



Zusammenfassung

50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ICAAC

**12 – 15. September 2010
Boston, MA , USA**

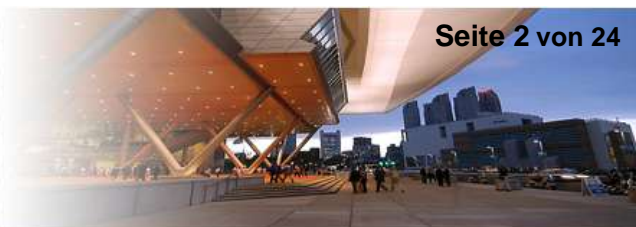
**von Christine Gutmann, Christian Kahlert
und Pietro Vernazza, St. Gallen**

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Vor dem Verschreiben der erwähnten Medikamente bitte konsultieren Sie die vollständige Fachinformation.

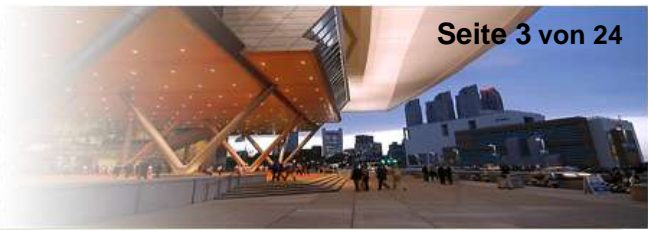
Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an infektiologie@kssg.ch.

© www.infekt.ch, 2008. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

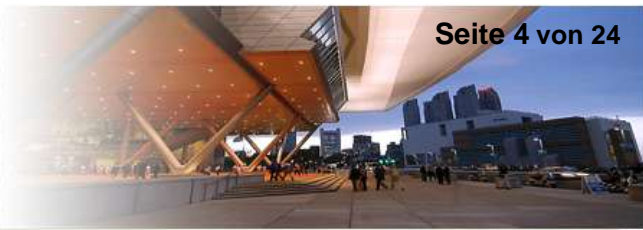


Inhaltsverzeichnis

Einführung..... 4
 Boston, mild und freundlich..... 4
 ICAAC zum 50. Mal ! 4
 Nobelpreisträger als Attraktion 4
 HIV 4
 Neue Strategien und neue Medikamente 4
 Zweimal täglich ist out: Auch Darunavir drängt in den once-daily Himmel 5
 Atripla – ab wie die Rakete – so der Wunsch der Firma 5
 Weniger HIV-Medikamente – Bessere Therapie ? 6
 Zwei sind genug – solange genügend potent 6
 ARIES: Der einzige unboosted PI setzt sich durch 6
 Nicht weniger – aber günstiger und erst noch gut!..... 7
 Wenn nicht weniger Medikamente, so doch weniger dosiert? 8
 Rilpivirine (TMC278): Gut verträglich, nicht immer wirksam..... 8
 Das Immunsystem unter einer guten Therapie – nicht mehr jungfräulich 8
 Darmflora und Immunsystem: Verdauung gut, alles gut? 9
 Hepatitis-A Impfung: Doppelte Dosis für HIV-Patienten 9
 H1N1: Wenig natürliche Immunisierung 9
 HIV-Immunschwäche schwächt auch bakterielle Abwehr 10
 It's the Immune-System-stupid 10
 Latent infizierte Zellen – Die Widersacher der Heilung..... 10
 HIV Therapie stoppt jede Replikation 10
 Low-level Viremia ist ein Produkt latent infizierter Zellen 11
 Seltene und verborgene Nebenwirkungen 11
 QT-Zeit Verlängerung: Häufig unerkannt - aber selten ein Problem 11
 Abacavir und Herzinfarktrisiko 12
 Kardiovaskuläres Risiko bei HIV: Auftritt des Gurus 12
 Cave Osteoporose! Das HIV-Problem der Zukunft 12
 Vitamin D: Der neue Fokus 13
 Opportunistische Infektionen – heute ein seltenes Thema 13
 PCP-Prophylaxe: Ist sie auch unter HAART noch nötig? 13
 Hepatitis C..... 15
 Interleukin-28B-SNP: Der Renner in der HCV Pathogenese 15
 Leberfibrose – Die zentrale Frage für das HCV-Management..... 15
 Fibrosemessung mit Fibroscan – ein Standard setzt sich durch 15
 Leberfibrose – der wichtigste Prognosefaktor bei HIV-HCV Koinfektion 16
 Kann die Fibroseprogression auch bei „unwirksamer“ Therapie vermieden werden? 16
 Auch drogensüchtige Menschen mit Hepatitis C kann man behandeln..... 16
 Human microbiome project - HPM (C. Fraser-Ligett, Univ. Maryland) 17
 Influenza 19
 Rückblick über die Pandemische Impfung..... 19
 H1N1-Pandemie: Aus IPS-Sicht: Keine harmlose Grippe 19
 Harnwegsinfektionen..... 20
 Urinary tract infections in older Adults, Prof. Lindsay E. Nicolle 20
 UTI's in spinal cord injury: Prevention and treatment guidelines, Prof. Karel Everaert..... 21
 Treatment and Duration of febrile UTI, (Prof Cees van Nieuwkoop)..... 21
 Asymptomatic Bacteriuria and symptomatic UTI's in Pregnancy 21



Clinical Mycology and Epidemiology.....	22
Impact of Candida Colonisation on invasive Candidiasis (IC) in Australia ICU	22
Impact of therapy on Mortality across Patients with invasive Candidiasis from randomized clinical trials: A patient level Analysis	22
Prosthetic joint infections.....	22
High frequency of periprosthetic joint infections following Staph. aureus bacteriemia	22
Clinical comparison between exogenous and hematogenous Staphylococcal periprosthetic joint infection.....	23
Gemischte Beiträge.....	23
Antibiotika-Infusionen – richtig verabreicht	23
Literatur Review 2010	23
Characterization of the oral fungal microbiome in healthy individuals (Plos Pathog Jan 2010)	23
Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile Toxins (NEJM 01/2010;362)	24
How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter related bloodstream infection (CID 06/2010;50).....	24
Prospective surveillance for invasiv fungal infections in hematopoitic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection surveillance Network (TRANSNET) Database (CID 04/2010; 50)	24



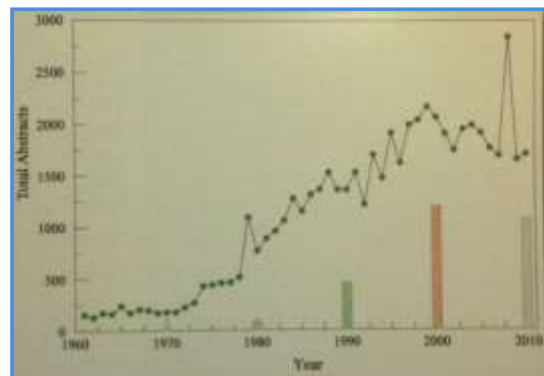
Einführung

Boston, mild und freundlich

Boston präsentierte sich von seiner besten Seiten: mildes, sonniges Wetter (nur ein Tag Regen) und sehr auffallend: die freundlichen Menschen in dieser Stadt. Wenig Hektik, sondern wirklich eine gemütliche, einladende Atmosphäre. Vielleicht spürt man den internationalen Touch weil die Einwanderer ihre Siedlungen zuerst hier gegründet hatten. Auch der schöne „Boston Commons“-Park, der schon seit 1634 existiert, zeugt vom Pioniergedanken der ersten Siedler. Noch heute spürt man den Einfluss von Europa.

ICAAC zum 50. Mal !

Es ist schon beachtlich: bereits zum 50. Mal wird der *Interdisziplinäre Kongress über Antibiotika und Chemotherapeutika (ICAAC)* in den USA durchgeführt. Die Veranstalter haben ein spannendes Buch verfasst, welches die Geschichte dieses Kongresses festhält. Eine interessante Grafik ist die Darstellung der eingereichten Abstracts seit 1961. Waren es in den ersten 10 Jahren immer nur knapp 200 Abstracts, so ist die Zahl nach 1970 fast linear auf jetzt gut 1700 Abstracts hochgegangen. Doch sehr deutlich hat sich dabei die internationale Beteiligung gezeigt: 1980 waren nicht einmal 10% der eingereichten Abstracts von ausländischen Teilnehmenden, doch in den letzten Jahren steigerte es sich auf rund zwei Drittel. Der Kongress der American Society for Microbiology wurde somit klar zum internationalen Grossanlass.



Nobelpreisträger als Attraktion

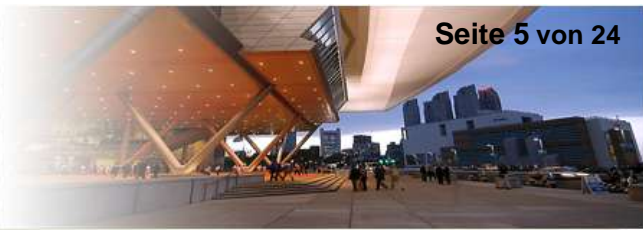
Die Autoren hatten eine gute Idee indem sie drei Nobelpreisträger zur Opening Keynote einladen. Alle drei, Peter Doherty (HLA-Restriktion der Immunantwort, Koautor mit Rolf Zinkernagel), Thomas Steitz (Ribosomen) und Barry Marshall (Helikobakter Pylori) haben gezeigt, dass sie auch heute noch, z.T. 50 Jahre später, auf ihren Gebieten tätig sind und berichteten aus ihren grossen Erfahrungen. Es gab sogar eine Session „how to become a Nobel Prize Winner“. Aber beim Zuhören haben mich diese älteren Herren doch klar überzeugt, dass auch grosses Talent und überdurchschnittliche Intelligenz in diesen Köpfen herrschen.

HIV

Neue Strategien und neue Medikamente

Die HIV Therapie muss nach heutigem Stand des Wissens lebenslänglich eingenommen werden. Damit werden Fragen des optimalen Einsatzes von antiviralen Substanzen immer wichtiger. Braucht es wirklich immer drei Medikamente? Sind alle Medikamente gleich gut verträglich? Wie verhält es sich mit potentiellen Nebenwirkungen, die wir vielleicht erst in 20 Jahren sehen? Wann sollen wir die Therapie beginnen, wann abbrechen? Und gibt es Preisunterschiede, auf Grund derer man eine Therapie einer anderen vorziehen sollte?

Nach der SMART-Studie ([NEJM 2006](#)) sind wir heute ziemlich sicher, dass eine HIV-Therapie, wenn sie einmal begonnen wurde, nicht mehr unterbrochen werden soll. Doch das



ist dann schon bald alles. Daraus ergibt sich sofort die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für den Therapiebeginn. Dazu gab es am ICAAC noch keine Antworten. Wir warten alle auf den Start-Trial, der noch in den Anfängen steckt.

Zweimal täglich ist out: Auch Darunavir drängt in den once-daily Himmel

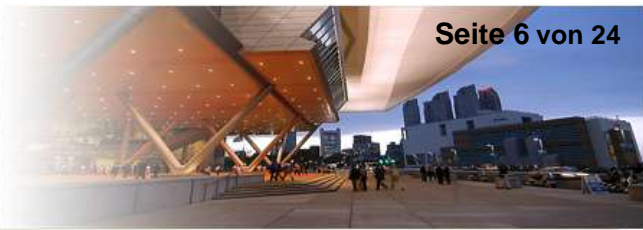
(richtiges Bild?) Die Daten sind nicht mehr ganz neu. Darunavir (Prezista®) wurde zunächst für die zweimal tägliche Anwendung (2x600/100) mit Ritonavir entwickelt. Später wurde die einmal tägliche höhere Dosis bei Unbehandelten (1x800/100mg) eingeführt. Im ODIN-Trial wurde nun die einmal tägliche Gabe auch bei Vorbehandelten untersucht. Der Trial wurde bereits im Februar am CROI vorgestellt ([s. AIDS-map](#)). Am ICAAC wurden weitere Resistenzdaten vorgestellt ([Lathouwers et al, H-1811](#)). Dabei zeigte sich, dass die einmal tägliche Gabe auch bei vorbehandelten Patienten nicht zu mehr Resistenzproblemen führt. Es ist somit eine Frage der Zeit, bis alle Behandlungen nur noch mit 1x 800/100 durchgeführt werden.

Baseline factor	DRV/r qd		Difference in response (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)
Number of previously used PIs	135	111 (82.2)	137	109 (79.6)
0	74	48 (64.9)	77	49 (63.6)
1	85	53 (62.4)	82	52 (63.4)
≥2				
Number of IAS-USA primary PI mutations	247	175 (70.9)	250	175 (70.0)
0	24	17 (70.8)	27	22 (81.4)
1	23	20 (87.0)	19	13 (68.4)
≥2				
Number of IAS-USA PI RAMs	100	64 (64.0)	85	58 (68.2)
0-2	114	87 (76.3)	120	83 (69.2)
3-4	80	61 (76.3)	91	69 (75.8)
≥5				
Number of susceptible NRTIs in OBR	19	17 (89.5)	15	14 (93.3)
0	53	42 (79.2)	75	59 (78.7)
1	149	149 (100.0)	127	127 (100.0)
≥2	218	168 (77.1)	194	149 (76.8)

Atripla – ab wie die Rakete – so der Wunsch der Firma

Gilead hat durch die Partnerschaft mit MSD die Kombinationspille Atripla auf den Markt gebracht. Seit die Pille auf dem Markt ist, wird immer wieder gesagt, wie viel angenehmer eine einzige Pille ist. Eine Arbeit, die auch von Gilead finanziert und von G. Moyle aus England vorgestellt wurde, hat den Wechsel von Abacavir/3TC (Kivexa®) + Efavirenz (Stocrin®) auf Atripla® untersucht ([H-1809](#)). Auch hier ist sehr viel Marketing im Spiel. Hervorgehoben wurde die Reduktion des Cholesterinspiegels nach der Umstellung. Doch nicht nur das Gesamt-Cholesterin ist gesunken, auch das „gesunde“ HDL Cholesterin sank. Wenn man den für die Herzinfarkt-Prognose wichtigen Quotienten zwischen HDL/Cholesterin/HDL betrachtet, so zeigte sich praktisch keine Änderung. José Arribas hat die richtige Frage gestellt: Was ist die Bedeutung dieses Resultates? Denn wenn wir für einen Patienten vor/nach Umstellung das Herzinfarkt-Risiko berechnen, so zeigt sich kein Unterschied. Ein Beispiel mehr, wie man Daten suggestiv verkauft, um damit eine Aussage zu machen, die sich bei genauer Betrachtung in Luft auflöst. Natürlich ist es das gute Recht einer Firma, dies zu tun. Wir müssen einfach kritisch bleiben und solchen Tricks mit Skepsis begegnen.

In der gleichen Arbeit hat Moyle noch eine Untersuchung zur „Compliance“ oder mindestens zur Patientensicht der Therapievereinfachung vorgestellt. Dabei wurden die Patienten gefragt: „In general, how satisfied are you with the convenience and simplicity of your current treatment regimen“. Und tatsächlich! Die Patienten sagten praktisch alle, dass eine Tablette für sie „more convenient“ sei als zwei. Doch mit dieser sehr suggestiven Frage und auch durch den Provider manipulierbaren Antwort sehen wir wohl kaum einen dokumentierbaren Fortschritt. Es wäre interessant gewesen, wenn man die Patienten zusätzlich gefragt hätte: *Wenn Sie es selber bezahlen müssten, wären Sie bereit für die improved convenience 1800 Franken Preisdifferenz pro Jahr zu bezahlen?* Das würde mich sehr interessieren, ob sich hier auch noch ein so eindeutiges Resultat zeigen würde.



Weniger HIV-Medikamente – Bessere Therapie ?

Von allen Therapiestrategien ist wohl der Trend zu weniger Medikament besonders attraktiv. Mit dem Einsatz geringerer Medikamentenmengen, ist wohl die Wahrscheinlichkeit von (Langzeit-)Nebenwirkungen zwingend reduziert. Doch wir dürfen uns den Nutzen nicht durch Einbussen bei der Wirksamkeit einkaufen. So haben wir – sozusagen als die Pioniere der HIV-Monotherapie – schon 2002 begonnen, unter gut kontrollierten Bedingungen Patienten mit Ritonavir-geboosteten Protease-Hemmern zu behandeln ([Kahlert 2005](#), [Vernazza 2007](#)). Die Idee hatte viele Nachfolger auf den Plan gerufen. Kaletra Monotherapie (z.B. [Pulido 2008](#)) wurde zum Renner und die Darunavir-Monotherapie-Studie (Monet) läuft immer noch mit Erfolg. Doch in Wien haben wir gezeigt, dass ein Teil dieser „gut“ supprimierten Patienten einen Anstieg der Viruslast im Gehirn haben, etwas, was wir uns wohl zuletzt wünschen würden.

Zurück zum Start? Nicht wirklich: Die neue Option heisst Dual-Maintenance. Wir sind uns einig, dass Therapien heute mit einer Dreierkombination eingeleitet werden müssen (mehr bringt nichts, wie schon [2002](#) gezeigt wurde). Doch dann könnten tatsächlich auch zwei Medikamente genügen. Neuerdings werden auch Studien mit neuen, hochpotenten Zweierkombinationen gleich zu Beginn der Therapie durchgeführt.

Zwei sind genug – solange genügend potent

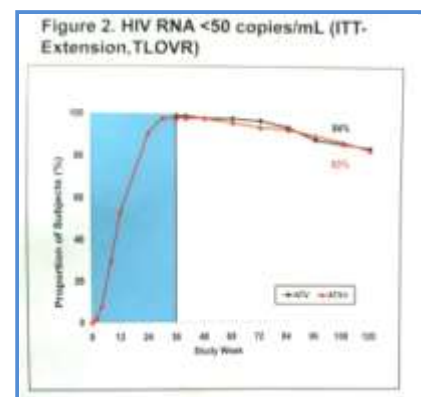
Einen Schritt weiter gingen die Autoren der Präsentation [H-205](#) (Ruane et al). In einer kleinen Studie aus einer Praxis in Los Angeles wurden 30 Patienten unter gut supprimierter Viruslast auf eine Zweiertherapie mit Raltegravir (RAL) und Atazanavir (ATV, 400mg) umgestellt. Fast alle (25) hatten zuvor eine PI-basierte Therapie erhalten (davon 19 mit ATV). Nach 48 Wochen war bei den meisten Patienten unter dieser Zweiertherapie die HIV-Viruslast noch vollständig supprimiert (<50 kop/ml, ITT: 25/30, 83%). Das Problem dieser Studie – aus heutiger Sicht – ist die Tatsache, dass Raltegravir zweimal täglich dosiert wurde, eine Behandlung, die sich längerfristig wohl nie etablieren wird. Doch die Studie hat gezeigt, dass zwei Medikamente durchaus genügen können, um eine HIV-Suppression zu erreichen, wenn sie genügend potent sind.

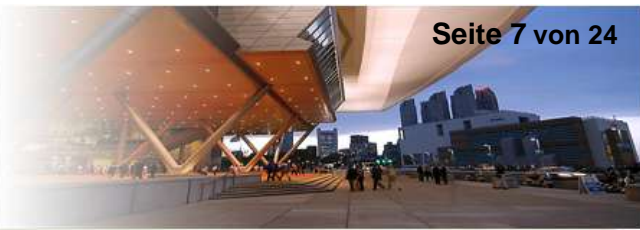
Eine zweite Monozentrierstudie ([Fallon et al, H-214](#)) hat ebenfalls 30 Patienten mit einer PI-Raltegravir Zweier-Kombination behandelt, allerdings mit Kaletra und das gleich zu Beginn der Therapie. Auch diese Studie konnte eine gute Suppressionsrate feststellen (80% bei zuvor Unbehandelten; 67% bei Vorbehandelten). Aber auch diese Studie kann nur als Pilotstudie für eine grössere, kontrollierte Studie gelten.

Allerdings ist der Preis bei diesem Therapieprinzip noch zu verbessern. Nach heutigen Grundlagen ist die Behandlung mit ATV oder LPV und RAL noch immer etwa 9000.- Franken (oder ca. 30%) teurer im Jahr ist als eine einfache NNRTI-basierte Dreierkombination. Doch diese Behandlung dürfte in Bezug auf Verträglichkeit gute Karten haben. Allerdings kann eine Studie mit 30 Patienten wohl höchstens als Pilotprojekt angesehen werden. Weitere Ergebnisse mit dieser Zweier-Maintenance stehen also noch aus.

ARIES: Der einzige unboosted PI setzt sich durch

Nachdem Patienten anfangs erfolgreich mit Ritonavir-geboostetem Atazanavir (300/100mg, plus ABC+3TC) supprimiert wurden, wurden sie im ARIES-Trial randomisiert und entweder mit derselben Standardtherapie weiterbehandelt oder auf ungeboostetes Atazanavir (400mg) umgestellt. Jetzt wurden hier die Resultate der geplanten Interim-Analyse nach 120 Wochen vorgestellt ([Squires et al. H-](#)





[204](#)). Es lässt sich einfach zusammenfassen: es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In beiden Armen hatten gut 83% der Patienten auch nach 120 Wochen noch eine nicht nachweisbare Viruslast und auch der Anstieg der CD4 Zellen war identisch.

Was sich sehr schön zeigte, war der deutliche Unterschied in der Anzahl von Patienten mit Nebenwirkungen (Grad 2-4, 12% vs. 21%). Dies zeigt doch, dass auch mit einem geringeren Medikamentenspiegel eine einmal etablierte Virussuppression erhalten bleibt, und das bei besserer Verträglichkeit. Der Wegfall von Ritonavir hat auch den grossen Vorteil, dass die Häufigkeit von Interaktionen mit anderen Medikamenten geringer ist.

Nicht weniger – aber günstiger und erst noch gut!

Das Interessanteste entwickelt sich zurzeit im Bereich der HIV-Therapiestrategien auf dem Gebiet des günstigsten NNRTI. Nevirapine ist mit 400.- CHF/Monat noch 100.- CHF günstiger als Efavirenz und gut 500.- CHF günstiger als die meisten PIs; von den neuen Medikamenten wie Raltegravir oder Maraviroc ganz zu schweigen. Auf das Jahr oder die Jahre gerechnet, ist das viel Geld. Da müssen wir uns überlegen, ob wir – wenn wir das Medikament selbst zahlen müssten – nicht mehr auf den Preis achten würden. Letztendlich bezahlen wir alle die Medikamente auch mit unseren Krankenkassen-Prämien.

Das Problem bei Nevirapin ist die initiale Hepatotoxizität. Knapp 20% der Patienten, die ihre Therapie mit Nevirapin beginnen, reagieren mit Hautausschlag oder einer Erhöhung der Leberwerte. Dies tritt häufiger auf, wenn die Therapie bei höheren CD4-Werten eingeleitet wird. Dies hat der Substanz – zumindest in der Schweiz – den Einstieg als Standardtherapie verwehrt. Nicht verwunderlich, da doch die Therapie immer früher eingeleitet wird. Doch wir vergessen dabei, dass 80%, Nevirapin gut vertragen und einen ausgezeichneten Langzeitverlauf haben. Die Arbeiten der [ATHENA-Studie \(JID, 2002\)](#) haben nun Nevirapin zu neuem Elan verholfen, denn die Holländer haben gezeigt, dass unter einer vollständig supprimierten Viruskonzentration die CD4-Abhängigkeit der Hepatotoxizität nicht mehr besteht.

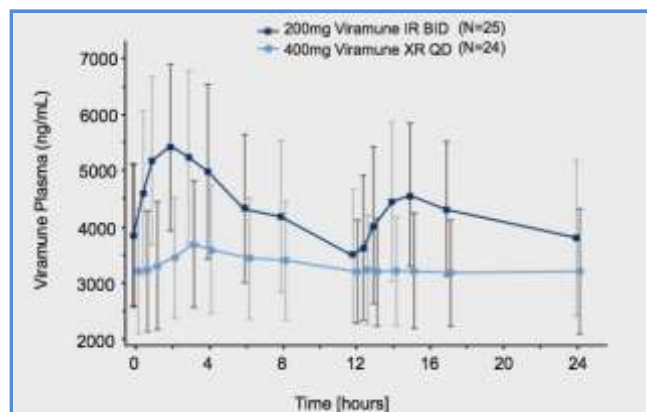
Nevirapine wird nun neu in einer Formulierung entwickelt, welche mit Hilfe einer extended Release eine sehr stabile Viruskonzentration ohne Spitzenspiegel ermöglicht. Dadurch sollten- so die Theorie – auch weniger Nebenwirkungen auftreten.

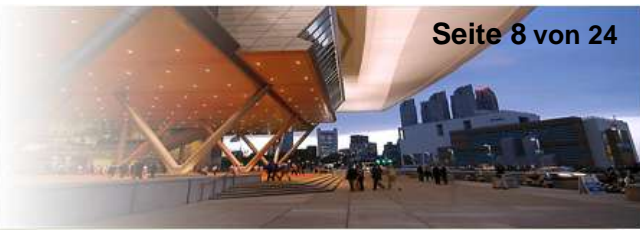
Tatsächlich haben zwei Studien gezeigt dass die neue, galenische Form sehr gut vertragen wird und ausgezeichnet wirkt (s. [Bericht infekt.ch](#)). Am ICAAC wurden zwei Arbeiten präsentiert: eine Studie (TRANxITION) hat

die Umstellung von Patienten (n=372) mit Suppression unter Standard-Therapie auf extended Release (XR) untersucht (randomisiert 2:1). Die andere Studie (VerxVE, [Abstract H-1808](#)) hat bei unbehandelten Patienten die neue XR-Formulierung randomisiert und mit der klassischen Nevirapin-Therapie verglichen.

Die erste Studie ([Arasteh et al, H-207](#)) hat gezeigt, dass Patienten problemlos auf XR umgestellt werden können.

Allerdings hatten die Patienten unter XR-NVP über mehr Nebenwirkungen geklagt (76% vs. 60% AE, 6% vs. 3% SAEs). Die Autoren vermuten, dass dies auf das offene Trialdesign zurückzuführen war.





In der zweiten, von Boehringer gesponserten Arbeit ([VERxVe, Gathe et al, H-1808](#)), wurden über 1000 Patienten eingeschlossen. Die neue Formulierung war der Standardgalenik nach 48 Wochen Behandlung ebenbürtig (76% vs. 81% RNA<50). Die Substanz wurde in beiden Armen mit Truvada (TDF+FTC) kombiniert.

Der grosse Vorteil von Nevirapin (abgesehen vom Preis) ist die gute Langzeitverträglichkeit und das günstige Lipidprofil. Cholesterin und Triglyceride sinken eher unter der Therapie, als dass sie ansteigen, wie bei fast allen anderen HIV-Behandlungen.

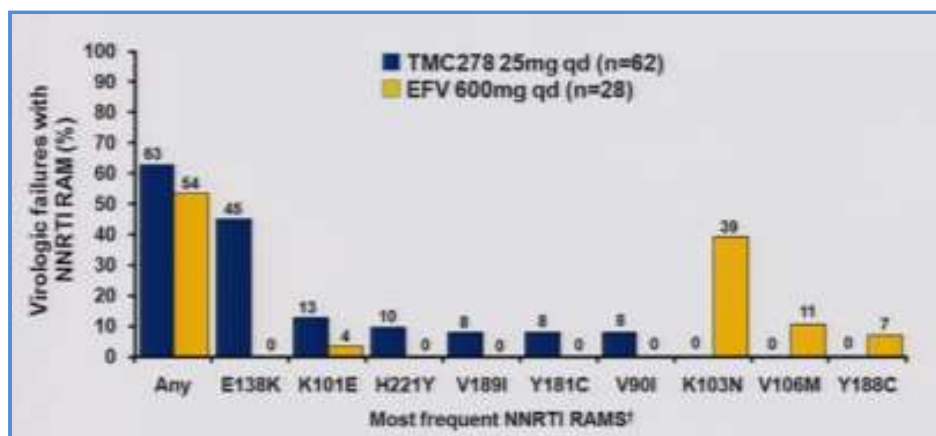
Wenn nicht weniger Medikamente, so doch weniger dosiert?

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz müssen gewisse NRTIs aufgrund von PK-Studien tiefer dosiert werden. Doch es ist kaum untersucht, ob die reduzierte Dosis nicht auch Wirkungseinbussen zur Folge hat. In einer retrospektiven Analyse ([Patel et al, H-220](#)) wurden unter 806 Patienten 59 mit dosisadaptierten NRTI (DA) identifiziert. Patienten in der DA-Gruppe wiesen eine ebenso gute Wirksamkeit auf wie die übrigen Patienten (92% Suppression vs. 82%). Patienten unter Tenofovir hatten auch eine signifikante Reduktion des Serum-Kreatinins, wenn die Dosis von Tenofovir angepasst wurde (-0.2mg/dl).

Rilpivirine (TMC278): Gut verträglich, nicht immer wirksam

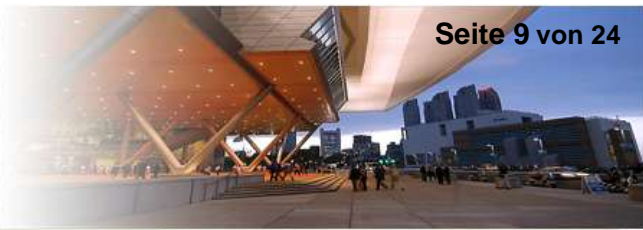
Jo Eron hat die Daten der ECHO und THRIVE Studien vorgestellt, welche schon in Wien präsentiert wurden ([H-1810](#)). Das Spezielle an diesen beiden Phase-3-Studien ist, dass beide Vergleichssubstanzen (Efavirenz vs. Rilpivirine) unter dem Strich zu identischen Resultaten kommen (Suppressionsrate nach 48 Wochen, Intention to treat, TLOVR) doch auf unterschiedlichem Weg! Im EFV-Arm gab es deutlich weniger Resistenzen, doch im Rilpivirine Arm hatten weniger Patienten die Therapie abgebrochen. Im Klartext müsste dieses Resultat nun heissen: wir behandeln zuerst mit Efavirenz. Wenn der Patient die Substanz gut verträgt: super; wenn nicht: profitiert er von einer Umstellung auf Rilpivirine. Umgekehrt geht es nicht!

Am ICAAC wurden die ausführlichen Resistenzdaten vorgestellt. Tatsächlich zeigt sich in den beiden Behandlungsarmen (EFV vs. Rilpivirin) ein deutlich unterschiedliches Resistenzmuster (s. nebenstehende Abbildung). Dies ist erfreulich, bedeutet es doch, dass sich die beiden Substanzen bei Resistenzproblemen ergänzen könnten. Eron zeigte auch schön, dass das Auftreten von Resistenzmutationen mit einer schlechten Adhärenz einhergeht. Somit gilt auch heute noch, dass Adhärenz weiterhin ein wichtiges Anliegen einer guten HIV-Therapie darstellt.



Das Immunsystem unter einer guten Therapie – nicht mehr jungfräulich

Auch wenn wir mit einer HIV-Therapie erreichen können, dass CD4-Werte auf praktisch normale Werte ansteigen, so ist doch unklar, inwieweit das Immunsystem auch wirklich noch normal funktioniert. Wir werden vielleicht erst in vielen Jahren erfahren, dass das Immunsystem nur dann gut erhalten bleibt, wenn wir sehr früh, vermutlich in der Primoinfektion mit der



Therapie beginnen. In der Plenary Lecture zum „Management of Immunologic Non-Responders“ hat Peter Hunt darauf hingewiesen, dass der fehlende Anstieg der CD4-Zellen sehr oft mit der Destruktion des lymphatischen Systems im Darm assoziiert ist. Eindrücklich waren auch seine bioptischen Bilder von Darmmukosa, welche eine deutliche Fibrosierung der Lamina propriae mucosae zeigten; ein Umstand der darauf hinweist, dass der einmal angerichtete Schaden nicht mehr gutzumachen ist. Ein wichtiges Argument für eine Frühtherapie, würde man meinen.

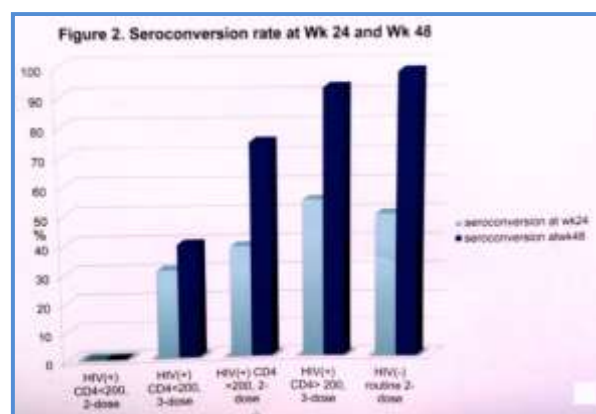
Darmflora und Immunsystem: Verdauung gut, alles gut?

Wir vermuten heute, dass ein grosser Teil der Immunaktivierung und des daraus resultierenden Immunschadens durch die Translokation von Darmbakterien durch die durch HIV-geschädigte Darmwand erfolgt. Eine kleine, aber feine Arbeit wurde von Esther Merlino aus Mailand vorgestellt ([H-1168](#)). Die Autoren haben bakterielle Genprodukte im Blut von Patienten untersucht. Insgesamt wurden 44 Patienten eingeschlossen welche alle eine gute Virus-suppression nach einem Jahr Therapie aufwiesen. Doch die Patienten wurden unterteilt in sog. Full-Responders (FR) oder immunologic Non-Responders (INR), je nachdem, ob ihre CD4 Zahl über 250 anstieg oder nicht. Entgegen der Erwartungen fand sich kein wesentlicher Unterschied an bakteriellen LPS oder Aktivierungsmarkern im Blut der beiden Gruppen. Hingegen fand man zwar bei beiden Gruppen bakterielle DNA im Blut, doch die prädominanten bakteriellen Spezies waren nicht dieselben in FR vs. INR. Die FR hatten vorwiegend Laktobazillus, während sich bei INR vermehrt Enterobacteriaceae fanden. Die Autoren postulieren, dass mit einer peroralen Gabe von Probiotika - die Nahrungsmittelindustrie wird sich freuen – eine Verbesserung des immunologischen Ansprechens zu verzeichnen wäre. Doch auch hier müssen wir vorsichtig sein: es ist gut denkbar, dass der Nachweis der unterschiedlichen Keime einfach ein Marker für eine Schädigung der Darmmukosa darstellt. Aber jedenfalls ein interessantes Feld....

Hepatitis-A Impfung: Doppelte Dosis für HIV-Patienten

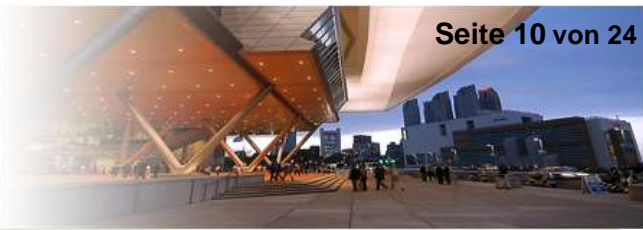
Eine Konsequenz aus der Beeinträchtigung des Immunsystems ist die schlechtere Immunantwort bei Impfungen. Bei Influenza- aber auch Hepatitis-B Impfungen ([Cagigi et al, Lancet ID 2010](#); [de Vries-Sluijs JID, 2008](#)) haben wir gelernt, dass eine stärkere Aktivierung des Immunsystems notwendig ist, um bei HIV-Positiven eine genügende Immunantwort zu erzielen.

Männer, die Sex mit Männern haben, sind einem erhöhten Hepatitis-A (HAV) Risiko ausgesetzt. Daher wäre es sinnvoll, wenn wir diese auch gegen HAV impfen würden. Autoren aus Taiwan ([Tseng et al, H217](#)) haben gezeigt, dass die Impfantwort bei HIV-positiven MSM mit einer Standarddosis HAV ungenügend war. Doch wenn zwei Dosen (Mt 0 und 6) appliziert wurden, war die Antwort ebensogut wie bei HIV-negativen MSM nach einer Dosis (s. Abbildung).



H1N1: Wenig natürliche Immunisierung

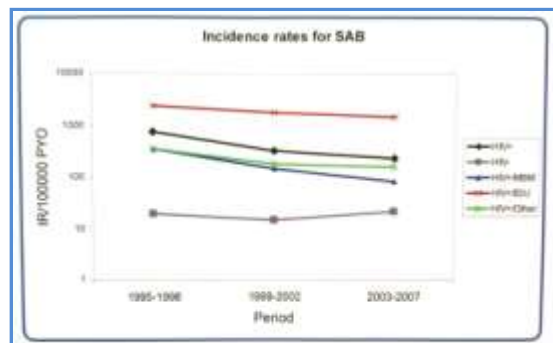
Natürlich hat die Funktionsschwäche des Immunsystems nicht nur Auswirkungen auf Impfungen. Über ein Experiment der Natur wurde aus Australien berichtet ([Kok, H-233](#)). Diese Autoren haben die Serokonversion gegen das pandemische H1N1-Influenzavirus bei HIV-



positiven gegenüber Nichtinfizierten verglichen. Interessanterweise fand sich in den beiden Gruppen etwa gleich häufig eine Serokonversion nach natürlicher Erkrankung. Man könnte postulieren, dass die natürliche Erkrankung eine viel stärkere Immunisierung verursacht als die Impfung, sodass dieser Resultat gut erklärbar ist. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass 85% der Bevölkerung (und der HIV-Infizierten) KEINE Serokonversion durchgemacht haben und daher immer noch empfänglich für H1N1 sind. Daher sollten HIV-positive Menschen unbedingt auch in der nächsten Saison gegen H1N1 geimpft werden.

HIV-Immunschwäche schwächt auch bakterielle Abwehr

Die meisten Infektionen bei HIV-infizierten erfolgen durch Pilze, Protozoen oder Viren. Doch auch die Besiedelung, und sogar die schweren Bakteriämien mit Staphylokokkus aureus (SAB) sind bei HIV-infizierten häufiger, wie eine landesweite Studie aus Dänemark zeigte ([Larsen H-235](#)). Insgesamt wurden 284 Episoden von SAB studiert (132 unter 4900 HIV-pos und 152 unter 630'000 HIV-neg.). Menschen mit HIV-Infektion hatten ein deutlich erhöhtes Risiko an SAB zu erkranken (adj.-RR: 14.8). Ein tiefer CD4 Wert war der strengste Prädiktor für eine SAB unter HIV-positiven und in den letzten Jahren war der Trend deutlich rückläufig, besonders bei homosexuellen Männern.



It's the Immune-System-stupid

Wir haben in unseren Zusammenfassungen immer wieder über die Bedeutung des Immunsystems berichtet. Offensichtlich dürfte ein grosser Teil des Schadens, den HIV anrichtet, auf eine inflammatorische Reaktion zurückzuführen sein. Da wir heute Patienten mit guten CD4-Zellen aber nicht behandeln, stellt sich die Frage, ob diese Patienten – auch wenn ihre CD4-Werte nicht wesentlich absinken – nicht doch auch Schaden unter der HIV Virusvermehrung nehmen, auch wenn die Virusvermehrung bei diesen Patienten bekanntlich geringer ausfällt. Ein möglicher Schaden, der durch Immunaktivierung angerichtet wird, dürfte die Beschleunigung der Arteriosklerose und damit des Auftretens von koronarer Herzkrankheit darstellen. Bonila et al. ([Abstract H-220](#)) haben untersucht, ob Patienten mit gutartigem Krankheitsverlauf (long-term non progressoren, LTNP) ebenfalls gehäuft Herzkrankheiten und inflammatorische Marker aufweisen.

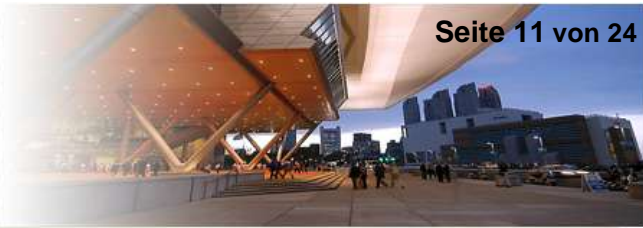
Die LTNP (n=13) waren mindestens 5 Jahre infiziert, mit stabilen CD4 und ohne Therapie. Verglichen wurden sie mit vergleichbaren HIV-negativen Kontrollen (Alter, Geschlecht). Die Resultate zeigten – verglichen mit HIV-negativen Kontrollen – Zeichen für einen „Schaden“ in Bezug auf die Karotis-Intima-Verdickung (0.94 vs. 0.85, nicht signifikant) aber auch eine Erhöhung von inflammatorischen Markern (löslicher TNF-Rezeptor, p=0.002).

Latent infizierte Zellen – Die Widersacher der Heilung

Die HIV-Infektion unterscheidet sich von praktisch allen Infektionskrankheiten dadurch, dass die Behandlung lebenslanglich durchgeführt werden muss. Grund dafür sind die latent infizierten Zellen. Diese Zellen werden während der aktiven HIV-Replikation gebildet und als Memory-Zellen in einen latenten Zustand versetzt. Unter einer Therapie, so nehmen wir heute an, wird dieser latent infizierte Pool nicht mehr grösser.

HIV Therapie stoppt jede Replikation

Interessant für diese Frage, ist eine kleine Arbeit aus Hongkong ([H-919](#)). Die Autoren gingen der (alten) Frage nach, ob sich unter einer HIV-Therapie noch eine Evolution der HIV-Viren



finden lässt. Würde man während der Therapie eine weitere Veränderung der HIV-Sequenzen finden, würde dies heissen, dass die Therapie die HIV-Vermehrung nicht vollständig unterdrückt, sondern noch eine limitierte Replikation stattfindet. Dies ist eine wichtige Frage, denn eine vollständige Suppression der HIV-Replikation ist eine Voraussetzung für eine Eradikationsbehandlung. Die Autoren haben 42 Patienten während 5 Jahren beobachtet und insgesamt 234 HIV-Sequenzen untersucht. Tatsächlich fanden die Autoren praktisch keine nennenswerte Veränderung der Virussequenzen in der proviralen HIV-DNA und gewisse Resistenzmutationen konnten sogar über 10 Jahre persistieren. Die Befunde sind vereinbar mit einer guten Wirksamkeit der HIV-Therapie: Wenn wir heute noch sehr geringe, sog. „low-level“ HIV-RNA-Konzentrationen finden, so ist dies in der Regel eine Reaktivierung von latent infizierten Zellen, doch das reaktivierte Virus kann (wegen der Therapie) keine weiteren Zellen mehr anstecken.

Low-level Viremia ist ein Produkt latent infizierter Zellen

Eine Italienische Gruppe hat gezeigt, dass diese „low-level“ Viremia oder „Blips“ tatsächlich von latent infizierten Zellen herrühren dürften (Parisi et al, [H-1167](#)). Die Autoren haben 105 Patienten, welche 6 Monate nach Therapieeinleitung eine supprimierte Viruslast hatten, über 1-5 Jahre beobachtet und die Viruskonzentration jeweils mit einem hoch sensitiven (sog. single copy assay) HIV-RNA-Test gemessen. So haben sie die Patienten in Gruppen unterteilt, je nachdem, ob sie eine dauerhafte Suppression unter 2.5 Kopien/ml hatten (Gruppe UL) oder 2.5-20, 20-50 oder Blips mit 50-400. Zusätzlich haben sie auch die provirale HIV-DNA gemessen, als Mass für die Grösse des latent infizierten Zellpools. Interessant war natürlich die UL-Gruppe. Dabei zeigte sich, dass diese Gruppe mit Abstand den kleinsten HIV-DNA-Pool hatte (116 kop/10⁶ Zellen, verglichen mit 300-400 Kopien in den anderen Gruppen). Dies stützt erneut die These, dass die low-level Viremia tatsächlich einer Aktivierung von latent infizierten Zellen entspricht. Interessant ist zudem, dass die UL-Gruppe auch den höchsten CD4-Nadir aufwies. Das heisst, diese Patienten wurden am frühestens behandelt. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass eine frühzeitige Therapie auch einen Einfluss auf die Grösse des latent infizierten Pools hat. Und letztendlich ist es dieser Pool, den wir eradiizieren wollen. Je kleiner, desto besser! Ein Argument mehr für eine Frühtherapie!

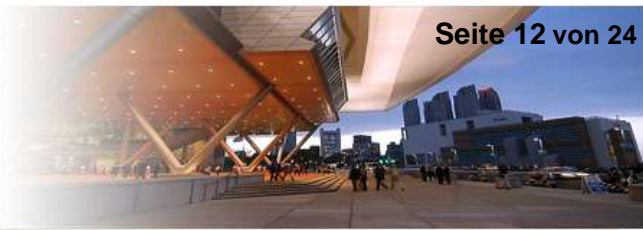
Seltene und verborgene Nebenwirkungen

Wenn wir Patienten eine HIV-Therapie empfehlen, so möchten wir sicher sein, dass sie keine Nebenwirkungen erleiden. Dabei fürchten wir uns vor allem vor Langzeitnebenwirkungen, die wir kaum erkennen können. So ist die befürchtete Osteoporose unter Tenofovir oder die heiss diskutierte, mögliche Erhöhung des Herzinfarkt-Risikos unter Abacavir ein wichtiges Thema. Neue seltene und kaum erkennbare Nebenwirkungen kommen noch dazu.

QT-Zeit Verlängerung: Häufig unerkannt - aber selten ein Problem

Ein solches seltenes Problem stellt die Verlängerung der QT-Zeit im EKG dar. Es handelt sich um die Zeit der Erregungsrückbildung im Herzmuskel nach der Kontraktion der Herzkammer. Wir wissen, dass viele Medikamente diese Zeit verlängern und dass dies zum plötzlichen Herzstillstand durch Rhythmusstörung führen kann. Doch insgesamt ist dies ein seltenes Ereignis.

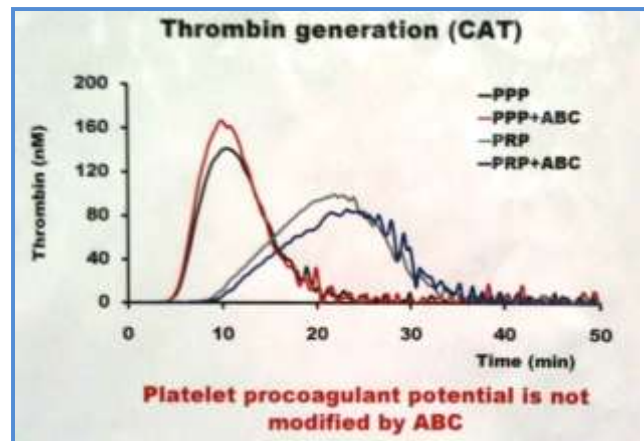
Die SMART Studie hat nun – vertreten durch Jens Lundgren – die EKG-Daten ausgewertet ([Abstract H-218](#)) und die QT-Verlängerung mit der PI-Therapie assoziiert. Tatsächlich findet sich bei Patienten mit allen ritonavir-geboostetem PIs eine diskrete Verlängerung der QT-Zeit. Doch es bleibt unklar, ob diese messbare Verlängerung der QT-Zeit tatsächlich zu einem erhöhten Risiko für einen akuten Herztod führt. Ein neues Feld für D:A:D?



Abacavir und Herzinfarkttrisiko

Vor zweieinhalb Jahren hat die D:A:D Studie zur Assoziation von erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Abacavir für grosses Aufsehen gesorgt. Die meisten Spezialisten haben seither bei Patienten mit einem 10-Jahres-Framingham-Myokard-Risiko über 20% auf Abacavir verzichtet. Die Daten blieben bis heute kontrovers und sind kürzlich wieder von einer französischen Studie in Frage gestellt worden. Da das entsprechende Risiko nur während der ersten Monate der Abacavir-Therapie beobachtet wurde, hat man immer auch inflammatorische und besonders gerinnungsfördernde Faktoren für den möglichen Zusammenhang mit Herzinfarkt vermutet und weiter untersucht.

In einem Late-Breaker Poster haben Diallo et al. ([H-230a](#)) in vitro eine mögliche Wirkung von Abacavir auf die Thrombozytenaggregation untersucht. Plättchenreiches Plasma (PRP) wurde mit oder ohne Abacavir inkubiert. In verschiedenen Tests wurden Plättchenaggregation, Thrombinbildung (s. Abbildung) und Aggregationsverhalten nach Anwendung von Scherkräften untersucht. Unter Verwendung aller heute gängigen Methoden konnte keine messbare Erhöhung der Aggregations- oder Thrombenbildung von Thrombozyten durch Abacavir festgestellt werden. Somit findet sich in einem weiteren Puzzlestein kein gesicherter Zusammenhang zwischen Abacavir-Therapie und Herzinfarkttrisiko. Da Abacavir in wenigen Jahren zu den günstig verfügbaren HIV-Medikamenten gehören wird, ist die Bestätigung der Sicherheit dieser Behandlung ein wichtiger Schritt in die Richtung einer finanzierbaren HIV-Therapie für alle!

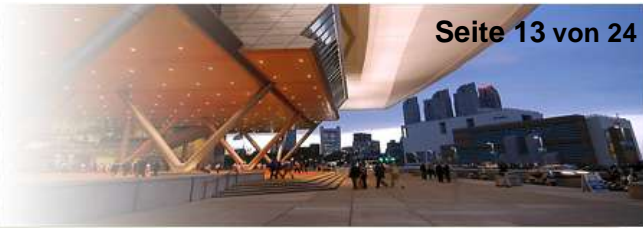


Kardiovaskuläres Risiko bei HIV: Auftritt des Gurus

Jens Lundgren darf schon fast als der Guru der kardiovaskulären Risiken bezeichnet werden. In seiner Plenary Lecture hat er den Stand des Wissens zusammengefasst. Dabei hat er sehr sorgfältig versucht, bestehendes Wissen von Spekulationen und Vermutungen zu trennen. Er hat schön gezeigt, dass das kardiovaskuläre Risiko bei HIV-Patienten deutlich erhöht ist. Ein wichtiger Faktor sind die zusätzlichen Risikofaktoren, allen voran das Rauchen selbst. Wenn es uns nicht gelingt, an diesem Risikofaktor etwas zu ändern, haben die weiteren Anstrengungen wohl nur kosmetischen Charakter. Dann der zweitwichtigste Faktor ist sicher die HIV-Infektion selbst. Ob eine Senkung dieses Risikofaktors durch eine Therapie auch bei hohen CD4 möglich ist, wird erst die jetzt anlaufende START-Studie klären können. Der dritte Faktor ist die Therapie selbst. Aber hier sind die Daten auch nach Lundgren lediglich aus Kohortenstudien entnommene Assoziationen. Protease-Hemmer scheinen mit einem höheren CVR einherzugehen und die bekannte Assoziation mit Abacavir war auch im Referat von Lundgren nicht mehr so prominent. Erneut hat er betont, dass er – solange wir nicht mehr darüber wissen – nur bei Patienten mit einem Framingham 10-Jahres-Risiko von über 20% diesen Faktor in die Wahl der Therapie einfließen lassen würde. Dies betrifft die wenigsten unserer Patienten.

Cave Osteoporose! Das HIV-Problem der Zukunft

Tatsächlich werden die Mitteilungen zur Osteoporose immer häufiger. Wir wissen, dass HIV selbst die Demineralisierung des Knochens fördern kann. Eine Spanische Studie ([Bonjoch et al, H-226](#)) hat insgesamt 1656 DEXA-Messungen (Knochendichte) untersucht. Eingeschlos-



sen wurden 391 Patienten, die zwischen 2000 und 2009 mindestens zwei Messungen hatten. Im Schnitt wurden diese während 8 Jahren behandelt. Bei 50% aller Messungen fand sich eine Osteopenie und gut die Hälfte davon hatte Kriterien einer Osteoporose (22% bei der ersten, 27% bei der letzten Messung).

Das Risiko einer Osteoporose war erhöht bei Patienten mit tiefem BMI sowie einer längeren Therapie mit Protease-Hemmern oder Tenofovir. Sicher ein Problem, dem wir längerfristig mehr Beachtung schenken müssen.

In einer Plenary Lecture hat Tod Brown unser Wissen zu den Problemen mit Osteoporose beim HIV-Management zusammenfasst ([Symp 571](#)). Tatsächlich dürfte dies in Zukunft ein grösseres Problem werden. Denn Patienten mit HIV-Infektion haben auch vermehrt die klassischen Risikofaktoren für Stürze, was zusammen mit der Osteoporose die Frakturrate erhöht: Einsatz von Sedativa, kognitive und visuelle Einschränkungen, Neuropathie mit Einschränkungen der unteren Extremität, Muskelschwäche und Vitamin D-Mangel. Brown sagt daher klar, dass alle HIV-positiven Männer ab 50 und Frauen nach der Menopause auf Osteoporose gescreent werden sollten. Dazu ist eine DEXA-Untersuchung angezeigt.

Die DEXA-Untersuchung kann den Schweregrad der Osteopenie messen: man spricht von Osteoporose, wenn der T-Score unter -2.5 liegt. Werte zwischen -1 und -2.5 werden als Osteopenie bezeichnet.

Die Frage, inwiefern Medikamente, insbesondere Tenofovir, den Zustand der Knochen verschlechtern, ist noch nicht definitiv zu beantworten. Brown betont, dass dies wichtigen Fragen sind, die wir noch in Zukunft beantworten müssen. Insbesondere sollten wir auch die Rolle der VitaminD-Substitution noch prüfen. Er selbst würde die tägliche Gabe von Vitamin D als Routinebehandlung vorschlagen. Die Abklärung von Vitamin D-Mangel ist zu aufwändig. Alles noch offene Fragen, die wir noch beantworten können.

Vitamin D: Der neue Fokus

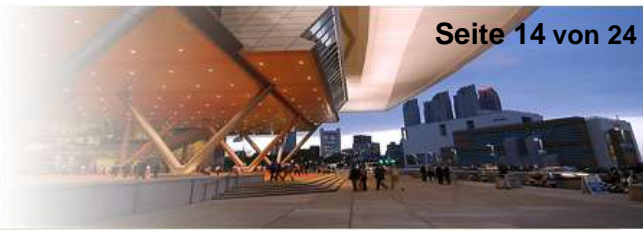
Seit die SHCS mit ihrer Studie ([Müller et al, AIDS 2010](#)) auf den deutlichen Vitamin-Mangel bei HIV-Patienten aufmerksam machte, erlebt dieses Thema eine regelrechte Renaissance. Die Französische HIV-Kohorte ([ANRS, Pasquet et al, H-225](#)) hat die Schweizer Daten im Wesentlichen bestätigt, wobei der Vitamin-D-Mangel in dieser Arbeit sogar noch eklatanter ausfiel. Die Hälfte der 395 Patienten hatte eine Vitamin-D-Konzentration von 15ng/ml im Serum (normal ab 75ng/ml) und nur 25% mehr als 21ng/ml. Interessant in dieser Arbeit ist der Zusammenhang mit der Therapie: es fand sich eine Assoziation von tiefen Vitamin-D-Spiegeln bei einer Behandlung mit PI aber auch NNRTI. Ob dies ein ursächlicher Zusammenhang ist, kann aber aus dieser Studie heraus nicht beantwortet werden.

Eine weitere Studie aus Spanien hat diese Befunde bestätigt ([Cervero et al, H-230](#)). In dieser kleineren Querschnittstudie (n=147) fand sich ebenfalls ein tiefer Medianwert von Vitamin D (21ng/ml). Auch die in der Schweizer Studie beobachtete Saisonalität wurde gezeigt. In dieser Arbeit war eine Therapie mit Nevirapin assoziiert mit höheren Vitamin-D-Spiegeln (OR 0.14, 0.03-0.79, p=0.03). Die Autoren betonen, dass dieses schlechtere Resultat angesichts der südlicheren geographischen Breite mit mehr Sonneneinstrahlung auffällig gegenüber den Schweizer Daten ist!

Opportunistische Infektionen – heute ein seltenes Thema

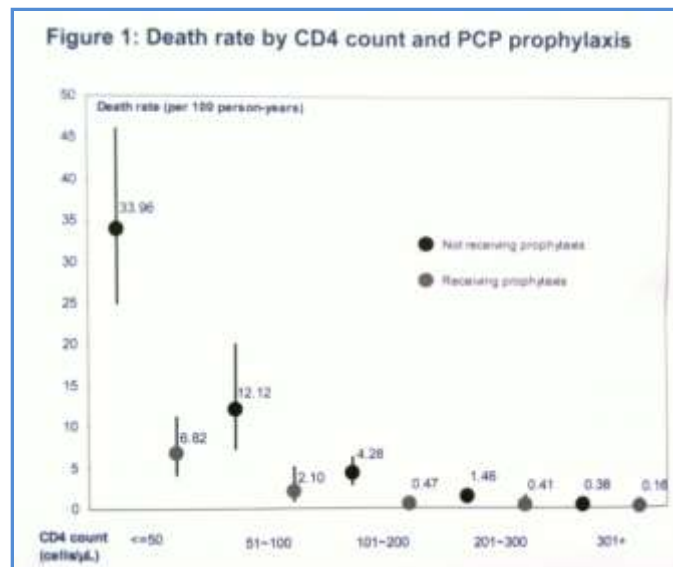
PCP-Prophylaxe: Ist sie auch unter HAART noch nötig?

Unser Wissen zur Prophylaxe der Pneumocystis carinii (resp. jirovecii) Pneumonie (PCP) stammt noch aus den 80er und frühen 90er Jahren. Doch gelten die damals etablierten Regeln auch heute noch? Persönlich halte ich es schon länger so: Wenn ein Patient mit einem

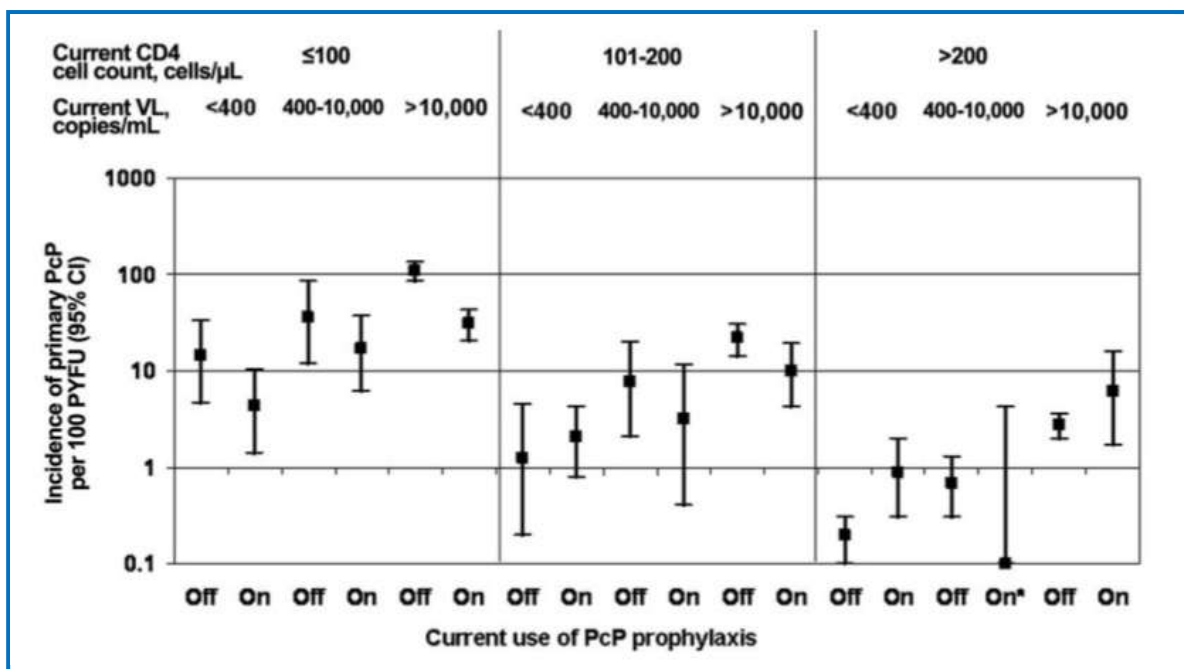


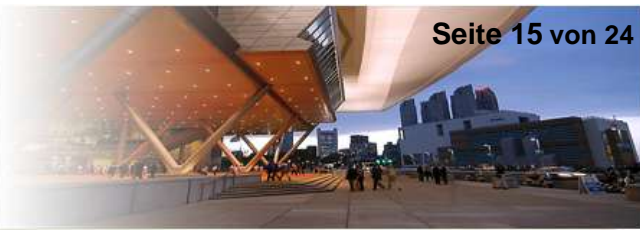
CD4-Wert zwischen 100 und 200 neu mit HIV diagnostiziert wird, so behandle ich die HIV-Infektion und mache den Patienten aufmerksam auf das mögliche auftreten einer PCP. Da sich diese in der Regel langsam mit Husten und Atemnot ankündigt, ist meist noch lange Zeit für eine ambulante Therapie und die Erfahrung zeigt, dass solche Infektionen relativ selten auftreten.

Lim et al aus Singapore ([H-213](#)) sind dieser Frage nachgegangen. Sie haben in einer retrospektiven Analyse alle Patienten eingeschlossen, die mindestens einen CD4 Wert unter 200 hatten und haben dann die PCP-Prophylaxen erfasst. Tatsächlich hatte etwa die Hälfte der Patienten, obwohl indiziert, keine PCP Prophylaxe. Doch insgesamt fand sich unter den Patienten mit Prophylaxe nicht häufiger eine PCP-Pneumonie als unter den Patienten ohne Prophylaxe. Interessanterweise war die Gesamt-Mortalität in der Baktrim-Gruppe, abhängig vom CD4-Wert (s. Abbildung rechts) geringer. Und was ebenfalls signifikant ausfiel: Patienten mit CD4-



Werten unter 50/μl hatten mehr PCP. Die Arbeit hat sich zwar nicht ausschliesslich auf unsere Fragestellung konzentriert (Patienten, die mit HAART beginnen) doch die Resultate unterstützen die soeben von einer Europäischen Studiengruppe publizierten Resultate ([CID 1, Sept. 2009, S.609-11](#)). Gemäss dieser Arbeit kann die PCP-Prophylaxe abgesetzt werden bei CD4 über 100/μl und einer supprimierten Viruslast (s. grosse Abbildung unten).

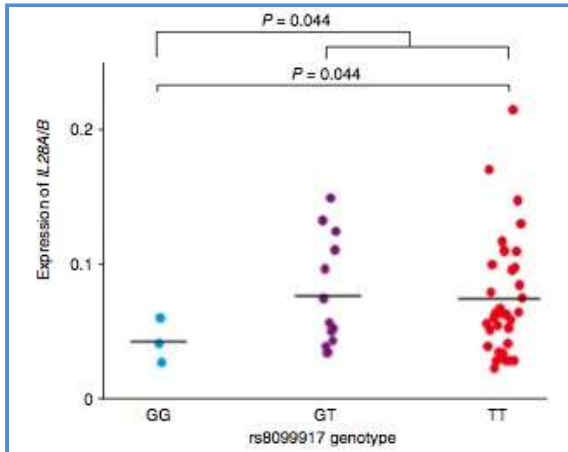




Hepatitis C

Interleukin-28B-SNP: Der Renner in der HCV Pathogenese

In den letzten Monaten wurde ein genetischer Polymorphismus entdeckt und charakterisiert, der für die HCV-Erkrankung von grosser Bedeutung ist ([Suppiah et al, Nat Gen 2009](#)). Verschiedene Einzelmutationen (sog. SNP, single-nucleotide-Polymorphism) in der Nähe des Interleukin-28B Gens sind assoziiert mit einer spontanen HCV Clearance und auch einem besseren therapeutischen Ansprechen. Genetische Polymorphismen (einer davon dargestellt in der Abbildung links aus der o.g. Publikation) haben eine höhere Produktion von IL-28B zur Folge. Dieser Phänotyp ist mit einer verbesserten Clearance unter HCV Therapie assoziiert. Noch ist die genaue Funktion des IL28B nicht geklärt, aber es ist klar, dass heute keine Studie mehr ohne diesen Marker auskommt.



Eine kleine Arbeit aus Spanien ([Barreiro et al, H1169](#)) hat den Einfluss von IL-28B-SNPs bei HIV-/HCV-Coinfizierten Patienten untersucht. Und wie zu erwarten war: auch bei HIV findet sich mit gewissen Genotypen (hier rs12979860-CC-Genotyp) eine Assoziation mit höherer Zirrhoserate und mehr inflammatorischen Reaktionen in der Leberbiopsie. Wir werden auch bei Koinfizierten Patienten wohl nicht darum herum kommen, diesen Genotyp in Zukunft in unsere Überlegungen einfließen zu lassen. Interessanterweise hat eine andere Gruppe - ebenfalls aus Spanien - soeben einen Artikel im CID publiziert, der den prädiktiven Wert des IL28B-Genotps untersucht ([Pineda et al, CID, Okt 2010](#)). Medizin ist spannend!

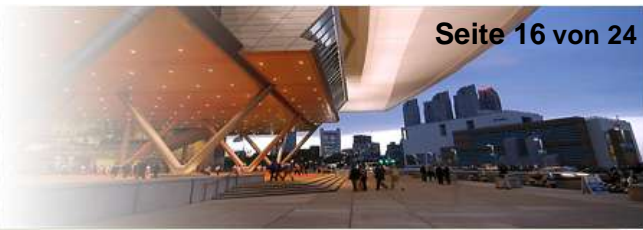
Leberfibrose – Die zentrale Frage für das HCV-Management

Die (progressive) Leberfibrose ist der entscheidende Krankheitsbefund bei Hepatitis C Infektion. Verschiedene Arbeiten haben sich mit der Bestimmung des Fibrosegrades und der prognostischen Bedeutung der Leberfibrose befasst.

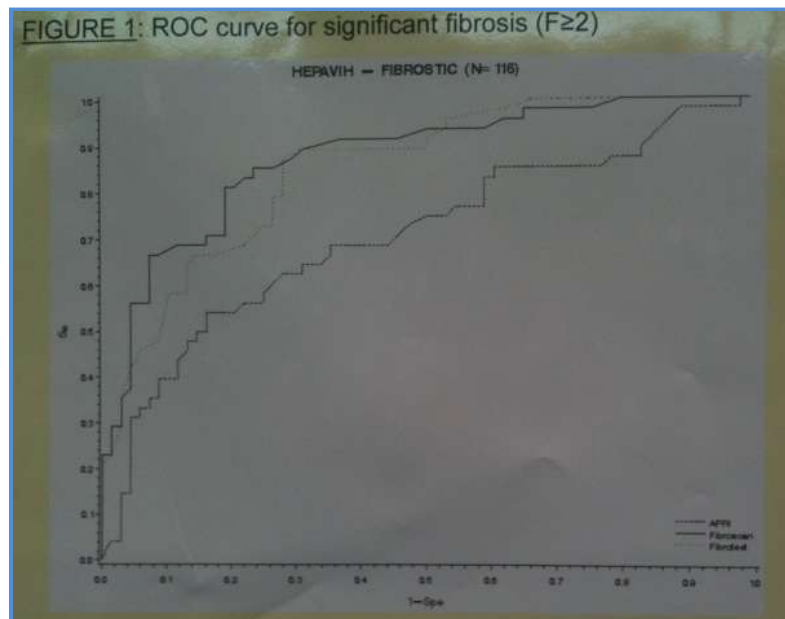
Fibrosemessung mit Fibroscan – ein Standard setzt sich durch

Der Goldstandard für die Bestimmung des Zustandes der Leber ist immer noch die Leberpunktion. Aber nicht invasive Methoden setzen sich immer mehr durch. Eine grössere Untersuchung aus Frankreich ([Salmon et al, H-1670](#)) hat drei nicht Invasive Methoden (Fibrotest, Fibroscan, APRI-Score) bei 122 HIV-koinfizierten HCV Patienten untersucht. Dabei zeigt sich, dass der Fibroscan (die Messung der Elastizität der Leber mittels Ultraschall) allen Methoden überlegen ist um einen Fibrosegrad ≤ 2 von einer fortgeschrittenen Fibrose (F3/4) zu unterscheiden. Sensitivität und Spezifität der drei Methoden finden sich in der nebenstehenden Tabelle.

Test	Sens	Spez
Fibroscan	85%	77%
Fibrotest	90%	62%
APRI ≤ 1.5	81%	41%
APRI ≥ 1.5	35%	91%



Die ROC-Analyse (Nachweis/Ausschluss einer signifikanten Fibrose \geq F2, rechts) zeigt für den Fibroscan die höchste Fläche unter der Kurve (durchgezogene schwarze Linie), gefolgt von Fibratest (fein punktiert) und deutlich unterlegen.



Leberfibrose – der wichtigste Prognosefaktor bei HIV-HCV Koinfektion

Dass die progressive Fibrosierung der Leber unter einer HCV/HIV-Koinfektion tatsächlich von grosser Bedeutung ist, haben Sanmartin et al aus Barcelona gezeigt. Die Autoren haben aufgezeigt, dass in ihrer Kohorte von 363 HCV+/HIV+ Patienten mit Leberfibrose der Fibroseggrad tatsächlich der wichtigste prognostische Marker für einen letalen Krankheitsverlauf darstellt ([H-1672](#)). Die Autoren betonen, wie wichtig es daher ist, bei diesen Patienten Faktoren zu vermeiden, welche das Fortschreiten der Fibrose fördern (Alkohol, DDI und andere Medikamente).

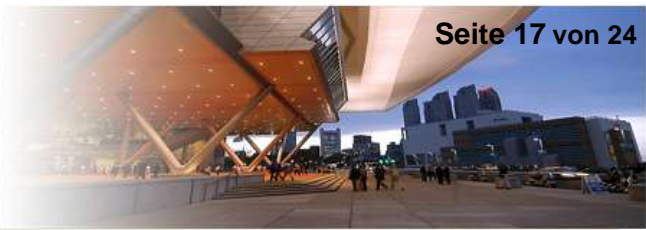
Kann die Fibroseprogression auch bei „unwirksamer“ Therapie vermieden werden?

Es stellt sich immer wieder die Frage, ob eine HCV-Therapie, welche nicht vollständig suppressiv wirksam ist, dennoch die Progression einer Fibrose verhindern kann. Chapplain et al. ([Abstr V-1783](#)) stellten eine randomisierte Studie bei 52 HIV-HCV-koinfizierten „Non-Respondern“ vor: 25 wurden mit Interferon behandelt. Im Follow up nach 2 Jahren Therapie zeigte sich eine leichte Verbesserung des Verlaufes, sowohl in Bezug auf klinische Endpunkte (0 vs. 3 Todesfälle, 1 vs.3 Transplantationen, 0 vs. 2 Leberkarzinome und 1 vs. 4 Leberversagen) doch bei der bioptischen Beurteilung liess sich nur ein Trend für einen besseren Verlauf darstellen. Natürlich kann man sagen, dass dies mit Kanonen auf Spatzen geschossen ist, aber vielleicht lernen wir, noch bessere immunmodulatorische Substanzen einzusetzen. Die Fibrosebildung muss auf jeden Fall bekämpft werden.

Auch drogensüchtige Menschen mit Hepatitis C kann man behandeln

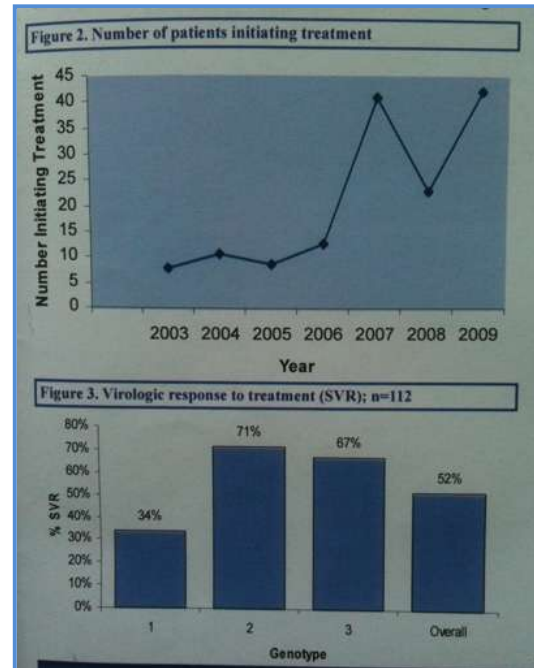
Vielerorts ist die Bereitschaft gering, drogensüchtigen Menschen mit Hepatitis C eine adäquate Behandlung zu ermöglichen. Oft wird gesagt, diese Patienten würden den psychischen Stress der Therapie nicht aushalten oder sich anschliessend gleich wieder mit HCV infizieren.

Wir sind hier klar anderer Meinung. Es braucht sicher einen entsprechenden Support, doch die Therapie ist möglich. Und wir sollten nicht vergessen, dass die Gruppe von drogensüchtigen Menschen eine sog. „Core“-Group ist. In diesem „Kern“ wird heute HCV noch übertra-



gen. Wenn es gelingt, in dieser Gruppe HCV erfolgreich zu behandeln, wird die HCV Epidemie ein Ende haben. Aus epidemiologischer Sicht ist daher die Behandlung dieser Zielgruppe als prioritär einzustufen.

Brian Conway aus Vancouver ist bekannt für seine engagierte, medizinische Arbeit mit Drogensüchtigen. Zuerst hat das Zentrum gezeigt, dass HIV-Therapien auch hier gut funktionieren (s. auch [Abstract H-211](#)). Jetzt haben die Autoren dasselbe für HCV gezeigt ([Abstract V-1790](#)). Die Gruppe dokumentierte (s. nebenstehende Abbildung vom Poster) in den letzten Jahren nicht nur einen Anstieg der Behandlungszahlen für HCV bei Drogensüchtigen (oben) sondern auch angesichts 21% HIV-Koinfizierten gute Erfolgsraten (SVR, nach Genotyp, unten). In der Schweiz haben sich kürzlich ebenfalls einige Zentren zusammengeschlossen, die drogensüchtige Menschen betreuen, mit dem Ziel, die Behandlung in diesem Setting zu optimieren. Eine wichtige Initiative!



Human microbiome project - HPM (C. Fraser-Liggett, Univ. Maryland)



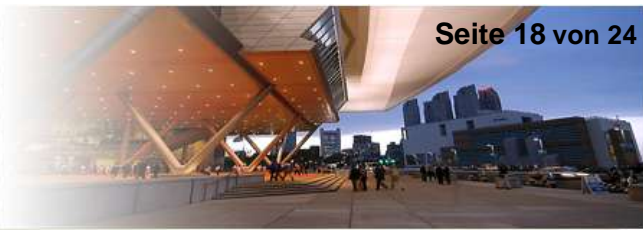
Alle Körperoberflächen (Haut und Schleimhaut) werden mit der Geburt von Bakterien, Viren und eukaryoten Mikroorganismen besiedelt. Dieser Kolonisierungsprozess ist mit dem Alter von 2 Jahren abgeschlossen und wird durch intrinsische (v.a. die mütterliche Flora) und extrinsische Faktoren (z.B. Ernährung, Antibiotika) beeinflusst. Die Mitbewohner werden gesamthaft als „**humanes Microbiom**“ bezeichnet und übertreffen die eukaryotische Körperzellzahl um den Faktor 10.

Seit 2008 werden in einem wissenschaftlichen Gewaltak, die kutane, nasale, orale, intestinale und vaginale Microbiota genauer untersucht. Das „Human Microbiome Project (HMP)“ ist ein 157 Millionen US\$ schweres Projekt, welches bisher auf 5 Jahre ausgelegt ist und 2007 vom [National Institutes of Health \(NIH\)](#) initiiert wurde. Nur dank moderner Techniken der Genomanalyse (z.B. Pyrosequencing) ist die detaillierte genetische Analyse der Mikroorganismen in diesem Ausmass überhaupt möglich. Mehrheitlich kommt eine 16s rRNA basierte Diagnostik zur Anwendung. 1-10% der Mikroorganismen lassen sich nach traditionellen Methoden gar nicht kultivieren. Bereits 157 Mikroorganismen sind beschrieben.

Quelle <http://nihroadmap.nih.gov/hmp/>

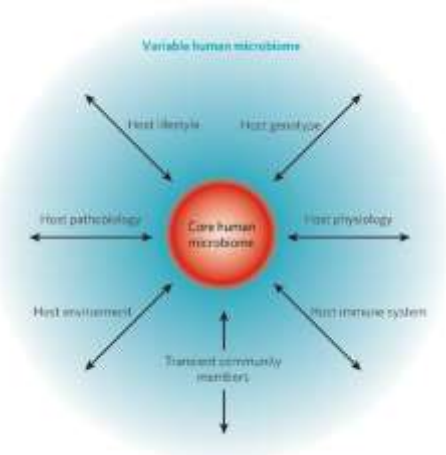


Erste Resultate wurden Mitte 2010 im [Science](#) publiziert. Die kontinuierlich aktualisierten Daten stehen auf einer Webseite des [HMP](#) zur Verfügung.



Doch wozu das alles? Welche Hoffnungen verbergen sich hinter dem Projekt? Lohnt sich der Aufwand? Claire Fraser-Ligett, die Leiterin des Projekts berichtet in ihrer überzeugenden ICAAC Lecture über die Erwartungen und beschreibt erste Erkenntnisse.

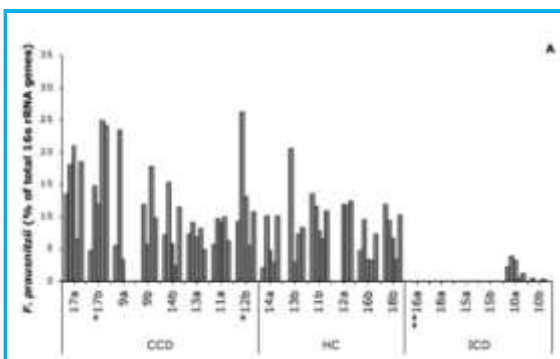
Die Mikroorganismen erfüllen im menschlichen Organismus verschiedene Aufgaben. Sie beteiligen sich aktiv an Stoffwechselprozessen. So werden z.B. aus der Nahrung nicht-zugängliche Nahrungsbestandteile und Energiequellen isoliert, Vitamine synthetisiert oder der Abbau von [Xenobiotika](#) (z.B. Medikamente, Karzinogene) in der Leber beeinflusst. In den letzten Jahren tritt zudem aber auch eine wesentliche immunmodulatorische Rolle zu Tage. Die Entwicklung und Aktivität des Immunsystems sowie der Schutz vor Pathogenen wird entscheidend durch unsere Mitbewohner bestimmt. Dies weckt Hoffnungen auf neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten von v.a. chronischen Erkrankungen, die immunologisch beeinflussbar sind (z.B. Allergien, Autoimmunerkrankungen).



Der derzeitige Entwicklungsstand des Projekts ist mehrheitlich rein beschreibender Art. D.h. es geht darum aufzuzeigen, WER überhaupt mit uns lebt. Dabei hat sich bereits gezeigt, dass die Zusammensetzung **ausgesprochen interindividuell** ist. Jeder der 300 freiwillig untersuchten Probanden hat eine andere „Komposition der Microbiota“.

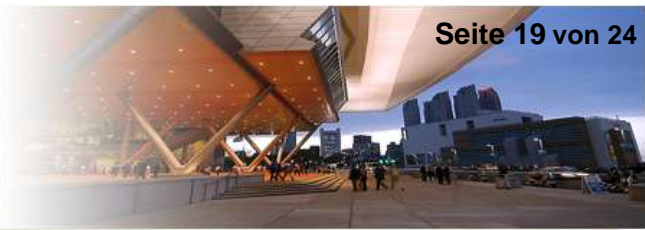
Ein erstes Ziel ist daher die Suche nach einem sogenannten **Core-Human-Microbiom**, d.h. dem kleinsten gemeinsamen Nenner. Dies erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der Einflussnahme auf das Microbiom wichtig. Bisher kann daher auch nur eine Korrelation zwischen Vorhandensein bzw. dem Fehlen von Bakteriengruppen oder ihren Proteinen und Erkrankungen hergestellt werden. Hingegen ist ein **Kausalitätszusammenhang noch keinesfalls möglich**. (Quelle : [Nature](#)).

Korrelationen können bisher zwischen der Ernährung und der intestinalen Microbiota (Anteil [Bacteriodes](#) und [Firmicutes](#)) beschrieben werden.



Eine unterschiedliche Diversität zeigt sich auch z.B. in einer schwedischen Zwillingsstudie bei Patienten mit Morbus Crohn. **Faecalibacterium prausnitzii** ist bei Patienten mit ilealem Befall (ICD) verglichen mit Kolonbefall (CCD) und Gesunden (HC) deutlich reduziert bis fehlend ([Willing B, 2009, Inflamm Bowel Dis](#)).

Eine interessante Studie wurde bei Amischen durchgeführt, das heisst bei Individuen, welche eine hohe genetische Verwandtschaft und ähnliche Essgewohnheiten (Ernährung wie in ländlichen Regionen in den Zeiten vor dem 2. Weltkrieg) aufweisen. Selbst nach Kontrolle für genetische Faktoren, welche mit Adipositas assoziiert sind, zeigte sich, dass adipöse verglichen mit schlanken Amischen eine reduzierte Diversivität der fekalen Microbiota aufwiesen



([110th ASM General Meeting, MS-2459](#)). Eine interessante Korrelation, die bestimmt weitere Studien zum Nachweis eines Kausalzusammenhanges provozieren wird.

Eine Übersicht über die Fragestellungen des HMP findet sich auf der [Webseite des Projekts](#). Auf die Resultate der nächsten 3 Jahre dieses aufwändigen Projekts dürfen wir sehr gespannt sein.

Influenza

Verglichen mit ICAAC 2009 war die Präsenz von Influenza-Sessionen bescheiden. Doch es gab noch sehr viel aus der letzten Pandemie Saison aufzuarbeiten. Viele Poster haben von lokalen Erfahrungen berichtet; eine Zusammenfassung könnte so lauten: es waren vorwiegend jüngere Menschen betroffen, schwangere Frauen sind besonders gefährdet und die Therapie kann die Mortalität senken, wenn sie frühzeitig eingesetzt wird.

Rückblick über die Pandemische Impfung

Claire-Anne Siegrist hat die Erfahrungen aus der H1N1-Impfkampagne hervorragend zusammengefasst ([Symp 485](#)). Sie hat erneut sehr schön gezeigt, dass der Einsatz der adjuvantierten H1N1-Impfstoffe sehr wohl gerechtfertigt war und auch keinerlei Probleme zeigte. Die adjuvantierten Impfstoffe hatten eine viel bessere Immunantwort bei gesunden Erwachsenen (über 97% protektive Antikörpertiter) aber auch Immunkompromittierte hatten besser reagiert. Siegrist hat in Genf eine vergleichende Studie der Nebenwirkungen unter Pandemrix durchgeführt. Interessanterweise fanden sich bei den Geimpften mit Immunsuppression (HIV, Dialyse, Onkologie, nicht aber bei rheumatologischen Patienten) weniger lokale Nebenwirkungen.

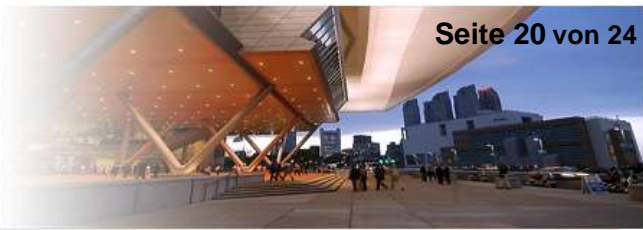
Siegrist hat auch schön gezeigt, dass der von den Medien aufgebauchte Adjuvans-Big-Bang ausgeblieben ist. Es fand sich keine Erhöhung von Autoimmunphänomenen. Tatsächlich stimmt dies mit dem Wirkmechanismus überein: Adjuvantien wirken immer nur lokal, maximal bis zum drainierenden Lymphknoten.

Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass in der Genfer Studie deutlich weniger von lokalen Beschwerden bei Patienten mit Immunsuppression berichtet wurden. Dies passt zu unserem Verständnis, dass die Immunreaktion ein intaktes Immunsystem braucht.

H1N1-Pandemie: Aus IPS-Sicht: Keine harmlose Grippe

Anand Kumar ([Symp 487](#)) aus Manitoba hat seine Sicht als Leiter einer Intensivpflegestation (IPS) vorgestellt. Seine Position deckt sich exakt auch mit unseren Erfahrungen mit der pandemischen Grippe ([Bertisch et al, SMW, 2010](#)). Kumar hat in der ersten Pandemiewelle 60 Patienten in der IPS behandelt. Die Patienten, die er im Vortrag beschrieben hat, sind ganz klar anders als Patienten einer normalen, saisonalen Grippe. Die folgenden Charakteristika hat er aufgeführt:

- Rascher Krankheitseintritt, lange Hospitalisation, oft hämorrhagische Vier-Quadranten-Pneumonitis
- Hoher O₂-Bedarf (>60% FiO₂ während 2 Wochen!), hoher PEEP (14-16mm), häufige, residuelle Spätzustände
- Betroffen sind nicht die Patienten mit klassischer Komorbidität für einen IPS-Aufenthalt, sondern Schwangere und Patienten mit Hypertonie, Raucher und andere relativ milde Komorbiditäten



- Neuraminidase-Hemmer hatten eine klare Wirkung, allerdings mit einer klaren Beziehung zwischen Zeitpunkt der ersten Dosis und IPS-Pflichtige Pneumonie. Kumar hat die frühzeitige Therapie stark propagiert.

Kumar ist der Meinung, dass die zweite Welle in Manitoba nur deshalb so mild verlief, weil die Public-Health-Verantwortlichen eben sehr gute Arbeit geleistet haben. Die Impfung habe viele Erkrankungen verhindert und insbesondere die Umstellung auf einen raschen Einsatz von Neuraminidase-Hemmern war ein wichtiger Schritt, um das Ausmass der Schäden zu limitieren.

Das Team hat auch eine Studie zum Einsatz von Oseltamivir auf der Intensivstation gemacht. Die Resultate zeigen, dass die orale Bioverfügbarkeit sehr gut ist: der Talspiegel liegt 50-90x über der IC_{90} des Wildtyp-Virus. Die Absorption ist also selbst auf der Intensivstation kein Problem ([Ariano et al, CMAJ 2010](#)).

Harnwegsinfektionen

Es wurden verschieden Referate über Harnwegsinfektionen gehalten, aber eigentlich gab es zu diesem Thema keine grossen Neuigkeiten:

Urinary tract infections in older Adults, Prof. Lindsay E. Nicolle

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind auch bei älteren Personen ein häufiges Problem. Unter älteren Personen versteht man postmenopausale, gesunde Frauen und ältere Männer, wie auch ältere Personen, die bereits in einer Pflegeinstitution wohnen. Die Inzidenz einer symptomatischen Harnwegsinfektion ist in der älteren Population häufig und steigt überproportional bei Personen, die in einer Pflegeinstitution wohnen.

In diesem Referat wurden wenige Studien zitiert, die über Prädiktoren berichteten, an einer Harnwegsinfektion zu erkranken. Zu erwähnen sind hier Diabetes mellitus (insulin dependent), Nierensteine, Inkontinenz, Applikation von Östrogen-Creme (im letzten Monat) und vor allem die Anzahl bereits durchlebter Harnwegsinfektion in der Anamnese. Das Risiko nach Geschlechtsverkehr einen unkomplizierten Harnwegsinfekt zu entwickeln, spielt bei älteren Frauen eine untergeordnete Rolle. Interessanterweise ist das lifetime-Risiko genetisch bestimmt und die genetische Prädisposition ist der potenteste Risikofaktor.

Hier ist neu und interessant, dass Östrogenapplikationen (lokal oder systemisch) möglicherweise gar keinen Vorteil haben, sondern sogar das Risiko eines Harnwegsinfekt erhöhen. Hier bleibt die grosse Fragen offen, inwieweit die Östrogenapplikation das Risiko für Harnwegsinfekt sogar erhöht. Dies muss in weiteren Studien beantwortet werden.

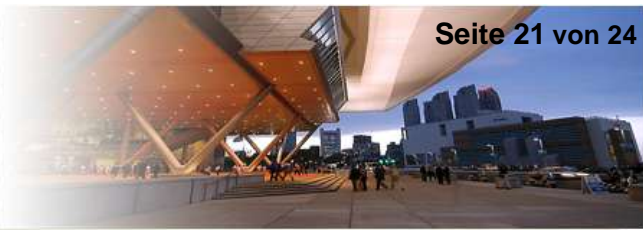
Das Risiko für eine komplizierte Harnwegsinfektion wird durch eine zugrundeliegende, urologische oder andere Komorbidität erhöht, die im Alter häufiger sind.

Harnwegsinfektionen werden bei älteren Menschen zurzeit gleich behandelt, wie bei Jüngeren: 3 Tage Fluorchinolon!

Das Risiko einer asymptomatische Bakteriurie bei älteren Frauen mit Inkontinenz, Immobilität und Östrogenzugabe erhöht. Beim Mann sind es Prostataerkrankung, cerebrale Erkrankung und Leben in einer Pflegeeinrichtung.

Eine asymptomatische Bakteriurie geht häufig mit Pyurie und erhöhtem Urin-Cytokin level einher, was aber keine klinische Bedeutung hat. Asymptomatische Bakteriurie ist häufig und harmlos; Ausnahme: Patienten vor urologischen Eingriffen.

Es ist schwierig die asymptomatische Bakteriurie von einer Harnwegsinfektion zu unterscheiden. Die Diagnose kann nur durch zusätzlich vorhandene, klinische Symptome, ausschliesslich im Harntrakt, gestellt werden (Dysurie). Dies schliesst nichtspezifische Symptome, z.B Delir, Sturz etc. nicht ein.



Wichtige Fakten, um Harnwegsinfektionen in der Population älterer Menschen zu erkennen, sind:

- biologische Faktoren
- Komorbiditäten,
- Identifikation von Biomarkern.

UTI's in spinal cord injury: Prevention and treatment guidelines, Prof. Karel Everaert

Asymptomatische Bakteriurie bei akuter Querschnittslähmung ist sehr häufig: 90% bei Akuten und 65% bei Chronischen.

Das Wichtigste zur Verhinderung der asymptomatischen Bakteriurie oder Harnwegsinfektion bei Querschnittssyndrom ist, dass der Druck in der Harnblase gesenkt wird. Durch einen erhöhten Druck entsteht einerseits ein Reflux in die Niere, andererseits eine Absiedelung der Bakterien in die Prostata. Durch Blasenkatheterisierung und/oder anticholinerge Medikamente kann dies erreicht werden. Eine Katheterisierung birgt natürlich andere infektiologische Risiken. Bei Katheter-Dauer über 7 Tage steigt das Risiko von 50 bis auf 90%, eine asymptomatische Bakteriurie zu entwickeln. Bei den intermittierenden Kathetern liegt dieses Risiko bei 3 bis 5%. In Bezug auf die Infektionsrate ist das Selbstkatheterisieren dem Dauerkatheter überlegen.

Bezüglich Prävention haben weder das Alkalinisieren, noch Ansäuern des Urins oder Cranberry Saft eine Wirkung.

Treatment and Duration of febrile UTI, (Prof Cees van Nieuwkoop)

Zur Klassifikation: Harnwegsinfektionen werden unterteilt in

- akute versus chronische,
- komplizierte versus unkomplizierte und
- obere versus untere Harnwegsinfektionen.

Unkompliziert bedeutet hier: nicht-schwangere Frauen; keine zugrunde liegende funktionelle oder anatomische Abnormität, kein Transplantation. Unklar bleibt im Beitrag: gehören hier auch ältere Frauen, postmenopausale Frauen, Diabetikerinnen dazu?

Zur Behandlung: sowohl unkomplizierte untere als auch oberer Harnwegsinfektionen werden kurz, oral und ambulant behandelt. Komplizierte Harnwegsinfektionen präsentieren sich meist durch Fieber, wobei das Behandlungsschema durch das Fieber festgelegt wird. Wie lange allerdings wirklich behandelt werden sollte und in welchen Populationen (ältere Menschen, Männer und Patienten mit Komorbiditäten) wird eine weitere Studie der Niederländer noch zeigen.

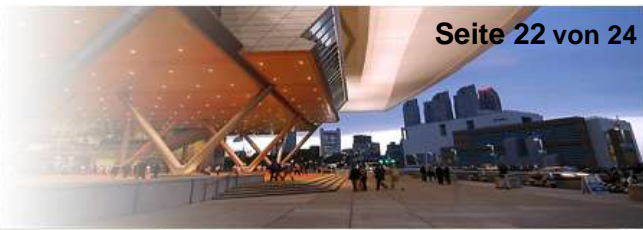
Asymptomatic Bacteriuria and symptomatic UTI's in Pregnancy

Eine asymptomatische Bakteriurie ist bei 2 bis 10% aller Schwangeren vorhanden und die Inzidenz eine Pyelonephritis zu entwickeln liegt bei 0.5 bis 2%.

Risikofaktoren für eine Bakteriurie in der Schwangerschaft ist, wenn die Frau bereits vorher Harnwegsinfektionen hatte und/oder ein niedriger sozioökonomischer Status vorliegt. E.coli ist mit 70 bis 80% der häufigste, isolierte Keim, sowohl bei asymptomatischer als auch symptomatischer Infektion.

Goldstandard der Diagnostik ist ein Mittelstrahlurin, der $> 10^5$ cfU eines einzigen Keims nachweist.

Die Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft reduziert die Inzidenz der Pyelonephritis und deren Komplikationen wie Sepsis, pulmonaler Insuffizienz (ARDS) etc. Es konnte allerdings nicht eindeutig bewiesen werden, dass die asymptomatischen Bakteriurie einen Einfluss auf Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit hat, da die originäre Metaanalyse auch Studien mit methodologischen Mängeln eingeschlossen hatte.



Clinical Mycology and Epidemiology

Impact of Candida Colonisation on invasive Candidiasis (IC) in Australia ICU

Multifokale, ausgeprägte Candidabesiedelung ist signifikant mit einer invasiven Candida Infektion assoziiert.

Die Autoren empfehlen zwei samplings an drei verschiedenen Orten (Rachen, Perineum und Urin) zum Zeitpunkt 72h und 144h. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die tiefe PPV und Spezifität sollten unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts besser werden; der hohe NPV hilft antifungale Medikamente zu sparen.

	Throat	Perineum	Urine	CI ≥0.5	CCI ≥0.4
IC patients (%)	20 (91)	19 (86)	14 (64)	19 (86)	9 (41)
Non-IC patients (%)	953 (67)	741 (52)	227 (16)	666 (47)	161 (11)
OR (95% CI)	4.87 (1.1-20.9)	5.78 (1.7-19.6)	9.17 (3.8-22.1)	7.14 (2.1-24.2)	5.4 (2.28-12.8)
χ ² (p-value)	4.51 (.034)	8.77 (.003)	31.9 (<.001)	11.93 (<.001)	15.43 (<.001)
Sensitivity %	91	86	64	86	41
Specificity %	33	48	84	53	89
PPV %	2	3	6	3	5
NPV %	100	100	99	100	99

Impact of therapy on Mortality across Patients with invasive Candidiasis from randomized clinical trials: A patient level Analysis

Einfluss auf das Outcome einer invasiven Candidämie sind;

- der Keim-> C. tropicalis ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome,
- Patient-> APACHE Score > II,
- medikamentöse Behandlung (Wahl der antifungalen Medikation) und
- Katheter Handhabung.

Die beiden zentralen Schlussfolgerungen der Studie sind: 1.) die Katheterentfernung verbessert das Überleben und klinisches Outcome und 2.) Echinocandine Medikation ist assoziiert mit Überleben und klinischem Erfolg.

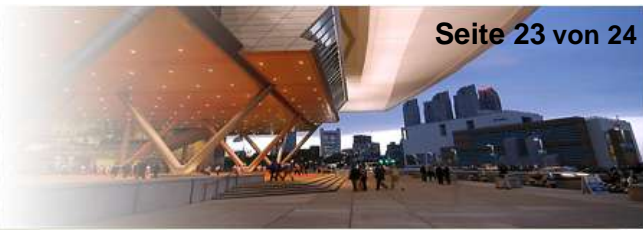
Prosthetic joint infections

High frequency of periprosthetic joint infections following Staph. aureus bacteriemia

Das Risiko eine Protheseninfektion zu entwickeln, ist aufgrund einer transienten Bakteriämie wegen einer anderen Infektion (z.B. Pneumonie, UTI) ist < 1%. Aber das Risiko für eine Protheseninfektion bei dokumentierter Staph. aureus Bakteriämie ist viel höher. Um dieses Risiko zu evaluieren, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Staph. aureus Bakteriämie ist definiert als > 1 positive Blutkultur und Sepsis. Die Diagnose für einer Protheseninfektion ist: a) > 1 positive Synovialflüssigkeit, Gewebekultur und b) > 1 der Kriterien: Eiter, Fistel, histopathologisch akute Entzündung. Die Protheseninfektion wurde als hämatogen beurteilt, wenn diese > 2 Jahre nach Implantation diagnostiziert wurde.

In dieser Studie war die Rate einer Protheseninfektion nach Staph. aureus Bakteriämie 40%! Dies entspricht in etwa der Rate von zwei anderen, vorgängig publizierten Studien.

Diese Daten machen deutlich, dass Patienten mit einer inliegenden Prothese und einer Staph. aureus Bakteriämie sorgfältig nachkontrolliert werden sollten, um die Diagnose einer Protheseninfektion rasch stellen zu können, adäquat zu behandeln und so einen Wechsel der Prothese verhindern zu können.



Clinical comparison between exogenous and hematogenous Staphylococcal periprosthetic joint infection

Protheseninfektion durch Staph. aureus kann exogen, meist perioperativ, oder hämatogen zu jedem Zeitpunkt nach Protheseneinbau auftreten. Was sind die klinischen Charakteristika und welches die Risikofaktoren einer Staph. aureus Infektion und wie beeinflusst diese das Outcome?

Demographie und Komorbiditäten waren bei beiden Gruppen gleich:

- Die exogene Genese war häufiger bei Knieinfektionen, die hämatogene Genese häufiger bei der Hüftprotheseninfektion.
- Die exogene Protheseninfektion präsentierte sich häufiger mit lokalen Zeichen der Infektion, die hämatogene Protheseninfektion häufiger mit systemischen Zeichen der Infektion.

Die 30 Tage Mortalitätsrate war häufiger in der hämatogenen Gruppe, da sie mit Sepsis und Bakteriämie assoziiert war.

Gemischte Beiträge

Antibiotika-Infusionen – richtig verabreicht

Eigentlich wüssten wir es schon länger: alle Beta-Laktam-Antibiotika brauchen für eine gute Wirksamkeit nicht hohe Spitzenspiegel sondern eine möglichst lange Zeit, in der die Konzentration höher als die MIC des Erregers ist. Daher wäre für Penizilline eine Dauerinfusion oft die ideale Applikationsart.

Zwei Arbeiten haben den neuen Trend zur verlängerten Infusion von Piperazillin/Tazobactam untersucht. Leider waren beides keine kontrollierten Studien. Schiller et al. ([L1-514](#)) haben in einer Intensivstation von einem bestimmten Stichdatum an alle Behandlungen mit Pip/Taz in einer 4-stündigen (statt 30') Infusion appliziert. Die Resultate wurden mit der früheren Behandlung verglichen. Die Autoren fanden, dass bei Patienten mit einem APACHE-Score über 17 die Aufenthaltsdauer auf der IPS in den Patienten mit 4-h Infusion verkürzt war.

Ebenfalls nicht echt kontrolliert war die Studie von Cooper et al, ([L1-515](#)). Auch hier haben die Autoren zwei Zeitperioden verglichen. Die Standardtherapie (n=66) war in Bezug auf die Wirksamkeit vergleichbar mit der verlängerten Infusionstherapie (n=28). Allerdings war die Mortalität geringer in der 4-h Gruppe, doch der Unterschied war nicht signifikant. Signifikant war jedoch der Unterschied in den Kosten: Die verlängerte Dosierung braucht geringere Antibiotikamengen, sodass pro Patient 200.- USD eingespart wurden.

Literatur Review 2010

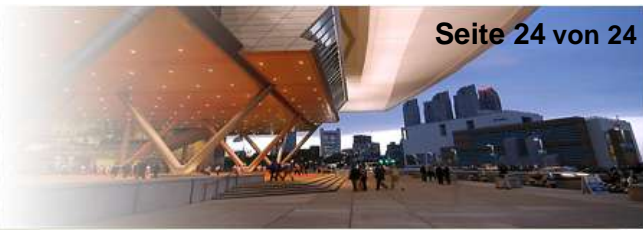
Präsentation von verschiedenen, interessanten Publikationen des letzten Jahres.

Characterization of the oral fungal microbiome in healthy individuals (Plos Pathog Jan 2010)

Die bakterielle Mundflora ist bekannt, doch wie sieht es mit der fungalen Flora aus? 20 gesunde Personen wurden auf enorale Pilze untersucht. 74 kultivierbare und 11 nicht kultivierbare Pilze wurden gefunden. Candida spp wurde von 75% isoliert, gefolgt von Cladosporium, Aureobasidium, Saccharomycetales, Aspergillus, Fusarium und Cryptococcen.

Männliche Kaukasier und männliche Asiaten stellten unterschiedliche Kulturen. Im Gegensatz dazu stellten asiatische und kaukasische Frauen die gleichen Kulturen.

Nice to know, aber im Moment keine Konsequenz für den klinischen Alltag. Auf dieser Grundlage können weitere, vergleichende Untersuchungen zwischen Kranken und Gesunden Menschen durchgeführt werden.



Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile Toxins (NEJM 01/2010;362)

Neue Therapiestrategien werden dringend benötigt, um steigende Inzidenz und Schwere und hohes Risiko für Wiederauftreten von Clostridien-Difficile-Infektionen zu vermeiden.

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit zwei humanen monoklonalen Antikörpern gegen Clostridien (Toxin A und B) vorgestellt. Die Antikörper wurden bei Patienten mit symptomatischer *Cl. difficile* Infektion verabreicht, die zeitgleich entweder mit Vancomycin oder Metronidazol behandelt wurden. Das Wiederauftreten einer symptomatischen Clostridien Colitis bei der monoklonalen AK Gruppe war signifikant tiefer als bei der Placebo Gruppe. Kein Unterschied fand sich bei der initialen Hospitalisationsdauer. Möglicherweise eine zusätzliche Therapieoption für die Zukunft?

How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter related bloodstream infection (CID 06/2010;50)

Hier wurde eine retrospektiv Studie vorgestellt (01.01.2003 bis 31.05.2009), die Patienten mit dokumentierter und mikrobiell bestätigter "catheter related bloodstream infection" (CRBSI) betrachtet. Die Anzahl der verpassten Diagnosen wurden auf Basis von 171 bestätigten CRBSI von 154 Patienten berechnet.

Die Autoren kommen zu einem verblüffenden Ergebnis: wenn aus einem zweilumigen Katheter nur in einem Lumen BK abgenommen werden, verpassen wir CRBSI in 27.2%, respektive bei dreilumigen Katheter sind es 15.8% CRBSI.

Die Schlussfolgerung ist, dass bei Verdacht auf eine CRBSI aus jedem Lumen eines mehrlumigen Katheters Blutkulturen abgenommen werden sollten.

Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection surveillance Network (TRANSNET) Database (CID 04/2010; 50)

Die meisten Daten über Inzidenz und Epidemiologie von invasiven Pilzinfektionen stammen aus retrospektiven single center Studien.

Hier wird eine prospektive Studie von 23 amerikanischen Transplantationszentren präsentiert. Eingeschlossen wurden Stammzelltransplantierte (HSCT) mit bestätigter oder möglicher invasiver Pilzinfektion (IFI) zwischen März 2001 und März 2006.

Es wurden 983 invasive Pilzinfektionen bei 875 HSCT dokumentiert. Das mediane Alter ist 49 Jahre, 60% sind Männer. Am häufigsten wurden invasive Aspergillose (43%), invasive Candidiasis (28%) und Zygomycose (8%) dokumentiert. 59% der invasiven Pilzinfektionen traten innerhalb der ersten 60 Tage auf. Medianes Auftreten invasiver Pilzinfektion nach HSCT ist für Candidiasis 61 Tage, respektive für Aspergillose 99 Tage.

Durch das Erkennen epidemiologischer Trends und das Einschätzen der Gefahr von invasiven Pilzinfektionen ist es möglich, Management Strategien und Studiendesigns zu verbessern.