

Infektiologie Update 2018

**26. Jahrestagung
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie (PEG)**

Wien, 04.–06. Oktober 2018

Abstracts

© 2018



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License:
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Inhalt

VORTRÄGE

Symposium I: Sektion Antivirale Therapie	1
Symposium II: Sektion Antimykotische Therapie	2
Symposium III: Sektion Antiparasitäre Therapie	4
Symposium IV: Sektion Antibakterielle Therapie	6
Plenarvortrag	7
Symposium V: Sektion Grundlagen	8
Symposium VI: Die Antikörpertherapie hält Einzug in der Infektiologie.....	8
Wissenschaftspreis.....	10
„Giftiger Samstag“: Neue Leitlinien	11

POSTER

Promotionspreise.....	12
Sektionen und Arbeitsgemeinschaften	15
Freier Beitrag	29
AUTORENINDEX	30

Vorträge

Symposium I: Sektion Antivirale Therapie

18peg01

Neue Therapieoptionen bei CMV-Infektionen

Lukas Weseslindtner

Zentrum für Virologie, Medizinische Universität Wien

Bei Immunkompetenten verlaufen sowohl die Primärinfektion mit dem Humanen Zytomegalievirus (HCMV), als auch seine Reaktivierung in der Regel klinisch mild und bedürfen keiner Therapie. Anders ist dies bei Immunsupprimierten und hier insbesondere bei Transplantatempfängern von soliden Organen (Lunge, Niere, Pankreas, Leber, Herz) und allogenen hämatopoetischen Stammzellen. Bei diesen Patienten wird eine spezifische antivirale Therapie eingesetzt, um das Risiko der klinisch manifesten HCMV Erkrankung und ihrer Folgen zu minimieren. Dabei gibt es grundsätzlich zwei Strategien, die auch in Kombination eingesetzt werden können: Zum einen kann eine antivirale Prophylaxe über einen längeren Zeitraum nach der Transplantation verabreicht werden. Zum anderen besteht bei engmaschiger Überwachung die Möglichkeit, unmittelbar nach Nachweis von Virusreplikation eine präemptive Therapie einzuleiten. Als Therapeutika der ersten Wahl standen hierfür bis jetzt Ganciclovir bzw. die Ganciclovir Prodrug Valganciclovir (für Prophylaxe und präemptive Therapie), als zweite Wahl Foscarnet und Cidofovir (jeweils zur Therapie) zur Verfügung. Diese antiviralen Therapeutika haben jedoch myelo- und nephrotoxische Nebenwirkungen und sind mit der möglichen Entstehung von Resistenzen vergesellschaftet. Nun gibt es eine neue, vielversprechende therapeutische Option, nämlich Letemovir, einen Hemmer der viralen Terminase. In bisherigen Studien wurde bei dieser Substanz keine hämatologische oder renale Toxizität beobachtet, und aufgrund ihrer nachgewiesenen antiviralen Wirksamkeit und Sicherheit wurde sie für die Prophylaxe bei Empfängern von allogenen hämatopoetischen Stammzellen zugelassen. Weitere Einsatzmöglichkeiten von Letemovir werden derzeit in klinischen Studien erprobt. Außerdem eröffnet sich die Frage nach der klinischen Bedeutung einer Resistenzentwicklung gegen Letemovir, der zukünftigen Rolle anderer antiviraler Substanzen (Maribavir, Brincidofovir u.a), sowie nach den Möglichkeiten der adoptiven zellulären Immuntherapie (der therapeutischen Verabreichung von HCMV-spezifischen zytotoxische T-Zellen) und der mittels T-Zelltests individualisierten Therapie bei Transplantationspatienten.

Literatur

1. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs*. 2018;78(11):1085-103.

Bitte zitieren als: Weseslindtner L. Neue Therapieoptionen bei CMV-Infektionen. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg01. DOI: 10.3205/18peg01, URN: urn:nbn:de:0183-18peg012

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg01.shtml>

18peg02

Ist eine Eliminierung des Zoster durch Impfung möglich?

Peter Wutzler

Erfurt

Fast jeder Erwachsene hat Varizellen durchgemacht und ist somit Träger des Varicella-Zoster-Virus (VZV), das nach der Primärinfektion latent in den sensiblen Spinal- bzw. Hirnnervenganglien verbleibt. Eine Reaktivierung dieser Viren kann sich klinisch als Zoster manifestieren, wobei Häufigkeit und Schwere der Erkrankung mit dem Lebensalter stark zunehmen. In Deutschland erkranken jährlich etwa 400.000 Menschen an Zoster. Komplikationen, insbesondere die Post-Zoster-Neuralgie (PZN), können die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinflussen und hohe Behandlungskosten verursachen.

Zur Zosterprävention bei Menschen ab 50 Jahre sind in Deutschland zwei Impfstoffe verfügbar: der attenuierte Lebendimpfstoff Zostavax® (seit 2013) und der rekombinante adjuvantierte Totimpfstoff Shingrix® (seit Mai 2018). Wegen der nur mäßigen Wirksamkeit in den höheren Altersgruppen (41% bei den 70- bis 79-Jährigen, <20% bei den ≥80-Jährigen) und einer Schutzdauer von wenigen Jahren hat die STIKO den Lebendimpfstoff zur Standardimpfung nicht empfohlen.

Die Zulassungsstudien für Shingrix® zeigen eine Wirksamkeit von mehr als 90% auch bei den über 70-Jährigen. Selbst nach 4 Jahren waren noch 87,9% der Geimpften (50 bis >80 Jahre) geschützt. Eine Impfeempfehlung der STIKO gibt es bislang nicht.

Lässt sich mit dem rekombinanten Impfstoff das Zoster- und PZN-Risiko älterer Menschen nachhaltig reduzieren, so wird ein gegenteiliger Effekt von der allgemeinen Varizellenimpfung befürchtet. Seit deren Einführung im Jahre 2004 ist die Inzidenz der Windpocken in Deutschland um 71 bis 88% zurückgegangen. Es wird diskutiert, dass die damit verbundene Abnahme der Zirkulation von VZV-Wildviren durch Wegfall des Boostereffektes nach Kontakt zu Varizellen (exogene Reinfektion) die Zosterrate ansteigen lassen könnte. Bisherige Daten liefern aber keinen Beweis. Andererseits könnte die allgemeine Varizellenimpfung zu einer Senkung der Zosterinzidenz führen, da Impfviren 4–12 Mal seltener einen Zoster auslösen.

Da die Latenz des Wild- bzw. Impfvirus erforderlich ist, um die Immunität gegen die VZV-Infektion aufrecht zu erhalten, ist eine Eliminierung des Herpes zoster trotz effektiver Impfstoffe nicht möglich.

Bitte zitieren als: Wutzler P. Ist eine Eliminierung des Zoster durch Impfung möglich? In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg02.

DOI: 10.3205/18peg02, URN: urn:nbn:de:0183-18peg024

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg02.shtml>

Symposium II: Sektion Antimykotische Therapie

18peg03

Alte und neue Pilze im klinischen Alltag

Birgit Willinger

Klinisches Institut für Labormedizin, Abteilung für Klinische Mikrobiologie, Wien

Nach wie vor sind *C. albicans* gefolgt von *C. glabrata*, *C. tropicalis* und *C. parapsilosis* die häufigsten Erreger von Candidämien. Nichts desto trotz zeigen sich immer wieder Vertreter von Sprosspilzen, die bisher selten als Infektionserreger aufgetreten sind und nun auch als Erreger von tiefen, und systemischen Infektionen in Betracht gezogen werden müssen. *Candida auris* wurde 2009 erstmals als Erreger einer Otorrhöe in Japan beschrieben. Seitdem wurde diese Hefe sowohl als Erreger invasiver Infektionen als auch als Besiedler aus unterschiedlichen klinischen Materialien nachgewiesen. Fälle von *C. auris*-Infektionen und der Nachweis mit unklarer klinischer Relevanz wurden an einigen Orten gehäuft beobachtet, wobei in Europa der bisher größte Ausbruch mit *C. auris* 2015/2016 in einer herzchirurgischen Einheit am Royal Brompton Hospital in London auftrat. Die Identifizierung dieser *Candida* Art ist schwierig und gelingt mit konventionellen Methoden in den meisten Fällen nur unzureichend. Insbesondere kommt es mit nicht-massenspektrometrischen Verfahren zu Fehlidentifizierungen als *Candida haemulonii*, *Rhodotorula glutinis* oder *Saccharomyces cerevisiae* und anderen Arten.

C. auris zeigt häufig hohe minimale Hemmkonzentrationen (MHKs) für verschiedene Antimykotika. Über 80% der bekannten Isolate wiesen hohe MHKs für Fluconazol auf und 50% hohe MHKs für Voriconazol. Auch gegenüber Amphotericin B und Echinocandinen wurden höhere MHK- Werte beobachtet.

Auf Grund der bisherigen Beobachtungen, dass sich *C. auris* in Mustern ausbreitet, die der Übertragung von MRSA ähnlich sind und das Resistenzverhalten nicht eindeutig vorhersagbar ist, sollten vorhandene Fälle möglichst frühzeitig korrekt identifiziert werden: Dadurch sind mikrobiologische Laboratorien gefordert den Nachweis und die Identifizierung dieses Pilzes rasch zu erbringen und sollten für diese Fälle ausreichend gerüstet sein.

Auch *Exophiala* species werden nur in seltenen Fällen als Infektionserreger und meist bei Patienten mit zystischer Fibrose beschrieben. Erst kürzlich wurde allerdings eine Infektion mit *Exophiala dermatitidis* bei einem COPD-Patienten nach Lungentransplantation beschrieben, sodass dem Nachweis dieses Pilzes immer spezielle Aufmerksamkeit entgegengebracht werden sollte.

Infektionen mit *Fusarium* spp. scheinen zuzunehmen. Keratitiden bei Kontaktlinsenträgern verursacht durch Fadenpilze dieser Gruppe werden in den letzten Jahren immer häufiger gefunden. Schwerwiegende Infektionen, die bis zum Verlust des Auges führen, können sich daraus entwickeln.

Dieser Beitrag soll einen Einblick in klinisch relevante Pilze geben und die Aufmerksamkeit gegenüber Infektionen verursacht durch weniger bekannte Pilze erhöhen.

Bitte zitieren als: Willinger B. Alte und neue Pilze im klinischen Alltag. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg03.

DOI: 10.3205/18peg03, URN: urn:nbn:de:0183-18peg035

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg03.shtml>

18peg04

Resistenzentwicklung bei *Candida* und *Aspergillus* – ein klinisches Problem?

Oliver Bader

Göttingen

Die Epidemiologie der Erreger von Pilzinfektionen hat sich in den vergangenen Jahren grundsätzlich geändert. Vor allem das Auftauchen und die Verbreitung resistenter Linien erschwert eine erfolgreiche antimykotische Therapie und stellt höhere Anforderungen an das diagnostische Routinelabor. Dies soll hier am Beispiel der Hefen *Candida auris* und *Candida glabrata* und dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* verdeutlicht werden. *Candida auris* ist eine erst kürzlich in den Fokus geratene Hefespezies mit spezifischen multi-resistenten Linien, die lokal begrenzte Ausbrüche verursachen können. Aktuelle klinische Isolate von *Candida glabrata* zeigen, neben der meist bestehenden Azolresistenzvermehrung auch eine reduzierte Suszeptibilität gegenüber Echinocandinen. Hier wird vor allem die erhöhte Mutationsrate im Patienten („mutator phenotype“) als Ursache diskutiert. Im Gegensatz dazu treten beim Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* weltweit in der Umwelt verbreitete resistente Linien auf, deren Ursprung sich womöglich in der landwirtschaftlichen Nutzung von Azol-basierten Fungiziden findet. Stellenwert und Möglichkeiten zur Anpassung diagnostischer Abläufe an diese veränderte Situation sollen aufgezeigt werden.

Bitte zitieren als: Bader O. Resistenzentwicklung bei *Candida* und *Aspergillus* – ein klinisches Problem? In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018.

Doc18peg04.

DOI: 10.3205/18peg04, URN: urn:nbn:de:0183-18peg043

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg04.shtml>

Non-aspergillus mold diseases – update on epidemiology and management

Andreas H. Groll

Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Children's Hospital Münster, Germany

Invasive fungal infections are an important cause for morbidity and mortality in immuno-compromised and severely ill patient populations. During the past decade, there has been a steady increase in infections by previously unusual filamentous fungi including hyaline and dematiaceous molds and the mucorales.

Clinical manifestations of these infections range from colonization to acute or chronic localized lesions to acute invasive and/or disseminated diseases. Clinical manifestations and results of imaging are unspecific and diagnosis usually requires isolation of the infecting pathogen from the infected site and definite identification by molecular typing; polymerase chain reaction (PCR) based diagnostics can be helpful but does not allow for resistance testing that may be critical for treatment decisions. Principles of management include the prompt initiation of antifungal chemotherapy, evaluation of the patients for further sites of infection, stabilization of the infection during the period of compromised host defenses, reconstitution of host defenses, if feasible, surgical interventions as appropriate, and treatment until the resolution of all attributable symptoms and findings. With the exception of mucormycosis, there are no uniformly accepted first-line standard therapies, and recommendations are based on case series or the cumulative experience of individual case reports. Treatment recommendations are limited by the fact that the non-*Aspergillus* molds encompass a large number of biologically diverse pathogens, the lack of standardized *in vitro* resistance testing, little data from preclinical animal studies and the virtual absence of pharmacokinetic/pharmacodynamic models, and lack of correlation of preclinical data with clinical outcomes. Therapeutic options are restricted to amphotericin B and the triazoles: Whereas liposomal amphotericin B remains the first choice for initial treatment of mucormycosis with isavuconazole being the first alternative, voriconazole and posaconazole can be effective and are recommended against infections by *Fusarium* spp., *Scedosporium* and most phaeohyphomycetes; the relative role of liposomal amphotericin B in treatment of the hyalohyphomycetes and the phaeohyphomycetes is unclear at present. Among the current investigational agents, APX001 that targets the attachment of essential fungal adhesion proteins holds promise for clinical development against non-*Aspergillus* molds.

As we enter the next decade, it is to be expected that emergent fungal infections will continue to develop in the settings of permissive environmental conditions, selective antifungal pressure, and an expanding population of immunocompromised hosts.

References

1. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, Lortholary O, Petrikos GL; European Conference on Infections in Leukemia. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):492-504. DOI: 10.3324/haematol.2012.065110
2. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Freiburger T, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Johnson E, Kathuria S, Lackner M, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meis JF, Meletiadis J, Muñoz P, Richardson M, Roilides E, Tortorano AM, Ullmann AJ, van Diepeningen A, Verweij P, Petrikos G; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:5-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371
3. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Akova M, Boekhout T, Caira M, Guinea J, Chakrabarti A, Dannaoui E, van Diepeningen A, Freiburger T, Groll AH, Hope WW, Johnson E, Lackner M, Lagrou K, Lanternier F, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meletiadis J, Muñoz P, Pagano L, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Skiada A, Tortorano AM, Ullmann AJ, Verweij PE, Cornely OA, Cuenca-Estrella M; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:47-75. DOI: 10.1111/1469-0691.12515
4. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Muñoz P, Johnson E, Meletiadis J, Pana ZD, Lackner M, Verweij P, Freiburger T, Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Kathuria S, Lortholary O, Meis JF, Ullmann AJ, Petrikos G, Lass-Flörl C; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:27-46. DOI: 10.1111/1469-0691.12465
5. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, Kennedy K, Hajkovic K, Halliday C, Athan E, Bak N, Cheong E, Heath CH, Orla Morrissey C, Kidd S, Beresford R, Blyth C, Korman TM, Owen Robinson J, Meyer W, Chen SC; Australia and New Zealand Mycoses Interest Group. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015 May;21(5):490.e1-10. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.12.021
6. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900

Please cite as: Groll AH. Non-aspergillus mold diseases – update on epidemiology and management. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg05.

DOI: 10.3205/18peg05, URN: urn:nbn:de:0183-18peg056

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg05.shtml>

Symposium III: Sektion Antiparasitäre Therapie

18peg06

Neglected Diseases: Neue Therapiestrategien bei Filariosen – sind sie der nötige Paradigmenwandel für die Elimination bis 2030?

Ute Klarmann-Schulz^{1,2}, Alexander Yaw Debrah^{3,4}, Linda Batsa-Debrah³, Kenneth Pfarr¹, Jubin Osei-Mensah⁴, Janina M. Kuepper¹, Andrea Schiefer^{1,2}, Sabine Specht^{1,5}, Marc P. Huebner¹, Achim Hoerauf^{1,2}

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätskrankenhaus Bonn, Deutschland

²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Partner-Standort Bonn-Köln, Bonn, Deutschland

³Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR), Kumasi, Ghana

⁴Faculty of Allied Health Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana

⁵Drugs for Neglected Diseases initiative, Genf, Schweiz

Mit der Entdeckung der endosymbiotischen Wolbachien wurde in den späten neunziger Jahren eine neue Zielstruktur gegen Lymphatische Filariose (LF) und Onchozerkose gefunden. Während die zur Massenbehandlung (MDA) eingesetzten Medikamente Ivermectin, Albendazol und Diethylcarbamazin hauptsächlich mikrofilarizid wirken, führt eine gegen Wolbachien gerichtete Behandlung mit Doxycyclin (DOX) zur Sterilisation der Würmer und zeigt makrofilarizid Effekte. Als Behandlung, z.B. bei Migranten mit diesen Erkrankungen, werden 100 mg DOX für 4–5 Wochen gegen LF bzw. 200 mg DOX für 4 Wochen gegen Onchozerkose empfohlen. Die lange Behandlungsdauer sowie die Kontraindikation (Schwangere, Kinder <8 J.) schränken allerdings die Nutzung von DOX für das MDA ein.

Daher ist die Entwicklung von neuen oder „Re-Purposing“ von registrierten Medikamenten ein wichtiger Ansatzpunkt, um die Behandlungsstrategien gegen die Wolbachien zu optimieren (das TPP begrenzt die Anwendungsdauer auf 7–14 Tage). Zu den neuen makrofilariziden Medikamenten gehören die anti-Wolbachia Substanzen Abbv-4083 oder Corallopyronin A (CorA). Kombinationen von Moxifloxacin und Rifapentin oder hochdosiertes Rifampicin zeigte eine gute Wirksamkeit bei kurzer Behandlungsdauer (7–14 Tage) in Tiermodellen zeigten. Phase 2 Studien in Onchozerkose-Patienten sind in Vorbereitung.

Zur Bestätigung, dass eine 6-wöchige Behandlung mit 200 mg DOX auch das klinische Bild des filariösen Lymphödems verbessert [1], wurden zwei Studien gestartet, die darüber hinaus auch die tägliche Dosis von 200 mg DOX auf 100 mg reduzieren sollen. Ziel dieser Studien ist dabei die Aufnahme der DOX Behandlung in internationale Empfehlungen für Morbiditätsmanagement durch die WHO.

Da sich immer mehr Regionen der Elimination von Filarieninfektionen nähern, sind „Test and Treat“ Strategien ein effizienterer Ansatz als MDA, um die (verbleibenden) Patienten zu finden und zu behandeln. Da die „T&T“ Strategie auf individuelle Behandlung setzt, könnten hier die positiven Eigenschaften von DOX oder den neuen Regimen ausgenutzt werden, ohne die gefährdeten Patientengruppen den Risiken auszusetzen. Auch könnten Regionen, in denen im Moment die Verbreitung von *Loa Loa* eine effektive Massenbehandlung verhindert, von einem „Test and Treat“ Ansatz profitieren.

Literatur

1. Mand S, Debrah AY, Klarmann U, Batsa L, Marfo-Debrekyei Y, Kwarteng A, Specht S, Belda-Domene A, Fimmers R, Taylor M, Adjei O, Hoerauf A. Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2012 Sep;55(5):621-30.

Bitte zitieren als: Klarmann-Schulz U, Debrah AY, Batsa-Debrah L, Pfarr K, Osei-Mensah J, Kuepper JM, Schiefer A, Specht S, Huebner MP, Hoerauf A. Neglected Diseases: Neue Therapiestrategien bei Filariosen – sind sie der nötige Paradigmenwandel für die Elimination bis 2030? In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg06.

DOI: 10.3205/18peg06, URN: urn:nbn:de:0183-18peg063

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg06.shtml>

18peg07

Post-genomics am Beispiel Schistosomen: Morgendämmerung für die angewandte Forschung

Christoph G. Grevelding

Institut für Parasitologie, BFS, Justus-Liebig-Universität Gießen

Die Schistosomiasis ist eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten in den Tropen sowie Subtropen und wird durch Wurmparasiten der Gattung *Schistosoma* verursacht. In Endemiegebieten leben >700 Mio Menschen, wovon >200 Mio infiziert sind. Es gibt keinen Impfstoff und mit Praziquantel (PZQ) nur ein einziges, gegen alle Schistosomenarten wirksames Medikament. Da PZQ seit Jahrzehnten im Einsatz ist, werden Resistenzen befürchtet, was die Suche nach neuen Medikamenten motiviert.

Zu den faszinierenden Eigenschaften der Schistosomen zählt, dass sie viele Jahre im Blutgefäßsystem ihrer Wirte überleben, wo sie der Immunabwehr widerstehen. In der Evolution sind sie vom Hermaphroditismus zum Gonochorismus übergegangen und repräsentieren die einzigen getrenntgeschlechtlichen Plathelminthen. Das ging mit einer Funktionstrennung einher, die nahezu einzigartig ist. So differenzieren sich die Reproduktionsorgane der Weibchen erst infolge eines dauerhaften Paarungskontakts mit dem Männchen. Dies ist schließlich essentielle Voraussetzung für die kontinuierliche Eiproduktion der Weibchen und ursächlich für die pathologischen Konsequenzen der Schistosomiasis. Die Männchen leisten ihren Paarungsbeitrag durch konstanten Spermientransfer, die Übernahme von Transport- und Abwehraufgaben sowie nutritiver Funktionen.

Besonders durch die erweiterten Erkenntnisse der post-genomischen Ära der Schistosomen-forschung wurden tiefgreifende Erkenntnisse der molekularen Grundlagen dieser gonochorischen „Zweckehe“ gewonnen. Erste Microarray-Analysen zeigten, dass sich nach der Paarung Genexpressionsprofile vor allem im Weibchen verändern und z.B. Gene transkribiert werden, die für die Eiproduktion wichtig sind. Gleichzeitig sinkt der Transkriptlevel von Genen, die für z.B. Muskelproteine in Weibchen kodieren, wohingegen Muskelprotein-Gene in Männchen nach Paarung verstärkt transkribiert werden.

Basierend auf einer neu etablierten Methode zur Organisolierung aus *S. mansoni* und vergleichender „Sub-Transcriptomics“-Ansätze gepaarter und ungepaarter Schistosomen sowie deren Gonaden haben wir >7000 Gene gefunden, die in Ovar und Testis transkribiert werden. Von diesen zeigten 3600 im Ovar und 243 in Testis paarungsabhängige Transkriptionsprofile. Bioinformatische Analysen offenbarten fundamentale Einblicke in die verschiedenen Rollen von Kinasen und GPCRs, die überwiegend in Differenzierungsprozesse (Kinasen) oder Gonaden-unabhängige aber Paarungs-beeinflussste Prozesse (GPCRs) involviert sind. Weil auch Genfunktionsstudien belegen, dass Kinasen und GPCRs wichtige Rollen in der Schistosomenbiologie spielen, und da beide Molekülklassen als „druggable“ gelten, sind die Daten der „Transcriptomics/Sub-Transcriptomics“-Ansätze nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für angewandte Forschungsansätze von hoher Relevanz.

Literatur

1. Hahnel S, Lu Z, Wilson A, Grevelding CG, Quack T. Whole-organ isolation approach as a basis for tissue-specific analyses in *Schistosoma mansoni*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2336.
2. Gelmedin V, Dissous C, Grevelding CG. Re-positioning protein kinase inhibitors against schistosomiasis. *Fut Med Chem*. 2015;7(6):737-52.
3. Lu Z, Sessler F, Holroyd N, Hahnel S, Quack T, Berriman M, Grevelding CG. Schistosome sex matters: a deep view into gonad-specific and pairing-dependent transcriptomes reveals a complex gender interplay. *Sci Rep*. 2016;6:31150.
4. Gelmedin V, Morel M, Hahnel S, Cailliau K, Dissous C, Grevelding CG. Evidence for integrin – venus kinase receptor 1 alliance in the ovary of *Schistosoma mansoni* females controlling cell survival. *PLoS Pathog*. 2017;13(1):e1006147.
5. Grevelding CG, Langner S, Dissous C. Kinases: molecular stage directors for schistosome development and differentiation. *Trends Parasitol*. 2018;34(3):246-60.
6. Hahnel S, Wheeler N, Lu Z, Wangwuwatsin A, McVeigh P, Maule A, Berriman M, Day T, Ribeiro P, Grevelding CG. Tissue-specific transcriptome analyses provide new insights into GPCR signaling in adult *Schistosoma mansoni*. *PLoS Pathog*. 2018;14(1):e1006718.

Bitte zitieren als: Grevelding CG. Post-genomics am Beispiel Schistosomen: Morgendämmerung für die angewandte Forschung. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg07.

DOI: 10.3205/18peg07, URN: urn:nbn:de:0183-18peg076

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg07.shtml>

18peg08

Neue Aspekte zur Epidemiologie, Pathogenese und Therapie der Leishmaniose

Christian Bogdan^{1,2}

¹Mikrobiologisches Institut - klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Medical Immunology Campus Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Lange Zeit galten die kutane (CL) und viszerale Leishmaniose (VL) in Zentraleuropa als seltene Reisemitbringsel. Mittlerweile nimmt die Zahl der Patienten, die in deutschen Kliniken mit CL oder VL gesehen werden, spürbar zu. Dies liegt am kontinuierlich wachsenden Tourismus, an den Flüchtlings- und Migrationsbewegungen und teilweise auch an der Ausbreitung von Vektor und Erreger. Mit der Zahl der Fälle steigt auch die Diversität der anzutreffenden Leishmanien-Spezies und der klinischen Erscheinungsbilder. Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie dar, da hochwertige, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich verschiedener Behandlungsansätze nach wie vor fehlen. Anhand verschiedener Kasuistiken werden die Notwendigkeit der Speziesdiagnostik, die differentialdiagnostischen Herausforderungen, die therapeutischen Optionen sowie die Probleme bei immunkompromittierten Patienten vorgestellt. Gleichzeitig werden die aktuellen Vorstellungen zur Entstehung ulzeröser Hautläsionen sowie zur Erregerpersistenz präsentiert werden.

Bitte zitieren als: Bogdan C. Neue Aspekte zur Epidemiologie, Pathogenese und Therapie der Leishmaniose. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg08.

DOI: 10.3205/18peg08, URN: urn:nbn:de:0183-18peg080

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg08.shtml>

Symposium IV: Sektion Antibakterielle Therapie

18peg09

Alternative Kombinationstherapien bei MRGN

Christina Forstner^{1,2}

¹Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

²Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich

Die Therapie von Infektionen durch multiresistente gram-negative Bakterien (MRGN) stellt eine zunehmende Herausforderung im klinischen Alltag dar. Infektionen durch gegenüber Drittgenerations-Cephalosporin resistenten, aber Carbapenem-empfindlichen Enterobakterien oder Non-Fermentern sprechen in der Regel gut auf eine Carbapenem-Monotherapie an. In einer rezenten multinationalen randomisiert kontrollierten Studie bei Patienten mit Bakteriämie durch Ceftriaxon-resistente aber Piperacillin/Tazobactam sensibel getestete *Escherichia coli* und *Klebsiella species* (MERINO Trial) konnte eine signifikant niedrigere Mortalität für Patienten unter Meropenem 3x 1 g im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam 4x 4,5 g gezeigt werden (30-Tagesmortalität 3,7% in der Meropenem-Gruppe versus 12,3% in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe) [1]. Bei Nachweis eines Carbapenem-resistenten Erregers wird insbesondere bei Patienten mit Blutstrominfektionen, Pneumonie und Sepsis/septischer Schock bzw. Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko eine Kombinationstherapie mit zumindest 2 effektiven Substanzen empfohlen [2], [3]. Mit Ausnahme der neuen Betalaktam/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen stehen bei entsprechender in-vitro-Empfindlichkeit als Kombinationspartner sowohl Nicht-Betalaktam-Antibiotika wie Polymyxine (Colistin, Polymyxin B), Fosfomycin, Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin), Tigecyclin (keine Monotherapie bei Bakteriämie), eventuell auch Chloramphenicol oder Ciprofloxacin, und Betalaktam-Antibiotika ohne Betalaktamaseinhibitor wie hochdosierte Carbapeneme mit verlängerter Infusionsdauer (bei Meropenem MHK ≤ 8 mg/l) und in speziellen Fällen, bei Vorliegen einer Metallo-Betalaktamase, auch Aztreonam zur Verfügung. Insbesondere bei beatmungsassoziierten Pneumonien ist eine kombinierte systemische und inhalative antimikrobielle Gabe möglich. Das häufig, für systemische Infektionen mit Carbapenem-resistenten MRGN, eingesetzte Colistin stellt aufgrund seiner nur moderaten Effektivität aber hohen Toxizität keine optimale Therapieoption dar. In randomisiert kontrollierten Studien konnte darüber hinaus bisher kein Überlebensvorteil einer Colistin Kombinationstherapie mit entweder Rifampicin, Fosfomycin oder Meropenem bei schweren Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter species* im Vergleich zu einer Colistin-Monotherapie gezeigt werden [4], [5], [6]. Eine weitere Therapiemöglichkeit für Infektionen durch panresistente *Klebsiella species* ist der gleichzeitige Einsatz von Ertapenem und einem zweiten Carbapenem [7]. Vielversprechende zukünftige Therapieoptionen mit Ausnahme der Betalaktam/Betalaktamase Inhibitor-Kombinationen in Entwicklung sind das Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol und das *Pseudomonas*-spezifische Peptidomimetic Murepavadin. Das neue Aminoglykosid Plazomicin hat bereits eine FDA Zulassung für die einmal tägliche Gabe bei komplizierten Infektionen der Harnwege einschließlich einer Pyelonephritis.

Literatur

1. Harris P, Tambyah P, Lye D, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, Alenazi T, Arabi Y, Falcone M, Bassetti M, Righi E, Rogers B, Kanj SS, Bhally H, Iredell J, Mendelson M, Boyles T, Looke D, Miyakis S, Walls G, Khmais MA, Zikri AMWH, Crowe A, Ingram P, Daneman N, Griffin P, Athan E, Lorenc P, Baker P, Peleg A, Harris-Brown T, Paterson D. The MERINO Trial: piperacillin-tazobactam versus meropenem for the definitive treatment of bloodstream infections caused by third-generation cephalosporin non-susceptible *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp.: an international multi-centre open-label non-inferiority randomised controlled trial. In: 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID; 2018 Apr 21-24; Madrid, Spain. 01121.
2. Pletz MW, Hagel S, Forstner C. Who benefits from antimicrobial combination therapy? *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):677-8.
3. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Cantón R, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Pérez-Nadales E, Schwaber MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pournaras S, Akova M, Pérez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jul;17(7):726-34.
4. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Dec;22(12):984-9.
5. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatments of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:5598-601.
6. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, Skiada A, Andini R, Eliakim-Raz N, Nutman A, Zusman O, Antoniadou A, Pafundi PC, Adler A, Dickstein Y, Pavleas I, Zampino R, Daitch V, Bitterman R, Zayyad H, Koppel F, Levi I, Babich T, Friberg LE, Mouton JW, Theuretzbacher U, Leibovici L. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):391-400.
7. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, Di Gravio V, Di Stefano R, Capitanio G, Vallecoccia MS, Polidori P, Spanu T, Arcadipane A, Antonelli M. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care.* 2017;21(1):173.

Bitte zitieren als: Forstner C. Alternative Kombinationstherapien bei MRGN. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg09.

DOI: 10.3205/18peg09, URN: urn:nbn:de:0183-18peg09

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg09.shtml>

Plenarvortrag

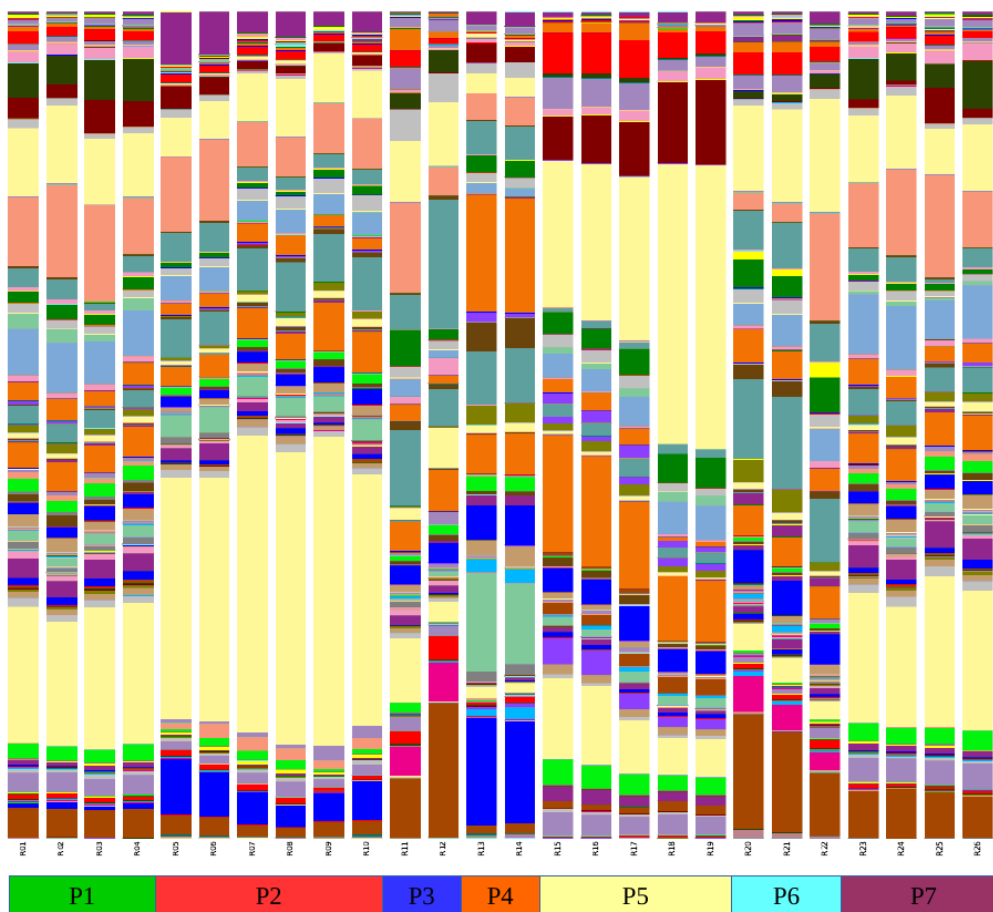
18peg10

Das Mikrobiom – Stand des Wissens und Perspektiven

André Gessner

Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg

Im Jahr 2007 begann im Rahmen des amerikanischen Human Microbiome Projects (HMP) und des europäischen MetaHIT-Projekts die intensive und systematische Erforschung des „Mikrobioms“ mittels „Next Generation Sequencing“. Seitdem sind über 65.000 Publikationen zur Thematik in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften erschienen. Heute wissen wir: Der menschliche Körper beherbergt auf allen äußeren und inneren Oberflächen komplexe mikrobielle Ökosysteme, auch in Bereichen, die früher als steril galten. Die meisten dieser Studien hatten den Einfluss der Darmbakterien, der sogenannten gastrointestinalen Mikrobiota, auf verschiedene Erkrankungen des Menschen zum Inhalt. Basierend auf Erkenntnissen, dass intestinale Mikroorganismen die Darmbarriere, den Stoffwechsel, das Immunsystem und die Neurobiologie des Wirts entscheidend beeinflussen, ist die gezielte Modulation des menschlichen Mikrobioms ein vielversprechender Ansatzpunkt in der Prävention und Therapie zahlreicher Erkrankungen. Die medizinische Untersuchung des menschlichen Mikrobioms ist eine sehr anspruchsvolle Analytik, die zukünftig eine evidenzbasierte prophylaktische oder therapeutische Optimierung des Mikrobioms von Patienten ermöglichen soll. Durch systematische Standardisierung der aufwändigen Sequenzierungsverfahren, Entwicklung neuer Möglichkeiten der Stabilisierung von Patientenproben vor Eingang in das Labor sowie ein inzwischen von unserem Labor patentiertes Verfahren zur Quantifizierung und Qualitätskontrolle der Mikrobiomuntersuchung war es 2017 möglich, erstmals in Europa die Akkreditierung durch Regierungsbehörden für die Mikrobiomuntersuchung als medizinische Diagnostik für Patienten zu erhalten. Das Regensburger Mikrobiomlabor ist seit 2014 Qualitätsringversuchszentrum für Deutschland und andere europäische Länder. Die bisher durchgeführten fünf internationalen Ringversuche zeigten zwar hohe Reproduzierbarkeit der Mikrobiomanalytik in den teilnehmenden Laboratorien aber eine deutlich zu hohe Divergenz der Ergebnisse der verschiedenen Teilnehmer. Vor dem Einsatz der Mikrobiomanalytik zur Routinediagnostik und Therapiesteuerung individueller Patienten ist deshalb eine Standardisierung und Qualitätskontrolle der Untersuchungsverfahren dringend erforderlich.



Participants

Roche/454
GS Junior+

IonTorrent
PGM

Illumina
MiSeq

Illumina
MiSeq

Illumina
MiSeq

Illumina
MiSeq

Roche/454
GS FLX+

Abbildung 1: Mikrobiota-Komposition einer Ringversuchsprobe verdeutlicht sehr hohe inter-Zentrums-Variabilität der Analytik. Relative Genus-Verteilung auf Ebene der operational taxonomic units (OTU) der verschiedenen NGS-Zentren (Participant (P)) 1-7.

Literatur

1. Stämmli F, Gläsner J, Hiergeist A, Holler E, Weber D, Oefner PJ, Gessner A, Spang R. Adjusting microbiome profiles for differences in microbial load by spike-in bacteria. *Microbiome*. 2016 Jun 21;4(1):28. DOI: 10.1186/s40168-016-0175-0
2. Hiergeist A, Reischl U; Priority Program 1656 Intestinal Microbiota Consortium/ quality assessment participants, Gessner A. Multicenter quality assessment of 16S ribosomal DNA-sequencing for microbiome analyses reveals high inter-center variability. *Int J Med Microbiol*. 2016;306(5):334-42.
3. Hiergeist A, Gläsner J, Reischl U, Gessner A. Analyses of Intestinal Microbiota: Culture versus Sequencing. *ILAR J*. 2015;56(2):228-40.
4. Hiergeist A, Gessner A. The human intestinal microbiome and why you have to think twice before prescribing antibiotics! *MMW Fortschr Med*. 2018 Jan;160(1):58-62.

Bitte zitieren als: Gessner A. Das Mikrobiom – Stand des Wissens und Perspektiven. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg10. DOI: 10.3205/18peg10, URN: urn:nbn:de:0183-18peg103

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg10.shtml>

Symposium V: Sektion Grundlagen

18peg11

Endogene antimikrobielle Peptide gegen *Mycobacterium tuberculosis*

Rainer-Martin Noschka¹, Jan Kubis¹, Felix Maier¹, Mark Grieshober¹, Ludger Ständker², Steffen Stenger¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Ulm

²Core Facility Functional Peptidomics, Universität Ulm

Die Therapie der Tuberkulose bleibt auch 136 Jahre nach der Entdeckung von *Mycobacterium tuberculosis* als auslösender Erreger eine Herausforderung. Zwar gibt es seit Mitte der 60er Jahre eine effektive Therapie, diese besteht jedoch aus vier Medikamenten, die über mindestens 6 Monate eingenommen werden müssen. Vor wenigen Jahren wurden mit Bedaquilin und Delamanid erstmals neue Medikamente eingeführt, es fehlen jedoch noch große klinische Studien, die deren Wirksamkeit belegen. Alternative Therapie-konzepte bestehen in der Unterstützung der körpereigenen Immunabwehr (host directed therapy) oder der Isolation und Entwicklung von endogenen, antimikrobiellen Peptiden. Insbesondere Cathelicidin, humanes beta-Defensin 2 und Granulysin besitzen *in vitro* eine gute Wirkung gegen extrazelluläre Mykobakterien. Ob die Peptide auch das intrazelluläre Habitat von *Mycobacterium tuberculosis* – das Phago lysosom von Makrophagen – erreichen, ist unklar. Vor dem Einsatz von endogenen antimikrobiellen Peptiden zur systemischen Therapie von Infektionen müssen zusätzlich noch strukturelle, pharmako-kinetische und funktionelle Hürden überwunden werden. Hierzu zählen die Verbesserung der Stabilität im Serum, eine Minimierung der Toxizität gegen eukaryote Zellen, die gerichtete Steuerung des Transports und die Aufnahme der Peptide in infizierte Wirtszellen und eine effektive antibakterielle Wirksamkeit im nanomolaren Bereich. Dieser Vortrag gibt einen Überblick über Konzepte zur Verbesserung der Wirksamkeit bereits bekannter antimikrobieller Peptide sowie über Strategien zur Isolierung neuer Peptide mit antimykobakterieller Wirksamkeit aus menschlichen Organ- und Sekretbanken.

Bitte zitieren als: Noschka RM, Kubis J, Maier F, Grieshober M, Ständker L, Stenger S. Endogene antimikrobielle Peptide gegen *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018.

Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg11.

DOI: 10.3205/18peg11, URN: urn:nbn:de:0183-18peg110

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg11.shtml>

Symposium VI: Die Antikörpertherapie hält Einzug in der Infektiologie

18peg12

Palivizumab

Ortwin Adams

Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der IgG1-Subklasse und setzt sich aus humanen (95%) und murinen (5%) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B. Palivizumab bindet das an allen RSV-Isolaten hoch konservierte A-Epitop des Fusionsproteins (F-Protein) des RSV-Virus, welches für das Eindringen in die Zelle wichtig ist [1]. Er ist zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten Lebensjahr für Frühgeborene mit weiteren Risikofaktoren (Bronchopulmonaler Dysplasie, Herzfehler) zugelassen. Fünf monatliche Dosen von 15 mg/kg im Abstand von vier Wochen sichern über mehr als 6 Monate Serum-Palivizumab-Konzentrationen oberhalb der Schutzzgrenze für die meisten Kinder.

Beginn und Ende der RSV-Saison zeigen in vielen Ländern eine 2-Jahres-Rhythmizität, bei der einer früh-einsetzenden starken Saison im nachfolgenden Jahr eine später einsetzende, schwächere Saison folgt [2]. Durch diese Schwankungen bestehen oft Unsicherheiten, wann man mit der jährlichen Prophylaxe beginnen sollte, um mit den fünf Gaben den Patienten möglichst effektiv über die RSV-Saison hin zu schützen. Bei Vergleichen der RSV-Saisonalität zwischen verschiedenen Ländern bzw. Kontinenten zeigen sich deutliche Unterschiede, sodass es auch innerhalb Europas keine einheitlichen Empfehlungen für den Beginn und das Ende der Palivizumab-Prophylaxe geben kann.

Epidemiologische Daten aus dem Netzwerk „RespVir: Netzwerk für respiratorische Viren“ (*RespVir. Netzwerk für Respiratorische Viren* <http://rvdev.medical-dpc.com/>) aus den Jahren 2010–2017 bestätigen diese Rhythmizität auch für Deutschland und Österreich und zeigen Schwankungen im Beginn der Saison zwischen Anfang November bis Anfang Dezember. Da der genaue Beginn nicht vorhergesagt werden kann, folgt daraus die Empfehlung, dass die erste Palivizumab-Gabe in Deutschland Anfang November eines jeden Jahres erfolgen sollte. Diese Empfehlung soll in der für 2018 geplanten Neufassung der S2K-Leitlinie (AWMF-LL 048-012) Berücksichtigung finden.

Zu weiteren Indikationen für die Gabe von Palivizumab wie dem therapeutischen Einsatz bei manifester Erkrankung [3] oder zur Unterbrechung der Infektionskette bei nosokomialen Ausbrüchen [4], [5] finden sich nur wenige Studien mit teils widersprüchlichen Aussagen. Deshalb kann die Palivizumab-Gabe in diesen Situationen nicht generell empfohlen werden.

Literatur

1. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;176:1215-24.
2. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. *Infection.* 2003;31:75-80. DOI: 10.1007/s15010-002-3124-8
3. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117:2755-63. DOI: 10.1182/blood-2010-08-263400
4. Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, Hosing C, Tarrand JJ, Perego CA, et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1265-71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.011
5. O'Connell K, Boo TW, Keady D, Nirai U, O'Donovan D, Commane M, et al. Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect.* 2011;77:338-42. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.12.012

Bitte zitieren als: Adams O. Palivizumab. In: *Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG).* Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg12.

DOI: 10.3205/18peg12, URN: urn:nbn:de:0183-18peg126

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg12.shtml>

18peg13

Immunotherapie und Impfungen bei bakteriellen Erkrankungen

Emil C. Reisinger

Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Immunologische Therapien und Impfstoffe sind bei viralen Erkrankungen bereits lange im Einsatz. Immunologische Therapien und Impfstoffe gegen Bakterien werden zunehmend entwickelt und stellen auch ein bedeutendes Armamentarium gegen die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen dar.

Dies wird am Beispiel von u.a. *Clostridium difficile* verdeutlicht. Neben der antibiotischen Therapie mit Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin und der Verabreichung von Fremd-Stuhl sind nun neue Präventionsoptionen verfügbar.

Bezlotoxumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Toxin B können die Rezidivrate von CDI senken. Verschiedene Impfstoffe gegen Toxin A und B und gegen Oberflächen-assoziierte Antigene sind im Tiermodell als immunogen beschrieben worden. Ein Formaldehyd-inaktivierter Toxoid-Impfstoff und zwei synthetische Toxoid-Impfstoffe, werden derzeit in klinischen Studien der Phase II und III getestet.

Bitte zitieren als: Reisinger EC. Immunotherapie und Impfungen bei bakteriellen Erkrankungen. In: *Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG).* Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg13.

DOI: 10.3205/18peg13, URN: urn:nbn:de:0183-18peg134

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg13.shtml>

18peg14

Antibiotic treatment-induced secondary IgA-deficiency enhances susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

Oliver H. Robak^{1,2}, Markus M. Heimesaat³, Andrey A. Kruglov^{4,5,6}, Sandra Prepens¹, Justus Ninnemann⁴, Birgitt Gutbier¹, Katrin Reppe¹, Hubertus Hochrein⁷, Mark Suter⁸, Carsten J. Kirschning⁹, Veena Marathe⁹, Jan Buer⁹, Mathias W. Hornef¹⁰, Markus Schnare¹¹, Pascal Schneider¹², Martin Witzernath^{1,13}, Stefan Bereswill³, Ulrich Steinhoff¹⁴, Norbert Suttorp^{1,13}, Leif E. Sander^{1,13}, Catherine Chapu¹, Bastian Opitz^{1,13}

¹Department of Internal Medicine/Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Department of Medicine 1, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

³Institute of Microbiology and Hygiene, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴German Rheumatism Research Center – a Leibniz Institute, Berlin, Germany

⁵A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁶Department of immunology, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁷Department of Research Immunology, Bavarian Nordic GmbH, Martinsried, Germany

⁸Universität Zürich, Vetsuisse, Zürich, Switzerland

⁹Institute of Medical Microbiology, University of Duisburg-Essen, Essen Germany

¹⁰Institute of Medical Microbiology, University Hospital, RWTH Aachen, Germany

¹¹Institute of Immunology, University of Marburg, Marburg, Germany

¹²Department of Biochemistry, University of Lausanne, Epalinges, Switzerland

¹³German Center for Lung Research (DZL), Germany

¹⁴Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Marburg, Marburg, Germany

Broad-spectrum antibiotics are widely used in patients on intensive care units (ICU), many of which develop hospital-acquired infections with *Pseudomonas aeruginosa*. Although preceding antimicrobial therapy is known as a major risk factor for *P. aeruginosa*-induced pneumonia, the underlying mechanisms remain incompletely understood. Here we demonstrate that depletion of the resident microbiota by broad-spectrum antibiotic treatment inhibits TLR-dependent production of a proliferation inducing ligand (APRIL), resulting in a secondary IgA deficiency in the lung in mice and human ICU patients. Microbiota-dependent local IgA contributes to early antibacterial defense against *P. aeruginosa*. Consequently, *Pseudomonas*-binding IgA purified from lamina propria culture or IgA hybridomas enhanced resistance of antibiotic-treated mice to *P. aeruginosa* infection after transnasal substation. Our study provides a mechanistic explanation for the well-documented risk of *P. aeruginosa* infection following antimicrobial therapy, and we propose local administration of IgA as a novel prophylactic strategy.

Please cite as: Robak OH, Heimesaat MM, Kruglov AA, Prepens S, Ninnemann J, Gutbier B, Reppe K, Hochrein H, Suter M, Kirschning CJ, Marathe VM, Buer J, Hornef MW, Schnare M, Schneider P, Witzernath M, Bereswill S, Steinhoff U, Suttorp N, Sander LE, Chapu C, Opitz B. Antibiotic treatment-induced secondary IgA-deficiency enhances susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg14.

DOI: 10.3205/18peg14, URN: urn:nbn:de:0183-18peg141

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg14.shtml>

„Giftiger Samstag“: Neue Leitlinien

18peg15

Update Harnwegsinfektion – Die aktuelle S3-Leitlinie

Florian M. E. Wagenlehner

Justus-Liebig Universität, Gießen, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Gießen

Unkomplizierte, bakterielle, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den häufigsten Infektionen im ambulanten Bereich. Das Resistenzniveau der Erreger hat erheblich zugenommen. Die aktuelle S3-Leitlinie stellt eine interdisziplinäre, „living guideline“ dar und beinhaltet aktuelle Evidenz zum rationalen Einsatz antimikrobieller Substanzen, zur Vermeidung eines unangemessenen Einsatzes bestimmter Antibiotikaklassen und damit der Resistenzentwicklung. Weiterhin wurde die Prophylaxe rezidivierender HWI mit aufgenommen.

Die Leitlinien-Aktualisierung erfolgte unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche (Zeitraum: 2008–2015) zur Diagnostik, Therapie und Prävention unkomplizierter Harnwegsinfektionen in den Datenbanken Cochrane Library, MEDLINE und Embase. Randomisierte kontrollierte Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten wurden eingeschlossen. Weiterhin wurden im Rahmen einer Leitliniensynopse relevante internationale Leitlinien identifiziert und ausgewertet.

Eine symptomorientierte Diagnostik hat einen hohen Stellenwert. Aus diesem Grunde werden validierte Fragebögen, wie der „Acute Cystitis Symptom Score“ empfohlen.

Für die Therapie der Zystitis sind Nischenantibiotika wie Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam oder Trimethoprim gleichwertig zu empfehlen. Fluorchinolone und Cephalosporine werden nicht empfohlen. Bei akuter unkomplizierter Zystitis kann eine alleinige symptomatische Therapie bei leichten-mittelgradigen Beschwerden alternativ zur Antibiotikatherapie in Absprache mit den Patienten erwogen werden. Randomisierte Studien für diesen Aspekt werden häufiger.

Bei unkomplizierter Pyelonephritis mit leichten-moderaten Verlaufsformen sollen Cefpodoxim, Ceftributen, Ciprofloxacin oder Levofloxacin als orale Antibiotika eingesetzt werden. In der i.v. Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis stehen die Antibiotika, die auch bei komplizierten HWI empfohlen werden zur Verfügung, Ciprofloxacin, Levofloxacin. Cefotaxim oder Ceftriaxon sind Mittel der ersten Wahl.

Zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen werden primär nicht-antibiotische Maßnahmen empfohlen.

Antimicrobial Stewardship Aspekte leiten maßgeblich die Empfehlungen der S3-Leitlinie HWI. Eine Reihe neuer Antibiotika/Kombinationen stehen für die Therapie von HWI zur Verfügung, sollten jedoch als Reserveantibiotika betrachtet werden.

Literatur

1. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. Uncomplicated Bacterial Community-acquired Urinary Tract Infection in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(50):866-73.

Bitte zitieren als: Wagenlehner FME. Update Harnwegsinfektion – Die aktuelle S3-Leitlinie. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg15.

DOI: 10.3205/18peg15, URN: urn:nbn:de:0183-18peg152

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg15.shtml>

Poster

Promotionspreise

18peg16

Modellierung und Simulation von Antimykotika bei besonderen Patientengruppen

Silke Gastine¹, Georg Hempel¹, Andreas H. Groll²

¹Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Klinische Pharmazie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

²Klinik für Kinder und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster

Einleitung: Opportunistische invasive Pilzinfektionen tragen wesentlich zur hohen Mortalität und Morbidität kritisch Kranker sowie pädiatrisch hämato-onkologischer Patienten bei.

Durch ein Therapeutisches Drug Monitoring kann dabei die medikamentöse Prophylaxe und Therapie überprüft werden, um so die Wirkstoffexposition der verwendeten Antimykotika im therapeutischen Bereich zu halten.

Patienten und Methoden: Mit Hilfe der Programme NONMEM und PKSim wurden pharmakokinetische Modelle für das Azol-Antimykotikum Voriconazol und die beiden Echinocandine Caspofungin und Micafungin erstellt. Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter, sogenannte Kovariaten, konnten dabei identifiziert und in das Modell integriert werden. Durch Simulationen wurden neue Dosierungsregime im virtuellen Patientenkollektiv getestet.

Ergebnisse und Diskussion: Im Kollektiv kritisch kranker Patienten konnten der Gesamtzustand des Patienten gemessen über den SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) Score sowie der Bilirubinwert als Einflussfaktoren auf die Elimination von Micafungin identifiziert werden.

Für pädiatrisch hämato-onkologische Patienten konnte ein Einfluss des Körpergewichts auf Verteilung und Elimination der beiden Arzneistoffe Voriconazol und Caspofungin ermittelt werden.

Durch anschließende Simulationen konnte gezeigt werden, dass für *C. albicans* und *C. glabrata* im Gegensatz zu *C. parapsilosis*, eine ausreichende antimykotische Abdeckung mit Micafungin besteht.

Simulationen für Voriconazol zeigen die Möglichkeit auf, eine alternative Dosierung mit initial dreimal täglicher Applikation von 9 mg/kg über bis zu 72 h mit anschließendem Wechsel zur derzeit zugelassenen zweimal täglichen Erhaltungstherapie von 8 mg/kg, um bei einem größeren Anteil der Patienten schneller ausreichend hohe Konzentrationen zu erreichen.

Ein zweimal wöchentliches Regime mit Caspofungin zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei pädiatrisch hämato-onkologischen Patienten erforderte in den Simulationen eine Dosierung von 210 mg/m².

Die Ergebnisse solcher Simulationen dienen zur rationalen Planung klinischer Studien und eröffnen die Möglichkeit, die antimykotische Therapie zu individualisieren.

Bitte zitieren als: Gastine S, Hempel G, Groll AH. Modellierung und Simulation von Antimykotika bei besonderen Patientengruppen. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg16.

DOI: 10.3205/18peg16, URN: urn:nbn:de:0183-18peg168

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg16.shtml>

18peg17

“AmiA is a Penicillin Target Enzyme with Dual Activity in the Intracellular Pathogen *Chlamydia pneumoniae*”

A. Klöckner^{1,2}, C. Otten¹, A. Derouaux^{3,4}, W. Vollmer³, H. Bühl¹, S. De Benedetti¹, D. Münch^{1,5}, M. Josten¹, K. Mölleken⁶, H. G. Sahl¹, B. Henrichfreise¹

¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Parasitology (IMMIP), Pharmaceutical Microbiology, University of Bonn, Germany

²MRC Centre for Molecular Bacteriology and Infection, Imperial College London, London, United Kingdom

³The Centre for Bacterial Cell Biology, Institute for Cell and Molecular Biosciences, Newcastle University, United Kingdom

⁴Centre d'Ingénierie des Protéines, Université de Liège, Belgium

⁵AirCuris GmbH & Co. KG, Wuppertal, Germany

⁶Institute of Functional Microbial Genomics, University of Düsseldorf, Germany

The discovery of penicillin initiated the golden age of antibiotic discovery. Antibiotics are central to the treatment and prevention of bacterial infections and have underpinned advances in cancer chemotherapy, surgery, the survival of pre-term infants and organ transplantation. Penicillin belongs to the beta-lactam antibiotics, one of the most prescribed antibiotic class. Nevertheless, the effects, besides inhibiting the penicillin-binding proteins, remains to be elucidated. In this work, we used chlamydiae as a model organism to get insights into this process. Chlamydiae are obligate intracellular “minimal” bacteria and causal agents of human and animal diseases with major economic and public health concern. For a long time the host range of chlamydiae has been underestimated. Recently, we discovered *Chlamydia*-related bacteria in great apes from Central Africa identified our closest relatives as novel hosts paving the way to understand the evolutionary adaptation of chlamydiae to humans [1].

Several fascinating aspects distinguish the chlamydiae from other eubacteria. The most striking one is their extraordinary biphasic developmental cycle. In general, during the life cycle, chlamydiae alternate between elementary body (EB) and reticulate body (RB). The extracellular EBs (0,1 µm in size) are responsible for the dissemination of the infection whereas the RBs are important for replication. After attachment to an eukaryotic cells EBs get internalized and remain in special vacuoles termed inclusions. Within the inclusion EBs differentiate into the intracellular RBs (1 µm in size). These undergo repeated cycles of binary fission before they differentiate back to EBs and are released to start a new infection cycle [2]. Under stressful conditions, chlamydiae can enter a non-infectious but viable state, known as persistence. *In vitro* persistence is characterized by aberrant bodies (enlarged, non-dividing

reticulate bodies), which are not capable of differentiating into EBs and remain associated with their host over long periods of time. Several stressors, including interferon- γ -induced tryptophan deprivation, iron chelation, and exposure to antimicrobial agents can induce chlamydial persistence [3], [4]. After removal of the stressor chlamydia can turn back into their normal cell cycle. Because of their intracellular lifestyle they do not need a cell wall (peptidoglycan) to resist osmotic challenges and for more than 20 years the structure could not be detected. However, despite the apparently missing cell wall, these pathogens are unexpectedly sensitive to cell wall biosynthesis inhibitors which is known as "Chlamydial anomaly". In 2014, Maurelli and coworkers revealed evidence for the presence of circularly shaped peptidoglycan-like structures in chlamydiae [5].

The **goal of this work** is to gain more insights into the "Chlamydial anomaly" on a cellular and molecular level. For this reason a fluorescence-microscopy based system has been established to analyze cellular effects of cell wall targeting antibiotics on the chlamydial life cycle in a cell culture model. Specially the treatment with different beta-lactams, beside penicillin, and beta-lactamase inhibitors was investigated. The tested compounds resulted in varying numbers and morphological types of persisting cells in these cell wall lacking bacteria. For a better understanding of this phenomena proteins of the peptidoglycan biosynthesis pathway were investigated on a molecular level. In particular cell wall hydrolases like AmiA, the homolog of a hydrolase important for cytokinesis in *E. coli*. AmiA from *Chlamydia pneumoniae* was functionally analyzed using complementation experiments in the heterologous host *E. coli* as well as biochemical assays with the recombinant enzyme. The chlamydial AmiA restores the function and separates daughter cells in an *E. coli* amidase mutant. Interestingly, purified AmiA accepted both polymeric peptidoglycan as well as monomeric lipid II (the cell wall precursor) as a substrate. Noteworthy, AmiA showed an unexpected novel dual activity acting as amidase and penicillin-sensitive carboxypeptidase [6]. Functional conservation of AmiA implicates a role of this enzyme in chlamydial cell division. Additionally, the processing of lipid II caused by AmiA might subvert Nod2 receptor-mediated host response to muropeptides, contributing to long-term residence of chlamydiae in the host. However, a better understanding of the chlamydial lipid II processing and cell division machineries is needed to gain further insight into host response modulation and impact of persistent chlamydiae in patients. Further insights into the molecular mechanism on the basis of these findings could help to develop new treatment strategies against active and persistent chlamydial infections.

Note: A. Klöckner and C. Otten contributed equally.

References

1. Klöckner A, Nagel M, Greub G, Aebly S, Hoffmann K, Liégeois F, Rouet F, De Benedetti S, Borel N, Henrichfreise B. Chlamydia-Related Bacteria in Free-Living and Captive Great Apes, Gabon. *Emerg Infect Dis*. 2016 Dec;22(12):2199-201. DOI: 10.3201/eid2212.150893
2. Bedson SP, Bland JOW. A Morphological Study of Psittacosis Virus, with the Description of a Developmental Cycle. *Br J Exp Pathol*. 1932 Oct;13(5):461-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048359/>
3. Hogan RJ, Mathews SA, Mukhopadhyay S, Summersgill JT, Timms P. Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm. *Infect Immun*. 2004 Apr;72(4):1843-55. DOI: 10.1128/IAI.72.4.1843-1855.2004
4. Borel N, Pospisichil A, Hudson AP, Rupp J, Schoborg RV. The Role of Viable but Non-Infectious Developmental Forms in Chlamydial Biology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4(7):97. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00097
5. Liechti GW, Kuru E, Hall E, Kalinda A, Brun YV, VanNieuwenhze M, Maurelli AT. A new metabolic cell-wall labelling method reveals peptidoglycan in *Chlamydia trachomatis*. *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):507-10. DOI: 10.1038/nature12892
6. Klöckner A, Otten C, Derouaux A, Vollmer W, Bühl H, De Benedetti S, Münch D, Josten M, Mölleken K, Sahl HG, Henrichfreise B. AmiA is a penicillin target enzyme with dual activity in the intracellular pathogen *Chlamydia pneumoniae*. *Nat Commun*. 2014 Jun 23;5:4201. DOI: 10.1038/ncomms5201

Please cite as: Klöckner A, Otten C, Derouaux A, Vollmer W, Bühl H, De Benedetti S, Münch D, Josten M, Mölleken K, Sahl HG, Henrichfreise B. "AmiA is a Penicillin Target Enzyme with Dual Activity in the Intracellular Pathogen *Chlamydia pneumoniae*". In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg17.

DOI: 10.3205/18peg17, URN: urn:nbn:de:0183-18peg171

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg17.shtml>

18peg18

Prävalenz und Charakterisierung azolresistenter *Aspergillus fumigatus*-Isolate bei deutschen Mukoviszidose-Patienten

R. Seufert^{1,2}, S. Dittmer², D. Killengray², D. Schmidt², N. Eskandarian², ARAF Study Group, J. Buer², P.-M. Rath², J. Steinmann^{1,2}

¹Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Klinikum Nürnberg

²Institut für Medizinische Mikrobiologie, UK Essen

Zielsetzung: *Aspergillus fumigatus* ist häufigste aus Atemwegen isolierte Fadenpilz bei Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose, CF) [1]. Ziel dieser prospektiven multizentrischen Studie war es, die Prävalenz von azolresistenten *A. fumigatus*-Stämmen (ARAF) in Atemwegssekreten von CF-Patienten in Deutschland zu bestimmen und die gewonnenen ARAF-Isolate phänotypisch und molekular zu charakterisieren.

Material und Methoden: Zwölf spezialisierte Zentren in Deutschland nahmen an der Studie teil. Insgesamt wurden 2888 *A. fumigatus*-Isolate von 961 Patienten auf eine Azolresistenz mittels azolhaltigen Czapek-Dox-Agarplatten getestet. Die Empfindlichkeitstestung gegenüber allen klinisch wichtigen Azol-Antimykotika wurde mittels Mikrobouillondilution nach EUCAST 9.3 Richtlinien durchgeführt. Die Analyse der resistenzbildenden Mutationen wurde mittels PCR und Sequenzierung des *cyp51A*-Genabschnitts durchgeführt. Des Weiteren wurden alle Isolate mittels Mikrosatelliten-Kapillar-PCR genotypisiert [2].

Ergebnisse: Von 2888 *A. fumigatus*-Isolaten zeigten 101 Isolate von insgesamt 51 Patienten eine Azolresistenz (Prävalenz 5,3%). Das Zentrum in Essen zeigte die höchste Prävalenz (9,1%), gefolgt von München (7,8%), Münster (6,0%) und Hannover (5,2%). Die meisten ARAF-Isolate (n=89) trugen eine TR34/L98H-Mutation im *cyp51A*-Gen, gefolgt von acht G45R/R, einer TR46/Y121F/T289A und einer F219S Mutation. In zwei Isolaten wurde keine Mutation im *cyp51A*-Gen gefunden. Trotz einzelner Genotyp-Übereinstimmungen wiesen die Isolate keine bedeutende Gruppierung auf. 45% der CF-Patienten mit ARAF erhielten eine vorherige Azoltherapie.

Schlussfolgerungen: Dies ist die erste multizentrische Studie, die die Prävalenz von ARAF bei deutschen CF-Patienten aufzeigt. Wegen einer Resistenzrate von bis zu 9% sollte eine Resistenztestung mittels schnell verfügbarem Agarscreening bei jedem CF-Patienten zum Diagnosestandard gehören, bei dem eine antimykotische Therapie durchgeführt oder erwogen wird.

Literatur

1. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara JP. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. *Med Mycol.* 2009 Jun;47(4):387-97. DOI: 10.1080/13693780802609604
2. de Valk HA, Meis JF, Curfs IM, Muehlethaler K, Mouton JW, Klaassen CH. Use of a novel panel of nine short tandem repeats for exact and high-resolution fingerprinting of *Aspergillus fumigatus* isolates. *J Clin Microbiol.* 2005 Aug;43(8):4112-20.

Bitte zitieren als: Seufert R, Dittmer S, Killengray D, Schmidt D, Eskandarian N, ARAF Study Group, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Prävalenz und Charakterisierung azolresistenter *Aspergillus fumigatus*-Isolate bei deutschen Mukoviszidose-Patienten. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg18.

DOI: 10.3205/18peg18, URN: urn:nbn:de:0183-18peg184

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg18.shtml>

18peg19

(Re-)Balancing of T cell memory to *Staphylococcus aureus* by delivery of in vitro transcribed antigens

J. Uebele¹, C. Stein¹, M. Nguyen², F. Goetz², I. Bekeredjian-Ding¹

¹Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Mikrobiologie, Langen

²Universität Tübingen, Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Tübingen

Staphylococcus aureus colonizes the human mucosa, which serves as a reservoir for nosocomial infections caused by this pathogen [1]. To date, the immune response and the T cell response in particular to *S. aureus* remains poorly defined [2]. Here, we present a novel mRNA-based approach for the characterization of staphylococcal antigen-specific human T cell responses and provide evidence for the existence of human CD4+ and CD8+ T cell memory against this pathogen.

Human monocyte-derived dendritic cells (MoDC) were loaded with *in vitro* transcribed (ivT) mRNA encoding one of the most important virulence factors protein A (spa), a major Toll-like receptor (TLR) 2 ligand SitC (sitC), or an accessory genetic element PBP2a (mecA) mediating resistance against beta-lactam antibiotics. Co-incubation of MoDC with autologous CD8+ T cells induced strong IFN-gamma production. In contrast, stimulation of MoDC with the corresponding protein antigens SpA, SitC and PBP2a revealed only low IFN γ secretion suggesting that the mRNA's adjuvant effect is necessary to trigger IFN γ secretion in *S. aureus*-specific T cells.

Moreover, mRNA-encoded antigens elicited a strong Th1-biased immune response characterized by production of pro-inflammatory IFN γ and TNF in both naïve and memory T cells. In contrast, stimulation with the corresponding proteins induced low levels of Th2-associated cytokines, as well as mediators linked to T regulatory cell development (G-CSF, IL-2 and IL-10) predominantly in memory T cells.

Altogether, our data highlight the potential of mRNA-adjuvanted antigen presentation to enable inflammatory responses, thus (re-)polarizing the existing Th2/Treg-biased memory T cell response to native *S. aureus* antigens [3].

References

1. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nature reviews. Microbiology.* 2005;3(12):948-58. DOI: 10.1038/nrmicro1289
2. Fowler VG Jr, Proctor RA. Where does a *Staphylococcus aureus* vaccine stand? *Clin Microbiol Infect.* 2014 May;20 Suppl 5:66-75. DOI: 10.1111/1469-0691.12570
3. Uebele J, Stein C, Nguyen MT, Schneider A, Kleinert F, Tichá O, Bierbaum G, Götz F, Bekeredjian-Ding I. Antigen delivery to dendritic cells shapes human CD4+ and CD8+ T cell memory responses to *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog.* 2017 May 25;13(5):e1006387. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006387

Please cite as: Uebele J, Stein C, Nguyen M, Goetz F, Bekeredjian-Ding I. (Re-)Balancing of T cell memory to *Staphylococcus aureus* by delivery of in vitro transcribed antigens. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg19.

DOI: 10.3205/18peg19, URN: urn:nbn:de:0183-18peg196

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg19.shtml>

Sektionen und Arbeitsgemeinschaften

18peg20

Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich

Michael Kresken^{1,2}, Barbara Körber-Irrgang¹

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie untersucht seit 1975 regelmäßig (zuletzt im Abstand von drei Jahren) die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterien-Spezies im mitteleuropäischen Raum. Der vorliegende Bericht informiert über Ergebnisse zur Resistenzsituation im Jahr 2016, die das Referenzlabor bei den im Rahmen von Teilprojekt H (Hospitalbereich) von der Arbeitsgemeinschaft untersuchten Bakteriengruppen ermittelt hat, und analysiert die Änderungen zu der Resistenzlage in den Jahren 2010 und 2013.

Im Zeitraum Oktober bis Dezember 2016 wurden in 25 Laboren (davon 22 in Deutschland, 2 in der Schweiz und eines in Österreich) jeweils ca. 240 klinisch Isolate gesammelt, die als Infektionsursache angesehen wurden. Die Empfindlichkeitsprüfungen erfolgten in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence) mittels der Bouillon-Mikrodilution gemäß der Norm EN ISO 20776-1. Zur Einstufung der Isolate als *sensibel*, *intermediär* bzw. *resistent* wurden (soweit vorhanden) die aktuellen vom EUCAST (Version 8.1) bzw. Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte herangezogen.

Insgesamt wurden die Antibiogramme von 5.757 Bakterienstämmen ausgewertet. Häufigste Untersuchungsmaterialien waren Wundmaterial (24,6%; -4,7%-Punkte im Vergleich zu 2013) gefolgt von Atemwegsmaterial (19,6%; -2,9%-Punkte), Harnwegsmaterial (13,9%; +2,8%-Punkte) und Blut (17,0%; +5,4%-Punkte). 63,0% (-0,8%-Punkte) der Bakterienstämme stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 26,0% (+0,1%-Punkte) von Patienten auf Intensivstationen und 11,0% (+0,7%-Punkte) von Patienten aus dem Bereich der Klinikambulanzen. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (59,3%; -0,1%-Punkte). Die Altersverteilung der Patienten weist einen Median [Q1, Q3] von 66 [51, 76] Jahren auf (2013: 65 [49, 75]).

Im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Studien war bei mehreren Bakterienpezies und Antibiotikagruppen eine Veränderung der Resistenzhäufigkeit zu beobachten. Der Anteil von *Staphylococcus aureus*-Isolaten mit dem MRSA-Phänotyp sank von 16,7% im Jahr 2010 auf 13,5% im Jahr 2013 und betrug 12,3% im Jahr 2016. Demgegenüber stieg die Resistenzhäufigkeit gegenüber Vancomycin bei *Enterococcus faecium* von 12,6% im Jahr 2010 auf 16,6% im Jahr 2013 und dann auf 24,4% im Jahr 2016. Bei drei (Vancomycinsensiblen) *E. faecium*-Isolaten fand sich eine Resistenz gegen Linezolid. Der Anteil der *Streptococcus pneumoniae*-Isolate mit einer verminderten Penicillin-Empfindlichkeit (MHK>0,06 mg/l) betrug 12,5% (nach 10,6% in 2013 und 14,9% in 2010). Zwei Isolate (0,5%) waren Penicillin-resistent (MHK jeweils 4 mg/l).

Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp im Jahr 2016 betrug bei *Escherichia coli* 20,4% (2013: 14,9%; 2010: 17,4%), *Klebsiella pneumoniae* 17,5% (2013: 17,4%; 2010: 14,7%), *Klebsiella oxytoca* 7,3% (2013: 8,3%; 2010: 11,4%) und *Proteus mirabilis* 0,6% (2013: 2,3%; 2010: 1,8%). Die Häufigkeit der Fluorchinolon-Resistenz (Ciprofloxacin) im Jahr 2016 betrug bei *E. coli* 28,4% (2013: 25,3%; 2010: 33,2%), *Enterobacter cloacae* 11,1% (2013: 9,1%; 2010: 8,7%), und *P. mirabilis* 20,9% (2013: 23,1%; 2010: 19,3%). Bei *K. pneumoniae* war ein Rückgang von 21,3% im Jahr 2010 auf 19,4% im Jahr 2013 und weiter auf 15,2% im Jahr 2016 zu beobachten. Bei *K. oxytoca* war gleichfalls ein Rückgang der Fluorchinolon-Resistenz zu beobachten (2010: 10,7%; 2013: 7,6%; 2016: 4,1%). Eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit gegen Meropenem (MHK>2 mg/l) wurde bei fünf (1,6%) Isolaten von *K. pneumoniae*, je zwei Isolaten von *E. coli* (0,35%) und *E. cloacae* (0,86%) sowie je einem Isolat von *Citrobacter freundii* und *K. oxytoca* nachgewiesen. Der Anteil von *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten mit Resistenz oder intermediärer Empfindlichkeit gegen Meropenem im Jahr 2016 betrug 18,4% (2013: 18,1%; 2010: 19,9%). Von den im Jahr 2016 untersuchten *Acinetobacter baumannii*-Isolaten zeigten 9,6% eine Resistenz gegen Meropenem (2013: 29,5%; 2010: 18,9%).

Schlussfolgerung: Insgesamt ist seit dem Jahr 2010 ein stabiles Resistenzniveau festzustellen. Jedoch zeigen sich z. T. erhebliche Unterschiede in den Resistenzrends zwischen den untersuchten Spezies.

Bitte zitieren als: Kresken M, Körber-Irrgang B. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg20.

DOI: 10.3205/18peg20, URN: urn:nbn:de:0183-18peg200

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg20.shtml>

Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation bei Escherichia coli Urinisolaten gegenüber oral applizierbaren Antibiotika im ambulanten Versorgungsbereich

Michael Kresken^{1,2}, Barbara Körber-Irrgang¹

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie untersucht seit 1975 die Resistenzlage bei klinisch wichtigen Bakterienspezies aus dem Hospitalbereich. Im Jahr 2010 wurde erstmals auch die Resistenzsituation bei bakteriellen Infektionserregern von Patienten im ambulanten Versorgungsbereich ermittelt (Teilprojekt N). Ziel der Untersuchungen ist es, die In-vitro-Aktivität ausgewählter Antibiotika regelmäßig zu bestimmen, um so die zeitliche Entwicklung der Resistenz bei den genannten Erregern verfolgen zu können. Die Studie wird im Abstand von drei Jahren durchgeführt. Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse über die Verbreitung von Resistenzen bei *Escherichia coli* Urinisolaten gegenüber oral applizierbaren Antibiotika im Jahr 2016 zusammen. Darüber hinaus werden die Änderungen zu der Resistenzlage in den Jahren 2010 und 2013 aufgezeigt.

Im Zeitraum Oktober bis Dezember 2016 wurden in 23 über Deutschland verteilten Laboren jeweils 20 Urinisolate gesammelt, die als Infektionsursache angesehen wurden. Die Empfindlichkeitsprüfungen erfolgten in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence) mittels der Bouillon-Mikrodilution gemäß der Norm EN ISO 20776-1. Zur Einstufung der Isolate als *sensibel*, *intermediär* bzw. *resistent* wurden (soweit vorhanden) die aktuellen vom EUCAST (Version 8.1) bzw. Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte herangezogen.

Die Mehrzahl der Patienten/innen war weiblich (82,8%; 2013: 87,2%; 2010: 85,8%). Die Altersverteilung weist einen Median [Q1, Q3] von 64 [35, 78] Jahren auf (2013: 61 [31, 75]; 2010: 59 [26, 74]).

Die Resistenzraten variierten zwischen 0,9% für Nitrofurantoin und 42,4% für Amoxicillin. Die Resistenzrate für Amoxicillin/Clavulansäure betrug 15,4% bei Anwendung des allgemeinen Grenzwertes für die Bewertungsstufe resistent (MHK>8 mg/l) und 4,8%, wenn der Grenzwert für unkomplizierte Harnwegsinfektionen (resistent, MHK>32 mg/l) verwendet wurde. Der Anteil von Isolaten mit einer Resistenz gegen Oralcephalosporine der Gruppe 2 (Cefuroxim) und Gruppe 3 (Cefixim, Cefpodoxim) betrug jeweils ca. 10%. Der ESBL-Phänotyp wurde bei 35 (7,6%) Isolaten nachgewiesen. Die Resistenzraten der Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin) lagen bei ca. 18%. Für Cotrimoxazol wurde eine Resistenzrate von 26,5% ermittelt.

Tabelle 1 zeigt den Vergleich der Ergebnisse von 2016 mit den Daten der Resistenzstudien aus den Jahren 2010 und 2013.

Antibiotikum	Jahr		
	2010 (25 Labore; n=499)	2013 (25 Labore; n=494)	2016 (23 Labore; n=460)
Amoxicillin	42,9	42,7	42,4
Amox./Clav.	32,7	35,0	15,4
Amox./Clav. (uHWI) ^a	10,6	9,3	4,8
Cefuroxim oral (uHWI) ^a	10,0	6,7	9,8
Cefixim (uHWI) ^a	8,2	6,1	9,3
Cefpodoxim (uHWI) ^a	8,6	5,9	10,4
Ciprofloxacin	20,6	16,4	18,3
Levofloxacin	19,6	15,8	18,0
Cotrimoxazol	30,9	23,7	26,5
Trimethoprim (uHWI) ^a	32,7	26,3	28,3
Fosfomycin ^b	1,2	0,8	2,2
Nitrofurantoin (uHWI) ^a	0,8	1,0	0,9
ESBL-Rate	8,0	4,7	7,6

^a Die Antibiotika sollen nur zur Behandlung von unkomplizierten HWI verwendet werden.

^b Der Anteil Fosfomycin-resistenter Stämme kann nur grob geschätzt werden, da die Bouillon-Mikrodilution und nicht die Agardilution als Standardmethode zum Nachweis der Resistenz zur Anwendung kam.

Tabelle 1: Zeitliche Entwicklung der Anteile resistenter Stämme sowie der ESBL-Rate (%)

Schlussfolgerung: Insgesamt ist für den Zeitraum 2010–2016 ein stabiles Resistenzniveau festzustellen. Die jährlichen Unterschiede zwischen den Resistenzraten beruhen möglicherweise auf Unterschieden in der Stichprobenziehung. Auffällig ist jedoch der starke Rückgang der Resistenzhäufigkeit gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure.

Bitte zitieren als: Kresken M, Körber-Irrgang B. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation bei Escherichia coli Urinisolaten gegenüber oral applizierbaren Antibiotika im ambulanten Versorgungsbereich. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg21. DOI: 10.3205/18peg21, URN: urn:nbn:de:0183-18peg219

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg21.shtml>

Novel influenza virus inhibitors from the bark of *Burkea africana*

Christina E. Mair¹, Ulrike Grienke¹, Anke Wilhelm², Ernst Urban³, Martin Zehl^{1,3,4}, Judith M. Rollinger¹, Michaela Schmidtke⁵

¹Department of Pharmacognosy, Faculty of Life Sciences, University of Vienna, Austria

²Department of Chemistry, University of the Free State, Bloemfontein, South Africa

³Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Life Sciences, University of Vienna, Austria

⁴Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Vienna, Austria

⁵Institute of Medical Microbiology, Section Experimental Virology, Jena University Hospital, Jena, Germany

Burkea africana Hook is a flat-topped tree belonging to the family of Leguminosae and widely distributed in the tropical and subtropical African regions south to South Africa. Its bark decoctions are used e.g. for the treatment of colds and coughs. Therefore, bark extracts of *B. africana* were included in a study aiming to identify novel anti-influenza natural lead compounds.

From the tannin-depleted bark extracts, microfractions and pure compounds thereof were obtained in several chromatographic steps and phytochemically characterized. Their cytotoxicity and anti-influenza A activity were analyzed in Madin Darby canine kidney (MDCK) cells.

The tannin-depleted bark extract of *B. africana* exerted a promising antiviral activity in cytopathic effect (CPE) inhibition assays with influenza virus A/Hong Kong/68 (HK/68; IC₅₀ of 5.5 µg/mL) in MDCK cells. Eight new triterpene saponins with four so far undescribed aglycone structures were isolated and structurally identified.

Three lupane-type triterpene saponins comprising a disaccharide chain showed only weak or no anti-influenza activity, whereas the presence of a branched trisaccharide moiety conferred anti-influenza virus activity with IC₅₀s of 1.05 µM and 1.89 µM against HK/68 and influenza virus A/Jena/8178/09 (Jena/8178), respectively. Two oleanane-type triterpene saponins comprising a branched trisaccharide moiety and two oleanane-type triterpene saponins with linear trisaccharide residue or branched tetrasaccharide moiety also selectively inhibited the CPE of both influenza viruses in the low micromolar range.

Since after oral intake the sugar moieties of triterpene saponins are most likely removed in the gastrointestinal tract, the aglycones of the eight triterpene saponin were obtained by hydrolysis. Most aglycones showed better compatibility and lower or no antiviral activity compared to their glycosidic counterparts. Intriguingly, the sapogenins of the most potent compounds, namely the so far unknown 21-p-methoxycinnamoyloxy-maslinic acid and 21-p-methoxycinnamoyloxy-oleanolic acid, lost their cytotoxicity in MDCK cells but demonstrated an anti-influenza activity against both tested strains in the range of 7–11 µM.

In conclusion, the study has given access to so far undiscovered triterpene saponins from *B. africana* bark. The antiviral results might help to explain the rationale behind the traditional use of this herbal remedy in Southern Africa and warrant further studies on the antiviral mechanism of action.

Please cite as: Mair CE, Grienke U, Wilhelm A, Urban E, Zehl M, Rollinger JM, Schmidtke M. Novel influenza virus inhibitors from the bark of *Burkea africana*. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg22.

DOI: 10.3205/18peg22, URN: urn:nbn:de:0183-18peg228

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg22.shtml>

Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen mit dem validierten Fragebogen ACSS

Jakhongir F. Alidjanov^{1,2}, Kurt G. Naber³, Ulugbek A. Abdufattaev², Adrian Pilatz¹, Florian M. E. Wagenlehner¹

¹Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Gießen

²The Republican Specialized Center of Urology, Tashkent, Uzbekistan

³Technische Universität München, München

Einführung: Anhand der interdisziplinären AWMF S3-Leitlinie kann die Diagnose einer akuten, unkomplizierten Zystitis (AUZ) in der Regel mittels der typischen Symptome (z.B. Dysurie, Pollakisurie, Harndrang) bei Abwesenheit von vaginalen Irritationen und/oder Ausfluss gestellt werden. Allerdings erfordern Zystitis-ähnliche Symptome, insbesondere bei Frauen im mittleren und hohen Alter, eine differenziertere Beurteilung. Daher kann die Entwicklung und Anwendung eines einfachen krankheitsspezifischen Diagnose-Tools für die genauere Diagnostik der AUZ in der klinischen Praxis sinnvoll sein.

Acute Cystitis Symptom Score: Der „Acute Cystitis Symptom Score“ (ACSS) Fragebogen wurde ursprünglich in usbekischer Sprache als Fragebogen für Patientinnen mit AUZ entwickelt. Danach wurde er in verschiedene Sprachen übersetzt und validiert. Bislang ist der ACSS in 19 verschiedenen Sprachen, einschließlich in Deutsch, verfügbar.

Die Fragen des ACSS sind in 4 Kategorien aufgeteilt:

- sechs Fragen zu typischen Symptomen der AUZ,
- vier Fragen zur Differentialdiagnose,
- drei Fragen zur Lebensqualität und
- fünf Fragen zu Begleitumständen.

Für jede Frage in den ersten drei Kategorien (typische Symptome, Differentialdiagnose, Lebensqualität) wird mittels einer 4-stufigen Skala (von 0 bis 3 Punkten) auch der Schweregrad der Symptome erfasst. In der vierten Kategorie werden die Begleitumstände mit „Ja“ oder „Nein“ erfasst.

Ergebnisse: Bei insgesamt 819 Frauen (423 Patienten, 396 Kontrollen) in 6 Sprachen waren Punktzahlen über einem Grenzwert von 6 Punkten in der Kategorie „typische Symptome“ hochsignifikant mit einer AUZ assoziiert (Sensitivität 94%, Spezifität 90%). Mit dem ACSS ergibt sich auch eine sehr gute Trennschärfe zwischen Erfolg und Nicht-Erfolg einer durchgeführten Therapie.

ACSS in der AWMF S3-Leitlinie: Dank dieser Vorhersagegenauigkeit wurde die deutsche Version des ACSS im April 2017 als Instrument zur Diagnose und Beurteilung des Genesungsverlaufs für akute Blasenentzündung in die interdisziplinären AWMF S3-Leitlinien aufgenommen. Somit kann der deutsche ACSS (Sensitivität 86%; Spezifität 91%) sowohl in der täglichen Praxis als auch für klinische Studien zur Diagnose einer AUZ sowie zur Bewertung der Effizienz der Therapie verwendet werden.

Bitte zitieren als: Alidjanov JF, Naber KG, Abdulfattaev UA, Pilatz A, Wagenlehner FME. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen mit dem validierten Fragebogen ACSS. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg23.

DOI: 10.3205/18peg23, URN: urn:nbn:de:0183-18peg233

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg23.shtml>

18peg24

Klinische und ökonomische Bedeutung von Sepsis bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie (HAP) in Deutschland: Eine Untersuchung mit Routinedaten

Michael H. Wilke¹, Kerstin Worf¹, Wolfgang Heinlein¹, Klaus F. Bodmann²

¹inspiring-health GmbH, München

²Klinikum-Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Klinik für internistische Intensivmedizin und klinische Infektiologie, Eberswalde

Hintergrund: Pneumonie und Sepsis gehen mit erhöhter Sterblichkeit und Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen einher. Wir untersuchten die Kosten und klinischen Ergebnisse Zusammenhang mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (HAP) mit und ohne Sepsis (pneumogene Sepsis) in Deutschland.

Methoden: Diese retrospektive Studie analysierte Daten von Patienten mit HAP, mit oder ohne Sepsis, aus 79 deutschen Kliniken im Zeitraum 2010–2015. Wir führten sowohl direkte als auch adjustierte (nach einem Propensity Score (PS) Matching) Analysen getrennt voneinander durch; kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden unter Verwendung von Student's t-Test bzw. Chi-Quadrat-Test verglichen. Die statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert. Die Ergebnisse umfassten Krankenhauskosten, Krankenhausverweildauer (KH-VwD) und Gesamtsterblichkeit (alle Ursachen) im Krankenhaus.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 66.303 Patienten mit HAP identifiziert; Sepsis wurde in 20,6% der Fälle dokumentiert. Enterobacteriaceae waren die am häufigsten berichteten Erreger bei Patienten ohne Sepsis (43%), *S. aureus* war am häufigsten bei Patienten mit HAP+Sepsis (55%). Resistente Erreger waren bei Patienten mit Sepsis (3,2–4,2%) häufiger dokumentiert als bei Fällen ohne Sepsis (0,6–0,7%). Patienten mit Sepsis hatten signifikant mehr Komorbiditäten als Patienten ohne Sepsis. Die Gesamtkrankenhauskosten waren bei Patienten mit Sepsis höher als ohne (57.078 EUR gegenüber 17.429 EUR; $p < 0,01$; Ergebnisse nach PS-Matching). Die Mortalitätsraten waren höher bei Patienten mit (41,5%) versus ohne Sepsis (15,7%; $p < 0,01$). Die KH-VwD war ebenfalls erhöht.

Diskussion: Unsere Ergebnisse zur Prävalenz der HAP sowie der Inzidenz von pneumogener Sepsis decken sich mit den Resultaten aus anderen Studien und anderer Autoren. Die Erregerverteilung entspricht ebenfalls den Ergebnissen anderer Studien. Die Zuverlässigkeit der Routinedaten ist gut, Fallreviews in 2 Häusern zeigten 93% bzw. 97% Übereinstimmung von Kodierung und klinischem Bild.

Schlussfolgerungen: HAP assoziierte Sepsis geht mit erhöhten Kosten, einer höheren Prävalenz von resistenten Erregern und einer höheren Sterblichkeit im Vergleich zu HAP ohne Sepsis einher. Die vorliegende Analyse ist die erste, die eine große Menge Routinedaten verwendet. Patienten mit HAP sollten auf Sepsis-Risikofaktoren untersucht werden und bei entsprechendem Risiko sollte die initiale antibiotische Therapie das zu erwartende Erregerspektrum entsprechend abdecken.

	Patienten mit HAP		
	Sepsis N=13,632	Keine Sepsis N=33,876	p-Wert
Demographie			
Geschlecht*, n (%)			<0.01
Weiblich	4,692 (34.4)	12,407 (36.6)	
Männlich	8,924 (65.5)	21,404 (63.2)	
Alter*, Mittelwert (StAbw)	66.9 (14.1)	68.5 (15.4)	<0.01
Klinisches Profil			
Grunderkrankung*, n %			<0.01
Atmungssystem	832 (6.1)	1,209 (3.6)	
Herz-Kreislaufsystem	3,296 (24.2)	12,915 (38.1)	
Neoplasien	2,614 (19.2)	6,233 (18.4)	
Infektiöse und parasitäre Erkr.	1,937 (14.2)	553 (1.6)	
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselerkr., Verletzungen, Vergiftungen u.a.	246 (1.8)	1,681 (5.0)	
Erkrankungen des Nervensystems	266 (2.0)	968 (2.9)	
Verdauungssystem	2,043 (15.0)	3,728 (11.0)	
Geschlechts- und Harnwegserkr.	454 (3.3)	1,079 (3.2)	
Muskuloskelettales System	329 (2.4)	851 (2.5)	
Begleiterkrankungen, n (%)			
Chron. Respiratorische Erkrankungen	2,630 (19.3)	6,550 (19.3)	0.92
COPD GOLD IV	521 (3.8)	1,271 (3.8)	0.72
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	2,046 (15.0)	4,873 (14.4)	0.08
Diabetes	4,909 (36.0)	9,729 (28.7)	<0.01
Kardiovaskuläre Erkrankungen	12,048 (88.4)	28,182 (83.2)	<0.01
Lebererkrankung	2,665 (19.5)	2,268 (6.7)	<0.01
Atherosklerose	4,758 (34.9)	12,905 (38.1)	0.01
Chron. Immunsuppression	1,971 (14.5)	2,090 (6.2)	<0.01
Charlson Comorbidity Index*, Mittelwert (StAbw)	3.7 (2.6)	3.5 (2.7)	<0.01
Behandlungscharakteristika			
Intensivaufenthalt, n (%)	11,746 (86.2)	19,679 (58.1)	<0.01
Beatmung**, n (%)	10,590 (77.7)	14,006 (41.3)	<0.01
Erregernachweis, n (%)	10,464 (76.8)	9,198 (27.2)	<0.01

*Matching Variable ; **Beatmung > 48h

Tabelle 1: Baseline characteristics und klinisches Profil der Patienten nach Propensity Score Matching

	Sepsis N=13,632	Keine Sepsis N=33,876	p Wert
Mittlere Kosten (StAbw) pro Fall (€)			
Krankenhauskosten gesamt	57,078 (63,801)	22,946 (28,182)	<0.01
Normalstation*	5,758 (9,763)	4,647 (6,241)	
Intensivstation*	35,777 (45,691)	11,175 (20,105)	
Arzneimittel**	8,148 (16,965)	2,076 (5,639)	
Klinische Ergebnisse			
KH-VwD in Tagen, Mittelwert (StAbw)	42.4 (36.9)	24.8 (21.3)	<0.01
Sterblichkeit, n (%)	5,659 (41.5)	5,414 (16.0)	<0.01

* inclusive Arzneimittelkosten; **Arzneimittelkosten je Fall (alle Stationen)

Tabelle 2: Krankenhauskosten und klinische Outcomes nach PS-Matching

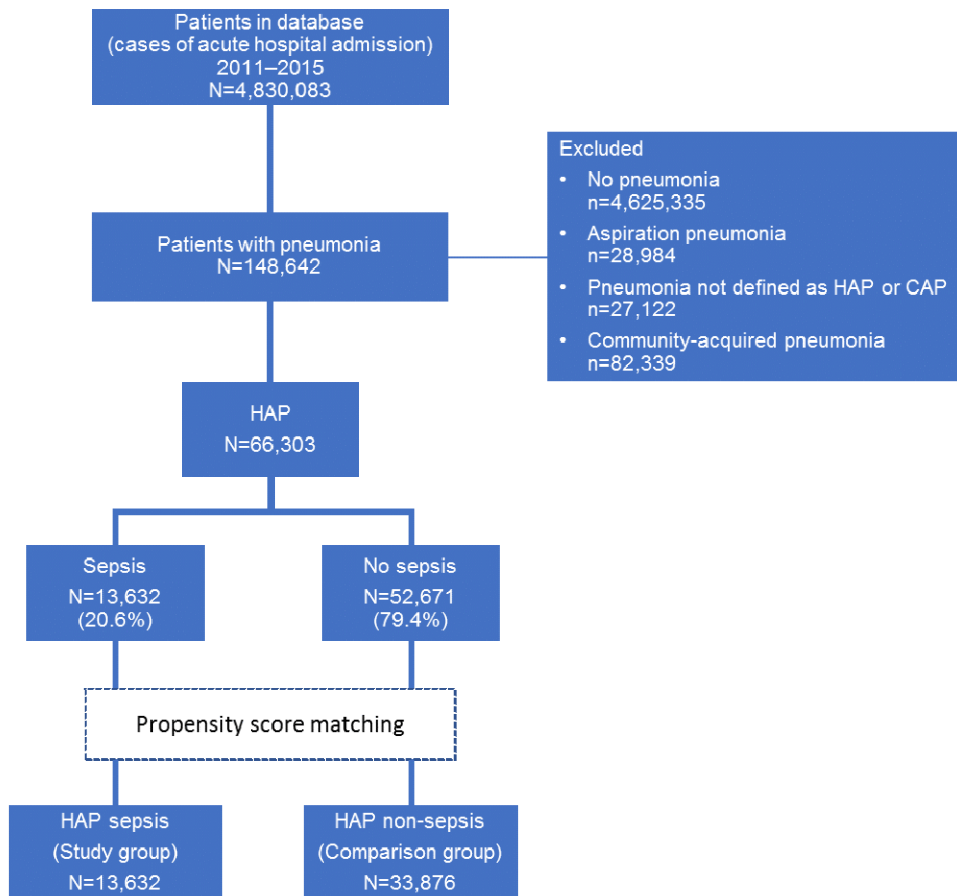


Abbildung 1: Patientenselektion

Literatur

1. European Respiratory Society. Stop pneumonia: strengthen strategies to protect, prevent and treat. European Respiratory Society; 2017 [updated 13 November 2017].
2. Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127(1):213-9.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3). pii: 1700582. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
5. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):9-29.
6. Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 4:19-36.
7. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S81-7.
8. Ott E, Bange FC, Reichardt C, Graf K, Eckstein M, Schwab F, et al. Costs of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2010;76(4):300-3.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
10. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, Fischer D, Hartmann M. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect*. 2017 Feb;74(2):107-117.
11. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):701-6.
12. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(10):159-66.
13. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld AB, Sakr Y, Vincent JL. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care*. 2010;14(2):R32.
14. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, González-Galan V, Del Arco A, Pérez-Santos MJ, Téllez-Pérez F, Becerril-Carral B, Martín-Aspas A, Arroyo A, Pérez-Cortés S, Acosta F, Florez C, León-Ruiz L, Muñoz-Medina L, Rodríguez-Baño J; SAEI/SAMPAC/REIPI Bacteremia Group. Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. *Int J Infect Dis*. 2014 Sep;26:83-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.04.029
15. Karakoc C, Tekin R, Ysilbag Z, Cagatay A. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(7):951-7.
16. Mamani M, Hashemi S, Hajilooi M, Saedi F, Niayesh A, Fallah M. Evaluation of fibronectin and C-reactive protein levels in patients with sepsis: a case-control study. *Acta Med Iran*. 2013;50(6):404-10.
17. Kim YJ, Kim SI, Hong K-W, Kim YR, Park YJ, Kang M-W. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci*. 2012;27:471-5.

18. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
19. Dick A, Liu H, Zwanziger J, Perencevich E, Furuya EY, Larson E, Pogorzelska-Maziarz M, Stone PW. Long-term survival and healthcare utilization outcomes attributable to sepsis and pneumonia. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:432.
20. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González JJ. Staphylococcus aureus bacteremic pneumonia: differences between community and nosocomial acquisition. *Int J Infect Dis*. 2003 Jun;7(2):102-8.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerger B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377.
22. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
23. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
24. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat*. 2011 Mar-Apr;10(2):150-61.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
26. Russell CD, Koch O, Laurenson IF, O'Shea DT, Sutherland R, Mackintosh CL. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2016;92(3):273-9.
27. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344-53.
28. Sampedro GR, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus in the Intensive Care Unit: Are These Golden Grapes Ripe for a New Approach? *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(suppl_1):S64-S70.
29. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2063.
30. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grund S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007 Apr;33(4):606-18.
31. Çakir Edis E, Hatipoglu ON, Yilmam I, Süt N. Economic burden of nosocomial pneumonia in non-intensive care clinics. *Tuberk Toraks*. 2015;63(1):8-12.
32. Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G, Fekec K, Mast O, Pelz K, Daschner FD. Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection*. 2002 Apr;30(2):61-7.
33. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *Am J Infect Control*. 2005;33(3):157-61.
34. Liang SY, Kumar A. Empiric antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock: optimizing pathogen clearance. *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Jul;17(7):493.

Bitte zitieren als: Wilke MH, Worf K, Heinlein W, Bodmann KF. Klinische und ökonomische Bedeutung von Sepsis bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie (HAP) in Deutschland: Eine Untersuchung mit Routinedaten. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg24.

DOI: 10.3205/18peg24, URN: urn:nbn:de:0183-18peg248

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg24.shtml>

18peg25

Einsparpotenziale durch intravenös verabreichtes Dalbavancin bei MRSA-Infektionen mit langer Behandlungsdauer – ein gesundheitsökonomisches Modell mit deutschen DRG-Daten

Klaus-Friedrich Bodmann¹, Kerstin Worf², Birgit Preisendörfer², Wolfgang Heinlein², Tilman Kast², Michael H. Wilke²

¹Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Eberswalde, Deutschland

²inspiring-health GmbH, München, Deutschland

Einführung: Bei einer Reihe von Infektionen (z.B. komplizierte Haut-Weichteilinfektionen (ABSSI) und tiefen Wundinfektionen) ist eine lange intravenöse Therapiedauer erforderlich. MRSA spielt hier als Erreger immer noch eine wichtige Rolle. Mit Dalbavancin steht eine Substanz zur Verfügung, die eine Einmalgabe von 1500mg i.v. erlaubt und eine Wirkdauer von 10–14 Tagen ermöglicht. Insbesondere wenn Oralisierung nicht möglich ist, stellt Dalbavancin eine klinische Alternative dar. Krankenhäuser in Deutschland werden nach DRG mittels einer Fallpauschale bezahlt und die Verweildauer ist ein kritischer Kostenfaktor. Deshalb sollte ein klinisch-ökonomisches Modell zeigen, ob mit Dalbavancin Einsparungen möglich sind.

Methoden: Zunächst wurden gemeinsam mit klinischen Experten Infektionsentitäten definiert, bei denen aufgrund des typischen Verlaufs ggf. eine frühe Entlassung nach Einmalgabe der Substanz möglich ist. Im nächsten Schritt wurden die Infektionsentitäten nach ICD-10 kodiert. Über eine Abfrage beim statistischen Bundesamt wurden die DRGs ermittelt, in denen diese Infektionen häufig vorkommen. Die Rate an MRSA wurde ebenfalls abgefragt. Aus einer Krankenhausbenchmarkingdatenbank wurden die Verweildauern von Patienten ermittelt. Aus der Differenz der Verweildauern von Fällen ohne und mit MRSA Infektion wurde eine mögliche Einsparung ermittelt und die Ergebnisse nach den Entitäten ABSSI sowie Wundinfektionen ausgewertet.

Ergebnisse: Es wurden die in Tabelle 1 genannten Infektionsentitäten (mit Untergruppen) gebildet. Die DRG Analyse ergab eine Verweildauer von 25,8 vs. 16 Tagen (mit/ohne MRSA Infektion) in der ABSSI Gruppe sowie 21,8 vs. 16,3 Tagen in der Wundinfektionsgruppe, wie in Tabelle 2 dargestellt. Eine frühe Entlassung führt zu Einsparungen von EUR 467,42 in der ABSSI Gruppe aber zu höheren Kosten und somit einem Verlust von EUR 856,01. Über beide Entitäten hinweg werden EUR 272,35 eingespart, wie in Tabelle 3 dargestellt.

Infektionsgruppe	Infektion
komplizierte Haut-/Weichteil-Infektionen (ABSSI)	Phlegmone und Abszesse
	Diabetischer Fuß
	Venöse und Dekubital Ulcera
	Abszesse gelenknah
Wundinfektionen	Postoperative Infektionen (SSI)
	SSI mit Beteiligung von Prothesen, Implantaten und/oder Knochen

Tabelle 1: Untersuchte Infektionen

Infektionsgruppe	Anzahl DRG Pauschalen	Fälle in Deutschland in diesen DRGs	VwD Fälle ohne MRSA	Fälle mit MRSA Infektion	VwD MRSA Infektion
komplizierte Haut-/Weichteil-Infektionen (ABSSI)	145	1.444.188	16,0	28.876	25,8
Wundinfektionen	46	326.472	16,3	4.992	21,8
Gesamt	191	1.770.660	16,1	33.868	25,0

Tabelle 2: Fallzahlen und Verweildauern

Infektionsgruppe	Anzahl DRG	MRSA Fälle	Ergebnis pro Fall im IST	Ergebnis pro MRSA Fall mit Dalbavancin und früher Entlassung	Delta zum IST
ABSSI	145	28.876	-1.302,23 €	-834,61 €	467,62 €
Wundinfektionen	46	4.992	-2.192,37 €	-3.048,39 €	-856,01 €
Gesamt	191	33.868	-1.433,44 €	-1.160,91 €	272,53 €

Tabelle 3: Ökonomische Ergebnisse für Dalbavancin und frühe Entlassung

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen nicht für alle Entitäten eine Einsparung. Eine so genannte break-even Rechnung ergab, dass für ABSSI min. 7,78 Tage und in der Wundinfektionsgruppe min. 8,75 Tage eingespart werden müssen. Zu diskutieren ist die Oralisierung als meist günstigere Alternative, die jedoch nur bei entsprechender Compliance angewendet werden kann.

Zusammenfassung: Die Einmalgabe von Dalbavancin i.v. zusammen mit einer früheren Entlassung von rund 8 Tagen kann insbesondere bei ABSSI kosteneffektiv sein. Eine sorgfältige Selektion der Patienten hinsichtlich der Compliance ist zu empfehlen.

Literatur

- Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: Antibiotics and surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 Suppl 1:177S-187S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182001f0f
- Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: What have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis.* 2005;9(3):127-38. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.09.009
- Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, Certo F, Thomé C, Tschugg A. Management of spinal infection: A review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(3):487-96. DOI: 10.1007/s00701-018-3467-2
- Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: Opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):895-903. DOI: 10.1086/656431
- Nathwani D, Dryden M, Garau J. Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft-tissue infections: How can it help clinicians? Perspectives from Europe. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(2):127-36. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.023
- Walsh TL, Chan L, Konopka CI, Burkitt MJ, Moffa MA, Bremner DN, Murillo MA, Watson C, Chan-Tompkins NH. Appropriateness of antibiotic management of uncomplicated skin and soft tissue infections in hospitalized adult patients. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 29;16(1):721. DOI: 10.1186/s12879-016-2067-0
- Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:140. DOI: 10.1186/1471-2334-14-140
- Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE, Simancas-Racines D. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009880. DOI: 10.1002/14651858.CD009880.pub2
- Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: A review. *JAMA.* 2014;312(13):1330-41. DOI: 10.1001/jama.2014.9743
- Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus therapy: Past, present, and future. *Clin Infect Dis.* 2014;58 Suppl 1:S20-7. DOI: 10.1093/cid/cit614
- Cots F, Chiarello P, Salvador X, Castells X, Quentin W. DRG-based hospital payment: Intended and unintended consequences. In: Busse R, Geissler A, Quentin W, Wiley M, editors. *Diagnosis related groups in Europe: moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals.* Open University Press; 2011. p. 75-92.
- Bartkowski R. Spital-Verweildauer unter DRG-Bedingungen. *Ther Umsch.* 2012;69(1):15-21. DOI: 10.1024/0040-5930/a000245
- Linke C. Verweildauer als Zielparameter der Patientenversorgung aus ökonomischer und medizinischer Sicht. In: Jerosch J, Linke C, editors. *Patientenzentrierte Medizin in Orthopädie und Unfallchirurgie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. DOI: 10.1007/978-3-662-48081-6_11
- Roeder N, Hensen P, Franz D, editors. *Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem und öffentliche Gesundheitspflege: Ein praxisorientiertes Kurzlehrbuch.* 2 ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
- Debatin JF, Ekkernkamp A, Schulte B, Baehr M, editors. *Krankenhausmanagement: Strategien, Konzepte, Methoden.* Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges; 2010.

16. Jerosch J, Linke C, editors. *Patientenzentrierte Medizin in Orthopädie und Unfallchirurgie: Lösungen für Patientenorientierung, Qualität und Wirtschaftlichkeit*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
17. Eckmann C, Lawson W, Nathwani D, Solem CT, Stephens JM, Macahilig C, Simoneau D, Hajek P, Charbonneau C, Chambers R, Li JZ, Haider S. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jul;44(1):56-64. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.04.007
18. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2005;189(4):425-8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.011
19. Itani, Kamal M F, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2010;199(6):804-16. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.045
20. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4(1):57-70. DOI: 10.1089/109629603764655290
21. Arena F, Romanini E, Rosi E, Salomone C, Tucci G, Pempinello C, Fantoni M. The role of dalbavancin in the multi-disciplinary management of wound infections in orthopaedic surgery. *J Chemother*. 2018;30(3):131-9. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1404277
22. InEK GmbH. *Fallpauschalenkatalog 2018*.
23. Felder S. The variance of length of stay and the optimal DRG outlier payments. *Int J Health Care Finance Econ*. 2009;9(3):279-89. DOI: 10.1007/s10754-008-9051-1
24. GKV-Spitzenverband; Verband der Privaten Krankenversicherung; Deutsche Krankenhausgesellschaft. *Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2018 (Fallpauschalenvereinbarung 2018 – FPV 2018)*. 2018.
25. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, Mielke M, Peters G, Skov RL, Struelens MJ, Tacconelli E, Navarro Torné A, Witte W, Friedrich AW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. 2010;15(41):19688.
26. Hübner C, Hübner NO, Hopert K, Maletzki S, Flessa S. Analysis of MRSA-attributed costs of hospitalized patients in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1817-22. DOI: 10.1007/s10096-014-2131-x
27. Resch A, Wilke M, Fink C. The cost of resistance: incremental cost of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in German hospitals. *Eur J Health Econ*. 2009;10(3):287-97. DOI: 10.1007/s10198-008-0132-3
28. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):1849-55. DOI: 10.1128/AAC.04550-14
29. Nair T, Fitzgerald J, Ly B, Wallace MR. Dalbavancin as a cost effective antibiotic. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(1):75-6. DOI: 10.1080/23744235.2017.1365169.
30. Juul JJ, Mullins CF, Peppard WJ, Huang AM. New developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: considerations for the effective use of dalbavancin. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:225-32. DOI: 10.2147/TCRM.S71855
31. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, Hidalgo-Tenorio MC, Plata A, Muñoz P, Vena A; DALBUSE Study Group (Dalbavancina: Estudio de su uso clínico en España). Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):571-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.008
32. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN; IDSA. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1651-72. DOI: 10.1086/420939
33. Laupland KB, Valiquette L. Outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(1):9-11.
34. Falconer S. Reduced hospital stays for skin infections treated with dalbavancin. In: 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID; 2018 Apr 21-24; Madrid, Spain. P0282.
35. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(6):897-903. DOI: 10.1093/jac/dkf046
36. Falagas ME, Karagiannis, Apostolos K A, Nakouti T, Tansarli GS. Compliance with once-daily versus twice or thrice-daily administration of antibiotic regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116207. DOI: 10.1371/journal.pone.0116207
37. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Macias-Gil R, May L, Miller LG. Relationship between Adherence to Oral Antibiotics and Postdischarge Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2941-8. DOI: 10.1128/AAC.02626-15
38. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 2:S198-208. DOI: 10.1086/653520
39. Buehrle DJ, Shields RK, Shah N, Shoff C, Sheridan K. Risk Factors Associated With Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Program Failure Among Intravenous Drug Users. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx102. DOI: 10.1093/ofid/ofx102
40. Bowling JE, Lewis JS, Owens AD. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Hosp Med Clin*. 2013;2(1):e45-e56. DOI: 10.1016/j.ehmc.2012.07.002
41. Chapman AL, Seaton RA, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C, Sanderson F, Nathwani D; BSAC/BIA OPAT Project Good Practice Recommendations Working Group. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1053-62. DOI: 10.1093/jac/dks003.
42. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C, Vossen MG, Winkler S, Thalhammer F. Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):795-8. DOI: 10.1093/cid/ciy279

Bitte zitieren als: Bodmann KF, Worf K, Preisendörfer B, Heinlein W, Kast T, Wilke MH. Einsparpotenziale durch intravenös verabreichtes Dalbavancin bei MRSA-Infektionen mit langer Behandlungsdauer – ein gesundheitsökonomisches Modell mit deutschen DRG-Daten. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg25.

DOI: 10.3205/18peg25, URN: urn:nbn:de:0183-18peg258

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg25.shtml>

Doxycycline therapy for improvement of lymphedema of filarial and non-filarial origin

J. M. Kuepper¹, U. Mwingira², S. Wanji³, I. Kroidl⁴, L. Batsa-Debrah⁵, A. Ngenya², J. A. Njouendou³, U. Klarmann-Schulz^{1,6}, A. Y. Debrah^{6,7}, A. Hoerauf^{1,6}

¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Parasitology (IMMIP), University Hospital Bonn, Germany

²National Institute for Medical Research (NIMR), Tanzania

³Public Health and Entomology, Department of Microbiology and Parasitology, University of Buea, Cameroon

⁴Department for Infectious Diseases & Tropical Medicine, Hospital of the Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany

⁵Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR), Kumasi, Ghana

⁶German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Bonn, Germany

⁷Faculty of Allied Health Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST), Kumasi, Ghana

Lymphedema (LE) can have various origins of which one is the infection with filarial worms like *Wuchereria bancrofti*. A previous study showed that a 6-week treatment with 200 mg doxycycline (DOX) did not only exert macro- and microfilaricidal effects but also improved the lymphedema in lymphatic filariasis (LF) patients [1]. We designed three multi-national interventional randomized double-blind placebo-controlled phase II clinical trials to confirm and expand these findings.

The three LEDoxy trials, funded by the TAKEOFF project (by BMBF), take place in Ghana (ISRCTN14042737), Tanzania (ISRCTN65756724) and Cameroon (ISRCTN11881662). Three additional study sites, Mali (NCT02927496), Sri Lanka (NCT02929134) and India (NCT02929121), are funded by the USAID and are conducted in collaboration with the NTD Support Center (Taskforce for Global Health, Atlanta, USA). The trials in Ghana and Tanzania as well as the three USAID funded studies focus on the efficacy of 200 mg DOX for 6 weeks compared to placebo in LF patients. These LF trials are separated in a confirmatory phase II trial including patients with LE stage 1–3 and a pilot trial which will investigate whether also patients with LE stages 4–6 can profit from treatment with DOX 200 mg.

Additionally, the trials in Ghana and Tanzania include a treatment arms with only 100 mg DOX daily which will be compared against placebo and DOX 200 mg. 100 mg DOX is widely used in malaria prophylaxis and against other infections. A previous RCT has shown that the macrofilaricidal effect of 100 mg DOX in LF is as good as the 200 mg dose [2]. A dose reduction would lead to less, if any, side effects and reduced costs for health care providers.

The trial in Cameroon is aimed to expand the previous findings from Mand et al. to podoconiosis (Podo) LE. The original study found that the positive effects on lymphedema in LF were independent of the infection status. Therefore it is possible that DOX can also exert its effects in lymphedema of other origins like Podo LE which is caused by irritant red clay soil. Patients with a LE Stage 2–4 will be included to investigate whether 200 mg DOX can also halt or improve progression of non-filarial LE.

The overall aim of our studies is to confirm the previous findings on multi-national level and thereby expanding the therapeutic options for LE patients. The treatment of lymphatic filariasis is mainly based on the elimination of the parasite but leaves the pathology behind. Establishing DOX to improve lymphedema of filarial and also non-filarial origin in international guidelines (e.g. WHO) for morbidity management could greatly improve the life of affected patients.

References

1. Mand S, Debrah AY, Klarmann U, et al. Doxycycline Improves Filarial Lymphedema Independent of Active Filarial Infection: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(5):621-630. DOI: 10.1093/cid/cis486
2. Klarmann U, Debrah AY, Mand S, Batsa L, Specht S, Pfarr K, Kwarteng A, Fimmers R, Taylor M, Adjei O, Hoerauf A. Shortening the Timeframe and Dosage of Anti-Wolbachia Therapy: Doxycycline Alone Versus Doxycycline Plus Rifampicin in Their Efficacy Against Lymphatic Filariasis; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [ASTMH abstract No. 522]. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Nov; 87(5 Suppl 1):157. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.87.150

Please cite as: Kuepper JM, Mwingira U, Wanji S, Kroidl I, Batsa-Debrah L, Ngenya A, Njouendou JA, Klarmann-Schulz U, Debrah AY, Hoerauf A. Doxycycline therapy for improvement of lymphedema of filarial and non-filarial origin. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg26. DOI: 10.3205/18peg26, URN: urn:nbn:de:0183-18peg264

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg26.shtml>

Doxycycline alters inflammatory immune reactions to *Plasmodium berghei* ANKA and inhibits experimental cerebral malaria in infected C57BL/6 mice

Janina M. Kuepper¹, Kim E. Schmidt¹, Beatrix Schumak¹, Judith Alferink², Sabine Specht¹, Achim Hoerauf^{1,3}

¹Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, Parasitology, Bonn

²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Muenster

³German Center for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Bonn

Malaria is still one of most important infectious diseases despite intensive research and decreasing numbers of fatalities. Among the various outcomes caused by different *Plasmodium* strains, cerebral malaria (CM) caused by *Plasmodium falciparum* is the most severe and accounts for almost all malaria deaths. The mechanisms involved in CM development are not completely understood but it is widely accepted that an overwhelming inflammatory response also affecting the brain is at least partly responsible for the disease progression. Current treatment recommendations for CM patients focus primarily on fast elimination of the parasites from the blood but do not target the cerebral inflammation.

We addressed the question whether the antibiotics doxycycline was able to interfere with CM development by using the murine experimental model of *Plasmodium berghei* ANKA infected C57BL/6 mice. To mimic the clinical situations of already infected malaria patients, PbA-infected mice were treated from day 4–6 p.i. with DOX, which successfully prevented experimental CM (ECM) in an IL-10-independent manner [1]. Furthermore, this DOX mediated protection correlated with reduced systemic and local inflammation, resulting in significantly increased survival of the infected mice [1]. However, since DOX treatment led to decreased parasitemia on

day 6 p.i., it remained difficult to differentiate between anti-inflammatory effects of DOX and altered inflammation caused by reduced parasite loads.

Here we show that DOX treatment of PbA infected mice that received before a 20fold higher infective dose was still able to prevent death in mice with similar parasitemia 6 days p.i. when compared to control-infected mice that did not receive DOX and developed ECM at this time point. Similarly to the previous experiments, DOX treatment diminished cerebral inflammation as shown by decreased migration of immune cells to the brains of treated mice. Activation markers of cytotoxic immune cells as well as cytokine production from these cells were significantly reduced in brain and spleen after treatment. In addition, we could also show in preliminary experiments that a sub-antimicrobial dose of doxycycline was able to prevent ECM despite increasing parasitemia.

Our newest results support the original hypothesis that DOX targets inflammatory processes in the central nervous system (CNS) and prevents ECM by a combination of anti-inflammatory and anti-parasitic effects. Further research is required to evaluate how inclusion of DOX to standard treatment regimens could improve the outcome of (E)CM even after onset of cerebral symptoms.

References

1. Schmidt KE, Kuepper JM, Schumak B, Alferink J, Hofmann A, Howland SW, Rénia L, Limmer A, Specht S, Hoerauf A. Doxycycline inhibits experimental cerebral malaria by reducing inflammatory immune reactions and tissue-degrading mediators. *PLoS One*. 2018 Feb 13;13(2):e0192717.

Please cite as: Kuepper JM, Schmidt KE, Schumak B, Alferink J, Specht S, Hoerauf A. Doxycycline alters inflammatory immune reactions to Plasmodium berghei ANKA and inhibits experimental cerebral malaria in infected C57BL/6 mice. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg27. DOI: 10.3205/18peg27, URN: urn:nbn:de:0183-18peg275

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg27.shtml>

18peg28

Toxoplasmosis in pregnancy: which is the best treatment approach?

Ingrid Reiter-Owona¹, Uwe Gross², Martin Enders³, Achim Hoerauf¹

¹Universitätsklinikum Bonn, IMMIP, Bonn

²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Göttingen

³Labor Prof. Gisela Enders und Kollegen, MVZ, Stuttgart

Antiparasitic drugs have been shown to be effective in the treatment of active Toxoplasma-infections in immunosuppressed individuals, whereas understanding and treatment of gestational and congenital toxoplasmosis is still “a work in progress”. Under the prevailing view that the available antibiotics provide an effective treatment, screening programs were later introduced in different European countries. Cost-benefit analysis and an ongoing discussion on the uncertainty about the effectiveness of the available treatment options (spiramycine, pyrimethamine, sulfonamides) gave way to large European multicenter and international studies [1], [2], which, after more than a decade, may be summarized as follows:

1. there is weak evidence that early prenatal treatment may have an impact on brain lesions in live-born children,
2. the effect of pyrimethamine-sulphonamide combinations over spiramycin is likely to be small,
3. there is a lack of evidence regarding the effect of pre- and postnatal treatment to prevent late-onset retinochoroiditis,
4. there is weak evidence that the risk of recurrence of retinochoroiditis is reduced after long-term treatment.

These results were in contrast to observational studies from Germany [3] and other countries why there was a call for large randomized, controlled clinical trials to prove the benefit of prenatal treatment and the effectiveness of the different treatment regimens.

Recently, the first randomized trial on prevention of congenital toxoplasmosis was completed [4]. When comparing pyrimethamine plus sulfadiazine vs. spiramycin the results indicate that parasite transmission from mother to child was lower (18.5% vs. 30%, odds ratio 0.53, 95% CI 0.23–1.22, not significant), and the incidence of cerebral ultrasound anomalies was significantly lower in 0% (0/73) vs. 8.6% (6/70) (p=0.01, NNT 12). These data suggest that early start of treatment with pyrimethamine-sulfadiazine is beneficial for fetuses with intrauterine Toxoplasma-infection. The impact of the results on the German recommendations for the prevention of prenatal toxoplasmosis will be discussed.

References

1. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):115-22.
2. Gras L, Wallon M, Pollak A et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Paediatr*. 2005; 94:1721-31.
3. Hotop A, Hlobil H, Groß U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1545-52
4. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic JM, Biquard F, d'Ercole C, Houfflin-Debarge V, Villena I, Thiébaud R; TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun 2. pii: S0002-9378(18)30441-1. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.031

Please cite as: Reiter-Owona I, Gross U, Enders M, Hoerauf A. Toxoplasmosis in pregnancy: which is the best treatment approach? In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg28.

DOI: 10.3205/18peg28, URN: urn:nbn:de:0183-18peg288

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg28.shtml>

Insects in anthelmintics discovery: lady beetle-derived harmonine as novel anti-parasitic “swiss army-knife”?

S. Haeberlein¹, J. Kellershohn¹, L. Thomas², B. Spengler³, A. Grünweller², A. Vilcinskas^{4,5}, C. G. Grevelding¹

¹Institute of Parasitology, BFS, Justus-Liebig-University Gießen

²Institute of Pharmaceutical Chemistry, Philipps University Marburg

³Institute of Inorganic and Analytical Chemistry, Justus-Liebig-University Gießen

⁴Institute for Insect Biotechnology, Justus-Liebig-University Gießen

⁵Department Bioresources, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (IME), Gießen

Insects represent an innovative source for the discovery of novel anti-parasitic compounds. Harmonine is an antimicrobial compound of the invasive Asian lady beetle *Harmonia axyridis* [1]. Pilot studies have shown that harmonine has a remarkable all-round activity against mycobacteria and protozoans such as *Plasmodium* and *Leishmania* parasites [2], [3]. To explore the anthelmintic potential of harmonine against plathyhelminths, we tested its effect on the blood fluke *Schistosoma mansoni* and the common liver fluke *Fasciola hepatica*; both have zoonotic potential and affect millions of people and livestock worldwide. For both flukes, identification of novel drugs is pressing because of the unavailability of vaccines, and because of upcoming or already existing resistances against the current drugs in use.

In vitro studies showed that harmonine was lethal to adult *S. mansoni* at concentrations as low as 10 µM. With 5 µM, the motility was reduced to a minimum, female and male worms separated, and egg production was fully abolished. Tegument blisters and prominent gut dilatations were observed. Confocal laser scanning microscopy revealed structural disintegration of the male and female reproductive organs, including reduced sperm numbers and a significant reduction of proliferating gonadal stem cells. These findings point to a cellular target of harmonine involved in gonad development or function. In an independent *in-silico* modeling study, acetylcholinesterase (AChE) was predicted as one possible target. Indeed, harmonine partially inhibited the acetylcholine-hydrolyzing activity of recombinant AChE activity and schistosomal protein extracts. Comparative RNA-seq [4] as well as qPCR analyses revealed an interesting pairing-dependent expression difference of an AChE orthologue in female *S. mansoni*. Besides schistosomes, juvenile *F. hepatica* were killed by harmonine *in vitro*, here in concentrations as low as 2.5 µM.

To conclude, in addition to its antimicrobial and antiprotozoal effects, harmonine demonstrated also anthelmintic activity. Besides promoting this insect-derived compound as an attractive candidate for further development, this pilot study in general encourages to explore insect-derived molecules for novel antiparasitics.

References

1. Vilcinskas A, Stoecker K, Schmidtberg H, Röhrich CR, Vogel H. Invasive harlequin ladybird carries biological weapons against native competitors. *Science*. 2012;340:862-3.
2. Nagel NC, Masic A, Schurig U, Boland W. Efficient synthesis of (R)-harmonine - the toxic principle of the multicolored Asian lady beetle (*Harmonia axyridis*). *Org Biomol Chem*. 2005;13:5139-46.
3. Röhrich C, Ngwa CJ, Wiesner J, Schmidtberg H, Degenkolb T, Kollwe C, Fischer R, Pradel G, Vilcinskas A. Harmonine, a defence compound from the harlequin ladybird, inhibits mycobacterial growth and demonstrates multi-stage antimalarial activity. *Biol Lett*. 2012;8:308-11.
4. Lu Z, Sessler F, Holroyd N, Hahnel S, Quack T, Berriman M, Grevelding CG. Schistosome sex matters: a deep view into gonad-specific and pairing-dependent transcriptomes reveals a complex gender interplay. *Sci Rep*. 2016;6:31150.

Please cite as: Haeberlein S, Kellershohn J, Thomas L, Spengler B, Grünweller A, Vilcinskas A, Grevelding CG. Insects in anthelmintics discovery: lady beetle-derived harmonine as novel anti-parasitic “swiss army-knife”? In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg29.

DOI: 10.3205/18peg29, URN: urn:nbn:de:0183-18peg293

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg29.shtml>

Pre-clinical development of the antibiotic Coralopyronin A

Andrea Schiefer^{1,2}, Anna Krome³, Stefan Kehraus⁴, Marc Hübner¹, Stephan Hüttel⁵, Rolf Jansen⁵, Domen Pogorevc⁶, Till Schäberle⁴, Martin Roth⁷, Gabriele M. König⁴, Christian Keller⁸, Jan Rupp⁹, Karl Wagner³, Rolf Müller⁶, Marc Stadler⁵, Kenneth Pfarr^{1,2}, Achim Hoerauf^{1,2}

¹University Hospital Bonn, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, Bonn

²German Center for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Bonn

³University of Bonn, Institute for Pharmaceutical Technology, Bonn

⁴University of Bonn, Institute for Pharmaceutical Biology, Bonn

⁵Helmholtz Centre for Infection Research, Department Microbial Agents, Braunschweig

⁶Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland, Department Microbial Natural Products, Universitäts-campus, Saarbrücken

⁷Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Hans-Knöll-Institute, Jena

⁸Philipps University of Marburg, Institute for Virology, Marburg

⁹University of Lübeck, Department of Infectious Diseases and Microbiology, Lübeck

Coralopyronin A (CorA) is a natural product produced by *Coralococcus coralloides* that inhibits bacterial DNA-dependent RNA polymerase. Because CorA binds to the switch region and not in the active site, it is active against rifampicin-resistant *S. aureus* and MRSA. We have shown *in vitro* and *in vivo* CorA activity against Gram-negative *Wolbachia* intracellular bacteria, essential symbionts of filarial worms that cause lymphatic filariasis and onchocerciasis. Antiwolbachial therapy results in worm sterility and slow killing of worms. Importantly, CorA is also effective against *Rickettsia* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and multi-resistant *S. aureus* (MIC 0.0625-1 µg/mL; nM range). The last three are targets on the WHO Sustainable Development Goals and Priority Pathogen List requiring new antibiotics. Using technical grade CorA we performed non-GLP ADME and *in vitro* toxicity studies that demonstrated: it has similar oral and intraperitoneal bioavailability; it has no overt toxicity and does not inhibit host cell proliferation; it does not significantly alter the expression of CYP450s and minimally induces CYP450 3A4 via PXR, thus drug-drug interactions comparable to rifampicin are not expected. CorA is stable in liver microsomes from dogs and humans for at least 45 minutes and is metabolized via phase I reactions resulting in oxidation metabolites. With our partners in the German Center for Infection Research (DZIF), we have successfully overcome a major hurdle frequently encountered with natural products, i.e. cost-efficient production, for

which we have developed heterologous production in *Myxococcus xanthus* and a downstream process yielding CorA at >95% purity, confirmed by quantitative NMR and HPLC. Using CorA with >90% purity has lowered the effective regimen of the TPP recommended 7–14 days and is the only anti-wolbachial drug that has consistent macrofilaricidal activity in animal models used by the MacDA and DNDi consortia for pre-clinical development of macrofilaricides. The final production protocol will provide CorA with a purity >90% for non-GLP pre-clinical studies, genotoxicity, hERG and non-GLP toxicity tests in 2018 and 2019. We are engaged with the competent German regulatory authority for advice on CorA specification for GMP production by a CMO in 2019 to conduct GLP-tox and safety studies, and to produce an oral formulation for a phase 1 trial.

References

1. Schäberle TF, Schmitz A, Zocher G, Schiefer A, Kehraus S, Neu E, Roth M, Vassilyev DG, Stehle T, Bierbaum G, Hoerauf A, Pfarr K, König GM. Insights into Structure-Activity Relationships of Bacterial RNA Polymerase Inhibiting Coralopyronin Derivatives. *J Nat Prod.* 2015 Oct 23;78(10):2505-9. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00175
2. Schäberle TF, Schiefer A, Schmitz A, König GM, Hoerauf A, Pfarr K. Coralopyronin A - a promising antibiotic for treatment of filariasis. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(1):72-8.
3. Schiefer A, Schmitz A, Schäberle TF, Specht S, Lämmer C, Johnston KL, Vassilyev DG, König GM, Hoerauf A, Pfarr K. Coralopyronin A specifically targets and depletes essential obligate Wolbachia endobacteria from filarial nematodes in vivo. *J Infect Dis.* 2012;206(2):249-57.
4. Sucipto H, Pogorevc D, Luxenburger E, Wenzel SC, Müller R. Heterologous production of myxobacterial α -pyrone antibiotics in *Myxococcus xanthus*. *Metab Eng.* 2017;44:160-170.
5. Kock F, Hauptmann M, Osterloh A, Schäberle TF, Poppert S, Frickmann H, Menzel KD, Peschel G, Pfarr K, Schiefer A, König GM, Hoerauf A, Fleischer B, Keller C. *Orientia tsutsugamushi* Is Highly Susceptible to the RNA Polymerase Switch Region Inhibitor Coralopyronin A In Vitro and In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar 27;62(4). pii: e01732-17. DOI: 10.1128/AAC.01732-17

Please cite as: Schiefer A, Krome A, Kehraus S, Hübner M, Hüttel S, Jansen R, Pogorevc D, Schäberle T, Roth M, König GM, Keller C, Rupp J, Wagner K, Müller R, Stadler M, Pfarr K, Hoerauf A. Pre-clinical development of the antibiotic Coralopyronin A. In: *Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg30.

DOI: 10.3205/18peg30, URN: urn:nbn:de:0183-18peg307

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg30.shtml>

18peg31

Host defense versus immunosuppression: Male and female *Schistosoma mansoni* differentially impact the host's immune system

Martina Sombetzki, Nicole Koslowski, Anne Rabes, Sonja Seneberg, Franziska Winkelmann, Carlos Fritzsche, Micha Loebermann, Emil C. Reisinger
Department of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Center of Internal Medicine II, University Medical Center Rostock, Germany

Schistosomiasis remains a major cause of morbidity and mortality, and in the tropics and subtropics, in particular, infection rates are high [1]. The efficacy of anthelmintic therapy is limited since it has no effect on immature parasite stages and does not prevent re-infection. The root cause of the disease is a granulomatous hypersensitivity reaction to parasite eggs entrapped within the intestinal wall and small liver sinusoids. This reaction is mainly caused by CD4⁺ T cells of the subtype 2 (TH2) and alternatively activated macrophages, which initiate tissue repair but also hepatic fibrosis leading to portal hypertension and its clinical sequelae, ascites and esophageal varices [2].

There are two basic options to reduce egg-induced pathology during *Schistosoma* spp. infection:

1. achieving resistance to reinfection, or
2. dampening down granulomatous hyperreactivity [3].

Mice that were primarily infected with female schistosomes prior to a secondary infection with cercariae of both sexes display a diminished TH2 immune response resulting in reduced granuloma size, hepatic fibrosis, and disease progression [4]. This protection is mediated by the upregulation of CTLA4 which is known to suppress T cell responses. In addition, primary infection with female schistosomes suppresses early innate immune responses against invading cercariae in the skin. In contrast, primary infection with male schistosomes triggers strong innate immune reactions in the skin, resulting in a reduction of worm and egg burden in the liver [5].

We, therefore, propose that the female worm is a neglected player in the dampening down of the host's immune defense mechanisms and is a promising target for new immune modulatory strategies.

References

1. Weerakoon KG, Gobert GN, Cai P, McManus DP. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:939-67. DOI: 10.1128/CMR.00137-14
2. Barron L, Wynn TA. Macrophage activation governs schistosomiasis-induced inflammation and fibrosis. *Eur J Immunol.* 2011;41(9):2509-14. DOI: 10.1002/eji.201141869.
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *The Lancet.* 2014;383(9936):2253-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2.
4. Koslowski N, Sombetzki M, Loebermann M, Engelmann R, Grabow N, Sterreicher CH, Trauner M, Mueller-Hilke B, Reisinger EC. Single-sex infection with female *Schistosoma mansoni* cercariae mitigates hepatic fibrosis after secondary infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(5):e0005595. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005595
5. Sombetzki M, Koslowski N, Rabes A, Seneberg S, Winkelmann F, Fritzsche C, Loebermann M, Reisinger EC. Host Defense Versus Immunosuppression: Unisexual Infection With Male or Female *Schistosoma mansoni* Differentially Impacts the Immune Response Against Invading Cercariae. *Front Immunol.* 2018 Apr 24;9:861. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00861.

Please cite as: Sombetzki M, Koslowski N, Rabes A, Seneberg S, Winkelmann F, Fritzsche C, Loebermann M, Reisinger EC. Host defense versus immunosuppression: Male and female *Schistosoma mansoni* differentially impact the host's immune system. In: *Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018.* Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg31.

DOI: 10.3205/18peg31, URN: urn:nbn:de:0183-18peg317

18peg32

Interdisziplinäres Management der Alveolären Echinokokkose: Daten von 241 Patienten vorstellig am Universitätsklinikum Ulm vom 1.1.2011 bis 31.12.2017

F. Theis¹, J. Schmidberger², A. Hillenbrand³, T. Gräter⁴, M. Furitsch⁵, T. F. Barth⁶, A. Beer⁷, D. Henne-Bruns³, W. Kratzer², B. Grüner¹

¹Sektion Klinische Infektiologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

²Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

³Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

⁴Klinik für diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

⁵Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

⁶Institut für Pathologie, Universität Ulm, Deutschland

⁷Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Alveolare Echinokokkose (AE) gilt als „maligne Parasitose“ und befällt in 99% die Leber. Kontrollierte klinische Studien fehlen aufgrund geringer Fallzahlen. Diagnostik und Therapie sollten den Empfehlungen der WHO-Infomal Working Group on Echinococcosis folgen. Seit Einführung der Meldepflicht 2001 wurden dem RKI 497 Fälle gemeldet. Ein Anstieg humaner AE-Fälle durch steigende Fuchsbefallsraten und Ausweitung der Endemiegebiete wird berichtet, dies sehen wir auch an unserem Zentrum. Hier wird das interdisziplinäre Management der AE-Patienten der letzten 7 Jahre dargestellt.

Material und Methoden: Erfasst wurden alle AE-Patienten n=241 erstmals vorstellig am Universitätsklinikum Ulm von 1.1.2011 bis 13.12.2017. Neben Demografie werden Umstände der Erstdiagnose, Therapiestrategie, Follow-up und Outcome dargestellt.

Ergebnisse: Bei allen Patienten (n=207) mit gemäß WHO-Falldefinition AE-Diagnose „confirmed“ n=123 bzw. „probable“ n=84 wurde eine Benzimidazol (BMZ)-Therapie eingeleitet und die komplette Resektion des parasitären Herdes angestrebt. 45% der Patienten waren asymptomatisch bei Erstdiagnose, bei über 20% wurde die AE als Zufallsbefund diagnostiziert. Bei 28 Patienten ist die AE anerkannte Berufserkrankung (v.a. Landwirte). Bei den 78 operierten Patienten wurden die parasitären Herde 34x R0, 10x R1, 3x R2 und 12x Rx reseziert, und gemäß WHO Leitlinien eine mind. 2-jährige BMZ-Nachbehandlung empfohlen. Bei inoperablem Befund wurde eine antihelminthische Dauertherapie eingeleitet. Bei etwa 20% der Patienten trat eine BMZ-Toxizität, bei 7% eine Intoleranz auf. War die AE-Diagnose „possible“ n=34 erfolgt keine Therapie, jedoch Verlaufskontrollen. 47 Patienten gelten als geheilt, bei 80 ist noch keine Aussage möglich. Die Mehrheit, hier 77 Patienten, sind als chronisch stabil einzuschätzen, 3 waren progredient unter BMZ-Therapie.

Zusammenfassung: Die AE bleibt für die Mehrzahl der Betroffenen eine chronische Erkrankung mit langjährig notwendiger Medikamenteneinnahme. Mittels OP und BMZ-Therapie sind etwa 25–30% der Patienten heilbar. Fast die Hälfte der Patienten zeigt keine Symptomatik bei Diagnosestellung. Angesichts steigender Fallzahlen bei geringen Heilungsraten, stellt sich die Frage nach geeigneten Präventions- und Screeningstrategien.

N=207	Häufigkeit (%)					
	Berufserkrankung	Symptome bei Erstdiagnose	Zufallsbefund	Medikation	Auslassversuche	BMZ-Tox
Ja	28 (13,53%)	92 (44,44%)	62 (29,95%)	200 (96,62%)	50 (24,15%)	34 (17,26%)
Nein	175 (84,54%)	71 (34,30%)	114 (55,07%)	6 (2,90%)	138 (66,67%)	153 (77,66%)
Keine Angaben	4 (1,93%)	44 (21,26%)	31 (14,98%)	1 (0,48%)	19 (9,18%)	10 (5,08%)
Mean ± SD						
Alter EV	53,64 17,86 (11-89)					

Falldefinition	
N=241	Häufigkeit (%)
Confirmed	123 (51,04%)
Probable	84 (34,85%)
Possible	34 (14,11%)

Therapieausgang	
N=207	Häufigkeit (%)
geheilt	47 (22,71%)
offen	80 (38,65%)
Progress	3 (1,45%)
chronisch stabil	77 (37,20%)

Therapieeinleitung	
N=207	Häufigkeit (%)
Diagnosestellung und Therapieeinleitung in Ulm	137 (66,18%)
Diagnosestellung und Therapieeinleitung extern	26 (12,56%)
Vorstellung zur Zweitmeinung	26 (12,56%)
Diagnosestellung, Operation und Therapieeinleitung extern	18 (8,70%)

Tabelle 1: Übersichtstabelle zum interdisziplinären Management der Alveolären Echinokokkose: Daten von 241 Patienten vorstellig am Universitätsklinikum Ulm vom 1.1.2011 bis 31.12.2017

Bitte zitieren als: Theis F, Schmidberger J, Hillenbrand A, Gräter T, Furitsch M, Barth TF, Beer A, Henne-Bruns D, Kratzer W, Grüner B. Interdisziplinäres Management der Alveolären Echinokokkose: Daten von 241 Patienten vorstellig am Universitätsklinikum Ulm vom 1.1.2011 bis 31.12.2017. In: Infektiologie Update 2018. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg32.

DOI: 10.3205/18peg32, URN: urn:nbn:de:0183-18peg321

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg32.shtml>

Freier Beitrag

18peg33

Sepsis durch gramnegative Anaerobier (Blutkultur: *Fusobacterium necrophorum*) bei immunkompetenten Patient mit Tonsillar-Abszeß (Lemierre-Syndrom), ohne Jugularvenenthrombose

H. Zöllner-Kojnov

ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe, FA f. Innere Medizin/Infektiologie, Karlsruhe

Hintergrund: Das Lemierre-Syndrom (1936 Erstbeschreibung [1]), syn. humane Necrobacillose, Postangina-Sepsis, ist eine recht selten diagnostizierte Erkrankung mit septischem Verlauf und einer nicht zu vernachlässigenden Mortalität [2] (5–10%). Nach Lokalinfection (Oropharynx, meist Lymphadenopathie) kann es zu einer hämato- oder lymphogenen Ausbreitung mit Folge septischer Thrombophlebitis (V. jugularis) und Komplikationen (pulmonale Infiltrationen, Pleuraempyem, septische Embolien in Gelenken, selten: Leberabszeß [3], Endokarditis [4]) kommen. Ursächlich meist Infektion mit *Fusobacterium necrophorum*, einem obligat anaeroben nicht-sporenbildenden gram-neg. Erreger, auch aus der normalen Mundflora isolierbar. Für Fälle [5], die sich ohne Jugularvenenthrombose manifestieren, wurde auch der Name „inkomplettes Lemierre-Syndrom“ vorgeschlagen [6]. Es gibt Hinweise auf saisonale Häufungen [3] und das öftere Betroffensein immunkompetenter Patienten, zudem Anzeichen auf wieder ansteigende Inzidenz der fast in Vergessenheit geratenen Erkrankung [7], [8]. Der Erreger hat auch in der Veterinärmedizin Bedeutung (u.a. Leberabszessen bei Rindern oder Stomatitis anderer Tierarten).

Fallbeschreibung: Bei einem bislang gesunden jüngeren Erwachsenen trat eine protrahiert verlaufende tonsilläre Infektion um den Jahreswechsel auf, er gelangte verzögert zur amb. Behandlung, wurde im weiteren Verlauf (sehr hohes Fieber, zunehmend kritischer Allgemeinzustand) in die Klinik für Innere Medizin bei (klinisch septischen Krankheitsbild) hospitalisiert. Glücklicherweise wurden in der Notaufnahme des Kreiskrankenhauses Blutkulturen angelegt. Zunächst wurde von einer möglichen EBV-Infektion (Mononukleose) ausgegangen, dies konnte aufgrund der fehlenden dafür typischen BB-Veränderungen rasch revidiert werden, die fachspezifische Vorstellung (HNO) verlief ohne nennenswerten Befund. Durch die weitere Verschlechterung des Zustandes wurde die Diagnostik erweitert (CT: paratonsillärer Abszess), die initiale antimikrobielle Therapie konnte dank der in der Folge eingetroffenen blutkulturellen Befunde optimiert werden (Metronidazol). Der Zustand des Betroffenen stabilisierte sich zögerlich, das Fieber war rückläufig, Verlegung in externe HNO-Klinik, Entlassung im Verlauf.

Diskussion: Dank der initial angelegten Blutkulturen und klin. Aspekte wurde die richtige Diagnose (verzögert) gestellt. Schwerwiegende Komplikationen (sek. Abszesse, Empyem etc.) konnten durch die im Verlauf adaptierte Therapie verhindert werden.

Zusammenfassung: Der Blutkulturdiagnostik kommt bei infektiologischen Krankheitsbildern eine sehr hohe Bedeutung zu. Nachweis EBV-spezifischer Antikörper und Annahme einer „protrahierten Tonsillitis mit Fieber“ sollten bei einem wie hier beschriebenen *kritischen* Verlauf zur Revision unter Fokussierung auf auch seltenere Diff.-Diagnosen führen.

Literatur

1. Lemierre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet*. 1936; 1: 701-3.
2. Kernbach-Wighton G, Amberg R, Parchina M, Hess C, Madea B. Fusobakterien-Sepsis bei einem jungen Erwachsenen [Sepsis due to fusobacteria in a young adult]. *Arch Kriminol*. 2016 May-Jun;237(5-6):182-9.
3. Fatakhov E, Patel MK, Santha S, Koch CF Jr. *Fusobacterium necrophorum*: a rare cause of hepatic abscess in an immunocompetent individual. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 20;2013. pii: bcr2013200748. DOI: 10.1136/bcr-2013-200748
4. Moore C, Addison D, Wilson JM, Zeluff B. First case of *Fusobacterium necrophorum* endocarditis to have presented after the 2nd decade of life. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(4):449-52.
5. Rana MA, Kumar Y, Lashari AA, Mady AF. Human Infection with *Fusobacterium necrophorum* without Jugular Venous Thrombosis: A Varied Presentation of Lemierre's Syndrome. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:5358095. DOI: 10.1155/2017/5358095
6. Shiber J, Fontane E, Rabinowitz R, Gens D, Habashi N, Scalea T. Incomplete Lemierre syndrome. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Jan;31(1):39-41. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000327
7. Schahab C. Das Lemierre-Syndrom. *Schweiz Med Forum*. 2012;12(19):386-388.
8. Helbig S, Armann J, Wilke K, de With K. Hidden Hints: Lemierre Syndrome. In: KIT 2018 Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin; 2018 Jun 20-23; Köln. FV18.

Bitte zitieren als: Zöllner-Kojnov H. Sepsis durch gramnegative Anaerobier (Blutkultur: *Fusobacterium necrophorum*) bei immunkompetenten Patient mit Tonsillar-Abszeß (Lemierre-Syndrom), ohne Jugularvenenthrombose. In: *Infektiologie Update 2018*. 26. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Wien, 04.-06.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18peg33. DOI: 10.3205/18peg33, URN: urn:nbn:de:0183-18peg332

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/peg2018/18peg33.shtml>

Autorenindex

Abdufattaev, Ulugbek A.	18peg23	Mair, Christina E.	18peg22
Adams, Ortwin	18peg12	Marathe, Veena	18peg14
Alferink, Judith	18peg27	Mölleken, K.	18peg17
Alidjanov, Jakhongir F.	18peg23	Müller, Rolf	18peg30
ARAF Study Group	18peg18	Münch, D.	18peg17
Bader, Oliver	18peg04	Mwingira, U.	18peg26
Barth, T. F.	18peg32	Naber, Kurt G.	18peg23
Batsa-Debrah, Linda	18peg06, 18peg26	Ngenya, A.	18peg26
Beer, A.	18peg32	Nguyen, M.	18peg19
Bekeredjian-Ding, I.	18peg19	Ninnemann, Justus	18peg14
Bereswill, Stefan	18peg14	Njouendou, J. A.	18peg26
Bodmann, Klaus-Friedrich	18peg24, 18peg25	Noschka, Rainer-Martin	18peg11
Bogdan, Christian	18peg08	Opitz, Bastian	18peg14
Buer, Jan	18peg14, 18peg18	Osei-Mensah, Jubin	18peg06
Bühl, H.	18peg17	Otten, C.	18peg17
Chapu, Catherine	18peg14	Pfarr, Kenneth	18peg06, 18peg30
De Benedetti, S.	18peg17	Pilatz, Adrian	18peg23
Debrah, Alexander Yaw	18peg06, 18peg26	Pogorevc, Domen	18peg30
Derouaux, A.	18peg17	Preisendörfer, Birgit	18peg25
Dittmer, S.	18peg18	Prepens, Sandra	18peg14
Enders, Martin	18peg28	Rabes, Anne	18peg31
Eskandarian, N.	18peg18	Rath, P.-M.	18peg18
Forstner, Christina	18peg09	Reisinger, Emil C.	18peg13, 18peg31
Fritzsche, Carlos	18peg31	Reiter-Owona, Ingrid	18peg28
Furitsch, M.	18peg32	Reppe, Katrin	18peg14
Gastine, Silke	18peg16	Robak, Oliver H.	18peg14
Gessner, André	18peg10	Rollinger, Judith M.	18peg22
Goetz, F.	18peg19	Roth, Martin	18peg30
Gräter, T.	18peg32	Rupp, Jan	18peg30
Grevelding, Christoph G.	18peg07, 18peg29	Sahl, H. G.	18peg17
Grienke, Ulrike	18peg22	Sander, Leif E.	18peg14
Grieshofer, Mark	18peg11	Schäberle, Till	18peg30
Groll, Andreas H.	18peg05, 18peg16	Schiefer, Andrea	18peg06, 18peg30
Gross, Uwe	18peg28	Schmidberger, J.	18peg32
Grüner, B.	18peg32	Schmidt, D.	18peg18
Grünweller, A.	18peg29	Schmidt, Kim E.	18peg27
Gutbier, Birgitt	18peg14	Schmidtke, Michaela	18peg22
Haeberlein, S.	18peg29	Schnare, Markus	18peg14
Heimesaat, Markus M.	18peg14	Schneider, Pascal	18peg14
Heinlein, Wolfgang	18peg24, 18peg25	Schumak, Beatrix	18peg27
Hempel, Georg	18peg16	Seneberg, Sonja	18peg31
Henne-Bruns, D.	18peg32	Seufert, R.	18peg18
Henrichfreise, B.	18peg17	Sombetzki, Martina	18peg31
Hillenbrand, A.	18peg32	Specht, Sabine	18peg06, 18peg27
Hochrein, Hubertus	18peg14	Spengler, B.	18peg29
Hoerauf, Achim	18peg06, 18peg26, 18peg27, 18peg28, 18peg30	Stadler, Marc	18peg30
Hornef, Mathias W.	18peg14	Ständker, Ludger	18peg11
Hübner, Marc	18peg06, 18peg30	Stein, C.	18peg19
Hüttel, Stephan	18peg30	Steinhoff, Ulrich	18peg14
Jansen, Rolf	18peg30	Steinmann, J.	18peg18
Josten, M.	18peg17	Stenger, Steffen	18peg11
Kast, Tilman	18peg25	Suter, Mark	18peg14
Kehraus, Stefan	18peg30	Suttorp, Norbert	18peg14
Keller, Christian	18peg30	Theis, F.	18peg32
Kellershohn, J.	18peg29	Thomas, L.	18peg29
Killengray, D.	18peg18	Uebele, J.	18peg19
Kirschning, Carsten J.	18peg14	Urban, Ernst	18peg22
Klarmann-Schulz, Ute	18peg06, 18peg26	Vilcinskas, A.	18peg29
Klößner, A.	18peg17	Vollmer, W.	18peg17
König, Gabriele M.	18peg30	Wagenlehner, Florian M. E.	18peg15, 18peg23
Körber-Irrgang, Barbara	18peg20, 18peg21	Wagner, Karl	18peg30
Koslowski, Nicole	18peg31	Wanji, S.	18peg26
Kratzer, W.	18peg32	Weseslindtner, Lukas	18peg01
Kresken, Michael	18peg20, 18peg21	Wilhelm, Anke	18peg22
Kroidl, I.	18peg26	Wilke, Michael H.	18peg24, 18peg25
Krome, Anna	18peg30	Willinger, Birgit	18peg03
Kruglov, Andrey A.	18peg14	Winkelmann, Franziska	18peg31
Kubis, Jan	18peg11	Witzenrath, Martin	18peg14
Kuepper, Janina M.	18peg06, 18peg26, 18peg27	Worf, Kerstin	18peg24, 18peg25
Loebermann, Micha	18peg31	Wutzler, Peter	18peg02
Maier, Felix	18peg11	Zehl, Martin	18peg22
		Zöllner-Kojnov, H.	18peg33