, $p=0.12$). At W48, proportion of participants with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL was $< 1\%$ in each arm. No study subject in either treatment arm developed resistance to any of the study drugs. The most common AEs were headache (13% B/F/TAF, 12% DTG + F/TAF) and diarrhea (12% for both). Few participants (5 [2%], 1 [$< 1\%$]) had AEs leading to premature study discontinuation. Lipid changes were not significantly different between study arms. No renal discontinuations and no cases of proximal renal tubulopathy were reported.

Conclusions: After 48 weeks, B/F/TAF achieved virologic suppression in 89.4% of treatment-naïve adults and was noninferior to DTG + F/TAF. B/F/TAF was safe and well tolerated.

Phase 3 Randomized, Controlled Trial of Switching to Fixed-dose Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from Boosted Protease Inhibitor-based Regimens in Virologically Suppressed Adults: Week 48 Results

J. K. Rockstroh¹, E. Daar², E. deJesus³, G. Crofoot⁴, C. Creticos⁵, J.-M. Molina⁶, E. Koenig⁷, Y.-P. Liu⁸, K. Andreatta⁸, H. Graham⁸, H. Martin⁸, E. Quirk⁸

¹Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, ²Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, Vereinigte Staaten von Amerika, ³Orlando Immunology Center, Orlando, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁴The Crofoot Research Center, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁵Howard Brown Health Center, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁶Hopital Saint Louis, Paris, Frankreich, ⁷Instituto Dominicano de Estudios Virologicos, Santo Domingo, Dominikanische Republik, ⁸Gilead Sciences Inc, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika

Background: Boosted protease inhibitor regimens (bPIs) are effective and often used in HIV-infected individuals with difficulties with adherence, but they can have drug-drug interactions and GI adverse effects. Bictegravir (B), a novel, potent integrase strand transfer inhibitor with a high barrier to resistance and low potential for drug-drug interactions, was coformulated with the recommended nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone emtricitabine (FTC)/tenofovir alafenamide (F/TAF) and demonstrated high efficacy and tolerability in randomized studies in treatment-naïve adults. This randomized Phase 3 study assesses efficacy and safety of switching to B/F/TAF from a multi-tablet regimen containing a bPI.

Methods: HIV-infected adults suppressed on regimens of boosted atazanavir (ATV) or darunavir (DRV) + abacavir/lamivudine (ABC/3TC) or FTC/tenofovir disoproxil fumarate (TDF), were randomized 1:1 to continue their current bPI regimen or switch to open-label coformulated B/F/TAF (50/200/25 mg) once daily. Primary endpoint was proportion with IDWeek 2017 (abstracts limited to 1950 characters, excl title, authors, spaces) HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL (c/mL) at W48 (FDA snapshot). Noninferiority was assessed through 95.002% confidence intervals (CI) using a margin of 4%. Secondary endpoints included proportion with HIV-1 RNA < 50 c/mL and safety measures at W48.

Results: 577 participants were randomized and treated with B/F/TAF (n=290) or current bPI regimens (n=287): 17% women, 26% Black, median age 48 yrs. Most were receiving a bPI with FTC/TDF (85%) at screening. At W48, switching to B/F/TAF was noninferior to continuing bPI with 1.7% in each group having HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (difference -0.0%; 95.002%CI -2.5% to 2.5%, p=1.00); the proportion with HIV-1 RNA < 50 c/mL was 92.1% in B/F/TAF vs 88.9% in bPI. No participant on B/F/TAF developed resistance to study drugs. One participant on DRV/ritonavir + ABC/3TC developed a treatment-emergent L74V mutation. Incidence of grade 3 or 4 AEs was similar (B/F/TAF 4%, bPI regimens 6%). No renal discontinuations or tubulopathy cases occurred with B/F/TAF.

Conclusion: Adults switching to B/F/TAF from a boosted PI maintained high rates of virologic suppression without resistance. B/F/TAF was safe and well tolerated.

P-019

High efavirenz serum concentrations in TB/HIV co-infected Ugandan adults receiving rifampicin-based anti-TB therapy

A. von Braun¹, B. Castelnovo², B. Ledergerber³, I. Motta⁴, J. Cusato⁴, A. Calcagno⁵, A. Kambugu², J. Fehr^{3,6}, C. Sekaggya-Wiltshire²

¹Infektions- und Tropenmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Infectious Diseases Institute, Makerere University, Kampala, Uganda, ³Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz, ⁴Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italien, ⁵Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, University of Torino, Turin, Italien, ⁶Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Background: According to international guidelines, HIV-infected patients diagnosed with tuberculosis (TB) are preferably treated with efavirenz-based first line antiretroviral treatment (ART). However, treatment with efavirenz is also known for a wide range of neuropsychiatric side effects, predominantly occurring in patients with serum drug levels above the reference range. Previous studies showed that elevated efavirenz serum concentrations are associated with a single nucleotide polymorphisms (SNP) at the positions 516 and 983 of cytochrome P450 (CYP) 2B6 (short: CYP2B6). These SNPs occur more frequently in the African population, resulting in slow metabolism of efavirenz. There is limited data on the additional influence of concomitant treatment with rifampicin, a potent inducer of cytochrome P450, on antiretroviral drug concentrations.

Methods: As part of a clinical study on the association between anti-TB drug concentrations and TB treatment outcomes (1), we measured efavirenz serum concentrations in TB/HIV co-infected Ugandan adults 9-15 hours after intake at week 2, 8, and 24 of concomitant anti-TB treatment with rifampicin. The upper limit of the reference range for efavirenz is 4mg/L. CYP2B6 was measured through real time PCR.

Results: A total of 225 patients were included. The median age was 34 years (interquartile range (IQR) 28;39), 134 (59%) were male, and the median CD4 cell count was 190 cells/mL (IQR 68;334). Almost half of all patients (47.1%, 106/225) had at least one efavirenz concentration >4 mg/L, and 12.9% (29/225) had concentrations >10 mg/L. Results of CYP2B6 genotyping were available for 194 patients. The prevalence of CYP2B6 was as follows: wild type n=68 (35.1%), heterozygous for mutation n=98 (50.5%), homozygous for mutation n=28 (14.4%). High efavirenz serum concentrations were associated with the homozygous CYP2B6 polymorphism in the multivariable analysis (odds ratio: 11.136, 95% confidence interval: 2.874 – 43.146, p-value: < 0.001).

Figure 1A: Individual efavirenz concentration time curves of all patients

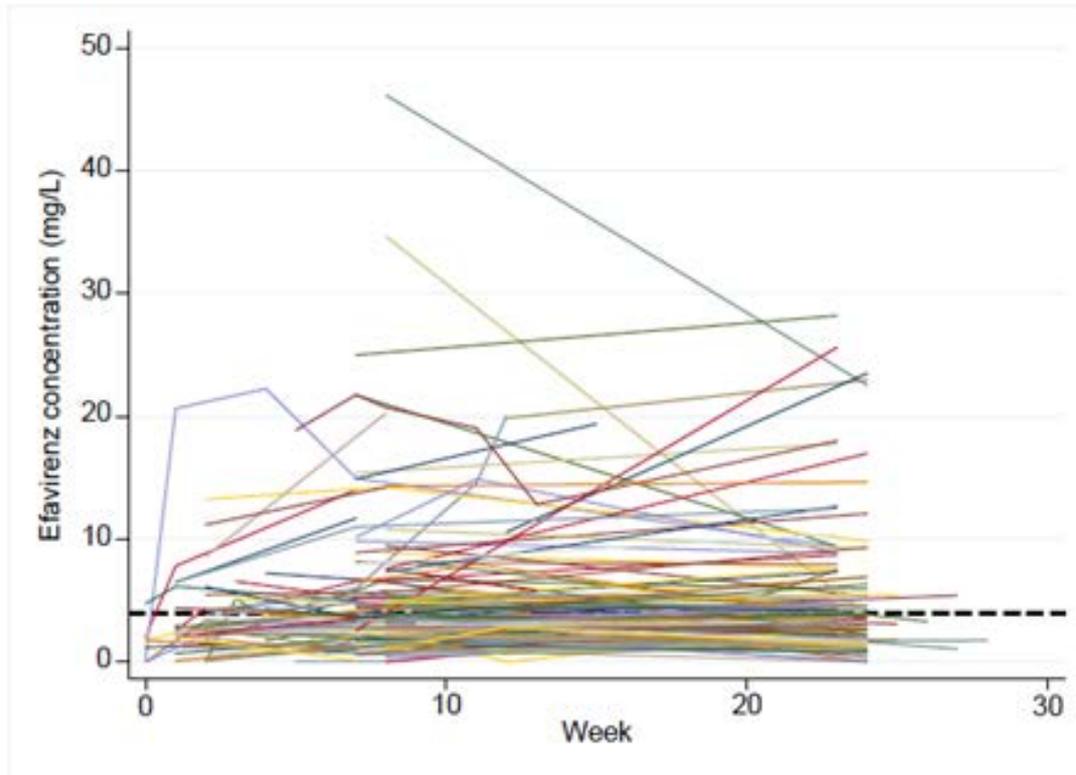
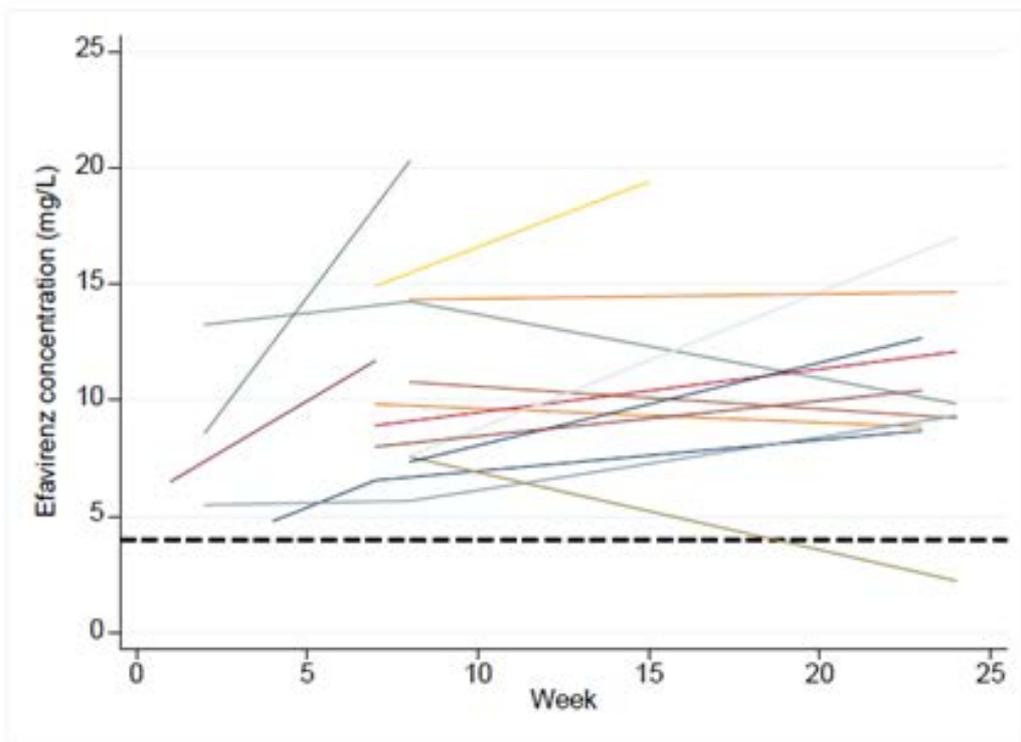


Figure 1B: Individual efavirenz concentration time curves of patients homozygous for CYP2B6



(Dashed line: upper limit of reference range 4mg/L)

Individual efavirenz concentration time curves

Conclusion: Despite concomitant treatment with rifampicin, almost half of our patients had at least one efavirenz serum concentration above the reference range. So far, genotypic specific dosage is not yet feasible in this setting. However, efavirenz dose reduction from 600 mg to 400mg is recommended as an alternative option for patients without TB co-infection should be investigated among TB/HIV co-infected patients receiving concomitant treatment with rifampicin.

P. jirovecii Erregerquantifizierung und Resistenztestung bei Patienten mit Pneumocystis-Pneumonien (PCP) und Pneumocystis-Besiedelung

D. Riebold^{1,2}, H. Stocker³, H. Slevogt¹

¹Universitätsklinikum Jena, ZIK Septomics, Jena, Deutschland, ²InfectoGnostics Research Campus Jena, Centre for Applied Research Jena, Jena, Deutschland, ³Zentrum für Infektiologie und HIV, Vivantes Auguste-Victoria-Klinikum Berlin, Berlin, Deutschland

Die durch *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*, Pj) verursachte *Pneumocystis*-Pneumonie (PCP) betrifft vor allem HIV-Patienten (HIV+) und nun vermehrt auch HIV-negative (HIV-) Immunsupprimierte. Bei HIV-Patienten wird die Labor-Diagnose erschwert, da sie schwerste PCP-Symptome bei extrem geringer Erregerlast zeigen. Färbemethoden sind hier zu wenig sensitiv. PCR-Methoden unterscheiden dagegen nicht zwischen PCP und asymptomatischer Besiedelung. Zusätzlich nehmen seit 2002 Resistenzen von Pj gegen PCP-Therapeutika zu.

Unsere Studie zielt daher auf eine Entwicklung eines für HIV+ bzw. HIV- Patienten getrennten CutOffs zur PCR-Differenzierung zwischen PCP und Pj-Besiedelung und der Analyse der Resistenzlage.

In unserer Pilotstudie wurde broncho-alveoläre Lavage von bisher 19 Patienten aus dem AVK Berlin auf Pj untersucht. Die Proben wurden parallel mit Pj-Färbungen und real-time qPCR untersucht und quantifiziert. Dabei konnten Cutoffs für die labordiagnostische Unterscheidung PCP/Pj-Besiedelung/Pj-negativ festgelegt werden. Zur Resistenzdetektion wurden das Dihydropteroat-Synthase- (DHPS) und das Dihydrofolat-Reduktase-Gen (DHFR) von Pj mittels PCR amplifiziert und anschließend sequenziert. Die DNA-Sequenzen wurden auf Punktmutationen untersucht, die Resistenzen gegen Sulfonamide bzw. Trimethoprim auslösen.

Klinisch konnte bei 11 HIV+ und einem HIV- Patienten eine PCP diagnostiziert werden. Für die Pj-qPCR konnte für HIV+ PCP-Patienten ein Cutoff (PCP/Besiedelung) von 1 Mio Pj-Kopien/mL festgelegt werden. Mittels qPCR konnten wir die klinische Diagnose bei allen 11 HIV+ Patienten bestätigen, jedoch wäre der HIV- PCP-Patient nach heutigem qPCR-Cutoff als Pj-besiedelt gewertet worden. Pj-Färbungen waren ausschließlich bei HIV+ PCP-Patienten positiv.

Bei vier PCP-Patienten konnten Mutationen auf den Resistenzgenen nachgewiesen werden, darunter eine bisher unbeschriebene DHFR-Mutation, die auf eine Trimethoprim-Resistenz dieses Pj-Stammes hindeutet.

Der vorläufige qPCR-Cutoff von 1 Mio Kopien/mL muss für HIV- Patienten voraussichtlich niedriger angesetzt werden. Eine endgültige Festlegung der Cutoffs ist aber erst nach Abschluss der Studie möglich. Der Nachweis einer neuen, bisher unbekanntenen Trimethoprim-Resistenz bei einem HIV+ mit PCP in dieser Studie zeigt, dass eine Erfassung von Resistenzen bei PCP dringend erforderlich ist. In die Studie sollen insgesamt 140 Probanden eingeschlossen werden (60 mit PCP, 40 Pj-Besiedelte und 40 Pj-negative).

P-021

Patient reported outcomes after switching to a 2 drug regimen of dolutegravir + rilpivirine: Results from the SWORD-1 and SWORD-2 studies

A. Oglesby¹, Y. Puneekar², K. Angelis³, A. Antela⁴, M. Aboud², E. Blair¹, L. Kahl², M. Gartland¹, B. Wayne⁵, M. Murray², C. Schröder⁶

¹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ²ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, ³GlaxoSmithKline, Uxbridge, Vereinigtes Königreich,

⁴Infectious Diseases Unit, Hospital Clinico de Santiago, La Coruna, Spanien, ⁵ViiV Healthcare, Collegeville, PA, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁶ViiV Healthcare, München, Deutschland

Objectives: The SWORD-1 and SWORD-2 studies demonstrated non-inferior efficacy of switching virologically suppressed HIV-1 infected adults from their current 3 or 4 drug antiretroviral regimen (CAR) to the 2 drug-regimen of dolutegravir + rilpivirine (DTG+RPV). This abstract reports the pooled results of patient reported outcomes (PRO) measures from these studies.

Methods: PROs included in the trials were: HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ), HIV Symptom Distress Module (SDM), and the EQ-5D (5L) measure of health status. PROs were assessed at Baseline, Weeks 4, 24, and 48 and change from Baseline was compared between DTG+RPV and CAR arms for each measure. Patients were also asked their reasons for participating in the study at Baseline.

Results: Low levels of symptom burden and a high degree of treatment satisfaction were reported at Baseline. Despite this, 27% of subjects cited concern about long-term side effects of CAR as a reason for participating in the switch study. 87% of subjects were new to either DTG or RPV.

Compared to continuation on CAR, subjects who switched to DTG+RPV reported statistically significant benefits on all PROs at week 4, some of which were maintained at weeks 24 and 48. At week 48 (Table 1), DTG+RPV compared to CAR demonstrated:

- Greater reduction in the symptom bother score of SDM ($p=0.014$), with no worsening in symptom count
- Greater improvement in HIVTSQ total score ($p=0.002$)
- Similar change from Baseline in the EQ-5D utility score and visual analogue scale ($p=0.847$ and $p=0.913$, respectively)

Conclusion: High levels of treatment satisfaction and health status, and low symptom burden were observed in patients entering the study which were maintained or slightly improved after switching to DTG+RPV compared to CAR, despite the introduction of two new agents. These results corroborate DTG+RPV as a well-tolerated alternative treatment option in patients with suppressed viral load.

P-022

Renal, Inflammatory and Bone Biomarkers Following Switch to the DTG + RPV 2-Drug Regimen: The SWORD-1 and SWORD-2 Studies

C. Orkin¹, J. Llibre², L. Kahl³, E. Blair⁴, B. Wayne⁵, L. Curtis⁶, K. Angelis⁷, M. Aboud³, M. Gartland⁴, C. Schröder⁸

¹Barts Health NHS Trust, London, Vereinigtes Königreich, ²Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spanien, ³ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, ⁴ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁵ViiV Healthcare, Collegeville, PA, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁶GlaxoSmithKline, London, Vereinigtes Königreich, ⁷GlaxoSmithKline, Uxbridge, Vereinigtes Königreich, ⁸ViiV Healthcare, München, Deutschland

Objectives: We evaluated the impact on markers of bone turnover, renal function and inflammation, of switching from current 3 or 4-drug antiretroviral therapy (CAR) to the 2-drug regimen (2DR) dolutegravir (DTG) + rilpivirine (RPV).

Methods: SWORD-1 and SWORD-2 are identically designed, randomized, multicenter, open-label, Phase 3 studies with demonstrated non-inferior efficacy following switch of HIV-1-infected adults (<50c/mL for at least 6 months) from CAR to DTG+RPV once daily. Secondary endpoints included change from Baseline to Week (Wk) 48 for bone, renal and inflammatory biomarkers quantitated on cryopreserved samples. Change from Baseline to Wk48 in eGFR using cystatin C was an exploratory endpoint.

Results: 1024 participants were randomized across both studies and exposed to DTG+RPV (513) or CAR (511). Bone: the 2DR group had a statistically significant decrease from Baseline to Wk48 in all markers of bone resorption (type-1 collagen C-telopeptide) and bone formation (bone specific alkaline phosphatase, procollagen 1-N-terminal propeptide, osteocalcin) which differed statistically significantly from CAR participants (p <0.001 for each marker). Renal: greater decreases were observed in urine retinol binding protein and urine beta-2-microglobulin in the 2DR vs. CAR group; no change from Baseline was observed in serum Cystatin C, nor in eGFR (using cystatin C) in both groups (irrespective of receipt of TDF at Baseline). Inflammatory markers (C-reactive protein, D-dimer, Interleukin-6, soluble(s) CD14, sCD163, FABP-2 and sVCAM-1): There were no differences or consistent pattern of change from Baseline to Wk48 between 2DR and CAR groups.

Conclusion: Together, these data indicate that the switch to the 2DR DTG+RPV is associated with a favorable effect on renal tubular function, improvement in markers of bone health and has a neutral impact on markers of inflammation, while preserving virologic suppression.

P-023

Safety and Efficacy of Long-acting CAB and RPV as Two Drug IM Maintenance Therapy: LATTE-2 Week 96 Results

J. Eron¹, D. Margolis², J. Gonzalez-Garcia³, H.-J. Stellbrink⁴, Y. Yazdanpanah⁵, D. Podzamczek⁶, T. Lutz⁷, J. Angel⁸, G. Richmond⁹, B. Clotet¹⁰, F. Gutierrez¹¹, L. Sloan¹², K. Sutton¹³, D. Dorey¹⁴, K. Smith¹³, P. Williams¹⁵, W. Spreen¹³

¹Division of Infectious Diseases, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Vereinigte Staaten von Amerika, ²ViiV Healthcare, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ³Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ, Madrid, Spanien, ⁴ICH Grindel, Hamburg, Deutschland, ⁵Hopital Bichat Claude Bernard, Paris, Frankreich, ⁶Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spanien, ⁷Infektiologikum, Frankfurt, Deutschland, ⁸The Ottawa Hospital, Ottawa, Deutschland, ⁹Broward General Medical Center, Fort Lauderdale, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹⁰Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spanien, ¹¹Hospital General de Elche & Universidad Miguel Hernandez, Alicante, Spanien, ¹²North Texas Infectious Disease Consultants, Dallas, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹³ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹⁴GlaxoSmithKline, Missisauga, Kanada, ¹⁵Janssen Research and Development, Beerse, Belgien

Background: Long-acting (LA) injectable nanosuspensions of cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) are being developed. At the LATTE-2 W32 primary endpoint, response rates were statistically comparable between injectable every 4 weeks (Q4W), injectable every 8 weeks (Q8W) LA arms and daily oral CAB 30 mg + ABC/3TC (PO) dosing.

Methods: Phase 2b, multicenter, parallel group, open-label study in ART-naïve HIV infected adults. Patients with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL during the 20-week Induction Period on once daily oral CAB + ABC/3TC were randomized 2:2:1 to IM CAB LA + RPV LA Q4W, Q8W or PO in the Maintenance Period (MP). Evaluations included; antiviral activity < 50 c/mL (FDA snapshot analysis), protocol defined virologic failure (PDVF), and safety at the pre-specified W96 secondary endpoint in MP (ITT-Maintenance Exposed (ME)).

Results: 309 patients were enrolled (ITT-Exposed): 91% male, 20% non-white, and 19% >100,000 c/mL HIV-1 RNA. 286 patients were randomized into the MP. At W96, 94% (Q8W), 87% (Q4W) and 84% (PO) remained suppressed (ITT-ME). Three ME patients had PDVF through W96; two Q8W (one at W4 and one at W48 with NNRTI/INI mutations) and one PO at W8. SAEs occurred in 10% (Q8W), 10% (Q4W) and 13% (PO) patients, none were drug related. Excluding injection site reactions (ISRs), 2% (Q8W) 4% (Q4W) and 2% (PO) reported drug-related AEs [≥] grade 3. Only two patients had ISRs leading to discontinuation through W96. Majority of ISRs were mild/moderate pain and discomfort with <1% of ISRs classified severe. Emergent lab abnormalities [≥] Grade 3 occurred in 19% (Q8W), 29% (Q4W) and 21% (PO).

	CAB LA + RPV LA Q8W [§] (n=115)	CAB LA + RPV LA Q4W [§] (n=115)	Oral CAB 30 mg + ABC/3TC (n=56)
Week 96 Snapshot Study Outcomes (ITT-ME) ⁺⁺			
%HIV-1 RNA <50 c/mL at W96: Diff in Proportions (95%CI)	94% (10.0: -0.6, 20.5)	87% (3.0: -8.4, 14.4)	84%
Snapshot Virologic Non-response	5 (4%)	0	1 (2%)
Data in window not <50 c/mL	2 (2%)	0	0
Discontinued due to lack of efficacy	1 (<1%)	0	1 (2%)
Discontinued due to Other Reasons while Not Suppressed	2 (2%)+	0	0
Snapshot No Virologic Data	2 (2%)	15 (13%)	8 (14%)
Discontinued due to AE or Death*	1 (<1%)	9 (8%)	2 (4%)
Discontinued due to Other Reasons while Suppressed	1 (<1%)	5 (4%)	6 (11%)
Missing Data During Window but on Study	0	1 (<1%)	0
Other Results			
Number of injections	3160	5419	NA
Number of ISR events	1925	2435	
Grade 1 – mild (%)	1543 (80%)	2105 (86%)	
Grade 2 – moderate (%)	359 (19%)	314 (13%)	
ISR Duration ≤7 days	1718 (89%)	2172 (89%)	
Median CD4+ cells/mm ³ Baseline	449	499	518
Change from Baseline at W96 (IQR) †	+239 (111, 359)	+226 (145, 393)	+317 (214, 505)
Intent to Treat- Maintenance Exposed (ITT-ME) BL = baseline (last value prior to first Induction Period dose at Week -20) IQR = Interquartile range ⁺⁺ W96 represents 116 weeks on study (20 Week Induction Period with oral CAB 30 mg + ABC/3TC followed by 96 Weeks of Randomized Maintenance Period Therapy) [§] Q8W: CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg IM every 8 Weeks; Q4W: CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg IM every 4 Weeks + Includes one subject with withdrawn consent due to intolerance to injections * Q8W: ISR/chills/body pain (n=1); Q4W: Hepatitis C (HCV) (n=1), rash (n=1), depressive reaction (n=1), psychotic state (n=1), Churg Strauss vasculitis (n=1), epilepsy (death) (n=1), mesenteric vein thrombosis (n=1), QT prolongation/Sinus Tachycardia (n=1), met liver stopping criteria (n=1); PO: Acute HCV (n=1), Drug Induced Liver Injury (DILI) (n=1) † Based on observed values at Week 96 (Q8W: n=109; Q4W: n=100; Oral: n=47)			

Conclusions: LA injectable 2-drug therapy given either Q8W or Q4W IM demonstrated high rates of virologic response and was generally well tolerated through 96 weeks. Difference in virologic success between Q8W and Q4W is primarily due to non-virologic reasons. Q4W dosing is under evaluation in Phase 3 studies.

EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment -Findings from the Positive Perspectives Study in the subset of German patients

S. Marcotullio¹, B. Spire², D. Garcia³, M. Krehl⁴, M. Muchenje⁵, A. Nambia⁶, K. Parkinson⁷, B. Young⁸, B. Ilan⁹, Y. Punekar¹⁰, A. deRuiter¹⁰, F. Barthel¹¹, J. Koteff¹², A. Ustianowski¹³, A. Wigger¹⁴, A. Murungi¹⁰

¹Nadir Onlus, Rom, Italien, ²French National Institute for Medical Research (INSERM), Paris, Frankreich, ³European AIDS Treatment Group, Madrid, Spanien, ⁴European AIDS Treatment Group, Berlin, Deutschland, ⁵Women's Health in Women's Hands Community Health Centre, Toronto, Kanada, ⁶Salamander Trust, London, Vereinigtes Königreich, ⁷Beacon Project, Missouri, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁸International Association of Providers of AIDS Care, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁹Living Positive, Victoria, Australien, ¹⁰ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, ¹¹GlaxoSmithKline, London, Vereinigtes Königreich, ¹²ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹³Pennine Acute Hospitals NHS Trust, Manchester, Vereinigtes Königreich, ¹⁴ViiV Healthcare, München, Deutschland

Objectives: While advances in treatment have dramatically improved the life-expectancy of people living with HIV (PLHIV), a number of unmet needs remain. We conducted an international survey of PLHIV to explore their level of satisfaction with current treatment and potential areas of improvement for ARVs.

Methods: Qualitative in-depth interviews were performed with PLHIV to identify key hypotheses. A steering group developed the survey questions which was fielded online (Nov 2016/April 2017) in 9 countries across North America, Europe & Australia. A mixed sampling/recruitment approach was used to ensure a broad cross-section of PLHIV. Respondents were screened for eligibility before receiving access to the online survey

Results: 140 German PLHIV completed the survey. 75% were men, 24% >50 years, 37% diagnosed >10 years ago, 70% with co-morbidities (40% >3). 97% were currently taking ARVs with almost a quarter on their first regimens.

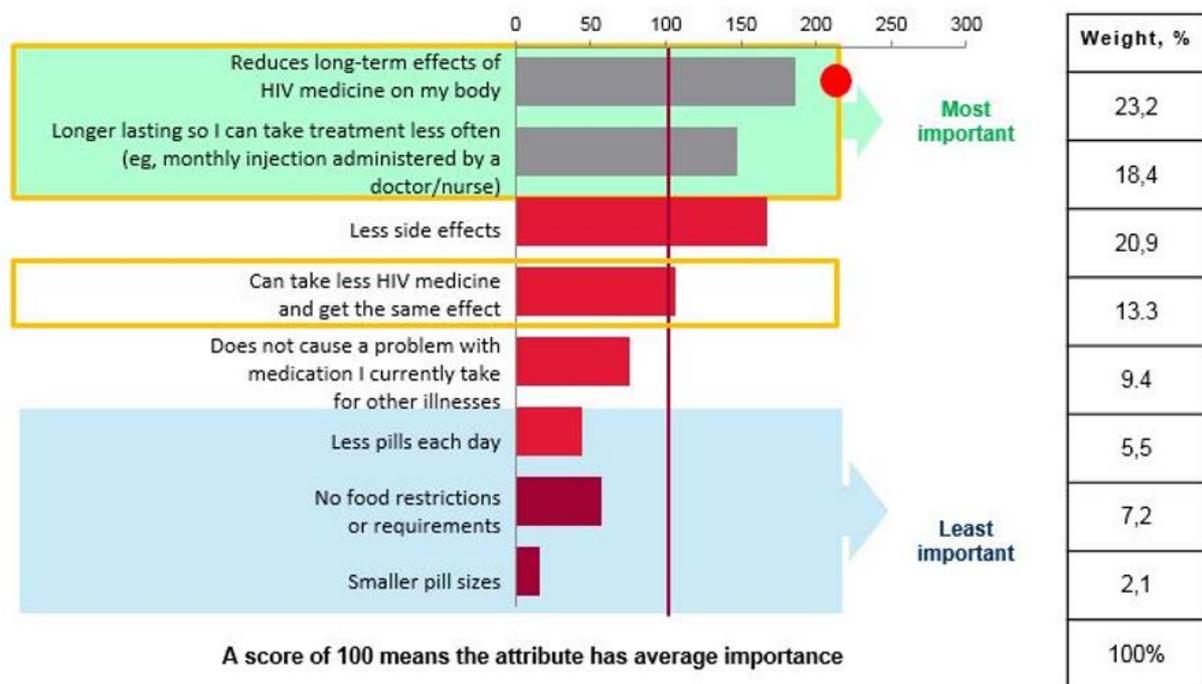
Overall, 53% were taking a Single Tablet Regimen (STR) with Germany showing worldwide the highest rates.

Median number of pills taken were 3 (ARVs: 1). 87% of PLHIV on treatment were very/quite satisfied with their HIV regimen. 52% of those who had ever changed treatment had done so in the last 12 months, with switching to reduce severity or frequency of side effects being the main reason (62%).

70% of those on treatment were worried about the long-term effects of ARVs. Reducing these long-term effects and the potential availability of new longer lasting treatments were both identified as the 2 most important potential improvements to current regimens (Figure 1).

70% were open to changing to an ARV regimen with fewer drugs - as long as their HIV remained suppressed.

Fig.1 Positive Perspectives Survey, German Subset (n=140)
 Derived Importance of Potential Improvements to HIV Medication



Conclusion: Despite general satisfaction on their current ARV regimen, PLHIV identified -as the most important potential improvements -the reduction of long term ARVs adverse effects and new longer lasting treatment.

P-025

Experience of living with HIV: diagnosis & disclosure findings from the positive perspectives study in the subset of German patients

A. Murungi¹, B. Spire², M. Muchenje³, D. Garcia⁴, K. Parkinson⁵, A. Nambia⁶, S. Marcotullio⁷, B. Allan⁸, M. Krehl⁹, F. Barthel¹⁰, A. deRuiter¹, Y. Punekar¹, J. Koteff¹¹, B. Young¹², A. Wigger¹³, A. Ustianowski¹⁴

¹ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, ²French National Institute for Medical Research (INSERM), Paris, Frankreich, ³Women's Health in Women's Hands Community Health Centre, Toronto, Kanada, ⁴European AIDS Treatment Group, Madrid, Spanien, ⁵Beacon Project, Missouri, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁶Salamander Trust, London, Vereinigtes Königreich, ⁷Nadir Onlus, Rom, Italien, ⁸Living Positive, Victoria, Australien, ⁹European AIDS Treatment Group, Berlin, Deutschland, ¹⁰GlaxoSmithKline, London, Vereinigtes Königreich, ¹¹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹²International Association of Providers of AIDS Care, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, ¹³ViiV Healthcare, München, Deutschland, ¹⁴Pennine Acute Hospitals NHS Trust, Manchester, Vereinigtes Königreich

Background: While treatment advances have dramatically improved the life expectancy of people living with HIV (PLHIV), a number of important needs remain. We conducted an international survey of PLHIV to explore the impact of living with an HIV diagnosis on outlook and aspirations; rate the impact and sources of emotional support at diagnosis compared to today and assess the extent of disclosure. Here, the results of the German patient subgroup are reported.

Methods: Qualitative in depth interviews were performed with PLHIV & partners to identify key hypotheses. A global survey was fielded online from November 2016 to March 2017 in nine countries. A mixed sampling/recruitment approach was used to ensure a broad cross-section of PLHIV. Respondents were screened via telephone interview prior to accessing to the online survey instrument.

Results: As of January 2017, 140 German PLHIV had been recruited. 24% were women, 24% age > 50 years, 9% recently diagnosed, > 70% reporting had > 1 comorbidity. 86% believe their quality of life will improve with advances in treatment though (21% tend not to plan too far ahead into the future because of their status. At time of diagnosis, 21% did not receive any emotional support/guidance from their health care provider (HCP) with 42% seeking support from a close friend. In the last 12 months, 81% continue to experience some level of stigmatization with social (14%) & self-stigma (24%) very/quite often reported. 59% believe that improved education of the general public would help with this while 48% feel that better training of physicians, nurses and other HCPs would reduce stigma in the healthcare setting. 94% have disclosed their status to their primary care doctor with main drivers being the acknowledged need to keep them fully informed and for avoiding drug-drug-interactions.

Conclusions: In this large international survey, PLHIV believe that advances in treatment will improve their quality of life. Support from HCPs at time of diagnosis is not always provided. Widespread stigma is still experienced with education of public and HCPs seen as potential remedies.

Präzisionsanalyse zweier voll-automatisierter HIV-Viruslast-Assays, Aptima HIV-1 Quant Dx und Cobas 6800 HIV-1 im Vergleich zu RealTime HIV-1 im niedrig virämischen Bereich

F. Wiesmann¹, P. Braun¹, B. Haase¹, G. Naeth¹, M. Däumer², R. Kaiser³, C. Noah⁴, M. Obermeier⁵, G. Schalasta⁶, C. Tiemann⁷, E. Wolf⁸, H. Knechten¹

¹PZB Aachen, Aachen, Deutschland, ²Institut für Immunologie and Genetik, Kaiserslautern, Deutschland, ³Institut für Virologie, Universität Köln, Köln, Deutschland, ⁴Labor Lademannbogen, Hamburg, Deutschland, ⁵MVZmib AG, Berlin, Deutschland, ⁶Labor Enders, Stuttgart, Deutschland, ⁷Labor Krone, Bad Salzuflen, Deutschland, ⁸MUC Research, München, Deutschland

Hintergrund: Dies ist die erste detaillierte Analyse zur Präzision der neueren Generation voll-automatisierter HIV-1 Assays, Hologic Aptima und Roche Cobas 6800, insbesondere im Bereich klinisch relevanter Schwellenwerte von 50 Kopien/ml (Therapieerfolg) und 200 Kopien/ml (erhöhtes Resistenzrisiko) im Vergleich zur Abbott RealTime Referenz.

Methoden: Die Übereinstimmung aller 3 Assay Ergebnisse beim Routine Monitoring wurde anhand von Überschussmaterial ermittelt, das während des Routine-Monitorings (Abbott RealTime) gewonnen wurde. Die Proben stammten von 5 Zeitpunkten im Behandlungsverlauf des Patienten und repräsentierten die verbreiteten Subtypen B, C, AE, AG und A. Alle retrospektiv selektierten Proben wurden mit allen 3 Assays erneut getestet. Zur Präzisionsanalyse wurde gefrorenes HIV+ Plasma, gemäß der klinisch relevanten Schwellenwerte, zu einer nominalen Konzentration von 50 und 200 Kopien/ml verdünnt (gemäß RealTime Vortestung). Hierfür wurden 4 unterschiedliche klinische Proben selektiert (Subtypen B, C, AE und AG). Alle Proben wurden in Triplikaten über 5 Tage in 3 unterschiedlichen Laboren pro Assay getestet.

Ergebnisse: Geringfügige Unterschiede wurden zwischen Aptima und RealTime im Therapieverlauf verzeichnet. Dies betraf alle analysierten Subtypen (höchste mittlere Abweichung 0.29 log für Subtyp A). Aptima und RealTime Ergebnisse variierten deutlich von Cobas 6800 Ergebnissen, insbesondere bei Subtyp C und AE (range 0.33–0.56 log). Die mit Cobas 6800 generierte Ergebnisse lagen im arithmetischen Mittel, Median und in der Standardabweichung höher als die mit Aptima und RealTime gemessenen Werte. Unter Berücksichtigung aller Subtypen, variierten die Variationskoeffizienten für absolute Werte (50 Kopien/ml und 200 Kopien/ml) somit zwischen 22-34% und 20-33% für Aptima, zwischen 35-51% und 23-42% für Cobas und zwischen 26-37% and 21-35% für RealTime Ergebnisse.

Diskussion: Aptima und RealTime zeigten eine hohe Übereinstimmung in ihren Werten und zeigten vergleichbare Variationskoeffizienten nahe der unteren Quantifizierungsgrenze. Beide Assays wichen in dieser Analyse deutlich von Cobas 6800 ermittelten Werten ab. Ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den Assays vereinfacht dabei z.B. die Interpretation von Aptima Ergebnissen im Vergleich zu bisherigen RealTime Werten. Die Interpretation von niedrig virämischen Cobas 6800 Ergebnissen nach vorangegangener RealTime Messung sollte hinsichtlich klinischer Relevanz ggf. näher betrachtet werden.

Pharmacokinetics of Dolutegravir and Rilpivirine after Switching to the Two-Drug Regimen from an Efavirenz- or Nevirapine-Based Antiretroviral Regimen: SWORD-1/2 Pooled PK Analysis

K. Adkison¹, L. Kahl², E. Blair¹, K. Angelis³, H. Crauwels⁴, M. Nascimento², M. Aboud², C. Schröder⁵

¹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ²ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, ³GlaxoSmithKline, Uxbridge, Vereinigtes Königreich, ⁴Janssen Research and Development, Beerse, Belgien, ⁵ViiV Healthcare, München, Deutschland

Background: Dolutegravir (DTG) is metabolized primarily by UGT1A1 with minor contribution of CYP3A4. Rilpivirine (RPV) primarily undergoes oxidative metabolism by CYP3A4. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) efavirenz (EFV) and nevirapine (NVP) both induce CYP3A4 and UGT1A1 and can result in decreased concentrations of DTG and RPV. A secondary objective of the SWORD 1&2 studies was to evaluate the pharmacokinetics of DTG + RPV when virologically suppressed patients were switched from an EFV- or NVP-based regimen to the DTG/RPV two-drug regimen.

Methods: SWORD-1 and SWORD-2 are identically designed, randomized, multicenter, open-label, Phase 3 studies with demonstrated non-inferior efficacy following switch of HIV-1-infected adults (<50c/mL for at least 6 months) from CAR to DTG+RPV once daily. Blood samples were collected pre-dose at weeks 4, 24, and 48 in all subjects randomized to DTG+RPV for measurement of DTG and RPV plasma concentrations (C₀). The first ~20 subjects per study switching from an EFV- or NVP-based regimen to DTG+RPV had additional pre-dose samples taken at week 2 and 8 for DTG and RPV and at week 2 and 4 to measure residual EFV or NVP concentrations (NNRTI subset with extra PK sampling population). Plasma concentrations were measured by validated LC/MS/MS methods and observed C₀ were summarized across both studies.

Results: No significant differences were observed in the proportion of subjects achieving <50 c/mL when stratified by switched drug class (NNRTI/PI/INI). In the NNRTI subset with extra PK sampling, the geometric means (CV%) for DTG C₀ and corresponding RPV C₀ in comparison to geometric means in overall population are outlined in Tab. 1. At all sample times, DTG and RPV concentrations were above their respective PA IC₉₀ values. From Week 2 to 4, median EFV concentrations decreased from 82.6 to 7.95ng/mL and NVP from 2.92ng/mL to non-quantifiable.

Tab.1

Visit	Pre-dose concentration, geometric mean [CV%]			
	DTG ($\mu\text{g/mL}$) overall population n=481	RPV (ng/mL) Overall population n=481	DTG ($\mu\text{g/mL}$) NNRTI subset n=54	RPV (ng/mL) NNRTI subset n=54
Week 2	n.A.	n.A.	0.685 [67%]	53.9 [55%]
Week 4	1.26 [78%]	71.8 [57%]	0.919 [71%]	66.8 [47%]
Week 8	n.A.	n.A.	1.24 [80%]	69.3 [59%]
Week 24	1.36 [72%]	79.8 [50%]	1.31 [89%]	76.2 [49%]
Week 48	1.34 [72%]	82.9 [53%]	1.03 [81%]	75.6 [56%]

Conclusions: After switching to DTG+RPV, residual NVP and EFV plasma concentrations decreased to negligible levels by Weeks 2 and 4, respectively. The DTG and RPV C₀ in the NNRTI subset increased between Week 2 and 4, but by Week 4 concentrations were comparable to those for the overall SWORD study population and to previously observed steady-state trough concentrations. The efficacy and virology results, overall and in the NNRTI subgroup, demonstrate that the exposure to DTG and RPV during the switch stage was sufficient to maintain virologic response.

Duale NRTI-freie Erhaltungstherapien mit vergleichbarem Erfolg wie NRTI-freie Triple-Kombinationen in 2017 – Auswertung der Nordrhein-Kohorte

F. Wiesmann¹, H. Knechten¹, P. Braun¹, P. Panstruga¹, S. Scholten², W. Köthemann³, A. Neuwirth³,
Nordrhein-Kohorte, N. Qurishi⁴, K. Römer⁴

¹PZB Aachen, Aachen, Deutschland, ²Praxis Hohestauffenring, Köln, Deutschland,

³Gemeinschaftspraxis Hohenstauftenring, Köln, Deutschland, ⁴Gemeinschaftspraxis Gottenring, Köln, Deutschland

Hintergrund: Neue Wirkstoffe innerhalb der Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), NNRTIs und Korezeptor-Antagonisten haben das Spektrum innovativer Therapiestrategien über die Jahre kontinuierlich erweitert. NRTI-freie Regime gewinnen dabei als Deeskalations-Strategie mehr und mehr an Bedeutung bei komorbiden Patienten und/oder Viren mit iatrogenen NRTI-Resistenz.

Methoden: Innerhalb der Nordrhein-Kohorte wurden in 2017 Datensätze von n=2978 therapie-erfahrenen Patienten aus 19 Zentren innerhalb Deutschlands erfasst. Daten hinsichtlich der ART Zusammensetzung und zum virologischen Ansprechen wurden im ersten Quartal jedes Jahres erfasst. Aufgrund komplexer Virusresistenzen und/oder Komorbiditäten bzw. Patientenwunsch befanden sich 2017 insgesamt 186 Patienten (4,9%) unter NRTI-freier antiretroviraler Therapie. Der überwiegende Anteil dieser Therapiekombinationen bestand aus dualen Therapieformen bestehend aus 2 Substanzklassen. PI- oder INI-Monotherapien wurden nicht verzeichnet.

Ergebnisse: Ein Therapieerfolg NRTI-freier Regime konnte 2017 in 170/187 Patienten (91,4%) verzeichnet werden. Davon waren 143/158 Patienten erfolgreich mit einer dualen ART therapiert (90,5%). Eine NRTI-freie Dreifachkombination wurde in 21 Patienten bevorzugt, die in 95,2% erfolgreich war. NRTI-freie Regime zeigten 2017 somit vergleichbar hohe Therapieerfolge wie das Gesamt-Kollektiv mit 93,9% (2795/2978). Ein Großteil der Patienten erhielt einen geboosteten Protease-Inhibitor (PI) zusammen mit einem INI, vornehmlich DTG, gefolgt von RAL (90,8% erfolgreich). Kombinationen aus einem NNRTI und INI waren seltener aber mit 93,8% (15/16) nicht minder erfolgreich. Bei den NRTI-freien Triple-Therapien, war die Kombination aus NNRTI+PI+INI am häufigsten (9/10 erfolgreich). Die Kombination aus NNRTI+INI+CCR5 war in allen 6 Fällen erfolgreich. Andere Kombinationen wurden lediglich in Einzelfällen (n<10) verzeichnet und/oder zeitnah umgestellt.

Diskussion: Im virologisch kontrollierten Setting gewinnen NRTI-freie Regime zunehmend an Bedeutung und stellen eine zunehmend sichere Therapieoption dar. Dadurch eröffnen sich insbesondere für Patienten mit NRTI-Unverträglichkeit/Langzeittoxizität und oder ausgeprägter Kreuzresistenz im jeweiligen Genbereich vielversprechende Therapiealternativen. Insgesamt zeigten 91,4% aller Patienten mit NRTI-freien Regimen eine anhaltende Virussuppression unterhalb der Nachweisgrenze. Der Therapieerfolg war hier somit vergleichbar hoch wie im Gesamtkollektiv.

Immune regulatory mechanisms in primary HIV infection within the TopHIV cohort

H. C. Stubbe¹, K. Mücke¹, A. Jablonka², M. Stecher³, R. Stirner¹, E. Grützner¹, R. Conca⁴, U. Kastenbauer⁵, R. Pauli⁶, N. Postel⁷, C. Spinner⁸, E. Wolf⁹, G. Behrens², J. J. Vehreschild³, J. Bogner¹, R. Draenert¹

¹Medizinische Klinik 4, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland,

²Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ³Innere Medizin I, Universität Köln, Köln, Deutschland, ⁴Kinderklinik und

Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU München, München, Deutschland,

⁵Infektiologie Schwabingen, München, Deutschland, ⁶Isarpraxis, München, Deutschland, ⁷Prinzmed,

München, Deutschland, ⁸Medizinische Klinik II, TU München, München, Deutschland, ⁹MVZ Karlsplatz, München, Deutschland

Objectives: The immune response during primary HIV-1 infection shapes course and outcome of the chronic disease. Recent data indicates that immunoregulatory components of the immune system like immune checkpoints on T cells are predictive for long-term outcome of HIV infection. Only scarce and conflicting data on myeloid derived suppressor cells (MDSC) during primary HIV-1 infection exists. In this study, we aim to characterize the dynamics of MDSC in primary HIV infection, their relationship to immune checkpoint expression on T cells and the impact of combined antiretroviral therapy (cART) on these Systems.

Methods: We measured MDSC frequencies (both subgroups PMN-MDSC and M-MDSC) in PBMCs and expression of the immune checkpoints PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3 and CD27 on T cells using two multicolour flow-cytometry panels for surface and intracellular staining. HIV-specific T cells were identified by measuring IFN-gamma response of T cells stimulated with the HIV-peptides Gag, Nef, Rev and Tat. This project is a subproject of the translational platform HIV of the German Center for Infection Research (DZIF).

Results: Our data shows that frequencies of PMN-MDSC but not M-MDSC were markedly elevated and significantly higher during primary HIV-1 infection as compared to treated chronic infection ($p = 0.036$) and healthy controls ($p = 0.007$). 12 weeks after starting cART, PMN-MDSC levels had decreased significantly ($p = 0.015$). Frequencies of M- and PMN-MDSC populations did not correlate with immune checkpoint expression, T cell interferon-gamma response or plasma viral load during primary infection. Computational analysis revealed a significant induction of Tim3 and CTLA4 co-expression on CD27-CD8⁺ T cells during primary HIV-1 infection compared to healthy controls (adjusted $p < 0.001$), which was fully reversed 12 weeks after starting cART (adjusted $p = 0.011$). Tim3+CTLA4+CD27-CD8⁺ T cells correlated positively with plasma viral load (adjusted $p = 0.037$) and inversely with interferon-gamma response of CD8 T cells (adjusted $p = 0.046$) in primary HIV-infection. We did not observe any correlation between immune checkpoints and M- or PMN-MDSC.

Conclusion: PMN-MDSC were significantly elevated in primary HIV-infection but did not correlate with immune checkpoint expression. However, we identified a new CD8 T cell subset, which co-expressed Tim3 and CTLA4 and seemed to be associated with negative prognostic factors for the course of the HIV-1 infection.

Adhärenz und Viruslast bei HIV-Infektion: Ergebnisse einer südwestdeutschen Patientenkohorte

M. Erhart¹, B. Claus², B. Gospodinov³, A. Rieke⁴, F. Katz⁵, B. Schappert^{6,7}, T. Rath⁸, O. Burkhard⁹, S. Müller¹⁰, T. Wilke¹⁰, J. Kittner¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, ²Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland, ³Praxis, Saarbrücken, Deutschland, ⁴Kemperhof, Koblenz, Deutschland, ⁵St. Josefs Hospital, Wiesbaden, Deutschland, ⁶Praxis, Mainz, Deutschland, ⁷Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, ⁸Wespfalzlinikum, Kaiserslautern, Deutschland, ⁹Praxis, Worms, Deutschland, ¹⁰IPAM, Wismar, Deutschland

Einleitung

Adhärenz ist für den Therapieerfolg einer antiretroviralen Therapie auch weiterhin von großer Bedeutung. Verschiedenste Faktoren können einer ausreichenden Adhärenz im Wege stehen. Eine Objektivierung der Adhärenz ist grundsätzlich schwierig, allerdings können Selbsteinstufungs-Fragebögen wie der etablierte und einfach anwendbare Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) hilfreich sein.

Methode

Einsatz des MMAS-8 bei erwachsenen ambulanten Patienten mit HIV-Infektion unter antiretroviraler Therapie > 1 Jahr, in 9 Praxen und Ambulanzen der Region Rheinland-Pfalz / Saarland, parallel zur anonymisierten Erfassung klinischer Daten. Zusätzlich wurde der neu zu etablierende Adherence Barriers Questionnaire (ABQ) eingesetzt.

Ergebnisse

392 Patienten füllten die Fragebögen aus. Gemäß des MMAS-8 lag bei 12,8% eine niedrige Adhärenz (< 6 Punkte) vor.

Bei 16 Patienten (4,1%) konnte innerhalb des zurückliegenden Jahres eine einmalig oder wiederholt erhöhte Viruslast > 200 Kopien / ml nachgewiesen werden. Hiervon hatten 5 eine niedrige Adhärenz (31,3%). Die Helferzellzahlen zwischen Patienten mit niedriger und nicht-niedriger Adhärenz waren mit 680 bzw. 723 / μ l bei hoher Standardabweichung nicht signifikant unterschiedlich.

Die Einschätzung des Behandlers bezüglich der Adhärenz mit dem Ergebnis des MMAS-8 („sehr gut-ausreichend - schlecht“) war lediglich in 46% der Fälle deckungsgleich.

Diskussion

Mehr als 95% unserer antiretroviral behandelten Patienten erreichten eine Viruslast unter 200 Kopien / ml und erfüllten damit das aktuelle WHO-Ziel. Der MMAS-8 erwies sich als praktikabel und wurde von den Patienten gut angenommen. Auch wenn die Adhärenz als nicht gut eingestuft wird, kann in vielen Fällen eine ausreichende klinische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie erreicht werden. Weitere Analysen, insbesondere zum parallel eingesetzten ABQ, werden präsentiert.

Die publizierten Daten sind Teil der Promotionsarbeit von Marc Erhart.

Gewichtszunahme unter Dolutegravir (DTG)-haltiger antiretroviraler Therapie (ART)?

S. Wiebecke, P. Schulze, A. Helle-Beyersdorf, V. Jaeckle, A. Elter, H. Klinker

Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Infektiologie, Med. Klinik und Poliklinik II,
Würzburg, Deutschland

Einleitung

DTG ist seit der Zulassung 2014 ein häufiger Bestandteil der ART. In der Literatur (AIDS 2017; 31: 1499) wurde ein bislang nicht bekannter Effekt von DTG auf das Körpergewicht beschrieben.

Methodik

Monozentrisch wurden alle im Dezember 2017 mit DTG behandelten Patienten hinsichtlich ihrer Gewichtsentwicklung seit DTG-Therapiebeginn ausgewertet und die Ergebnisse des routinemäßigen Drug Monitorings von DTG analysiert. Die DTG-Serumkonzentrationen wurden mit einer validierten HPLC-Methodik gemessen. Als Maß für die Substanzexposition wurden die Mittelwerte aller bis zu diesem Zeitpunkt bei den Patienten gemessenen Konzentrationen verwendet.

Resultate

Eine DTG-haltige ART erhielten 148 Patienten. 27 Patienten (18%) waren zwischen 20 und 39 Jahre alt, 91 Patienten (62%) 40-59 Jahre, 30 Patienten (20%) älter als 60 Jahre. Eine Gewichtszunahme von max. 5 kg wurde bei 64 Patienten (43%) dokumentiert. 30 Patienten (20%) nahmen 5,1-10 kg zu, 15 Patienten (10%) 10,1-20 kg, 4 Patienten (3%) mehr als 20 kg. Die Gewichtszunahme betrug bei 51 Patienten (34%) bis zu 5% des Ausgangsgewichtes, bei 35 Patienten (24%) 5,1-10%, bei 14 Patienten (9%) 10,1-15% und bei 13 Patienten (9%) mehr als 15% des Ausgangsgewichtes. Bei den übrigen 35 Patienten (24%) konnte keine Gewichtszunahme verzeichnet werden.

Bei den Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 10% nahm der Bauchumfang von 96 ± 13 auf 103 ± 14 cm zu (auswertbar 24 Patienten).

Die mittleren DTG-Serumkonzentrationen lagen bei 2.240 ± 1282 ng/ml. Patienten mit einer deutlichen Gewichtszunahme (>10%) zeigten tendenziell niedrigere Konzentrationen (1941 ± 977 ng/ml). Der Unterschied war nicht signifikant.

Schlussfolgerung

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten 27 Patienten (18%) eine Gewichtszunahme von mehr als 10% ihres Ausgangsgewichtes, 19 Patienten (13%) nahmen mehr als 10 kg zu. Diese Gewichtszunahme scheint nicht durch eine erhöhte Substanzexposition von DTG bedingt zu sein.

Die deutliche Zunahme des Bauchumfanges spricht für eine vorwiegend abdominelle Fettakkumulation. Wegen der Häufigkeit und Ausprägung der in dieser retrospektiven Auswertung dokumentierten Gewichtszunahme bei Patienten unter DTG-haltiger ART sollten weitere Untersuchungen zu Kofaktoren, Begleitphänomenen wie z. B. Stoffwechselveränderungen und zu einer möglichen Kausalität von DTG für die Gewichtszunahme durchgeführt werden.

P-032

ChemSex: reported use and contribution to risk for HIV infection amongst clients of community based HIV/STI testing services in Germany, 01/2015-09/2017.

U. Marcus, S. B. Schink, German Checkpoint Collaborative Group
Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Objectives

ChemSex substance use (ketamine, crystal methamphetamine, mephedrone, γ-butyrolacton (GBL) and γ-hydroxybutric acid (GHB)) during sexual encounters is seen as a behavioural risk factor for HIV infection. In 2015, NGO-Checkpoints offering anonymous HIV and STI testing across Germany started to collect standardized anonymous self-administered pre-counselling questionnaires from clients that include a question about substance use during the last risk situation.

Methods

Paper questionnaires and test results were entered into a database, and analyzed with Stata. Descriptive statistics were used to describe substance use. Factors associated with reactive/positive HIV test results were identified using bivariate and multivariate logistic regression (MLR) analysis after stratification by self-declared gender / sexual orientation (women, heterosexual men, men having sex with men (MSM)).

Results

From 01/2015 through 09/2017 twenty checkpoints contributed questionnaire and test data. The question on substance use during the last risk situation was answered in 22,003/27,763 (79.3%) questionnaires. Among the respondents, 53.7% denied any substance use. Amongst those reporting substance use, on average 1.4 substances were taken: 88.1% reported alcohol, 20.7% poppers and/or erectile dysfunction medication, 16.5% cocaine, speed and/or ecstasy, 10.0% cannabis, and 8.2% use of at least one ChemSex substance.

	Women	Heterosexual men	Men who have sex with men
Questionnaires (N=27,763)	3,784	5,441	18,538
No substance use during last risk situation	55.7%	48.6%	56.6%
Average number of substance(s) used	1.34	1.28	1.68
Substance groups used			
Alcohol	96.3%	95.6%	83.5%
Cannabis	10.8%	10.2%	9.8%
Cocaine, speed, ecstasy	14.8%	11.5%	18.8%
Poppers, erectile dysfunction medication	1.2%	3.4%	31.6%
Chemsex (ketamine, crystal methamphetamine, mephedrone, GBL, GHB)	4.7%	3.1%	10.9%

Self-reported substance use by clients of community-based HIV/STI testing services in Germany stratified by gender/sexual orientation, 01/2015-09/2017.

MSM were more likely to test HIV reactive/positive than heterosexual men (odds ratio = 4.2). In MLR, the use of poppers and/or erectile dysfunction medication increased the likelihood for HIV infection by 12.5 (95% Confidence Interval (95%CI): 4.5-35.3) and ChemSex use by 22.4 (95%CI: 7.8-64.6) in MSM compared to heterosexual men who reported no substance use during sex ($p < 0.001$). The odds for HIV infection amongst heterosexual men increased to 7.9 (95%CI: 0.9-71.4) if using ChemSex substances, although this was marginally not significant ($p = 0.067$).

Conclusion

ChemSex use is reported in 8.2% of all consultations with disclosure of substance use. With substantially increased odds for HIV infection, public health interventions should focus to reach ChemSex users with targeted rehabilitation and intensified HIV prevention efforts including HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP).

Entwicklung einer schweren Leberfibrose mit portaler Hypertension unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie.

E. Harrer^{1,2}, L. Schneider², T. Harrer¹

¹Sektion Infektiologie, Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, ²Praxis Dr. Schneider, Fürth, Deutschland

Einleitung: Hepatotoxizität ist eine Nebenwirkung von verschiedenen antiretroviralen Medikamenten, wobei Leberfibrosen nur selten auftreten. Wir berichten über die Entwicklung einer schweren Leberfibrose unter der Therapie mit Lopinavir/r, Efavirenz (EFV), DDI und Abacavir.

Fallbericht: Die HIV-1-infizierte Patientin wurde ab 1989 mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen behandelt: AZT, AZT+DDC, AZT+3TC, AZT+3TC+SQV-SG, D4T+3TC+IDV. Bei hoher Viruslast sanken die CD4-Zellen auf 35/ μ l. Bei Nachweis von Resistenzen erfolgte ab 6/1998 eine Umstellung auf NFV+SG-SQV+DDI+D4T+ABC+EFV mit Suppression der Viruslast ab 11/98. Wechsel von NFV+SG-SQV zu SQV+RTV 9/1999, Wechsel von SQV/r auf NFV 11/1999, ab 10/2000 Therapie mit LPV/r, EFV, DDI, ABC. Die Leberwerte waren bis 5/98 bis auf eine geringe Erhöhung der GPT auf 25 (Norm <17) normal. Nach Wechsel auf LPV/r, EFV, DDI und ABC stiegen die Leberwerte (g-GT, GPT, GOT), die sich auch nach Wechsel von DDI zu TDF 2/2005 und Absetzen der Cotrimoxazolprophylaxe nicht besserten. Trotz Reduktion von EFV auf 400 mg/d 2003 zeigten sich hohe EFV-Spiegel. Bei sonographischem Verdacht auf eine beginnende Leberzirrhose fand sich in der Leberbiopsie 8/2004 eine feintropfige Leberverfettung mit diskreter Faservermehrung. In einer erneuten Leberbiopsie 2007 zeigte sich eine progrediente, mäßiggradige Fibrose mit Septenbildung. Gastroskopisch fanden sich Ösophagusvarizen Grad 2 und es traten mehrfache gastrointestinale Blutungen auf. Bis auf grenzwertige Antikörper gegen SLA fanden sich keine Hinweise für eine infektiöse, metabolische oder immunologische Genese der Lebererkrankung. Unter dem Verdacht auf eine medikamentöse Leberschädigung wurde zunächst 7/2007 LPV/r auf DRV/r, 9/2007 EFV auf Enfuvirtide, 2/2008 TDF und ABC auf Raltegravir und 6/2008 Enfuvirtide auf Etravirin umgesetzt. Erst mit dem Absetzen von Efavirenz kam es zu einer deutlichen Rückbildung der Leberwerte und Normalisierung der portalen Hypertension (letzte Evaluierung 2017).

Schlussfolgerung: Die Patientin hatte unter der ART eine Leberfibrose entwickelt. Für eine wesentliche Rolle von Efavirenz spricht der Leberwertanstieg nach Beginn von EFV, die hohen EFV-Serumspiegel, die Normalisierung der Leberwerte und die deutliche Verbesserung der portalen Hypertension nach Umstellung der Therapie. Patienten unter einer antiretroviralen Therapie mit erhöhten Leberwerten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung einer Leberfibrose evaluiert werden.

Week 48 results of AMBER: A Phase 3, randomised, double-blind trial in ART-naïve HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of DRV/Cobi/FTC/TAF versus DRV/Cobi plus FTC/TDF

U. Meyer-Bunsen¹, J. Gallant², C. Orkin³, J.-M. Molina⁴, E. Negredo⁵, A. Antinori⁶, A. Mills⁷, J. Eron⁸, J. Reynes⁹, E. Van Landuyt¹⁰, E. Lathouwers¹⁰, V. Hufkens¹⁰, J. Jezorwski¹⁰, M. Opsomer¹⁰

¹Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland, ²Southwest CARE Center, Santa Fe, New Mexico, Santa Fe, New Mexico, Vereinigte Staaten von Amerika, ³Barts Health NHS Trust, London, Vereinigtes Königreich, ⁴Department of Infectious Diseases, St-Louis Hospital, University of Paris Diderot, Paris, Frankreich, ⁵Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Spanien, ⁶National Institute for Infectious Diseases, L. Spallanzani IRCCS, Rom, Italien, ⁷Southern California Men’s Medical Group, Los Angeles, CA, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁸The University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁹Montpellier University Hospital, Montpellier, Frankreich, ¹⁰Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgien

Objectives: AMBER (NCT02431247) is evaluating the efficacy and safety of D/C/F/TAF 800/150/200/10mg versus control (DRV/c+FTC/TDF) in ART-naïve, HIV-1-infected adults. We present Week 48 primary results. **Methods:** AMBER is a Phase 3, randomised, active-controlled, double-blind, international, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial. ART-naïve, HIV-1-infected adults were randomised (1:1) to D/C/F/TAF or control. The primary endpoint was non-inferiority of D/C/F/TAF vs control regarding percentage patients with VL<50c/mL by FDA snapshot analysis at Week 48 (10% margin).

Results: 725 patients (362 D/C/F/TAF; 363 control) were randomised and treated: median age 34.0 years, 12% women, 83% white, median log VL 4.52c/mL, median CD4+count 453 cells/mm³, 7% CD4+ count <200 cells/mm³ and 18% VL≥100,000c/mL.

At Week 48, virologic response rate (FDA-Snapshot) was non-inferior for D/C/F/TAF (91.4%) vs control (88.4%) (Δ 2.7%; 95%CI: -1.6%;7.1%; p<0.001) (per protocol 94.0% vs 92.2%; Δ 1.5%; 95%CI: -2.3%;5.2%; p<0.001). VF rates (VL≥50 c/mL; FDA-Snapshot) were low: 4.4% (16/362) D/C/F/TAF vs 3.3% (12/363) control. Median (range) increases from baseline in CD4+count (NC=F) were 171.0 (-778;902) vs 158.0 (-674;886) cells/mm³. No treatment-emergent mutations related to DRV or TAF/TDF resistance were observed. Only one patient (D/C/F/TAF) developed M184I/V conferring resistance to FTC.

Grade 3-4 adverse events (AEs) (5.2% vs 6.1%), serious AEs (4.7% vs 5.8%), and AE-related discontinuations (1.9% vs 4.4%) were low, with no deaths. D/C/F/TAF provided favorable renal (preservation of GFR and less tubular proteinuria, Table 1) and bone safety vs control. TC, LDL-C and triglycerides slightly favoured control vs D/C/F/TAF, with no clinically-significant difference in TC/HDL-C ratio between arms.

Conclusions: D/C/F/TAF was non-inferior to DRV/c+FTC/TDF at Week 48 with a high virologic response rate (91.4%). D/C/F/TAF had better bone and renal safety parameters, with few AEs and a similar TC/HDL-C ratio (Table 2). D/C/F/TAF maintains the high genetic barrier to resistance of darunavir with the safety advantages of TAF for ART-naïve, HIV-1-infected patients.

Table 1:

	D/C/F/TAF N=362	Control N=363	P-value*
Median change in eGFR _{cyst} , mL/min/1.73m ²	+4.0	+1.6	<0.001
Median change in eGFR _{cr} , mL/min/1.73m ²	-5.5	-8.0	<0.001
Median changes in renal biomarkers			
Urine protein: creatinine ratio (mg/g)	-15.72	-10.53	0.033

Urine albumin: creatinine ratio (mg/g)	-0.58	-0.15	0.003
Urine retinol binding protein: creatinine ratio (µg/g)	+7.0	+35.02	<0.001
Urine beta-2-microglobulin: creatinine ratio (µg/g)	-30.42	+18.36	<0.001

Changes from baseline at Week 48 in renal parameters

Table 2:

	D/C/F/TAF N=362	Control N=363	P-value*
Median change in fasting lipids			
Total cholesterol (mg/dL)	+28.6	+10.4	<0.001
HDL-C (mg/dL)	+4.3	+1.5	<0.001
LDL-C (mg/dL)	+17.4	+5.0	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	+23.9	+14.2	0.001
TC/HDL-C ratio	+0.20	+0.08	0.036

Changes from baseline at Week 48 in lipid safety parameters

*Between treatment comparison assessed using Wilcoxon rank-sum test; eGFR_{cyst} = eGFR based on serum cystatin C; eGFR_{cr} = eGFR based on serum creatinine (CKD-EPI formula); HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; TC = total cholesterol.

P-035

Immature platelet fraction in HIV-positive subjects

S. Müller¹, A. Goedel², C. Schwerdtfeger¹, A. Zink³, C. Spinner¹, I. Bernlochner²

¹Klinikum Rechts der Isar, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland, ²Klinikum Rechts der Isar, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland, ³Klinikum Rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München, München, Deutschland

Objective: Improvement of antiretroviral therapy (ART) led to an almost normal life expectancy in patients living with HIV (PLWH). Thus, non-AIDS-defining complications and among those especially coronary vascular disease (CVD) are increasingly important contributors to morbidity and mortality in PLWH. The immature platelet fraction (IPF), representing the youngest and most reactive platelets in peripheral blood, are elevated in chronic inflammatory conditions and there is rising evidence that CVD and its complications are associated with an increase in IPF. HIV is a chronic inflammatory condition and ART has been shown to reduce inflammation. However, the relationship between IPF, ART and CVD in PLWH has not been studied, yet. The objective of this study was to investigate IPF in ART-naïve and treated PLWH with and without CVD.

Design: Patients eligible for this study had documented HIV-infection and were recruited into three groups: ART-naïve PLWH, ART-treated PLWH without CVD and ART-treated PLWH with CVD. Exclusion criteria were known platelet dysfunction, relevant thrombocytopenia or haematological neoplasia including lymphoma.

Methods: IPF was measured by an automated haematoanalyzer (Sysmex® XE-5000). Primary endpoint was IPF in the three groups. Statistical analysis was performed with ANOVA for comparison across groups. Groups were tested pairwise using a t-test if ANOVA showed significantly different distributions across groups.

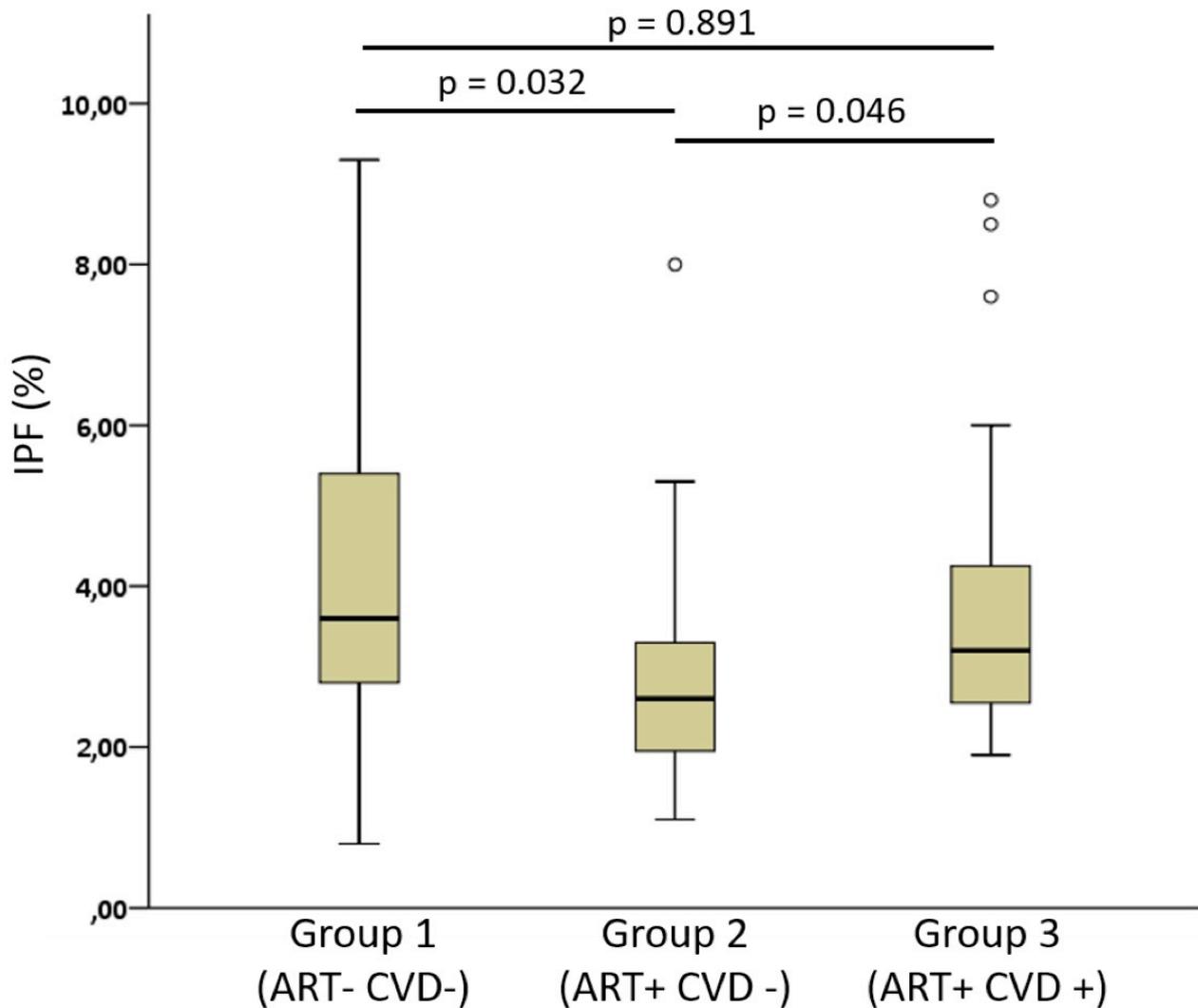


Figure 1: IPF in the different groups of HIV patients. P-value for differences across groups 0.02 (ANOVA). Results of pairwise t-test for unequal variances depicted in figure.

Results: A total of 95 out of 96 PLWH were available for analysis (n=27 ART-naïve, n=48 ART-treated without CVD and n=20 ART-treated with CVD). We observed a statistically significant different distribution of IPF across the three groups (p=0.02). IPF was higher in ART-naïve PLWH as compared to ART-treated PLWH without CVD (3.9% vs. 2.9%, p=0.032) accompanied by a reduction in CRP-levels (1.6 mg/dl vs. 0.4 mg/dl, p=0.006). Interestingly, ART-treated PLWH with CVD had IPF levels comparable to ART-naïve PLWH (3.9% vs. 4.0%, p=0.891) despite showing a similar reduction of CRP levels (1.6 mg/dl vs. 0.4 mg/dl, p=0.009).

Conclusion: In PLWH without CVD, ART treatment was associated with lower inflammation and lower IPF levels as compared to ART-naïve patients. Interestingly, ART-treated PLWH with CVD showed IPF levels comparable to ART-naïve PLWH despite having significantly reduced inflammation. Understanding the pathophysiological link between IPF, ART treatment and the incidence of CVD warrants further investigations.

Testikulärer nicht seminomatöser Keimzelltumor mit reifen Teratom-, Dottersacktumoranteilen und somatischer Malignität in Form eines Rhabdomyosarkoms (high grade) bei einem HIV-Infizierten unter immunsuppressiver Therapie

S. Heyne¹, S. Jahn², R. Herout³, S. Beisert¹, P. Spornraft-Ragaller¹

¹Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, TU Dresden, Dresden, Deutschland, ²Universitätsklinikum Dresden, Institut für Pathologie, TU Dresden, Dresden, Deutschland, ³Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Urologie, TU Dresden, Dresden, Deutschland

Einleitung:

Bei HIV-Infektion besteht neben den bekannten AIDS-definierenden Tumoren zusätzlich ein allgemein erhöhtes Tumorrisiko. Im Genitalbereich sind dies vor allem HPV-assoziierte Karzinome. Aufgrund der Seltenheit sind Keimzelltumoren mit somatischer Malignität in Form eines Rhabdomyosarkoms bisher kaum bei HIV-Infektion beschrieben.

Fallbericht:

Wir berichten über einen 47-jährigen, HIV-infizierten Patienten im Stadium C3 (ED 2007) und gleichzeitiger Psoriasis vulgaris. Seit 2007 erfolgt eine konsequente ART mit Anstieg der CD4-Zellen von 8/ul auf ca. 450/ul und nicht nachweisbarer HI-Viruslast. Bei ausgeprägter Psoriasis vulgaris erhielt der Patient seit 10/16 Adalimumab s.c.

06/17 fiel ein faustgroßer, rasch wachsender Tumor des rechten Hodens auf. Histologisch fand sich ein nicht seminomatöser Keimzelltumor mit somatischer Malignität in Form eines high grade Rhabdomyosarkom mit kleinherdigen Residuen eines Dottersacktumors sowie eines reifen Teratoms, vollständig exzidiert ohne Infiltration der Tunica albuginea und angrenzender Strukturen. Bei unauffälligem Staging kam es während der Nachbeobachtung zu einem Lokalrezidiv(11/17), auch hier mit Anteilen eines Dottersacktumors und Rhabdomyosarkoms. Bei V.a. regionale Weichteilmetastase und V.a. Lymphknotenmetastasen iliaca bds. erfolgt seit 12/17 eine Chemotherapie. Adalimumab ist seit 06/17 pausiert.

Diskussion:

Leiomyo- und Angiosarkome scheinen überproportional bei Immundefekt aufzutreten (HIV-Infizierte im Stadium AIDS, Organtransplantierte), bei Rhabdomyosarkomen (auch als somatische Komponente eines Keimzelltumors) ist hierzu wenig bekannt. Sie sind bei Erwachsenen selten; bei HIV-Infizierten wurden bisher nur wenige Fälle berichtet, darunter ein Erwachsener mit einem kraniozerebralen Rhabdomyosarkom bei ausgeprägtem Immundefekt. Dottersacktumoren sind bei Erwachsenen meist kombiniert mit anderen Keimzelltumoren. Bei HIV-Infektion wurde ein Fall mit einem großen, reinen Dottersacktumor bei reduziertem Immunstatus publiziert. Ein gemischter nicht seminomatöser Keimzelltumor als Kombination eines Dottersacktumors, Teratoms und somatischer Malignität (Rhabdomyosarkom) wurde unseres Wissens bisher nicht in Assoziation mit einer HIV-Infektion beschrieben, wobei bei unserem Patienten ein zusätzlicher Einfluss des TNF-Alpha-Blockers Adalimumab nicht ausgeschlossen werden kann. Bei HIV-Infektion und gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie ist verstärkt auf ein erhöhtes Tumorrisiko zu achten.

P-037

Self-reported reasons to screen for HIV and newly diagnosed HIV infections in clients of community based HIV/STI testing services in Germany, 01/2015-09/2017

S. B. Schink, U. Marcus, German Checkpoint Collaborative Group
Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Objectives

Motivations to screen for HIV and/or sexually transmitted infections are diverse. In 2015, NGO Checkpoints offering anonymous HIV and STI testing across Germany started to collect standardized anonymous self-administered pre-counselling questionnaires from clients that include a question on reasons for sexual health screening.

Methods

Paper questionnaires and test results were entered into a database and analyzed with Stata. Descriptive statistics were used to describe reason(s) for testing. Factors associated with reactive/positive HIV test results were identified using bivariate and multivariate logistic regression (MLR) analysis after stratification by self-declared gender / sexual orientation (women, heterosexual men, men having sex with men (MSM)).

Results

From 01/2015 through 09/2017 twenty checkpoints contributed questionnaire and test data. The question why people seek HIV screening was answered in 26,145 /27,763 (94.2%) questionnaires, with clients indicating on average 1.35 reasons. The most common reason to seek HIV screening is the client having had one or several risk situations themselves (54.0%), followed by routine screening (40.5%) and entering a new relationship (22.9%). 7.8% indicated other reasons (not further specified), 6.9% attributed risk behavior(s) to their partner(s), and 2.8% indicated that their partner was living with HIV.

	Women	Heterosexual men	Men who have sex with men
Questionnaires (N=27.763)	3.648	5.137	17.360
Proportion of questionnaires with reason(s) given	96.4%	94.4%	93.6%
Client had one or several risk situations	55.0%	56.6%	53.0%
New relationship	37.6%	35.2%	16.2%
Routine screening	16.9%	17.2%	52.3%
Partner had one or several risk situations	12.4%	6.7%	5.8%
Client has a partner who lives with HIV	1.2%	0.9%	3.6%
Not further specified	8.4%	9.0%	7.3%
Average number of reasons given	1.32	1.26	1.38

Self-reported reasons to seek HIV screening by clients of community-based HIV/STI testing services in Germany stratified by gender/sexual orientation, 01/2015-09/2017

In MLR, the likelihood for HIV infection is increased in MSM who routinely screen (Odds Ratio (OR)=4.2, 95% Confidence Interval (95%CI): 1.01-17.3), are in a new relationship (OR=5.9, 95%CI: 1.3-26.3), have a partner who had a risk situation (OR=9.7, 95%CI: 2.1-46.0), and had a risk situation themselves (OR=8.7,

95%CI: 2.2-35.6) compared to heterosexual men in a new relationship. Likewise, the likelihood for HIV infection is increased for MSM (OR=22.3, 95%CI: 5.3-94.8), women (OR=26.8, 95%CI: 3.7-194.9) and heterosexual men (OR=39.2, 95%CI: 6.4-240.9) if having a partner who is living with HIV.

Conclusion

While the reasons to seek HIV screening differ between women, heterosexual men and MSM, the odds for a HIV diagnosis are considerably increased in people who indicate having a partner who lives with HIV. Differences in motivation can furthermore be used to inform public health campaigns to specifically attract people to seek HIV screening.

P-038

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in two AIDS patients with generalized histoplasmosis

J. Owasil, P. De Leuw, A. Haberl, G. Kann, J. Kessel, N. Wetzstein, I. Wieters, G. Schüttfort, C. Stephan, T. Wolf

Zentrum der Inneren Medizin II - Infektiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Methods: clinical characteristics of two patients with AIDS associated HLH and Histoplasmosis were documented

Background:

Two female patients presented to our department with acute fever and newly diagnosed HIV infections. Patient one presented with fever in the emergency department. A Screening of tropical borne diseases after a returning trip from Africa was quickly assessed with no pathological findings. A generalized herpetiform rash could be seen on the whole body included the face. Hemolysis markers with high levels of LDH, low levels of Haptoglobin and lower red cell and platelet count. Ferritin levels were assessed and revealed to be very high at 26 000 ng/ml. A Bone marrow puncture confirmed HLH. Dexamethasone (20mg/m²) was administered with initial improvement. Deterioration led to immunoglobulin treatment as a second line. After further aggravation, Etoposid (100mg) was administered on a regular basis of twice weekly, which led to significant improvement. Histoplasmosis was confirmed through cultures of the skin biopsy and bone marrow aspirate and a therapy regimen with liposomal amphotericin B at 3 mg /m² daily was started and later switched to Posaconazole for maintenance therapy.

Patient two was admitted to the Infectious Diseases ward with acute fever and pancytopenia. The definition for HLH was met in peripheral blood. She was started on 20 mg/m² without any effect. She later received Etoposide 100 mg twice weekly and gradually improved. Histoplasma capsulatum could be cultured from bone marrow aspirates. Antimycotic treatment was initiated with liposomal amphotericin B at 3 mg/m² once daily was initiated and later switched to Posaconazole.

Despite microbiological clearance, both patients experienced an aggravation of fever and blood count after initiation of HAART, probably representing IRIS. They both required extended antimycotic and steroid therapies.

Results: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life threatening disease that can occur with AIDS associated Histoplasmosis. Therapeutic options consist dexamethasone, i.v immunoglobuline and etoposide.

Conclusions:

HLH is a life threatening condition associated with AIDS associated Histoplasmosis. The initiation of HAART can be complicated by IRIS, and prolonged treatment duration is required for AIDS patients with antimycotics as well as with systemic steroids.

P-039

Risk Factors for IRIS in HIV-associated Pneumocystis-Pneumonia after ART Initiation

H. Bielke, G. Kann, C. Stephan

Infektiologie, Uniklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

Background:

HIV-infected patients with Pneumocystis-pneumonia (PCP) due to *Pneumocystis jirovecii*-infection may develop immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), following combination antiretroviral therapy (cART)-initiation. Though starting cART early is standard of care, PCP-associated IRIS could counteract its benefit. The aim of this study was to identify possible predictors and susceptible risk factors.

Methods:

Frankfurt HIV Cohort patients with PCP were identified by hospital database query between January 2010 and June 2016. Among 108 individuals with HIV-associated PCP, 97 started off cART in the course of PCP-treatment (PCPT) and were evaluated retrospectively. Patient charts were analysed for demographic and clinical characteristics, routine laboratory results, therapy (cART/PCPT) information including the third drug, time between start of PCPT and cART, corticosteroid use for severe PCP prior to cART, immunological and virological response data for a 48-week interval and incidence of paradoxical IRIS, following FRENCH's case definitions (PMID: 15280772). Results were compared between patients with or without IRIS. Fisher's exact test was used for categorical and Wilcoxon-Mann-Whitney test for numerical variables.

Results:

IRIS occurred in 12/97 patients (12.4%); significant findings in this group were: higher re-hospitalization rate (41.7% vs. 4.7%; odds ratio [OR] =14.46; p=0.009) and more frequent need for intensive care treatment (66.7% vs. 30.6%; OR=4.54; p=0.018); in-patient treatment duration was longer (median=48 days vs. 23; p 6 log₁₀/ml was related to IRIS (41.6% vs. 15.0%; OR=4.05; p=0.042). Serum Immunoglobulin G levels (IgG) [mg/dl] were lower (894.0 vs. 1446.5; p=0.023). A protease inhibitor-sparing cART (63.6% vs. 27.4%; OR=4.64; p=0.023) and lack of corticosteroid use prior to cART were significantly associated with IRIS (25.0% vs. 2.4%; OR=13.83; p=0.013). There were no significant differences regarding other parameters including death, CD4 count or time between start of PCPT and cART.

Conclusion:

Hospitalization and morbidity parameters underscore the clinical relevance of PCP-related paradoxical IRIS. A viral load of > 6 log₁₀/ml and serum IgG may previously help to assess the individual risk for IRIS. However, this analysis supports the use of protease inhibitors and corticosteroids, in order to reduce the incidence of PCP-IRIS. No adverse respiratory effects due to early cART initiation or steroid use were observed.

P-040

Risk Factors for IRIS in HIV-TB Coinfected Patients after ART Initiation

C. Cabos, G. Kann, C. Stephan

Infektiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

Background:

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is common among HIV-infected patients with tuberculosis (TB) and associated with increased morbidity and mortality. The objective of this study was to characterize early clinical indicators of an increased risk for IRIS.

Methods:

Frankfurt HIV Cohort patients with aTB were treated according to local standards since 2009; a hospital database query identified 52 HIV/TB-coinfected patients with evaluable data for retrospective analyses (January 2010-June 2016). Among these, 37 started combination antiretroviral therapy (cART) along with or after tuberculosis therapy (TBT)-initiation. Patient charts were searched for demographic and clinical characteristics, routine laboratory and therapy (cART, TBT) information, immunological and virological response data for a 48-week interval and incidence of paradoxical IRIS, following FRENCH's case definitions (PMID: 15280772). Results were compared between patients with or without IRIS. Fisher's exact test was used for categorical and Wilcoxon-Mann-Whitney test for numerical variables.

Results:

11 of 37 (29.7%) patients were stratified as having had a paradoxical IRIS. The hospital re-admission rate was higher for patients with IRIS (63.6% vs. 15.4%; odds ratio [OR] =9.63; p=0.006) and the number of inpatient days was higher (median=57.0 days vs. 17.5; p<0.001). IRIS patients had a significantly lower CD4 count [cells/mm³] at baseline (31 vs. 107; p=0.006) and week 4 (50 vs. 194; p=0.002). IRIS was significantly associated with a baseline CD4 count below 50 (54.5% vs. 19.2%; OR=5.04; p=0.042), high HIV-RNA [log₁₀/ml] (5.73 vs. 5.34; p=0.017), lower serum albumin level [g/L] (30.5 vs. 34.5; p=0.034), elevated lactate dehydrogenase activity (LDH) [U/l](353 vs. 249; p=0.026) and any TB-manifestation outside the respiratory tract (72.7% vs. 30.8%; OR=6.00; p=0.030). There were no significant differences regarding other parameters including death, cART or time between start of TBT and choice of cART-components.

Conclusion:

The rate of (re-)hospitalization shows the clinical relevance of TB-related paradoxical IRIS. Low CD4 count, high viral load, incidence of tuberculosis outside the respiratory system and abnormal laboratory findings, namely LDH and serum albumin, may help to assess the individual risk for developing IRIS. However, choice of cART components and time between start of TBT and cART as adjustable parameters were not evident risk factors in this analysis.

P-041

Case Report – pulmonale Toxoplasmose eines HIV-positiven Late Presenters

M. Nürnberg, H. Stocker, K. Arastéh

Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum/ Infektiologie – Zentrum für Infektiologie und HIV, Berlin, Deutschland

Die Toxoplasmen Encephalitis ist eine typische opportunistische Infektion bei fortgeschrittener HIV-Infektion. Extracranielle Manifestationen hingegen sind eine Rarität.

Eine 40 jährige Patientin mit Wasting, oralem Soor, unspezifischen neuropsychiatrischen Symptomen und reaktivem HIV-Suchtest wurde in unserer Klinik vorgestellt.

Unter dem V.a. eine Toxoplasmen Enzephalitis bei unklarer cerebellärer Raumforderung wurde unverzüglich eine Therapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Calciumfolinat eingeleitet.

Im weiteren Staging präsentierten sich initial multiple Metastasen-suspekte pulmonale Raumforderungen, im Verlauf größenregredient. Histopathologische Untersuchungen chirurgisch entnommener Lungenabschnitte zeigten färberisch Trophozoiten von *Toxoplasma gondii*.

Die pulmonale Toxoplasmose ist eine seltene Form der Toxoplasmose. Einige Fallberichte von Patienten bei Z.n. Stammzell-Transplantation beschreiben eine unspezifische klinische und radiologische Präsentation mit zumeist letalem Ausgang.

eP-042

Kutane Leishmaniose in der Schwangerschaft – eine therapeutische Herausforderung

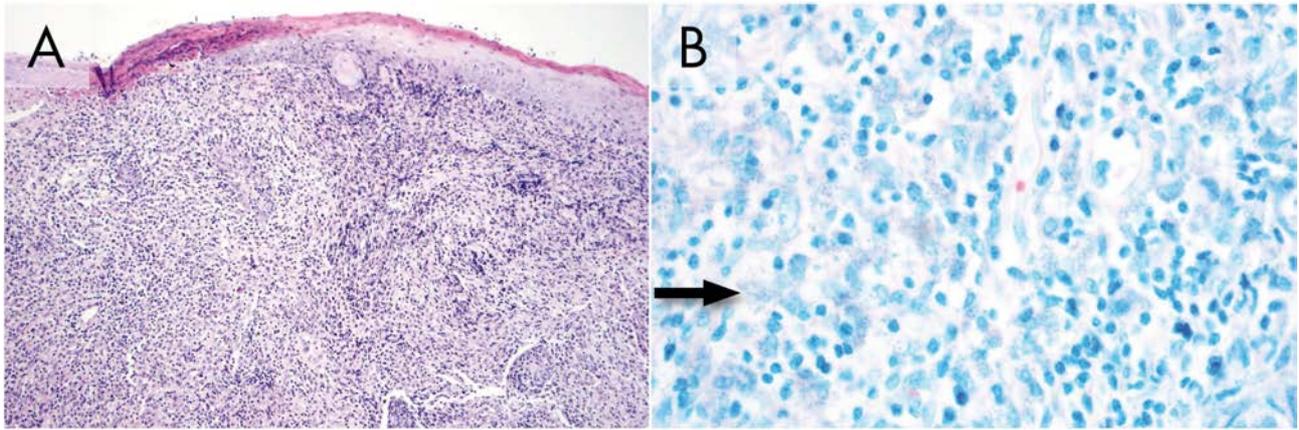
M. Schüürmann¹, M. Kunz¹, M. Ziemer¹, J. C. Simon¹, C. Lübbert²

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland



Klinisches Bild bei Erstvorstellung

Eine 23-jährige schwangere Patientin aus Afghanistan stellte sich mit einem seit sechs Monaten bestehenden, sekundär ulzerierten Knoten der linken Wange vor. Die Hautbiopsie zeigte ein granulomatöses und plasmazellreiches Infiltrat der gesamten Dermis, mit zahlreichen unbegeißelten parasitären Einschlusskörperchen innerhalb von Makrophagen



A Granulomatöses Infiltrat (HE, 100X). B Unzählige Amastigoten innerhalb von Makrophagen (Pfeil, Giemsa, 200x)

. Mittels spezifischer Polymerasekettenreaktion wurde *Leishmania* spp. nachgewiesen, eine Subspezifizierung aus Paraffinmaterial gelang nicht (Goldstandard ist Nativmaterial).

Bei relativer Kontraindikation für Systemtherapeutika

in der Schwangerschaft behandelten wir zunächst mittels Kryotherapie. Innerhalb von drei Wochen zeigte sich eine deutliche Größenprogredienz; eine nachfolgende Fluconazol-Behandlung konnte nur ein weiteres Größenfortschreiten verhindern.

Erst nach Entbindung zeigte sich durch Normalisierung der kutanen Immunantwort eine langsame Größenregredienz. Da die Patientin stillte, erfolgte eine topische Therapie mit Paromomycinsalbe. Nach 4 Wochen zeigte sich lediglich ein narbiges Residuum mit Resterythem. Durch Asylsuchende aus Endemiegebieten wird aktuell eine

Inzidenz zunahme der bislang als Reisedermatose bekannten Erkrankung verzeichnet. Während Einzelherde in Extremitätenlokalisation mit einer Lokal -

therapie gut beherrschbar sind, stellen Herde im Gesicht eine Indikation für eine Systemtherapie mit Azolen oder Miltefosin dar. In der Schwangerschaft

werden bei verringerter Th-1-Immunantwort mit reduzierter Parasitenabwehr vermehrt größere und therapieresistentere Herde beobachtet.

Portalvenöse Hypertonie bei hepatolienaler Bilharziose – Erfahrungen aus einem Kollektiv von sieben afrikanischen Patienten

H. M. Orth, A. Fuchs, I. Müller-Stöver, M. Holtfreter, T. Feldt, J. Bode, D. Häussinger

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

Trotz intensiver Bekämpfungsmaßnahmen stellt die Bilharziose in Afrika bei geschätzten 200 Millionen Infizierten ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar. Der häufigste Erreger, *S. mansoni*, migriert ins portalvenöse System, wo die abgelegten Eier eine chronische Immunreaktion auslösen. Diese bewirkt abhängig vom Immunsystem des Wirtes eine unterschiedlich starke Periportalfibrose mit portaler Hypertension und Bildung von Umgehungskreisläufen. Insbesondere Ösophagusvarizen (ÖV) können zu lebensbedrohlichen Blutungen führen, Schätzungen gehen von 130.000 Todesfällen jährlich in Afrika aus.

Wir berichten von Erfahrungen aus einem Kollektiv von sieben Patienten mit schwerer portaler Hypertension bei hepatolienaler Schistosomiasis. Die Patienten sind männlich, 18 bis 43 Jahre alt und stammen aus Eritrea (n=3), Guinea (n=3) und Zaire (n=1). Alle sieben Patienten zeigten sonographische Zeichen einer portalen Hypertension. Endoskopisch konnten bei allen Patienten ÖV (Grad II bis IV) festgestellt werden. Analog zu Empfehlungen bei ÖV infolge einer Leberzirrhose erfolgte eine Betablockertherapie (4x Carvedilol, 2x Propranolol), welche bei vier Patienten schwere Hypotonien auslöste und eine Dosisreduktion (3 Fälle) oder einen Therapieabbruch (1 Fall) erforderlich machte. Bei ÖV ab Grad III oder Vorliegen von Cherry Spots erfolgten Gummibandligaturen der Varizen bei sechs Patienten. Bei drei Patienten zeigten sich im Verlauf therapierefraktäre Varizen. Hier erfolgte die Anlegen eines Transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS), in allen drei Fällen kam es zu einer Rückbildung der Varizen, inzwischen zeigten sich teils gute Langzeitergebnisse (1-5 Jahre). Komplizierend kam es in einem Fall zu einer Verschlechterung der Lebersyntheseleistung bei begleitend vorliegender chronischer Hepatitis B. In einem Fall mussten bei Thrombosierung des TIPSS insgesamt zwei Revisionen durchgeführt werden.

Die Therapieempfehlungen der portalen Hypertension bei Leberzirrhose sind aufgrund unterschiedlicher Pathomechanismen nur eingeschränkt auf die Bilharziose übertragbar, die erhobenen Daten belegen jedoch die Möglichkeit einer Therapie der portalen Hypertension mittels TIPSS. Bei Patienten mit therapierefraktären Ösophagusvarizen, z. B. bei Patienten, die eine Betablockertherapie nicht tolerieren, sollte diese Option diskutiert werden.

Auswertung bildmorphologischer Kriterien bei Alveolärer Echinokokkose der Leber anhand der EMUC-CT Klassifikation

T. Gräter¹, W. Kratzer², J. Schmidberger², E. Leitner², B. Grüner³

¹Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, Uniklinikum Ulm, Ulm, Deutschland,

²Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, ³Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Einleitung: Die Computertomographie stellt bei Verdacht auf alveoläre Echinokokkose (AE) eines der wichtigsten diagnostischen Instrumente dar. Die unlängst etablierte "Echinococcus multilocularis Ulm classification for computed tomography" (EMUC-CT Klassifikation) stellt die morphologisch sehr unterschiedlichen Erscheinungsbilder dieser Parasitose in der Leber heraus. Die EMUC-CT Klassifikation unterscheidet 5 Primärmorphologien, teils mit Subkriterien, sowie 6 Kalzifikationsmuster. Ziel der Arbeit war es mehrere bildmorphologische Kriterien von Leberläsionen bei AE anhand der EMUC-CT Klassifikation zu untersuchen und im Rahmen einer Verlaufsbeurteilung zu vergleichen.

Methodik: Retrospektiv wurden von 72 Patienten unter medikamentöser Therapie bei hepatischer AE die nach EMUC klassifizierten CT-Datensätze ausgewertet. Die bildmorphologischen Läsionskriterien wurden statistisch ausgewertet und hinsichtlich ihrer Dynamik im Verlauf beurteilt.

Ergebnis: Die Primärmorphologie Typen präsentieren sich im Verlauf sehr konstant, wohingegen die Subkriterien unterschiedliches Verhalten aufweisen. Zwischen den Kalzifikationsmustern sind nur geringe Veränderlichkeiten zu verzeichnen. Der Grad der Kalzifikation nimmt aber deutlich zu. Es kommt unter Therapie zu einer geringen Größenregredienz der Läsionen. Die Größen und die Anzahl von Läsionen der unterschiedlichen Typen unterscheiden sich signifikant. Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen den Typen hinsichtlich extrahepatischer sowie vaskulärer und biliärer Beteiligung.

Diskussion: Die Studie konnte klare Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen bildmorphologischen Kriterien der EMUC-CT Klassifikation absolut und in Hinblick auf Veränderlichkeiten im Verlauf darstellen. Klinisch relevant erscheinen insbesondere die Beobachtungen zu Läsionsgrößen und deren Anzahl, sowie zum Vorliegen extrahepatischer und vaskulärer / biliärer Beteiligung. Größere Studien müssen zeigen ob daraus künftig Folgerungen hinsichtlich Prognose und Therapieplanung abgeleitet werden können.

A decision making strategy for rational infectious disease diagnostics in refugees

A. Krämer¹, L. Prüfer-Krämer²

¹School of Public Health, University of Bielefeld, Bielefeld, Deutschland, ²Infectious/Tropical Diseases and Travel Clinic, Bielefeld, Deutschland

Background: From a public health perspective a good health status is the prerequisite for a successful integration of refugees into the host society. However, currently no systematic approach is established to diagnose potential infections in refugees, besides infectious lung tuberculosis, measles, varicella and scabies when hosted in collective accommodation.

Objectives and methods: Based on data from first check-up examinations of several hundred unaccompanied asylum-seeking adolescents from an infectious disease and travel clinic at Bielefeld, Germany, data from the Global Burden of Disease Study (GBD) and the literature we developed a strategy of decision making for rational and evidence-based infectious disease diagnostics in refugees coming to Germany using descriptive techniques and epidemiological regression models.

Results: Main originating regions were West Asia (40%), South Asia (25%), Sub-saharan Africa (19%), North Africa (11%). Prevalences of infections with intestinal parasites, hepatitis B virus, schistosoma and helicobacter pylori differed between countries of origin. We compared and integrated our own data with published data from other recent refugee health studies and background prevalences. Determinants of decision making included gender, age-group, country of origin, flight route, duration and experiences, and clinical symptoms. Descriptive and analytical statistical procedures were then used to develop predictions for various infectious disease outcomes. Prediction models were assessed by critical comparative evaluation of the role and relative contribution of sociodemographic and health determinants.

Conclusions: Our results show that it is possible and necessary to base clinical decisions of diagnostic procedures and subsequent health care provision on characteristics of the refugee population. These parameters allow an intelligent prediction of the disease spectrum specified for subpopulations. Thus financial resources can be targeted and allocated more efficiently and economically compared to an unspecified standard approach. Our example could be extended to the screening and diagnostic procedures of other disease entities like non-communicable diseases, e.g. anemia, hypertension, diabetes and psychological trauma.

P-046

Increased levels of Mucosal associated invariant T (MAIT) cells in Non-Africans compared to Africans with *P. falciparum* malaria

P. Tober-Lau, S. Volkers, L. E. Sander, T. Zoller, F. Kurth

Medizinische Klinik m. S. Infektiologie & Pneumologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background

Malaria is one of the most common tropical diseases with an estimated 200 million cases and 600.000 fatalities per year, according to the WHO. Mucosal associated invariant T (MAIT) cells, represent a subset of non-conventional T cells, which play a role in anti-microbial defense. MAIT cells have recently gained increased attention in infection immunology. Their role in malaria is unclear.

Methods

PBMCs were isolated from blood samples of in-patients with *P. falciparum* (P.f.) malaria 1-3 days after presentation and initiation of antimalarial therapy. Cells were stained with CD3, CD4, CD8, CD26, CD69, CD103, CD161, and TCRV α 7.2, and analyzed by flow cytometry. MAIT cells were identified as CD3⁺CD161⁺⁺TCRV α 7.2⁺ cells. Mann-Whitney U Test was used for comparative analysis of MAIT cell frequencies between study groups.

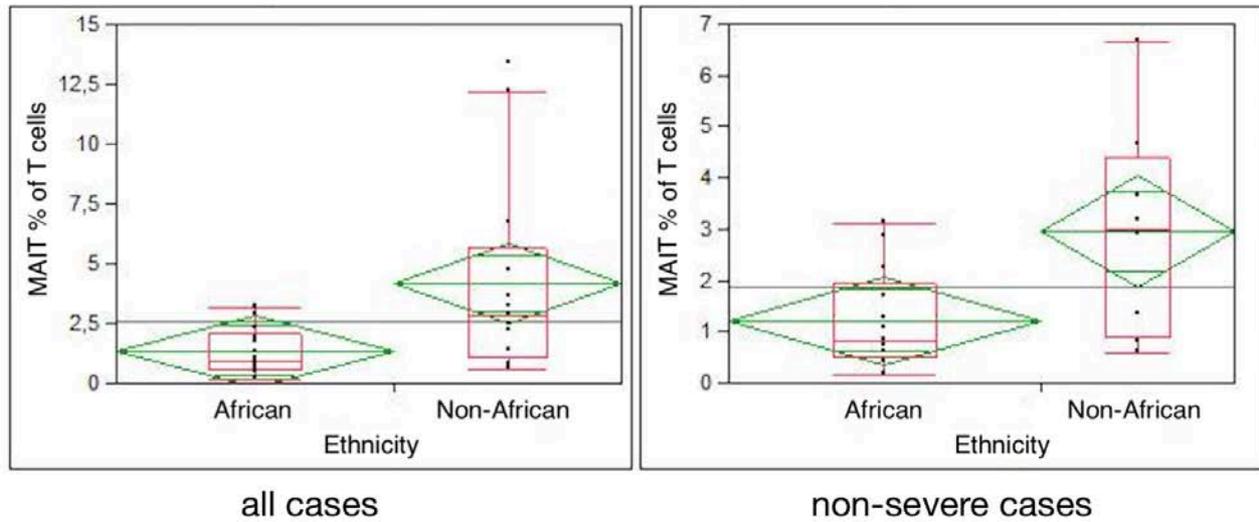
	all cases (n = 29)		p	non severe cases (n = 21)		p	severe cases (n = 8)		p
	Non- African (n=13)	African (n=16)		Non- African (n=8)	African (n=13)		Non- African (n=5)	African (n=3)	
Age (y) median [range]	31 [19- 63]	39,5 [19- 64]		30 [19- 36]	36,5 [19- 52]		48 [19 - 63]	55,5 [47- 64]	
Parasite mia (%) median [IQR]	1,9 [0,43- 13,0]	1,0 [0,85- 2,75]		0,5 [0,1- 1,0]	1,0 [0,9- 1,75]		15,0 [6,5- 15,5]	8,0 [0,5- 16]	
MAIT (% of CD3⁺) Median [IQR]"	2,87 [1,05- 5,65]	0,95 [0,59- 2,12]	p=0,0189	3,01 [0,91- 4,38]r	0,83 [0,50- 2,00]	p=0,0271	2,38 [1,40- 12,75]	1,80 [0,85- 3,14]	p=0,4561

Patient characteristics and results

Results

From May 2017 to January 2018, we enrolled 29 in-patients at Charité - Universitätsmedizin Berlin with P.f. malaria. Parasitemia ranged from 0,1% to 16%. 16 patients (55,2%) were African and 13 patients were Non-African. We did not observe a correlation between MAIT cell levels and P.f. parasitemia. In contrast, we found significantly higher frequencies of MAIT cells in Non-African compared to African P.f. malaria patients (4,17% vs. 1,33% of CD3⁺ cells, p = 0,0189). Non-severe and severe cases of Malaria (according to WHO 2012) were separately analyzed and yielded corresponding results (p = 0,0271; table 1). Initial MAIT cell levels barely changed over the study period of 2-4 weeks.

MAIT levels (% of CD3+ cells) in patients with malaria



MAIT levels (% of CD3+ cells) in patients with malaria

Discussion

In our study population, we found significantly increased MAIT levels in Non-Africans with P.f. Malaria, compared to African malaria patients, regardless of infection severity and parasitemia. This is the first study investigating MAIT cell levels in P.f. infections, and the first direct comparison of MAIT cells in Non-African and African P.f. malaria patients. Follow-up studies will investigate the functional consequences of elevated MAIT cells and their role during P.f. infection.

eP-047

Pathogens and antimicrobial resistance in patients with travelers' diarrhea presenting at a German tertiary care center.

T. T. Brehm, M. M. Addo, T. Rolling, C. Vinnemeier

I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg - Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Introduction

Travelers' diarrhea remains the most frequent health problem in people travelling to less developed world regions.

In the light of the emerging spread of antimicrobial resistance, travelers are at higher risk of acquiring drug-resistant pathogens. The aim of this study was to investigate responsible pathogens in travelers returning with diarrhea and the proportion of intestinal drug-resistant bacteria within the causative organisms.

Patients and methods

For this retrospective single center analysis patients presenting with stool irregularities at the Bernhard Nocht Travel Clinic of the University Hospital Hamburg-Eppendorf encompassing the period from January 2009 to May 2017

were revised. Results of stool cultures, microscopies and molecular tests were obtained from electronic health records and stool tests were screened for bacterial, parasitic and viral pathogens. When available, information on antibiotic susceptibility were obtained.

Results

Fecal samples were collected from a total of 1210 patients with travel related stool irregularities. At least one pathogen was detected in the stool samples of 615 patients. The overall majority of isolated pathogens were apathogenic or facultative pathogenic protozoa, *Giardia lamblia* was detected in a total of 133 patients.

Bacterial pathogens were detected in 24% (n=138) of patients with acute complaints lasting less than 14 days and distinctly less

frequently in patients with persistent (11%, n=20) and chronic (6%, n=22) complaints. 83% (n=19) of *Campylobacter* spp. showed resistance to Ciprofloxacin, Macrolide-resistance was present in 11% (n=2) of the

samples. 23% (n=7) of *E.coli* isolates were resistant against third generation cephalosporins, 16% (n=5) against ciprofloxacin.

Conclusion

Our study clearly demonstrates that among returning travelers bacterial pathogens are more common in patients presenting with acute stool irregularities compared to longer lasting complaints. Antibiotic resistance against the recommended antibiotic agents was frequent which is in line with other reports of high rates of antimicrobial resistance in intestinal bacteria of international travelers.

Cryptosporidiosis and other intestinal parasite infections among diarrheal and non-diarrheal HIV positive patients in the Asella Teaching Hospital, Ethiopia

M. G. Mesfun^{1,2}, A. Fuchs^{1,3}, M. Holtfreter³, T. Feldt^{1,3}, D. Häussinger^{1,3}

¹Hirsch Institute of Tropical Medicine, Heinrich Heine Universität, Asella, Äthiopien, ²College of Health Sciences, Arsi University, Asella, Äthiopien, ³Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Introduction: In Ethiopia, the prevalence of opportunistic parasitic infections such as cryptosporidiosis among HIV positive patients is likely to be under-estimated as it is not possible to detect those parasites in the routine wet mount microscopy of stool samples normally performed in health facilities.

The objective of this study was to determine the prevalence of intestinal parasites among HIV positive patients with and without diarrhea in the Asella Teaching Hospital, Ethiopia.

Methods: For this cross-sectional study, stool and blood samples were collected from 163 HIV positive patients. Stool examination for parasitic infections was done by wet mount and modified acid fast staining (AFS) after processing the stool samples with Telemann concentration technique. Wet mount examination was also done from native stool sample to detect trophozoite and larval stages of parasites. CD4 cell count was performed using BD FACSCount™ Flow Cytometer. Sociodemographic data were collected using a standardized and pretested questionnaire. Data was entered and analyzed using SPSS version 20.

Results: The majority of study participants, (n=101, 62.0%) were female and the mean age was 38.2 (SD ± 10.7) years. The mean CD4 cell count was 482 (SD ± 286.1) cells/μl. The prevalence of intestinal parasitic infection was 18.4%. Most common parasitic infections were *Cryptosporidium* spp. 12/30 (40%) and *G. lamblia* 7/30 (23.3%). Protozoa (*Cryptosporidium* spp., *E. histolytica*, *G. lamblia* and *Trichomonas hominis*) and helminths (*Taenia species*, *A. lumbricoides*, *S. stercoralis*, *T. trichuria* and *H. nana*) were detected in 21 (12.9%) and 9 (5.5%) patients, respectively. The prevalence of *Cryptosporidium* spp. was significantly higher among those patients with diarrhea (12.9% vs. 1.3%, p=0.005) and CD4 count lower than 200 cells/μl (25.9% vs. 3.7%, p=0.001). Risk factors for intestinal parasitic infection were having repeated contact to animal's excreta (AOR 2.53; 95% CI 1.01, 6.38) and having the habit of eating uncooked food (AOR 5.40; 95% CI 2.18, 13.37).

Conclusion: We found a high prevalence of various intestinal parasitic infections in HIV infected individuals in the study population, of which *Cryptosporidium* species were associated with diarrhea and low CD4 count. Considering the high prevalence and clinical relevance of cryptosporidiosis especially in individuals with low CD4 cell counts, the implementation of AFS techniques in HIV programs should be considered.

Bilharziose in der Migrationsmedizin – ein unterschätztes Problem?

S. Kalbitz¹, F. Neumann¹, T. Kuntz¹, H. Axelson¹, A. Theunert¹, L. Selig², H. Bisanz³, C. Maßlau³, D. Geister³, I. Wallstabe², V. Wiechmann³, T. Grünewald¹

¹Klinikum Sankt Georg Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ²Klinikum Sankt Georg Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetologie und Endokrinologie, Leipzig, Deutschland, ³Klinikum Sankt Georg Institut für Pathologie und Tumordiagnostik, Leipzig, Deutschland

Die Bilharziose ist mit einer Prävalenz von ca. 200 Mio. Erkrankten eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Trotz intensiver Bemühungen um die Eindämmung der Krankheit sterben bis ca. 200000 Menschen jährlich vor allem an den Folgen der Bilharziose wie z.B. Leberzirrhose, hepatozellulärem oder Blasenkarzinomen.

Die Frage, ob neben einer intestinalen eine invasive Bilharziose mit Leber- oder pulmonaler Beteiligung vorliegt, hat für den Betroffenen hinsichtlich der langfristigen Gesundheit erhebliche Konsequenzen.

Patienten mit einer gesicherten Bilharziose (Parasitennachweis mikroskopisch im Stuhl) wurden zur Klärung hepatischer und/oder pulmonaler Manifestationen zugewiesen und untersucht. Neben einer unteren Intestinoskopie wurden Oberbauchsonographie, Echokardiographie und bei suspekten Befunden einer Leberbiopsie. Die Resultate wurden zur Einschätzung des Vorliegens einer invasiven Infektion genutzt.

Von den 23 behandelten Patienten waren 22 (95,7%) männlich und eine weiblich (4,3%). Bei 22 Patienten wurde *Schistosoma mansonii*, bei einem Patienten *Schistosoma haematobium* nachgewiesen (aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da Direktnachweis im mit Urin versetzten Stuhl). Bei allen Patienten waren Schistosomen-Ak im Blut nachweisbar, endoskopisch bestand bei zwanzig Patienten (20/21; 95,2%) der V.a. auf eine intestinale Schistosomiasis (16 Patienten mit mukosalen Teleangiektasien, zwei mit granulomatösen Veränderungen und drei mit entzündlichen Veränderungen), der histologische Nachweis gelang bei 15 Patienten (15/21; 71,4%). Sonographische Auffälligkeiten der Leber wurden bei 15 Patienten (15/22; 68,2%) gesehen, wobei ein vermehrtes Leberbinnenecho (10/22; 45,5%) oder Zeichen der pericholangiolären Fibrose (5/22; 22,7%) nachweisbar waren. Histologisch konnte die Leberbeteiligung bei 15 Patienten (15/18; 83,3%) gesichert werden. Erhöhte Leberwerte hatte lediglich ein Patient, erhöhte Cholestase-Parameter fünf Patienten (5/22; 21,7%), bei 17 Patienten (17/19; 90%) war das Gesamt-IgE erhöht, bei gut der Hälfte (12/22; 52,2%) bestand eine Eosinophilie.

Alle Patienten wurden erfolgreich mit Praziquantel behandelt (Stuhlnachweis vier Wochen nach Therapie negativ). Komplikationen der Diagnostik oder Therapie traten bei keinem Patienten auf.

Das hohe Maß invasiver Infektionen in der vorgestellten Kohorte zeigt, dass bei der Versorgung von Menschen mit Bilharziose auch eine Strategie zur Vermeidung von Spätkomplikationen implementiert werden muss.

eP-050

Ein Ausbruch von berufsbedingtem Katayama-Fieber

N. Kellner, F. Neumann, C. Kausler, S. Kern, T. Grünwald

Klinikum Sankt Georg, Leipzig, Deutschland

Einleitung

Die akute Bilharziose (Katayama-Fieber) entzieht sich als flüchtiges Krankheitsbild mit meist selbstlimitierender Symptomatik oftmals der Diagnostik. Selten ist die Klinik so ausgeprägt, dass sie zur stationären Behandlung führt. Ausbrüche einer akuten Schistosomiasis bei Reisenden werden selten berichtet.

Patienten und Methoden

Anamnestische, epidemiologische und klinische Daten eines Ausbruchs an Katayama-Fieber bei sechs Patienten werden kasuistisch berichtet.

Klinische Verläufe

Sechs Männer (Alter 21-31 Jahre) waren im Bamako Distrikt im November/Dezember 2017 beruflich tätig. Am 30.11.2017 badeten alle sechs an einem Wasserfall eines Flusslaufs nahe der Stadt Bamako. Nach knapp vier Wochen kam es bei 4/6 Personen am 24.12. bzw. 25.12.2017 zu unterschiedlichen Allgemeinsymptomen, insbesondere Fieber, Cephalgien, Inappetenz, Übelkeit und Husten. Zudem trat bei 2/6 ein makulöses, stammbetontes Exanthem auf. Vorerkrankungen waren keine bekannt, Medikamente wurden, abgesehen von der Malariaprophylaxe mit Atovaquone/Proguanil, nicht eingenommen. Nach der Rückkehr nach Deutschland wurde ein Patient in unserer Klinik aufgenommen. Die anderen Erkrankten verblieben in den heimatnahen Kliniken stationär. Paraklinisch war bei unserem Patienten eine Eosinophilie von 28,1% auffällig. Unter dem klinischen Verdacht eines akuten Katayama-Fiebers behandelten wir mit Praziquantel 40 mg/KgKG über zwei Tage. In der Folge kam es zu einer prompten Entfieberung. Nach Kontaktaufnahme mit den Mitreisenden, die in unterschiedlichen Teilen Deutschlands leben, konnte bei 5/6 Reisenden, analog zu dem bei uns behandelten Patienten, serologisch eine akute Schistosomiasis diagnostiziert werden. Bei 4/5 waren die Symptome indikativ für ein Katayama-Fieber. Eine Eosinophilie wurde bei zwei Fällen nachgewiesen. Diese Patienten erhielten ebenfalls eine Therapie mit Praziquantel, z.T. mit supportiver Steroidgabe. Alle Patienten, bis auf einen mit hepatischen Komplikationen, waren zwei Wochen nach Therapie wieder klinisch beschwerdefrei.

Diskussion und Zusammenfassung

Das Katayama-Fieber ist meist eine mild verlaufende, selbstlimitierende Erkrankung. Bei entsprechender Exposition sind kleinere Ausbrüche mit mehreren Erkrankten möglich.

Eine Vigilanz bei entsprechender Anamnese kann zur zügigen Diagnosestellung und – falls erforderlich – Behandlung führen.

Bei den vorgestellten Fällen fällt die hohe Attack Rate (%) im Rahmen der einmaligen Exposition auf.

KLINISCHE INFEKTILOGIE

P-051

Die ganz große Kanone: PET-CT zur Abszessdiagnostik?

J. Jochum¹, C. Wiegard¹, T. S. Hartikainen², C. Vinnemeier¹, S. Jordan¹, S. Schmiedel¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Universitäres Herzzentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

Hintergrund:

Fieber unklarer Genese stellt häufig eine Herausforderung für den Kliniker dar. Ziel der Untersuchungen ist zunächst das Finden potenzieller diagnostischer Clues. Wir beschreiben einen Fall, in dem erst durch PET-CT der Entzündungsfokus ausreichend sicher lokalisiert werden konnte, um diesen in einer riskanten Operation zu sanieren.

Falldarstellung:

Ein 79-jähriger Patient wurde aufgenommen zum Klappenersatz aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose (AS). Bei der Aufnahme fiel ein deutlich erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) auf, außerdem bestand Fieber. Der Patient hatte bislang lediglich einen Gewichtsverlust und Dyspnoe bemerkt. Die klinische Untersuchung war bis auf Befunde der AS unauffällig.

Eine CT mit arterieller Kontrastierung zeigte eine Milzläsion, die in einer Kontrastmittel-gestützten Sonographie (CEUS) als eingeblutete Zyste gewertet wurde, ohne Zeichen für einen Abszess. In der transösophagealen Echokardiographie (TEE) waren kleine Auflagerungen auf den Aortenklappen sichtbar.

Eine von fünf Blutkulturen ergab ein Wachstum von *Streptococcus anginosus*. Unter der Arbeitsdiagnose einer infektiösen Endokarditis wurde eine hochdosierte Therapie mit Ampicillin begonnen.

Unter der Therapie kam es zunächst zur Entfieberung und Abfall des CRP. Ab dem 16. Behandlungstag stieg das CRP erneut an und der Patient fieberte auf. Thoraxröntgenbild und Urinuntersuchung waren unauffällig. Eine Wiederholung von TEE und CEUS der Milzläsion ergaben unveränderte Befunde.

Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Neubewertung der klinischen Situation vorgenommen. Die zunehmende Inflammation passte nicht zum erwarteten Verlauf einer antibiogrammgerecht behandelten Streptokokkenendokarditis. Der nachgewiesene Erreger hat die Neigung Abszesse zu bilden; in der Milz bestand eine Läsion – wenn auch die bisherige Bildgebung einen Abszessverdacht nicht stützte.

Da ein stark erhöhtes Operationsrisiko vorlag, entschieden wir uns zu einer PET-CT als maximal sensitives Verfahren. Hier zeigte sich ein eindeutig abszessverdächtiger Befund in der Milz. Im Rahmen der folgenden Splenektomie bestätigte sich die Diagnose.

Fazit für die Praxis:

Entscheidend für die Eskalation der Diagnostik war in diesem Fall der nicht passende klinische Verlauf in Verbindung mit zwei potentiellen diagnostischen Clues. In einer solchen Situation ist die Arbeitsdiagnose kritisch zu hinterfragen. Sowohl CEUS als auch CT waren hier nicht hinreichend sensitiv, um einen Abszess sicher auszuschließen.

P-052

Die diagnostische Genauigkeit von Interleukin-6 für die Early-Onset Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g

C. Ebenebe¹, F. Hesse¹, M. Blohm¹, R. Jung¹, S. Kunzmann², D. Singer¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Bürgerhospital, Frankfurt am Main, Deutschland

Obwohl die Early-onset Sepsis (EOS) mit einer hohen Morbidität und Mortalität sowohl bei reifen Neugeborenen als auch bei Frühgeborenen assoziiert ist, bleibt die präzise Diagnose der EOS weiterhin eine große Herausforderung in der Neonatalmedizin. Da die Prognose der EOS wesentlich von der frühzeitigen und effizienten Behandlung abhängt, finden empirische Antibiotikatherapien häufig Anwendung. Konsequenzen, die sich hieraus ergeben, sind die unnötige Exposition gegenüber unerwünschten Arzneimittelwirkungen, nosokomiale Komplikationen, ein hohes Risiko für die Entwicklung resistenter Stämme und erhebliche Kosten im Gesundheitssystem (1-4).

Diese Studie untersucht den prädiktiven Wert von Interleukin-6 in Kombination mit anderen objektiven pränatalen und postnatalen Daten, die innerhalb der ersten Stunden nach der Geburt verfügbar sind, um Konstellationen zu identifizieren, die eine möglichst präzise Differenzierung zwischen nicht infizierten und infizierten Frühgeborenen ermöglichen.

Hierzu wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf klinische und laborchemische Daten von über 500 Frühgeborenen und deren Mütter retrospektiv ausgewertet.

1. Hammerschlag MR, Klein JO, Herschel M, Chen FC, Fermin R. Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. *N Engl J Med.* 1977;296(22):1268-9.

2. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics.* 1980;65(5):1036-41.

3. Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med.* 1994;330(17):1229-30.

4. Escobar GJ. Effect of the systemic inflammatory response on biochemical markers of neonatal bacterial infection: a fresh look at old confounders. *Clin Chem.* 2003;49(1):21-2.

P-053

The Overconfidence Effect in Hygienic Hand Disinfection

S. Bushuven, S. Grau, M. Dettenkofer

Institut für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, keine, Radolfzell, Deutschland

INTRODUCTION:

Hygienic hand disinfection (HHD) remains one of the most valuable skills in infection prevention. Nevertheless, teaching these skills is critical due to experienced staff's limited intrinsic motivation and heuristic errors. One of these errors is the overconfidence effect. In 2017 our working group evaluated an overconfidence effect and interprofessional delimitation ("clinical tribalism") in a local group of 250 health care providers (HCPs). Aim of this follow-up was to verify the effect in a national online-survey (Sept. 2017 to Dec. 2017).

METHODS:

By now, 350 HCPs participated in an German 61-item questionnaire rating training-quality and compliance in HHD for themselves and others. Participants of multifold professions were recruited via social networks.

RESULTS:

180 of 350 HCPs (59,4% female) completed the survey. These were mainly nurses (30,7 %), surgical nurses (21,2%), paramedics (21,2%) and physicians (17,9%) belonging to different medical care levels and working places (19% primary, 31% secondary, 27% tertiary and 19% prehospital and ambulant care). A preliminary analysis confirmed the findings of the overconfidence-effect in HHD as shown in the predecessor-study:

First, 75,4% of all participants rated to be trained best in HHD, while they attributed this maximum training level only to 25% of colleagues of the same and only to 1,3% of HCPs of other professions.

Second, with 75,4% feeling optimally trained, 56% of all participants didn't recognise WHO - indication 3 (after contamination) and 24% indication 2 (before aseptic procedure). Only 10% of the participants rated realistic for more than 10 skipped HHD occasions during a whole working week.

Third, participants rated themselves to be very certain with their estimations on own (84%, SD 13.07) and other HCPs (79%, SD 15,4). These findings were consistent for hygiene compliance, feedback and speaking up skills.

CONCLUSION:

Consistent to findings in the local pre-study, preliminary results depict an overconfidence and a clinical tribalism effect for HHD in a nationwide anonymous survey and among different professions.

With HCPs feeling to be trained superior to others and especially to other professions, intrinsic motivation for ongoing hygiene trainings in daily practice is low. With respect to these results, heuristic effects have to be considered in planning hygiene education and give impact especially to interprofessional education know to lower clinical tribalism.

Infektionsprävention aus physikalischer Sicht - Modellierung, Ausbreitungsverhalten und Expositionsrisiko von luftgetragenen Erregern

E. Lichtner, G. Brockmann, M. Kriegel

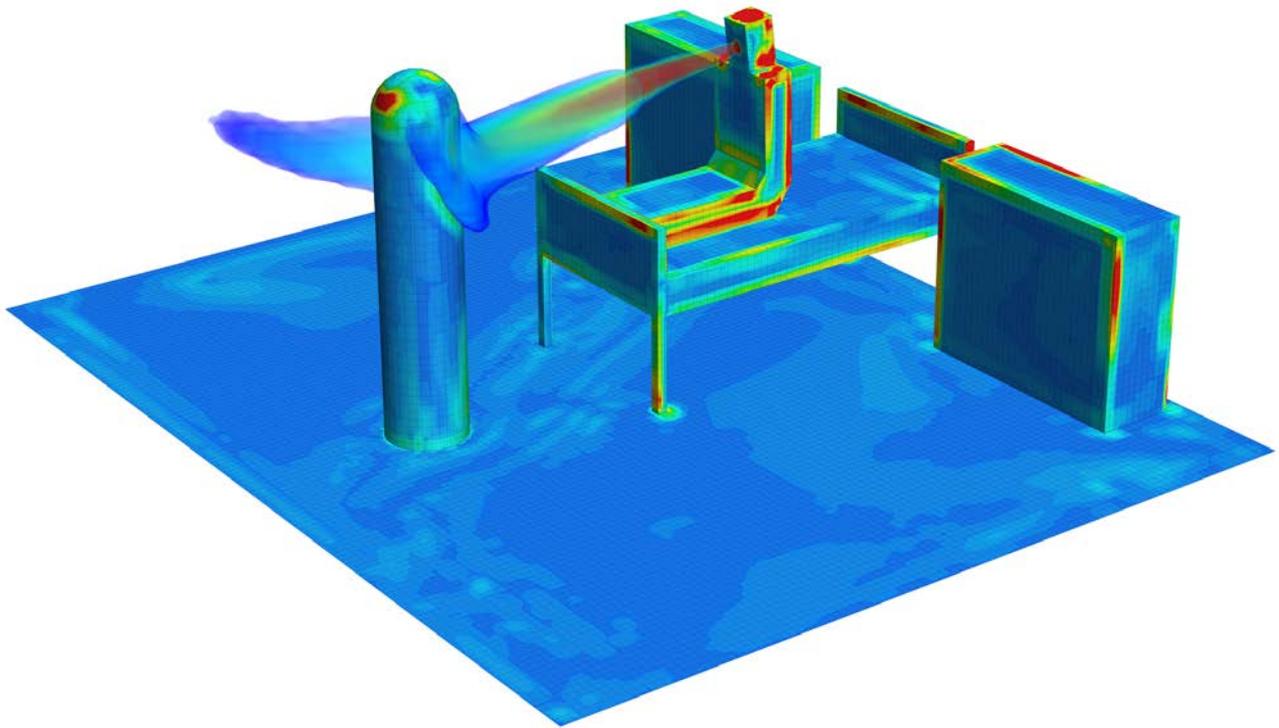
Hermann-Rietschel-Institut, TU Berlin, Berlin, Deutschland

Die Einschränkung und Kontrolle der Ausbreitung von luftgetragenen Erregern stellt eine der wichtigsten Aufgaben in der Infektionsprävention dar. Hierfür sind Kenntnisse der Raumluftströmung und des Erregerverhaltens in der Luft erforderlich. Im Rahmen des Projekts EKOS, als Teilvorhaben des interdisziplinären Strategiekonzepts "InfectControl 2020", werden Erregerwege in und zwischen den Räumen eines Krankenhauses untersucht. Ein Teilziel des Projekts ist die Ermittlung der lokalen Erregerexposition je nach Raum, Lüftungskonzept und Erregeremission. Es werden verschiedene Lüftungs- und Erregeremissionsszenarien mit Hilfe von numerischer Strömungssimulation untersucht und Erregerwege sichtbar gemacht.

Gegenstand vorliegender Untersuchung ist ein Patientenzimmer mit einer infizierten und einer weiteren Person im Raum. Es werden die Erregergröße, der Emissionsimpuls und die -Richtung variiert. Für die Infektionstransmission ist je nach Krankheit eine andere Erregergröße typisch. So werden beispielsweise Windpocken und Tuberkulose primär durch kleine, Influenza und SARS durch große Partikel übertragen. Tatsächlich wird je nach Krankheit und Person ein ganzes Spektrum unterschiedlich großer erregerbeladener Tröpfchen emittiert. Das Größenspektrum verändert sich innerhalb weniger Sekunden nach Emission. Die Tröpfchen treffen auf Oberflächen oder verdunsten, sodass in der Raumluft deutlich kleinere, in der Regel feste, Partikel verbleiben.

Kleine Partikel folgen der Luftbewegung, sie können für lange Zeiten in der Raumluft schweben und zu Infektionen durch Einatmung auch in großer Entfernung zur Emissionsquelle führen. Eine wirksame Maßnahme zur Senkung des Gefährdungspotentials stellt das Lüften mit großen Luftmengen dar. Auf Oberflächen sedimentieren kleine Partikel vermehrt in Kantennähe.

Große Partikel verhalten sich anders, sie werden nur wenig von der Raumluftströmung beeinflusst. Treffen sie nicht unmittelbar nach der Emission auf eine Fläche, sinken sie rasch mit der Schwerkraft nach unten sobald der Emissionsimpuls abgeklungen ist. Sie lagern sich vermehrt auf horizontalen Flächen ab. Das größte Infektionsrisiko geht von einer direkten Erregerexposition in einer geringen Entfernung zur Emissionsquelle wie beispielsweise beim Anhusten aus. Wirksames Mittel gegen eine Infektionsübertragung ist das Einhalten eines Mindestabstands sowie die Vermeidung der direkten Exposition. Das Lüften mit großen Luftmengen entfaltet in diesem Fall nur einen geringen Nutzen.



Erregerverteilung beim Husten (kleine Partikel). Qualitative Darstellung, blau: niedrige Konzentration, rot: hohe Konzentration.

P-055

Steigerung der Händehygiene-Compliance durch ein individualisiertes elektronisches Monitoring der Händedesinfektion

K. Höch¹, M. Pross², G. Kalender², F. Reuther², A. Göhring², F. Kipp¹

¹DRK Kliniken Berlin, Berlin, Deutschland, ²DRK Kliniken Berlin Köpenick, Berlin, Deutschland

Fragestellung Welche Effekte erzielt ein elektronisches Monitoring der Händehygiene-Aktivitäten? Welche Vor- und Nachteile elektronischen Monitorings lassen sich feststellen und welche Einflussfaktoren und Grenzen müssen bedacht werden? Eine kritische Betrachtung des Konzepts soll die Chancen und evtl. nötigen Anpassungen für diese Art von Einflussnahme eruieren. **Methodik** Alle Mitarbeiter in der direkten Patientenversorgung auf drei chirurgischen Normalstationen tragen 12 Monate lang (07/2017–06/2018) Geräte mit integrierten Alkoholsensoren (Firma HyHelp AG, Frankfurt a.M.) an der Kleidung, die eine ordnungsgemäße Händedesinfektion (HD) erkennen. Die Daten werden anonym ausgewertet und kumuliert auf einem Stationsmonitor dargestellt. 2 der 3 Stationen werden zusätzliche Interventionen von 12 Wochen Dauer zugeordnet, um die Abhängigkeit von den Monitoring-Geräten zur Erzielung positiver Effekte zu ermitteln. Die 3. Station wird als Kontrollstation definiert und nutzt die Geräte ohne Intervention. Die HD-Verbrauchsdaten während der Projektlaufzeit werden mit den Verbrauchsdaten des Vorjahres verglichen. Eine Befragung mittels standardisiertem Fragebogen bezieht persönliches Empfinden/Bedenken der Mitarbeiter ein. **Ergebnisse** Die ersten 5 Monate zeigen bisher keine eindeutige Tendenz zu einer stabilen Erhöhung der quantitativen Händehygiene-Compliance (HC). Die Stationen erzielen unterschiedliche Ergebnisse sowohl im Teilnahmeverhalten als auch in den absoluten Zahlen. Die qualitative HC hat sich dagegen deutlich verbessert, da auf allen Stationen mehr Desinfektionsmittel verwendet wird (Verbrauchsdaten: von Ø17,8l pro Station/Monat in 2016 auf Ø31,2l pro Station/Monat unter HyHelp-Nutzung in 2017). Hier ist jedoch auch der Einfluss intensiver Schulungsmaßnahmen zu Beginn des Projektes zu berücksichtigen. Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen Arbeitsbelastung und Compliance festgestellt werden, auch wenn dies oft in der Eigenreflektion angegeben wird. Sowohl Interventionen als auch Befragung erfolgen im 1. Halbjahr 2018.

	JUL	AUG	SEP	OKT	NOV	DEZ	JAN	FEB	MÄR	APR	MAI	JUN
Projektbeginn	→											
Nutzung	→											
Intervention								→				
Befragung											◆	
Auswertungen											→	
Projektende												◆

Zeitplan

Schlussfolgerungen Der qualitativen Verbesserung der HD steht bisher keine nachhaltige quantitative Steigerung gegenüber. Auch wenn die erfolgten HD nicht indikationsbezogen ausgewertet werden können, zeigt das System durchaus positive Tendenzen als Motivations- und Erinnerungstool. Die im 2. Quartal 2018 vorliegenden Ergebnisse von Interventionen und Befragung stellen die Basis für die weitere Bewertung und das vorzustellende Poster dar.

P-056

Reduktion Ventilator-assoziiertes Pneumonien durch Implementierung eines Bundles in einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung

C. Haltern

Helios Klinikum Niederberg, Velbert, Deutschland

Die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) ist eine teilweise vermeidbare nosokomiale Infektion bei invasiv beatmeten Patienten. Das Vorliegen einer VAP verlängert die Beatmungsdauer, den Intensiv- und Krankenhausaufenthalt und stellt einen Risikofaktor für die Letalität von Intensivpatienten dar.

Für die Pathogenese spielt die Mikroaspiration infektiösen Sekretes aus dem Oropharynx eine entscheidende Rolle. Daher sind Maßnahmen, die eine solche Mikroaspiration verhindern, eine Besiedelung des Beatmungssystems mit pathogenen Erregern reduzieren, oder die Beatmungsdauer verkürzen, geeignet, die VAP-Rate zu reduzieren.

Auf der Intensivstation des Helios Klinikums Niederberg wurde im Rahmen der zum 1.1.2016 neu begonnenen ITS-KISS Erfassung im ersten Halbjahr 2016 eine VAP-Rate von 28 / 1000 Beatmungstage ermittelt. Daraufhin erfolgte eine Intervention des Hygieneteams mit Hospitationen auf der betreffenden Station und die Implementierung eines Bundles mit insgesamt 7 Maßnahmen sowie Schulung des ärztlichen und pflegerischen Personals. Die Maßnahmen des Bundles zielten auf aseptisches Arbeiten im Umgang mit Beatmungssystemen einschließlich Händedesinfektion, Verhinderung von Mikroaspirationen, Keimlastreduktion im Oropharynx, sowie die Reduktion invasiver Beatmungstage. Im folgenden 2. Halbjahr 2016 zeigte sich danach annähernd eine Halbierung der VAP-Rate. Es folgte eine erneute Intervention mit Implementierung einer weiteren Maßnahme zum aseptischen Umgang mit Beatmungssystemen sowie erneuter Personalschulung und -Feedback, woraufhin sich die Inzidenz der VAP erneut halbierte. Die betreffende Station wird weiterhin intensiv durch das Hygieneteam begleitet und Ergebnisse der Infektionserfassung halbjährlich an das Personal rückgemeldet.

Die erreichte Reduktion an VAP Fällen zeigt, dass Personalschulungen in Kombination mit der Implementierung von Maßnahmenbündeln die Inzidenz Ventilator-assoziiertes Pneumonien erfolgreich reduzieren können.

P-057

Telefonische Befragung von Allgemeinmedizinern in Deutschland zur Impfkzeptanz in der hausärztlichen Versorgung mit Fokus auf Masern und Influenza (TAMIA-Studie)

J. Neufeind¹, C. Betsch², P. Schmid², K. Bach Habersaat³, O. Wichmann¹

¹Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland, ²Universität Erfurt, Erfurt, Deutschland, ³WHO Europe, Kopenhagen, Dänemark

Hintergrund:

Die ärztliche Empfehlung beeinflusst die Impfentscheidung der Patienten. Erwachsene sind teilweise nicht hinreichend geimpft. Das zeigt sich z.B. in einer relevanten Zahl an Masernfällen bei jungen Erwachsenen. Da Hausärzte den Großteil der Erwachsenenimpfungen verabreichen ist es wichtig herauszufinden, welche Faktoren deren Impfbereitschaft befördern. Orientierung hierfür gab der Leitfaden der WHO zur Verbesserung von Impfprogrammen[1]. Das Ziel unserer Studie war es, die Impfkzeptanz unter Hausärzten repräsentativ zu erfassen und den Einfluss bestimmter struktureller Barrieren auf die Impfbereitschaft zu untersuchen.

Methoden:

Für eine repräsentative telefonische Befragung von 700 Hausärzten wurde aus einem öffentlichen Telefonregister aller hausärztlich tätigen Ärzte eine Zufallsstichprobe gezogen. Erfragt wurden neben eigener Einstellung zum Impfen und eigenem Impfverhalten auch das Empfehlungsverhalten und das Impfverhalten gegenüber den Patienten. Einstellungen und Verhalten wurden in Bezug gesetzt zu den Rahmenbedingungen des Impfens. Im Fragebogen wurden drei Dimensionen der Verhaltensänderung abgefragt: persönliche Motivation, Fähigkeiten und Möglichkeiten[2]. Impfkzeptanz wurde über validierte Items gemessen, die auf dem 4C-Modell beruhen[3]. Dieses umfasst vier Determinanten einer Impfentscheidung: Convenience, Confidence, Calculation und Complacency.

Ergebnisse:

Die Befragung steht direkt vor dem Abschluss. Erste Ergebnisse können zur Konferenz vorgestellt werden.

Diskussion:

Die Daten sollen eine repräsentative Erfassung von Impfkzeptanz unter Hausärzten anhand eines validierten Instruments ermöglichen. Sie erlauben zudem abzuschätzen, wodurch die Impfbereitschaft beeinträchtigt wird. Daraus sollen zielgerichtete Empfehlungen entstehen, um impfende Ärzte zu unterstützen und damit letztendlich die Impfkzeptanz in der Bevölkerung zu fördern.

1. WHO, The Guide to Tailoring Immunization Programmes (TIP), Increasing coverage of infant and child vaccination in the WHO European Region. Geneva: WHO; 2013.[Accessed 12 Oct 2015].
2. Michie, S., M.M. van Stralen, and R. West, The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implementation Science* : IS, 2011. 6: p. 42-42.
3. Betsch, C., R. Böhm, and G.B. Chapman, Using behavioral insights to increase vaccination policy effectiveness. *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences*, 2015. 2(1): p. 61-73.

Update: Botulismus in Deutschland

N. Lippmann^{1,2}, S. Wendt^{1,2}, I. Eder^{1,2}, C. Lübbert^{1,3}, R. Wölfel⁴, P. Braun^{5,6}, A. C. Rodloff^{1,2}

¹Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ³Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Department für Innere Medizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ⁴Kompetenzbereich Bakterien und Toxine, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, Bundeswehr, München, Deutschland, ⁵Institut für Lebensmittelhygiene, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland, ⁶Zentrum für Veterinary Public Health, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

Beim Botulismus handelt es sich um eine seltene Erkrankung (<0,01/100.000) mit sehr variablem, zeitkritischen (Notfall!) und potentiell tödlichen Verlauf. Häufig wird die Erkrankung erst zu spät bzw. gar nicht erkannt. Hinweisende Symptome (Doppelbilder, Dysarthrie, Dysphonie, Dysphagie, Dyspnoe, Flimmersehen, Akkomodationsstörungen, Xerostomie, Ptosis, Hypoventilation) kommen im medizinischen Alltag häufig vor und sollten daher im Rahmen differentialdiagnostischer Erwägungen u. U. auch an diese Krankheit denken lassen. Gerade am Anfang gibt es viele Überschneidungen mit geläufigen Krankheitsentitäten wie Myasthenia gravis, Guillain-Barré-, Miller-Fisher-, Lambert-Eaton-Syndrom, Diphtherie, bulbäre Poliomyelitis, Neuroborreliose usw.

Das Bakterium *C. botulinum* ist ein Gram-positiver, stäbchenförmiger, sporenbildender Mikroorganismus aus der Gruppe der Anaerobier. Unter bestimmten Bedingungen sind *C. botulinum* sowie auch andere Clostridien in der Lage Botulinum-Neurotoxine (BoNTs) zu bilden. BoNTs gehören zu den potentesten bekannten Toxinen überhaupt und unterliegen dem Kriegswaffenkontrollgesetz (Bioterrorismus!). Als Zink-Endopeptidasen erzeugen sie im synaptischen Spalt einen Acetylcholinmangel. Die Reizüberleitung an der motorischen Endplatte wird gestört. Eine schlaffe Lähmung ist die Folge. Zwar sind die systemischen Wirkungen bei unterschiedlichen BoNT-Intoxikationswegen identisch; dennoch unterteilt man Botulismus in verschiedene Formen – hinsichtlich der ursprünglichen Toxin-Aufnahme (oral, inhalativ, iatrogen, intestinal, per continuitatem), da sich daraus unterschiedliche Therapieansätze ableiten lassen. Entscheidend ist das rechtzeitige Erkennen und die frühzeitige Antitoxingabe sowie Intensivtherapie.

Unser Poster bündelt das aktuelle Wissen zur Thematik für Deutschland. Es trägt die wichtigsten Fakten zu Klinik, Labordiagnostik, Epidemiologie, Therapie (inkl. S1-Leitlinie), Lebensmittelhygiene, Prävention und Forschung (Impfung) aus Sicht des ehemaligen Anaerobier-Konsiliarlabores zusammen. Mithilfe des Smartphones können Leser einen QR-Code direkt am Poster einscannen und sich unsere Diagnostik mittels Tierversuch („Mäuse-Bio-Assay“) im Internet ansehen.

P-059

Impfquoten und Motivation zur Inanspruchnahme der Influenza-Impfung bei Klinikpersonal – 1. Welle der OKaPII-Studie

R. Wenchel, J. Neufeind, B. Bödeker, O. Wichmann

Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Fragestellung:

Die jährliche Impfung gegen saisonale Influenza wird von der Ständigen Impfkommision für Gesundheitspersonal empfohlen, da dieses einerseits einer höheren Gefährdung unterliegt und andererseits eine Infektionsquelle für von ihm betreute Risikopersonen darstellen kann. Ziel der jährlichen OKaPII-Studie (Onlinebefragung von Krankenhaus-Personal zur Influenza-Impfung) ist, aktuelle Impfquoten und Daten zur Motivation für bzw. gegen die Inanspruchnahme der Influenza-Impfung bei Klinikpersonal zu erheben und langfristig die Entwicklung der Impfquoten zu beobachten.

Methoden:

Zwischen August und September 2017 führten wir deutschlandweit die erste Welle der Online-Befragung durch. Die Teilnahme war über einen Link möglich, der über den betriebsmedizinischen Dienst per E-Mail an alle Klinikmitarbeiter versandt wurde. Neben soziodemografischen und berufsspezifischen Informationen wurden der Influenza-Impfstatus sowie Gründe für bzw. gegen die Inanspruchnahme der Impfung erhoben.

Ergebnisse:

Insgesamt nahmen 5819 Krankenhausmitarbeiter aus 54 Kliniken an der Befragung teil. 31,4 % der Teilnehmenden gehörten zum Pflegepersonal, 18,5 % zum Ärztlichen Dienst und 21,6 % zum Verwaltungsdienst oder Hauswirtschaft. Die restlichen Teilnehmer verteilten sich auf therapeutische Berufe, medizinisch-technisches Personal, Laborpersonal, Studenten sowie 11,9 %, die sich keiner der genannten Gruppen zuordneten. Die Impfquote von insgesamt 40 % war bei Ärzten (61,4 %) höher als beim Pflegepersonal (32,5 %). Bei den Gründen für eine Influenza-Impfung lag der Schutz der eigenen Gesundheit mit 93,1 % an erster Stelle, gefolgt vom Schutz des persönlichen Umfelds (70,6 %), während der Schutz der Patientengesundheit mit 53,5 % erst an dritter Stelle stand. Bei den Gründen gegen die Inanspruchnahme einer Impfung stach besonders der Grund „Wenn ich Risiken und Nutzen abwäge, schneidet die Impfung schlecht ab“ hervor (31,5 %), aber auch Sorgen vor Nebenwirkungen (22,2 %), dass die Impfung eine Influenza auslösen könnte (20,2 %) sowie organisatorische Gründe (15,1 %) spielten eine Rolle.

Schlussfolgerung:

Da die Impfquote der Studienteilnehmer mit 40 % niedrig ist, sollten weitere Bemühungen unternommen werden, medizinisches Personal auf die Notwendigkeit einer Influenza-Impfung aufmerksam zu machen. Informationskampagnen sollten den Nutzen der Impfung und Faktenvermittlung im Fokus haben und die Gründe gegen eine Inanspruchnahme der Influenza-Impfung berücksichtigen.

Pneumokokken-Konjugatimpfung – Vergleich der Impfraten und Impfzeitpunkte bei reifgeborenen Säuglingen vor und nach Umstellung auf das 2+1 Schema (Zwischenanalyse nach 9 Lebensmonaten)

M. Laurenz¹, C. von Eiff¹, K. Borchert², S. Braun², J. S. Haas², J. Schiffner-Rohe³, J. Multmeier³

¹Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland, ²Xcenda GmbH, Hannover, Deutschland, ³Pfizer Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die ständige Impfkommission (STIKO) empfahl von Juli 2006 bis August 2015 für alle Kinder bis zu 24 Lebensmonaten (LM) eine Pneumokokken-Konjugatimpfung im 3+1 Schema. Im August 2015 wurde das Impfschema für alle Reifgeborenen um eine Dosis reduziert. Die Rationale war, dass trotz einer möglicherweise geringeren Effektivität des 2+1 Schemas den Kindern eine Impfung weniger (assoziiert mit Kosteneinsparungen und einer eventuell besseren Impfkzeptanz) verabreicht werden muss.

Fragestellung: Ziel der Studie ist es, Impfraten reifgeborener Kinder der Geburtskohorten 2013 (3+1 Schema) und 2016 (2+1 Schema) zu ermitteln, die Einhaltung der empfohlenen Impf-Zeitfenster zu prüfen und zu vergleichen. Dargestellt sind die Ergebnisse der Zwischenanalyse der jeweils 1. Quartale der Geburtskohorten 2013 und 2016 mit einer Nachbeobachtung von jeweils 9 LM.

Methoden: Retrospektive Datenbankanalyse von Abrechnungsdaten einer für Deutschland bezüglich Alter und Geschlecht repräsentativen Stichprobe mit mehr als 4 Millionen gesetzlich Krankenversicherten. Studienpopulation waren alle Kinder der Stichprobe, die entweder zwischen 1.1.2013-31.3.2013 oder zwischen 1.1.2016-31.3.2016 reifgeboren und im Beobachtungszeitraum (indiv. 9 LM) durchgängig versichert waren. Kinder mit mind. einer Pneumokokken-Impfung (Impfziffer 89118 oder 89120) galten als geimpft. Studienendpunkte waren die Impfrate (Anteil der pro Dosis geimpften Kinder) sowie die Einhaltung der empfohlenen Impfzeiträume.

Ergebnisse: 88,6% (88,8%, in Klammern jeweils die Daten 2013) der Kinder erhielten bis zum Alter von 9 LM mind. eine Pneumokokken-Impfung, 11,4% (11,2%) erhielten keine. 5,0% (74,1%) der Kinder wurden drei Impfungen gegeben, 76,6% (10,3%) zwei Impfungen und 7,0% (4,2%) eine Impfung. Von den Geimpften erhielten 51,3% (42,9%) die 1. Dosis gemäß STIKO im Alter von 2 LM. Die 2. (bzw. 2. und 3. in 2013) Dosis im empfohlenen Alter von 4 (bzw. 3 und 4) LM wurde 34,2% (38,5% bzw. 29,8%) der Kinder zeitgerecht verabreicht.

Schlussfolgerungen: Die STIKO Empfehlung zum 2+1 Schema bezüglich der Pneumokokken-Impfung wurde bei reifgeborenen Kindern umgesetzt. Der Anteil der ungeimpften Kinder blieb jedoch konstant. Auch der Anteil der zeitgerecht geimpften Kinder zeigte keinen substantiellen Unterschied. Bisher gibt es keinen Hinweis, dass die Reduktion des Impfschemas zu einer besseren Impfkzeptanz geführt hat. Weitere Analysen, v.a. zum Booster im 2. Lebensjahr, erfolgen nach Datenverfügbarkeit.

Parapneumonic pleural effusion/empyema due to *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumococcal vaccination

D. Goettler¹, A. Streng¹, C. Schoen², M. van der Linden³, M. Rose⁴, J. Liese¹

¹Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, ²Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, ³Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Nationales Referenzzentrum für Streptokokken, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ⁴Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Leipzig, Deutschland

Background

Although several studies showed that pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) reduced the incidence of pediatric community-acquired pneumonia, increasing rates of parapneumonic pleural effusion/empyema (PPE/PE) were observed in some populations. Germany introduced routine vaccination in 2006; PCV-13 has been available since 2013. We investigated the occurrence of PPE/PE due to *Streptococcus pneumoniae* (SP) in children immunized with pneumococcal vaccines.

Methods

From Oct 2010 to Jul 2017, children < 18 years of age hospitalized with PPE/PE necessitating pleural drainage or persisting for >7days in all pediatric hospitals were reported through the German surveillance unit for rare pediatric diseases (ESPED). Clinical characteristics of children with PPE/PE due to SP detected from blood (culture) or pleural fluid (culture/PCR), with documented vaccination status and available pneumococcal serotype were analyzed. Children vaccinated with at least two doses of PCV in their first year of life followed by a booster dose were considered fully immunized.

Results

Of 1,448 children with PPE/PE, 219 (15.1%) had confirmed SP-PPE/PE. For 167 (76.3%) of these children, the vaccination status was documented, and the serotype could be identified in 53 (31.4%) of them. Twenty-six (49.1%) had received at least one dose of pneumococcal vaccine potentially covering the detected serotype [1 (1x), 3 (19x), 9V (1x), 18C (1x), 19A (2x), 19F (1x) and 23F (1x)] and were classified breakthrough cases (BCs). Nineteen of these 26 (73.1%) children were fully immunized with PCV-7 (2), PCV-13 (16), or pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV)-23 (1). Twenty-three of 27 (85.2%) children with serotypes not covered by their PCV vaccination (non-BCs) were fully immunized with PCV-7 (20), PCV-10 (2) or PCV-13 (1). Serotypes detected in non-BCs were 1 (8x), 3 (8x), 1 and 3 (1x), 7F (3x), 8 (2x), 19A (3x), 22F (1x), and 35F (1x). Compared to non-BCs, children classified BCs were younger (median 37.5 mo., IQR 21-54 vs. 56 mo., IQR 45-72; $p<0.01$), the interval between their last vaccination and hospitalization was shorter (21 mo., IQR 6-38 vs. 35 mo., IQR 29-59; $p<0.01$) and they were longer hospitalized (median 24 days, IQR 18.5-29 vs. 19 days, IQR 14-24; $p=0.049$).

Conclusion

Breakthrough cases in children with SP-PPE/PE were mainly due to serotype 3 (included in PCV-13 and PPSV-23) and were associated with younger age and prolonged hospital stay.

Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany

M. van der Linden¹, R. von Kries², G. Falkenhorst³, A. Siedler³, T. Rieck³, R. Weinberger²

¹Nationales Referenzzentrum für Streptokokken, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ²Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland, ³Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland

Objective: The objective of this study was the identification a potential nadir of the impact of pneumococcal conjugate vaccination (PCV) in infancy on invasive pneumococcal diseases (IPD) in children under 16 in Germany.

Methods: We used active surveillance of IPD based on two independent data sources with capture-recapture correction for underreporting. Annual incidence rates by age group, serotypes, site of infection, and relative incidence reduction compared to pre-vaccination period (1997 to 2001) at nadir and for the most recent season are reported. We calculated vaccine coverage at the age of 24 months using health insurance claims data.

Results: 96-97% of children had received at least two doses of PCV since 2009. The maximum impact on overall IPD incidence was achieved in 2012/13 (-48% [95% CI: -55%; -39%]) with a rebound to -26% [95% CI: -36%; -16%] in 2015/16. Non-PCV13 serotypes accounted for 84.1% of the IPD cases in 2015/16. The most frequent non-PCV serotypes in IPD in 2014/15 and 2015/16 were 10A, 24F, 15C, 12F, 38, 22F, 23B, and 15B. The impact at nadir was highest in children 0-1 years of age both in meningitis and non-meningitis cases, whereas the impact for other age groups was higher for meningitis cases. The rebound mainly pertained to non-meningitis cases.

Conclusion: The maximum impact of pneumococcal conjugate vaccination has been attained and signs of a rebound are apparent. Sustained surveillance for IPD in children is warranted to assess whether these trends will continue. There may be a need for vaccines using antigens common to all serotypes. These data have recently been published. Presently, we work on the 2016/17 data: will the rebound persist? The latest data will be presented at the meeting.

Molekularepidemiologische Analyse der Ausbreitung von VRE *E. faecium* am Universitätsklinikum Regensburg von 2004 - 2010

T. Holzmann¹, V. Bayerl¹, J. Peteranderl¹, V. Meier¹, C. Seisenberger¹, F. Hitzentbichler², B. Salzberger², W. Schneider-Brachert¹

¹Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland, ²Stabstelle Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Wir haben in einer retrospektiven MLST-basierten molekularepidemiologischen Studie sämtliche von 2004 bis 2010 in der Stammsammlung asservierten VRE *E. faecium* Isolate typisiert, um die Dynamik hinter diesem hyperendemischen Geschehen zu analysieren. Insgesamt konnten von 248 VRE *E. faecium* Isolaten 243 MSLT typisiert werden. Die Analyse der genetischen Vancomycinresistenz ergab 9 vanA und 243 vanB Nachweise.

Die MLST-Analyse zeigte, dass zwei Sequenztypen über den ganzen Zeitraum dominierten: ST 192 (n=101) und ST 17 (n=71), während die übrigen Sequenztypen vergleichsweise selten vorkamen: ST 78 (n=8), ST 117 (n=14), ST 186 (n=8), ST 202 (n=6), ST 203 (n=16), ST 208 (n=10), ST 233 (n=3) und ST 780 (n=6). Der sprunghafte Anstieg 2007 und 2008 ist fast ausschließlich durch die beiden häufigsten ST 192 und ST 17 verursacht worden, was indirekt darauf schließen lässt, dass eine Ausbreitung dieser Klone über das ganze Klinikum stattgefunden hat, obwohl eine VRE-Einzelzimmerunterbringung mit Kontaktpräventionsmaßnahmen den Hygienestandard darstellt. Die Zuordnung der ST zu den klinischen Materialien zeigt ebenfalls die Dominanz der beiden ST 192 und ST 17. Die meisten VRE-Nachweise wurden in Screeningmaterialien (Rektal- und Perianalabstrich) geführt (n= 119), gefolgt von Wundabstrichen (n=50), Punktaten (n=24), Blutkulturen (n=13), BAL/Sputum/Trachealsekret (n=13), Drainagen/Sekreten (n=13), sonstigen Abstrichen (n=9), Katheterspitzen (n=3) und Biopsien (n=1).

Bei der Zuordnung zu den Stationsarten Normal- versus Intensivstation zeigte sich, dass der ST 192 in beiden Bereich dominiert und der ST 17 häufiger auf Normalstation als auf ITS nachgewiesen wurde. Im Hinblick auf VRE-Verteilung in den klinischen Disziplinen dominiert die Innere Medizin, gefolgt von der Hämatologie/Onkologie und Chirurgie, auch hier dominieren jeweils der ST 192 und ST 17 alle drei Bereiche.

Die MLST-Analyse der VRE *E. faecium* Isolate am Universitätsklinikum Regensburg ergab, dass zwei ST eindeutig dominieren: der ST 192 und ST 17. Der massive Anstieg dieser beiden ST im Jahr 2007 und 2008 legt die Vermutung nahe, dass es sich um ein kontinuierliches Ausbruchsgeschehen gehandelt haben könnte. Warum allerdings die VRE-Fallzahlen danach wieder deutlich abgefallen sind, um 2011 wieder drastisch anzusteigen ist zurzeit unklar. Die MLST-Analyse der Folgejahre ist in Arbeit.

P-064

Handschuhleckage im OP – prospektive Untersuchung der Leckageraten in einer Allgemein- und Viszeralchirurgischen Klinik unter Berücksichtigung des Tragens von doppelten Handschuhpaaren

F. Smok¹, G. Görisch¹, L. Thomas¹, S. Paul², N. Hayner³, A. Weimann⁴, T. Grünewald²

¹Abteilung Krankenhaushygiene und Sicherheitsmanagement, Leipzig, Deutschland, ²Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ³Klinik für Urologie und Andrologie, Leipzig, Deutschland, ⁴Klinik für Allgemein-, Viszeral- und onkologische Chirurgie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland

Hintergrund

Undichtigkeiten und Leckagen bei Handschuhen stellen für Patienten und Behandler ein Risiko dar. Insbesondere im operativen Setting ist eine hohe Sicherheit und Reliabilität der verwandten Barrieremaßnahmen mandatorisch. Neben frequenten Handschuhwechsellern wird auch das Tragen doppelter Handschuhe empfohlen.

Nachdem sich in einer vorangegangenen Stichprobe von 84 OP-Handschuhen eine hohe Leckagerate von 20% (16/84) fand, wurde in einer prospektiven Untersuchung die Leckagerate an zwei Operationstagen einer Allgemein- und Viszeralchirurgischen Klinik analysiert.

Material und Methoden

Es wurden an zwei Tagen alle Operationen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und onkologischen Chirurgie begleitet. Alle sterilen OP-Handschuhe (n=154) erfasst, solche mit einem primären Defekt oder Einriss nach Ankleiden (8/154) wurden verworfen. Die verbleibenden, benutzten Handschuhe (n=146) wurden einzeln verschlossen gesammelt und analog zum Wassertest nach ISO 2859 und DIN EN 420 mit 0,5-1 l Wasser und danach mit 0,5-1 l Patentblau (1:10 V/V%) bis zur max. Füllhöhe auf ihre Dichtigkeit getestet. Tragedauer, Tragen von doppelten Handschuhen, Tätigkeitsprofil, Händigkeit des Benutzers sowie Lokalisation der etwaigen Leckagen wurden erfasst.

Ergebnisse

Insgesamt waren 18 Leckagen an 15 Handschuhen (Leckagerate 10,3%) detektierbar. Operateur und Chirurg. Assistenz waren bei 15/18 Leckagen betroffen, Mehrfachleckagen kamen nur bei den Operateuren vor (n=3). Am häufigsten fanden sich Leckagen palmar, am Indexfinger (jeweils n=5) sowie am Zeigefinger (n=4). Die Prüfung mit Farbstoff detektierte alle Lecks (14/14) bei 13/13 undichten Handschuhen, während bei der Prüfung nur mit Wasser 4/18 Leckagen bei 15/15 Handschuhen nicht erfasst wurden. Tragen von Co-Polymerhandschuhen war mit einem signifikant höheren Risiko (OR 11,5; 95%CI: 2,5-62,6; p=0,004) für eine Leckage als das Tragen anderer Handschuhtypen assoziiert. Bei Trägern mit doppeltem Handschuhbesatz waren Leckageraten für die inneren und äußeren Handschuhe gleich (p>0,50), die Tragedauer war im Trend (median 53 vs. 85 min., p=0,051) mit dem Auftreten einer Leckage positiv assoziiert.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung konnte die hohe Leckagerate der vorangegangenen Untersuchung nicht verifiziert werden. Leckagen treten vor allem in Bereichen mit hoher mechan. Belastung (Scherkräfte, Reibungswiderstände) auf. Der hohe Anteil an Leckagen bei den Co-Polymer-Handschuhen bedarf weiterer prospektiver Analysen.

STI- Präventionsstrategien im Walk In Ruhr (WIR)

A. Potthoff¹, A. Kayser², J. Wach³, N. H. Brockmeyer¹, A. Skaletz-Rorowski¹

¹Walk In Ruhr Zentrum für sexuelle Gesundheit und Medizin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, ²Walk In Ruhr, AIDS-Hilfe Bochum, Bochum, Deutschland, ³Walk In Ruhr, Gesundheitsamt, Bochum, Deutschland

Hintergrund:

Aufklärung, Beratung und Stärkung des Selbst- und Gesundheitsbewußtseins sind die Basis der Prävention von sexuell übertragbaren Infektionen (STI). Neue Präventionsangebote, die den Schutz vor HIV und STI kombinieren, werden dringend gebraucht und sind Teil der Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen STI. Das WIR vereint unter einem Dach die Interdisziplinäre Immunologische Ambulanz Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin der Dermatologischen Klinik der Ruhr Universität Bochum, die Aidshilfe Bochum e.V., das Gesundheitsamt Bochum, Madonna e.V., Rosa Strippe e.V. und pro familia, eine psychotherapeutische sowie eine gynäkologische und proktologische Sprechstunde, in enger Kooperation mit Ärzte_innen in Niederlassung und weiteren Partnern. Ein Ziel der Vernetzung ist die Schaffung von niederschwelligen Test- und Therapieangeboten.

Präventionsstrategien:

1. Ein Online-STI-Risikotest wird im WIR (mittels Tablet) und auf der Homepage angeboten (www.wir-ruhr.de).
2. Mit der Online-Partnerbenachrichtigung, die auf der WIR-Homepage angeboten wird (<http://www.wir-ruhr.de/partner-notification>), können Sexualpartner*innen anonym und kostenlos per SMS oder E-Mail informiert werden, dass sie einem erhöhten STI-Infektionsrisiko ausgesetzt waren und sich testen lassen sollten.
3. Seit 2017 ist es in Kooperation mit TAD-Pharma in Bochum möglich die HIV Präexpositionprophylaxe (PrEP) zu einem Selbstkostenpreis von 52€ pro Monat zur Verfügung zu stellen. Im WIR wird die PrEP verordnet, nachdem im Rahmen einer PrEP-Sprechstunde eine individuelle psychosoziale Beratung stattgefunden hat und die medizinischen Voraussetzungen geprüft wurden. Alle PrEP Nutzer werden vor Beginn der Behandlung, nach 1 Monat und dann alle 3 Monate während der Dauer der PrEP Nutzung mittels Fragebogen befragt. Die im Rahmen der medizinischen Untersuchung erhobenen klinischen Daten (HIV-Tests, STI, Laborwerte inklusive Kreatinin und GFR sowie Nebenwirkungen) werden erfasst.
4. Als nächsten Schritt werden wir demnächst zusammen mit dem Labor Krone ein STI-Selbstabnahme-Testkit (HIV, Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydia trachomatis, Mykoplasma genitalium) für zu Hause anbieten. Mit unseren Präventionsstrategien im WIR bieten wir ein Konzept an, das Menschen die Möglichkeit gibt, auch anonym, sich und andere, möglichst früh, vor STI zu schützen.

VIRUSHEPATITIS / GASTROINTESTINALE INFEKTIONEN

eP-066

Fälle transfusionsassoziiierter Hepatitis-E-Virusinfektionen an einem Zentrum der Maximalversorgung

D. Westhölter¹, J. Hartl¹, J. Hiller², S. Peine², U. Denzer², S. Polywka³, F. Ayuk⁴, M. Rybczynski⁵, A. W. Lohse^{1,6}, M. Lütgehetmann^{3,6}, S. Pischke^{1,6}

¹I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ³Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁴II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁵Universitäres Herzzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁶Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Hamburg, Deutschland

Hintergrund

Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektionen können bei immunsupprimierten Patienten chronifizieren und binnen Jahren zu einer Leberzirrhose führen. Die Häufigkeit und Relevanz transfusionsassoziiierter HEV-Infektionen für diese Patientengruppe ist unklar und bedarf weiterer Abklärung. Bisher wird in den deutschen Transfusionsrichtlinien kein generelles HEV-Screening von Blutprodukten empfohlen.

Methoden

Die klinische Dokumentation aller HEV-virämischen immunsupprimierten Patienten am Universitätsklinikum HH-Eppendorf im Zeitraum 2011-2017 wurde auf die mögliche Transfusion von Blutprodukten innerhalb von 6 Monaten vor Diagnosestellung untersucht. Transfundierte Blutprodukte wurden auf das Vorhandensein von HEV-RNA mittels in-house realtime PCR (LLoD 12 IU/ml) retrospektiv getestet.

Ergebnisse

Von den 37 immunsupprimierten HEV-virämischen Patienten entwickelten 11 (11/37, 30%) eine chronische HEV-Infektion. Bei 4 von 11 (36%) chronisch infizierten Patienten konnte ein HEV-RNA positives Blutprodukt als wahrscheinliche Infektionsquelle identifiziert werden. Interessanterweise waren zwei der über Blutprodukte infizierten Patienten mit chronischer Hepatitis E herztransplantiert und infizierten sich im Rahmen der Behandlung einer humoralen Abstoßung. Das verwendete Protokoll zur Behandlung der Abstoßung beinhaltete eine Kombination aus der Infusion von Rituximab, Plasmapherese und der Transfusion von mehr als 40 Plasmaprodukten. Die übrigen drei herztransplantierten Patienten, die in den letzten fünf Jahren gemäß des identischen Protokolls am UKE behandelt wurden, wiesen keine HEV-Virämie auf. Von den vier Patienten mit chronischer Hepatitis E erreichten zwei Patienten eine Heilung der Infektion nach Ribavirin-Behandlung. Ein Patient weist trotz Ribavirin-Therapie weiterhin eine HEV-Virämie auf, während ein Patient nicht zu den Kontrollterminen erschien.

Schlussfolgerung

Die Transfusion von Blutprodukten stellt ein relevantes Risiko für den Erwerb von HEV-Infektionen bei Immunsupprimierten dar. In unserer Fallserie waren Blutprodukte für 36% der chronischen HEV-Infektionen verantwortlich. Wir empfehlen ein HEV-Screening von Blutprodukten, die für Immunsupprimierte vorgesehen sind.

P-067

Positiver anti-HBs-Ak-Nachweis ohne anti-HBc-Ak – Beobachtungen bei ambulanten HIV-infizierten Patienten vor Einleitung einer ART an der Lighthouse Clinic, Lilongwe, Malawi

E. Heger¹, S. Phiri², M. Demir³, T. Heller², T. Chaweza², G. Fätkenheuer⁴, H.-M. Steffen³, R. Kaiser¹, F. Neuhann⁵

¹Institut für Virologie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, ²Lighthouse Clinic, Lilongwe, Malawi, ³Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, ⁴Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, ⁵Institut für Public Health, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Einleitung: Der isolierte Nachweis von anti-HBs-Ak gilt als typischer Beleg nach erfolgter HBV-Impfung. In der multinationalen Studie HPTN 052 zur Wirksamkeit von ART zum Schutz vor einer HIV-Transmission wurde bei 6% der teilnehmenden HIV-infizierten Patienten aus Malawi diese Konstellation beschrieben, obwohl ein systematisches HBV-Impfprogramm in Malawi bisher nicht existiert. Im Rahmen der prospektiven LighTen Kohorten Studie (ClinicalTrials.gov NCT02381275) haben wir gleichfalls serologische HBV-Marker bei HIV-infizierten Patienten an der Lighthouse Clinic, Lilongwe, Malawi, bestimmt.

Methoden: Die HBV Serologie (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) wurde mit Abbott Architect Assays bei 434 konsekutiv in die Kohorte aufgenommenen, ART naiven HIV-infizierten Patienten (247 Frauen; mittleres Alter 36,0±9,2a) analysiert. Positive HBs-Ag und anti-HBc-Ak waren definiert als "signal to cut-off ratio" ≥1, als positive anti-HBs-Ak wurden Werte ≥10 mIE/ml angesehen. Isoliert anti-HBs-Ak positive Studienteilnehmer wurden nach Möglichkeit telefonisch kontaktiert, um den Impfstatus zu verifizieren. Zur Validierung der Befunde wurden in einem zweiten Ansatz die auffälligen Proben mit dem ADVIA Centaur anti-HBc Assay (Siemens) erneut getestet.

Ergebnisse: 27/434 Patienten waren mit dem Abbott Assay isoliert anti-HBs-Ak positiv (6,2%), davon konnten 9 telefonisch erreicht und nur in einem Fall eine Impfung bestätigt werden. Bei der Re-Analyse der im Architect auffälligen Proben waren 10 der 27 Proben mit dem vom Hersteller vorgeschlagenen cut-off von 0,5 anti-HBc-Ak positiv, 9 weitere Proben zeigten Werte zwischen 0,07 und 0,5.

Schlussfolgerung: Isoliert anti-HBs-Ak positive Patienten in Sub-Sahara Afrika stellen möglicherweise eine heterogene Gruppe dar, für die der Ak-Nachweis kein eindeutiger Marker einer Impfung ist. Eine sorgfältige Adjustierung der Assays ist offensichtlich erforderlich, wenn ein anti-HBc-Ak Screening in nicht-kaukasischen Populationen genutzt wird, insbesondere im Fall einer Patientengruppe mit Immundefizienz.

Tabelle: Studienteilnehmer mit isoliert positivem anti-HBs-Ak oder anti-HBs-Ak und anti-HBc-Ak

	Isoliert Anti-HBs-Ak (n=27)	Anti-HBs-Ak und Anti-HBc-Ak (n=121)	p
Geschlecht, n (weiblich/männlich)	19/8	76/45	0,513
Altersmedian, Jahre (IQR)	34,0 (29,0-40,0)	35,0 (30,0-42,0)	0,938
Mediane CD4 Zellzahl, Zellen/µl (IQR)	263 (101-413) [n=24]	313 (189-431) [n=87]	0,857
HIV Viruslast, Kopien/ml (IQR)	35.290 (4.957-117.833) [n=25]	49.709 (8.956-246.748) [n=109]	0,657
ALT, U/ml (IQR)	17,0 (11,8-23,2) [n=22]	21,0 (14,0-30,3) [n=105]	0,109
AST, U/ml (IQR)	26,0 (20,0-35,0) [n=23]	29,2 (21,3-39,9) [n=104]	0,379

Gruppenvergleich mit dem Chi²-Test (Geschlecht) bzw. Mediantests; abweichende n in []

P-068

Nierenfunktion ambulanter HBV/HIV koinfizierter Patienten vor Einleitung einer ART an der Lighthouse Clinic, Lilongwe, Malawi.

M. Demir¹, S. Phiri², E. Heger³, T. Heller², R. Kaiser³, T. Chaweza², A. Schmitt⁴, G. Fätkenheuer⁵, H.-M. Steffen¹, F. Neuhann⁴

¹Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ²Lighthouse Clinic, Lilongwe, Malawi, Lilongwe, Malawi, ³Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ⁴Institut für Public Health, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁵Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Einleitung:

Verschiedene Faktoren können bei einer HBV/HIV Koinfektion zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Als Teil der laufenden prospektiven LighTen Kohorten Studie (ClinicalTrials.gov NCT02381275, Lighthouse, Lilongwe, Malawi) untersuchten wir die Nierenfunktion HIV/HBV koinfizierter Patienten vor Einleitung einer Tenofovir-basierten ART.

Methoden:

434 ambulante, konsekutiv in die Studie aufgenommene, ART naive HIV-infizierte Patienten (247 Frauen; mittleres Alter 36,0±9,2 Jahre) wurden analysiert. Die HBV Serologie wurde mit Abbott Architect assays untersucht. Mit der Kreatinin-basierten Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) wurde die glomeruläre Filtrationsrate geschätzt (eGFR). Die Niereninsuffizienz-Stadien wurden gemäß KDIGO definiert.

Ergebnisse:

34/434 Patienten waren HBsAg positiv (7,8%). Die Nierenfunktion konnte bei 405 Patienten ausgewertet werden und war normal in 9 von 30 HBsAg positiven Fälle (30%) mit einer signifikant niedrigeren eGFR ($p=0,021$) im Vergleich zu 227 der 375 HBsAg negativen Patienten (60,5%, $p<0,004$).

Schlussfolgerung:

Unsere Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass die HBV Koinfektion einen Risikofaktor für eine Niereninsuffizienz bei HIV-infizierten Patienten darstellt. Da eine generelle Überprüfung der Nierenfunktion bei Patienten unter ART in Ländern mit begrenzten Ressourcen wie Malawi nicht möglich ist, sollte diese zumindest bei koinfizierten Patienten unter einer Tenofovir-basierten ART routinemäßig kontrolliert werden.

	HBsAg positiv	HBsAg negativ	p-Wert
Geschlecht, n (weiblich/männlich)	17/17	230/170	0,471
Alter, Jahre	38,0 (30,0-44,3)	35,0 (29,0-41,0)	0,708
BMI, kg/m²	22,6 (20,4-25,9)	23,0 (20,8-26,3)	0,858
CD4 Zellzahl, Zellen/μl	187 (82-411) [n=29]	291 (135-411) [n=304]	0,710
HIV Viruslast, Kopien/ml	67.040 (17.100-130.946) [n=32]	77.245 (17.128-270.843) [n=365]	0,865
Hämoglobin, g/dl	12,7 (11,7-13,7) [n=32]	12,3 (10,8-13,6) [n=390]	0,162
Systolischer Blutdruck, mmHg	114 (100-124)	117 (105-128) [n=391]	0,249
Diastolischer Blutdruck, mmHg	70 (64-78)	73 (65-81) [n=391]	0,903
eGFR, ml/min/1,73m²	83,5 (67,8-99,3) [n=30]	97,0 (79,0-113,0) [n=375]	0,021

HBsAg positive und HBsAg negative Studienteilnehmer: Angegeben sind jeweils Median und IQR für kontinuierliche Variablen, die Gruppen wurden verglichen mit dem Chi²-Test (Geschlecht) bzw. Mediantests; abweichende n in []

P-069

Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy among HIV positive and HIV negative individuals in Central Ethiopia and effects on CD4 cell count and haemoglobin levels

M. G. Mesfun^{1,2}, T. Feldt^{1,3}, A. Fuchs^{1,3}, T. Nordmann¹, A. Schönfeld^{1,3}, M. Bosselmann^{1,3}, S. Heyszl¹, E. Kuffour³, D. Häussinger^{1,3}

¹Hirsch Institute of Tropical Medicine, Heinrich Heine Universität, Asella, Äthiopien, ²College of Health Sciences, Arsi University, Asella, Äthiopien, ³Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Introduction

H. pylori and related pathologies are common in Ethiopia and many other regions of sub-Saharan Africa. Besides gastrointestinal pathologies, H. pylori infection has been associated with anemia and immune modulation. The aim of this study was to evaluate the prevalence of H. pylori infection and the efficacy of eradication therapy, as well as the effect of H. pylori eradication on hemoglobin (Hgb) levels and CD4 cell count among HIV positive and negative patients in the Asella Teaching Hospital in Central Ethiopia.

Methods and Materials

In this prospective interventional study, 306 HIV positive and 201 HIV negative participants were screened for H. pylori infection using a stool antigen rapid test kit (GA Generic Assays GmbH, Germany). Results were confirmed using a stool antigen ELISA (Serazym Helicobacter pylori 2nd gen ELISA™). Seventy H. pylori positive participants each from the HIV positive and negative group were randomized to receive H. pylori eradication therapy (metronidazole 500mg bid, clarithromycin 500mg bid and pantoprazole 40mg bid for 14 days) or to control group. Clinical examination, blood count and CD4 cell count were done at baseline and follow-up after three and six months.

Results

The prevalence of H. pylori among HIV positive and HIV negative participants was 78.7% and 75.1%, according to the rapid test results. Twenty-seven HIV positive and 25 HIV negative participants received treatment after randomization and were eligible for analysis. Eradication was successful in 33.3% (n=9) HIV positive and 68.0% (n=17) HIV-negative participants (p=0.025). We found no significant difference in CD4 cell count (only HIV positive patients, n=9, 663 ± 331.1 cells/μl vs. 628 ± 274.7 cells/μl, p=0.66) 6 months after H. pylori eradication, but a statistically significant increase in Hgb levels (HIV positive and negative individuals, n=26, 14.4 ± 2.0 g/dl vs. 14.9 ± 1.9 g/dl, p=0.017). No differences in Hgb levels (14.5 ± 1.2 g/dl vs. 14.6 ± 1.7 g/dl, p=0.49) and CD4 cell count (688 ± 166.6 cells/μl vs. 727 ± 237.3 cells/μl, p=0.30) were observed in the control group.

Conclusion

We found a high H. pylori prevalence and low efficacy of triple eradication therapy especially among HIV co-infected patients. Successful H. pylori eradication was associated with a significant increase in Hgb levels, but not with changes in CD4 cell count in the small group of HIV positive patients which have been successfully eradicated from H. pylori.

Kosten-effektive Hepatitis E Genomsequenzierung und Quasispezies Bestimmung mittels Capture-Probe Targeting und Next Generation Sequencing (NGS)

S. Gundlach^{1, 2, 3}, A. Leß^{1, 3}, J. Huang¹, D. Indenbirken⁴, C. Dahlke^{2, 3}, S. Pischke^{3, 5}, M. Lütthgehetmann^{1, 3}, M. M. Addo^{2, 3}, N. Fischer^{1, 3}

¹Institut für Med. Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Deutschland, ⁴Heinrich-Pette Institut, Leibniz Institut für Experimentelle Virologie, Hamburg, Deutschland, ⁵I. Medizinische Klinik und Poliklinik, MVZ für Lebertransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Die Bestimmung von Gesamtgenomsequenzen und Therapie-resistenten Virusvarianten ist insbesondere für RNA Viren mit hoher Genomdiversität als Bestandteil von Routinediagnostik eine Herausforderung. Gesamtgenomsequenzierung und Bestimmung von Virusvarianten mittels Next Generation Sequencing (NGS) nach vorheriger Capture Probe Anreicherung ist eine vielversprechende Methode, die kürzlich für Hepatitis C Genome (Diversitäten bis zu 20%) angewandt werden konnte [1]. Obgleich hoch sensitiv, ist hier die Verwendung von >1000 Sonden in einem Hybridisierungsansatz technisch und finanziell herausfordernd. Wie HCV zeigt HEV aufgrund fehlender RdRp Proof-Reading-Funktion eine hohe Variabilität auf. Diese steht mit vermehrter Pathogenität, Virulenz und Therapieresistenz in Verbindung [2]. Einzelne HEV-Mutationen wurden bereits in Zusammenhang mit Krankheitsverläufen, wie Leberversagen oder dem Nichtansprechen auf Ribavirin in Zusammenhang gebracht – diese Analysen beruhen hauptsächlich auf Konsensussequenzen, die verschiedene Quasispezies innerhalb eines Patienten nicht berücksichtigen [3]. In der von uns etablierten Methode wurde die geringstmögliche Anzahl von 120mern zum Capture Probe Targeting, Metagenomanalyse und Quasispezies Bestimmung eingesetzt. Mit 243 biotinylierten RNA Sonden, die durch einen bioinformatischen Ansatz zum Nachweis aller Genotyp 1 und 3 Hepatitis E Viren ausgewählt wurden, können HEV Virusgenome mit einem Faktor 10^4 angereichert werden [4]. Mit anschließender *Illumina paired-end* Sequenzierung konnten wir neben Gesamtgenomsequenzen aus Patienten, die eine Viruslast von $>10^3$ Kopien/ml aufweisen, auch Quasispezies bei Proben mit einer Viruslast $>10^4$ Kopien/ml erfolgreich bestimmen. Durch die Reduktion der verwendeten Sonden liegen die Kosten der Methode zwischen 300–400 €/Probe abhängig von der Sequenziertiefe zur Variantenbestimmung. Die Methode ermöglicht Verlaufspalten verschiedener Kohorten auf Unterschiede in Quasispeziespopulationen, Evolution und Kinetik zu untersuchen.

[1] Bonsall D. *et al.* (2015): ve-SEQ: Robust, unbiased enrichment for streamlined detection and whole-genome sequencing of HCV and other highly diverse pathogens. F1000Research 2015

[2] Luring A.S., Andino R. (2010): Quasispecies Theory and the Behavior of RNA Viruses. PLoS Pathog 6

[3] Ikram A. *et al.* (2017): Genotype-specific acquisition, evolution and adaptation of characteristic mutations in hepatitis E virus, Virulence

[4] Less, A. *et al.*, manuscript in preparation

P-071

Success and challenges: outreach HCV treatment in North Central London

S. Candfield¹, S. Morrow¹, K. O'Brien², B. Hamilton², J. Surrey³, E. Collins⁴, D. Reid¹, L. Waters¹, I. Ghosh¹

¹Mortimer Market Centre / CNWL NHS, GUM/HIV/Hepatitis, London, Vereinigtes Königreich, ²Camden and Islington NHS FT, London, Vereinigtes Königreich, ³University College Hospital, London, Vereinigtes Königreich, ⁴Camden Health Improvement Practice, London, Vereinigtes Königreich

Background: HCV rates are high among homeless people & people with drug dependency. These marginalised groups do not easily navigate healthcare & outreach strategies are being prioritised to link this group into HCV care as Britain works towards HCV elimination. Our Hepatitis service has set up outreach clinics in a homelessness primary care centre (with drug and alcohol (D+A) services onsite), and a D+A unit in North Central London. Some patients are referred by the Find&Treat service which diagnoses HCV in homeless people, using peer support to augment linkage to care. There is little reported data on outreach HCV services in England.

Methods: A service evaluation notes review was conducted on all HCV patients who had accessed homeless and drug and alcohol services referred to our Operational Delivery Network (ODN) from 1/1/16-1/1/18 for treatment approval.

Results: There was no missing data. 71 people were referred to the ODN. Baseline demographics are shown:

TAB01

Median age (range)	47	(26-63)
Male	52	73.0%
Current alcohol over recommended limits	35	49.3%
Heavy drinking (35U women; 50U men)	29	40.8%
Mental health history	66	93.0%
Homeless/hostel	51	71.8%
On opiate substitution therapy	53	74.6%
HIV positive	5	7.0%
Cirrhotic	20	28%

Baseline demographics

Median time from ODN discussion to approval was 2.5 days & median time from approval to treatment was 35 days (longest wait 294; IQR 20-91 days). Of the 71 patients referred 48 (67%) have so far started treatment and 5 patients in the whole cohort are known to have stopped treatment early. 24 have reached the 12 weeks post anticipated treatment cessation timepoint.

17/24 (71%) had Sustained Virological Suppression (SVR12), and cure appears likely in another 4, who cleared HCV 4 weeks post-treatment (overall 88% cure). One patient stopped treatment early and 2 others have so far not presented for monitoring, though they are both believed to have taken all their treatment. No patients have failed treatment other than by early cessation.

Conclusion:

Outreach HCV treatment can be successfully delivered to people from dependency and homelessness backgrounds. Monitoring can be challenging; simplifying monitoring requirements may aid provision of effective HCV care to this group.

eP-072

Patients who discontinue direct-acting antiviral (DAA) treatment in an outreach setting – a case by case analysis

S. Morrow¹, S. Candfield¹, B. Hamilton², K. O'Brien², J. Surrey³, E. Collins⁴, D. Reid¹, L. Waters¹, I. Ghosh¹

¹Mortimer Market Centre / CNWL NHS, GUM/HIV/Hepatitis, London, Vereinigtes Königreich, ²Camden and Islington NHS FT, London, Vereinigtes Königreich, ³University College Hospital, London, Vereinigtes Königreich, ⁴Camden Health Improvement Practice, London, Vereinigtes Königreich

Background

The burden of hepatitis C (HCV) infection is particularly high amongst the patients who struggle to engage with services, due to issues such as homelessness, psychiatric illness, drug and alcohol dependency. Our community-based outreach services aim to overcome such barriers. These operate alongside drug, alcohol and homeless GP services, BBV nurses, hostel and recovery workers, peer support networks and a mobile clinic ('Find & Treat' - rapid diagnostics and fibroscan). All outreach patients who completed treatment achieved sustained virological response (SVR) but a few discontinued, risking this. Here we analyse the causative factors, compared to the rest of the cohort, and consider how this should influence future patient management.

Methods

Data extracted from HCV Operational Delivery Network (ODN) referral database, identified number of outreach patients terminating treatment before scheduled completion (1.1.16-1.1.18). This was compared to the non-outreach cohort (t test). Root-cause analysis of the contributory factors was carried out for each patient, and their demographic and social characteristics compared to the rest of the outreach group.

Results

5/71 (7%) outreach patients (A, B, C, D and E) stopped treatment, compared to just 3/185 (1.6%, p=0.03) in the non-outreach cohort. This is particularly important, given that 3/5 (60%) were cirrhotic, compared with 17/66 (25%) in the rest of the cohort.

All 5 were male with known mental health issues and housing issues. 3/5 were taking oral substitution therapy for drug addiction. 4/5 (80%) described current, heavy alcohol consumption, compared to 25/66 patients in the rest of the cohort (38%). Days from DAA referral to approval was high for A (47) and D (60) (median for cohort=2.5). Specific factors were identified; A was previously a prisoner in Australia, stopping treatment to return. He had a poor relationship with his GP. B lost motivation after emergency surgery. C had severe non-adherence, despite weekly BBV nurse visits and medication prompts from the hostel key-worker. D and E described severe side effects.

Conclusion

Multiple, inter-related factors contributed to each patient stopping treatment, demonstrating the need for particularly high levels of community support in such patients. Side effects should be addressed if possible. Prompt treatment is important for patients whose lifestyles may be unpredictable and psycho-social circumstances precarious; the opportunity may be short-lived.

Hepatitis E: eine unterschätzte zoonotische Virusinfektion in Deutschland

M. Maier, C. Pietsch, U. G. Liebert

Institut für Virologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

Die Infektion mit Hepatitis-E Virus (HEV) ist eine der häufigsten Ursachen der akuten Hepatitis weltweit. In Deutschland tritt die Hepatitis E selten als reise-assoziierte Erkrankung (Genotypen 1 und 2), weit häufiger jedoch als autochthone, zoonotische Infektion mit dem Genotyp 3 auf. Bei letzterem findet die Übertragung hauptsächlich über unzureichend gegartes Schweine- bzw. Wildfleisch und daraus hergestellten Produkten oder als berufliche Exposition (direkter Tierkontakt) statt. Bei Patienten mit vorbestehender Leberschädigung kann es zu fulminanten Verläufen kommen, bei immunsupprimierten Patienten besteht zudem die Gefahr der Chronifizierung und raschen Zirrhoseentwicklung. Das ECDC hat 2017 auf die lückenhafte Surveillance und den ebenso lückenhaften Wissenstand bezüglich der in Europa erworbenen Hepatitis E hingewiesen. Ziel der aktuellen Untersuchung war daher die Charakterisierung von in Deutschland erworbenen HEV-Infektionen. Insgesamt bestand im Zeitraum von 2013 bis 2017 am Universitätsklinikum Leipzig bei 102 Patienten eine serologische Konstellation einer Hepatitis E. Eine replikative Hepatitis E, Genotyp 3 wurde bei 72 dieser Patienten gesichert, davon waren 58 (80,6%) Patienten männlich, 14 (19,4%) weiblich. Lediglich bei 3 (4,2%) Personen wurde anamnestisch eine Risikoexposition benannt. Einen akuten, selbst-limitierenden Verlauf nahmen 48 (66,7%) der replikativen Infektionen. In 10 (13,9%) weiteren Patienten kam es unter Ribavirin-Therapie zu einer Ausheilung. Bei 4 (5,6%) immunsupprimierten Patienten entwickelte sich eine chronischer Infektion (Replikation > 3 Monate). Unter Ribavirin-Therapie heilte die Infektion dabei bei einem Patienten aus, bei 3 Patienten kam es im Verlauf zum Versagen der Therapie mit Nachweis von typischen Resistenzmutationen in der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp). Ein (1,3%) Patient entwickelte bei vorbestehender nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) ein Leberversagen und wurde erfolgreich transplantiert. In 9 (11,5%) weiteren Fällen kam es bei vorbestehender nutritiv-toxischer Leberzirrhose zu einem Leberversagen mit in Folge mittelbarem oder unmittelbarem letalem Verlauf, in einem Fall trotz Ribavirin-Therapie.

Insbesondere bei Patienten mit vorbestehendem Leberschaden und oder unter immunsuppressiver Therapie sollte die Hepatitis E in die differentialdiagnostischen Überlegungen einer akuten Hepatitis einbezogen werden.

eP-074

Wöchentliches 4MRGN-Screening auf Risikostationen - viel Aufwand, wenig NutzenH. Haefner¹, C. Bank¹, R. Fussen¹, G. Haase², A. Kersten³, T.-P. Simon⁴, S. W. Lemmen¹

¹Zentralbereich für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ²Labordiagnostisches Zentrum Bereich Mikrobiologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ³Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ⁴Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Einleitung

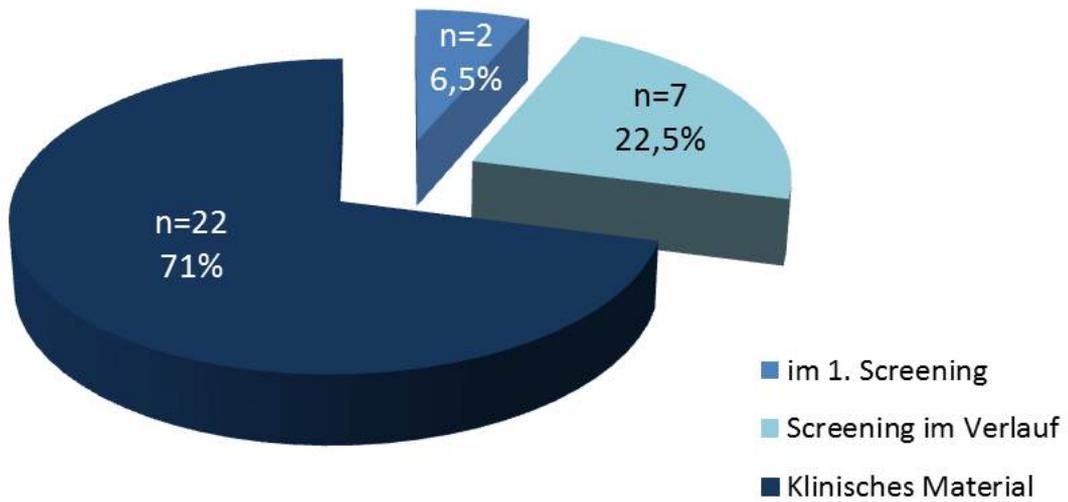
Die Zunahme von 4MRGN- Erregern stellt weltweit ein zunehmendes Problem dar. Um einer weiteren Verbreitung entgegen zu wirken, wird u.a. ein Screening von Risikopatienten gefordert. Trotz striktem Hygienemanagement wurde eine Zunahme von 4MRGN-Bakterien in unserem Universitätsklinikum beobachtet (2014: 102 _ 2016: 235), vornehmlich in 4 Risikobereichen mit hohen Antibiotikaaanwendungsraten. Durch ein wöchentliches Analscreening sollte eine frühzeitige Erregerdetektion erfolgen, um durch Einleitung von intensivierten Hygienemaßnahmen einer Weiterverbreitung entgegen zu wirken.

Methode

Für 6 Monate wurde auf 3 Intensivstationen (2x chirurgisch [OP-ICU-1 +2], 1x internistisch [Med_ICU]) sowie auf einer Weaningstation bei alle Patienten ein wöchentliches 4MRGN Analscreening (n=716; 451 Patienten) durchgeführt. Der Nachweis von 4MRGN-Erregern sowohl aus Screeningabstrichen, als auch aus klinischen Materialien erfolgte durch das Mikrobiologische Labor. Die Analabstriche wurden sowohl auf einer ESBL- als auch einer Carbapenemase Screeningplatte (chromID® ESBL, bioMérieux und CHROMagar™ CPE, Becton Dickinson) ausgestrichen. Die Untersuchung auf Carbapenemase-bildende Stämme erfolgte mittels PCR. Die Krankenhausverweildauer bis zum Erregernachweis wurde ermittelt.

Ergebnisse

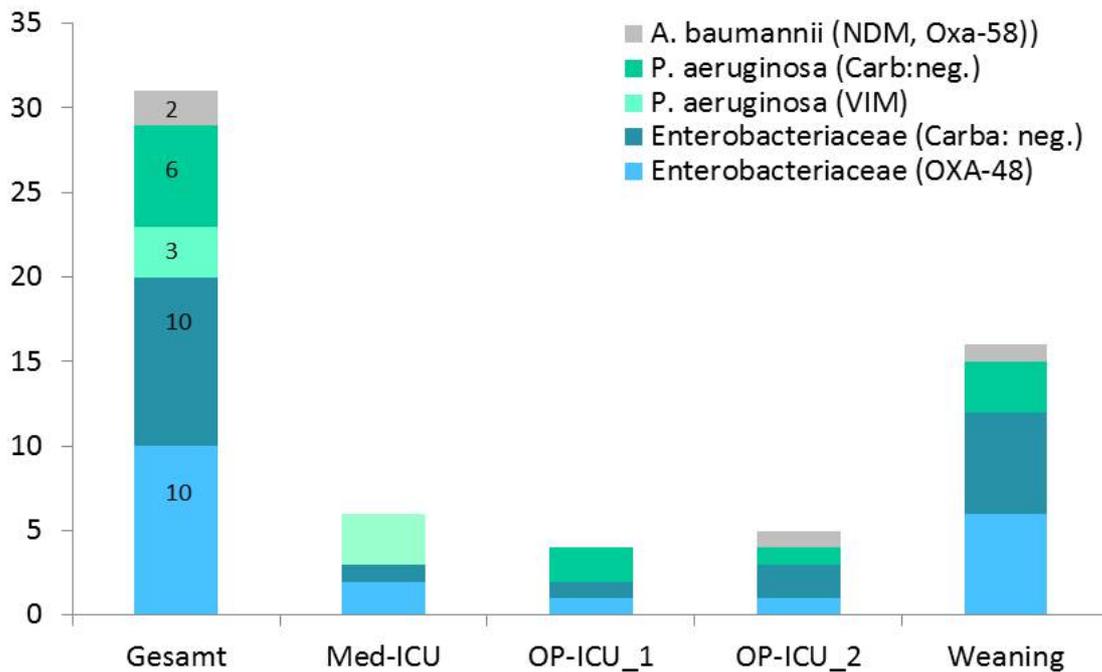
Im Screeningzeitraum wurden 31 4MRGN-Bakterien sowohl aus klinischen Materialien (n=22, 71%), als auch Analabstrichen (n=9, 29%) detektiert.



Erregernachweise -Untersuchungsmaterialien

Die Detektionsrate der Screeningabstriche lag bei 1,3% (9/716).

Bei 48% (15/31) der Stämme wurden genotypisch 4 unterschiedliche Carbapenemase-Typen (10x Oxa-48, 3xVIM, 1x NDM, 1x Oxa-58) detektiert, die übrigen Erreger (52%) waren ohne Carbapenamasenachweis.



Stationspezifische Verteilung der 4MRGN Bakterienarten und Genotypen der Carbapenemase

5,8% (26/451) aller gescreenten Patienten hatten einen Nachweis von mindestens einem 4MRGN Erreger, in 5 Fällen gab es einen Mehrfachnachweis.

Die Klinikverweildauer vor Erstnachweis betrug im Median 47 (1-225) Tage.

Schlussfolgerungen

Die Prävalenz von 4MRGN-Erregern war mit 5,8% hoch. Analscreeningabstriche scheinen für eine frühzeitige Detektion von 4MRGN-Erregern wenig sensitiv; die Mehrzahl der Erregernachweise erfolgte aus klinischen Materialien (71%). Die lange Krankenhausverweildauer vor 4MRGN Erstnachweis, sowie die hohe Nachweisrate von nicht Carbapenemase bildenden Keimen deuten auf eine Erregerselektion unter Antibiotikatherapie hin. Durch Schulungen und infektiologische Visiten muss verstärkt auf einen restriktiveren Antibiotikaeinsatz hingewirkt werden.

Prävalenz latenter Tuberkulose-Infektion (LTBI) unter jungen, erwachsenen männlichen Flüchtlingen: Ergebnisse im Rahmen einer Kontaktuntersuchung in einer Kölner Flüchtlingsunterkunft

F. Neuhann^{1, 2}, N. Funke², A. Fischer², G. A. Wiesmüller^{2, 3}, A. Bunte²

¹Institut für Public Health, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Deutschland, ²Gesundheitsamt der Stadt Köln, Köln, Deutschland, ³Institut für Arbeitsmedizin, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Im Gegensatz zur aktiven Tuberkulose wird eine Untersuchung auf LTBI nicht routinemäßig bei Einreise von Asylsuchenden nach Deutschland durchgeführt. Daher fehlen auch systematisch erhobene Daten zur Prävalenz der LTBI. Wir präsentieren Daten zur LTBI, die im Rahmen einer Untersuchung von Kontaktpersonen nach dem Auftreten von zwei unabhängigen Fällen einer Tuberkuloseerkrankung in einer Kölner Flüchtlingsunterkunft erhoben wurden.

Methoden:

Bei der Unterkunft handelte es sich um eine Halle, die ausschließlich von jungen Männern aus verschiedenen Ländern belegt war. Nach Information von Bewohnern und Personal der Unterkunft wurde bei allen Bewohnern der Halle zum jeweils entsprechenden Zeitraum und mindestens 8 Wochen nach dem letzten möglichen Kontakt, eine Umgebungsuntersuchung einschließlich eines Interferon gamma release assay (IGRA, Quantiferon Gold R) durch das Gesundheitsamt durchgeführt. Nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose wurde ein IGRA $> 0,35$ als diagnostisch für eine LTBI bewertet.

Ergebnisse:

Die erste Untersuchung erfolgte ab Oktober 2016 (Indexfall kulturell offene Tb, diagnostiziert August 2016) und umfasste 84 Personen. Bei dieser Untersuchung wurde ein davon unabhängiger Tb Fall (Frühphase einer offenen MDR TB, diagnostiziert Oktober 2016) erfasst. Die daraus resultierende zweite Untersuchung umfasste 104 Kontaktpersonen. Die geographische Herkunft der untersuchten Personen umfasst den Mittleren Osten, Zentralasien und Afrika. Ein Teil der Bewohner gehörte in beiden Fällen zu den Kontaktpersonen. Daraus resultierten IGRA Ergebnisse von 145 Individuen im mittleren Alter von 27 Jahren (18 bis 58). Davon waren 18 positiv (12,4%). In einem Fall wurde eine aktive offene Tb diagnostiziert und damit 17 (11,7 %) Fälle LTBI.

Fazit:

In einer Gruppe von jungen Männern aus Ländern mit unterschiedlicher Tb Inzidenz lag die Prävalenz einer LTBI bei knapp 12%. Eine Übertragung durch die akuten Fälle war im vorliegenden Fall unwahrscheinlich. Die gefundene Rate gibt einen Hinweis auf die Größenordnung der Prävalenz von LTBI unter Migranten. In den kommenden Jahren muss mit Fällen aktiver Tuberkulose in dieser vulnerablen Gruppe gerechnet werden. Das Gesundheitswesen muss angemessene Angebote zu frühzeitiger Diagnose und Therapie, aber auch Zugang zu chemopräventiver Behandlung für diese schwieriger zu erreichenden Personengruppe entwickeln.

The LoewenKIDS study - Life-course perspective on Infections, the microbiome and the Development of the immune System in early childhood

C. Gottschick¹, H. Raupach-Rosin², L. Hassan¹, S. Langer¹, E. Dorendorf², M. Bittner², M. Hoodgarzadeh², L. Beier², N. Rübsamen³, K. Schlinkmann², B. Zoch-Lesniak⁴, C. Falk⁵, C. Guzman², G. Hansen⁵, V. Heselich⁶, J. Hübner⁶, T. Pietschmann⁷, D. H. Pieper², M. Pletz⁸, P. Riese², A. Schmidt-Pokrzywniak¹, C. von Kaisenberg⁵, M. Aydogdu⁹, M. Buhles¹⁰, F. Dressler⁵, W. Eberl¹¹, F. Edler von Koch¹², S. Feidicker¹³, T. Frambach¹⁴, H. B. G. Franz¹¹, F. Guthmann¹⁵, H. G. Koch¹¹, T. Lantzsch¹⁶, B. Milkanovic¹⁷, C. Oberhoff¹⁸, W. Pauker¹⁹, K. U. Petry²⁰, E. Röhrig²¹, R. L. Schild²², M. Tchirikov²³, R. Haase²³, R. Mikolajczyk¹

¹Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland, ²Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland, ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁴Robert-Koch-Institut, Berlin, Deutschland, ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ⁶Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, Deutschland, ⁷Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover, Deutschland, ⁸Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ⁹Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Deutschland, ¹⁰Klinikum Wolfenbüttel, Wolfenbüttel, Deutschland, ¹¹Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland, ¹²Klinikum Dritter Orden, München, Deutschland, ¹³DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus Frauenklinik, Bremen, Deutschland, ¹⁴Krankenhaus St. Joseph Stift, Bremen, Deutschland, ¹⁵Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Deutschland, ¹⁶Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle (Saale), Deutschland, ¹⁷Krankenhaus Marienstift, Braunschweig, Deutschland, ¹⁸Klinikum Links der Weser, Bremen, Deutschland, ¹⁹Klinikum Bremen Nord, Bremen, Deutschland, ²⁰Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg, Deutschland, ²¹Frauenklinik Dr. Geisenhofer, München, Deutschland, ²²Frauenklinik der DHH Hannover, Hannover, Deutschland, ²³Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale), Deutschland

Background: The immune system of newborn children is developed during the first years of life. A malfunctioning immune system leads to a higher susceptibility to infections and can result in atopic diseases like asthma and allergies. However, the role of infections and the microbiome for the development of the immune system during childhood remains understudied. Particularly, there is a lack of studies collecting biomaterials and clinical as well as epidemiological data that allow assessing the process from a life course perspective.

Methods: The LoewenKIDS study is a multicenter birth cohort study in the regions Braunschweig, Bremen, Halle (Saale), Hannover, and Munich focusing on infections, the microbiome, and the development of the immune system. Parents fill in questionnaires and a diary with information on symptoms of respiratory and gastrointestinal infections. They also collect nasal swabs or stool samples during infections and routine samples for -omics analyses. Blood is sampled for immunological tests and buccal swabs collected for genetic analyses. 800 children were recruited at birth and will be followed up for a period of 6 years.

Results: Preliminary data (n = 658) show that 85% of the participating children had a normal birth weight and 90% a normal length at birth. In the first two weeks of life, hospital admission was necessary for 11% of all infants, mostly due to jaundice or increased bilirubin levels (29%), consequences of preterm birth (16%), breathing difficulties (13%), and infections (12%). The prevalence of allergies, hay fever, neurodermatitis, and asthma are increased in the disease history of the parent's families compared to the general German population. Only 20% of the mothers received an influenza vaccination during pregnancy, although this is recommended by the vaccination commission (STIKO) in Germany. 9% of the parents did not want to immunize their child according to STIKO recommendations. Most of the parents who wanted to restrict vaccinations (n = 97) planned to omit vaccinations against rotavirus (56%), hepatitis B (26%), varicella (23%), and meningococcal disease (9%).

Conclusion: We successfully established a multicenter birth cohort study focusing on infections during childhood in Germany. This is the largest study of this kind worldwide and the only one to combine symptom diary data with collection of biomaterials over a long follow up period.

P-077

Besiedlung mit extended-spectrum β -lactamase produzierenden *Enterobacteriaceae* unter Reiserückkehrern: eine Folgestudie am Universitätsklinikum Leipzig (2016/2017)

L. Meurs^{1,2}, F. S. Lempp³, N. Lippmann³, A. C. Rodloff³, T. Eckmanns², J. Walter², C. Lübbert³

¹European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control, Solna, Schweden, ²Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland, ³Zentrum für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Hintergrund

In der Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt die intestinale Besiedlung mit extended-spectrum β -lactamase produzierenden *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE), wie in den meisten europäischen Ländern, deutlich unter 10%. Interkontinentalreisen sind einer der wichtigsten Faktoren, die zur Verbreitung von ESBL-PE beitragen. Wir beobachteten in Leipzig 2013/2014, dass 30% der Fernreisenden nach ihrer Rückkehr nach Europa mit ESBL-PE kolonisiert waren (1). Es ist jedoch unklar, inwieweit sich dieser Prozentsatz im Laufe der Zeit ändern kann. Deshalb haben wir 2016/17 eine Folgestudie durchgeführt.

Methoden

Wir haben eine prospektive Kohortenstudie unter Fernreisenden durchgeführt wie zuvor beschrieben (1). Personen, die sich zur reisemedizinischen Beratung im Uniklinikum Leipzig zwischen Februar 2016 und Februar 2017 vorstellten, wurden vor Abreise und kurz nach der Rückkehr auf ESBL-PE im Stuhl untersucht. Zusätzlich haben wir per Fragebogen Reisedetails und weitere Daten erfasst. Unter Verwendung des χ^2 -Tests haben wir getestet, ob es einen Unterschied im Prozentsatz der ESBL-PE Besiedlung zwischen der aktuellen und der vorherigen Studie gab.

Ergebnisse

Vollständige Datensätze liegen für 231 Personen vor. Davon waren 8 Teilnehmer (3%) bereits vor der Reise ESBL-PE-positiv. Von den verbleibenden 223 Personen waren 52 (23%) nach ihrer Reise mit ESBL-PE kolonisiert. 48 ESBL-PE-positive Personen waren mit ESBL-produzierenden *Escherichia coli* besiedelt, eine mit *Klebsiella pneumoniae* und 3 Personen mit beiden Spezies. Der Anteil an ESBL-PE-besiedelten Personen unterschied sich dabei nicht signifikant von dem der Vorgängerstudie (30% [58/191], $p=0.11$).

Diskussion

Wie in der Vorgängerstudie haben wir nach wie vor einen hohen Prozentsatz an ESBL-PE-positiven Reiserückkehrern nach Fernreisen beobachtet. Die Ergebnisse noch ausstehender weiterer epidemiologischer Analysen, die helfen können, weitere Risikofaktoren und ggf. schützende Faktoren detaillierter zu beschreiben, sollen vorgestellt werden. Dies könnte helfen, die zugrundeliegenden Mechanismen der Besiedlung besser zu verstehen.

Literatur

1. Lübbert C, et al. Int J Med Microbiol. 2015;305(1):148-56.

P-078

Incidence of and risk factors for bloodstream infections in patients with major burns requiring intensive care

A. Fochtmann-Frana¹, C. Freystätter¹, V. Vorstandlechner¹, A. Barth¹, M. Bolliger², E. Presterl³, G. Ihra⁴, G. Muschitz¹, M. Mittlböck⁵, A. Makristathis⁶, T. Rath¹, C. Radtke¹, C. Forstner^{7, 8}

¹Department of Surgery, Clinical Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich, ²Department of Surgery, Clinical Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Vienna, Österreich, ³Department of Infection Control and Hospital Epidemiology, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich, ⁴Department of Anesthesiology and General Intensive Care, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich, ⁵Center for Medical Statistics, Informatics, and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich, ⁶Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich, ⁷Department of Medicine I, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich, ⁸Center for Infectious Diseases and Infection Control, Jena University Hospital, Jena, Deutschland

Background: Improved survival after burn injury has led to elongated ICU stay and as a consequence increases the risk for infectious complications.

Objectives: The objective of the present study was to identify risk factors for bloodstream infections (BSIs) caused by different pathogens.

Methods: A retrospective single-center cohort study was performed on 472 burn patients with an abbreviated burn severity index (ABSI) ≥ 3 , a total burn surface area (TBSA) $\geq 10\%$, and an ICU stay of at least 24 hours. Risk factors for different BSI pathogens were analyzed by competing risks regression model of Fine and Gray.

Results: A total of 114 burn patients developed 171 episodes of BSIs caused by gram-negative bacteria (n=78; 46%), gram-positive bacteria (n=69; 40%), and fungi (n=24; 14%) median after 14 days (range, 1-164), 16 days (range, 1-170), and 16 days (range, 0-89), respectively. A total of 24/114 patients (21%) had fatal outcomes. Isolation of the most common bloodstream isolates Enterococcus sp. (n=26), followed by Candida sp. and Pseudomonas sp. (n=22 for both) was significantly associated with increased TBSA ($p \leq 0.006$) and ABSI ($p < 0.0001$) and need for fasciotomy ($p < 0.01$). The death risk of patients with multi-drug resistant gram-negative bacteremia was significantly increased by a hazard ratio of 12.6 (95% confidence interval 4.8-32.8).

Conclusions: A greater TBSA and ABSI were associated with a significantly higher incidence of BSIs caused by Pseudomonas sp., Enterococcus sp. and Candida sp.. Despite a relatively high overall in-hospital survival rate, the results of the current study prove that in an Austrian burn unit, multi-drug resistant bacteria represent a growing threat.

Chronic infectious diseases as examples of discontinuous health care provision for asylum-seekers in Germany: case report of a patient with recurrent Q-fever endocarditis

K. Last¹, N. T. Mutters², K. Bozorgmehr³

¹Department of Infectious Diseases, Division Medical Microbiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland, ²Institute for Infection Prevention and Hospital Epidemiology, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland, ³Department of General Practice & Health Services Research, University of Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Patients who are immunocompromised and/or have undergone prosthetic cardiac valve replacement are most prone to acquire a *Coxiella burnetii* endocarditis. After initial treatment, patients should be monitored for at least five years for potential relapse. Asylum-seekers in Germany have only restricted access to health care: this includes emergency medical care and treatment for acute and painful conditions. Additional care i.e. for follow-up consultations may be granted upon formal request, but comes with administrative barriers. A continuous provision of health care is hampered by administrative fragmentation, multiple relocations and language barriers.

Case presentation: We report on a patient who had received a pulmonary valve prosthesis in his home country in Southeastern Europe in 2014. The patient was seeking asylum in Germany and was based at a local refugee reception center when he presented with fever and hepatosplenomegaly at our hospital. The computer tomography (CT) scan and transoesophageal echocardiography (TEE) confirmed thrombotic pulmonary prosthesis obstruction. The pulmonary valve was replaced. The 16s in-house PCR analysis on the tissue identified DNA of *Coxiella burnetii*. Serological IgM and IgG titers confirmed a chronic Q-fever infection. Specific antibiotic treatment with doxycycline 100mg twice daily and ciprofloxacin 500mg three times a day was initiated and recommended for six months in total. The patient returned to the local refugee reception center and was relocated in the following months. Further clinical follow-up was not obtainable due to the unknown residence of the patient.

Implications and discussion: Periods of long term clinical follow-up are required in chronic infections such as Q-fever, to prevent recurrent infections. Asylum-seekers with such a chronic infection may present at German reception centers with inadequate treatment and/or interrupted follow-up consultations. Patients of risk groups with prior infection and/or ongoing chronic infection need especially close monitoring. Health care provision is hampered by language barriers and a lack of translators. Altogether, this increases the risk of delayed diagnosis, inadequate treatment and/or discontinuous long term follow-up.

Inzidenz von invasiven Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus in Deutschland 2012 bis 2017

A. Klingenberg, T. Eckmanns

Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

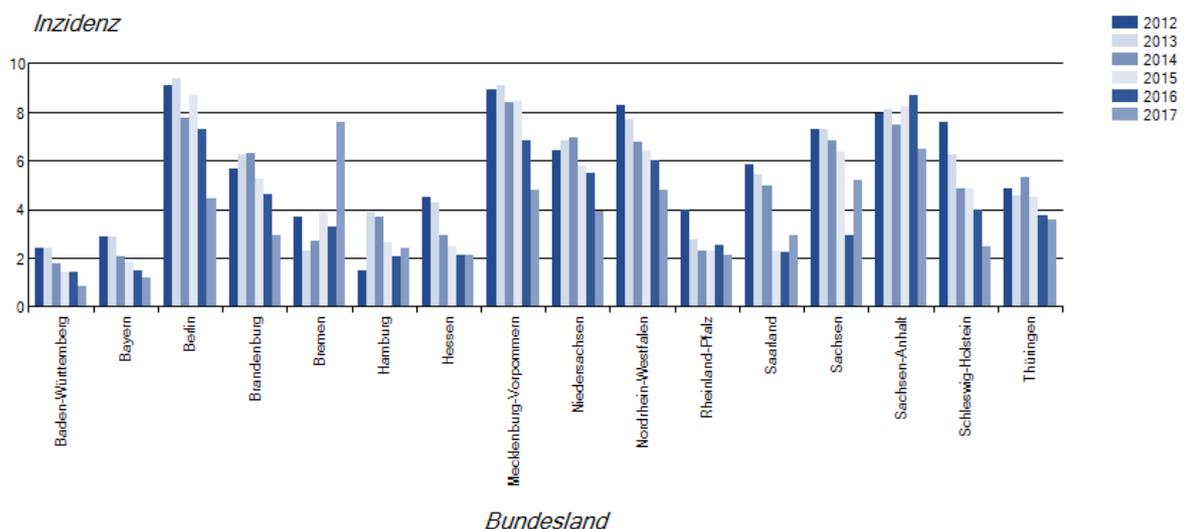
Hintergrund: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) gehören zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen in Deutschland. Entsprechend dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind mikrobiologische Labore in Deutschland seit 2011 verpflichtet, direkte Nachweise von MRSA-Isolaten aus Blutkulturen oder Liquor an das lokale Gesundheitsamt zu melden. Aufgrund zunehmender MRSA Raten wurden ab 2008 im Rahmen einer nationalen Strategie in Deutschland zahlreiche Maßnahmen zur Infektionskontrolle implementiert.

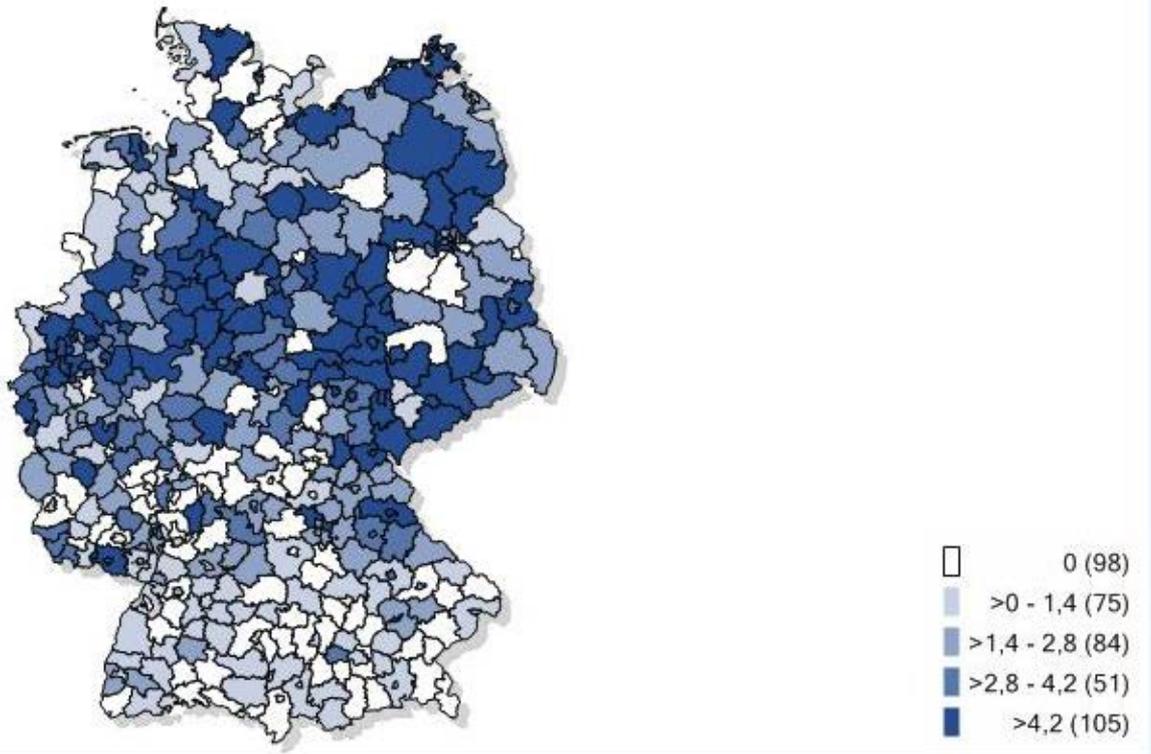
Methoden: Die Ergebnisse basieren auf den Meldedaten der zuständigen Gesundheitsämter. Alle Fälle, die der Referenzdefinition entsprechen, werden von den Gesundheitsämtern nichtnamentlich zusammen mit epidemiologischen Daten an das Robert Koch-Institut übermittelt. Die Meldedaten werden örtlich dem Hauptwohnsitz des Patienten zugeordnet. Die Auswertung erfolgte auf Basis von SurvStat.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 2012 bis 2017 wurden insgesamt 22.048 Fälle invasiver MRSA in Deutschland gemeldet. 2012 wurden 4.488 Fälle gemeldet, 2017 waren es 2.568 Fälle. Dies entspricht einem Rückgang von 42,8%. Die Inzidenz war in dem beobachteten Zeitraum rückläufig von 5,6 auf 3,1 Fälle bezogen auf 100.000 Einwohner. Dieser Trend war in allen Bundesländern bis auf Bremen und Sachsen zu beobachten. In beiden Bundesländern war die Inzidenz ansteigend. In Bremen waren sowohl im Stadtkreis (SK) Bremen als auch im SK Bremerhaven hohe Inzidenzen (7,5/ 7,9) zu verzeichnen. Hohe Inzidenzen in Sachsen waren nachweisbar im Landkreis (LK) Mittelsachsen (12,2) und LK Meißen (14,7).

Die höchste Bundeslandinzidenz im Jahr 2017 hatte Bremen mit 7,6 Fällen/ 100.000 Einwohner, die niedrigste Inzidenz war in Baden-Württemberg mit 0,8 Fällen/ 100.000 Einwohner zu verzeichnen. Männer waren etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (4,1 gegenüber 2,2). Die höchste Inzidenz war bei Männern in der Altersgruppe ab 80 Jahren zu finden (28,2).

Diskussion: Die Inzidenz invasiver MRSA- Isolate war im Zeitraum 2012 bis 2017 in Deutschland rückläufig. Nur in 2 Bundesländern (Sachsen und Bremen) war ein zunehmender Trend zu beobachten. Die Abnahme der Inzidenz kann u.a. in umfangreichen Interventionen zur Prävention und Kontrolle begründet sein, lässt sich anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht begründen. Die Ursachen für die unterschiedliche Inzidenz bezogen auf Geschlecht, Alter und Bundesland sind anhand der Daten ebenfalls nicht zu erklären.





MRSA Inzidenz Deutschland 2017

Prävalenz von *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis*, perinatale Transmissionsrate sowie Makrolidanwendung in einer Kohorte sehr kleiner Frühgeborener (VLBW) der Jahrgänge 2009 bis 2014 – Daten aus Homburg/Saar

M. Schöndorf¹, A. Simon¹, B. Gärtner², Z. Takacz³, S. Meyer¹, M. Zemlin¹, D. Schöndorf¹

¹Kliniken für Kinder- u. Jugendmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland,

²Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland,

³Klinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Hintergrund:

Ureaplasma urealyticum und *Mycoplasma hominis* kolonisieren den Genitaltrakt und sind potenzielle Auslöser von Bakteriämie, Pneumonie und Meningitis bei Neonaten.(1) Neben ihrer Assoziation mit Frühgeburtlichkeit und IUGR wird ihre Bedeutung für die Entwicklung einer BPD kontrovers diskutiert. (1) Es existiert keine nationale oder internationale Leitlinie zu Diagnostik und Management dieser Erreger bei Schwangeren und Neonaten (Stand 10.01.18), womit die einzelnen Zentren auf interne Standards angewiesen sind. Die Therapie mit Makroliden besitzt keine Evidenz hinsichtlich einer Reduktion der pulmonalen Morbidität (2). Daher erscheint eine monozentrische Auswertung der klinischen Praxis zur Erfassung diagnostischer und therapeutischer Probleme auch gerade vor der geplanten Implementierung eines Antibiotic Stewardship (ABS) von Interesse.

Fragestellung:

Wie häufig sind die Mütter von VLBW mit *Ureaplasma* und *Mycoplasma* vaginal kolonisiert? Wie häufig sind diese Erreger bei VLBW nachzuweisen? Wie ist die Rate vertikaler Transmission? Wie entwickelt sich der Verbrauch an Makroliden über die Jahre? Ist der Erregernachweis mit einer erhöhten Rate an Meningitis, IVH und BPD assoziiert?

Patienten und Methoden:

In Form eines retrospektiven Audits wurden die relevanten klinischen und alle mikrobiologischen Daten von 392 VLBW der Jahre 2009-2014 erfasst. Hierzu zählte auch die vor Ort übliche Untersuchung des ersten Magenaspirates auf *Ureaplasma* und *Mycoplasma*. Erfasst wurden neben Geburtsgewicht, Gestationsalter, postnatale Adaptation, IVH und BPD zudem alle Infektionen und alle Antibiotikaawendungen.

Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der Einreichung findet die Datenauswertung statt.

Diskussion:

Die retrospektiv erfassten monozentrischen Daten von VLBW und ihrer Mütter dienen der Überprüfung der Diagnostik auf *Ureaplasma* und *Mycoplasma* sowie der Therapie im Sinne einer Qualitätssicherung. Die Anwendung von Makroliden sollte wie diejenige anderer Antibiotika im Rahmen eines ABS erfolgen, was mangels einer spezifischen Leitlinie als Herausforderung erscheint.

1. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009;14:190-199.
2. Resch B, Gutmann C, Reiterer F, Luxner J, Urlsberger B. Neonatal *Ureaplasma urealyticum* colonization increases pulmonary and cerebral morbidity despite treatment with macrolide antibiotics. *Infection*. 2016;44:323-327.

Occurrence of antibiotic resistant bacteria and resistance genes in urban/clinical and rural wastewater systems in Germany

R. Schmithausen¹, E. Sib², M. Mike Gajdiss², U. Klanke², F. Lenz², C. Albert², A. Schallenberg², M. Parcina², C. Timm³, H. Müller³, C. Schreiber³, M. Exner¹, G. Bierbaum²

¹Institute for Hygiene and Public Health, University Hospital, Bonn, Deutschland, ²Institute for Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University Hospital, Bonn, Deutschland,

³Institute for Hygiene and Public Health, GeoHealth Centre, University Hospital, Bonn, Deutschland

The increasing spread of multidrug-resistant (MDR) pathogens and the fact that they often harbor carbapenemases creates a major threat to human health. Especially the possible environmental sources and the transmission potential between the environment and hospital biotopes is still unclear. Surface waters and wastewater are possible melting pots for MDR bacteria. Thus, they need to be carefully monitored.

The joint project "HyReKA" is part of the BMBF (Federal Ministry of Education and Research) funding measure "Risk management of new pollutants and pathogens in the water cycle (RiSKWa)" in the funding priority "Sustainable Water Management (NaWaM)", Germany (FKZ 02WRS1377). In our study, we analysed the spread of MDR pathogens in surface and wastewater bodies with urban/clinical and rural influence.

Wastewater samples were obtained from different sampling points in an urban/clinical and from rural settings: within the clinic or the stable effluent respectively, throughout the local sewer system, the influent and effluent of a wastewater treatment plant (WWTP). Sampling sites of surface water were selected depending on their localization upstream and downstream to a WWTP.

The multidrug-resistant pathogens were identified via cultural and classified via molecular methods. All colonies detected on selective agar plates (MRSA, VRE, ESBL) were confirmed via MALDI-TOF MS and antibiotic resistance was tested via microbroth dilution. The resistance genes were analysed via real time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Multidrug resistant gram-negative bacteria with 3 MRGN / 4 MRGN status were identified throughout the whole wastewater system of the clinical/urban setting but only a few in the rural system. The species had a high grade of variability: *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *A. baumannii* complex, *E. coli* and *P. aeruginosa*. Methicillin resistant *S. aureus* was found in untreated, but not in treated wastewater of both systems. Vancomycin resistant enterococci could be detected at almost all sampling points of both the rural and the urban/clinical wastewater.

In conclusion, multidrug-resistant bacteria were identified in relatively high numbers from the urban/clinical wastewater, whereas the incidence of resistance genes in isolates originating from the rural area was low.

„Wie hältst Du´s mit dem Screening?“ Compliance mit Empfehlungen zum MRSA- und MRGN-Screening an einer deutschen Universitätsklinik

S. Thavaneyaselvan¹, W. Kohlen², M. Pietsch², J. Kittner^{1,3}

¹I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, ²Abt. für Hygiene und Infektionsprävention, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, ³St. Vinzentius Krankenhaus, Landau, Deutschland

Hintergrund:

Humanpathogene Bakterien mit bakteriellen Resistenzen (MRSA, MRGN) stellen insbesondere für stationär behandelte Patienten eine Gefahr dar. Die Kenntnis einer Besiedlung kann Konsequenzen für die Auswahl einer empirischen Antibiose des Patienten haben, darüber hinaus sind spezifische krankenhaushygienische Maßnahmen einzuleiten. Eine hohe Compliance mit Screening- und Hygienemaßnahmen ist für deren Erfolg essentiell.

Methoden:

Stichprobe von je 20% der Patienten von 62 Station von 17 Einrichtungen der Universitätsmedizin Mainz mit stationärer Patientenbetreuung. Überprüfung der individuellen Indikation für ein MRSA- und / oder MRGN-Screening gemäß bestehender Algorithmen, unter Zuhilfenahme der Behandlungsunterlagen und persönlicher Befragung. Ein Nachscreening erfolgte nicht.

Ergebnisse:

230 Patienten wurden überprüft. Für MRSA bestand bei 166 Patienten eine Screening-Indikation (72,2%), für MRGN bei 34 Patienten (14,8%). Die Screening-Compliance lag bei 88,0% bzw. 73,1%. Zusätzlich war ein Überscreening bei 3 Patienten auf MRSA und 1 Patient auf MRGN erfolgt. Das Screening detektierte eine vorher nicht bekannte Besiedlung mit MRSA bei 2,7% sowie mit MRGN bei 11,8% der Untersuchten (2x 3MRGN, 2x4 MRGN). Ein vorheriger Krankenhausaufenthalt triggerte 81,5% der MRSA-Screenings, ein Auslandsaufenthalt > 4 Wochen 64,7% der MRGN-Screenings.

Diskussion:

Die Compliance mit den etablierten Screening-Algorithmen war hoch. Die MRSA-Rate ist vergleichbar mit anderen Einrichtungen, allerdings bei deutlich häufigerer Screening-Indikation als in anderen Kollektiven, die um 40% liegen (RKI, Epidem. Bull Nr. 5, 2013). Diese Diskrepanz spiegelt mutmaßlich das Patientenkollektiv eines tertiären Zentrums wider. Eine gründliche Anamnese bezüglich Auslandsaufenthalten ist wesentlich zur Identifikation von MRGN-besiedelten Patienten.

Diese Daten sind Teil der Doktorarbeit von cand. med. Sarmila Thavaneyaselvan.

eP-084

Mikrobiologische Surveillance auf der Neugeborenenintensivstation -Mehrwert durch Typisierung?

T. Götting¹, W. Ebner¹, N. T. Mutters¹, H. Wolf¹, D. Jonas¹, B. Blümel², P. Henneke³, R. Hentschel⁴, H. Grundmann¹

¹Institut für Infektionsprävention und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland, ³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland, ⁴Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland

Einführung: Patienten auf neonatologischen Intensivstationen (NICU) gehören einem besonders vulnerablen und für Infektionskrankheiten suszeptiblem Patientenkollektiv an. Im Folgenden sollen die Ergebnisse des an die aktuellen KRINKO-Empfehlungen angelehnten mikrobiologischen Surveillanceprogramms und ergänzender genotypischer Untersuchungen auf einer NICU des Universitätsklinikums Freiburg für das Jahr 2017 dargestellt werden.

Methoden: Das Kolonisationscreening (Nase-Rachen, rektal) wurde bei Aufnahme auf die NICU sowie im wöchentlichen Intervall durchgeführt. Das Auftreten eines artgleichen Erregers bei Patienten mit überlappenden Behandlungsintervallen wurde als Epi-Event definiert. Ein Teil der Erregerisolate wurde exemplarisch mittels AFLP typisiert.

Ergebnisse: Im Jahr 2017 erhielten 345 Patienten auf der NICU mindestens ein mikrobiologisches Screening, 84 Patienten davon hatten ein Geburtsgewicht < 1500 g. Es wurden 236 Isolate identifiziert, die gemäß KRINKO als besonders relevante Erreger im Rahmen des Kolonisationscreenings eingestuft werden. 43 Isolate erfüllten die Kriterien für eine Multiresistenz (37 2MRGNPäd, fünf 3MRGN und ein MRSA). 193 der 236 Isolate (82%) konnten zwölf Epi-Events zugeordnet werden. 49 Isolate daraus wurden genotypisiert (25%). Die Dauer der Epi-Events variierte in 2017 von einem Tag (*Serratia marcescens*) bis zu 365 Tagen (*E. coli*, *S. aureus*). Die Genotypisierung legte 24 potentielle Übertragungsereignisse nahe (siehe auch Tab1).

Diskussion: Im Rahmen der Surveillance auf unserer NICU wurden wenige multiresistente, jedoch zahlreiche in Patientenclustern auftretende fakultativ pathogene gramnegative Erreger beobachtet. Viele dieser sogenannten Epi-Events sind in der z.T. sehr langen Liegedauer einzelner Patienten begründet. Die Genotypisierung ausgesuchter Isolate bestätigte den Verdacht auf Übertragungsereignisse zum Teil, gleichermaßen konnten Übertragungen oftmals auf der Basis von Heteroklonalität ausgeschlossen werden. Die Erregeridentifikation auf Speziesebene gibt somit erste Hinweise auf mögliche nosokomiale Übertragungen. Über die tatsächliche Transmissionsdynamik verschiedener Erreger in der Patientenpopulation der Früh- und Neugeborenen können nur genotypische Untersuchungen Aufschlüsse geben. Um Häufungen polyklonaler Stämme von auf Übertragungen basierenden monoklonalen Häufungen zu unterscheiden, sollten molekular-epidemiologische Methoden zur Interpretation von Epi-Events häufiger eingesetzt werden.

Keim	Enterobacter cloacae	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella oxytoca	E. coli	Serratia marcescens	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa	S. aureus
Anzahl	46 (0/17)	35 (1/2)	38 (0/6)	62 (3/0)	2	21 (1/12)	5	27

(3MRGN/2 MRGN)							(1MRSA)
Anzahl Epi-Events	2	2	2	1	1	3	1
Epi-Event 1 (Erreger/Typisierung/Übertragungen)	26/4/3	15/5/4	32/15/4	53/0/-	2/0/-	7/6/3	22/0/-
Epi-Event 2 (Erreger/Typisierung/Übertragungen)	7/0/-	18/14/7	6/5/3	---	---	2/0/-	---
Epi-Event 3 (Erreger/Typisierung/Übertragungen)	---	---	---	---	---	5/0/-	---

Übersicht der im Kolonisationsscreening auf der NICU nachgewiesenen Erreger, Epi-Events und Typisierungsergebnisse

Surveillance und Verteilung der alveolären Echinokokkose in Deutschland, 1992-2017

J. Schmidberger¹, W. Kratzer¹, T. F. Barth², B. Grüner³

¹Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, ²Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, ³Klinik für Innere Medizin III, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund

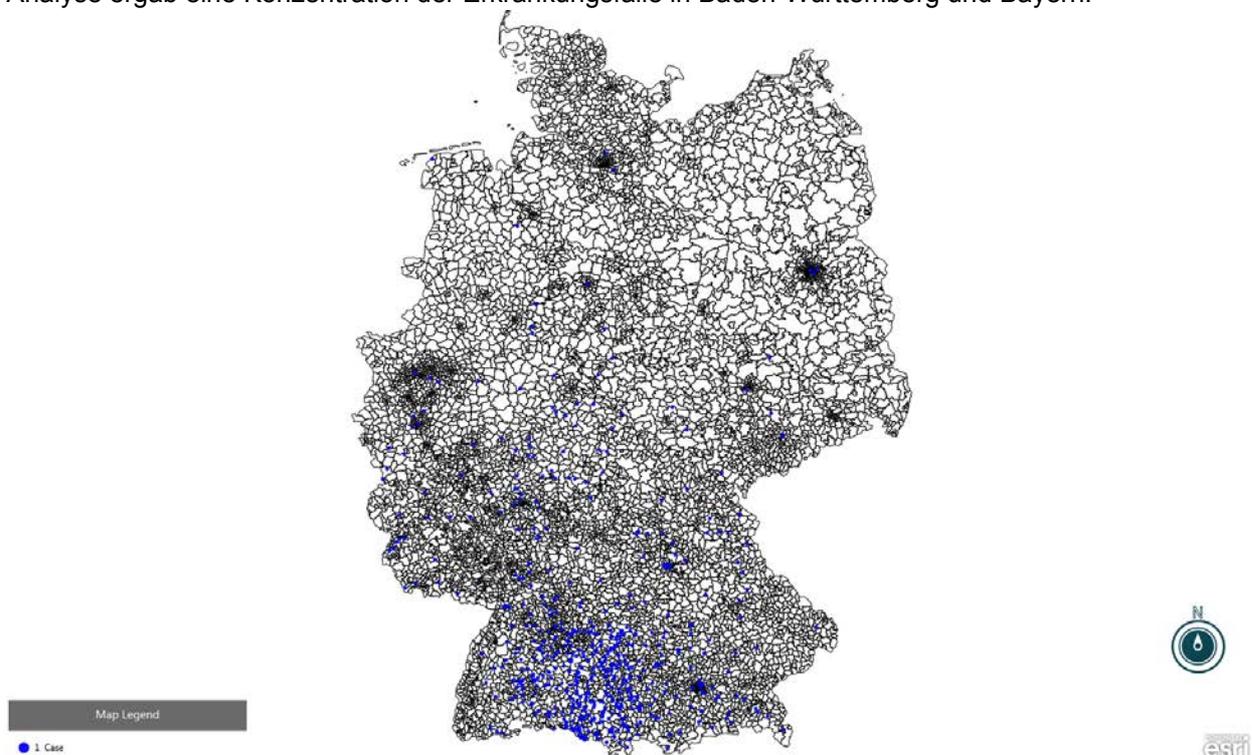
Die Alveoläre Echinokokkose (AE) verursacht durch das Larvenstadium von *Echinococcus multilocularis* ist eine seltene aber gefährliche Zoonose. Im Rahmen der Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz werden in Deutschland jährlich zwischen 40-50 Neuerkrankungen nichtnamentlich gemeldet. Zunehmend manifestiert sich ein Trend steigender Fallzahlen. Ziel der Studie war die Evaluation der Verteilung humaner Fälle auf Grundlage der nationalen Datenbank für die AE.

Material und Methoden

Zur Visualisierung der Krankheitshäufigkeit kam die Software EpiInfo™ der amerikanischen Seuchenschutzbehörde CDC zum Einsatz. Die Moran's I-Geoanalyse hinsichtlich räumlichen Autokorrelationen, Clustern und Hoch-Risikogebieten erfolgte mit der Software GeoDa™. Die statistische Auswertung und Berechnung der Prävalenz der eingeschlossenen Fälle (N=566) erfolgte mit SAS Version 9.2.

Ergebnisse

Die Analyse ergab eine Konzentration der Erkrankungsfälle in Baden-Württemberg und Bayern.



Verteilung der AE-Fälle (n=566) in Deutschland im Zeitraum 1992-2017

Moran's I ergab für Deutschland eine heterogene Verteilung der Erkrankungsfälle ($I=0.215887$, $Z=33,1461$, $p<0.001$). Die Krankheitshäufigkeit für Deutschland im Zeitraum 1992-2017 ergab 0,69 Fälle, für Baden-Württemberg 2,42 Fälle und für Bayern 1,64 Fälle je 100.000 Einwohnern. Die Analyse ergab weiter Unterschiede bei Männern und Frauen. Die Prävalenz betrug für Frauen 0,75, für Männern 0,61 Fälle je 100.000 Einwohner. Die Analyse zur räumlichen Autokorrelation und möglichen Risikogebieten zeigt, dass

die südöstlichen Regionen Baden-Württembergs ($I=0.203845$, $Z=11,6582$, $p<0.001$) sowie die südwestlichen Teil Bayerns ($I=0.153844$, $Z=11,4593$, $p<0.001$) die Hoch-Risikogebiete bilden.

Schlussfolgerungen

Auffallend sind Krankheitshäufungen in Bereichen der Schwäbischen Alb, der Alpen und dem Alpenvorland. Durch Aufklärung der Bevölkerung sowie Schulung von Ärzten in Hoch-Risikogebieten können möglicherweise neue Fälle verhindert bzw. frühzeitig diagnostiziert werden.

Research for the Control of Neglected Tropical Diseases: a Systematic Assessment of the German Commitment

J. Brinkel¹, A. Hoerauf², C. Köhler³, M. Engstler⁴, J. May¹

¹Abteilung für Infektionsepidemiologie, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland, ³Institut für Tropenmedizin (ITM), Eberhard Karl Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁴Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

Neglected tropical diseases (NTDs) are a major cause of poor-health among marginalized populations in low-resource settings. To meet the Sustainable Development Goals health targets by 2030 there is a pressing need to tackle these diseases by intersectoral, interdisciplinary, and international collaborations. So far no systematic analysis of the German commitment to NTDs exists. The study is the first to systematically investigate the German commitment to neglected tropical diseases research and formulate a vision for future investments and activities. A project team out of 35 experts for specific NTDs from German research institutions and from the German industry was formed of which 1-3 authors worked together to create a condensed expertise on international achievements, setbacks and gaps for research and development of a disease, respectively. The research activities of German institutions were assessed by a systematic methodology following three consecutive steps: 1) a systematic analysis of the literature, 2) a survey of project funding and 3) a data analysis.

The expertise presents key figures on NTD research and development in Germany in a comprehensive and disease-differentiated form. Whilst NTD research of German institutions is often focussing on basic biomedical research, translational research and development is under-represented. This is particularly true for the development of drugs, vaccines and diagnostics as well as the investigation of better application of medicines and innovative technologies. The scientific networking and coordination should be further promoted, and integrative and interdisciplinary approaches are needed to develop innovative one-health research approaches. In terms of efforts to promote Universal Health Coverage (UHC), Germany should increase national commitment to the development of diagnostics and medicines, and should urgently pursue accompanying implementation research. Required scientific structures partly exist already, e.g. the German Center for Infection Research (DZIF) and the Health Networks program in sub-Saharan Africa within the framework of the Africa Strategy of the Federal Ministry of Education and Research (BMBF). In addition, the Public Private Partnership program for new medicines, including German industry collaboration is already involved, should be continued. This is essential to enable excellent preclinical results to be developed.

P-087

Project HyFly (TV5): Epidemiological assessment of infection pathways in air traffic

H. Angermeier, P. Brauner, J. Barthelme, A. Gilsdorf, Y. Lenz, U. Rexroth

Robert Koch-Institut, Abteilung 3: Infektionsepidemiologie, FG 32: Surveillance, Berlin, Deutschland

As civil air traffic continuously expands, the potential risk of introduction and spread of infectious diseases regularly raises public health concerns, e.g., after the recent Ebola or MERS outbreaks. Together with partners from science and industry, the project “HYFLY”, funded by the InfectControl 2020 Consortium (BMBF), aims to identify pathogens relevant for air traffic, their transmission pathways and associated risk factors in order to better plan infection control activities.

As a part of a broad systematic literature review, we searched Embase and Pubmed databases for case-reports describing events of infectious disease transmission in airplanes and at airports. Out of 8157 identified hits, we selected 150 publications and extracted the information on the mentioned pathogen or infectious disease. To complement the search for evidence, unpublished data were identified via queries sent to public health authorities and via a review of notes taken from the weekly German epidemiological telephone conferences since 01/2012. An Excel-based prioritization tool assessing the relevance of infectious pathogens and diseases in air traffic was developed and included the following criteria: likelihood of the transmission event, number of potential secondary cases, disease severity, speed of spread and public health effort needed for disease containment (all criteria weighted equally). Regional and local public health experts across Germany were invited to participate in the prioritization process and to use this tool.

In total, we identified 32 infectious diseases of viral, bacterial and protozoal origin; twelve were ranked as of the highest priority: norovirus gastroenteritis, influenza, varicella, measles, mumps, severe acute respiratory syndrome, meningococcal meningitis, rubella, tuberculosis, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Middle East respiratory syndrome and hepatitis A. Rare but severe diseases like viral hemorrhagic fever, plague or rabies were ranked as having a lower priority.

Similarly to the previous ECDC-funded project RAGIDA (Risk Assessment Guidance for Infectious Diseases transmitted on Aircraft) in 2009, the results of the HYFLY project show the relevance of predominantly respiratory transmitted diseases in air traffic. However, it also adds norovirus gastroenteritis, MRSA and hepatitis A to the list of infectious agents and diseases that need attention when looking into infection control activities in airplanes and at airports.

Medizinische Versorgung von Patienten mit HIV, HCV und IDU im Berliner Justizvollzug unter Berücksichtigung des Äquivalenzprinzips und der Nelson-Mandela-Regeln

G. Urban, C. Khan, I. Mahlendorf, J. Wismar, J. Golze, M. Lehmann
Justizvollzugs Krankenhaus Berlin (JVKB), Berlin, Deutschland

Nach den Mindestgrundsätzen der Vereinten Nationen für die Behandlung von Gefangenen (Nelson-Mandela-Regeln) sind alle Gefangenen mit der Achtung zu behandeln, die der Würde und dem Wert gebührt, die ihnen als Menschen innewohnen. Gefangene sollen den gleichen Standard der Gesundheitsversorgung erhalten, der in der Gesellschaft verfügbar ist (Äquivalenzprinzip).

Im Sinne eines Benchmarkings vergleicht die vorliegende Untersuchung epidemiologische Daten der medizinischen Versorgung von Patienten mit HIV, HCV und intravenösem Drogenkonsum (IDU) im Berliner Vollzug mit der Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

IDU sind bei Insassen des Strafvollzuges mit 21,9 – 29,6% vs. 0,3% in der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht (EMCDDA 2006). Konsekutiv ist die Häufigkeit von HCV bei Haftinsassen höher: 6,9 – 17,6% vs. 0,3% (DEGS1). Auch die Prävalenz von HIV ist mit 0,8 – 1,2% im Vollzug im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit 0,1% erhöht. Für den Berliner Vollzug ergaben sich (Punkt-)Prävalenzen von: IDU 9,3% (412/4.425 Häftlinge), HCV 3,1% (129/4.156) und HIV 0,6% (27/4.156).

Hinsichtlich der Therapieraten in Deutschland kann für HCV von 3,2 – 8% (8.000 – 20.000 DAA-Therapien/Jahr bei ca. 250.000 Infizierten) ausgegangen werden. Für HIV wird ein Anteil von 73% unter Therapie (ART) (64.900/88.400) angegeben. Bei IDU sind ca. 31% substituiert (78.500/250.000). Für den Berliner Vollzug ergaben sich im Vergleich dazu folgende Therapie-/Substitutionsraten: HCV 2,0% (13/129), HIV 64% (21/33 Patienten, Daten nur JVKB) und Substitution 49,5% (204/412).

Die Zahlen zeigen eine partielle Umsetzung des Äquivalenzprinzips. Mehr Ressourcen werden benötigt, um Diagnostik und Dokumentation zu verbessern und Behandlungsmöglichkeiten analog Schwerpunktpraxen zu implementieren. Für die Bewertung der Zahlen des Vollzuges ist eine hohe Fluktuation der Haftinsassen und eine im Vergleich zu den nationalen Zahlen signifikant andere soziodemografische Zusammensetzung (Geschlecht, Alter, Migrationshintergrund) zu berücksichtigen. Weitere Untersuchungen sind dringend notwendig. Strikter Erhalt des Äquivalenzprinzips und leitliniengerechte Diagnostik und Therapie müssen weiterhin Grundsatz sein.

Impakt von Besiedlung mit und Erkrankungen durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) auf die Liegedauer hospitalisierter Patienten in einem Krankenhaus der Maximalversorgung

N. Lakowa¹, O. Purschke¹, A. Nitsche¹, J. Linde¹, S. Schaaf¹, F. Neumann², A. Bethge³, F. Kretzschmar¹, B. Ruf², T. Grünewald²

¹Antibiotikanetzwerk (ABNW) Sachsen an der Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie; Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie; Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig, Deutschland, ³Zentrum für Klinische Chemie, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig, Deutschland

Einleitung

Multiresistente Erreger (MRE) können einen erheblichen Einfluss auf hospitalisierte Patienten haben. Während die Datenlage für MRSA, Clostridium difficile und Carbapenemase-bildende Gram-negative Erreger einheitlich ist, fehlen belastbare Daten für die Besiedlung oder Infektion mit VRE. Es ist unklar, ob bei nosokomialer Infektion oder Besiedlung ein höherer Impakt auf Outcome und Liegedauer als bei ambulant erworbenen VRE besteht.

Material und Methoden

Patienten mit VRE-Besiedlung und Erkrankung durch VRE wurden hinsichtlich der Liegedauer und der Zuordnung zu einzelnen Fachbereichen über einen Zeitraum von vier Jahren analysiert.

Ergebnisse

Im Zeitraum von 2013-2016 wurden bei 417 Patienten VRE nachgewiesen. Der überwiegende Anteil war nosokomial erworben (333/417; 79,9%). Klinisch manifeste Erkrankungen bestanden in der Gruppe mit nosokomialen Nachweise 5-mal häufiger (17% vs. 83%) als bei Patienten, die den VRE ambulant erworben hatten ($p < 0,01$). Intensivpflegebereiche (konservativ & operativ) sowie operative Fachbereiche (z.B. Urologie, Allgemeinchirurgie) hatten die meisten Patienten mit VRE-Nachweisen („Top 5“-Fachbereiche mit 330/417 Patienten; 84%), wobei in der Relation zur Gesamtpatientenzahl des jeweiligen Bereichs nur noch die operativen Fächer und die Onkologie führend waren (Prävalenz zwischen 0,52% - 3,15%). Patienten mit VRE waren im Vergleich zur Gesamtpopulation der behandelten Patienten im Mittel älter (55,1 vs. 73,9 Jahre) und kränker (gemessen am Case Mix Index). Sie waren im Mittel 5-mal länger hospitalisiert als die Grundgesamtheit der untersuchten Patienten (34,9 d vs. 7 d; $p < 0,001$). Bei ambulant erworbenen VRE betrug die Liegedauer im Mittel 17,2 d vs. 39,4 d bei nosokomialen Fällen ($p < 0,001$). Hinsichtlich Infektion und Kolonisation zeigten sich keine Unterschiede in der Liegedauer (34,8 d vs. 35 d; $p > 0,5$). Während sich zwischen 2013 und 2016 die Liegedauer aller Patienten reduzierte, blieb diese bei VRE-besiedelten und an VRE-Infektionen erkrankten Patienten gleich.

Diskussion und Zusammenfassung

Nosokomial erworbene VRE haben den größten Impakt auf die Liegedauer bei den hier untersuchten Patienten. Dieses bleibt auch über den untersuchten Zeitraum unverändert.

Solche Daten können klare Implikationen für Schwerpunktsetzung, Management und die Steuerung von Maßnahmen zur Eindämmung von VRE haben.

Förderung

Das ABNW Sachsen wird von der Sächsischen Aufbaubank mit Mitteln der Europäischen Union (EFRE Nr. 100241566) gefördert.

Isolation of pathogenic microbes from patients with febrile illness and characterization of antibiotic resistance at Asella Teaching Hospital, Central Ethiopia.

T. Beyene^{1,2}, A. Fuchs^{1,3}, A. Schönfeld^{1,3}, T. Nordmann¹, M. Bosselmann^{1,3}, S. Abdissa^{1,2}, Z. Hurissa², H.-M. Orth^{1,3}, A. Kaasch⁴, C. Mackenzie⁴, K. Pfeffer⁴, T. Feldt^{1,3}, D. Häussinger^{1,3}

¹Hirsch Institute of Tropical Medicine, Heinrich Heine Universität, Asella, Äthiopien, ²College of Health Sciences, Arsi University, Asella, Äthiopien, ³Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland, ⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Background: Treatable communicable diseases remain the leading cause of death in Ethiopia. Lack of data regarding pathogens and antimicrobial resistance hinders effective treatment. The aim of this study was to investigate the spectrum and resistance patterns of pathogenic organisms in patients with febrile illness at Asella Teaching Hospital in Central Ethiopia.

Methods: From April 2016 patients ≥ 1 year of age with fever ($\geq 38.5^\circ\text{C}$) admitted to the study center were included. Blood cultures and blood smear investigation were performed. Blood cultures were conducted with locally prepared media or commercially available culture bottles and Kirby–Bauer antibiotic susceptibility testing (AST) was performed. Identification was confirmed using MALDI-ToF at Düsseldorf University Hospital, Germany.

Results: To date, 487 participants have been included (54.6% male, mean age of 25.3 years). Forty-six blood cultures were positive for bacteria and one grew *Candida* species. Thus, the overall culture positivity rate was 9.4% (46/487), of which 58% (26/45) were Gram-positive (GP): *S. aureus* 50% (13/26), Coagulase-negative staphylococci 46% (12/26). Forty-two percent (19/45) were Gram-negative (GN), of which 37% (7/19) were *E. coli* and 26% (5/19) were *Klebsiella pneumoniae*. In 20 patients (4.2%) microscopy of blood smears revealed *Borrelia* species (n=9), *P. vivax* (n=9), and *P. falciparum* (n=2).

Resistance against commonly used antibiotics for GN bacteria at the study site was: amoxicillin 85% (11/13), ceftriaxone 56% (9/16), trimethoprim-sulfamethoxazol 54% (7/13), ciprofloxacin 46% (6/13), tobramycin 62% (8/13), gentamicin 38% (5/13) and amikacin 23% (3/13).

Of the 16 isolates of Enterobacteriaceae, 56% were possible extended-spectrum beta-lactamase producers. One strain of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* complex was isolated. All three *S. haemolyticus* and 27% (3/11) of the *S. aureus* isolated strains were methicillin resistant.

Conclusions: Although often not routinely performed in clinical practice in the study center, blood smear microscopy identified the causative pathogen in 4.2% of patients with febrile illnesses. Our data suggest high rates of multi-drug resistant bacteria at the study site. According to AST results, only 20% of patients with GN isolates and 42% of patients with GP isolates were prescribed effective antibiotics. Further investigations of resistance patterns are urgently needed for surveillance and empirical treatment decisions.

Dissemination of carbapenem-resistant, carbapenemase non-producing and carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Germany

M. Kresken^{1,2}, B. Körber-Irrgang¹, M. Korte-Berwanger³, N. Pfennigwerth³, S. Gatermann³

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Deutschland,

²University of Applied Sciences, Cologne, Deutschland, ³German National Reference Laboratory for Multidrug-Resistant Gram-negative Bacteria, Ruhr-University, Bochum, Deutschland

Background: *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) is a leading nosocomial Gram-negative pathogen, which is often multi-drug resistant. Carbapenems (e.g., imipenem [IPM], meropenem [MEM]) are used commonly to treat infections caused by PAE. Mechanisms of resistance to carbapenems include production of a carbapenemase (CP) (mostly a metallo-beta-lactamase [MBL]), overproduction of the efflux pumps, overproduction of the AmpC BL, and reduced porin expression. We aimed to determine i) the dissemination of carbapenem-resistant, CP non-producing and CP-producing isolates among PAE, and ii) the in vitro activity of ceftolozane/tazobactam (C/T) against carbapenem-resistant isolates.

Materials/methods: 985 PAE collected in 20 laboratories in Germany from January 2016 to April 2017 were included. Isolates were recovered from patients with bloodstream infections, lower respiratory tract infections, intraabdominal infections or urinary tract infections. Susceptibility testing was performed with the broth microdilution method according to the standard ISO 20776-1 at a central laboratory. Microtitre plates containing the antibiotics in a dehydrated form were purchased from Merlin Diagnostika (Bornheim, Germany). EUCAST breakpoints (v. 7.1) were applied for interpretation of MICs. Genetic testing on the CP was performed at the German National Reference Laboratory for Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria.

Results: 34% of the isolates were obtained from patients on intensive care wards. Susceptibility and resistance rates of IPM, MEM, C/T and other antipseudomonal drugs are presented in the Table. 704/985 (71.4%) PAE were susceptible to both IPM and MEM, while 173 (17.6%) were carbapenem-resistant (i.e. resistant to either drug or both drugs). 74/985 (7.5%) isolates showed resistance to IPM and MEM. A CP was detected in 24 isolates. Among these, 23 expressed one CP and one isolate two CPs. MBLs detected were VIM-1 (n=4), VIM-2 (n=12), VIM-11 (n=1), NDM-1 (n=2), IMP-1 (n=1), and IMP-7 (n=2). Three isolates harbored a GES variant. C/T at 4 mg/l inhibited 142 of the 173 (82.1%) carbapenem-resistant isolates, 140 of the 149 (94.0%) carbapenem-resistant, CP non-producing isolates, but none MBL-producing isolate, as expected.

Conclusions: Overall, 2.4% of the PAE harbored a CP, while 15.1% were carbapenem-resistant, CP non-producing isolates. Based on these findings, C/T seems to be useful for empiric treatment of PAE infections.

Table: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates towards antipseudomonal agents (n=985)

Antibacterial agent	Isolates inhibited at MIC (mg/l)										%S	%R
	≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
Imipenem	4	19	200	376	106	45	110	85	19	21	76.1	12.7
Meropenem	84	214	207	120	95	69	74	76	20	16	73.1	12.4
Ceftolozane/ tazobactam		48	582	246	56	18	3	2	2	28	96.4	3.6
Ceftazidime		3	10	123	416	199	81	51	45	57	84.5	15.5
Cefepime	1	2	8	128	342	224	138	83	34	25	85.6	14.4
Ciprofloxacin	388	215	117	64	51	36	30	34	35	15	73.1	25.9
Amikacin		12	45	253	452	138	44	14	9	18	95.8	2.7
Tobramycin	259	534	89	28	10	7	12	12	11	23	94.1	5.9
Colistin			12	186	665	106	10	4	1	1	87.6	12.4*

*Determination of the colistin MIC was repeated for 24 isolates with frozen microtitre plates containing the antibiotics. Repeated MICs were almost always one dilution step lower when compared with the MICs of plates containing the antibiotics in a dehydrated form. Hence, the rate of colistin resistance is more likely <2%.

Molecular Evolution Analysis of extensively Drug-Resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* Strains from Patients and Hospital Environment in a Prolonged Outbreak

M. Buhl, M. Willmann

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Pseudomonas aeruginosa is an environmental species presenting as an opportunistic pathogen, and especially multi- or extensively drug-resistant (MDR, XDR) strains cause hospital outbreaks involving high-risk patients such as in intensive care units (ICU) or hemato-oncology (HO) wards. In this study, we investigated the molecular evolution of 108 clinical and environmental XDR *P. aeruginosa* strains from an outbreak at 2 neighboring hospitals (1500-bed and 330-bed) in Germany over a time period of 4 years, during which infection control (IC) measures were undertaken (e.g. environmental cleaning) and continuous active screening cultures for MDR Gram-negatives including *P. aeruginosa* had been implemented. The strains were recovered mostly from patients in the ICU and HO ward (colonization and infection) and from the corresponding hospital environment (mostly sinks and toilets). Whole-genome sequencing (WGS) was performed by Illumina HiSeq (2 × 250 bp). The core genome was calculated to be 5,508,057 base pairs in length, with a total number of 94,696 (1.7 %) single-nucleotide polymorphisms (SNPs), thereof 85.8 % parsim-informative and 14.2 % singletons. Phylogenetic analysis revealed grouping into 2 major clusters plus an additional 4 small clusters and one single distinct isolate, as calculated by Gubbins taking recombinational events into account. The 2 major clusters corresponded to the HO ward in the teaching hospital and to the ICU in the casualty hospital. For these clusters, SNP and indel calling was followed by a prevalence filtering approach, narrowing down the number of highly relevant SNPs to 5 and 9 for clade 1 and for clade 2, respectively (as well as 21 and 24 indels, respectively). For both clusters, manual annotation of SNPs and indels revealed most of the affected genes to have functional relevance for biological transport (e.g. heavy metal transport), and several other genes in cluster 2 were related to motility and type X secretion. These results confirm the outbreak to be multiclonal, rather than monoclonal (as had been suggested by the initial characterization of the strains as phenotypic XDR and genotypic VIM gene positive), and the identified SNPs and indels suggest adaptation to antibiotic treatment and/or IC measures. Taken together, our study provides a molecular view of bacterial evolution in a *P. aeruginosa* hospital outbreak setting and demonstrates the excellent resolution of WGS and its applicability to infection IC investigations.

P-093

Risk of colonization with ESBL and MRSA during final year rotation in medicine

G. Wilbring¹, E. Sib², N. Thiessen³, M. Wittmann³, M. Parcina², G. Bierbaum², M. Exner¹, D. Exner¹, R. Schmithausen¹

¹Institute for Hygiene and Public Health, University Hospital, Bonn, Deutschland, ²Institute for Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University Hospital, Bonn, Deutschland,

³Center for Anaesthesiology and operational intensive medicine, University Hospital, Bonn, Deutschland

Medical students get in close contact with multi-drug resistant bacteria such as *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-carrying Enterobacteriaceae (ESBL-E) during their final year rotation.

This study was designed to screen the prevalence of MRSA and ESBL in medical students participating in clinical practice. The results are compared to preclinical students with no/rare contact with patients.

In a longitudinal prospective study, medical practical year students were randomly recruited to take part in four test periods with a total follow-up goal of 12 months: at the beginning and after each section of training. The students were asked to provide a nasal swab for MRSA and an anal swab for ESBL testing. Each time of sampling was accompanied by a survey to evaluate individual hygienic properties and possible risk factors.

So far 138 students previously were tested before taking part in clinical practice.

One student was tested positive for MRSA colonization of the nasal cavity. 15 students were carriers of ESBL-producing bacteria, especially *Escherichia coli*. All ESBL-positive strains were resistant to 3rd Generation cephalosporins (ceftazidime and/or cefotaxime).

Three strains of *Escherichia coli* were classified as 3-fold MRGN with resistance to piperacillin, ceftazidime/cefotaxime, and ciprofloxacin.

Four students had newly acquired an ESBL-positive strain over a period of 2 to 4 months working in a surgical, urological or ward of internal medicine.

Since there are no screening procedures of MRSA and ESBL as a part of the entry and the completion examination for the practical year, the risk evaluation for transmission of multi-drug resistant bacteria from student to the patient and/or to the community is very difficult.

Therefore, information about MRSA and ESBL colonization and transmission, as well as infection prevention and decolonization measures in case of positive MRSA screening should be an essential integrated part of the medical education, especially when students start to participate in clinical practice.

P-094

Washing machines - transmission vectors for multi-drug resistant Enterobacteriaceae?

D. Exner¹, M. Exner², C. Rösing², S. Hack², J. Gebel², S. Bloomfield³, M. Kaase⁴, R. Schmithausen²

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, ²Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Universität Bonn, Bonn, Deutschland, ³London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, Vereinigtes Königreich, ⁴National Reference Laboratory for multidrug-resistant gram-negative bacteria, Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Between 2012 and 2013, twelve newborns in a pediatric hospital ward in Germany were found to be colonized with a clone of an ESBL-producing *Klebsiella oxytoca*, which showed to be specific for this hospital and previously had not been isolated in Germany.

Source tracking analysis including all suspicious transmission routes was performed to point out the origin of the distinct *Klebsiella oxytoca* strain, which could be isolated from microbial swabs taken from a washing machine used for washing the newborns' clothes.

PFGE-typing proved identical strains with the original isolates taken from the affected newborns and their clothes.

After taking the washing machine out of traffic, there were no more cases of newly detected ESBL producing *Klebsiella* strains in the upcoming four year observation period.

Washing machines should, therefore, be considered as a potential reservoir for transmission of Enterobacteriaceae.

Krankheitsspektrum bei unbegleiteten minderjährigen Ausländern in einer Grenzregion – eine Kohortenstudie

K. Eder¹, R. Elling¹, A. Janda¹, R. Fressle², B. Lütticke², N. Diffloth¹, P. Henneke¹, M. Hufnagel¹

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland,

²Pädiatrische Praxis, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Seit dem Jahr 2015 hat die Zahl an in Deutschland Zuflucht suchenden Ausländern stark zugenommen. Insbesondere in der sehr vulnerablen Gruppe der unbegleiteten minderjährigen Ausländer (UMAs) besteht ein erhöhter medizinischer Versorgungsbedarf. 2015 haben die Fachgesellschaften DGPI, GTP und BVKJ Empfehlungen zum Screening auf infektiologische Erkrankungen für minderjährige Flüchtlinge herausgegeben. Die Empfehlungen wurden in großen Teilen auf Basis eines Expertenkonsenses getroffen.

Methoden: Retrospektiv wurden mittels eines standardisierten Fragebogens die Daten von 890 UMAs zwischen 9 und 18 Jahren analysiert, die von Januar 2016 bis Dezember 2017 in Freiburg in Obhut genommen und nach den aktuellen Empfehlungen gescreent wurden. Das Screening beinhaltete 1) eine Anamnese mit besonderem Augenmerk auf dem Vorliegen von infektiologischen Erkrankungen, 2) eine vollständige körperliche Untersuchung, 3) ein Differentialblutbild bei allen Flüchtlingen, sowie bei Herkunft aus Hochprävalenzländern 4) Infektionsserologien auf HBV, HIV und 5) ein Tuberkulose Screening mit Röntgen-Thorax oder IGRA.

Ergebnisse: Die Analyse der Daten ergab ein vielfältiges Krankheitsspektrum. Zu den häufigsten Infektionserkrankungen gehörten Skabies (14,7%), Hepatitis B (6,7%), Tuberkulose (6,1%) sowie parasitäre Erkrankungen (2,8%). Die Nachweisrate für HIV betrug 0,2%. Bei 4,2 % der Flüchtlinge wurde eine latente Tuberkuloseinfektion diagnostiziert, bei 1,9% (n=17) lag eine aktive Lungentuberkulose vor. Zwei der 17 aktiven TB-Patienten hatten eine mikroskopisch offene Lungen-Tuberkulose und ein Isolat wies eine INH-Resistenz auf.

Zusätzlich fielen hohe Raten an akuten Erkrankungen von Zähnen (68,2%), Gastrointestinaltrakt (18,3%), Bewegungsapparat (16,5%) und Respirationstrakt (12,0%) auf. Auch ohne Verwendung eines spezifischen Screening-Tools waren bei 23,7% der UMA psychische Auffälligkeiten zu erkennen.

Insgesamt ergab sich durch das Screening bei 26,6% eine behandlungs- oder kontrollbedürftige Infektionserkrankung.

Schlussfolgerung: Die hohe Prävalenz von Infektionserkrankungen unter den UMAs stützt die Empfehlung zur Einführung einer standardisierten Screening-Untersuchung. Auch wenn ansteckungsfähige Infektionserkrankungen, die eine Gefährdung für die Öffentlichkeit darstellen, bei UMAs selten sind, so ist das empfohlene Screening zur frühzeitigen Diagnosestellung und Behandlung für individuelle Patienten und für die Infektionsprävention wichtig.

eP-096

Molekulare Epidemiologie, Risikofaktoren, Transmissions- und Infektionsraten bei ESBL-Kolonisationen im Krankenhaus

S. Hagel¹, O. Makarewicz¹, A. Hartung¹, D. Weiß², C. Stein¹, C. Brandt¹, U. Schumacher³, R. Ehricht², V. Patchev¹, M. W. Pletz¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, ²Forschungscampus InfectoGnostics, Jena, Deutschland, ³Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Einleitung: Diese prospektive Kohortenstudie untersucht die Kolonisierungsraten, molekulare Epidemiologie sowie die Risikofaktoren für eine Kolonisierung mit ESBL (extended spectrum β -lactamases) - produzierenden Enterobakterien (EPEs), sowie Transmissions- und Infektionsraten bei hospitalisierten Patienten.

Methoden: In diese Studie konnten 1334 Patienten eingeschlossen werden. Ein Rektalabstrich wurde bei Krankenhaus-(KH)-Aufnahme, während des KH-Aufenthalts und 6 Monate nach dem KH-Aufenthalt durchgeführt. Insgesamt wurden 342 EPEs isoliert und mikrobiologisch (VITEK) sowie molekularbiologisch mittels rapid amplification of polymorphic DNA (RAPD) und DNA-Microarrays untersucht.

Ergebnisse: Eine Kolonisierung mit EPE lag bei 12,7 % der Patienten bei KH-Aufnahme vor, die höchste Rate fand sich bei Patienten aus Pflegeeinrichtungen (23,8 %). Während des KH-Aufenthaltes wurden 8,1 % der Patienten mit EPEs de novo kolonisiert. Invasive Eingriffe, Antibiotika- und Protonenpumpen-Hemmer-Therapien stellten unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisierung dar. Nur ein Patient entwickelte eine EPE-Infektion. Bei vier de novo Kolonisationsfällen ist eine Übertragung im Krankenhaus wahrscheinlich. Die höchste Prävalenz innerhalb der EPEs zeigte *Escherichia coli* (88,9 %), wobei 92,1 % der ESBL-Phänotypen auf CTX-M β -Lactamasen zurückzuführen war. Bei den meisten de novo Kolonisierungen (20 %) wurde eine Integron-Struktur mit der Kassette *dfrA17-blaCTX-M-1/15-aadA4-sul2* vorgefunden. Die Diversität der EPE-Isolate war deutlich höher als die der ESBL-Plasmide.

Fazit: Plasmidaustausch scheint bei der Ausbreitung von ESBL eine wesentliche Rolle zu spielen. Die derzeitige Stamm-basierte Surveillance könnte daher die Risiken der Resistenzübertragungen innerhalb der Krankenhäuser unterschätzen.

ATEMWEGSINFEKTIONEN / TUBERKULOSE

eP-097

Is diabetes only a risk factor for pulmonary tuberculosis but not for extrapulmonary tuberculosis?

S. Weber¹, K. Saravu², T. Heller³, S. Gehring⁴, S. Bélard^{5, 6}

¹Helios Kliniken Wiesbaden, Abteilung für Pädiatrie, Wiesbaden, Deutschland, ²Department of Medicine, Kasturba Medical College, Manipal, Indien, ³Lighthouse Clinics, Lilongwe, Malawi, ⁴Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, ⁵Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland, ⁶Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

Introduction

Diabetes type II is a major non-communicable disease worldwide and India, the alleged “epicenter”, has a prevalence of up to 23%. At the same time India has the world’s highest absolute tuberculosis (TB) burden. Diabetes is an established risk factor for pulmonary TB (PTB). Data on diabetes in patients with extra-pulmonary TB (EPTB) are less conclusive. The aim of this analysis was to prospectively investigate proportions of diabetes in PTB and EPTB patients.

Methods

This prospective controlled cohort study was conducted at Kasturba Medical College in Manipal, India. Presumptive TB patients ≥ 16 years were enrolled and underwent routine diagnostic TB work-up including sputum microscopy, chest-x-ray and point-of-care ultrasound for TB suggestive pleural, pericardial and ascitic effusion, abdominal lymphadenopathy and focal hepatic or splenic lesions; additional EPTB work-up was performed as requested by the attending physician. Patients were categorized “EPTB” (either exclusive EPTB or EPTB with concurrent PTB), “PTB” (exclusive PTB) or “no TB”. HbA1c and fasting blood sugar were recorded where available. Patients were categorized as diabetic (HbA1c $\geq 6.5\%$ or FBS ≥ 126 mg/dl), non-diabetic (HbA1c $< 5.7\%$ or FBS ≤ 100 mg/dl) or prediabetic.

Results

A total of 214 patients were included in the preliminary analysis. Median (interquartile range, IQR) age was 47 (39, 58) years, 80% were male, 22% were HIV-infected. Median BMI was 20.3 kg/m² (IQR 17.1, 22.9), 43% were diabetic, 23% were prediabetic and 34% had no diabetes. 71 (33%) were diagnosed with PTB (83% of these were microbiologically confirmed), 74 (35%) had EPTB, and 69 (32%) had no TB. Diabetes prevalence was increased in patients with PTB (69%) compared to patients with no TB (53%) but was not increased in patients with EPTB (46%).

Conclusion

Our yet unadjusted data suggest that an association between diabetes and TB only relates to PTB but not to extra-pulmonary dissemination of TB. Pathophysiologic mechanisms resulting in this phenomenon remain to be studied.

Relevance of *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* in the pathogenesis of hospital-acquired respiratory tract infections

S. Hagel¹, S. Schmitt², B. Löffler³, M. Baier³, M. W. Pletz²

¹Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Universitätsklinikum Jena, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ²Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland,

³Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Background:

To date, the relevance of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in the pathogenesis of hospital-acquired respiratory tract infections (RTI) in adult patients has not been investigated systematically. Guidelines for the management of hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia (HAP/VAP) in adults do not recommend specific microbiological testing or empiric antibiotic coverage for these pathogens but underlying data are sparse. The aim of the study was to investigate the incidence of *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* in hospital-acquired RTIs in adult critical ill patients.

Study design:

This retrospective study was performed in 4 ICUs (n=1 medical, n=1 neurological, n=2 anaesthesiological) at the Jena university hospital. All ICU-patients with suspected hospital-acquired RTI who underwent PCR testing for both, *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* from respiratory tract specimens between 01/2013 to 05/2017 were included.

Results:

Overall, in 314 patients PCR testing of respiratory specimen (BAL/tracheal aspirate) for *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* was performed. 83 (26,4%) patients were female, mean age was 61,7 (15-89) years. 82 (26,1%) patients were immunosuppressed. HAP was diagnosed in 210 (66,9%), VAP in 65 (20,7%) and VAT in 39 (12,4%) patients. According to the new sepsis criteria 87 (27,7%) patients had sepsis and 88 (28,0%) septic shock. 301 patients underwent mechanical ventilation with a mean duration of 15,0 ± 13,8 days. The mean length of stay on ICU was 22,2 ± 15,9 days. ICU mortality was 44,3%, in-hospital mortality rate was 50,6%. In 26,9% a pathogen was isolated from microbial specimen. The most common pathogens were Enterobacteriaceae (46%), *S. aureus* (21%) and *P. aeruginosa* (12%). Blood cultures were drawn in 97,8% (307 patients) and were positive in 8,8%. No patient was tested positive for *C. pneumoniae*. PCR-testing for *M. pneumoniae* was positive in 2 patients (0,6%). These were a 56-year-old, immunosuppressed female patient with fever in neutropenia due to underlying acute myeloid leukemia with HAP and a 46-year-old female patient without immunosuppression with VAT hospitalized due to neurosurgical operation.

Conclusions:

These data confirm the prevailing notion that both, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*, are no relevant pathogens in hospital-acquired RTIs in critical ill patients. Routine specific microbiological testing or empiric antimicrobial therapy covering both pathogens is not recommended.

P-099

Kontagiosität der Lungentuberkulose - Prädiktion anhand radiologischer, anamnestischer und klinischer Befunde im Klinikalltag

M. Unnewehr¹, F. Meyer-Oschatz², B. Schaaf²

¹Klinikum Dortmund, Universität Witten-Herdecke, Dortmund, Deutschland, ²Klinikum Dortmund, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Die Beurteilung der Kontagiosität im Falle eines Verdachts auf Lungentuberkulose (pTB) bei der Krankenhausaufnahme ist wegen fehlender guter Daten schwierig. Patienten werden im Zweifel unnötig isoliert, was für sie nachteilig ist, sowie hohe Kosten und großen Aufwand verursacht.

Fragestellung: Welche radiologischen, anamnestischen und klinischen Befunde können die Kontagiosität einer pTB mit welcher Sicherheit vorhersagen?

Methode: Retrospektive Analyse von Patienten > 18 Jahre, die mit der Entlassungsdiagnose pTB von 2008 bis 2016 in einer großen Klinik für Pneumologie und Infektiologie in einer deutschen Großstadt stationär behandelt wurden. "Hoch kontagiös" und damit isolationspflichtig bei Aufnahme war der mikroskopische Nachweis von säurefesten Stäbchen (SFS) im ersten Sputum; "nicht oder gering kontagiös" die negative erste SFS-Mikroskopie, unabhängig vom späteren Ergebnis der Sputumkultur. pTB-typische radiologische, anamnestische und klinische Befunde wurden für beide Gruppen untersucht.

Ergebnisse: 328 Patienten (mittleres Alter 41 Jahre, 75% männlich, 64% Ausländer), davon Zuordnung von 153 (47%) zur hoch kontagiösen und 175 (53 %) zur nicht oder gering kontagiösen Gruppe.

Beste positive Prädiktion für eine hohe Kontagiosität: Hämoptysen (83%), Kaverne im Röntgen des Thorax (71%), Tree-in-bud-Zeichen im CT (68%), Gewichtsverlust (68%), Husten (67%). Geringste positive Prädiktion: Frühere pTB (46%), ausländische Herkunft (55%). Weiterhin wurden beide Gruppen verglichen sowie die Odds Ratios und die negativen prädiktiven Werte berechnet.

Schlussfolgerung: Hämoptysen, Kaverne im Röntgen, Tree-in-bud-Zeichen im CT, Gewichtsverlust und Husten sprechen für eine hoch kontagiöse pTB mit Notwendigkeit zur Isolation. Eine frühere pTB und die Staatsangehörigkeit helfen bei der Beurteilung der Kontagiosität nicht weiter.

ZNS-Tuberkulome erfordern möglicherweise eine prolongierte begleitende Therapie mit Kortikosteroiden

I. Suarez^{1, 2}, C. Lehmann^{1, 2}, H. Gruell^{1, 2, 3}, G. Faetkenheuer^{1, 2}, J. Rybniker^{1, 2, 4}

¹Innere Medizin I, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Bonn-Köln, Deutschland, ³Institut für Virologie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ⁴Zentrum für Molekulare Medizin Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit *Mycobacterium tuberculosis* sind häufig schwer zu diagnostizieren und stellen in der Behandlung eine große Herausforderung dar. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine tuberkulöse Meningitis vor, die einen akuten Notfall darstellt und die schnelle antituberkulöse Therapieeinleitung erfordert. Komplikationen sind typisch und nicht selten behalten die Patienten neurologischen Residuen. Im Gegensatz dazu ist der klinische Verlauf bei Vorliegen von ZNS-Tuberkulomen meist weniger akut. Die klinische Symptomatik hängt von der Lokalisation der Läsionen ab. Generalisierte oder fokale Krampfanfälle prägen häufig das klinische Bild. Die antituberkulöse Chemotherapie soll nach Empfehlung der deutschen Leitlinien (1) 12 Monate verabreicht werden. Zusätzlich wird begleitend die Gabe von Kortikosteroiden empfohlen (20-40 mg Prednisolon/Tag), die nach 2-3 Wochen um jeweils 10 mg/Woche reduziert und dann ausgeschlichen werden sollten.

Wir beschreiben zwei Fälle von Patienten mit histologisch und mikrobiologisch gesicherten ZNS-Tuberkulomen, deren Krankheitsverlauf eine prolongierte Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason über viele Monate erforderte. Mehrere Versuche, die Kortikosteroide leitliniengerecht zu reduzieren bzw. abzusetzen führten zu einer klinischen Verschlechterung im Sinne von generalisierten Krampfanfällen oder neuen ZNS-Läsionen. Die Kortikosteroid-Therapiedauer betrug in einem Fall 14 Monate und im anderen Fall 18 Monate.

Im Vergleich zur tuberkulösen Meningitis scheint die Behandlung von ZNS Tuberkulomen eine längere additive Gabe von Kortikosteroiden zu erfordern. Dies sollte in kontrollierten Studien überprüft werden.

1) Schaberg et al. SK2 Leitlinien: Tuberkulose im Erwachsenenalter Pneumologie 2017; 71: 325–397

Ergebnisse der stationären Diagnostik nach positivem Tuberkulose-Screening und Verdacht auf aktive Tuberkulose-Erkrankung bei unbegleiteten minderjährigen Ausländern (UMA) in einer Grenzregion Deutschlands

A. Geweniger¹, K. Eder¹, R. Elling¹, R. Fressle², C. Kannan³, H. Fahnenstich³, M. Elze⁴, P. Henneke¹, M. Hufnagel¹

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland,

²Pädiatrische Praxis, Freiburg, Deutschland, ³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, St.

Elisabethen Krankenhaus, Lörrach, Deutschland, ⁴Klinik für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Unter den in Deutschland Zuflucht suchenden Ausländern hat der Anteil der unbegleiteten minderjährigen Ausländer seit 2015 stark zugenommen. Die Fachgesellschaften DGPI, GTP und BVKJ gaben 2015 Empfehlungen zum Screening auf Tuberkulose (TB) bei minderjährigen Flüchtlingen heraus. Alle Jugendliche im Alter über 15 Jahre erhalten zum Screening einen Röntgen-Thorax; unter 15 Jahren ist bei TB-verdächtigen Beschwerden oder bei Herkunft aus Hochprävalenzländern ein Interferon- γ Release Assay (IGRA) oder ein Tuberkulin-Hauttest (THT) empfohlen. Bei positiven Befunden schließt sich ein Röntgen-Thorax an. In den Jahren 2016-2017 wurden in zwei spezialisierten Ambulanzen in Freiburg und Lörrach etwa 1.500 UMAs auf TB gescreent. Im Rahmen einer Kohortenstudie präsentieren wir Daten von 29 UMAs, die mit V.a. eine aktive TB-Infektion (positiver IGRA oder THT plus Klinik oder pathologischem Röntgen-Bild) zur weiteren Abklärung an das ZKJ Freiburg überwiesen wurden.

Methoden: Von allen UMAs, die in den Jahren 2016-2017 am ZKJ Freiburg stationär mit V.a. aktive TB behandelt wurden, wurden Daten zur Diagnostik mittels standardisiertem Fragebogen retrospektiv aus den Patientenakten erhoben. Die Erregerdiagnostik erfolgte mittels Mikroskopie, PCR und Kultur aus Sputum (n=28), broncho-alveolärer Lavage (n=23), endobronchialer Ultraschall-gesteuerter Lymphknotenbiopsie (EBUS; n=15) oder Pleuraaspirat bzw. -biopsat (n=5).

Ergebnisse: 29 männliche UMAs im Alter von 12-17 Jahren stammten aus Somalia (n=9), Äthiopien (n=6), Guinea (n=5), Eritrea (n=4), Gambia (n=3) und der Elfenbeinküste (n=2). Eine Lungen-TB konnte in 89,6% der Fälle bestätigt werden (5x klinische Diagnose bei TB-spezifischer Bildgebung ohne Erregernachweis), 2 Patienten hatten eine latente Tuberkulose-Infektion und 1 Patient eine abgeheilte Lungen-TB. Ein Nachweis von TB-Erregern gelang in 72,4% der Fälle (siehe Tabelle). Die höchste Sensitivität hatte die PCR (69,0%), v.a. aus Biopsaten. Der kulturelle Nachweis gelang in 58,6% der Fälle, ebenfalls am ehesten aus Biopsaten. In 2 Fällen konnten Resistenzen nachgewiesen werden (1x INH-Monoresistenz aus Eritrea; 1 x INH-/RMP-/PZA-/EMB-Multiresistenz aus Somalia).

Schlussfolgerung: Die Kombination aus invasiver und nicht-invasiver Diagnostik erscheint essentiell, um nach ambulantem Screening von UMAs die Diagnose einer aktiven TB zu sichern. Die EBUS-gesteuerte Lymphknotenbiopsie zeigt von allen diagnostischen Methoden die höchste Sensitivität.

	Mikroskopie-positiv (in %)	PCR-positiv (in %)	Kultur-positiv (in %)	Positive Nachweisrate einzelner Materialien (in %)
Sputum (n=28)	7,1	32,1	32,1	39,3
BAL (n=23)	13,0	34,8	26,1	43,5
EBUS-gesteuerte-Lymphknotenbiopsie (n=15)	13,3	60,0	40,0	66,7
Pleurasekret, -biopsie (n=5)	20,0	60,0	40,0	80,0
Positive Nachweisrate einzelner Methoden (in %; n=29)	24,1	69,0	58,6	72,4 (Nachweisrate aller Materialien und Methoden (in %; n=29))

Tabelle: Diagnostische Nachweisraten für Tuberkulose-Erreger bei UMAs mit V.a. aktive Tuberkulose-Erkrankung im Screening

Polyester-basierte Nanopartikel zur effektiven Antibiotikapenetration und Behandlung pathogener Biofilme

M. Klinger-Strobel¹, J. Ernst², D. Fischer², O. Makarewicz¹, M. W. Pletz¹

¹Universitätsklinikum Jena; Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, ²Institut für Pharmazie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland

Zystische Fibrose (CF) ist eine genetische Erkrankung, die vor allem die Lunge betrifft und mit chronischen bakteriellen Infektionen und nachfolgenden Entzündungen einhergeht. Infektionen mit pathogenen Bakterien, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), verursachen eine hohe Mortalität aufgrund der wiederholten Bildung von Antibiotika-resistenten Biofilmen im abnormalen CF-Schleim. Sowohl die Biofilmmatrix als auch der Mukusschleim behindern eine effiziente Behandlung mit inhalierten Antibiotika. In dieser Studie wurde Tobramycin in Partikeln verkapselt, welche aus Poly(D, L-lactid-co-glycolid) (PLGA) und Poly(ethylene glycol)-co-poly(D,L-lactide-co-glycolide) Diblock (PEG-PLGA) bestehen, um diese Barriere zu überwinden. Die Partikel hatten eine Größe von 225 - 231 nm (Nanopartikel) und 896 - 902 nm (Mikropartikel) sowie ein negatives Zetapotential. Die Wirksamkeit von Tobramycin gegen die Biofilme beider Erreger, *P. aeruginosa* und dem Aminoglykosid-intrinsisch resistenten Bcc, wurde durch die Verkapselung unter statischen und fluidischen Versuchsbedingungen sowie im künstlichem Schleim (artifiziellem Mukus) stark erhöht. Die im Biofilm eingebetteten Bakterien wurden mit weniger als 0,77 mg verkapselten Tobramycin abgetötet, während 1000 mg/l pures Tobramycin keine Wirkung aufwies. Dieser Effekt wird vermutlich auf eine synergistische Wirkung von PEG und PLGA mit dem Tobramycin zurückzuführen sein. In humanen Lungenepithelzellen konnte keine Toxizität verzeichnet werden. Eine Verneblung der Partikel in 0,9% NaCl ist ebenfalls möglich und repräsentiert die Vorstufe für geplante Untersuchungen im Tiermodell. Diese Anwendung bietet daher einen sehr geeigneten Ansatz, um Lungeninfektionen mit Antibiotika-beladenen Partikeln effizient zu behandeln.

Chronic bacterial wound infections in rural Ghana

D. Dekker¹, B. Hogan¹, K. Oppong², K. Boahen², U. Groß³, R. Krumkamp¹, C. Wiafe², D. Eibach⁴, V. Rickerts⁵, N. Sarpong², J. May¹

¹Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Deutschland, ²Kumasi Center for Collaborative Research, Kumasi, Ghana, ³Institute for Medical Microbiology, Göttingen, Deutschland, ⁴Bernhard Nocht Institut for, Hamburg, Deutschland, ⁵Robert Koch Institute, Berlin, Deutschland

Background

Chronic wound infections in particular related to injuries from daily life activities e.g. farming, are a common medical problem in sub-Saharan Africa.

Infections are often polymicrobial and routinely treated with antibiotics without diagnosis of bacterial pathogens hence without knowing the antibiotic susceptibility profiles of these pathogens. Non-specific treatment often results in multiple antibiotic courses without clinical improvement, further aggravating the problem of antibiotic resistance. This study aims to investigate “deep” chronic wound infections in a rural Ghanaian setting.

Materials and Methods

During a 10 months period, swabs were taken from chronic infected wounds from patients presenting to the outpatient department of the rural Agogo Presbyterian in Ghana. Wound swabs were cultured on standard microbiological media. Bacteria were identified by biochemical methods and antibiotic susceptibility performed by disc diffusion following the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Bacterial species identification as well as antibiotic susceptibility testing was confirmed using the VITEK 2 system.

Results

In total, 105 samples were collected. All samples were positive for bacterial growth with at least one pathogen. From 34% (n=36) of the patients one bacterial pathogen was isolated. 22% (n=23) of the patients had two pathogens isolated. The remaining patients (43%; n=46) had more than two pathogens isolated. Most common pathogens included: *Pseudomonas aeruginosa* (20.5%; n=49), *Staphylococcus aureus* (11.7%; n=28), *Proteus mirabilis* (9.6%; n=23), *Klebsiella pneumoniae* (8.8%; n=21) and *Escherichia coli* (5.4%; n=13). Overall resistance was substantially high. Amongst all *S. aureus* isolated, 29% were MRSA. ESBL production was detected in 31% and 24% of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* respectively. Ciprofloxacin resistance was found in 38% of *Escherichia coli*, 14% of *Klebsiella pneumoniae* and 8% in *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusion

These results show that most infected chronic wounds are of polymicrobial nature. There is a substantial percentage of MRSA, ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and ciprofloxacin resistance. Ciprofloxacin is an important drug in Ghana for the treatment of infections. Hence the emergence of ciprofloxacin resistant strains is regarded as a major concern as alternative therapeutic drugs are limited.

P-104

Infektionsmedizinisches Qualitätsmanagement: Füllmenge und Anzahl von Blutkulturflaschen in Korrelation zur Positivitätsrate und patientenspezifischen Parametern

S. Wagner, F. von Loewenich, E. Siegel, T. Schwanz

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Mainz, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Einleitung:

Die Erreger-Nachweisrate bei Blutstrominfektionen ist von der korrekten Durchführung der Blutkulturdiagnostik abhängig. Entscheidend sind die pro Patient abgenommene Anzahl an Blutkulturflaschen (BKF) sowie das Inokulum bzw. das Blutvolumen pro Flasche. Um die Füllvolumina der uns eingesandten BKF zu überprüfen, wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten alle eingegangenen BKF gewogen. Das Blutvolumen pro Flaschenart (aerob / anaerob) wurde mit der Positivitätsrate korreliert.

Methode:

Das Gewicht von 8306 BKF (BacTec, Firma BD) wurde bestimmt und das gemittelte chargenspezifische Leergewicht abgezogen. Unter Verwendung eines mittleren Dichtewertes für humanes Blut wurde das Volumen annähernd berechnet. Dieses wurde mit der Positivität korreliert. Ein P-Wert von $< 0,5$ wurde als signifikant betrachtet. (Mann-Whitney-Test).

Ergebnis:

Es wurden 4152 (48%) aerobe und 4154 (48%) anaerobe mit Positivitätsraten von 17,4% bzw. 16,7% eingeschlossen. Im Mittel betrug das Inokulum für aerobe BKF 8,9 ml. Es wurde keine Korrelation zwischen Positivitätsrate und Blutvolumen gefunden. Bei anaeroben BKF betrug das durchschnittliche Inokulum 8,3ml. Das Blutvolumen positiver anaerober BKF lag im Mittel bei 8,5ml, ein Unterschied, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

Schlussfolgerungen:

Die ermittelten Inokula entsprachen in der Regel den aktuellen Empfehlungen. Es wurde keine Korrelation zwischen Positivität und Füllmenge beobachtet, was sich möglicherweise durch die überwiegend korrekte Beimpfung erklärt.

P-105

Expression, isolation and purification of the antimicrobial peptide BMAP-27 and its application as a bacteri-/fungicidal surfaceM. Tadros¹, J. Assmann², A. Cicek³, F. Bier⁴¹ILBC GmbH, Potsdam, Deutschland, ²Institute of Microbiology and Epizootics, FU-Berlin, Berlin, Deutschland, ³Selektis GmbH, Berlin, Deutschland, ⁴Fraunhofer IZI-BB, Potsdam, Deutschland

BMAP-27 (bovine myeloid antimicrobial peptide-27) is a cathelicidin-derived bovine antimicrobial peptide which shows moderate cytotoxicity and possesses a broad-spectrum in vitro antimicrobial activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria (1), viruses (2), fungi (3) and parasites (4). It is also cytotoxic to human tumor cells (5). BMAP-27 is cytotoxic to human erythrocytes and neutrophils, but at concentrations much higher than other antimicrobial peptides (1). In our current work we have expressed SUMO-peptide fusion proteins from pET vectors by using auto-induction methods. Immobilized metal affinity chromatography was used to purify the fusion protein, followed by SUMO protease cleavage to release the peptide. The BMAP-27 was purified from the cleavage products by cation exchanger (HiTrap CM) The purified BMAP-27 was found to be homogenous as judged by mass spectrometry and N-terminal sequence analysis. The purified peptide was used to develop a bactericidal surface for Lab-on-Chip applications (6).

E.coli Infektionen regulieren die CD163 Expression in Makrophagen und führen zu einer verlängerten inflammatorischen Reaktion in Neugeborenen.

S. Dreschers, C. Platen, K. Ohl, K. Tenbrock, T. Orlikowsky

Kinder- und Jugendmedizin , Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Eine funktionelle Makrophagen Polarisierung ist abhängig von Rezeptoren, die einerseits Cytokine, andererseits PAMPS und DAMPS erkennen. Unter IL-10 Einfluss polarisieren Monozyten zu anti-inflammatorischen Makrophagen, die sich u.a. durch erhöhte Expression von Scavenger-Rezeptoren und CD163 auszeichnen.

CD163 ist an der Neutralisierung von Hämoglobin-Haptoglobin (HB:HP) Komplexen, die nach schweren Infektionen (Sepsis) freigesetzt werden, beteiligt. Der CD163 Signalweg initiiert die Expression von anti-inflammatorischen Cytokinen wie IL-10.

Hypothese: E.coli vermindert die CD163 Expression auf alternativ aktivierten Makrophagen des M2c Typs, die bei neonatalen Makrophagen (CBM Φ) stärker ausfällt als bei Erwachsenen Makrophagen (PBM Φ).

Material und Methoden:

Makrophagen-Polarisierung mit M-CSF (100 ng/ml;72h in RPMI) und IL-10 (10 ng/ml;48h). FACS-gestützte Charakterisierung von Rezeptoren (CD163, HLADR, CCR7, TLR4, CD14, IL10-Rezeptor), intrazellulärer Cytokine (IL10, TNF-alpha) und Transkriptionsfaktoren (STAT3, STAT6). In-vitro Infektionsmodell mit GFP-exprimierenden E.coli. IL-10 und TNF-alpha ELISA.

Ergebnisse:

Die absolute Zahl CD163 exprimierender CBM Φ ist um 15% im Vergleich zu Erwachsenen erniedrigt ($p < 0,05$). Nach Infektion bleibt die Zahl der CD163 exprimierenden M2c-PBM Φ bei Erwachsenen unverändert, bei CBM Φ fällt sie um 75% ($p < 0,05$). Die Phagozytose Kapazität der M2c-Makrophagen unterscheidet sich nicht signifikant. Phagozytierende M2c-PBM Φ weisen weniger CD163 auf als nicht-phagozytierende M2c-PBM Φ . Dieser Unterschied ist bei M2c-CBM Φ nicht nachweisbar. Der Phagozytose induzierte Zelltod (PICD) ist bei M2c-CBM Φ im Vergleich zu Erwachsenen signifikant erhöht, faktoriell aber gering. TLR4 wird auf CBM Φ stärker exprimiert als bei PBM Φ . Nach Infektion ist die TLR4 Expression gleich. Da Inhibitoren des TLR4 Signalweges den Abfall der CD163 Expression bei M2c-CBM Φ abschwächen und die Zahl der M2c-CBM Φ nach Infektion erhöhen, muss man von einem stärkeren Einfluss des TLR4 Signalweges bei M2c-CBM Φ ausgehen. Nach E.coli Gabe sezernieren M2c-PBM Φ mehr IL-10 als M2c-CBM Φ .

Schlussfolgerung:

Werden M2c-CBM Φ in-vitro E.coli ausgesetzt, reagieren sie mit einer Herabmodulation von CD163 und geringerer IL-10 Produktion. Die geringere Zahl an CD163 exprimierenden M2c-CBM Φ kann die Bekämpfung freier HB:HP Komplexe bei Neugeborenen herabsetzen. Daher sollte CD163 als möglicher Infektionsmarker diagnostisch berücksichtigt werden.

Ein therapeutisches Dilemma – Hämorrhagisches Fieber mit Thromboseneigung

J. Kortmann¹, L. Eberwein¹, J. Kappler², S. Reuter¹

¹Klinikum Leverkusen, Leverkusen, Deutschland, ²SYNLAB, Leverkusen, Deutschland

Ein Antiphospholipid (aPL)-Antikörpersyndrom wurde als Begleitphänomen vieler infektiöser Erkrankungen beschrieben und kann mit thrombembolischen Ereignissen einhergehen. Die Liste der assoziierten Infektionen wurde, seit der Erstbeschreibung in Zusammenhang mit Lues, stetig erweitert. Wenn es sich bei der zu Grunde liegenden Infektion um ein hämorrhagisches Fieber handelt, kann der Kliniker leicht in eine therapeutisches Dilemma zwischen Blutungsneigung und Thrombosegefahr geraten.

Wir berichten über einen 56-jährigen Patienten, welcher sich mit Fieber, trockenem Husten, Epistaxis und einer orthostatischen Synkope vorstellte. Vorbekannt war ein kürzlich durchgemachter Myokardinfarkt, der mit Stenting und dualer Plättchenhemmung therapiert wurde. Klinisch fand sich kein wegweisender Befund; im Labor fielen erhöhte Entzündungsmarker, eine Thrombopenie und eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (pTT) auf. Parallel zum Abklingen des tagelang anhaltenden Fiebers kam es zu einem oligurischen Nierenversagen mit einem maximalen Kreatininwert von 7,4mg/dl in der zweiten Behandlungswoche.

Ursächlich fand sich eine Hantavirus-Infektion vom Typ Puumala in Form eines hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS). Im Zuge der weiteren Abklärung der pTT-Verlängerung gelang ein hochtitriger Nachweis sämtlicher Antiphospholipid -Antikörper. Trotz der Blutungsneigung im Rahmen des HFRS behandelten wir den Patienten mit niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung für 4 Wochen. Unter symptomatischer Therapie besserten sich sowohl Klinik als auch Nierenfunktion des Patienten; Blutungskomplikationen sowie thrombembolische Ereignisse blieben aus. Die aPL-Antikörper waren im Verlauf rückläufig und in einer Kontrolle nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar.

Schlussfolgerungen (Conclusion):

Auch ein hämorrhagisches Fieber kann parainfektios mit einem aPL-Antikörpersyndrom einhergehen. Nach unserem Kenntnissstand beschreiben wir hiermit den ersten Fall eines aPL-Antikörpersyndroms, assoziiert mit einer Hantavirus-Infektion.

P-108

Depletion of the resident alveolar macrophage pool upon influenza virus infection is a death ligand-dependent apoptotic event

C. Malainou, C. Peteranderl, W. Seeger, J. Lohmeyer, S. Herold
Med Klinik II, Uniklinik Gießen, JLU, Gießen, Deutschland

RATIONALE: Resident alveolar macrophage (rAM) depletion is a major step towards disease progression in influenza virus (IV)- induced lung injury and acute respiratory stress syndrome (ARDS). Therefore, we aim to elucidate the time course, cellular crosstalk and underlying molecular pathways, as improving rAM survival poses a promising therapeutic target in order to ameliorate disease severity.

METHODS: C57BL/6 wild-type mice were infected intra-tracheally with influenza virus (IV) PR/8. Bronchoalveolar lavage (BAL) was harvested at different time points for flow cytometry (FACS) analysis. Additionally, FACS was performed on rAM after ex vivo infection and treatment with BAL from infected mice. Apoptosis-inducing ligands and rAM death pathways were analyzed on gene expression level in flow-sorted rAM as well as in primary isolated rAM after ex vivo infection.

RESULTS: FACS analysis revealed that significant rAM depletion begins on day 3 post-IV infection with rAM numbers reaching their lowest level on day 7. Although the majority of rAM was subjected to apoptotic death, the percentage of directly infected rAM by influenza virus was discrepantly low. Interestingly, in vitro data showed a similar trend, as treatment of naive rAM with day 7 BAL had a more prominent apoptotic effect than direct PR8 infection 24h after treatment. Gene expression analysis of flow-sorted rAM revealed intrinsic apoptosis to be the main death-driving pathway, as indicated by significant upregulation of factors such as Fas ligand, Caspase-9 and Bax (Bcl-2 associated X protein). Further investigation of potential apoptosis triggering ligands showed a significant upregulation of various TNFSF members, such as TNFSF 10, 14 and 15.

CONCLUSIONS: IV infection of wild-type mice leads to rapid rAM depletion by ligand-driven intrinsic apoptosis. Dissecting the specific cellular interactions and blocking the underlying molecular signaling events will enable us to improve rAM survival, and ultimately provide a novel therapeutic strategy for a better outcome in IV-induced pneumonia and ARDS.

External Quality Assessment (EQA) Programmes for Molecular Diagnostics of Exotic / Emerging Viral Diseases

O. Donoso Mantke¹, O. Kamarainen², E. McCulloch², P. Wallace², S. Baylis³, B. Niesters⁴, M. Niedrig⁵

¹QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics), Berlin, Deutschland, ²QCMD, Glasgow, Vereinigtes Königreich, ³Paul-Ehrlich-Institut/Virussicherheit, Langen, Deutschland, ⁴University Medical Centre Groningen, Groningen, Niederlande, ⁵Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Background:

Emerging viral disease outbreaks are of major public health concern particularly with increased world travel. Rapid pathogen detection is important for patient management, infection and outbreak control. One major challenge for laboratories is to perform sensitive and specific molecular diagnostic testing in such situations.

QCMD a global EQA provider, have continuously introduced new EQA programmes for exotic/emerging viral diseases to support the laboratory's requirements and provide appropriate proficiency testing options. Here we review the results of the EQA programmes for Chikungunya virus (CHIKV), Dengue viruses (DENV RNA), MERS coronavirus (MERS), West Nile virus (WNV RNA) and Zika virus (ZIKV) from 2016 and 2017.

Methods:

QCMD distributes these EQA programmes to registered laboratories annually. For each programme laboratories receive a single panel, containing different concentrations and types of each virus along with specificity samples of closely related pathogens, to allow assessment of sensitivity and specificity of their routinely used molecular assays. The results are reported to QCMD via an online system.

Results:

Participation has significantly increased since the introduction of the first programme in 2010, with an average of 80 laboratories worldwide, per programme, including those in affected geographical regions. Laboratories used both in-house (52%) as well as commercial assays (48%) for testing. Qualitative assessment of the results returned by the laboratories showed that both types of assays performed similarly. However, analytical challenges could be identified concerning sensitivity with lower sample concentrations as well as specificity issues producing false-positive results. The percent overall of core samples correct for the two-year period were 89.1% for CHIKV, 90.2% for DENV RNA, 93.5% for MERS, 67.1% for WNV RNA and 84.4% for ZIKV.

Conclusions:

The EQA programmes demonstrate that the overall qualitative performance of participating laboratories for molecular diagnostics of exotic/emerging viral diseases are acceptable. However, analytical sensitivity and specificity remain a challenge. As these viruses spread globally it is important that laboratories can accurately detect and differentiate between these and other closely related pathogens. Laboratories should be aware of the limitation of their assays and perform their own validation and verification in line with ISO 15189 and other requirements.

P-110

Safe reference material and high quality antigens for infection diagnostics produced by UV-inactivation of bacteria

S. Wenzel, D. Fahlbusch, K. Müller-Zahm, S. Henze, I.-G. Richter

fzmb GmbH, Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie, Bad Langensalza, Deutschland

Summary

Safe and high quality reference materials are required for verifying the performance of in vitro diagnostics. Serological infection diagnostics is based on bacterial antigens as capture reagent.

We propose using UV-inactivated bacteria in both applications.

UV-C radiation inactivates bacteria by crosslinking thymine residues in DNA while leaving proteins and macrostructure substantially intact. Thermal or chemical treatment in contrast may alter morphology and antigenicity through aggregation and denaturation of proteins.

UV irradiated bacterial suspensions were shown to be inactive and can be used for serological immunofluorescent test (IFT) and as control reagent for antigen detecting lateral flow assay (LFA).

Material and methods

Legionella pneumophila were cultured in liquid media at 37°C and harvested by centrifugation after 10 d. Bacteria suspensions were adjusted with H₂O to 10⁶/ml in 100 ml (6.3 cm diameter) quartz flasks and irradiated for 2 h with 254 nm light. The UV-C flux, power and dose incident on each flask were around 3 mW/cm², 350 mW and 2500 J respectively.

In order to verify inactivation, 100 µl of irradiated and of non-irradiated samples were plated on GVPC agar and incubated for 10 d at 37°C. Additional samples were stained with 6 µM of Carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester and counted in a Neubauer chamber.

Inactivated Legionella immobilized on glass slides were used as antigens for serological immunofluorescence testing (IFT) and standardized suspensions were used as positive samples for lateral flow assays (LFA).

Results

Non-irradiated samples contained high numbers of viable cells (> 10⁵/ml by CFU plating, ~ 10⁶/ml by vitality stain). After irradiation no viable cells were found in any sample by either method, confirming efficacy of the inactivation protocol.

Immunofluorescent microscopy showed no morphological differences between irradiated and freshly cultured bacteria. Serological IFT using UV irradiated Legionella showed near perfect correlation with a commercial IFT using heat-inactivated Legionella (100% sensitivity, 98% specificity, N=101). UV-inactivated Legionella were easier to differentiate from background than heat-inactivated ones.

Using UV inactivated Legionella as positive control material in LFA and ELISA obtained the same results as using freshly cultured bacteria.

Conclusion

UV-C irradiated bacteria suspensions can replace heat or formalin inactivated bacteria in many applications.

Pilot data from the Munich Infectious Mononucleosis (IMMUC) Study

J. Geisberger¹, F. Fischer^{1,2}, L. Schulte-Hillen¹, C. Meindl^{1,2}, M. Bodenhausen¹, R. Weggel^{1,2}, P. Wallraven^{1,2}, J. Mücke^{1,2}, S. Strunz¹, S. Stütze², M. Burggraf¹, K. Gerrer^{1,2}, L. Kramer¹, N. Körber^{2,3,4}, T. Bauer^{2,4}, C. Richter^{2,4}, J. Mautner^{1,2,4}, D. Hoffmann^{3,4}, P. Luppä^{4,5}, S. Eger^{4,6}, A. Hapfelmeier^{4,7}, A. Moosmann^{2,4}, E. Nöbner^{2,4}, M. Steinborn⁸, D. Adhikary^{2,4}, H.-J. Delecluse^{4,9}, S. Fink^{4,9}, F. Hauck^{4,10}, C. Falk^{4,11}, T. Schulz^{4,11}, N. Rieber^{1,4}, M. Steinhauser¹, F. Martin¹, A. Nieters^{4,12}, U. Behrends^{1,2,4}

¹Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM), München, Deutschland, ²Helmholtz Zentrum München (HMGU), München, Deutschland, ³Institut für Virologie, TUM, München, Deutschland, ⁴Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Braunschweig, Deutschland, ⁵Institut für Klinische Chemie, TUM, München, Deutschland, ⁶Münchner Studienzentrum (MSZ), TUM, München, Deutschland, ⁷Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMedIS), TUM, München, Deutschland, ⁸Kinderradiologie, Klinikum Schwabing, Städtische Kliniken München GmbH, München, Deutschland, ⁹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland, ¹⁰Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität (LMU), München, Deutschland, ¹¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland, ¹²Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Freiburg, Deutschland

Primary infection with Epstein-Barr virus (EBV) may cause infectious mononucleosis (IM) characterized by a broad spectrum of clinical features and distinct laboratory findings. Although usually a self-limiting disease with fever, tonsillopharyngitis, lymphadenopathy, and fatigue, EBV-IM can be associated with acute and life-threatening complications, protracted symptoms, and/or subsequent malignant and/or autoimmune diseases. In few cases, distinct primary immunodeficiencies (PID) were identified as causative factors but in most of the cases the pathogenic mechanisms remained obscure.

Here we present first clinical and routine laboratory data from a pilot cohort (n=50) of the ongoing Munich Infectious Mononucleosis (IMMUC) study. This clinical observational study was designed to identify biomarkers and causative factors of severe (protracted and/or complicated) EBV-IM, including novel PID. It was implemented with the support of the German Infection Research Center (DZIF) in 2016 and will include 200 pediatric and young adult patients with acute EBV-IM. They are being recruited from numerous Munich medical institutions and investigated at the time of IM diagnosis as well as one and six months after the onset of symptoms. We are documenting symptoms and signs of EBV-IM, evaluate general features of the medical history, and are collecting blood and mouth washes for various biochemical, immunological, and virological analyses, using established and novel analytical tools. A complex novel clinical scoring system was developed to discriminate mild IM from severe IM and subtypes thereof, and the final clinical IM score is being used to evaluate numerous risk factor candidates in multivariable statistical analyses. We thereby hope to contribute to the prevention, diagnosis, risk-stratification, and treatment of complicated and/or protracted IM in adults, adolescents and children.

Klinische Validierung des POCT-Systems „FilmArray BIOFIRE“ zur Diagnostik von Infektionserkrankungen der Atemwege bei Kindern

A. T. Reischl, B. Gröndahl, K. Poplawska, D. Schreiner, F. Zepp, S. Gehring

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Immunologie und Infektiologie,
Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Akute respiratorische Infektionen (ARI) gehören bei Kindern zu den häufigsten Erkrankungen. Die meisten fieberhaften Kinder werden aufgrund nicht eindeutiger Erregerdifferenzierung stationär aufgenommen und antibiotisch behandelt. Die frequente Gabe von Antibiotika kann zu Resistenzen sowie Nebenwirkungen führen.

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit wird das Point-of-Care-Testing (POCT) -System FilmArray Biofire Respiratory Panel (FA) zum Erregernachweis innerhalb einer Stunde mit der proprietären Multiplex-RT-PCR (mRT-PCR) verglichen. In der Klinik soll das FA mit der Frage erprobt werden, ob der Einsatz von Antibiotika auf rationaler Basis reguliert werden kann, d.h. zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes und Behandlungskosten führt.

Material und Methoden: In die Aktuelle Gruppe (AG) wurden für den Zwischenbericht alle Patienten von 0-16a eingeschlossen, die von 02-12/2017 in unserer Kinderklinik aufgrund einer ARI behandelt und eine Erregediagnostik mit dem FA durchgeführt wurde. Bei Kindern der KG wurde zwischen 02-12/2016 die Erregediagnostik mit der mRT-PCR durchgeführt. Deskriptive Analysen bezüglich Patientenkollektiv, nachgewiesenem Erregerspektrum, antibiotischer Therapie und Liegedauer wurden bisher durchgeführt. Gesamtdauer der Studie: 02/2017-02/2018.

Ergebnisse: In der AG wurden in 131 Nasopharyngealsekret (NPS) von Patienten im Alter von 0-197m (n=189) 10 verschiedene Erreger diagnostiziert. In der KG wurden in 236 NPS-Proben von Patienten von 0-203m (n=339) 14 verschiedene Erreger diagnostiziert. In der AG wurden 47,1% (n=89) mit systemischer Antibiose behandelt, mittlere Behandlungsdauer 10,41d. In der KG wurden 41,3% (n=140) mit systemischer Antibiose therapiert, mittlere Behandlungsdauer 9,84d. Die mittlere Liegedauer liegt bei der AG bei 4,22d und bei 4,71d für die KG.

Schlussfolgerung: Kinder, die in der AG mit dem FA diagnostiziert wurden, haben trotz des schnellen Erregernachweises einen höheren Anteil an antimikrobieller Therapie. Weitere Analysen, die eine detaillierte Auswertung nach Altersgruppen, Quartalen, Dauer und ggf. Umstellung der antibiotischen Therapie, Einbeziehen klinischer und laborchemischer Verlaufsparemeter und einen längeren Beobachtungszeitraum beinhalten, müssen zeigen, welche Rolle POCT-Systeme in der Diagnostik von ARI spielen und welche Auswirkung sie auf spätere Therapieentscheidungen und Isolationsmaßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Infektionen haben.

P-113

Rapid molecular detection of Monkeypox virus using recombinase polymerase amplification (RPA)

S. D. Davi¹, J. Kissenkötter², S. Böhlken-Fascher², C. Stahl-Hennig³, M. Weidmann⁴, A. Abd El Wahed², C.-P. Czerny², F. T. Hufert¹

¹Institute of Microbiology and Virology, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Senftenberg, Deutschland, ²Division of Microbiology and Animal Hygiene, Institute of Veterinary Medicine, Department of Animal Sciences, Georg-August-University, Goettingen, Deutschland, ³Unit of Infection Models, German Primate Center DPZ, Goettingen, Deutschland, ⁴Institute of Aquaculture, University of Stirling, Stirling, Vereinigtes Königreich

Monkeypox virus (MPXV), a member of orthopox virus, is a zoonotic dsDNA virus, which is feared of being misused as a biological weapon. Human infection with MPXV occur in rural villages, which are located in or around the tropical rainforests in West- and Central- Africa. Primary hosts are rodents, that can infect humans and monkeys through first or second transmission. However, it was observed that second transmission in Africa occur more often and could spread outside Africa as happened in the US outbreak in 2003.

MPXV can be detected by different tests (ELISA, Ag detection test, virus isolation, PCR). Real-time-PCR remains the gold standard because of high sensitivity and specificity. However, real-time PCR can only be used in highly equipped laboratories with trained personnel.

Therefore, an inexpensive alternative molecular diagnostic test with simple handling is needed particularly in low resource settings in remote areas.

In this study, we have developed a rapid detection method specific for both clades of MPXV using recombinase polymerase amplification (RPA) assay targeting the G2R gene. RPA is an isothermal DNA amplification method, which produces results within 3 to 10 minutes and can be used in a mobile suitcase laboratory at point of need diagnostic. Moreover, the MPXV RPA assay is highly sensitive as the limit of detection was 16 DNA molecules/ μ l.

The RPA assay is quicker and much easier to handle than real-time PCR. All RPA reagents were cold-chain independent. The MPXV RPA assay is easy to handle and produced quick results. This RPA assays can be implemented in a mobile suitcase laboratory to ease the use in rural areas. The clinical performance of the assay under field condition is ongoing.

MAITabolism: Human MAIT cells show a rapid glucose-dependent upregulation of Granzyme B upon stimulation

M. Zinser¹, A. Highton², A. Kurioka², B. Kronsteiner², J. Hagel², T. Leng², E. Marchi², C. Phesouphanh², C. Willberg², S. Dunachie², P. Klenerman²

¹Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland, ²Nuffield Department of Medicine, Oxford, Oxford, Vereinigtes Königreich

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are a well-characterized innate-like T cell population abundant in the human liver, peripheral tissues and blood. MAIT cells serve in the first line of defense against infections, through engagement of their TCR, which recognizes microbial metabolites presented on MR1, and through cytokine-mediated triggering. In tissues, they show a quiescent effector-memory phenotype but can undergo rapid up-regulation of effector functions, including cytotoxicity, upon stimulation. T cells profoundly change their cellular metabolism during their maturation and activation. We sought to determine how MAIT cell metabolism may facilitate both the long-term memory phase in tissue and the transition to rapid effector function.

Using flow cytometric metabolic assays measuring uptake of fluorescent glucose or fatty acids, we showed that human MAIT cells are metabolically quiescent in a resting state and comparable to naïve and central memory T cells. Extracellular flux analysis and gene set enrichment analysis of microarray data revealed that the metabolic pathways of glycolysis and oxidative phosphorylation were downregulated and negatively enriched in MAIT cells compared to bulk CD8⁺ T cells. Upon stimulation with cytokines or following TCR stimulation, they rapidly increase uptake of glucose and show a concomitant upregulation of effector molecules, notably granzyme B, which is impaired by inhibition of glycolysis with 2-deoxyglucose. These findings suggest that MAIT cells share some metabolic characteristics of resting and effector T cell subsets, with a rapid transition upon triggering. Metabolic programming of this cell type may be of interest in understanding and modulating their function in infectious diseases and cancer.

P-115

Stammspezifische Induktion der IL-1 β und TNF- α -Signatur durch Gruppe-A-Streptokokken

N. Töpfner, C. Bratsch, A. Rösen-Wolff, R. Berner

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

Hintergrund:

Neutrophile Granulozyten (PMN) sind an der Abwehr von Gruppe-A-Streptokokken (GAS) maßgeblich beteiligt. Nach zellulärer Stimulation mit dem GAS M-Protein vermittelt das NLRP3-Inflammasom über verschiedene Signalkaskaden die Aktivierung von Caspase-1 und die Transkription proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β und TNF- α) (1). Über die Assoziation von GAS-Virulenzprofilen und der zellulären Inflammasom-Aktivierung ist bisher wenig bekannt. Ein Einfluss der Inflammasom-Aktivierung auf den klinischen Entzündungsprozess ist vorstellbar.

Methoden:

Primär humane PMN (phPMN) zweier gesunder Spenders sowie THP-1-Zellen wurden mit jeweils 25 verschiedenen klinischen GAS-Isolaten stimuliert (MOI 1:10). Durchflusszytometrisch erfolgte die Bestimmung der sezernierten IL-1 β und TNF- α -Konzentrationen. Es wurden GAS-Stämme von Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen (Tonsillopharyngitiden, Pyodermien, Anitiden, otogene Abszesse, invasive Infektionen) sowie GAS-Stämme verschiedener emm-Typen verglichen. Die Detektion der Inflammasom-Aktivierung erfolgte mittels Western Blot zum Nachweis der aktivierten Caspase-1 (p20).

Ergebnisse:

Es konnten Gruppen von GAS-Isolaten identifiziert werden, welche eine besonders hohe bzw. eine besonders niedrige IL-1 β /TNF- α Sekretion induzierten. Insbesondere die mit GAS-Tonsillopharyngitis-Isolaten stimulierten THP-1 Zellen zeigten ein niedrigeres IL-1 β /TNF- α Verhältnis. Zusätzlich unterschieden sich die IL-1 β -Level von Neutrophilen der verschiedenen Spender und THP-1 Zellen vor allem zwischen den GAS-emm-Gruppen. Während die GAS-Gruppen emm1 und emm89 hohe IL-1 β -Konzentrationen induzierten, führten die emm12- und emm28-Gruppen zu mittleren IL-1 β -Konzentrationen und die emm2- und emm4-Gruppen zu niedrigeren IL-1 β -Level.

Diskussion:

GAS kann durch Pyroptose den Zelltod in PMNs auslösen und die Freisetzung inflammatorischer Zytokine induzieren. Isolate der GAS-Tonsillopharyngitis-Gruppe führten unabhängig vom emm-Typ zu einer geringeren Zytokinfreisetzung, als z. B. invasive GAS-Isolate. Daher scheinen bislang unbekannte GAS-spezifische Faktoren das Inflammasom-Aktivierungspotenzial zu beeinflussen, was möglicherweise eine pathogenetische Rolle spielen könnte.

1. LaRock, C. N. & Nizet, V. Inflammasome/IL-1 β responses to streptococcal pathogens. *Front. Immunol.* 6, 518 (2015).

INFEKTIONEN BEI IMMUNSUPPRESSION (AUßER HIV /AIDS) / SEPSIS / HARNWEGSINFEKTIONEN

P-116

Jahrelange chronische Infektion eines immunsupprimierten Patienten mit dem neuen Norovirus-Genotyp GII.P24-GII.24

C. Pietsch, U. G. Liebert

Institut für Virologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Akute Norovirus-Infektionen sind häufig und durch abrupt beginnende, selbstlimitierende Brechdurchfälle gekennzeichnet. Die resultierende Dehydratation bedingt jedoch vor allem bei älteren Menschen, kleinen Kinder, Immunsupprimierten und chronisch Nierenkranken mitunter Krankenhausbehandlungen. Seltener kommt es zu chronischen Norovirus-Infektionen, welche mit langanhaltender Virusausscheidung im Stuhl einhergehen und vor allem bei Immunkompromittierten beschrieben sind.

Material und Methoden: In einem Zeitraum von über drei Jahren trat bei einem 59-jährigen Patienten wiederholt eine massive persistierende Diarrhö auf. Der Patient war aufgrund einer ausgeprägten chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) der Haut nach Stammzelltransplantation dauerhaft immunsupprimiert (Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A). Mehrere Stuhlproben wurden mittels eines Antigen-Immunoassays und real-time PCR auf Noroviren untersucht. Komplette Gensequenzen der detektierten Noroviren wurden zu verschiedenen Entnahmezeitpunkten ermittelt und untereinander sowie mit Referenzsequenzen verglichen.

Ergebnisse: Phasen persistierender Diarrhö gingen mit einer akuten Verschlechterung der bereits zuvor chronisch-eingeschränkten Nierenfunktion des Patienten einher. Umfassende Untersuchungen auf ein infektiöses Agens blieben zunächst ergebnislos. Der Norovirus Antigen-Immunoassay war zu keinem untersuchten Zeitpunkt reaktiv. Aufgrund der bereits bekannten GvHR der Haut wurde so von einer chronischen GvHR des Darms ausgegangen, weshalb die Immunsuppression des Patienten initial intensiviert wurde. Nachfolgende real-time PCR-Untersuchungen und Nukleinsäuresequenzierungen wiesen Noroviren eines neuen Genotyps (GII.P24-GII.24) nach. Vorangegangene Auslandsaufenthalte des Patienten lagen nicht vor. Sequenzanalysen belegten eine chronische Infektion über mehr als drei Jahre und zeigten eine hohe Adaptation der Noroviren an ihren Wirt.

Zusammenfassung: Noroviren sind bei unklarer persistierender oder chronischer Diarrhö Immunsupprimierter eine wichtige Differentialdiagnose zur GvHR des Darms. Die hohe genetische Variabilität von Noroviren erfordert den diagnostischen Einsatz von breit-reaktiven Nukleinsäureamplifikationstechniken. Der Einsatz von Norovirus Antigen-Immunoassays ist zur sicheren Ausschlussdiagnostik inadäquat, da diese nur einen Teil der in Deutschland zirkulierenden Norovirusvarianten erfassen.

Kryptokokkose in Deutschland: Vorschlag für eine multizentrische Kohortenstudie

C. Stephan¹, T. Harrer², D. Wilmes³, K. Hahn⁴, V. Bremer⁵, V. Rickerts³

¹Medizinische Klinik II, Schwerpunkt Infektiologie und Therapie der HIV-Infektion, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, ²Medizinische Klinik III, Klinische Infektiologie und Immundefizienz, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, ³Fachgruppe 16, Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland, ⁴Klinik für Neurologie, Charité, Berlin, Deutschland, ⁵Fachgruppe 34, Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Kryptokokkose ist die häufigste Pilzinfektion des ZNS. Sie wird durch nahe verwandte, teils weltweit verbreitete Sequenztypen von *C. neoformans* var. *grubii* verursacht. Sie manifestiert sich meist als Meningoenzephalitis bei AIDS-Patienten. Neben dem Genotyp des Erregers haben therapeutische Maßnahmen prognostische Bedeutung. Wir beschreiben für die Epidemiologie der Kryptokokkose in Deutschland verfügbare Daten und schlagen eine multizentrische Kohortenstudie vor, um die Epidemiologie der Kryptokokkose in Deutschland zu untersuchen.

Methoden: Daten zur Häufigkeit der Kryptokokkose werden in Deutschland anhand der Hauptentlassdiagnosen aus stationärer Behandlung durch das statistische Bundesamt dokumentiert. Das Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen führt retrospektive Analysen anhand eingesendeter Patientenisolat durch. Aktuell wurden Angaben zu 248 Isolaten zwischen 2004 und 2017 ausgewertet.

Ergebnisse: Pro Jahr werden in Deutschland 50-80 Patienten wegen Kryptokokkose hospitalisiert. Die Erkrankung wird bei Patienten mit AIDS (60%), anderen Grunderkrankungen (25%) und ohne dokumentierte Grunderkrankung diagnostiziert. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* ist der häufigste Erreger, insbesondere bei AIDS-Patienten (80%). *C. neoformans* var. *neoformans* wird als Erreger lokalisierter und disseminierter Infektionen auch bei zuvor Gesunden nachgewiesen (18,5%) *Cryptococcus gattii* wird nur in Einzelfällen nachgewiesen (1,5%). In vitro Resistenz gegen häufig eingesetzte Antimykotika wird selten nachgewiesen und ist mit klinischem Rezidiv nach Induktionstherapie assoziiert.

Im Rahmen einer Kohortenstudie sollten unselektierte Patienten untersucht werden. Erweiterte mikrobiologische Untersuchungen (quantitative Kulturen, in vitro Resistenztestung, molekulare Typisierungen) könnten für therapeutische Entscheidungen genutzt werden. Standardisiert erhobene Patientendaten, bei Einschluß und nach 4 und 12 Wochen, ermöglichen die Korrelation mykologischer und therapeutischer Faktoren mit dem Therapieansprechen. Retrospektive Analysen aus eingelagertem Patientenmaterial (Serum, Liquor) können benutzt werden, um potentielle Biomarker für Risikostratifizierungen zu validieren.

Fazit: Die Epidemiologie der Kryptokokkose ist in Deutschland bislang ungenügend verstanden. Die vorgeschlagene Kohortenstudie kann helfen, die Epidemiologie zu dokumentieren und für das klinische Patientenmanagement nutzbare Diagnostik zu evaluieren.

INFEKTIONEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

P-118

Erythema nodosum bei EBV Infektion

A. Hauenherm¹, M. Zurek¹, P. Nenoff², M. Rose¹, M. Borte¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig, Deutschland, ²Labor für medizinische Mikrobiologie, 04571 Rötha OT Mölbis, Deutschland

Das Erythema nodosum (EN) ist eine im Kindesalter eher seltene Hautkrankung. Es handelt sich um eine Pannikulitis, die mit einer großen Palette an infektiösen aber auch chronisch entzündlichen Erkrankungen assoziiert sein kann.

Wir berichten von einer 15-jährigen Jugendlichen, bei der über 8 Wochen ein therapierefraktärer Verlauf eines typischen Erythema nodosum bestand. Erschwerend entwickelte sich im Verlauf ein aphthöser Befall der Mundschleimhaut.

Der Symptomatik voran ging eine ambulant nachgewiesene EBV Infektion. Stationär wurde mit Aciclovir p.o., Mundspülungen und Prednisolon behandelt. Darunter bildete sich der kutane Befund zurück, der orale Befall blieb unverändert. Umfangreiche Untersuchungen zur Klärung der Ätiologie (infektiös, rheumatologisch, maligne etc.) sind erfolgt. Bei der Kombination aus EN und aphthösen Läsionen waren differentialdiagnostisch Ausschluß einer CED oder eines Mb. Behcet besonders wichtig. Die Gastroskopie und Koloskopie waren bei unserer Patientin unauffällig. Zusammenfassend zeigte sich bis auf den Nachweis der weiterhin aktiven EBV Infektion serologisch und direkt (PCR aus Aphte der Mundschleimhaut) keine andere Ursache. Nach einer virostatischen Therapie mit Valaciclovir erzielten wir für die Patientin Beschwerdefreiheit.

In einer abschließenden Beurteilung im gesunden Intervall konnten wir auch einen Immundefekt ausschließen.

Die Koinzidenz eines EN und einer infektiösen Mononukleose ist bisher nur selten beschrieben worden. Bei unserer Patientin bestand zudem die Herausforderung jedoch im prolongierten Verlauf.

P-119

Myeloide Suppressorzellen (MDSC) aus Nabelschnurblut hemmen die antigenpräsentierenden und co-stimulatorischen Eigenschaften von Monozyten

S. Dietz¹, M. Vogelmann¹, B. Spring¹, J. Schwarz¹, T. Orlikowsky², C. F. Poets¹, C. Gille¹, N. Köstlin¹

¹Abteilung Neonatologie, Universität-Kinderklinik, Tübingen, Deutschland, ²Abteilung Neonatologie, Universität-Kinderklinik, Aachen, Deutschland

Hintergrund:

Die Neonatale Sepsis ist eine der wichtigsten Todesursachen von Neu- und Frühgeborenen. Im Vergleich zu anderen Altersgruppen sind diese sehr viel anfälliger für Infektionen und haben höhere Mortalitätsraten. Dies wird auf eine veränderte Reaktion neonataler Immunzellen auf pathogene Stimuli zurückgeführt. Die Mechanismen, die die Immunantwort von Neugeborenen und die Adaptation zum adulten Zustand regulieren sind nur unvollständig verstanden. Myeloide Suppressorzellen (MDSC) sind myeloide Zellen mit hemmender Wirkung auf andere Immunzellen, die während Schwangerschaft, Fetal- und Neonatalzeit akkumulieren und die T-Zellantwort des Neugeborenen regulieren. Ob MDSC auch die Funktion von Monozyten beeinflussen ist bisher nicht untersucht.

Hypothese:

MDSC aus Nabelschnurblut beeinflussen MHC-II-Expression, co-stimulatorische Aktivität und Phagozytosekapazität von Monozyten.

Methoden:

CD66b⁺ MDSC wurden aus dem Nabelschnurblut (CB-MDSC) mittels MACS angereichert und zu PBMC gegeben. Nach 96h wurde die Expression von CD80, CD86, CD273, CD274, HLA-DR, -DQ, -DP, CD11b und CD18 durchflusszytometrisch ermittelt. Außerdem erfolgte eine Stimulation mit GFP⁺ E.coli. Phagozytosekapazität und Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL1b, IL-8) wurden durchflusszytometrisch bestimmt. Die mit CB-MDSC vorinkubierten PBMC wurden zu frisch isolierten CFSE-gefärbten, OKT3-stimulierten und Monozyten-depletierten PBMC desselben Spenders gegeben und nach 96h die Proliferationsrate von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen bestimmt.

Ergebnisse:

Die Zugabe von CB-MDSC zu PBMC bewirkte eine Heraufregulation der co-inhibitorischen Moleküle CD273 und CD274 und eine Reduktion der co-stimulatorischen Aktivität von Monozyten sowie eine verminderte Expression der MHC-II-Moleküle HLA-DR, -DP, und -DQ. Die Co-Cultur mit CB-MDSC führte außerdem zu einer Reduktion der Phagozytosekapazität von Monozyten, Herabregulation der Phagozytoserezeptoren CD11b und CD18 sowie Hemmung der Produktion von TNF-alpha nach bakterieller Stimulation.

Schlussfolgerung:

CB-MDSC beeinflussen die Funktion von Monozyten grundlegend. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass MDSC eine entscheidende Rolle bei der Immunregulation von Neugeborenen spielen und möglicherweise mitverantwortlich für deren erhöhte Infektanfälligkeit sind. Eine gezielte Beeinflussung von MDSC in der Neonatalzeit könnte sich günstig auf die Therapie der neonatalen Sepsis auswirken.

eP-120

Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatric patients: A retrospective cohort study over a 10-year period

L. Martin^{1,2}, N. Renz², T. Finger³, U.-W. Thomale³, A. Trampuz²

¹Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Infektiologie, Septische Chirurgie – Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ³Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Cerebrospinal fluid (CSF) shunt-associated infections in children are challenging due to quick progression of inflammation with potential irreversible brain damage. The aim of this study was to describe the clinical features, microbiological findings, and surgical and antimicrobial treatment of pediatric patients with CSF shunt-associated infections.

Materials/methods: Consecutive patients aged < 18 years with first diagnosed episode of CSF shunt-associated infection from January 2007 until August 2017 were included. We retrospectively collected data by chart review. Shunt-associated infection was defined by the Center for Diseases Control (CDC) definition criteria.

Results: We included 48 children with a median patient age of 2,5 years (range, 1 month to 17 years), 19 were female (40%). Infections involved 47 ventriculoperitoneal and 1 ventriculoatrial shunts. Main etiology of hydrocephalus was posthemorrhagic (n=22) and congenital malformation (n=10). The median time between shunt implantation (or last revision surgery) and manifestation of infection was 47 days (range, 1 day to 7.8 years). Most infections occurred within one year after surgery (n=33, 69%), among them 16 within the first postoperative month. Fever (>38°) was present in 33 (75%), local inflammation in 8 children (17%). Serum CRP was elevated (>8 mg/l) in 38 patients (79%). In CSF, leukocyte count was >5x10⁶ cells/l in 39 patients (90%). The causing pathogen, cultured from CSF, was detected in 27 infections (59%), of which 24 were monomicrobial, 3 polymicrobial; 19 infections (41%) remained culture-negative; 27 (60%) received antibiotics before diagnostic sampling. The most common pathogens were coagulase-negative staphylococci (n=13), *Staphylococcus aureus* (n=3), gram-negative bacilli (n=6) and enterococci (n=3). All patients received intravenous antibiotic treatment for a median of 18 days (range, 5 to 37 days). Surgical procedure was performed in 46 patients; predominantly 2-stage shunt replacement with temporary external ventricular drainage (n=31,67%).

Conclusions: CSF shunt-associated infection is a serious complication in children, usually presenting within the first months after shunt implantation. CSF leukocyte count was normal in 10%. Almost half of infections remained culture-negative, potentially due to early antimicrobial therapy preceding diagnostic sampling.

P-121

Parainfektöse Enzephalitis durch Coronavirus HKU1

E. Braun, A. Hauenherm, M. Zurek, M. Rose, M. Borte

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Humane Coronaviren sind vor allem als Erreger leichter respiratorischer Infekte, aber auch bis hin zu schweren Atemnotsyndromen wie SARS und MERS beschrieben. Seltener spielen sie eine Rolle als Auslöser von Gastroenteritiden oder neuroinfektösen Erkrankungen.

Fallbericht: Wir berichten über eine 2 Jahre alte Patientin, als 1. Kind konsanguiner Eltern syrischer Herkunft, die sich mit akut zunehmender aufsteigender Muskelschwäche mit teils schlaffer, teils spastischer Parese beider Beine vorstellte. Zudem fiel eine generalisierte Hypotonie des Rumpfes, der Nackenmuskulatur und der oberen Extremitäten auf, die Sitzen und Kopfkontrolle unmöglich machte. Insgesamt abgeschwächter Reflexstatus bei fehlenden klinischen Infektzeichen. Es fielen wiederholt anfallsartige Zustände mit starrem Blick, Kau- und Zungenbewegungen und Überstrecken der Extremitäten auf. Ein Schädel-MRT zeigte ausgeprägte T2-Signalsteigerungen der kortikalen grauen Substanz sowie im Bereich der Basalganglien. Bei Verdacht auf Enzephalitis erfolgte zunächst eine kalkulierte antiinfektive Therapie mit Aciclovir und Ceftriaxon bis zum Eingang negativer Befunde in Serum und Liquor. Weiterhin kein Nachweis von Entzündungszellen oder Eiweißerhöhung im Liquor, keine Schrankenstörung.

Laborchemisch zeigten sich nur dezent erhöhte Entzündungswerte (CRP 15 mg/l) bei ebenfalls unauffälliger Stoffwechseldiagnostik. Die umfangreiche infektiologische Diagnostik ergab den Nachweis von Coronavirus HKU1 im Rachenabstrich bei abgelaufenem Infekt der oberen Luftwege. Unter der Annahme eines parainfektösen autoimmunologisch getriggerten Geschehens erhielt die Patientin Methylprednisolon-Pulse über 3 Tage sowie intravenöse Immunglobuline. Darunter zeigte sich eine rasche und kontinuierliche Besserung innerhalb weniger Tage.

Diskussion: Während frühere Publikationen bereits neurologische Komplikationen im Rahmen von Infektionen durch Humanes Coronavirus HCoV-229E, HCoV-OC43, SARS-CoV und MERS-CoV beschreiben, fand sich bei unserer Patientin eine am ehesten durch Coronavirus HKU1 ausgelöste eher milde respiratorische Symptomatik mit zeitversetzter neurologischer Komplikation. Als weitere extrapulmonale Symptome sind für Coronavirus HKU1 Gastroenteritis und Fieberkrämpfe beschrieben.

miRNA-Expressionsprofile während verschiedener Stadien der EBV-Infektion: eine prospektive Kohortenstudie

A. Hartung¹, O. Makarewicz¹, R. Egerer², M. Karrasch¹, A. Klink³, A. Sauerbrei⁴, K. Kentouche⁵, M. W. Pletz¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland,

²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland,

³KIM II, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland,

⁴Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland,

⁵Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Einleitung: Das Epstein-Barr Virus (EBV) bildet viele miRNAs, die verschiedene regulatorische Funktionen im Infektionszyklus aufweisen und sowohl virale als auch wirtseigene Genexpression steuern. Deshalb wird virale miRNA als potentieller diagnostischer Marker diskutiert. Allerdings setzt das voraus, dass die miRNA-Expressionsprofile spezifisch bestimmten Infektionsphasen oder Krankheitsbildern zugeordnet werden können. Die miRNA-Analyse ist technisch extrem anspruchsvoll, da die virale miRNA nur ca. 25 Basen-lang ist und hohe Sequenzähnlichkeit mit humanen RNA-Spezies aufweist. In der Literatur finden sich daher widersprüchliche Ergebnisse, die durch unspezifische Amplifikationen bedingt sind. In dieser prospektiven Studie, werden die miRNA-Profile von 11 EBV miRNAs während Erstinfektion (EI), Reaktivierung (RA) und Latenz (LT) verglichen. Dabei kommen innovativer analytische Protokolle zum Einsatz, um die o.g. unspezifische Amplifikation zu vermeiden.

Methoden: Zwischen 2012 und 2017 wurden 157 Vollblutproben gesammelt und EBV-Antikörpertiter (ELISA) und Viruslast (qPCR) bestimmt. Anhand der Ergebnisse wurden die Patienten in die Gruppen EI, RA, LT oder sero-negativ (SN, als Kontrollgruppe) eingeteilt. Die gereinigte miRNA wurde mit der humanen hsa-miR-16 als endogene Referenz mittels einer modifizierten quantitativen Stem-Loop-PCR analysiert. Für die relative Quantifizierung wurde eine Effizienzkorrektur vorgenommen, und die Daten wurden auf die SN-Gruppe normiert.

Ergebnisse: Insgesamt konnten die Blutproben von 129 Patienten analysiert werden. miR-BHRF1-2, miR-BART13-3p und miR-BART20-5 wurden nicht detektiert, andere EBV-miRNAs, vor allem miR-BHRF1-1, wurden signifikant höher und mit höherer Prävalenz während der Erstinfektion exprimiert. Lediglich miR-BART5-5p zeigte signifikant höhere Expression während der Reaktivierung verglichen mit der Latenz.

Fazit: Die EBV-Infektionsphasen lassen sich mittels der 11 hier untersuchten EBV-miRNA nicht eindeutig diskriminieren.

CASE REPORTS: POSTER**P-123****Paralleles Auftreten mehrerer infektiöser Hauterkrankungen: Erstdiagnose HIV!**D. Niebel, E. Rabe, T. Bieber

Klinik für Dermatologie, Rheinische-Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, Deutschland

Hintergrund:

Dermatologische Krankheitsbilder durch HIV-Infektionen werden in Deutschland zu seltenen Erkrankungen. Die Rate an Neuinfektionen in Deutschland ist seit Jahren stabil; es ist wichtig klinische Hinweise auf eine HIV-Infektion zu erkennen.

Fallvorstellung:

57-jährige Patientin, Vorstellung unter V.a. „chron. Paronychie“. Es bestünden vers. „Hautprobleme“.

1.

A: Seit 3 Monaten schmerzhaft Entz. der Fingerspitze Dig II li, initial Verletzung durch Splitter. Extern Antibiose (Doxycyclin), Z.n. Emmertplastik, refraktärer Befund. Später Ausweitung auf Dig III.

B: erythematöse Schwellung des Paronychiums Dig II und III li, auf Druck Pusaustritt

2.

A: Seit 4 Monaten progrediente wunde Stelle am Anus. Ambulant gerbende Sitzbäder, später Prednisolon bis 30mg/d.

B: flächige Erosion sakral, periläsional Streuherde, Exsudation

3.

A: Seit 4 Monaten juckende „Pickel“ an Schultern und Hüfte li, Z.n. Probebiopsie, V.a. M. Darier

B: gruppierte erythematöse Papeln und Vesikel, Kratzexkoriationen

4.

A: Seit 6 Monaten Brennen der Mundschleimhaut und Zunge

B: Weiße abstreifbare Beläge der Zunge und Wangenschleimhaut

- Ungewollter Gewichtsverlust von 40kg in 1,5J., keine Abklärung
- Kein Fieber / Nachtschweiß. Rez. Diarrhoen
- Sexualanamnese: ungeschützter GV mit afrikanischen Männern
- Kein Drogenkonsum
- Anamnestisch HIV-Test neg 2014

Diagnostik:

- wenig Staph. au. (Eiter/Finger)
- Cand. alb. (Abklatsch/Zunge, Eiter/Finger)
- HSV-DNA in PCR (Abstrich/sakral)
- Histo (Schulter): ballonierete Keratinozyten, vereinbar mit Herpes Infektion
- Serum: HIV1, Viruslast>800.000
- CD4 Zellzahl:41

ED HIV Infektion, CDC C3 / AIDS Stadium

Therapie:

- Fluconazol p.o. Amphotericin B Susp. bei Paronychie und Soor.
- Aciclovir 10mg/kgKG i.v. 7 Tage, dann p.o. 800mg 5 x täglich für 4 Wochen

- HAART mit Emtricitabin + Tenofovir Alafenamid + Dolutegravir
- Atovaquon als PCP- und Toxoplasmose-Prophylaxe

Diskussion:

Es besteht eine plausible Erklärung für das ungewöhnliche zeitgleiche Auftreten verschiedener opportunistischer infektiöser Hauterkrankungen:

- Chronische Paronychie durch Hefen
- Soorstomatitis
- Nekrotisierendes HSV Ulkus sakral

Trotz eindeutiger klinischer Zeichen der HIV-Infektion erfolgte die Diagnosestellung sehr verzögert. Zeitgleiches Auftreten ungewöhnlicher Hauterscheinungen ohne erkennbaren Zusammenhang und schlechtes Therapieansprechen sollten an die Möglichkeit einer HIV Infektion denken lassen. Eine rasche Therapieeinleitung ist prioritär. Die erweiterte STD Diagnostik blieb unauffällig.

Infektion mit *Legionella anisa* bei einer Patientin mit Rosai-Dorfmann Erkrankung und seropositiver Rheumatoider Arthritis

K. Jozsa^{1,2}, T. A. Wichelhaus^{1,2}, V. A. Kempf^{1,2}, G. Just-Nübling^{2,3}

¹Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland, ²Universitäres Zentrum für Infektionskrankheiten (UCI), Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland, ³Zentrum der Inneren Medizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund

Legionellen sind gramnegative aerobe Stäbchen, die zur Familie der Legionellaceae gehören. Unter den 57 bekannten Arten gibt es mindestens 79 Serogruppen. Jede bekannte *Legionella* spp. ist als potentiell humanpathogen einzustufen. Humane Legionellose werden bis zu 90% der Fälle von *Legionella pneumophila* verursacht. Diagnostische Methoden, Schnellteste zum Antigennachweis aus dem Urin, PCR aus respiratorischen Materialien und serologische Tests sind in der Regel auf den Nachweis von *Legionella pneumophila* ausgerichtet, häufig werden bei diesen Testsystemen *Legionella non-pneumophila* nicht oder über Kreuzreaktionen erfasst.

Fallvorstellung

Es erfolgte eine notfallmäßige Vorstellung der 46-jährigen Patientin Ende August, aufgrund von Fieber und Minderung des Allgemeinzustandes bei vorangegangener Steroidtherapie und Methotrexat Therapie bei seropositiver rheumatoider Arthritis (RF+, anti-CCP+). Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte eine antibiotische Therapie mit Imipenem und Vancomycin. Die asservierten Blutkulturen blieben steril, und der Legionellen-Antigen Nachweis aus dem Urin war negativ.

Wegen rezidivierenden Fieberschüben und einer unklaren PET-positiven (pathologische FDG-Speicherung) thorakalen Lymphadenopathie erfolgte etwa einen Monat später die histologische Sicherung der Lymphknoten mittels Thorakoskopie. Die Kulturen blieben steril, und der serologische IFT zum Nachweis von *Legionella pneumophila*-IgG/IgA/IgM Antikörper blieb ebenfalls negativ. In den asservierten Lymphknoten wurde mittels eubakteriellen 16S-rRNA PCR und nachfolgender Sanger-Sequenzierung der Nachweis von *Legionella anisa* geführt. Die Patientin wurde wegen des Keimnachweises für 21 Tage mit Levofloxacin behandelt. Unter antibiotischer Therapie hatte die Patientin keine nachweisbaren Fieberschübe mehr.

Zusammenfassung

Das klinische Bild stellte sich passend zu einer Legionellen Infektion dar. *Legionella non-pneumophila* werden in der Regel von diagnostischen Testsystemen nicht oder mit einer unzureichenden Sensitivität erfasst.

Dobrava-Belgrad-Hantavirusinfektionen im Raum Hamburg

D. Westhölter¹, J. Jochum¹, P. Eisermann², M. Mahmud³, S. Harendza³, D. Tappe², J. Schmidt-Chanasit^{2, 4}, M. M. Addo^{1, 4}, S. Schmiedel¹, T. Rolling¹, S. Jordan¹

¹I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland, ³III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁴Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Hamburg, Deutschland

Hintergrund

Im Jahr 2017 wurden in Deutschland bisher 1652 Hantavirus-Infektionen gemeldet (1). Dabei handelt es sich zum großen Teil um Puumala-Virus-Infektionen in Süddeutschland. Weniger bekannt ist das Vorkommen von Dobrava-Belgrad-Viren (DOBV) im Raum Hamburg. Wir berichten deshalb über zwei DOBV-Infektionen aus dem Raum Hamburg im Dezember 2017.

Fallberichte

Vier Tage nach einer Südafrika-Reise stellte sich ein 61-jähriger Patient mit Fieber, Cephalgien und Arthralgien in unserer tropenmedizinischen Ambulanz vor. Hinweise auf eine Malaria fanden sich nicht. Auffällig waren initial ein erhöhter CRP-Wert von 133 mg/l sowie eine Proteinurie bei normwertigem Kreatinin. In Verlaufskontrollen stieg der Kreatinin-Wert bis auf 3,5 mg/dl an (GFR 18 ml/min).

Differentialdiagnostisch wurden auch eine Leptospirose sowie Rickettsiosen berücksichtigt, die sich serologisch aber nicht bestätigten. Hingegen konnte im Verlauf eine anti-DOBV IgM- und IgG-Serokonversion nachgewiesen werden. Da DOBV auf dem afrikanischen Kontinent nicht endemisch ist und der Patient über keine weiteren Reisen berichtete, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine lokal erworbene Infektion. Die Nierenfunktion erholte sich im Verlauf spontan.

Aus einem lokalen Krankenhaus der Regelversorgung wurde eine 45-jährige Patientin mit einem akuten Nierenversagen AKIN3 unklarer Genese in unser Haus verlegt (Kreatinin max. 4,7 mg/dl). Bei Aufnahme in das externe Haus vier Tage zuvor bestanden Fieber und Oberbauschmerzen und es erfolgte dort bei V.a. eine Cholezystitis eine Cholezystektomie. Eine erneute Anamnese bei uns ergab regelmäßigen beruflichen Kontakt zu Nagetieren. Serologisch wurden IgG- und IgM- Antikörper gegen DOBV festgestellt. Unter supportiven Maßnahmen erholte sich die Nierenfunktion und die Patientin konnte entlassen werden.

Praktische Relevanz

Im November und Dezember 2017 wurden dem RKI insgesamt 5 DOBV-Infektionen in Norddeutschland gemeldet (2). Es handelt sich um eine seltene zoonotische Infektionserkrankung, die bei einer Symptomkonstellation aus Fieber und Nephropathie differentialdiagnostisch aber auch im Norden Deutschlands berücksichtigt werden sollte. Bei Tropenrückkehrern sollten auch heimische Infektionserkrankungen bedacht werden.

Literatur

1. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 50/2017, 14.12.2017.
2. Robert-Koch-Institut, persönliche Mitteilung durch Dr. M. Faber, 25.12.2017.

Rezidivierendes Fieber, flüchtiges Exanthem und Polyarthralgie bei einem 8 Monate alten Säugling – Rat bite fever (RBF) als sehr seltene Differenzialdiagnose

D. Schöndorf¹, S. L. Becker², P. Minko³, A. Simon¹, M. Orth⁴, M. Schiller¹, M. Zemlin¹

¹Kliniken für Kinder- u. Jugendmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland,

²Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland,

³Klinik für Diagnostische u. Interventionelle Radiologie, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland, ⁴Klinik für Orthopädie, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Fall:

A: Vorstellung des 8 Monaten alten Säuglings wegen spontaner schmerzhafter Schwellung des linken Fußes seit einigen h. 3 d vorher Fieber an 2 d u. flüchtiger Ausschlag, fieberfrei unter Paracetamol, dieses "zur Sicherheit" weiter gegeben. Einstellen des Krabbelns seit erstem Fieber. Verneinung von Verletzungen. Impfstatus komplett. Zuvor: Sectio 36. + 2 SSW, behandelt wegen Infektion. Entzug von Amphetamin u. Fluphenazin bei mütterlicher Schizophrenie.

U: Blass, flüchtiges Exanthem, Fieber bis 39 Grad, Schwellung des linken OSG, bd. Handgelenke, ausgeprägte Schonhaltung, sonst o.p.B.;

Lab.: Hb 10,2, Leukozyten 10.600/µl mit 19 % Monozyten, Thrombozyten 310.000/µl. CRP 40,7 mg/l, BSG 100 mm/h. S-100 0,215 µg/l, ANA <1:40.

MRT: Pannikulitis um Sehne M. peroneus longus u. brevis, keine Osteomyelitis.



T1 axial nach KM



TIRM sagittal

Echo: normal.

Mikrobiol. Lab.: Anaerobe Kultur nach 7,5 d (BD BACTEC): Wachstum von *Streptobacillus moniliformis*.

Th.: Cefuroxim u. Fosfomycin i.v. (7 bzw. 3 d), hierunter direkt fieberfrei. Cefuroxim weitere 3 Wochen p.o.; Kontrollen unauff.;

Mutter und Großeltern berichten später, dass 2 Wochen zuvor Kind nachts schrie und an Zeh des rechten Fußes blutete, dort winzige Narbe. Wohnung in Nähe Bauernhof.

Diskussion:

Die sehr seltene Zoonose RBF wird in den USA und Europa durch den gramnegativen, pleomorphen und mikroaerophilen Erreger *Streptobacillus moniliformis*, verursacht. (1) Multiple Organbeteiligungen (Meningitis, Endokarditis, Pneumonie, Nephritis, Hepatitis) sind möglich. (2) Eine Arthritis kann reaktiv als auch septisch sein. (3) Fulminante Verläufe sind gerade bei Kindern beschrieben. (4) Die Trias Fieber, Exanthem und Arthralgie ist typisch, DD mit dieser (Enteroviren, EBV, Parvo B19, Leptospirose, SIJA, Kawasaki-Syndrom) aber viel häufiger. Die klinische Diagnose ohne Hinweis ist unmöglich. Als Therapeutika der Wahl gelten

Penicillin und Cephalosporine, die Behandlungsdauer sollte 2 Wochen nicht unterschreiten.(1) SPS-enthaltende Blutkulturen sind potenziell spezifisch bakterizid.(1) Die Blutkultur wurde sehr kurz vor Inkubationsende positiv.

1. Elliott SP. Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:13-22.

2. Wang TK, Wong SS. *Streptobacillus moniliformis* septic arthritis: a clinical entity distinct from rat-bite fever? *BMC Infect Dis.* 2007;7:56.

3. Banerjee P, Ali Z, Fowler DR. Rat bite fever, a fatal case of *Streptobacillus moniliformis* infection in a 14-month-old boy. *J Forensic Sci.* 2011;56:531-533.

P-127

Mitralklappenprothesen-Endokarditis, granulomatöse Hepatitis und Vasculitis allergica durch *Coxiella burnetii* (chron. Q-Fieber)J. Trauth, T. Discher, C. Imirzalioglu, N. Hamscho, S. Gattenlöhner, S. Herold

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, Gießen, Deutschland

Fallbeschreibung:

Eine 67jährige Frau mit Bio-MKE nach rheumatischer Mitralklappenstenose stellte sich wegen mehrmonatigem rezidivierendem Fieber in unserer Infektiologischen Abteilung vor.

Klinisch fand sich kein eindeutiger Infektfocus. Laborchemisch lag eine mäßige CRP- und Transaminasen-Erhöhung vor. Trotz hochpositivem Rheumafaktor, Sturzsenkung und vaskulitischen Veränderungen an beiden Beinen ergab sich keine schlüssige rheumatologische Diagnose. Blutkulturen blieben steril. Nach mod. Duke-Kriterien war eine Endokarditis möglich. Dazu passend fand sich im TEE eine fadenförmige Auflagerung am PML und im PET-CT ein gesteigerter Glukosemetabolismus um die Mitralklappenprothese. Aufgrund dessen erfolgte weitere serologische Diagnostik der kulturnegativen Endokarditis. Hierbei hochpositiver *C. burnetii*-IgG Phase I und Phase II-Titer, im Folgenden auch molekularbiologischer Erregernachweis im Blut. Vermutliche Infektionsquelle war ein Zoobesuch in Bolivien 4 Monate vor dem ersten Fieberschub.

Auffallend waren schwach positive IgM-Kreuzreaktionen für *C. pneumoniae*, *T. cruzi*, *L. interrogans*, Rickettsien, Röteln und EBV. Serologische Kreuzreaktionen wurden bei anderen Q-Fieber-Fällen bereits beschrieben für *B. pertussis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *B. henselae*, *P. aeruginosa*, HEV und FSME.

Eine hepatische Manifestation wurde histologisch gesichert (granulomatöse Hepatitis). Die Knochenmarkpunktion schoss eine hämatopoetische Erkrankung aus (reaktives lymphoplasmazelluläres Entzündungszellinfiltrat). Ein erneuter Schub einer Vasculitis allergica der unteren Extremität erforderte eine Prednisolon-Stoßtherapie.

Die antibiotische Therapie mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin ist für 2 Jahre geplant. Das TEE zeigte innerhalb von 4 Wochen unter Therapie bereits die Rückbildung der Auflagerung an der Mitralklappe und keine Zunahme der MI, weshalb bislang von einer operativen Sanierung Abstand genommen wurde.

Zusammenfassung:

Query-Fieber ist eine Zoonose verursacht durch einen pleomorphen Coccobacillus mit Gram-negativer Zellwand sowie Phasenvariation und bietet unspezifische und variable klinische Manifestationen. Die Interpretation serologischer Befunde wird durch Kreuzreaktionen erschwert. Bestes Therapieregime und -dauer sind noch nicht abschliessend geklärt. Nur wenige klinische Studien beschäftigen sich aktuell mit Seroprävalenz und Impfung.

Klebsiellen-Leber-Abszess-Syndrom - Eine Infektionskrankheit auf dem Vormarsch?

S. Wendt^{1,2}, N. Lippmann^{1,2}, A. C. Rodloff^{1,2}, T. Karlas³, C. Lübbert^{1,4}

¹Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ³Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ⁴Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Department für Innere Medizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

(Poster mit QR-Code zum direkten Ansehen von Videosequenzen via Smartphone)

Ein 73-jähriger Patient stellte sich mit re. Oberbauchschmerzen vor. Als Vorerkrankungen bestanden eine chronische Pankreatitis und ein Diabetes mellitus Typ 3. Leukozyten, CRP und Transaminasen waren auffällig erhöht. In der Sonografie und im MRT zeigte sich eine große, komplexe, abszessartige Struktur mit nekrotischem Zentrum im re. Leberlappen. Therapeutisch/diagnostisch wurden mittels Katheter >150ml Eiter gewonnen.

Es konnte *Klebsiella pneumoniae* angezüchtet werden. Da der Stamm sehr mukoviskös erschien, wurde ein einfacher phänotypischer Hypervirulenz-Test durchgeführt (String-Test): Mit einer Impföse wurden die Kolonien auf die Fähigkeit zum „Fädenziehen“ (Abb.: QR-Code-Videosequenz vom Poster mit Smartphone direkt abrufbar) untersucht – mit positivem Ergebnis.

Nach Drainageneinlage entwickelte der Patient einen septischen Schock. Die Antibiose wurde auf Cefotaxim(6 Wochen)+Gentamicin umgestellt. Nach langem ITS-Aufenthalt und einer 2-monatigen Gesamtbehandlungsdauer konnte der Patient abszessfrei entlassen werden. Kurz darauf folgten 7 weitere Aufnahmen aufgrund von rezid. Leberabszessen mit identischen hypervirulenten Klebsiellen, die im Verlauf durch eine Endophthalmitis mit komplettem Visusverlust und durch weitere septische Schocks kompliziert wurden. Der Patient verstarb 1 ½ Jahre nach initialer Diagnose im palliativen Setting.

String-Test-Positivität spricht für Hypervirulenz! Damit sind erschwerte Eradikation u. (septisch-metastatische) Komplikationen verbunden. Erste Fälle des KLA-Syndroms wurden in den 1980er Jahren aus Süd-Ost-Asien berichtet. Gegenwärtig sind hypervirulente Klebsiellen dort häufigste Ursache für Leberabszesse. Zunehmend gibt es Fälle in Europa und Nordamerika. Die Dunkelziffer scheint hoch zu sein. Die Letalität beträgt bis 20%. Unklar ist die genaue Pathogenese. Gesunde können auch Träger sein. Interessant ist die oft beschriebene Assoziation mit Diabetes mellitus – wie bei unserem Patienten (Hyperglykämie als Marker für schlechtes Outcome). Die Therapie ist schwierig, langwierig und nicht evidenzbasiert. Rezidive kommen ebenso wie septisch-metastatische Verschleppungen häufig vor. Der Case Report illustriert das immer häufiger vorkommende KLA-Syndrom. Zur Diagnosesicherung/Therapieoptimierung sollte bei rezidivierenden Klebsiellen-Abszessen der String-Test durchgeführt werden. Weitere Forschungen zu Pathogenese u. Therapie sind erforderlich.

Neu aufgetretene Halsschwellung bei abheilenden Pharyngealinfekt als Manifestation eines Lemierre-Syndroms

C. Kleinle¹, C. Peukert¹, C. Großwendt², M. Birli³, T. Bauer¹

¹Helios Klinikum Emil von Behring, Lungenklinik Heckeshorn, Abteilung für Pneumologie, Berlin, Deutschland, ²Helios Klinikum Emil von Behring, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Berlin, Deutschland, ³Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für arterielle und endovaskuläre Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland

Wir berichten über eine junge Patientin mit einem Lemierre-Syndrom. Die Patientin wurde auf Grund einer deutlichen Verminderung des Allgemeinzustandes bei einem Pharyngealinfekt stationär aufgenommen. Trotz guten klinischen wie laborchemischen Ansprechens auf die initiale antibiotische Therapie mit Levofloxacin kam es im Verlauf zu einer klinischen Verschlechterung mit Thrombozytopenie und schließlich nach Regeneration der Thrombozytenzahlen zu einer Halsweichteilschwellung - 10 Tage nach Symptombeginn. Unter dem Verdacht eines Parapharyngealabzesses wurde eine erweiterte radiologische Bildgebung initiiert. Mittels Ultraschall und CT konnte eine Vena jugularis interna-Thrombose diagnostiziert werden passend zu einem Lemierre-Syndrom mit der typischen Trias aus Pharyngealinfekt, Vena jugularis Thrombose und septischen Embolien. Trotz fehlendem Keimnachweis wurde die antibiotische Therapie um Piperacillin/Tazobactam eskaliert, weiterhin eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin begonnen. Auf Grund der raschen Diagnostik, antibakterielle Therapieeinleitung und therapeutische Antikoagulation, die in der Literatur kontrovers diskutiert wird, wurden die typischen septische Embolisierungen verhindert. Diese Komplikationen bedingen die relevante Mortalität bei einem Lemierre-Syndrom. Auch heute noch stellt das Lemierre-Syndrom, das insbesondere junge Patienten betrifft, eine ernste Diagnose dar.

Zusammenfassend beschreiben wir den typischen Verlauf eines Lemierre-Syndroms, das bereits vor Auftreten der V. jugularis interna-Thrombose klinisch und laborchemisch gut dokumentiert ist und vergleichen dies mit anderen Fallbeschreibungen. Ein besonderer Fokus ist hierbei auf die auch in anderen Berichten beschriebene Thrombozytopenie vor Auftreten des thrombotischen Ereignisses gelegt.

P-130

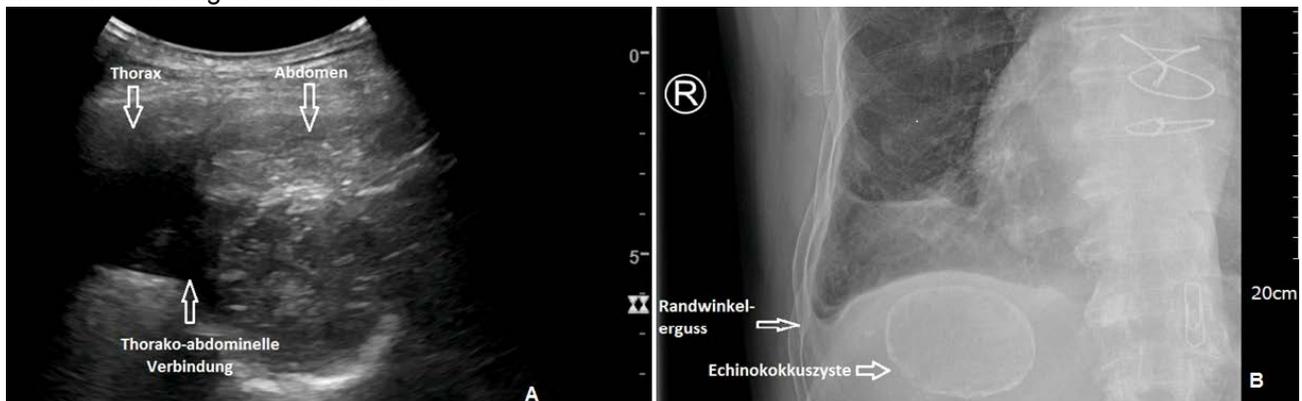
rezidivierender Pleuraerguss – Diagnose: Echinokokkus – Zwerchfelldurchbruch mit Pleurabeteiligung

S. Schneitler¹, A. Castrogiovanni¹, G. Sofianos¹, M. Engels², W. Randerath¹

¹Krankenhaus Bethanien, Solingen, Deutschland, ²Institut für Pathologie, Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland

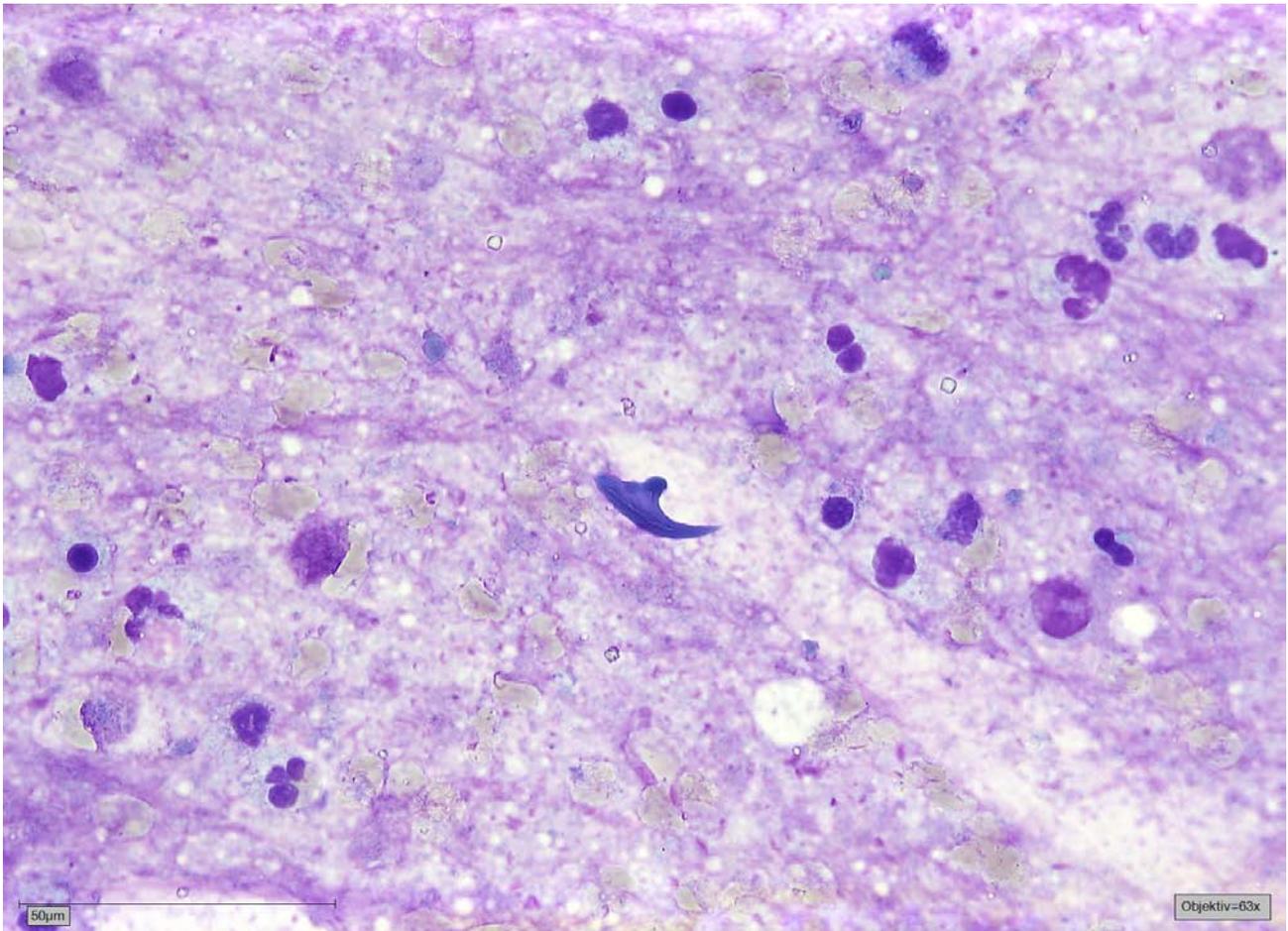
Ein 85-jähriger, türkischer Patient wurde wegen einer kardialen Dekompensation aufgenommen. Klinisch zeigte sich ein Pleuraerguss rechts, der seit Juni 2016 rezidierte. 2016 war eine Video assistierte Thorakoskopie (VATS) durchgeführt worden mit Talkumpleurodese. Histologisch konnte eine fibrinöse, hämorrhagische Pleuritis mit Nekrosen und einzelnen mehrkernigen Riesenzellen nachgewiesen werden, teils mit Granulomform; so dass die Diagnose einer Pleuritis rechts gestellt wurde. Trotz VATS mit Pleurodese rezidierte der Pleuraerguss weiter mit der Notwendigkeit von Punktionen.

Sonographisch zeigte sich aktuell eine subdiaphragmale Raumforderung, Leber und Zwerchfell anliegend, scharf begrenzt, ca.6x4x5cm groß, nahezu vollkommen randständig verkalkt mit echoarm-inhomogenem Inhalt und Öffnung in den Thorax.



sonographische (A) und konventionelle (B) radiologische Echinokokkendarstellung

In der Pleurapunktion wurde ein hämorrhagisches Punktat nachgewiesen mit positiver Echinokokken-PCR und mikroskopischem HÄkchennachweis.



Häkchen aus einer rupturierten Echinococcus-Zyste, im Hintergrund Granulozyten und untergehendes Material, MGG, Obj. 63x

Die Echinokokkenserologie (IHA/IgG-IFT) war negativ. Es wurde die Diagnose einer Echinokokkose gestellt mit thorako-abdominellem Durchbruch, pleuraler Aussaat, rezidivierende Pleuraergüsse bedingend.

Kritische Diskussion: Bei einer pulmonalen cystischen Echinokokkose (CE) ist die Serologie hinsichtlich der Sensitivität per se geringer als bei hepatischer CE. Bei komplizierter CE, wie zum Beispiel einer Zystenruptur ist die Sensitivität jedoch nahezu 100%. Je höher das sonographische WHO Zystenstadium ist, desto geringer die Sensitivität der Serologie. Bei dem Patienten war aufgrund der Herkunft und des Ultraschallbefundes die Diagnose der Echinokokkose naheliegend und bildmorphologisch beschrieben. Eine pleurale Echinokokkose war jedoch zuvor differentialdiagnostisch nicht erwogen worden, a.e. bei hepatischem Zystennachweis mit höhergradigem WHO Stadium. Bei fehlenden klinischen Angaben wurden die eher distinkten Hinweise für eine CE in der Histologie der VATS zunächst nicht erkannt, die sich retrospektiv bestätigten.

Aufgrund zunehmender Migration sind zukünftig Parasitosen häufiger und sollten mit bedacht werden. Neben offensichtlichen Maßnahmen wie Serologie, sollte deshalb auch bei unklaren Fällen weitere Diagnostik angestrebt werden und entsprechende klinische Hinweise an andere Disziplinen übermittelt werden.

Weiterer Verlauf: Eine Therapie mit Albendazol wurde eingeleitet. Im Verlauf zeigte sich ein stabiler Befund hinsichtlich des Ergusses ohne Notwendigkeit der erneuten Punktion.

Endokarditis der Mitralklappe mit Papillarmuskelbeteiligung durch *Acinetobacter ursingii*

P. Horn, P. Horn, D. Brill

KH St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale) GmbH, Halle (Saale), Deutschland

Epidemiologisch präsentiert sich die Endokarditis als eine seltene Erkrankung. Die Mortalität hingegen ist immer noch sehr hoch und erreicht trotz therapeutischer Maßnahmen bis zu 50%.

Wir sahen bei Wiederaufnahme auf die Intensivstation einen Patienten mit kardialer Dekompensation NYHA IV multifaktorieller Genese und respiratorischer Globalinsuffizienz. Anamnestisch bekannt waren zahlreiche Vorerkrankungen (hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, Dreifäß-KHK, COPD Stadium III/D nach Gold, Niereninsuffizienz Stadium G4, Diabetes mellitus, Plattenepithelpapillom des linken Unterlappen). Der Patient war zuvor bereits intensivmedizinisch behandelt mit langwieriger Respiratorentwöhnung. Zu beobachten waren im weiteren Verlauf rezidivierende hypertensive Entgleisungen mit respiratorischer Insuffizienz, welche als bakteriämische Einschwemmungen gedeutet wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren folgende Entzündungswerte zu verzeichnen: Leukozyten 5,9Gpt/l, CRP 6,5mg/l, PCT 2,01ng/ml. In der transösophagealen Echokardiografie wurde der Verdacht auf eine Mitralklappenendokarditis mit Beteiligung des Papillarmuskels bei hochgradiger Insuffizienz gestellt. Zur Bestätigung der Diagnose erfolgte eine PET-Computertomografie. Die Blutkulturdiagnostik ergab den Nachweis von *Acinetobacter ursingii* in 1 von 2 Paaren. Resistogrammgleichartig behandelten wir den Patienten antibiotisch mit Meropenem und Gentamycin. Die Gentamycingabe beendeten wir nach 14 Tagen. Unter der Therapie stabilisierte sich der Patient rasch. Aufgrund der relevanten pulmonalen Vorerkrankungen gestaltete sich auch in diesem Aufenthalt die Entwöhnung vom Respirator langwierig. Nach 33 Tagen konnte der Patient auf eine Normalstation verlegt werden. Da echokardiografisch nur schwer eine Aussage zum Verlauf der Endokarditis getroffen werden konnte, erfolgte nach 45 Tagen antibiotischer Therapie eine erneute PET-Computertomografie. Hier war der zuvor beschriebene entzündliche Fokus nicht mehr nachweisbar. Wir beendeten die Therapie. Der Patient wurde in die Rehabilitation entlassen. In einer echokardiografischen Kontrolle nach 4 Wochen wird die Mitralklappeninsuffizienz als mittelgradig beschrieben.

Two Distinct Clinical Courses of Human Cowpox, 2015

I. B. Eder¹, P. Vollmar², M. Pfeffer³, P. Naether⁴, A. C. Rodloff¹, H. Meyer⁵

¹Institute of Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases, Interdisciplinary Center for Infectious Medicine, University Hospital, Leipzig, Deutschland, ²Bundeswehr Institute of Microbiology, Central Diagnostic Laboratory Division, Munich, Deutschland, ³Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig, Leipzig, Deutschland, ⁴Ear, Nose and Throat Clinic, University Hospital, Leipzig, Deutschland, ⁵Bundeswehr Institute of Microbiology, Department of Viruses and Intracellular Agents, Munich, Deutschland

Here we present two cases of human infection with cowpox virus with distinct clinical courses. A series of clinical photographs documents lesion progression over time. In the first case—an unvaccinated young veterinary assistant—a pustule was treated locally with cortisone. The lesion turned into a large ulcer accompanied by severe lymphadenitis. Based on her close contact to a sick stray cat, infection with cowpox virus was assumed and confirmed by virus isolation, PCR, and serology. The clinical course took up to eleven months until healing of the wound was complete. Transmission of cowpox virus from the cat was likely because a skin swab was PCR-positive and the cat had a high titer of anti-orthopoxvirus antibodies. In contrast, a rather mild clinical course of cowpox was confirmed in a 49-year-old male farmer vaccinated against smallpox. Only a small eschar developed, and wound closure was complete after 6 weeks.

Septische Arthritis durch *Neisseria meningitidis* Serogruppe W

T. Schober¹, C. Zeller², M. Meyer-Bühn¹, U. von Both¹, J. Hübner¹

¹Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Infektiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland, ²Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderchirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Erkrankungen durch Meningokokken weisen ein großes klinisches Spektrum vom asymptomatischen Träger bis zur Meningitis und Sepsis auf, dabei kommt es selten auch zu anderen Präsentationen. Wir beschreiben den Fall einer Arthritis durch *Neisseria meningitidis* Serogruppe W bei einem Kleinkind.

Ein gesundes und gemäß STIKO geimpftes 2 6/12-jähriges Mädchen stellte sich mit Fieber sowie Schonhaltung und Hinken des linken Beins vor. In der Untersuchung zeigten sich außer schmerzhaften Bewegungseinschränkungen und einem kleinen Hämatom am linken Bein, keine Auffälligkeiten, insbesondere keine neurologischen Symptome. Laborchemisch fielen deutlich erhöhte Entzündungszeichen und sonographisch ein Erguss im Bereich des linken Hüftgelenks auf, so dass bei Verdacht auf septische Coxitis eine Punktion durchgeführt und eine Drainage angelegt wurde. Anschließend begannen wir mit Cefuroxim i.v.. In der Blutkultur sowie im Gelenkpunktat konnten wir *Neisseria meningitidis* nachweisen. Wir stellten die antibiotische Therapie auf Ceftriaxon um und führten eine Chemoprophylaxe von Kontaktpersonen durch. Die weitere Beurteilung des Isolats im Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken ergab Serogruppe W, PorA 5,2, FetA 1-1. Der weitere Verlauf war komplikationslos. Im MRT bestätigte sich die Coxitis, die Knochenstruktur zeigte sich intakt. Nach 15 Tagen konnte die Patientin mit einer oralen Sequenztherapie mit Penicillin V entlassen werden.

Die Arthritis ist eine seltene Sonderform der Meningokokken-Infektion und kommt in <5% der invasiven Infektionen vor (Vienne et al, Clin Inf Dis 2003). Sie kann als reaktive Arthritis oder – wie in unserem Fall - als septische Arthritis mit direktem Erregernachweis in der Synovia auftreten. Hier sind Blutkulturen in ca. 50% positiv. Meistens liegt dann auch eine Meningitis vor, isolierte Gelenkinfektionen sind jedoch selten ebenfalls beschrieben.

Interessanterweise treten atypische Infektionen wie Arthritiden gehäuft beim Serotyp W auf (Ladhani et al, Clin Inf Dis 2015). In Großbritannien, kam es zuletzt zu einer deutlich gestiegenen MenW-Inzidenz. Ursächlich dafür sind vor allem Stämme vom Sequenztyp 11-Komplex mit dem auch von uns nachgewiesene Feintyp P1.5,2:F1-1. Als Ergebnis wurde 2015 ein Impfprogramm mit dem MenACWY-Konjugatimpfstoff initiiert. Auch in Deutschland wird o.g. Stamm in den letzten Jahren gehäuft nachgewiesen – ein vermehrtes Auftreten ungewöhnlicher Meningokokken-Erkrankungen ist also zu erwarten.

P-134

Resistente HIV Infektion unter PreP Gebrauch

M. Bickel¹, G. Knecht¹, P. Gute¹, S. Klauke¹, D. Kuhn¹, M. Stürmer², M. Däumer³, T. Lutz¹

¹Infektiologikum, Frankfurt, Deutschland, ²IMD Medizinisches Versorgungszentrum, Frankfurt, Deutschland, ³Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern, Deutschland

Wir berichten über einen 37j MSM PreP Gebraucher, der sich mit der Erstdiagnose einer HIV-Infektion bei uns Ende 2017 vorstellte.

Nach einer Vergewaltigung 09/2014 wurde eine PEP (TDF/FTC/RAL) über 4 Wochen eingenommen. Hiernach ist übergangslos eine PreP begonnen worden, jedoch ohne vorherige HIV Testung. Die letzte negative HIV Serologie war 2013. Die kontinuierliche PreP hatte der Patient eigenständig importiert und ohne medizinische Begeleitung 3 Jahre lang eingenommen. Bei der HIV Erstdiagnose zeigte sich eine HI-Virämie von 10.000 Kopien/ml bei 660 CD4 Zellen/ μ l. In der genotypischen Resistenzanalyse fand sich eine Resistenz gegenüber allen NRTIs. Mutationen: D67N, K70R, M184V, K219Q, K219E. Diese klassischen TAM werden typischerweise durch die Thymidinanaloga AZT und d4T selektioniert und entstehen typischerweise nicht unter einer versagenden TDF-haltigen Therapie.

Zwei mögliche Szenarien sind denkbar:

1. die HIV Infektion bestand bereits vor Beginn der PreP und die TAMs haben sich unter TDF/FTC selektioniert.

2. unter PreP ist es zur Übertragung einer primär resistenten HIV Infektion gekommen.

Beides Szenarien lassen sich weder beweisen noch entkräften, zeigen aber die Notwendigkeit der fachlich kompetenten Aufklärung und Kontrolle einer PreP. Im Falle des zweiten Szenarios wäre dies der dritte publizierte Fall einer Übertragung einer resistenten HIV Infektion

Coxsackie-Virus getriggerte ITPR1- u. NMDAR-Ak-positive Autoimmun-Enzephalomyelozerebellitis

M. A. Rose¹, M. Zurek¹, S. Borte^{1,2}, A. Hauenherm¹, M. Borte^{1,2}

¹Klinikum St. Georg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland,

²ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland

Einleitung: Schwere akute Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems sind eine pädiatrische Herausforderung. Wir berichten einen seltenen Fall und stellen das diagnostische und therapeutische Management dar.

Kasuistik: Übernahme einer 14j. Patientin mit akuter Eintrübung aus peripherer Klinik. Seit zwei Wochen zunehmend Kopfschmerzen und Erbrechen. Bei Aufnahme meningitische Zeichen, im Verlauf Lähmungen, Verlust von Visus und Mastdarm-/Blasenkontrolle. Liquorpleozytose, im MRT Meningoenzephalitis mit Liquorzirkulationsstörung und zerebellitische Herde im AICA-Gebiet bds. Kalkulierte antibiotische Therapie und bei DD Autoimmun-Zerebellitis Urbason-Stoßtherapie und intravenöse Immunglobuline sowie Carboanhydrase-Hemmer. Nachweis von Coxsackievirus und ITPR1- u. NMDAR-Ak, daraufhin erneut Steroidstöße / Immunglobuline und bei ausbleibender Besserung Rituximab mit bis auf initiales Zytokin-Freisetzungssyndrom guter Verträglichkeit. Kein Hinweis auf Malignome, v.a. Ovarialteratome. Unter neurologischer Rehabilitation im Verlauf restitutio ad integrum.

Diskussion: Die Abklärung einer autoimmunen Zerebellitis oder Enzephalitis basiert auf der Zusammenschau klinischer, serologischer und radiologischer Befunde und sollte Malignome berücksichtigen. Bei unklaren neuropsychiatrischen Bildern (auch Epilepsien) sollte (möglichst frühzeitig) auf antineuronale Antikörper getestet werden (Liquor und Serum) unter Berücksichtigung der klinischen Leitsymptome. Therapeutisch stehen Steroide, Plasmapherese / intravenöse Immunglobuline, ggf. Tumortherapie und in therapierefraktären Fällen eskalierte Immuntherapie (z.B. Rituximab, Cyclophosphamid) zur Verfügung.

Fazit: Autoimmune ZNS/PNS-Entzündungen können ein komplexes klinisches Bild bieten, haben unbehandelt eine schlechte Prognose und lassen sich bei frühzeitiger Diagnostik und Therapie erfolgreich behandeln.

Lymphohistiozytäres Hämophagozytosesyndrom nach EBV-Infektion

M. A. Rose¹, M. Zurek¹, S. Borte^{1,2}, S. Wygoda¹, M. Borte^{1,2}

¹Klinikum St. Georg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland,

²ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland

Fallbericht: Stationäre Aufnahme einer febrilen 17j. Patientin in deutlich reduziertem AZ, dehydriert. Paraklinisch erhöhte Leber-, Kreatinin- und Entzündungswerte, Leuko-/ Thrombopenie, sowie erhöhtes Ferritin und sCD25 bei erniedrigtem Fibrinogen. Initial akalkuläre Cholezystitis; EBV-Nachweis hoher Kopienzahl und unter supportiver Therapie passagere Besserung. Bei Verdacht auf sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) nach EBV-Infektion mit Multiorganmanifestation (therapierefraktäres Fieber, Ferritinerhöhung, zunehmender Panzytopenie, Hepatosplenomegalie mit beginnendem Leberversagen; drainagepflichtige Ergüsse) Dexamethason und ivIgGs sowie Antiinfektiva. Keine Hinweise auf primäres hämophagozytisches Geschehen (CD107a Degranulation und Perforin-Expression unauffällig, CD27 Mutationen ausgeschlossen) oder onkologische Genese (keine Lymphome im MRT Schädel/ Thorax/ Abdomen, unauffällige FACS-Analyse, im Blutausschlag keine Blasten, ADAMTS 13 nur grenzwertig erhöht). Bei beginnendem Kapillarleck-Syndrom und Nierenversagen Hämodialyse und zweiter Methylprednisolon/ivIgGs-Zyklus, bei Kathetersepsis bei Kathetersepsis eskalierte antibiotische Therapie (Meropenem/ Teicoplanin), G-CSF-Therapie bei kritischer Neutropenie. Wegen ausbleibender Besserung modifiziertes HLH-94 Protokoll (Methylprednisolon, Etoposid in Kombination mit Plasmapherese, darunter dauerhafte Remission mit Normalisierung Thrombozyten/Ferritin.

Diskussion: das Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)-Syndrom beruht auf einer ausdauernden Stimulation des Immunsystems durch Antigen-präsentierende Zellen. Bei Reduktion der spontanen Apoptose kommt es zu unkontrollierter Aktivierung und Proliferation zytotoxischer Lymphozyten. Bei dem sich septisch manifestierenden Multiorgankrankheitsbild mit massiver Zytokin-Freisetzung lassen sich eine primäre Form (Familiäres Hämophagozytose-Syndrom, junge Kinder) und sekundäre Formen unterscheiden (überschießender Aktivierung des Immunsystems, alle Altersgruppen betroffen; Infektions- (oft EBV!) oder Malignom-assoziiertes Auftreten); wegweisend sind die Diagnosekriterien der Histiocyte Society von 2004.

Fazit: Bei schweren therapierefraktären unklaren septischen Krankheitsbildern an die HLH denken! Leitsymptome sind erhöhte LDH, Ferritin und persistierendes Fieber. Die Abklärung und Versorgung erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen unter Bedingungen der Maximalversorgung.

eP-137

Bestimmung von CXCL13 im Liquor zur diagnostischen Sicherung einer Neuroborreliose bei Kindern: drei Fallberichte

S. Kenntner¹, J. Heim¹, J. Dirks¹, R. Wössner¹, T.-T. Lam², V. Fingerle³, J. G. Liese¹

¹Universitätskinderklinik, Würzburg, Deutschland, ²Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Julius-Maximilians Universität, Würzburg, Deutschland, ³Nationales Referenzzentrum für Borrelien, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, Deutschland

Hintergrund: Periphere Fazialisparese und Meningitis sind typische frühsystemische Manifestationen einer Neuroborreliose (NB) im Kindesalter. Trotz etablierter Diagnostik mit Nachweis einer lymphozytären Liquorpleozytose und borrelienspezifischer (BB) intrathekaler Antikörpersynthese bleibt die Diagnosestellung v.a. initial häufig schwierig, da serologisch und bezogen auf die Pleozytose noch unauffällige Befunde vorliegen können. Die diagnostische Lücke könnte durch die Bestimmung des Chemokins CXCL13 im Liquor geschlossen werden, für das bei Erwachsenen in der Frühphase der NB eine hohe Spezifität und Sensitivität gezeigt werden konnte. CXCL13 ist im Akutstadium deutlich erhöht und fällt unter Therapie signifikant ab. Die Bestimmung des CXCL13 wurde im Folgenden bei drei pädiatrischen Patienten mit Verdacht auf NB angewandt.

Fallberichte: Ein neunjähriger Junge mit Meningoenzephalitis, lymphozytärer Pleozytose, und intrathekaler BB- Antikörpersynthese zeigte eine Erhöhung des CXCL13 auf 11300 pg/ml (Grenzwert 100-250 pg/ml). Bei einem vierjährigen Mädchen mit linksseitiger peripherer Fazialisparese, fehlender Pleozytose und negativen BB- Antikörpern war das CXCL13 mit <8 pg/ml negativ. Bei einem siebenjährigen Mädchen mit peripherer Fazialisparese rechts und lymphozytärer Pleozytose ließen sich initial keine BB-Antikörper im Serum nachweisen. Das CXCL13 war mit 143 pg/ml initial grenzwertig erhöht, 13 Tage nach Therapiebeginn zeigte sich mit 18 pg/ml ein rascher Abfall, während im Serum die BB- Antikörper erstmals zu diesem Zeitpunkt nachweisbar waren.

Zusammenfassung: CXCL13 wurde bei 3 Patienten mit Verdacht auf NB aus dem Liquor bestimmt, wobei hierdurch bei Patient 1 die NB bestätigt werden konnte. Bei Patient 2 war CXCL13 passend zu den serologischen Befunden negativ; hier konnte die Bestimmung zur Entscheidung der vorzeitigen Beendigung einer begonnenen antibiotischen Therapie beitragen. Bei Patient 3 war der initiale Wert von CXCL13 bei noch negativer Serologie erhöht, damit konnte hier die Diagnose früher gestellt werden. CXCL13 könnte auch bei Kindern ein wertvoller Liquorparameter für die Diagnostik einer NB sein. Weitere vergleichende Studien vor einem Routine-Einsatz sind erforderlich.

	Patient 1 (9, m)	Patient 2 (4, w)	Patient 3 (7, w)
Klinik	Kopfschmerzen, Fieber	Periphere Fazialisparese	Periphere Fazialisparese
Liquorzellzahl	450/µl	6/µl	98/µl
lymphomonozytär	90 %	75 %	89 %
AI (Borrelienspezifischer Antikörperindex)	IgG-AI positiv (34,1) IgM-AI positiv (4,6)	Negativ	IgG-AI positiv (12,0) 13 Tage nach Therapiebeginn negativ
Serologie Liquor	IgG/IgM positiv	Negativ	IgG positiv, 13 Tage nach Therapiebeginn negativ
Serologie Blut	IgG/IgM positiv	Negativ	Negativ, 13 Tage nach Therapiebeginn positiv
CXCL13 im Liquor	11300 pg/ml	<8 pg/ml	143 pg/ml, 13 Tage nach

Quellen:

Remy et al, J Neuroinflammation, 2017, 14:173

Rupprecht et al, Der Nervenarzt, 2014, 4

Milzabszess bei ambulant erworbener Pneumonie

S. Detmer¹, L. Eberwein¹, S. Reuter²

¹Klinikum Leverkusen, Leverkusen, Deutschland, ²Klinikum Leverkusen gGmbH, Leverkusen, Deutschland

Ein 23-jähriger Patient ohne relevante Vorerkrankungen stellte sich in unserer Notaufnahme mit seit 5 Wochen bestehendem Husten, pleuritischen Schmerzen und Fieber vor. Die Symptome waren erstmals aufgetreten nachdem sich der Patient an einem Pfefferminz-Bonbon verschluckt hatte. Im initial durchgeführten Röntgen Thorax (Abb. A) zeigte sich eine Verschattung im linken Lungenunterlappen mit Spiegelbildung (Pfeile). Die daraufhin durchgeführte Computertomographie des Thorax (Abb. B) ergab eine korrespondierende, flächige Konsolidierung im linken Lungenunterlappen mit Luftschnürlinien. Darüber hinaus zeigte sich nun allerdings auch eine Infiltration der Milz „per continuitatem“ durch das Diaphragma mit Abszessbildung. Es erfolgte eine perkutane Drainage des Prozesses, das gewonnene Material wurde zur mikrobiologischen Diagnostik versandt. Es gelang die kulturelle Anzucht von Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA). Wir behandelten den Patienten mit einer gerichteten antibiotischen Therapie, bestehend aus intravenösem Flucloxacillin sowie oralem Cotrimoxazol als Partner in einer Sequenztherapie über insgesamt 6 Wochen. Hierunter sahen wir eine vollständige Rückbildung aller Symptome.

Schlussfolgerung:

Nur wenige Erreger pulmonaler Infektionen haben das Potenzial die anatomischen Grenzen der Thoraxhöhle zu überschreiten. Dazu gehören vor allem *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces species* und invasive Pilzinfektionen. Daher ist eine Überschreitung des Zwerchfells mit Formation eines Milzabszesses als ungewöhnliche Komplikation einer ambulant erworbenen Pneumonie zu werten.

P-139

60jähriger Patient mit Parvimonas micra-Bakteriämie und pyogenem Leberabszeß durch Parvimonas micra und β -hämolisierende F-StreptokokkenM. Wächtler¹, T. Fenzl¹, G. Fröschl², W. Guggemos¹, C.-M. Wendtner¹, M. Hölscher², M. Seilmaier¹¹Klinikum München Schwabing, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland,²Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin; Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland**Anamnese**

Ein 60jähriger Patient war 12/16 mit Temperaturen bis 38,4 °C und Abgeschlagenheit erkrankt.

Die Symptome verstärkten sich bis Mitte 01/17 mit rechtsseitigem Oberbauchschmerz.

Den in Istanbul gebürtigen Armenier führen häufige Reisen in die USA, Karibik und nach Nordafrika.

Klinische Aufnahmebefunde

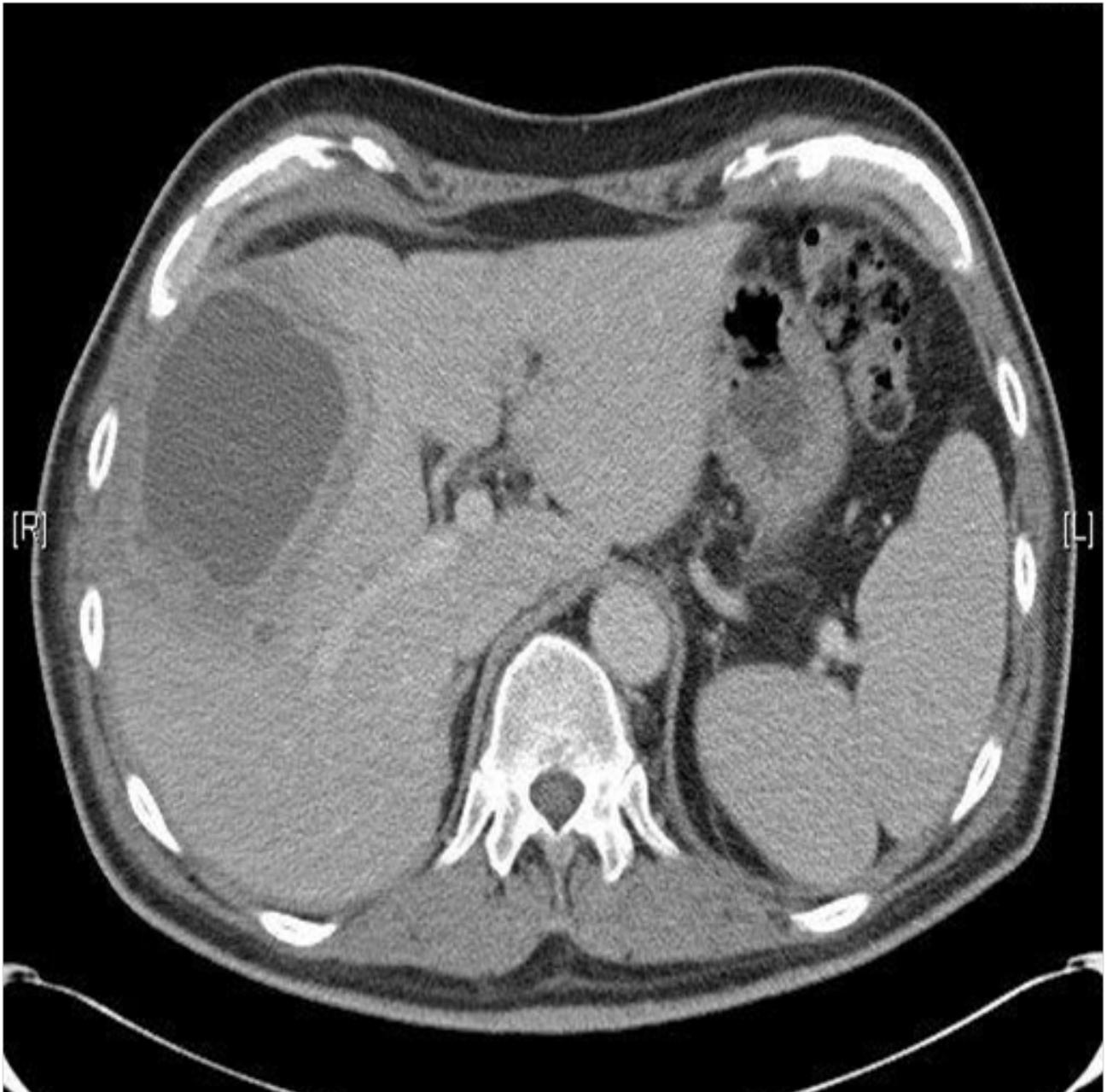
Temperatur 37,0 C; kein Druck- oder Klopfeschmerz über der Leber; Schüttelfrost.

Aufnahme-Labor

Leukozyten 21,8 (3,5 -9,8/nl); Neutrophile absolut 19,40 (1,70 – 6,80/nl); CRP 254,9 (< 5,0 mg/l); Quick 52 (70 – 130%); CHE 2741 (5100 – 11700 U/l).

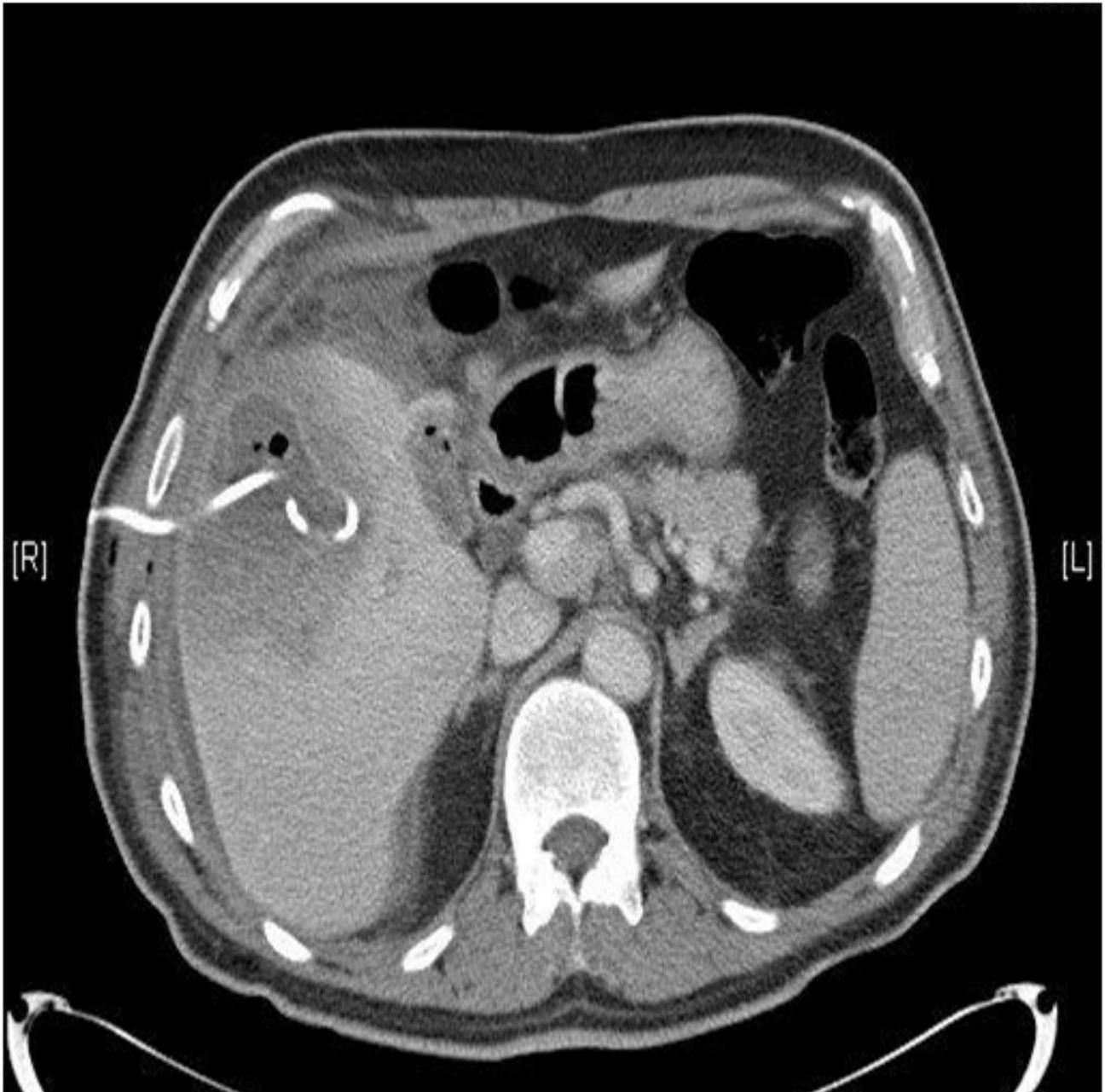
Abdomen-CT mit intravenöser (iv)-Kontrastmittelgabe

09.02.17: Leber-Segmente V und VIII: einschmelzende Raumforderung (8 x 8 x 7,5 cm) (Abbildung [Abb.] 1).



Pyogener Leberabszeß in den Segmenten V und VIII

Gewinnung von Pus nach Anlage einer 8,3-French-Drainage.
 10.02.17: Residualzustand (5,3 x 6,5 cm); perifokales Ödem (Abb. 2).



Residualzustand nach Drainage mit perifokalem Ödem

14.02.17: Residualzustand; entzündlicher Granulationswall.

Mikrobiologische Befunde

Anaerobe Blutkultur vom 07.02.17: Parvimonas micra (Pm). Abszeßinhalt: Pm; β -hämolyisierende Gruppe-F-Streptokokken (F-Str.).

3-MRGN-E. coli im Mittelstrahl-Urin (08.02.17) und im Material des Rektal-/Analabstrichs (11.02.17). Stuhl: Giardia lamblia.

Antibiogramm: Empfindlichkeit gegen Meropenem, Metronidazol (Pm); Cefotaxim, Meropenem und Moxifloxacin (F-Str.); Meropenem (3-MRGN-E. coli).

HIV-, Hepatitis B, C-, Amöben-Serologie: negativ.

Orales Pantomogramm

Rundliche Aufhellung im rechten Unterkiefer; Zahnlockerung bei 45 und 46.

Therapie und Verlauf

Therapiebeginn iv am 07.02.17 mit Ceftriaxon, Metronidazol und Moxifloxacin (Erstgabe iv).

Abszeßdrainage am 09.02.17; 2 Spülungen mit 0,9% NaCl-Lösung/die.

Bei Nachweis von 3-MRGN-E.coli Therapie mit Meropenem statt Ceftriaxon; Metronidazol im Verlauf abgesetzt.

Bei Entlassung nach 20 Tagen: Patient fieberfrei in einem deutlich gebesserten Allgemeinzustand; CRP: 37,7 mg/l; Quick normalisiert. Die Moxifloxacin-Behandlung wurde über 14 Tage nach Abschluß der

zahnärztlichen Sanierung hinaus
weitergeführt.

Sechs Wochen nach Beginn der stationären Behandlung waren CRP und CHE normalisiert.

Diskussion

Pm ist Kommensale von Mundhöhle und Gastrointestinaltrakt (GIT) .

Wir fanden eine Bakteriämie und einen pyogenen Leberabszeß durch Pm bei dentogenem Fokus.

Pyogene Leberabszeße werden meistens polymikrobiell verursacht.

So fanden wir ebenso F-Str.. Diese Kommensalen des oberen Respirationstrakts und des GIT sind mit
Peridontitis assoziiert.

Pm als Ursache eines Leberabszeßes wurde unseres Wissens bisher nicht beschrieben.

Abdominell disseminierte Mykobakterium (*M.* tilburgii-Infektion als Zufallsbefund bei einem Leberzirrhotiker mit Kolonpolypen und Sigmakarzinom

D. Paquet¹, L. Selig², F. Neumann¹, A. Strick², S. Leicht³, D. Geister³, R. Schröder⁴, K. Kranzer⁵, I. Wallstabe², V. Wiechmann³, I. Schiefke², T. Grünewald¹

¹Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland, ²Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetologie und Endokrinologie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland, ³Institut für Pathologie und Tumordiagnostik, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland, ⁴Zentrum für Klinische Chemie, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland, ⁵NRZ für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, Borstel, Deutschland

Hintergrund:

Infektionen durch *M. tilburgii* sind rar. Eine Detektion des Erregers ist bei mangelnder Kultivierbarkeit nur mittels molekulargenetischer Methoden möglich.

Wir berichten über einen Patienten mit einer abdominell disseminierten Infektion, die durch Biopsien aus tubulären Adenomen im Kolon gesichert wurde.

Patient und Verlauf:

Die Vorstellung des 62-jährigen Patienten erfolgte wegen Anämie, Nachtschweiß und Gewichtsverlust bei Leberzirrhose. Endoskopisch fanden sich neben einzelnen Dünndarm-Teleangiektasien Polypen im Colon ascendens, Zökum und im Sigma, die abgetragen wurden. Histologisch wurde jeweils neben einer low-grade tubulären Neoplasie eine mykobakterielle histiozytäre Granulomatose gesehen. In der Leberbiopsie ebenfalls Nachweis histiozytärer Granulome ohne mikroskopischen Erregernachweis.

Kulturen aus Nativmaterialien verblieben negativ, in den Flüssigkeitskulturen mit dem Material aus dem Sigmapolypen war kontinuierlich und reproduzierbar eine Trübung nachzuweisen, sodass die entspr. Kulturflasche an das NRZ für Mykobakterien weitergeleitet wurde. Hier konnte mittels Sequenzierung *M. tilburgii* identifiziert werden. Unter Therapie mit Rifabutin, Clarithromycin und Ethambutol kam es zu einer klinischen Besserung. Verlaufsendoskopien zeigten nur einen geringen Regress der Mykobakteriose in der polypoiden Läsion, sowie in den tiefen Biopsien letztendlich ein Adenokarzinom. Mittels endoskopischer Vollwandresektion wurde die Läsion entfernt. Histologisch waren die Schnittländer jedoch nicht sicher tumorfrei, so dass die operative Resektion zur definitiven Versorgung avisiert ist.

Die Behandlung der Mykobakteriose ist für 12 Monate geplant. Abgesehen von einer milden Rifabutin-induzierten Hämolyse wird die Therapie gut vertragen.

Diskussion:

Die Diagnostik nicht-tuberkulöser Mykobakteriosen kann sich bei nicht kultivierbaren Spezies schwierig gestalten. Hier helfen Histologie und molekulare Detektionsmethoden. Im vorliegenden Fall wäre die Diagnostik aus Direktmaterial wegen der hohen Diversität und Menge an intestinalem Mikrobiom schwierig gewesen. Die Sequenzierung von *M. tilburgii*-Genom aus Kulturmedien ist nach unserem Kenntnisstand hier erstmalig beschrieben.

Zusammenfassung:

M. tilburgii-Infektionen sind selten, ihre Diagnostik bedarf des vollen heute verfügbaren Armamentariums, inklusive spezifischer molekularer Detektionsmethoden.

Die konsequente Suche nach systemischen und lokalen Risikofaktoren für eine solche Infektion ist mandatorisch.

P-141

Co-infection with visceral leishmaniasis in an HIV positive Patient

S. Jansen¹, H. Rohn¹, D. Föhring², S. Esser³, O. Witzke¹, S. Dolff¹

¹Department of Infectious Diseases, University Hospital Essen, Essen, Deutschland, ²Department of Haematology, University Hospital Essen, Essen, Deutschland, ³Department of Dermatology, University Hospital Essen, Essen, Deutschland

Introduction

Leishmaniasis is a parasitological disease caused by obligatory intracellular protozoa parasite. There are three forms of Leishmaniasis: The cutaneous, the mucocutaneous and the visceral form. All of which are caused by different Leishmania species but transmitted by sandflies. Clinical signs vary from cutaneous lesions to a severe affection of the whole body depending on the form of Leishmaniasis. The prognosis is highly depending on the immune status of the infected patient.

Case

A 36-year-old patient presented with recurring episodes of fever as well as night sweats and occasional diarrhoea for two months. Nine months before he was diagnosed with a HIV-infection stage B3. He had a pancytopenia and a C-reactive protein of 6,5 mg/dl. The CD4 count was 40/ μ l and the viral load was 72 copies/ml. In the clinical examination and radiological tests, he presented with an enlargement of the spleen as well as a lymphadenopathy. During the course of microbiological and virologic tests no pathogen could be found. To exclude a haematological disease we undertook a bone marrow biopsy and aspiration. There we found a trilinear cellular atypia with erythrodysplasia. At that point those findings were most likely to be seen in correlation with a reactive/toxic bone marrow damage connected to the underlying HIV-infection and the highly active antiretroviral therapy. Because of the severe discrepancy between those findings and the persistence of the clinical symptoms we repeated the bone marrow biopsy and aspiration. At this time we could find intra- and extracellular leishmanial parasites. The antibody titer in the blood was 1:1280. We started a treatment with Amphotericin B (37mg) under which we managed to cure the leishmaniasis.

Conclusion

In case of persistent symptoms which can also be a sign of a severe and life-threatening disease it is of importance to repeat diagnostic procedures in order to fully exclude the possibility of those diseases. This is especially important if the conducted diagnostic does not completely explain the patient's symptoms to an satisfying extent and even more if the patient has an immunodeficiency.

„In-situ Validierung des endothelialen Rezeptors glucose-regulated protein 78 (GRP78) in einem Fall mit rhinocerebraler Mucormycose mit *Rhizopus oryzae*“

E. Shumilov¹, U. Bacher^{2,3}, C. Perske⁴, A. Mohr^{5,6}, H. Eiffert⁶, J. Hasenkamp¹, L. Trümper¹, G. Wulf¹, P. Ströbel⁴, A. S. Ibrahim^{7,8}, V. Venkatamarani^{1,4}

¹Department of Hematology and Medical Oncology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland, ²Center of Laboratory Medicine (ZLM)/University Institute of Clinical Chemistry, Inselspital, Bern, Bern, Schweiz, ³University Department of Hematology, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Schweiz, ⁴Department of Pathology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland, ⁵Department of Neuroradiology, University Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁶Department of Medical Microbiology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland, ⁷Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor- University of California Los Angeles (UCLA) Medical Center, Division of Infectious Diseases, Torrance, California, Vereinigte Staaten von Amerika, ⁸David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, Vereinigte Staaten von Amerika

Introduction: Mucormycosis is known to be a dramatic cause of infectious morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies and other immunosuppression conditions. Despite aggressive treatment regimen including antifungal drugs and surgical interventions, the results of treatment remain unsatisfying with high mortality and morbidity.

Methods: In our previous study, we showed that glucose-regulated protein 78 (GRP78) functions as a receptor propagating angiogenesis and damage of endothelial cells in vitro and in mice. Here, we report on a highly aggressive course of oculocerebral mucormycosis in a patient under intensive immunosuppressive therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Five months post-transplant the patient developed miosis, ptosis and painful swollen eyelid on the right side. The patient succumbed 10 months post-transplant to progressive invasive mycosis despite therapy.

Results: Culture examination of the aspiration material after transnasal ethmoidectomy revealed *Rhizopus oryzae*. Subsequently, we demonstrated for the first time in a real-life scenario the immunohistochemical presence of GRP78 expression associated in close proximity of infiltrating *Rhizopus* in biopsic material.

Conclusion: This case report confirms the importance of the stress-related protein GRP78 in mucormycosis pathogenesis and highlights its role in a human disease.

Autorenverzeichnis

Abd El Wahed, A.	P-113	Baylis, S.	P-109
Abdissa, S.	eP-090, FV 31	Becker, K.	FV 74
Abdulla, S.	FV 30	Becker, S. L.	eP-126
Aboud, M.	P-021, P-022, P-027	Behnke, M.	P-003
Abu-Sin, M.	P-003	Behrends, U.	eP-111
Adams, O.	FV 61	Behrens, G.	P-029
Addo, M.	FV 41, eP-047, P-070, P-125	Beier, L.	eP-076
Adhikary, D.	eP-111	Beissert, S.	P-036
Adkison, K.	P-027	Bélard, S.	eP-097
Agapow, P.	FV 71	Bellos, E.	FV 71
Agha-Mir-Salim, L.	FV 10	Berger, K.	FV 57
Ahmed, N.	FV 3	Bergmann, A.	FV 15, FV 54
Akinhanmi, O.	FV 68	Berk, M.	FV 71
Alabi, A.	FV 30, FV 52	Berking, S.	FV 57
Alba-Alejandre, I.	FV 70	Berner, R.	P-115
Albert, C.	eP-082	Bernlochner, I.	P-035
Algül, H.	FV 67	Berrocal-Almanza, L. C.	FV 3
Allan, B.	P-025	Bertz, H.	FV 73
Almanzar, G.	FV 39	Bethge, A.	eP-006, P-089
an der Heiden, M.	FV 76	Betsch, C.	P-057
Andraschko, M.	FV 45	Beyene, T.	eP-090, FV 31
Andreatta, K.	P-018	Bickel, M.	P-134
Angel, J.	P-023	Bieber, T.	P-123
Angelis, K.	P-021, P-022, P-027	Biehl, L. M.	FV 72, FV 73
Angermeier, H.	P-087	Bielke, H.	P-039
Antela, A.	P-021	Bienholz, A.	FV 38
Antinori, A.	P-017, P-034	Bier, F.	P-105
Arastéh, K.	FV 12, P-041	Bierbaum, G.	eP-082, P-093
Arends, J.	FV 77	Birli, M.	P-129
Armann, J.	FV 18	Bisanz, H.	P-049
Arribas, J.	P-017	Bischoff, M.	FV 30
Assmann, J.	P-105	Bittner, M.	eP-076
Asturias, E.	FV 23	Blair, E.	P-021, P-022, P-027
Augustin, M.	P-012	Blank, H.-P.	P-003
Axelson, H.	P-049	Blettner, M.	FV 9
Aydogdu, M.	eP-076	Blohm, M.	P-052
Ayuk, F.	eP-066	Bloomfield, S.	P-094
		Blümel, B.	eP-084
Bach Habersaat, K.	P-057	Boahen, K.	eP-103
Bacher, U.	P-142	Boashi, U.	FV 78
Baier, M.	FV 16, P-098	Bode, J.	eP-043
Bajbouj, M.	FV 67	Bödeker, B.	P-059
Bank, C.	eP-074	Bodenhausen, M.	eP-111
Bartels, M.	FV 19	Bogner, J.	FV 33, P-029
Barth, A.	P-078	Bogyi, M.	FV 69
Barth, T. F.	eP-085, FV 2	Böhlken-Fascher, S.	P-113
Barthel, F.	P-024, P-025	Bolliger, M.	P-078
Barthelme, J.	P-087	Borchert, K.	eP-060
Bauer, M.	FV 68	Borkowsky, S.	FV 37
Bauer, T.	eP-111	Born, C.	FV 50
		Borte, M.	eP-135, FV 4, P-118, P-121, P-136
Bauer, T.	P-129	Borte, S.	eP-135, FV 4, P-13
Baumann, U.	FV 4	Bosselmann, M.	eP-090, FV 31, P-069
Bayerl, V.	eP-063	Böttcher, A.	FV 41

Böttcher, S.	FV 61	Dahlke, C.	P-070
Bozorgmehr, K.	P-079	Dame, C.	FV 53
Boztug, K.	FV 4	Däumer, M.	P-026, P-134
Brandt, C.	eP-096	Davi, S. D.	P-113
Brar, I.	P-015	De Leuw, P.	P-038
Bratsch, C.	P-115	de With, K.	FV 11, FV 18
Braun, E.	P-121	deJesus, E.	P-018
Braun, P.	P-026, P-028	Dekker, D.	eP-103
Braun, P.	P-058	Delecluse, H.-J.	eP-111
Braun, S.	eP-060	Demir, M.	P-067, P-068
Brauner, P.	P-087	Denzer, U.	eP-066
Brehm, T. T.	eP-047	deRuijter, A.	P-024, P-025
Bremer, V.	FV 20, FV 76, P-117	Detmer, S.	P-138
Breuninger, M.	FV 1	Dettenkofer, M.	P-053
Brill, D.	P-131	Di Somma, S.	FV 54
Brinkel, J.	P-086	Di Stefano, C.	eP-005
Brinkhoff, A.	FV 14, FV 36	Diedrich, S.	FV 61
Brinkmann, A.	FV 46	Dietz, S.	P-119
Brinkmann, F.	FV 69	Diffloth, N.	P-095
Brockmann, G.	P-054	Dimitriou, V.	FV 72
Brockmeyer, N. H.	P-065	Dinse, N.	FV 53
Bruns, T.	FV 68	Dirks, J.	eP-137
Buhl, M.	eP-092	Discher, T.	FV 8, P-127
Buhles, M.	eP-076	Doehring, N.	P-002
Bunte, A.	eP-075, FV 9	Dold, L.	FV 25
Burggraf, M.	eP-111	Dolff, S.	FV 6, FV 14, FV 36, FV 38, P-141
Burkhard, O.	P-030	Donoso Mantke, O.	P-109
Büscher, A.	FV 37	Dorendorf, E.	eP-076
Bushuven, S.	P-053	Dorey, D.	P-023
		Dörfel, D.	FV 72, FV 73
Cabos, C.	P-040	Draenert, R.	P-029
Calcagno, A.	P-019	Dreschers, S.	P-106
Candfield, S.	eP-072, P-071	Dressler, F.	eP-076
Castelnuovo, B.	P-019	Driesch, D.	FV 3
Castrogiovanni, A.	P-130	Dudakova, A.	FV 43
Cato, A.	FV 28	Dunachie, S.	P-114
Cattivelli, K.	eP-005		
Chaweza, T.	P-067, P-068	Ebenebe, C.	P-052
Cheng, A.	P-015, P-017	Eberl, W.	eP-076
Chon, S.-H.	P-012	Eberle, J.	FV 70
Christensen, S.	P-014	Eberwein, L.	P-107, P-138
Cicek, A.	P-105	Ebner, W.	eP-084
Claus, B.	P-030	Eckmanns, T.	P-003, P-077, P-080
Clotet, B.	P-023	Eder, I.	FV 66, P-058, P-132
Coin, L.	FV 71	Eder, K.	eP-101, P-095
Collins, E.	eP-072, P-071	Edler von Koch, F.	eP-076
Conca, R.	P-029	Egah, D.	FV 23
Cordes, C.	FV 24	Egerer, R.	P-122
Correa, C.	FV 74	Egert, S.	eP-111
Crauwels, H.	P-027	Ehl, S.	FV 4
Creticos, C.	P-018	Ehricht, R.	eP-096, FV 55
Crofoot, G.	P-018	Eibach, D.	eP-103
Curtis, L.	P-022	Eichinger, A.	eP-007
Cusato, J.	P-019	Eiffert, H.	P-142
Czerny, C.-P.	P-113	Eisenberger, U.	FV 38
		Eisermann, P.	P-125
da Silva Nardi, F.	FV 6	Elias, J.	FV 34
Daar, E.	P-015, P-018	Elling, R.	eP-101, P-095

Elter, A.	P-031	Frickmann, H.	FV 13
Elze, M.	eP-101	Fritzsche, C.	FV 78
Engels, M.	P-130	Fröschl, G.	P-139
Engstler, M.	P-086	Frosinski, J.	FV 16
Ercanoglu, M.	P-012	Fuchs, A.	FV 21, FV 17, FV 31, FV 40, eP-043, eP-048, P-069, eP-090
Erhart, M.	P-030	Fuchs, F.	eP-009
Ernst, J.	eP-102	Funke, B.	P-014, P-016
Eron, J.	P-023, P-034	Funke, N.	eP-075, FV 9
Ertel, J.	FV 73	Furitsch, M.	FV 2
Esser, S.	FV 42, P-016, P-141	Fussen, R.	eP-074
Exner, D.	P-093, P-094	Gäckler, A.	FV 6, FV 36
Exner, M.	eP-082, P-093, P-094	Galaski, J.	FV 41
Fahlbusch, D.	P-110	Gallant, J.	P-015, P-034
Fahnenstich, H.	eP-101	Garcia, D.	P-024, P-025
Fahnert, J.	FV 7	Garner, W.	P-017
Falk, C.	eP-076, eP-111	Gartland, M.	P-021, P-022
Falkenhorst, G.	P-062	Gärtner, B.	eP-081
Farmand, S.	FV 4	Gastmeier, P.	P-003
Farowski, F.	FV 72	Gatermann, S.	P-091
Fätkenheuer, G.	FV 1, FV 56, P-067 P-068, eP-100	Gattenlöhner, S.	P-127
Fedders, M.	eP-006	Gawlik, D.	FV 55
Fehling, P.	FV 58, FV 58	Gebel, J.	P-094
Fehr, J.	P-019	Gehring, S.	eP-097, eP-112, FV 75
Feidicker, S.	eP-076	Geisperger, J.	eP-111
Feig, M.	P-003	Geister, D.	P-049, P-140
Feihl, S.	FV 67	Genzel-Boroviczény, O.	FV 70
Feldle, P.	FV 47	Gerlach, P.	FV 69
Feldt, T.	eP-043, eP-048, eP-090, FV 21, FV 31, P-069	Germing, U.	FV 17
Fellhauer, M.	FV 11	Gerrer, K.	eP-111
Fenzl, T.	P-139	Geven, C.	FV 15
Finger, T.	eP-120	Geweniger, A.	eP-101
Fingerle, V.	eP-137	Ghosh, I.	eP-072, P-071
Fink, S.	eP-111	Gille, C.	FV 65, FV 79, P-119
Fischer, A.	eP-075	Gillis, M.	FV 73
Fischer, D.	eP-102	Gilsdorf, A.	P-087
Fischer, D.	P-002	Git, A.	FV 71
Fischer, F.	eP-111	Glas, A.	eP-006
Fischer, N.	P-070	Goedel, A.	P-035
Flamen, A.	FV 52	Goelz, R.	FV 65
Fleckenstein, P.	FV 22	Goerner, K.	P-011, P-013
Flores, C.	FV 3	Goettler, D.	eP-061, FV 62
Fochtmann-Frana, A.	P-078	Göhring, A.	P-055
Föhring, D.	P-141	Goldgoff, G.	FV 71
Forkl, S.	FV 67	Gölz, H.	FV 73
Först, G.	FV 11	Golze, J.	P-088
Förster-Waldl, E.	FV 4	Gonzalez-Garcia, J.	P-023
Forstner, C.	FV 51, FV 63, P-078	Görisch, G.	P-064
Frambach, T.	eP-076	Gospodinov, B.	P-030
Franek, H.	FV 9	Götting, T.	eP-084
Franke, K.	FV 4	Gottschalk, R.	FV 64
Franz, H. B. G.	eP-076	Gottschick, C.	eP-076
Fremd, J.	FV 67	Goyal, S.	FV 3
Fressle, R.	eP-101, P-095	Gräb, J.	FV 28
Frey, O. R.	FV 46	Graham, H.	P-018
Freystätter, C.	P-078	Gräter, T.	eP-044
		Grau, S.	P-053

Grobusch, M.	FV 30	Heger, E.	P-012, P-067, P-068
Gröndahl, B.	eP-112	Heiken, H.	P-014
Groß, U.	eP-103, FV 43	Heim, J.	eP-137
Großwendt, C.	P-129	Heim, K.	FV 22, FV 64
Gruell, H.	eP-100	Heinemann, F. M.	FV 6
Grundmann, H.	eP-084	Heinemann, M.	FV 41
Grüner, B.	eP-044, eP-085, FV 2	Heinzkill, M.	P-011, P-013
Grünewald, T.	eP-006, eP-050, FV 22, P-049, P-064, P-089, P-140	Heißner, S.	FV 29
Grützner, E.	P-029	Helbig, S.	FV 18
Guggemos, W.	FV 22, P-139	Helle-Beyersdorf, A.	P-031
Gundlach, S.	P-070	Helle-Beyersdorf, A.	P-004
Gunsenheimer-Bartmeyer, B.	FV 25, FV 76	Heller, T.	eP-097, P-067, P-068
Gute, P.	P-134	Henneke, P.	eP-084, eP-101, FV 27, P-095
Guthmann, F.	eP-076	Hennigs, A.	FV 41
Gutierrez, F.	P-023	Hentschel, R.	eP-084
Guzman, C.	eP-076	Henze, S.	P-110
		Herold, S.	FV 8, P-108, P-127
		Herout, R.	P-036
Haas, J. S.	eP-060	Herrmann, M.	FV 30
Haase, B.	P-026	Herzog, C.	FV 22, FV 64
Haase, G.	eP-074, FV 42	Heselich, V.	eP-076
Haase, R.	eP-076	Hesse, F.	P-052
Haberl, A.	P-038	Heuchel, T.	FV 78, P-011
Habermehl, P.	FV 4	Heyne, S.	P-036
Hack, S.	P-094	Heyszl, S.	P-069
Häcker, B.	FV 50	Higgins, P. G.	FV 72, FV 73
Hadaschik, E.	FV 42	Highton, A.	P-114
Haefner, H.	eP-074	Hillenbrand, H.	FV 26, P-013
Hagel, J.	P-114	Hiller, J.	eP-066
Hagel, S.	eP-096, FV 16, FV 44, FV 51, FV 56, FV 59, FV 59, P-098	Hirsch, T.	P-001
		Hitzenbichler, F.	eP-063, FV 56
Hagen, A.	eP-007	Höch, K.	FV 34, P-055
Hahn, K.	P-117	Höckel, M.	FV 10
Haltern, C.	P-056	Hoerauf, A.	P-086
Hamacher, L.	FV 25	Hofer, V.	FV 60
Hamilton, B.	eP-072, P-071	Hoffmann, D.	eP-111
Hamilton, M. S.	FV 71	Hogan, B.	eP-103
Hamprecht, A.	eP-009, FV 72	Hollwitz, B.	FV 70
Hamscho, N.	P-127	Hölscher, C.	FV 28
Hamza, A.	eP-006	Hölscher, M.	P-139
Hansen, G.	eP-076	Holtfreter, M.	eP-043, eP-048, FV 17
Hanshans, C.	FV 33	Holzmann, T.	eP-063
Hapfelmeier, A.	eP-111	Hoodgarzadeh, M.	eP-076
Harendza, S.	P-125	Horn, C.	P-012
Harrer, E.	P-033	Horn, P.	P-131, P-131
Harrer, T.	P-033, P-117	Horn, P. A.	FV 6
Hartikainen, T. S.	P-051	Hörner, J.	FV 31
Hartl, J.	eP-066	Horns, H.	FV 57
Hartung, A.	eP-096, P-010, P-122	Hoyer, P. F.	FV 37
Hasenberg, M.	FV 37	Huang, J.	P-070
Hasenkamp, J.	FV 58, P-142	Hübner, J.	eP-007, eP-076, eP-133, FV 45, FV 49, FV 70
Hassan, L.	eP-076		
Haubrich, R.	P-011, P-013	Hufert, F. T.	P-113
Hauck, F.	eP-111, FV 4	Hufkens, V.	P-034
Hauenherm, A.	eP-135, P-118, P-121	Hufnagel, M.	eP-101, P-095
Häussinger, D.	eP-043, eP-048, eP-090, FV 17, FV 21, FV 31, FV 40, P-069	Hügel, A.	FV 61
Hayner, N.	P-064	Hurissa, Z.	eP-090, FV 31
		Hussain, A.	FV 3

Idelevich, E. A.	FV 5	Kentouche, K.	P-122
Ihra, G.	P-078	Kern, S.	eP-050
Ilan, B.	P-024	Kern, W. V.	FV 11, FV 30, FV 56, FV 73
Imirzalioglu, C.	P-127	Kersten, A.	eP-074
Imöhl, M.	eP-008	Kessel, J.	P-038
Indenbirken, D.	P-070	Kesselmeier, M.	FV 51, FV 59
Ingiliz, P.	FV 20	Khan, C.	P-088
Isberner, N.	FV 33	Kienle, F.	FV 39
		Kimmig, A.	FV 51
Jablonka, A.	P-029	Kipp, F.	FV 34, P-055
Jaeckle, V.	P-031	Kissenkötter, J.	P-113
Jäger, H.	FV 78	Kittner, J.	P-030, P-083
Jahn, S.	P-036	Klanke, U.	eP-082
Janda, A.	P-095	Klassert, T. E.	FV 3, P-002
Jansen, S.	P-141	Klauke, S.	P-134
Jaszkowski, E.	FV 45	Kleine, C.	FV 22
Jenke, A.	FV 78	Kleinle, C.	P-129
Jensen, B. E.-O.	FV 17, FV 21, FV 40	Klenerman, P.	P-114
Jeruschke, S.	FV 37	Klingeberg, A.	P-080
Jessen, H.	P-011	Klinger-Strobel, M.	eP-102, P-010
Jezorwski, J.	P-034	Klink, A.	P-122
Jochum, J.	P-051, P-125	Klinker, H.	FV 33, FV 47, P-004, P-031
Jonas, D.	eP-084	Klock, G.	FV 4
Jordan, S.	FV 32, FV 41, P-051, P-125	Klupp, E.-K.	FV 73
Jozsa, K.	P-124	Knecht, G.	P-134
Jung, N.	FV 1, FV 56	Knechten, H.	P-013, P-026, P-028
Jung, P.	FV 47	Kobbe, R.	FV 70
Jung, R.	P-052	Koch, H. G.	eP-076
Just-Nübling, G.	P-124	Köck, R.	FV 74
		Koenig, E.	P-017, P-018
Kaasch, A.	eP-090, FV 31	Köhler, C.	P-086
Kaase, M.	P-094	Kohlmann, B.	FV 47
Kächele, V.	FV 2	Kohnen, W.	P-083
Kahl, L.	P-021, P-022, P-027	Kola, A.	FV 53
Kaiser, R.	P-026, P-067, P-068	Kollan, C.	FV 20, FV 25, FV 76
Kalbitz, S.	P-049	Köllner, K.	FV 13
Kalender, G.	P-055	Kondakci, M.	FV 17
Kamarainen, O.	P-109	Königstein, B.	FV 69
Kambugu, A.	P-019	Körber, N.	eP-111
Kampmeier, S.	FV 5	Körber-Irrgang, B.	P-091
Kandoole, V.	FV 32	Korte-Berwanger, M.	P-091
Kankel, S.	P-002	Korth, J.	FV 14, FV 36, FV 38
Kann, G.	FV 22, P-038, P-039, P-040	Kortmann, J.	P-107
Kannan, C.	eP-101	Köse, N.	FV 68
Kapaun, P.	FV 4	Köstlin, N.	FV 65, FV 79, P-119
Kappler, J.	P-107	Koteff, J.	P-024, P-025
Karlas, T.	FV 19, P-128	Köthemann, W.	P-028
Karrasch, M.	P-122	Kraef, C.	FV 41
Kastenbauer, U.	P-029	Krämer, A.	eP-045
Katz, F.	P-030	Kramer, L.	eP-111
Kaulfuß, M.	FV 36	Kranzer, K.	P-140
Kausler, C.	eP-050	Kratz, T.	FV 22, FV 64
Kayser, A.	P-065	Kratzer, W.	eP-044, eP-085
Kazimoto, T.	FV 30	Krehl, M.	P-024, P-025
Kellner, N.	eP-050	Kreitmeyr, K.	FV 45
Kempf, V. A.	P-124	Kremp, L.	FV 48
Kenntner, S.	eP-137	Kremsner, P.	FV 52
		Kresken, M.	P-091

Kretzschmar, F.	P-089	Löffler, B.	FV 52, P-098
Kreuels, B.	FV 32	Lohmeyer, J.	P-108
Kribben, A.	FV 6, FV 14, FV 36	Lohse, A. W.	eP-066
Kriegel, M.	FV 60, P-054	Lübbert, C.	eP-042, FV 7, FV 19, FV 66, P-058, P-077, P-128
Kron, F.	FV 56	Lübke, N.	FV 40
Kronsteiner, B.	P-114	Ludyga, A.	FV 13
Krumkamp, R.	eP-103	Lüftenegger, D.	FV 26, FV 26
Kuemmerle, T.	P-013	Luppa, P.	eP-111
Kuffour, E.	P-069	Lüthgehetmann, M.	eP-066, P-070
Kuhn, D.	P-134	Lütticke, B.	P-095
Kuhr, K.	FV 1	Lutz, T.	FV 26, P-023, P-134
Kuntz, T.	P-049		
Kunz, M.	eP-042		
Kunzmann, S.	P-052	Maas, A.	FV 39
Kurioka, A.	P-114	Mackenzie, C.	eP-090, FV 31
Kurth, F.	P-046	Mahlendorf, I.	P-088
Kurth, T.	FV 76	Mahmud, M.	P-125
Küttner, N.	FV 22	Maier, M.	eP-073
		Makarewicz, O.	eP-096, eP-102, P-010, P-122
Lachenmayr, S. J.	FV 57	Makristathis, A.	P-078
Lakowa, N.	P-089	Malainou, C.	P-108
Lam, T.-T.	eP-137	Mallewa, J.	FV 32
Lang, K.	FV 2	Mandomando, I.	FV 30
Lange, I.	FV 34	Marchi, E.	P-114
Langer, S.	eP-076	Marcotullio, S.	P-024, P-025
Lantzscht, T.	eP-076	Marcus, U.	P-032, P-032, P-037
Last, K.	P-079	Margolis, D.	P-023
Laterre, P.-F.	FV 54	Marks, R.	FV 4
Lathouwers, E.	P-034	Martin, F.	eP-111
Laurenz, M.	eP-008, eP-060	Martin, H.	P-015, P-017, P-018
Lazzarin, A.	P-015	Martin, L.	eP-120
Le-Trilling, V. T. K.	FV 37	Marx, G.	FV 54
Lebughe, M.	FV 30	Marx, K.	eP-006
Ledergerber, B.	P-019	Marz, M.	FV 55
Legrand, M.	FV 54	Maßlau, C.	P-049
Lehmann, C.	eP-100, FV 1, FV 25, FV 44, P-012	Mathé, P.	FV 23
		Mattay, F.	FV 49
Lehmann, M.	P-088	Mauss, S.	FV 20, P-013
Leicht, S.	P-140	Mautner, J.	eP-111
Leitner, E.	eP-044	May, J.	eP-103, P-086
Lembo, G.	eP-005	McCulloch, E.	P-109
Lemmen, S. W.	eP-074	Mebazaa, A.	FV 54
Lempp, F. S.	P-077	Meerbach, A.	FV 22
Leng, T.	P-114	Mehlhorn, C.	FV 12
Lenz, F.	eP-082	Meier, V.	eP-063
Lenz, Y.	P-087	Meindl, C.	eP-111
Leroy, I.	FV 45	Mellmann, A.	FV 5, FV 30
Leß, A.	P-070	Mesfun, M. G.	eP-048, P-069
Levin, M.	FV 71	Meurs, L.	P-077
Lichtenstern, C.	FV 46	Meyer, H.	P-132
Lichtner, E.	P-054	Meyer, S.	eP-081
Liebert, U. G.	FV 35, eP-073, P-116	Meyer-Bühn, M.	eP-007, eP-133
Liese, J.	eP-061, eP-137, FV 4, FV 62	Meyer-Bunsen, U.	P-034
Linde, J.	P-089	Meyer-Oschatz, F.	P-099
Lindemann, M.	FV 36	Mike Gajdiss, M.	eP-082
Lippmann, N.	FV 7, P-058, P-077, P-128	Mikolajczyk, R.	eP-076
Liu, Y.-P.	P-018	Milkanovic, B.	eP-076
Llibre, J.	P-022		

Mills, A.	P-015, P-034	Obermeier, A.	FV 67
Minko, P.	eP-126	Obermeier, M.	P-026
Missa, E.	P-003	Obishakin, E. T.	FV 23
Mittlböck, M.	P-078	Oglesby, A.	P-021
Mohr, A.	P-142	Ohl, K.	P-106
Molina, J.-M.	P-018, P-034	Ärzte ohne Grenzen	FV 29
Moll, A.	FV 26	Olaru, I.	FV 50
Monecke, S.	FV 55	Olsen, D.	FV 23
Moosmann, A.	eP-111	Opderbeck, S.	FV 2
Morrow, S.	eP-072, P-071	Oppong, K.	eP-103
Motta, I.	P-019	Opsomer, M.	P-034
Muchenje, M.	P-024, P-025	Orkin, C.	P-015, P-022, P-034
Mücke, J.	eP-111	Orlikowsky, T.	P-106, P-119
Mücke, K.	P-029	Orth, H.-M.	FV 17, FV 21 FV 31eP-043,
Mugisha, P.	FV 42		eP-090
Müller, E.	FV 55	Orth, M.	eP-126
Müller, H.	eP-082	Ostermann, H.	FV 57
Müller, R.	FV 4	Owasil, J.	P-038
Müller, S.	P-030		
Müller, S.	P-035	Panning, M.	FV 23
Müller-Stöver, I.	eP-043	Panstruga, P.	P-028
Müller-Zahm, K.	P-110	Papan, C.	FV 48
Multmeier, J.	eP-060	Paquet, D.	P-140
Murray, M.	P-021	Parcina, M.	eP-082, P-093
Murungi, A.	P-024, P-025	Parkinson, K.	P-024, P-025
Muschitz, G.	P-078	Patchev, V.	FV 63, eP-096
Mutters, N. T.	P-079, eP-084	Pauker, W.	eP-076
Myakala, R.	FV 3	Paul, S.	P-064
		Pauli, R.	FV 26, P-011, P-029
Nachipo, P.	FV 32	Pecar, A.	FV 45
Naeth, G.	P-026	Peine, S.	eP-066
Naether, P.	P-132	Peitzmann, L.	FV 30
Nambia, A.	P-024, P-025	Pena-Diaz, L.-A.	P-003
Nascimento, M.	P-027	Perske, C.	P-142
Naumann, U.	P-014	Peter, S.	FV 72, FV 73
Negredo, E.	P-034	Peterander, J.	eP-063
Nenoff, P.	P-118	Peteranderl, C.	P-108
Neu, B.	FV 67	Peters, G.	FV 30, FV 52
Neufeind, J.	P-057, P-059	Petry, K. U.	eP-076
Neuhann, F.	eP-075, FV 9, P-067, P-068	Petzold, A.	FV 48
Neumann, F.	P-049	Peukert, C.	P-129
Neumann, F.	eP-006, eP-050, P-089, P-140	Pfäfflin, F.	FV 64
Neuwirth, A.	P-028	Pfeffer, K.	eP-090, FV 31
Newton, S. M.	FV 71	Pfeffer, M.	P-132
Nguyen, T. T. T.	FV 70	Pfennigwerth, N.	P-091
Niebel, D.	P-123	Phaku, P.	FV 30
Niedrig, M.	P-109	Phesouphanh, C.	P-114
Niehues, T.	FV 4Nierhoff, D.	P-012Phiri, S.	P-067, P-068
Niesters, B.	P-109	Pickkers, P.	FV 15, FV 54
Nieters, A.	eP-111	Pieper, D. H.	eP-076
Nitsche, A.	P-089	Pietsch, C.	eP-073, FV 35, P-116
Noah, C.	P-026	Pietsch, M.	P-083
Nordmann, T.	eP-090, FV 31, P-069	Pietschmann, T.	eP-076
Nößner, E.	eP-111	Pischke, S.	eP-066, P-070
Nürnberg, M.	P-041	Platen, C.	P-106
		Platten, M.	FV 25
O'Brien, K.	eP-072, P-071		
Oberhoff, C.	eP-076		

Pletz, M. W.	FV 16, FV 51, FV 55, FV 56, FV 59, FV 63, FV 78, eP-076, eP-096, P-098, eP-102, P-010, P-122	Rohde, G.	FV 63
Podbielski, A.	FV 13	Rohde, H.	FV 72, FV 73
Podzamczar, D.	P-015, P-023	Rohn, H.	FV 6, FV 36, FV 38, P-141
Poets, C. F.	FV 65, FV 79, P-119	Röhr, A. C.	FV 46
Polywka, S.	eP-066	Röhrig, E.	eP-076
Poplawska, K.	eP-112	Roller, F. C.	FV 8
Postel, N.	FV 26, FV 78, P-011, P-029	Rolling, T.	eP-047, P-125
Potthoff, A.	P-065	Römer, K.	P-028
Prelog, M.	FV 39	Römmler, F.	FV 67
Presterl, E.	P-078	Rooms, I.	FV 42
Pross, M.	P-055	Rose, M.	FV 62, eP-008, eP-061, P-118, P-121, eP-135, P-136
Prüfer-Krämer, L.	eP-045	Rösen-Wolff, A.	P-115
Przybysz, S.	FV 74	Rösing, C.	P-094
Punekar, Y.	P-021, P-024, P-025	Rößler, S.	FV 78
Purschke, O.	P-089	Rotheudt, H.-J.	FV 60
Quirk, E.	P-015, P-017, P-018	Rübsamen, N.	eP-076
Qurishi, N.	P-028	Ruck, I.	FV 78
Rabe, E.	P-123	Rudelius, M.	FV 40
Rack-Hoch, A.	FV 49	Rudolph, H.	FV 61
Radtke, C.	P-078	Ruf, B.	P-089
Randerath, W.	P-130	Rupp, J.	FV 63
Rath, P.-M.	FV 42	Rybczynski, M.	eP-066
Rath, T.	P-030, P-078	Rybniker, J.	eP-100, FV 28, P-012
Raupach-Rosin, H.	eP-076	S. Ibrahim, A.	P-142
Rebmann, V.	FV 6	Sachse, K.	FV 55
Reichert, C.	FV 5	Sack, U.	FV 4
Reid, D.	eP-072, P-071	Salmanton-García, J.	FV 73
Reinhardt, F.	FV 19, FV 66	Salzberger, B.	eP-063, FV 33, FV 56
Reischl, A. T.	eP-112	Samarin, D.	P-001
Reißig, A.	FV 55	Sander, L. E.	P-046
Renz, H.	FV 4	Sanou, D.	eP-005
Renz, N.	eP-120	Saravu, K.	eP-097
Reuter, S.	P-107, P-138	Sarpong, N.	eP-103
Reuther, F.	P-055	Sauerbrei, A.	P-122
Rexroth, U.	P-087	Sax, P. E.	P-017
Reynes, J.	P-034	Schaaf, B.	P-099
Richmond, G.	P-023	Schaaf, S.	P-089
Richter, C.	eP-111	Schafhausen, P.	FV 72, FV 73
Richter, D. C.	FV 46	Schalasta, G.	P-026
Richter, D.	P-003	Schallenberg, A.	eP-082
Richter, I.-G.	P-110	Schappert, B.	P-030
Rickerts, V.	eP-103, FV 42, P-117	Schatz, M.	FV 34
Rieber, N.	eP-111	Schaumburg, F.	FV 30, FV 52, FV 74
Riebold, D.	P-020	Scheckenbach, V.	FV 79
Rieck, T.	P-062	Schedlowski, M.	FV 14
Rieg, S.	FV 30, FV 56	Schenk, P.	FV 67
Rieke, A.	P-011, P-030	Scherag, A.	FV 59
Riese, P.	eP-076	Schiefke, I.	P-140
Ritz, N.	FV 69	Schiffner-Rohe, J.	eP-060
Roberts, J. A.	FV 46	Schild, R. L.	eP-076
Rockstroh, J. K.	P-015, P-018	Schiller, M.	eP-126
Rodloff, A. C.	FV 7, P-058, P-077, P-128, P-132	Schink, S. B.	P-032, P-037, P-037
Rodriguez, E.	FV 24	Schirmer, D.	P-004
		Schleenvoigt, B.	FV 78, FV 78
		Schlinkmann, K.	eP-076
		Schmalzing, M.	FV 39

Schmid, P.	P-057	Selig, L.	P-049, P-140
Schmid, R.	FV 67	Sellmann, M.	FV 78
Schmidberger, J.	eP-044, eP-085	Sengupta, D.	P-017
Schmidt, D.	FV 20, FV 25, FV 76, FV 76, FV 76	Shumilov, E.	P-142
Schmidt-Chanasit, J.	P-125	Sib, E.	eP-082, P-093
Schmidt-Pokrzywniak, A.	eP-076	Siddiqui, N.	FV 71
Schmiedel, S.	FV 41, P-051, P-125	Sieberichs, A.	FV 14
Schmithausen, R.	eP-082, P-093, P-094	Siedler, A.	P-062
Schmitt, A.	P-068	Siegel, E.	FV 75, P-104
Schmitt, S.	P-098	Siewe, J.	FV 1
Schneider, J.	FV 67	Simon, A.	eP-081, eP-126
Schneider, L.	P-033	Simon, J. C.	eP-042
Schneider, M.	P-003	Simon, T.-P.	eP-074
Schneider-Brachert, W.	eP-063	Singer, D.	P-052
Schneitler, S.	FV 78, P-130	Singer, K.	FV 70
Schober, T.	eP-133	Sirianni, S.	eP-005
Schoen, C.	FV 47, FV 62, eP-061	Skaletz-Rorowski, A.	P-065
Schoetensack, C.	FV 65	Slevogt, H.	FV 3, P-002, P-020
Scholl, S.	FV 16	Slim, J.	P-017
Scholten, S.	P-013, P-028	Sloan, L.	P-023
Schommers, P.	FV 25	Smith, K.	P-023
Schöndorf, D.	eP-081, eP-126	Smok, F.	eP-006, P-064
Schöndorf, M.	eP-081	Sobottke, R.	FV 1
Schönfeld, A.	eP-090, FV 21, FV 31, P-069	Sofianos, G.	P-130
Schreiber, C.	eP-082	Sollinger, F.	FV 70
Schreiner, D.	eP-112	Spinner, C.	P-029, P-035, P-016
Schröder, C.	P-021, P-022, P-027	Spire, B.	P-024, P-025
Schröder, R.	P-140	Spornraft-Ragaller, P.	P-036
Schroten, H.	FV 48, FV 61	Spreen, W.	P-023
Schuhmacher, T.	FV 55	Sprenger, R.	eP-008
Schulte-Hillen, L.	eP-111	Spring, B.	FV 65, FV 79, P-119
Schulz, C.	FV 78	Stadtman, B.	FV 22
Schulz, T.	eP-111	Stahl-Hennig, C.	P-113
Schulze, I.	FV 4	Stallmach, A.	FV 68
Schulze, M. H.	FV 43	Stecher, M.	FV 25, FV 25, P-029
Schulze, P.	FV 47, P-004, P-031	Steffen, H.-M.	P-067, P-068
Schulze-Sturm, U.	FV 70	Stegemann, M.	FV 44, FV 64
Schumacher, R. F.	eP-005	Steib-Bauert, M.	FV 11
Schumacher, U.	eP-096	Stein, C.	eP-096, P-010
Schumann, R. R.	FV 3	Steinborn, M.	eP-111
Schuster, V.	FV 4	Steinhauser, M.	eP-111
Schüttfort, G.	P-038	Stellbrink, H.-J.	P-011, P-013, P-016, P-017, P-023
Schüürmann, M.	eP-042	Stelljes, M.	FV 5
Schwanz, T.	FV 75, P-104	Stemler, J.	FV 73
Schwarz, J.	FV 65, FV 79, P-119	Stengel, S.	FV 68
Schwarz, K.	FV 4	Stephan, C.	P-038, P-039, P-040, P-117
Schwarz, N. G.	FV 13	Stich, A.	FV 33
Schweickert, B.	P-003	Stich, G.	FV 64
Schwerdtfeger, C.	P-035	Stirner, R.	P-029
Schwerk, C.	FV 61	Stock, M.	FV 3, P-002
Sciesielski, L. K.	FV 53	Stocker, G.	FV 16
Sedlmayr, M.	FV 22	Stocker, H.	FV 12, P-020, P-041
Seeger, W.	P-108	Stoll, M.	FV 76
Seifert, H.	FV 1, FV 72, FV 73	Straub, J.	FV 22
Seilmaier, M.	P-139	Streng, A.	eP-061, FV 62
Seisenberger, C.	eP-063	Strick, A.	P-140
Sekaggya-Wiltshire, C.	P-019	Strobach, D.	FV 57

Ströbel, P.	P-142	Veil, I.	FV 13
Struck, J.	FV 15, FV 54	Velavan, T.	FV 52
Strunz, S.	eP-111	Venkatamarani, V.	P-142
Struve, C.	FV 38	Verbeek, L.	FV 22
Stubbe, H. C.	P-029	Viehweger, M.	FV 24
Stump-Guthier, C.	FV 61	Vinnemeier, C.	eP-047, P-051
Stürmer, M.	P-134	Vogel, W.	FV 72, FV 73
Stützle, S.	eP-111	Vogelmann, M.	P-119
Suarez, I.	eP-100, P-012	Volkers, S.	P-046
Sumanlatha, G.	FV 3	Vollmar, P.	P-132
Sun, M.	FV 36	von Bernuth, H.	FV 4
Surrey, J.	eP-072, P-071	von Both, U.	eP-133, FV 69, FV 70, FV 71
Sutton, K.	P-023	von Braun, A.	P-019
Sych, M.	FV 26	von Delius, S.	FV 67
		von Eiff, C.	eP-060
Tadros, M.	P-105	von Kaisenberg, C.	eP-076
Takacz, Z.	eP-081	von Kries, R.	P-062
Tappe, D.	P-125	von Lilienfeld-Toal, M.	FV 72
Tchirikov, M.	eP-076	von Loewenich, F.	FV 75, P-104
Tebas, P.	P-015	Vorstandlechner, V.	P-078
Teich, N.	FV 66	Vubil, D.	FV 30
Tenbrock, K.	P-106		
Tenenbaum, T.	FV 48, FV 61	Wach, J.	P-065
Thanheiser, M.	FV 22	Wächtler, M.	P-139
Thavaneyaselvan, S.	P-083	Wagner, S.	FV 75, P-104
Thee, S.	FV 69	Waizmann, M.	FV 78, P-011
Theunert, A.	P-049	Wallace, P.	P-109
Thieme, L.	P-010	Walli, R. K.	FV 26
Thiessen, N.	P-093	Wallraven, P.	eP-111
Thomale, U.-W.	eP-120	Wallstabe, I.	P-049, P-140
Thomas, L.	P-064	Walter, J.	P-077
Thomé, M. W.	FV 10	Wantia, N.	FV 67
Tiemann, C.	P-026	Warnatz, K.	FV 4
Timm, C.	eP-082	Warnke, P.	FV 13
Tober-Lau, P.	P-046	Waters, L.	eP-072, P-071
Tomoya Michita, R.	FV 6	Wayne, B.	P-021, P-022
Tony, H.-P.	FV 39	Weber, A.	FV 67
Töpfner, N.	P-115	Weber, M.	FV 22
Trampuz, A.	eP-120	Weber, S.	eP-097
Trauth, J.	FV 8, P-127	Weggel, R.	eP-111
Trawinski, H.	FV 66	Wei, X.	P-015
Trilling, M.	FV 6, FV 37	Weidmann, M.	P-113
Trümper, L.	P-142	Weigand, M. A.	FV 46
Tsakmaklis, A.	FV 72	Weimann, A.	P-064
		Weinberger, R.	P-062
Unnewehr, M.	P-099	Weiß, D.	eP-096
Urban, G.	P-088	Weis, S.	FV 51
Usadel, S.	P-014	Weise, M.	FV 13
Ustianowski, A.	P-024, P-025	Welte, T.	FV 4
		Wenchel, R.	P-059
Valluri, V.	FV 3	Wendt, S.	FV 7, P-058, P-128
van den Berk, G.	FV 77	Wendtner, C.-M.	P-139
van der Linden, M.	eP-008, eP-061, FV 62, P-062	Wenzel, S.	P-110
		Weritz, C.	FV 45
van Gumpel, E.	FV 28	Westermayer, B.	FV 26
Van Landuyt, E.	P-034	Westhölter, D.	eP-066, P-125
Vehreschild, J. J.	FV 25, P-029	Wetzstein, N.	P-038
Vehreschild, M. J.	FV 72, FV 73	White, K.	P-015

Wiafe, C.	eP-103	Zipfel, P.	FV 52
Wichelhaus, T. A.	P-124	Zirkel, J.	FV 33, P-004
Wichmann, O.	P-057, P-059	Zoch-Lesniak, B.	eP-076
Wiebecke, S.	FV 47, P-004, P-031	Zoller, T.	P-046
Wiechmann, V.	P-049, P-140	Zubiria-Barrera, C.	P-002
Wiegard, C.	P-051	Zurek, M.	P-118, P-121, eP-135, P-136
Wiesmann, F.	P-026, P-028, P-028	Zweigner, J.	FV 73
Wiesmüller, G. A.	eP-075		
Wieters, I.	P-038		
Wigger, A.	P-024, P-025		
Wilbring, G.	P-093		
Wilde, B.	FV 6, FV 14, FV 36, FV 37, FV 38		
Wilke, K.	FV 18		
Wilke, T.	P-030		
Willberg, C.	P-114		
Williams, P.	P-023		
Willinger, A.	FV 1		
Willmann, M.	eP-092		
Willrich, N.	P-003		
Wilmes, D.	FV 42, P-117		
Winter, S.	FV 28		
Wismar, J.	P-088		
Witte, T.	FV 4		
Witte, V.	P-014, P-016		
Witten, A.	FV 52		
Wittmann, M.	P-093		
Witzenrath, M.	FV 63		
Witzke, O.	FV 6, FV 14, FV 36, FV 37, FV 38, P-141		
Wohl, D.	P-015		
Wolf, E.	P-026, P-029		
Wolf, H.	eP-084		
Wolf, T.	FV 22, P-038		
Wölfel, R.	P-058		
Workowski, K.	P-017		
Wössner, R.	eP-137		
Wright, J.	FV 71		
Wright, V. J.	FV 71		
Wulf, G.	P-142		
Wursthorn, K.	P-016		
Wyen, C.	FV 26		
Wygoda, S.	P-136		
Yagdiran, A.	FV 1		
Yazdanpanah, Y.	P-023		
Young, B.	P-024, P-025		
Zebralla, V.	FV 66		
Zeller, C.	eP-133		
Zemlin, M.	eP-081, eP-126		
Zepp, F.	eP-112		
Zielke, B.	FV 60		
Ziemer, M.	eP-042		
Zimmermann, J.	FV 54		
Zimmermann, R.	FV 20		
Zink, A.	P-035		
Zinser, M.	P-114		