18th ECCMID, Barcelona, Spain

Zusammenfassung von Andrea Witteck und Katia Boggian

Die Stimmung am diesjährigen ECCMID war ausserordentlich gut. Die Organisatoren haben ein wunderbares Programm zusammengestellt und auch das Convention Center war optimal. Gemäss Organisatoren war dies das grösste ECCMID seit Beginn dieser europäischen Konferenz, und es wurden dieses Jahr auch am meisten Abstracts eingereicht. Diese Abstracts wurden jeweils von 3 Reviewer durchgesehen, und gemäss einem Scoring System gewertet. 36% der Abstracts mussten abgelehnt werden, dies zeigt, dass die Organisatoren wirklich drauf aus sind, die ECCMID auf einem hohen Qualitätsniveau stattfinden zu lassen.

Die ESCMID feiert in diesem Jahr ihr 25 jähriges Bestehen, und hat deshalb im Anschluss an die ECCMID noch einen „First European Day of Fighting Infection“ angehängt. Das Programm tönte zwar sehr verlockend, doch konnten wir leider nicht mehr daran teilnehmen.

Unsere Zusammenfassung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, und es sind unsere persönlich gefärbten Auszüge aus den verschiedenen Sessionen, die wir hier zusammentragen.

Viel Spass beim Lesen.

Bakterielle Virulenzfaktoren: Panton-Valentin Leukocidin **4**

Emerging Issues of *C.difficile* associated disease **4**

Neue Aspekte von *E.faecalis* und *E.faecium* **7**

Historical keynote lecture **9**

Diversity and virulence in microbial pathogens: an evolutionary perspective **9**

Antifungal pharmakokinetics and pharmacodynamics: the optimisation of antifungal therapy for immunocompromised patients **10**

Are emerging infections driven by climate change? **11**

Endocarditis beyond guidelines: Decisions for your patient **12**

Management of patients with B and C viral hepatitis **15**

Virological tools for the optimal management of patients with chronic hepatitis (HCV, HBV) (Charles Boucher, Amsterdam, NL) 15

How to treat HCV mono-infected *patients? (Tarik Asselah, Paris, FR)* 15

How *to treat HBV mono-infected patients? (Dominique Salmon, Paris, FR)* 16

Management of HIV co-infected patients (Andy Hoepelman, Amsterdam, NL) 19

Hepatitis **21**

The first 48 hours of viral response during therapy differentiate between rapid viral response and null response in hepatitis C genotype 1 patients (J.E. Arends et al., Utrecht, NL) 21

Issues in the way of treating chronic viral hepatitis **22**

Acute hepatitis C in Europe: epidemiology and management (William Irving, Nottingham, UK) 22

Sepsis 2008 (www.sepsisforum.org) **22**

International Sepsis Forum Award 2008: *TREM-1 improves the inflammatory response and outcome to Streptococcus pneumoniae infection by reducing levels of negative regulators in the lung (Heimo Lagler, Vienna, AT)* 22

Non-culture methods for the diagnosis of sepsis (Konrad Reinhart, Jena, DE) 23

Tropical Sepsis (Tom van der Poll, Amsterdam, NL) 24

Innate immunomodulating therapies (Thierry Calandra, Lausanne, CH) 27

Novel vaccine antigens and host response **28**

Therapeutic immunisation with Streptococcus sobrinus enolase protects against dental caries in rats (M. Dinis, Porto, Coimbra, PT) 28

Broad-coverage infant vaccine offering protection against invasive meningococcal group B disease (P. Oster, Siena, IT) 28

Clostridium difficile –Changing epidemiology and treatment options **29**

Mini state-of-the-art lecture: Recurrent Clostridium difficile-associated disease: an emerging problem requiring novel treatment strategies (Josbert Keller, Amsterdam, NL) 29

Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea (E. Bouza et al.) 30

Strong effects of antibiotic stewardship and infection control measures on Clostridium difficile-associated diarrhoea incidence rates in northwestern Germany (H.-P. Weil et al., Hannover, DE) 30

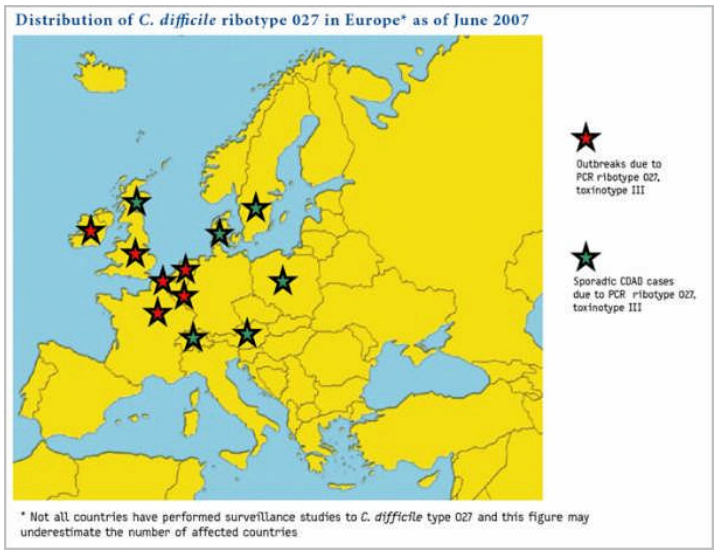
Bakterielle Virulenzfaktoren: Panton-Valentin Leukocidin

Hier war es eigentlich eine Form der Pro und Con Diskussionen, welche in letzter Zeit sehr in Mode gekommen sind, und welche auch immer sehr interessant gestaltet sind. Die Frage ist: Wird das Panton-Valentin Leukocidin (PVL) von den Klinikern überbewertet, oder ist es wirklich ein zu wenig beachteter Virulenzfaktor. Die zwei Kontrahenten waren Frank De Leo (Hamilton , USA) und Gerard Lina (Bron, Fr).
De Leo zeigte sehr schön, wie die Staphylococcen intrazellulär in die Neutrophilen eindringen, und wie sie die Neutrophilen zerstören und wieder released werden. Nun findet man das PVL häufig in den community acquired MRSA (CA-MRSA). Ist das PVL wirklich die Ursache der Virulenz? In den USA gibt es zwei epidemische Stämme von CA-MRSA den USA 300 und den USA 400 Stamm. Mit diesen Stämmen und mit einem Mausmodell führt er uns durch seine Überlegungen: Er zeigt an Mausmodellen, dass das alpha Toxin des *Staph.aureus* (SAU) der Virulenzfaktor ist und nicht das PVL. Im Mausmodell induzieren jene Stämme von SAU, welche alpha-Toxin exprimieren und kein PVL haben eine Pneumonie, wohingegen SAU Stämme, welche PVL exprimieren aber kein alpha-Toxin keine Pneumonie induzieren. Das Gleiche zeigt er am Peritonitis-Model der Maus. Alpha—Toxin produzierende Stämme führen zur Peritonitis, wohingegen PVL Stämme keine Peritonitis erzeugen können. Die Schlussfolgerung von De Leo ist also, dass das PVL kein major Virulenzfaktor ist, sondern dass es durch eine klonale Vermehrung beim CA-MRSA einfach dazu kam, dass diese Stämme eben PVL positiv sind. Er führt dann auch noch die Studie von Yamasaki et al im CID 2005 auf, welche die Rolle von PVL in der Furunkulose untersucht hat. Yamasaki fand bei Furunkulose Patienten nur bei einem Teil PVL positive SAU, aber eben auch PVL negative SAU. Eine gewisse Aufgabe als Virulenzfaktor schreibt De Leo dem PVL aber schon zu, nur sagt er, dass es überbewertet wird als Virulenzfaktor. Seine Ausführungen waren diesbezüglich eigentlich klar und logisch.

Gerard Lina hat es nun als zweiter Sprecher schwieriger. Zunächst zeigt er, dass das Mausmodell eben ein schlechtes Modell zur Erforschung der Virulenz des PVL ist. Er zeigt, dass wenn man Hasen PVL unter die Haut spritzt, es zur Nekrosen der Haut kommt, wohingegen bei Mäusen nichts passiert. Vermutlich sind wir Menschen den Hasen ähnlicher als den Mäusen……?
Lina geht dann auch auf die Pneumonien ein, und zeigt, dass Pneumonien mit *Staph.aureus*, welcher PVL Träger ist schwerer verlaufen, dass es bei PVL positiven *Staph.aureus* Pneumonien häufiger zu Empyembildung kommt, dass es häufiger zu Haemoptoe kommt und zur Nekrose. Nur geht Lina gar nicht auf das Alpha Toxin ein, so dass die Frage im Raum steht: Waren denn das alles alpha Toxin produzierenden *Staph. Aureus* ,welche einfach auch noch PVL positiv waren? Koinzidenz oder Korrelation?

Emerging Issues of *C.difficile* associated disease

Als erster Redner war eigentlich John Bartlett für diese Session geplant, dieser musste aber unerwartet früher wieder in die USA zurückkehren. Deshalb sprang der Chair Ed Kuijper ein und berichtete v.a. über die epidemiologische Situation des *C.difficile* in Europa. Zunächst zeigt er eine Karte der USA, wo 38 Staaten mittlerweilen ein Problem mit dem *C.difficile* Ribotype O27 haben. In Holland haben 34 von 100 Spitälern einen Outbreak von Ribotype O27 erlebt. Kuijper weist daraufhin, wie wichtig Überwachungssysteme sind, und berichtet, dass eine breit angelegte europäische Überwachung ab Herbst 2008 geplant ist. Die European Study Group for *C.difficile* (ESGCD) gibt es schon länger. Im 2007 haben sie die gesammelten Daten publiziert, wobei nicht alle 11 Länder wirklich Überwachungen für *C.difficile* eingerichtet haben, so dass die Zahlen vielleicht auch zu klein ausgefallen sind.



Auf dem linksseitigen Bild sieht man in rot diejenigen Länder welche einen Outbreak an O27 gemeldet haben, und in grün, diejenigen, welche sporadische Fälle mit dem O27 Ribotype gemeldet haben.

Kuijper zählt als Ursachen der Zunahme von CDAD den vermehrten Antibiotika-Gebrauch, die erhöhte Attack rate durch den O27 Stamm, und das Desinfizieren der Hände mit Alkohol auf. Es konnte gezeigt werden, dass das Händewaschen mit Seife die Sporen der *C.difficile* besser eliminiert als die Händedesinfektion mit Alcohol.(47th ICAAC M.Oughton)
Goorhuis et al hat im CID vom September 2007 (45;6;695) die Epidemiologie des O27 Ribotypes in Holland publiziert. Die Resultate zeigen, dass die Verläufe der CDAD mit O27 Ribotype schwerer waren, und dass ein höherer Prozentsatz der Betroffenen vorher Fluorochinolonen ausgesetzt war. Offensichtlich ist der O27 in Holland Clindamycin sensibel, so dass Clindamycin kein Risikofaktor für eine CDAD zu sein schien.
Bisher hat man die Resistenzprüfung als Früherkennungsmerkmal des neuen O27 Ribotype herangezogen, da die meisten O27 Stämme bisher auf Makrolide und Chinolone resistent waren, und Clindamycin sowie Metronidazol sensibel.
Kuijper zeigt, dass die Resistenztestung nicht mehr als einfaches Screening für O27 Ribotype herangezogen werden kann, da es in verschiedenen Ländern O27 mit anderen Resistenzmustern gibt. Zum Beispiel in Deutschland und Dänemark Makrolid sensibel, in der Schweiz, Irland und Frankreich Clindamycin resistente und in Schweden Cipro sensibel (wobei dies alle Stämme älter als 2003 sind)
Im Mai 2008 wird im Clinical Microbiology und Infections ein Artikel von Lukas Fenner (Basel) erscheinen, wo er den ersten Cluster-Ausbruch mit Clindamycin resistenten *C.difficile* O27 beschreibt.
Kuijper geht dann noch auf die Reservoire von *C.difficile* ein, und zeigt uns, wie in Holland der Ribotype O27 bei den klinischen Fällen abnimmt, dafür aber der Ribotype O78 bei den Community onset Fällen zunimmt. Und wenn man in der Tierwelt schaut, dann sind Schweine und Kälber häufig Träger von *C.difficile* Ribotype O78.
Kuijper weist noch auf zwei interessante Poster vom Montag hin:
Im ersten Poster geht es um die Therapie mit Stuhleinläufen bei Rezidiven CDAD (P1783) im zweiten Poster (wo ich leider die Nummer nicht mehr finde) um die Therapie mit Proteinreicher Milch, angereichert mit IgA gegen *C.difficile* Toxin. (Das Produkt werde unter dem Namen Muco Milk vertrieben werden, wobei klinische Studien noch folgen werden, es scheint auf jeden Fall was zu bewirken. Die erste Publikation finden Sie unter folgendem Journal of Medical Microbiology 2005)

Der nächste Sprecher ist Jon Brazier von der Universität Cardiff in England und er geht der Frage nach: Was tun die Antibiotika dem *C.difficile* an?
Wenn das *C.difficile* darauf resistent ist, vermutlich nichts. Wenn das *C.difficile* empfindlich ist, dann sollte *C.difficile* eigentlich sterben. Und wenn die MHK subinhibitorisch ist, dann stressen wir mit Antibiotika das *C.difficile* und deshalb formiert es Sporen und beginnt Toxine zu produzieren. Wie wichtig ist denn das antibiotische Resistenzmuster? Auf diese Frage hat er keine Antwort, aber gemäss Brazier scheint die MHK für Metronidazol über die Jahre zu steigen. Dies muss in Zukunft sicher beobachtet werden. Brazier formuliert auch eine Hypothese, welche er aber wirklich nur als Hypothese verstanden haben will: Er postuliert, dass vermutlich unter Behandlung mit Metronidazol die MHK ebenfalls runtergehen könnte, und dass

deshalb die Relaps unter Metronidazol häufig sind. Wie gesagt, dies ist nur eine Hypothese, und bisher nicht mit Daten belegt.

Emilio Bouza aus Madrid berichtet über neue und alte Behandlungsmethoden. Das A&O der Behandlung ist sicher das sistieren einer laufenden antibiotischen Therapie, soweit möglich. Dann sind sicher supportive Massnahmen wichtig, hingegen sollten antiperistaltische Massnahmen vermieden werden. Zudem sollte eine „enterale Isolation „ erfolgen.
Neben den allgemeinen Massnahmen geht Bouza dann auf die spezifischen Massnahmen ein, wie z.B. die antibiotische Therapie. Hier die ewige Frage nach Metronidazol oder Vancocin! Lesen Sie dazu auch unseren Bericht in www.infekt.ch.
Bouza ist der Meinung man soll bei schweren CDAD Vancocin geben, was mittlerweilen doch ein allgemeingültiger Konsens ist. Was noch nicht ganz klar ist, ist die Einschätzung des Schweregrades. Hier nimmt er die Publikation von Zar im CID 2007 zu Hilfe.

Schweregrad bei CDAD

- Alter über 60	1
- T°> 38.3	1
- Albumin <2.5mg/dl	1
- Leukozyten >15‘000	1
- Pseudomembranöse Colitis	2
- ICU Admission	2

Falls es über oder gleich 2 Punkte gibt, dann ist die Gegebenheit einer schweren CDAD gegeben.
Was soll man bei rezidivierenden CDAD machen? Diese Frage ist schwierig zu beantworten, da es nicht wirklich eine herausragende Therapie gibt. Bouza empfiehlt Vancocin zu geben , eventuell je nach Klinik sogar als Einlauf (Z.B. 500 mg Vanco in 500 mg NaCl alle 6h als Einlauf und falls möglich 30-60 min drin lassen!)
Dann geht er kurz auf die neuen, antibiotische Medikamente ein , welche aber alle noch nicht spruchreif sind. Die Probiotika streift er nur am Rande, erwähnt die Studie im BMJ mit Actimel zwar, aber sagt ,dass es ein zu kleine Zahl sei, und dass der Effekt der Probiotika doch noch immer nicht absolut klar bewiesen ist. Er weist auf mögliche Komplikationen durch Probiotika hin, v.a. bei Immunsupprimierten oder bei Personen, welche einen zentralen Venenkatheter haben, wo es zu einer Bakteriämie kommen kann.
Andere nicht antibiotische Medikamente wie das Tolevamer, haben schlechter abgeschnitten als Vancocin oder Metronidazol, vielleicht müssen sie in Kombination mit Antibiotika gegeben werden. Hier fehlen Studien hierzu.
Immunotherapien gegen CDAD, da geht er zunächst auf IVIG ein. Seine Leute haben im CID 2007 zeigen können, dass Herztransplantierte Patienten mit Hypogammaglobulinämie mehr CDAD entwickelt haben. Alle CDAD mit IVIG zu behandeln ist unmöglich, für jegliches Gesundheitssystem.
Auch Bouza geht auf das neue Proteinkonzentrat (Muco Milk) ein, und weist auf eine voraussichtliche Publikation im GUT in diesem Jahr hin.
Andere Immunotherapien wie z.b. Antikörper gegen Toxin A oder gegen Toxin B, sind bisher nicht vielversprechend.
Natürlich weist er auch auf die fekale Therapie hin, und streift die Chirurgie als letzte Massnahme.

Dale Gerding hat v.a die Übertragungskontrolle zum Thema. Gerding sagt das grösste Problem sind die Sporen. Und vermutlich sehen wir mit den klinischen Fällen nur die Spitze des Eisberges, denn Gerding schätzt, dass für jeden klinischen CDAD Fall 5 asymptomatische Träger erwartet werden müssen. Im CID vom Januar 2008 zeigte Bobulsky, dass C.difficile über die Hände übertragen wird. Sie können dies auch unter www.infekt.ch nachlesen. (Rechte Abbildung zeigt die Hand eines HCW , welche mit C.difficile übersät ist.

Folglich sind Kontrollmassnahmen wie Kontaktbarrieren wichtig. Bewiesene Massnahmen zur verhinderung der Übertragung sind: Handschuhe, Zimmer Desinfektion und Desinfektion von rectalen Thermometern. Hingegen sind Überschürzen und das Patienten Kohorting nicht bewiesene Massnahmen.
Natürlich geht auch Gerding darauf ein, dass um das Risiko von CDAD zu verringern, weniger Antibiotika gegeben werden sollen! Vor allem wenn der Patinet C.difficile exponiert war oder gar kolonisiert ist, dann sollen Antibiotika tunlichst vermieden werden. Hier sind Antibiotikarestriktionsprogramme sehr wichtig!
Die Händedesinfektion mit Alkohol ist schlechter in der Eliminierung von Sporen. Nach der Händedesinfektion finden sich offensichtlich immer noch 30% der Sporen auf der Haut. Das Waschen der Hände mit warmem Wasser und Seife schneidet hier viel besesr ab.
Auch Gerding kritisiert die Actimel Studie, da von 1635 gescreenten Patienten letztendlich nur 135 eingeschlossen wurden, aber dies darf uns meiner Ansicht nach den Effekt der Studie nicht ganz aus den Augen verlieren lassen. Natürlich ist es nur eine kleine Anzahl, aber dennoch scheint es tendenziell was zu bewirken. Offensichtlich war bei der Studie der informed consent bei den überwiegend älteren Patienten schwierig zu bekommen. (BMJ 2007) Oder lesen Sie auch hier unter www.infekt.ch unseren Kommentar.

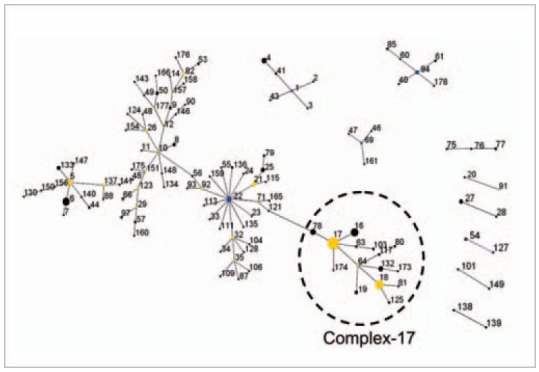
Eine für mich ausserordentlich gute und wichtige Frage kam am Schluss der Session von einer Teilnehmerin aus Norwegen. Sie gab an, dass in ihrem Spital bei Patienten mit C.difficile jeweils Überschuhe angezogen werden, da man sonst mit den Schuhen die Sporen von einem Zimmer ins nächste bringt. Diese Hypothese wurde noch von niemandem untersucht, und sollte vielleicht wirklich mal angeschaut werden.

Neue Aspekte von *E.faecalis* und *E.faecium*

Barbara Murray aus Houston, USA zeigt, dass in verschiedenen Statistiken die Enterokokken an 3. Stelle der Blood Stream Inection erscheinen. Fowler hat im JAMA 2005 gezeigt, dass in ca. 5-15% der Endokarditiden mit einem Enterokokken zu rechnen ist. Und Mc Donald hat bemerkt , dass es v.a. ältere Männer betrifft, und in einem grösseren Prozentsatz die aortale Klappe.
Bereits 1959 wurde im BMJ ein Artikel publiziert mit dem Titel : Deaf or dead!
Aus klinischen Studien und Beobachtungen und v.a. aus tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Aminoglykoside bei Enterokokken synergistisch zu den Betalactamen wirken. Wie lange soll man aber mit Aminoglykosiden kombinieren? Die Guidelines sagen man soll 4 Wochen kombinieren falls die Symptome weniger als 3 Monate gedauert haben, und falls die Symptome über 3 Monate gedauert haben, dann soll man 6 Wochen kombinieren. Eventuell genügen bei sehr frühem Beginn (da heute eventuell früher diagnostiziert wird) auch nur 14 Tage Kombination mit Aminoglykosiden, hier fehlen noch genügende Daten. Auch Murray bleibt bei den Guidelines.
Murray erwähnt, dass die Taubheit hervorgerufen durch Aminoglykoside durch eine mitochondriale Mutation hervorgerufen wird. Und diese Mutation ist vererbbar. Also wenn in der Familienanamnese bei jemandem eine Taubheit auf Grund von Aminoglykosiden vorhanden ist, dann soll bei diesem Patient kein Aminoglykosid eingesetzt werden.
Aber was wenn die Enterokokken eine Aminoglykosidresistenz aufweisen?
Murray erwähnt, dass in den IDSA Guidelines in einem solchen Fall Linezolid empfohlen wird. Aber sie zeigt eine Publikation von Schwartz und Guglielmo 2008, welche einen Case report publiziert haben, wo der Patient alle neueren Antibiotika, mit Aktivität im grampos. Bereich, bekommen hat und trotzdem kein einziges von diesen neuen Antibiotika die Blutkulturen sterilisiert hat. Der Patient ist gestorben.
Dann geht Murray auf die Virulenzfaktoren der Enterokokken ein. Nur 50% der Enterokokken weisen eine Gelatinase auf, so dass dieser Virulenzfaktor vermutlich nicht prominent ist.

Hingegen weisen 100% der Stämme ein Protein auf , welches für die Adhesion am Kollagen verantwortlich ist (ACE= Adhesion Collagen E.faecalis). Untersuchungen von anderen grampos. Bakterien weisen daraufhin, dass sogenannte MSCRAMM (=microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules) gute Targets für neue Immuntherapien gegen die Bakterien sein könnten. In Tierexperimenten konnte mit einem Anti-ACE Antikörper bereits gezeigt werden, dass die Endokarditis verhindert werden kann. Es gibt noch viele MSCRAMM, die untersucht werden so z.b. EBP= Enterococci Binding Pili, oder ACM= Adhesion Collagen E.Faecium und viele mehr.
Murray und Nallapareddy haben viel darüber publiziert, über diese Virulenzfaktoren, und man findet im Pub Med etliche Literatur dazu. (z.B. J Clin Invest 2006)
Interessant sind diese Untersuchungen v.a. falls Immunotherapien gegen eben diese Virulenzfaktoren im Kampf gegen die Infektion wirksam sind. Wir werden sehen, es ist ein Feld wo viel geforscht wird!

Rob Willems geht dann v.a. wieder auf epidemiologische Fragen ein. Er zeigt , dass gemäss molekularem Typing ein Klon sich v.a. durchsetzt und zwar der Clone Complex 17 (CC17).



In der nebenstehenden Abbildung sieht man, dass der CC17 einer der grössten Klone darstellt.
Warum setzt sich dieser CC17 Klon durch?
Dieser Klon scheint durch adaptive Mechanismen fitter als die andern Klone. Die meisten Keime in den Spitälern gehören zu diesem Klon CC17.
Mit einer Multilocus Sequenztypisierung dem sogenannte eBURST hat man aber herausgefunden, dass dieser CC17 Klon genetisch sehr variabel ist und der Klon nochmals in sich aufgesplittert werden müsste.

Johannes Hübner von Freiburg D spricht im Anschluss über die möglichen Immunotherapien. Er zeigt, dass im Zeitalter der Vermehrung resistenter Klone und bei der erhöhten Mortalität neue Strategien notwendig sind. Eine Möglichkeit sind Immuntherapien, welche allenfalls synergistisch zu der antibiotischen Therapie zusätzlich gegeben werden können, oder aber allenfalls sogar präventiv? Nur wird es schwierig sein zu determinieren wer prophylaktisch geimpft werden soll. Hier braucht es eine Entwicklung eines Risiko Stratifizierungs Scores.
Wie werden denn die Vaccine aussehen, wird es einen aktiven Impfstoff geben? Der aktive Impfstoff wäre billig, sicher und hätte einen langdauernden Schutz. Der aktive Impfstoff hätte aber als Nachteil, dass es eine gewisse Zeit braucht bis Antikörper gebildet werden, und dass Risikopatienten nämlich Immunsupprimierte allenfalls gar nicht genügend Antikörper produzieren können. Folglich wird es sich bei der Immunotherapie nicht um einen aktiven Impfstoff handeln. Der passive Impfstoff könnte mit humanem Hyperimmunserum oder mit monoklonalen Antikörpern produziert werden, die antikörper wären sofort im Körper verfügbar. Als Nachteil muss hier der wohl sehr teure Preis und die kurze Effektivität aufgezählt werden. Mögliche Ziele für solche Impfstoffe sind eben die MSCRAMM die wir schon von Barbara Murray kennengelernt haben.
Verschiedene Antikörper wurden auch schon getestet. Mc Cormick hat im Infect Immun 2001 einen Aggregations-Antikörper getestet in der tierexperimentellen Endokarditis, was nicht funktioniert hat. Burnie et al (FEMS 2002) haben Sera von 24 Patienten mit einer VRE-Endokarditis gehabt, welche AK gegen eine ATP- Bindungskasette der Enterokokken hatten. Diese Sera waren im Modell der Maussepsis protektiv. Diese Publikation sei aber nun schon 6 Jahre her, und man hat nichts Neues darüber gehört oder gelesen?
In seinem Labor selbst wird mit Antikörpern gegen Lipoteichoid Acid von E.faecium geforscht und seine Gruppe hat zeigen können, dass diese Antikörper sowohl aktiv wie auch passiv protektive Wirkung haben. (Hübner Infect Immun 2000 und Theilacker Infect Immun 2006)

Es gibt auch andere Forschergruppen welche auf verschiedenen Immunotherapien experimentieren, so z.b. Nab Biopharmaceuticals, welche Antikörper gegen ein Kapsel Polysaccharid untersuchen. Weitere Ziele für die Immunotherapien sind die Pili, und wie gesagt die MSCRAMM.
Schwierigkeiten auf diesem Gebiet sind, dass es keine guten Tierexperimente dafür gibt, und dass klinische Trials schwierig durchzuführen sind. Die Frage nach der Machbarkeit und der Kosteneffektivität stellt sich hierbei natürlich ebenfalls.

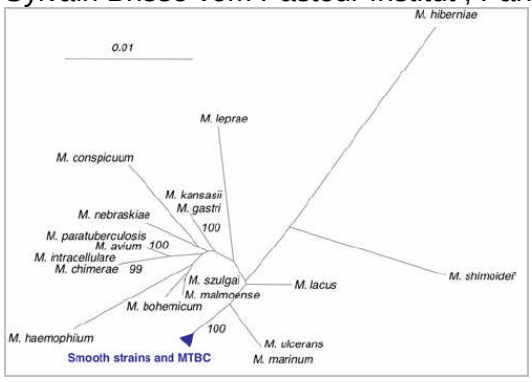
Die letzte Rednerin, Teresa Coque aus Madrid, zeigt dann nochmals die klonale Ausbreitung des CC17 Stammes, und den zeitlichen Zusammenhang der Ausbreitung. Sie weist auf die grosse Problematik der VRE v.a. in den USA hin, und zeigt, dass in den USA innerhalb von 10 Jahren die Ausbreitung der VRE dermassen zunahm, dass aktuell ca. 25% der Bloodstream Infections durch Enterokokken von VRE verursacht werden. Die meisten klinischen Ausbrüche an VRE sind auf den Klon CC17 zurückzuführen. Der erste VRE in Europa wurde 1987 isoliert, und bis zum Jahr 2000 waren die VRE eigentlich kein grosses Problem in Europa. Mittlerweile hat es aber schon an verschiedenen Orten Ausbrüche gegeben, wo ebenfalls fast 25% aller Enterokokken BSI auf VRE zurückzuführen sind, wie z.B. Griechenland, Irland und Portugal. Das bedeutet also, dass wir diesbezüglich weiterhin wachsam sein müssen, und solche Patienten frühzeitig erkennen müssen.

Historical keynote lecture

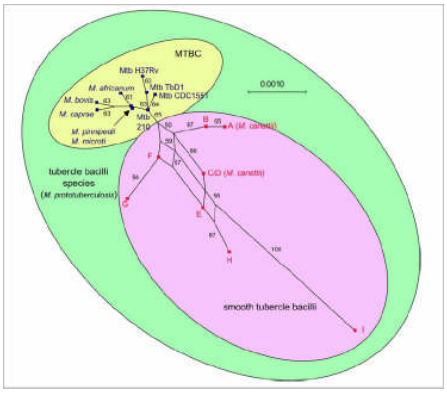
Jacques Acar einer der ersten Präsidenten der ESCMID hielt diesen historischen Rückblick. Er erzählt wie er in den 60-iger Jahren angefangen hat, war die Infektiologie kein Problem, man hatte ja all diesen tollen neuen Antibiotika. Aber schon damals ging es mit dem MRSA los. Zudem wurden immer neue Bakterien und Viren entdeckt, und zunehmende Resistenzentwicklungen waren an der Tagesordnung. Er zeigt wie damals die Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologen und Klinikern sehr eng war. Dann kam immer mehr die Automatisation und Mechanisierung auf, was die Arbeit natürlich ungemein erleichterte, auch Computertechniken, und natürlich eine grosse Errungenschaft die Molekulare Biologie!
Der Titel seiner Presentation lautete: neue Feinde für eine alte Welt, hat sich unsere Bereitschaft für Infektionskrankheiten wirklich verbessert?
Zusammenfassend meint Acar: Ja wir haben viele neue diagnostische Methoden, wir haben vieles leichter gemacht als früher, aber es bleibt auch heute immer noch eine Herausforderung, da immer neue Keime auf uns warten, und immer neue Herausforderungen auch bezüglich Resistenzentwicklungen etc.
Seinen Schlusssatz: The future is unpredictable! kann ich nur unterstreichen.

Diversity and virulence in microbial pathogens: an evolutionary perspective

Sylvain Brisse vom Pasteur Institut , Paris, beschäftigt sich mit der Phylogenetic von Tuberkelbazillen. Zusammen mit Christina Gutierrez untersuchten sie Mykobakterien aus Ostafrika, da sie feststellen wollten, wo diese Mykobakterien phylogenetisch anzusiedeln sind. In der Abbildung links können Sie sehen, dass im phylogenetischen Baum sowohl MTBC (mycobacterium tuberculosis complex) als auch die smooth tubercle bacilli am gleichen Arm liegen, respektiv gar nicht voneinander getrennt dargestellt werden.

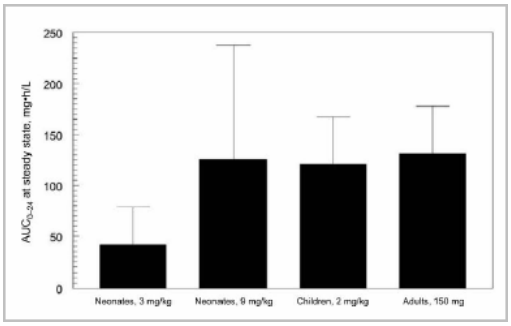


MTBC ist über die Jahre hinweg eigentlich genetisch überaus stabil, mit nur kleinen Variationen. Dies führt zur Hypothese, dass vermutlich die gesamte MTBC Population, welche ja zu einer erfolgreichen human pathogenen Art gehört, sich allesamt aus einer klonalen Expansion so ca. vor 35‘000 Jahren entwickelt hat. (das wäre der gelbe Bezirk in der Abbildung) Diese Hypothese konnten die Forscher mittels ihren genetischen Untersuchungen nun widerlegen, denn sie konnten zeigen, dass die Tuberkelbazillen aus Ostafrika, welche sie genetisch untersucht haben, viel eher aus dem Topf der smooth tubercle bacilli (lila Kreis) stammen. Dies bedeutet, dass die Tuberkulose vermutlich schon vor 3 Millionen Jahren ein Problem war. Und die französischen Forscher verlangen, dass die MTBC und die smooth tbercle bacilli Gruppe in eine grössere Gruppe zusammengefasst wird, welche man Mycobacterium prototuberculosis nennen soll. (in der Abbildung der grüne Kreis)
Diese Resultate sollten nun hinsichtlich ihrer evolutionären Implikation untersucht werden. Was bedeutet die Tuberkulose für die menschliche Entwicklung, wenn schon seit über 3 Millionen Jahren eine Koexistenz besteht?



Antifungal pharmakokinetics and pharmacodynamics: the optimisation of antifungal therapy for immunocompromised patients

William Hope von Manchester befasst sich mit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von verschiedenen Populationen. Er geht in seiner Lecture auf die Dosierung von antifungalen Mitteln bei neugeborenen Hasen. In letzter Zeit wird ja viel über PK/PD geredet, geforscht und es ist sicherlich absolut wichtig die optimale Dosierung für den einzelnen Patienten herauszufinden. Mit allgemeingültigen Dosierungschemata liegen wir aber häufig falsch. Deshalb ist die Population based PK/PD sicher ein absolut wichtiges Forschungsfeld auch für die Zukunft. Hope zeigt wie bei Neugeborenen, welche ähnlich wie die Erwachsenen dosiert werden, die Gewebs-Konzentration um ein Vielfaches niedriger ist, und somit gar nicht wirksam. In der nebenstehenden Abbildung sehen Sie, dass die korrekte Dosierung bei Neugeborenen 9mg/kg beträgt, damit man in etwa die gleichen Gewebskonzentrationen wie bei Kindern mit 2mg/kg und bei Erwachsenen mit 150 mg der gleichen Substanz bekommt.



Gemäss Hope wird man in Zukunft basierend auf Tiermodellen, auch die PK/PD bei Menschen besser voraussagen können, und somit hoffentlich auch die richtige Dosierung benutzen können. Ich muss hier ehrlich zugeben, dass ich nicht mehr ganz folgen konnte, weil dann viele statistische Begriffe und Modelle ins Spiel kamen, wie Monte Carlo Stimulation, und Bayes’sche Schätzung und vieles mehr. Für diejenigen , die es aber trotzdem genau wissen möchten, hier die Links zu wichtigen Publikationen für die Population-Pharmakokinetik.
AAC 2003 Tam et al
JID 2008 Hope et al

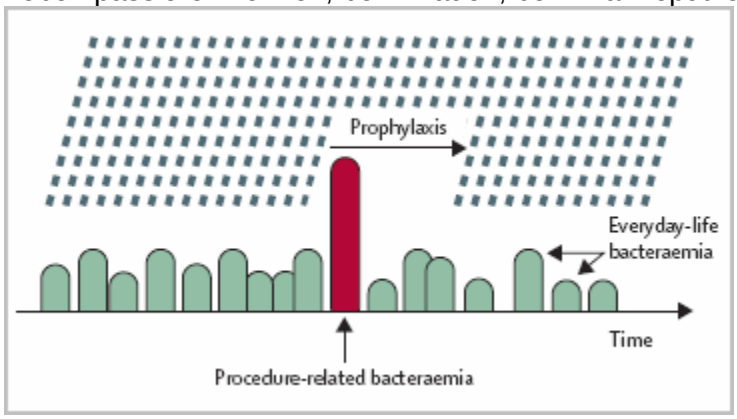
Are emerging infections driven by climate change?

Wie immer ein brillanter Vortrag von Sarah Randolph aus Oxford. Sie beginnt den Vortrag mit der Frage der Kausalität und der Koinzidenz, und weist daraufhin, wie oft Medien dies falsch weitergeben. Sind die Vektor-assozierten Krankheiten wirklich klimagesteuert?
Ziel bei solchen Aussagen muss es sein, die Kausalität zeigen zu können, und hier ist es schwierig, soll man eher biologische Modelle benutzen oder statistische Modelle?
Die statistischen Modelle sind hier schwierig, denn wie will man die Faktoren Temperatur, Trockenheit und Verhältnis Vektor/Wirt in eine Formel zwängen? Andrerseits sind biologische Modelle auch nicht klar, denn aus biologischen Modellen stammt die Aussage, die in der populär-wissenschaftlichen Literatur immer wieder erscheint: Durch die Klimaerwärmung wird sich die Malaria wieder in nördlichere Hemisphären ausdehnen.
Sarah Randolph zeigt uns anhand verschiedener Modelle, wie Malaria, Blue Tongue Virus und FSME, dass eben nicht nur das Klima angeschaut werden muss um gewisse Voraussagen machen zu können, sondern, dass es für die verschiedenen Krankheiten und Vektoren immer auch noch andere Kriterien und Faktoren gibt. Und diese andere Faktoren können wir besser beeinflussen als das Klima, und hier müssen wir ansetzen.
Beispiel Malaria: In gewissen Ländern kommt es zu einer Zunahme der Malaria, nicht wegen des Klimas, sondern weil die Resistenz zunimmt, weil die Vektoren weniger bekämpft werden, weil die medizinische Versorgung wegen Kriegen schlechter wird etc etc.
Beispiel Blue Tongue Virus (BTV): Im August 2006 verzeichnet Nordeuropa einen Ausbruch der BTV Erkrankung in mehreren Ländern. Es handelt sich um den BTV 8 Stamm, welcher eigentlich in Afrika heimisch ist. Übertragen wird BTV durch Culicoides imicola. In den betroffenen Ländern Belgien, Frankreich, Deutschland, Luxemburg und Holland wurden aber keine Culicoides imicola gefunden. Die Vermutung ist, dass irgendwie durch Windböen initial Culicoides imicola nach Norden kamen, hier wurde der Virus aber in andere Vektoren aufgenommen, es gibt in Nordeuropa andere Culicoides species, und dies war aber nur möglich weil auch das Klima zu dieser Zeit passend war.
Beispiel FSME:
Auch hier gibt es andere Faktoren, welche zu einer Zunahme infizierter Zecken führen, ein Teil davon ist sicher das Klima, denn wenn das Klima ideal (für FSME) ist, dann saugen Nymphen und Larven gleichzeitig am Wirt, und infizieren sich so gegenseitig. Normalerweise werden die Nymphen aktiv , wenn die Temperatur über 7° C steigt, die Larven hingegen werden erst aktiv wenn die Temperatur über 10° steigt. Dies stammt aus Untersuchungen aus Lettland, wo die Verbreitung von FSME sehr gut untersucht wurde. Schlussfolgerung: Wenn also im April die Temperatur eher kühl ist, zwischen 7 und 10 °, dann kann es keine Transmission zwischen Nymphen und Larven geben, und die infizierte Zeckenpopulation wird wieder kleiner. Aber auch hier, das Klima ist nur einer von vielen Faktoren, es müssen ja auch genügend Wirte vorhanden sein, z.b. je weniger Kulturland, desto mehr Nager, was wiederum zu einer Vermehrung der infizierten Zeckenpopulation führen kann.
Randolph berichtet auch über die Beobachtung in der Tschechei 2006. Im Herbst 2006 kam es zu einer massiven Zunahme von FSME Fällen, obwohl die Zeckenpopulation im Herbst signifikant kleiner war als im Frühling! Woran lag dieser Mismatch? Im Herbst gingen sehr viele Tschechen in den Wald Pilze suchen, und deshalb waren sehr viel mehr Menschen exponiert und deshalb kam es zu mehr FSME Fällen, obwohl die Zeckenpopulation schon sehr viel kleiner war.
Also abschliessend: ***Die Klimaveränderung ist nicht die einzige Antwort auf die Frage der Zunahme der Vektoren assozierten Erkrankungen.*** Es gibt immer menschlich induzierte nicht-biologische und menschlich induzierte biologische Umweltfaktoren mit zu berücksichtigen. Und ein ebenfalls nicht zu vernachlässigender Faktor ist die Veränderung im menschlichen Verhalten!
PLOS 2007 Sumilo et al
Wer sich weiter infomrieren will über verschiedene Erkrankungen, welche mit Umweltfaktoren zusammenhängen (West Nile, Leishmania, etc) der findet auf folgendem Link den Annual Report of EDEN 2008 (EDEN = Emerging Diseases in a changing European Environment)

Endocarditis beyond guidelines: Decisions for your patient

In dieser Session gab es 4 grosse Themen: Die Prophylaxe, die Diagnose, die medizinische Behandlung und die chirurgische Behandlung.

Catherine Leport aus Paris eröffnete die Session mit der Frage der Prophylaxe. Wann und für wen ist die Prophylaxe indiziert? Sie erwähnt, dass ca. 50% aller Endokarditiden eine operative Sanierung brauchen, und die Mortalität beträgt immer noch 20%.
Die America Heart Association hat 2007 neue Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe herausgegeben. Bei Zahneingriffen sollen nur noch Patienten mit einem Hoch-Risiko eine Prophylaxe erhalten. Bei den Patineten mit mittleren oder tiefem Risiko soll keine Prophylaxe gegeben werden. Ebenfalls bei respiratorischen Eingriffen oder Eingriffen an infizierter Haut , sollen nur noch die High Risk Patienten eine Prophylaxe erhalten. Hingegen soll weder für urogenitale noch gastrointestinale Eingriffe weiterhin Prophylaxe gegeben werden, auch nicht den High Risk Patienten. Nachzulesen im AHA 2007
Leport erklärt, dass das Risiko eine Endokarditis zu entwickeln grösser wird, je älter man wird. Zahneingriffe führen zu Bakteriämien, und erhöhen damit das Risiko einer Endokarditis. Das Risiko mit einer nativen Klappe nach einem Zahneingriff eine Endokarditis zu entwickeln liegt etwa bei 1 /50‘000 mit einer prothetischen Klappe hingegen schon bei 1/10‘000. Dies sind Zahlen , die aus einer grossen französischen Erhebung stammen, und im CID 2006 publiziert wurden. Natürlich weist Leport auch daraufhin, dass Bakteriämien ebensogut im täglichen Leben passieren können, beim Kauen, beim Zähneputzen etc.



Die Abbildung links aus dem Lancet Infectious Diseases von Duval und Leport April 2008 zeigt, dass die Prophylaxe nur für kurze Zeit, die erwartete höhere Bakteriämie abdeckt, und ein bisschen darüber hinaus. Danach gehen aber die täglich kleinen Bakteriämien weiter. Es gibt ja auch Daten, welche zeigen, dass bei Endokarditiden in einem grossen Prozentsatz gar keine „at risk“ Situation eruiert werden kann, weil vermutlich ein grosser Prozentsatz der Endokarditiden durch diese täglichen Bakteriämien verursacht wird. Die Guidelines der Franzosen wurden 2002 publiziert, und sie empfehlen nebst den kardialen Konditionen auch noch andere Risikofaktoren zu berücksichtigen. Wie z.B. Alter, Diabetes, Immunsuppression etc. Im Gegensatz zu den amerikanischen und britischen Guidelines, welche die Endokarditisprophylaxe bei low risk Patienten ganz verlassen haben, ist es in den französischen Guidelines optional low risk Patienten eine Prophylaxe vor Zahneingriffen zu geben.
Die britischen Guidelines sind wiederum etwas anders, empfehlen bei Zahneingriffen sowohl bei High Risk als auch bei Low Risk eine Prophylaxe durchzuführen.

Wir haben also einen Consensus was Zahneingriffe bei High Risk Patienten betrifft. Sowohl USA, als auch UK und Frankreich geben hier eine Endokarditisprophylaxe. Bei Zahneingriffen bei Low Risk Patienten geben die Briten eine Prophylaxe, die Franzosen geben sie optional, und die Amerikaner geben keine Prophylaxe.
Bei allen anderen Eingriffen ist die Debatte noch voll im Gang, welcher Eingriff bedarf wirklich einer Prophylaxe, wo verhindere ich wirklich etwas, wieviele muss ich behandeln um einen Fall zu verhindern? Da fehlen gute Daten! In Frankreich gibt es eine Endokarditis Studiengruppe, welche epidemiologische Daten zur infektiven Endokarditis weiter sammelt, und vielleicht gibt es ja bald bessere Erkenntnis und Evidenz?

Abschliessend erwähnt Catherine Leport, dass das allerwichtigste die Instruktion des Patienten mit High Risk ist: Er muss wissen, dass er sich bei Fieber beim Arzt melden soll, und das vor jeglicher antibiotischer Therapie die Blutkulturen entnommen werden müssen!

Catherine Leport hat natürlich auch die schweizerischen Guidelines von 2000, von Philippe Moreillon im SMW 2000 publiziert, erwähnt und natürlich ist auch in der Schweiz eine Revision dieser nun doch schon 8 Jahre alten Guidelines unterwegs.

Der Kardiologe Christoph Naber geht dann auf die Diagnose der Endokarditis ein, und zeigt uns wie 1885 noch die Osler'sche triade: Fieber, Herzgeräusch und Morbus Embolicus für die Diagnose herangezogen wurde. Dann kamen die Beth Israel Kriterien (Von Reyn-Kriterien) 1981, wo bereits die Mikrobiologie und die Histopathologischen Befunde eine Rolle spielten. 1994 wurden von Durack et al die Duke's Kriterien publiziert, die man seither zur Diagnostik der Endokarditis weltweit heranzieht. Diese Duke's Kriterien wurden dann im 2000 von Li et al modifiziert, und Naber geht nun auf die Sensitivität und Spezifität der alten Duke's Kriterien gegenüber den modifizierten Duke's Kriterien ein.
Hier die modifizierten Duke's:

Major criteria
- Blood culture positive for IE
  - Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:
    - Viridans streptococci, *Streptococcus bovis,* HACEK group, *Staphylococcus aureus;* or
    - Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or
  - Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows:
    - At least 2 positive cultures of blood samples drawn >12 h apart; or
    - All of 3 or a majority of ≥4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)
  - **Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or antiphase I IgG antibody titer >1 : 800**
- Evidence of endocardial involvement
- Echocardiogram positive for IE **(TEE recommended in patients with prosthetic valves, rated at least "possible IE" by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess]; TTE as first test in other patients)**, defined as follows :
  - Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or
  - Abscess; or
  - New partial dehiscence of prosthetic valve
- New valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient)

Minor criteria
- Predisposition, predisposing heart condition or injection drug use
- Fever, temperature >38°C
- Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions
- Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor
- Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above[a] or serological evidence of active infection with organism consistent with IE
- **Echocardiographic minor criteria eliminated**

Die Modifikationen sind hier in Fett aufgeführt. (Li et al CID 2000)

Naber hat nun in einer Metaanalyse versucht die Sensitivität und Spezifität der Duke's versus den modifizierten Duke's herauszufinden. Insgesamt wurden 38 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Resultate können sie unter folgendem Link selber anschauen, denn ansonsten wird es zu unverständlich. CongressPresentation Naber
Schlussfolgerung von Naber:

1) Die Sensitivität und Spezifität der Duke's Kriterien sind stark abhängig, wo man die Kategorie „possible" hinklassifiziert. (ob zu definite oder zu rejected)
2) Zum Zweck der Diagnose erscheint es verantwortbar die Kategorien definitiv und possible zu gruppieren, damit man eine optimale Sensitivität (97-98%) mit einer akzeptablen Spezifität (83-85%) erreicht.

3) Bei kulturnegativen Endokarditiden bringen die modifizierten Duke's eindeutig eine bessere Sensitivität gegenüber den ursprünglichen Duke's. (93 versus 99%)

José Miro' kommt dann zum Behandlungsteil. Für die Behandlung müssen, wie wir alle wissen, bakterizide Antibiotika mit guter Penetration in die Vegetationen verwendet werden. Er beginnt mit einem Dia, das eigentlich schon alles enthält, und nachdem er quasi seinen Vortrag schon wieder schliessen will. Auf dem Dia folgende Fragen, welche auch im Titel seiner Präsentation enthalten sind:

1) Wer soll behandelt werden? Natürlich alle, denn ohne Behandlung ist Mortalität 100%
2) Womit soll behandelt werden? Mit bakterizidem Antibiotikum mit guter Penetration
3) Wie lange soll behandelt werden? 4-6 Wochen

Er zeigt uns die Daten, welche belegen, dass Vancocin für einen Methicillin sensiblen Staphylokokken schlechter ist als ein Betalactam (Lodise AAC 2007), und dass bei den MRSA die MHK für Vanco eine entscheidende Rolle fürs Outcome spielt, denn wenn MHK für Vanco <0.5 ist das Outcome viel besser, als wenn die MHK zwischen 1-2 liegt. (Soriano CID 2008) Dann zeigt er noch nicht publizierte Daten von Murdoch et al, welche aber in Bälde im Lancet publiziert werden sollen. Gemäss diesen Resultaten penetrieren Aminoglykoside, Chinolone und Rifampicin in die ganze Vegetation. Hingegen diffundieren Beta-lactame von aussen nach innen, hier ist also eine hohe Konzentration wichtig, damit die Diffusion möglichst weit ins Zentrum der Vegetation gelangt. Das Vancocin hingegen bleibt nur gerade in der äussersten Schicht der Vegetation, was wiederum das schlechtere Abschneiden von Vancocin gegenüber Beta-lactamen erklärt. Miro' wirft die Frage auf, wie in Ländern mit hohem MRSA Anteil die empirische Endokarditistherapie aussehen sollte. Wäre es nicht besser empirisch Flucloxacillin und Vancocin zu geben, damit bei einem allfälligen MSSA schon von anfang an die bessere Therapie mit dabei ist.
Was ist mit den neueren Antibiotika? In Kürze werden im AAC Daten von Marco et al publiziert, welche in einem Tiermodell zeigen können, dass Daptomycin besser ist als Vancomycin. Andererseits müssten wir das Daptomycin auch gegen Betalactame prüfen, denn bei MSSA wären Betalactame die bessere Wahl.
Interessant sind die Daten von Gavalda et al in den Ann Int Med 2007 publiziert, welche zeigen, dass bei Enterokokken mit High Gentamycin Resistenz eine Behandlung mit Ampicillin 6 x 2 g und Ceftriaxone 2 x 2 g sehr gut wirksam ist! (Dies als Alternative zum neuen Daptomycin)
Was ist mit der Behandlungdauer nach der Operation? Hier gibt es von Morris et al im CID 2005 eine schöne Publikation, welche zeigt, dass wir darüber gar nicht viel wissen. Es gibt viele Publikationen mit ganz unterschiedlichen Empfehlungen. In ihrem Review kommen die Autoren zum Schluss, dass falls eine Operation am Ende der vorgesehenen antibiotischen Therapiedauer erfolgt, und die Klappe steril ist, dann genügt eine postoperative Dauer von 14 Tagen, vermutlich könnte diese sogar noch gekürzt werden.

Zum Schluss der Session kommt ein Chirurge zu Wort, Carlo Mestres von Barcelona. Nun vielleicht lag es an seinem Schnauz, vielleicht auch an den überladenen Dias, und vielleicht auch nur daran, dass es der allerletzte Vortrag des ECCMID war, aber ich konnte ihm nicht ganz folgen und meine einzigen Notizen zu seinem Vortrag sind folgende:
Operationsindikationen:
- Herzinsuffizienz (oder auch Klappeninsuffizienzen)
- persistierendes Fieber als Zeichen, dass Infektion nicht im Griff
- persistierende Embolisationen, oder sehr grosse Vegetationen
- Abszesse und perivalvuläre Infektionen
- oft bei prothetischen Klappen
- meist bei Pilzendokarditiden

Der Zeitpunkt der Operation ist schwierig festzulegen, und ist häufig auch abhängig vom Know how des Herzchirurgen.

Management of patients with B and C viral hepatitis

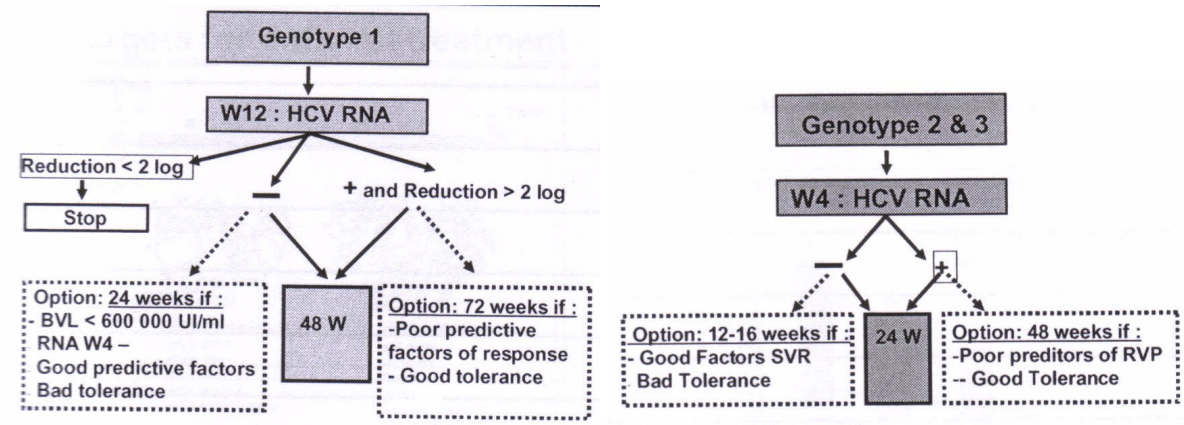
Virological tools for the optimal management of patients with chronic hepatitis (HCV, HBV) (Charles Boucher, Amsterdam, NL)

Weltweit sind 350-400 Millionen Menschen HBV-infiziert. Bei HBs-Ag-Trägern (chronische Hepatitis B) soll die HBV-DNA bestimmt werden, welche dank neuer Techniken auch noch bei sehr niedriger Replikationsrate detektierbar ist und deren Vorhandensein das Risiko für eine Progression in Richtung Leberzirrhose und HCC (hepatozelluläres Karzinom) erhöht. Man unterscheidet 8 HBV-Genotypen A-H, wobei in Europa vorwiegend A + D und in China hauptsächlich B + C vorkommen. Während Genotyp A + B mit 47% bzw. 44% gut auf eine Pegintron-Therapie ansprechen, ist der Therapieerfolg bei Genotyp C und D mit 28% bzw. 25% weniger gut. Eine HBs-Ag-Konversion kann bei Genotyp A in 15%, bei B in 8%, bei C in 5% und bei D in 0% der Fälle erwartet werden. Neben Pegintron stehen auch eine Reihe von Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga als Therapeutika zur Verfügung. Der Therapieerfolg kann an folgenden Paramatern gemessen werden: HBV-DNA<10^4, ALT-Normalisierung, Verschwinden von HBs-Ag sowie bei HBe-Ag-Positivität die Serokonversion zu anti-HBe. Wird das Ziel einer HBV-DNA-Reduktion um mindestens 2 Log-Stufen nicht erreicht, muss die Compliance hinterfragt und allenfalls auf eine alternative Therapie gewechselt werden. Kommt es nach vollständiger Suppression zu einem Wiederanstieg der HBV-DNA muss neben fehlender Adherence an eine Resistenzentwicklung gedacht werden (Resistenztest). Besonders eine Lamivudine (3TC)-Monotherapie prädestiniert für eine rasche Resistenzentwicklung: 34% 3TC-Resistenz nach 1 Jahr, 42% nach 2 Jahren, 53% nach 3 Jahren und 70% nach 4 Jahren. Dagegen treten z.B. unter Entecavir deutlich weniger Resistenzen auf. Zu beachten ist eine Kreuzresistenz einerseits zwischen 3TC und Entecavir (L180M + M204) und andererseits zwischen Adefovir und Tenofovir (N236T).

*How to treat HCV mono-*infected *patients? (Tarik Asselah, Paris, FR)*

Weltweit gibt es 170 Millionen Menschen mit chronischer Hepatitis C. Dekompensierte Leberzirrhose oder HCC (hepatozelluläres Karzinom) aufgrund einer Hepatitis C sind der häufigste Grund für eine Lebertransplantation in Europa und den USA. Das Hauptziel einer HCV-Therapie ist die Vermeidung von Leberzirrhose und HCC durch Elimination des Virus. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR = sustained virological response, kein HCV-RNA-Nachweis 24 Wochen nach Therapieende) wird durch eine Gewichts-adaptierte Kombinationstherapie mit Pegintron und Ribavirin bei Genotyp 2 und 3 in 80% und bei Genotyp 1 in 50% erreicht. Wird nach 12 Wochen Therapie keine Reduktion der HCV-RNA um mindestens 2 $\log_{10}$-Stufen erzielt, kann die Therapie abgebrochen werden (12 week-stopping rule). Die Chance auf eine SVR beträgt dann nur noch 0-3% (NPV 97-100%) (Fried M et al., N Eng J Med 2002). Hinzukommt, dass die Therapie sehr nebenwirkungsreich ist, was in Zulassungsstudien zu einer Abbruchquote von 10-14% geführt hat.
HCV ist ein RNA-Virus. Bei der akuten Hepatitis C kommt es in 20% zu einer spontanen Clearance, in 80% jedoch zu einem chronischen Verlauf. Bei der chronischen Hepatitis C trittt in 20% eine Zirrhose auf. Bei vorhandener Zirrhose entwickeln jährlich 3% ein HCC. Goldstandard für die Bestimmung des Fibrosegrades (Grad 0-4, Grad 4 = Zirrhose) ist die histologische Beurteilung durch eine Leberbiopsie. Ab einem Fibrosegrad 2 sollte behandelt werden. Dagegen ist eine dekompensierte Leberzirrhose mit Aszites eine Kontraindikation. Die Therapiedauer beträgt bei Genotyp 2+3 24 Wochen und bei Genotyp 1+4 48 Wochen. Das Therapieansprechen ist vom Genotyp abhängig: 1 (40%) < 4 < 3 < 2 (90%) und von der HC-Viruslast (VL) bei Therapiebeginn: high VL < low VL. Eine Insulinresistenz wirkt sich ebenfalls

nachteilig auf den Therapieerfolg aus (Romero-Gomez, Gastroenterology 2005), wobei HCV selbst eine Insulinresistenz induziert (via Zytokin-Induktion). Wird bei Genotyp 2+3 die Behandlungsdauer von 24 auf 16 Wochen verkürzt, ist das outcome schlechter (SVR 79 vs 85% bei RVR und 26 vs 45% falls kein RVR) (Shiffmann et al., NEJM 2007). Liegt bei Genotyp 1 die HCV-RNA zum Therapiestart <600.000 und findet sich ein RVR (rapid virological respsonse, d.h. nach 4 Wochen keine HCV-RNA mehr nachweisbar) kann mit einer nur 24wöchigen Therapie in 89% ein Therapieerfolg verzeichnet werden (Zeuzem et al., Journal of Hepatology 2006).
Zusammenfassend schlägt Tarik Asselah folgende 2 Therapie-Algorithmen vor:



Neue molekulare Marker zur Vorhersage eines SVR sind IFI27 und CXCL9 (Asselah et al., GUT 2008).
Neue Therapie-Angriffspunkte im Lebenszyklus des HCV sind die NS3-Protease sowie die RNA-Polymerase. Diverse Substanzen werden aktuell in Kombination mit Pegintron getestet. Vielversprechend erscheinen v.a. die Resultate für VX950 (Telaprevir, NS3-Protease-Inhibitor). In nur 14 Tagen vermag es in Kombination mit Pegintron die HCV-RNA um 5-6 Log-Stufen zu reduzieren, ohne Pegintron immerhin um 4 Log-Stufen). In der gleichen Zeit fällt die HCV-RNA mit der Kombination Placebo + Pegintron nur um 1 Log-Stufe ab (gegen Ribavirin + Pegintron wurde nicht getestet) (Reesink et al., EASL 2006).
Bei einer akuten Hepatitis C kommt es gemäss einer Studie unter Therapie in >90% zu einer Clearance des HCV. Dies fällt v.a. beim Genotyp 1 ins Gewicht, da beim Genotyp 2+3 auch bei einer späteren Therapie noch mit einer Ansprechrate von 80% zu rechnen ist. Das Auftreten eines Ikterus spricht für eine spontane Clearance, weshalb in dieser Situation zugewartet werden kann. Die Frühtherapie der akuten Hepatitis C sollte 12 bzw. 24 Wochen nach Diagnose beginnen. Vermutlich sind unabhängig vom Genotyp 6 Monate Pegintron (+/- Ribavirin) ausreichend.

How *to treat HBV mono-infected patients? (Dominique Salmon, Paris, FR)*

Weltweit gibt es 350 Millionen Menschen mit chronischer Hepatitis B (CHB), in Europa sind es ca. 15 Millionen. Nach einer akuten Hepatitis-B-Infektion kommt es in 90-95% zur Spontanheilung (HBsAg neg., anti-HBs u. anti-HBc pos.) und in 5-10% zu einer chronischen Hepatitis B (CHB) mit HbsAg pos. (bei Kindern dagegen Chronifizierungsrate von 95%). 15-40% der Patienten mit CHB entwickeln eine Zirrhose oder eine „endstage liver disease (ESLD)“. HBV ist eine der Hauptursachen für Leberkrebs. Ein Grossteil der Patienten mit CHB wird nicht diagnostiziert und nur ein sehr geringer Teil der Diagnostizierten wird schliesslich behandelt. Die unten stehende Abbildung zeigt die geographische Verteilung der insgesamt 8 Genotypen A-H (Fung et Lok, Hepatology 2004).

Fig. 1: Geographic distribution of hepatitis B virus genotypes.

Der natürliche Verlauf der Hepatitis B gliedert sich in 4 Phasen:
1. Toleranz-Phase: HBs-Ag u. HBe-Ag pos., hohe DNA, normale ALT,
2. Aktive Phase: HBs-Ag u. HBe-Ag pos., fluktuierender Verlauf von DNA und ALT,
3. Inaktive Phase: HBs-Ag pos., HBe-Ag neg., anti-HBe pos., niedrige DNA und sich normalisierende ALT,
4. Heilung: HBs-Ag u. HBe-Ag neg., anti-HBs u. anti-HBe pos., HBV-DNA nicht nachweisbar, ALT normal.
Bei einer HBV-Infektion im höheren Alter bzw. nach langem Krankheitsverlauf kann es zum Verschwinden von HBe-Ag und zum Auftreten einer pre-core-Mutante kommen (HBV-DNA und Transaminasen fluktuierend).
Die R.E.V.E.A.L.-Studie hat gezeigt, dass eine hohe Hepatitis-B-Viruslast mit einer erhöhten Inzidenz von Leberzirrhose und HCC assoziiert ist. Bei einer HBV-DNA von $\geq 10^6$ Kop./ml beträgt nach 13 Jahren die kumulative Leberzirrhose-Inzidenz 36,2% (Iloeje et al., Gastroenterology 2006;130:678-86) und die kumulative HCC-Inzidenz 14,9% (Chen et al., JAMA 2006;295:65-73). Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Suppression der Virusreplikation mit 3TC (Lamivudin) die kumulative Krankheitsprogression innert 36 Monaten von 21% unter Placebo auf 5% senken kann (Liaw et al., Semin Liver Dis. 2005;25:40-7).
Haupttherapieziele sind zum einen eine anhaltende Supression der HBV-DNA-Replikation (mind. 1 log Abfall nach 12 Wochen und Abfall unter die Nachweisgrenze nach 24 Wochen) und zum anderen eine daraus folgende Remission der Lebererkrankung (ALT-Normalisierung, Regression der Entzündung, Verhinderung von Zirrhose und HCC, langfristig HBeAg- und HBsAg-Serokonversion).
Grundsätzlich gilt 1 U/ml = 5,5 Kop./ml. Da der Umrechnungsfaktor jedoch Assay-abhängig ist, sollte für das Follow-up immer der gleiche Test verwendet werden. Die Detektionsschwelle liegt gewöhnlich bei 60 U/ml bzw. 300 Kop./ml.
Die neuen EASL-Guidelines erscheinen voraussichtlich im 3. oder 4. Quartal 2008.

Welche Patienten sollen behandelt werden? (AASLD guidelines, Hepatology 2007;45:439)

1) alle zirrhotischen Patienten mit detektierbarer HBV-DNA (≥2000 U/ml = 10^4 Kop./ml); bei Dekompensation Transplantation erwägen
2) HBeAg-pos., wenn
   a. HBV-DNA >20.000 U/ml = 10^5 Kop./ml und ALT >2x ULN (falls nach 3 Monaten keine spontane HBe-Serokonversion)
   b. HBV-DNA >20.000 U/ml = 10^5 Kop./ml und ALT ≤2x ULN, wenn in der Leberbiopsie entzündliche Läsionen oder Fibrose nachweisbar
3) HBeAg-neg. (schwerer Krankheitsverlauf), wenn
   a. HBV-DNA >20.000 U/ml = 10^5 Kop./ml und ALT >2x ULN
   b. HBV-DNA >2000 U/ml und ALT 1-2x ULN, wenn in der Leberbiopsie entzündliche Läsionen oder Fibrose nachweisbar

Wie soll behandelt werden?
Mittlerweile sind zur Behandlung der Hepatitis B diverse Medikamente entwickelt worden: IFN (1983), Lamivudin (3TC) (1999), Adefovir (2003), Peg-IFN (2005), Entecavir (2006), Telbivudine (2007), Tenofovir (2008).
2008 sind folgende HBV-Medikamente in der Pipeline:

- nur gegen HBV aktiv: Telbivudine, Clevudine, Pradefovir
- gegen HBV und HIV aktiv: Tenofovir, Emtricitabine

Pegyliertes Interferon

- Vorteile: begrenzte Therapiedauer von 12 Monaten, keine Resistenzen, Medikament mit der höchsten HBs-Serokonversionsrate (8-10% nach 1 Jahr Behandlung)
- Nachteile: niedrige globale Wirksamkeit mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in nur 30% der Fälle, Injektionen, bei dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert
- prognostische Faktoren, die bei HBeAg-pos. Patienten für eine Wirksamkeit von Pegintron sprechen: Alter <40J., hohe ALT (≥5x ULN), Genotyp A und B, niedrige HBV-DNA (Janssen, Lancet 2005)

Lamivudin (3TC)

- Nukleosid-Analogon, Dosis: 100mg/d
- Vorteile: schneller antiviraler Effekt, gute Verträglichkeit, preiswert
- Nachteile: geringe genetische Barriere, bereits 1 Mutation führt zu vollständiger Resistenz (70% R nach 4J. Therapie) → virologischer Breakthrough (>1 log Wiederanstieg über Nadir)
- in Analogie zum HIV führt auch bei HBV eine 3TC-Resistenz zur verminderten „viral fitness“, so dass 3TC evtl. trotz Resistenz beibehalten werden sollte
- Konsequenz: Monotherapie vermeiden, nicht Therapie der 1. Wahl

Adefovir

- Nukleotid-Analogon, Dosis: 10mg/d
- Vorteile: keine Kreuz-Resistenz mit Lamivudine (3TC)
- Nachteile: nur moderate Reduktion der HBV-DNA, Resistenzentwicklung (ca. 30% nach 5 Jahren)

Entecavir

- Nukleosid-Analogon, Dosis: 0,5mg/d (naive Pat.) – 1mg/d (LAMr-Pat.)
- Vorteile: potente antivirale Aktivität (nach 1 Jahr: 67% HBV-DNA nicht nachweisbar für HBeAg-pos. und 90% HBV-DNA nicht nachweisbar für HBeAg-neg.), sehr geringe Resistenzrate (<1% nach 4 Jahren) durch hohe genetische Barriere (3 kumulative Mutationen nötig), sehr gute Verträglichkeit
- Nachteile: niedrige genetische Barriere bei Pat. mit LAM-Resistenz, bei HIV-Pat. ohne HAART zu vermeiden (Entwicklung einer 3TC-Resistenz)

Telbivudine

- Nukleosid-Analogon, Dosis: 10mg/d
- Vorteile: potenter als Lamivudin (3TC)
- Nachteile: weniger potent als Entecavir und Tenofovir, Kreuz-Resistenz mit Lamivudin (3TC), schnelle Resistenzentwicklung

Tenofovir

- Nukleotid-Analogon, Dosis: 300mg/d
- Vorteile: deutlicher und schneller Abfall der HBV-DNA nach 48 Wochen (93% HBV-DNA <400 Kop./ml bei HBeAg-neg., 76% HBV-DNA <400 Kop./ml bei HBeAg-pos., 3,2% HBs-Serokonversion bei HBeAg-pos., bis Wo 48 keine Resistenzentwicklung beobachtet, sehr gute Verträglichkeit

- Nachteile: für HBV-Monoinfektion noch nicht zugelassen

Bei HBeAg-pos. Patienten wird eine HBV-DNA unter der Nachweisgrenze bei Tenofovir in 76%, bei Entecavir in 76%, bei 3TC in 40% und bei Adefovir in 29% erreicht.

Aktuell ist eine grosse Diskussion im Gange, wie die HBV-Therapie begonnen werden soll: mit einer Monotherapie, welche im Falle eines ungenügenden Therapieansprechens ergänzt wird, oder aber direkt mit einer Kombinationstherapie (Truvada® = Tenofovir + Emtricitabin für alle Patienten?).
Die Kombination aus 3TC und Adefovir zeigte zwar gegenüber der 3TC-Monotherapie bzgl. Abnahme der Viruslast keine Vorteile. Die Resistenzrate konnte jedoch von 20% bei der 3TC-Monotherapie auf nur 2% bei der Kombinationstherapie gesenkt werden (Sung, J Hepatol 2003). Entscheidend bei der Kombinationstherapie ist, dass Medikamente ohne Kreuzresistenz miteinander kombiniert werden, d.h. ein Nukleosid-Analogon und ein Nukleotid-Analogon.

Die beste initiale Wahl (gilt nicht für HIV-Koinfektion):

- im Falle einer Monotherapie:
  - Entecavir 0,5mg/d
  - Tenofovir 300mg/d
- Kombinationstherapie (zumindest bei den schwereren Fällen):
  - Entecavir + Tenofovir
  - Lamivudine (3TC) 100mg + Adefovir 10mg/d
- bei HBeAg-pos. Pat. mit guten prognostischen Faktoren für einen Therapie-Erfolg mit IFN (<40J., stark erhöhte ALT, Genotyp A/B, niedrige HBV-DNA):
  - Pegintron für 12 Monate

Therapiedauer:

- HBeAg-pos.: bis zur Serokonversion = Heilung
- HBeAg-neg.: kein Endpunkt, Dauertherapie (möglicherweise lebenslang)

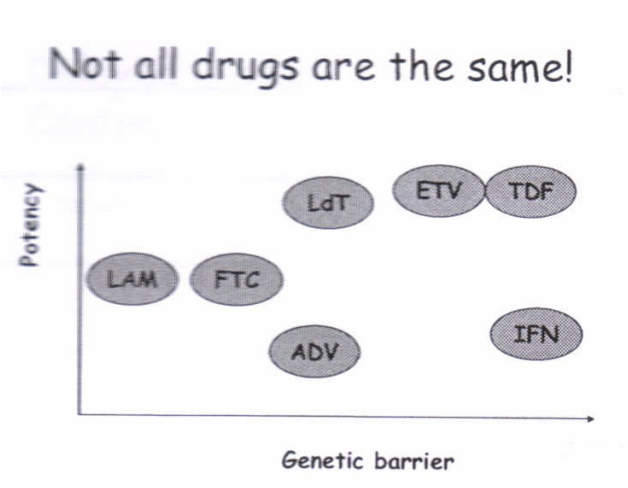
Schliesslich sollte nicht vergessen werden, dass es eine Hepatitis-B-Impfung gibt, welche einer Infektion vorbeugt, so dass ein Therapie gar nicht erst nötig wird.

Management of HIV co-infected patients (Andy Hoepelman, Amsterdam, NL)

Bei der HCV-Infektion kommt es bei 25% nach 25 Jahren zu einer ESLD (end stage liver disease). Bei der HIV-Infektion tritt (ohne Therapie) nach 15 Jahren in 90% AIDS auf. HAART hat die Lebenserwartung jedoch deutlich verbessert. Die DAD-Studie (12/1999-02/2004) (Arch Intern Med 2006;1632-1641) zeigte, dass 14,5% der Todesfälle bei HIV-Patienten Leber-bedingt sind, was nach den AIDS-bedingten Todesfällen (31%) die zweithäufigste Todesursache darstellt. Die für die Kontrolle des HCV notwendig T-Zell-Antwort ist bei gleichzeitiger HIV-Infektion gestört. Entsprechend ist die 10-Jahres-Inzidenz der HCV-bedingten Leberzirrhose bei HIV-Patienten grösser (14,9% vs 2,6% bei HIV-neg.). Auch die Zeit bis zum Auftreten der HCV-bedingten Leberzirrhose ist signifikant kürzer (6,9 vs 23,2 Jahre bei HIV-neg.) (Soto et al., J Hepatol 1997;26:1-5) Da eine SVR (sustained virological response) die Mortalität senkt, sollte versucht werden das HC-Virus zu eliminieren.
Grundsätzlich ist das Ansprechen auf eine HCV-Therapie bei HIV-Positivität etwas schlechter. Eine höhere CD4-Zellzahl begünstigt ein SVR, weshalb es sich empfiehlt, die HCV-Therapie möglichst früh, d.h. vor Abfall der CD4-Zellzahl unter 500 bzw. 350/ul, zu beginnen. Hinzu kommt, dass ein Absinken der CD4-Zellzahl unter 500 bei HIV/HCV-Koinfektion die Fibroseentwicklung beschleunigt (Brau et al., J Hepatol 2006;44:47-55). Ribavirin sollte unabhängig vom Genotyp Gewichts-adaptiert gegeben werden (Guidelines 2007 AIDS;21(9):1073-1089). Die Therapie-Dauer beträgt grundsätzlich 12 Monate (48 Wochen),

auch für die günstigeren Genotypen 2 und 3. Im Falle eines Genotyps 2 oder 3, niedriger HCV-RNA bei baseline sowie RVR (HCV-RNA neg. bei Woche 4) kann die Therapie auf 6 Monate (24 Wochen) beschränkt werden. Eine Therapie-Verlängerung auf 18 Monate (72 Wochen) empfiehlt sich hingegen bei Genotyp 1 oder 4 mit hoher HCV-RNA bei baseline und positiver HCV-RNA bei Woche 4. (Soriano et al., JAC (in press)).
Im Zusammenhang mit einer HCV-Therapie sollten die folgenden HIV-Medikamente nicht gegeben werden: Didanosin (ddI) und Stavudin (wegen mitochondrialer Toxizität), Zidovudin (AZT) (erhöht Anämie-Risiko), Abacavir (verglichen mit Tenofovir-haltigem Regime schlechteres Therapieansprechen).

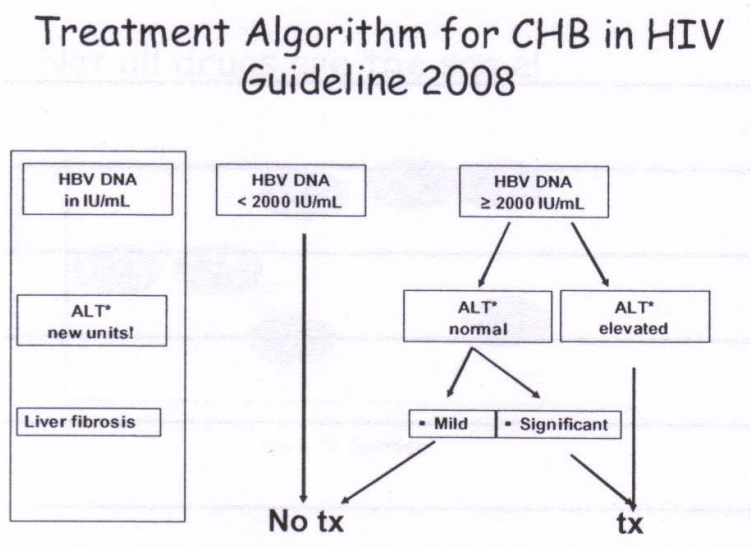
Die HIV-Koinfektion wirkt sich nachteilig auf die HBV-Infektion aus: höhere HBeAg-Carrier-Raten und niedrigere Serumkonversionsraten, höhere HBV-DNA-Level, schnellerer Abfall von Antikörpertitern (anti-HBs), Reaktivierung, schnellere Progression zur Leberzirrhose, HCC in jüngeren Jahren und aggressiver, gesteigerte Mortalität. Surrogatmarker für den Erfolg einer HBV-Therapie sind: ALT-Normalisierung, HBeAg-Serokonversion, Verbesserung der Leberhistologie und anhaltend supprimierte HBV-DNA. Die zur Verfügung stehenden HBV-Medikamente weisen eine unterschiedliche genetische Barriere auf, je niedriger diese desto höher das Risiko für eine schnelle Resistenzentwicklung. Auch bezüglich ihrer Potenz gibt es Unterschiede. (vgl. unten stehende Abbildung)



LAM = Lamivudin (3TC)
FTC = Emtricitabin
ADV = Adefovir
LdT = Telbivudin
ETV = Entecavir
TDF = Tenofovir
IFN = Interferon

Während Lamivudin (3TC), Entecavir, Emtricitabin und Tenofovir HIV-Aktivität aufweisen, trifft dies für Pegintron, Adefovir und Telbivudin nicht zu.

Die Frage, wer behandelt werden soll, beantwortet Andy Hoepelman mit dem folgenden Algorithmus:



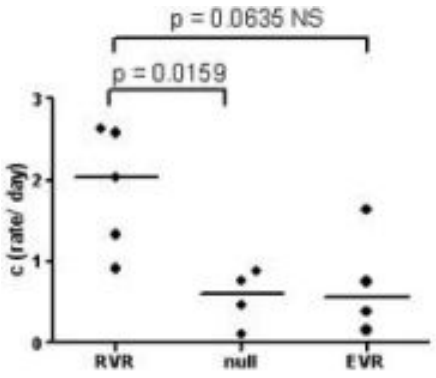
Somit wird auch bei den HBeAg-pos. ein Behandlungsbeginn schon bei ≥2000 U/ml und nicht erst bei ≥20.000 U/ml empfohlen, so dass die Therapieindikation grundsätzlich grosszügiger gestellt wird als noch in den Guidelines von 2006 und 2007. Im Falle einer HBeAg-Positivität sollte die Therapie für 6-12 Monate über die Serokonversion fortgesetzt werden. Bei HBeAg-Negativität ist eine Dauertherapie notwendig.
Für die Auswahl der HBV-Therapie ist entscheidend, ob der Patient bzgl. HIV eine Therapie benötigt. Falls nicht, bietet sich bei HBeAg-pos. Pat. Pegintron und bei HBeAg-negativen Pat. Adefovir oder Telbivudin an. Ist eine HAART notwendig, sollte vorzugsweise ein 3TC/Tenofovir- oder FTC/Tenofovir-haltiges Regime gewählt werden. Bei vollständig supprimierter Virämie kann auch Entecavir hinzugegeben werden.

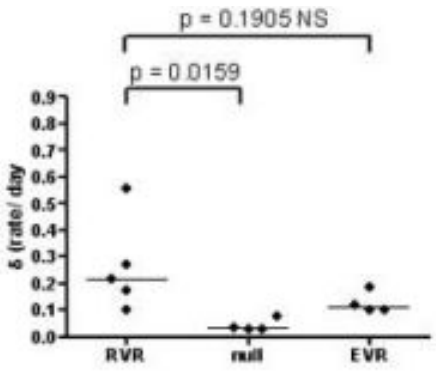
Hepatitis

The first 48 hours of viral response during therapy differentiate between rapid viral response and null response in hepatitis C genotype 1 patients (J.E. Arends et al., Utrecht, NL)

Während der chronischen HCV-Infektion ist die HCV-RNA weitestgehend stabil. Ihr Abfall unter Pegintron/Ribavirin-Therapie zeigt einen zweiphasischen Verlauf. In der schnellen ersten Phase (48h) wird freies Virus eliminiert und in der langsameren zweiten Phase erfolgt das Clearing der infizierten Hepatozyten. Es wurden die Viruseliminationsraten der ersten und zweiten Phase bei Patienten mit RVR (keine HCV-RNA nach 4 Wo) mit denen von Patienten mit EVR (≥2log Abfall nach 12 Wo) oder Nullresponse (<1log Abfall der HCV-RNA) miteinander verglichen.
HCV-Patienten mit Genotyp 1 wurden mit Pegintron/Ribavirin behandelt und die HCV-RNA zum Zeitpunkt 48h, Wo 1, 2, 4, 8, 12, 48 und 24 Wochen nach der Therapie bestimmt. Die Viruseliminationsrate/Tag wurde für die erste Phase nach 48h und für die zweite Phase von Tag 2 bis Woche 12 berechnet.
Insgesamt wurden 13 Patienten untersucht (5 mit RVR, 4 mit EVR und 4 mit Nullresponse). Zwischen den Viruseliminationsraten sowohl der ersten als auch der zweiten Phase konnte zwischen RVR und Nullrespondern ein signifikanter Unterschied detektiert werden: 1. Phase: 2,04 vs 0,61 (p=0,0159), 2. Phase: 0,22 vs 0,03 (p=0,0159). Patienten mit RVR und EVR unterschieden sich nicht signifikant. Es war jedoch ein Trend hin zu einer schnelleren Viruselimination in der 1. Phase bei RVR zu beobachten. Die Baseline-Viruslast (grösser oder kleiner 800.000 U/ml) sowie das Körpergewicht bei Therapiestart hatten keinen Einfluss auf die virale Kinetik.
Ein rascherer Abfall der Plasma-HCV-RNA in den ersten 48h scheint somit zwischen Patienten mit RVR und Null-Respondern unterscheiden zu können. Möglicherweise könnten mit einer solchen Methode Null-Responder sehr frühe erkannt werden, wodurch ihnen eine teure und nebenwirkungsreiche Therapie erspart bliebe.

.





Issues in the way of treating chronic viral hepatitis

Acute hepatitis C in Europe: epidemiology and management (William Irving, Nottingham, UK)

Es empfiehlt sich, jede diagnostizierte chronische Hepatitis C auch zu behandeln, da damit eine Quelle für Neuinfektionen eliminiert werden kann. Es wurde ein mathematisches Modell gezeigt, nachdem in Griechenland bei gleichbleibender Inzidenz der akuten HCV-Infektion bis zum Jahre 2030 die Zahl der HIV-Infizierten auf 30.000 ansteigen wird. Eine 80%ige Abnahme der Inzidenz ist nötig, um ein Plateau auf 20.000 zu halten. Die ideale Strategie ist also, die Akut-Infizierten zu behandeln, da zu diesem Zeitpunkt das Therapieansprechen am besten ist, damit der Übergang in eine chronische Hepatitis vermieden werden kann und gleichzeitig eine Quelle für Neuinfektionen wegfällt.
Die Hepatitis C ist eine Infektionskrankheit. Will man sie als solche behandeln, gehört eine Umgebungsabklärung dazu, bei der nach der Infektionsquelle und allenfalls weiteren akuten Fällen gesucht wird. Die Infektionsquelle sollte bzgl. Präventivmöglichkeiten unterrichtet werden, um weiteren Ansteckungen vorzubeugen.
Tückisch ist, dass die symptomatisch verlaufenden Fälle der akuten Hepatitis C eine grössere Chance zur spontanen Clearance aufweisen, während gerade die unerkannten, asymptomatischen Verläufe eher zur Chronifizierung neigen. Für die Diagnose einer akuten Hepatitis C ist anti-HCV zu wenig sensitiv. Zudem gibt es ein Fenster, indem zwar bereits HCV-RNA, aber noch keine Antikörper nachweisbar sind. Um das Alter der HCV-Infektion zu bestimmen, könnte möglicherweise ein IgG-Aviditätstest helfen. Bei einem Cut-off von 42% ist davon auszugehen, dass die Infektion innerhalb der letzten 15 Tage vor der Blutentnahme erfolgt ist.
Die Erfolgsrate der Therapie der akuten Hepatitis C liegt bei >90%. In einer Studie von Kamal et al. (Gastroenterology 2006;131(3):632-8) wurde mit 8, 12 und 20 Wochen Verzögerung eine 6monatige Therapie mit IFN gestartet. Die spontane Clearance-Rate 12 Wochen nach Diagnose lag bei 23%. Ob mit dem Therapiebeginn 8 oder 12 Wochen gewartet wurde, machte keine Unterschied. Allerdings war für Patienten mit Genotyp 1 der Therapieerfolg schlechter, wenn erst nach 20 Wochen die Therapie initiiert wurde.
Pegintron allein während 12 oder 24 Wochen erzielte gleich gute Resultate. Die Zugabe von Ribavirin brachte keinen zusätzlichen Benefit. (Kamal et al., Hepatology 2004;39(6):1721-31).
Die Erfolgsquote bei HIV-Koinfizierten ist mit 60% deutlich schlechter, selbst dann, wenn Ribavirin dazugegeben wird.

Sepsis 2008 (www.sepsisforum.org)

International Sepsis Forum Award 2008: *TREM-1 improves the inflammatory response and outcome to Streptococcus pneumoniae infection by reducing levels of negative regulators in the lung (Heimo Lagler, Vienna, AT)*

Streptococcus pneumoniae ist bei der CAP (community aquired pneumonia) das häufigste ursächliche Pathogen, mit einer jährlichen Inzidenz von 260/10.000. Bei der Pneumokokken-Pneumonie spielen die TLR 2, 4 und 9 (TLR = toll like receptor) wesentlich Rolle. TREM-1 steht für „triggering receptor expressed on myeloid cells“. Es handelt sich dabei um einen Oberflächen-Rezeptor, der sowohl auf Monocyten/Makrophagen als auch auf Neutrophilen

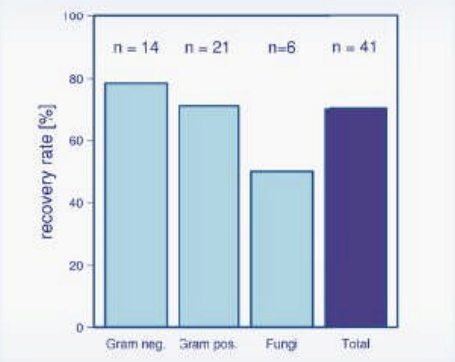
exprimiert wird und die Zytokin- und Chemokin-Produktion als Antwort auf bakterielle Toll like receptor (TLR)-Liganden verstärkt. Er wird auch auf Makrophagen in der Lunge exprimiert, nicht jedoch auf Lungenepithelzellen.
Es konnte gezeigt werden, dass eine TREM-1-Blockade eine überwältigende Entzündungsreaktion in der Sepsis verhindern kann. Der Nachweis von TREM-1 in der BAL (bronchoalveoläre Lavage) ist hinweisend auf eine bakterielle oder Pilz-Pneumonie. Im Falle einer Bakteriämie ist TREM-1 auch im Plasma erhöht. *In vitro* vervielfacht eine TREM-1-Stimulation die TNF-α-Sekretion von Alveolar-Makrophagen. Im Tierversuch haben Lagler et al. die Bedeutung von TREM-1 bei der Pneumokokken-Pneumonie untersucht.
C57 BL/6-Mäuse wurden intranasal mit *S. pneumoniae* infiziert. Mit agonistischen TREM-1-Antikörpern i.p. vorbehandelte Mäuse zeigten gegenüber den Kontrollen gesteigerte Zytokin- und Chemokin-Antwort (TNF, MIP-2 und IL-6). Ausserdem fand sich 6h nach Pneumonie-Induktion ein vermehrter Neutrophilen-Influx in der Histologie. Die verstärkte frühe Entzündungsreaktion war nach 48h mit einer geringeren Bakterienzahl in den Lungen und einer reduzierten pulmonalen Entzündung in der Histologie vergesellschaftet, was letztlich in einem verbesserten Überleben resultierte. Mit agonistischem TREM-1 vorbehandelte Mäuse zeigten in der Lunge eine Reduktion der mRNA von IRAK-M und Tollip (negative Regulatoren des TLR-Signallings).
TREM-1 verstärkt somit die frühe inflammatorische Antwort bei der *S. pneumoniae*-Infektion in vivo, indem es die Spiegel von negativen Regulatoren in der Lunge senkt. Dies resultiert schliesslich in einer beschleunigten bakteriellen Clearance und einem verbesserten Überleben.

Non-culture methods for the diagnosis of sepsis (Konrad Reinhart, Jena, DE)

Frühzeitig das richtige Antibtiokum einzusetzen, ist für das Outcome bei Sepsis entscheidend. Bis zum Erhalt der Kulturresultate vergehen jedoch meist 3-4 Tage (Gram-Präparat am 2. Tag). Demgegenüber ist das Resultat einer PCR bereits nach 6-8h verfügbar, so dass eine Anpassung der Antibiotika-Therapie bereits am 1. statt erst am 3. Tag erfolgen könnte. Vorgestellt wurde eine 3-Center-Studie, welche die Performance von PCR und Blutkultur bei kritisch Kranken untersucht hat. Bei 142 Patienten mit schwerer Sepsis (236 Proben) und 63 Kontroll-Patienten mit elektiver grosser Chirurgie ohne Hinweise auf Infekt (111 Proben) wurden simultan (durch sterile Venenpunktion) Blutkulturen und 10ml EDTA-Blut für eine PCR abgenommen (weitere Proben an max. 3 aufeinanderfolgenden Tagen). Die Patienten der Sepsis-Gruppe wiesen höhere Werte für SAPS II (49 vs 15), ICU-Aufenthaltsdauer (13 vs 1d), Mortalität (28,9% vs 1,6%), Temperatur (37,8°C vs 36,6°C), CRP (163 vs 26), Leukozyten (15,3 vs 10,3) sowie PCT (3,67 vs 0,1) auf. Bei den Kontrollpatienten war die PCR in 3,6% positiv und die Blutkultur in 4,5% (Kontamination?). In der Sepsis-Gruppe waren 34,7% der PCRs positiv, aber nur 16,5% der Blutkulturen (67% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits unter antibiotischer Therapie).

Die recovery rate (positive PCR im Falle einer positiven Blutkultur) war für Gramnegative mit ca. 80% (n=14) am besten, gefolgt von einer recovery rate von ca. 70% für Grampositive (n=21). Bei einer Fungämie lag sie hingegen nur bei ca. 50% (n=6). Die umgekehrte recovery rate (positive Blutkultur im Falle einer positiven PCR) wurde hingegen mit nur 20% angegeben.

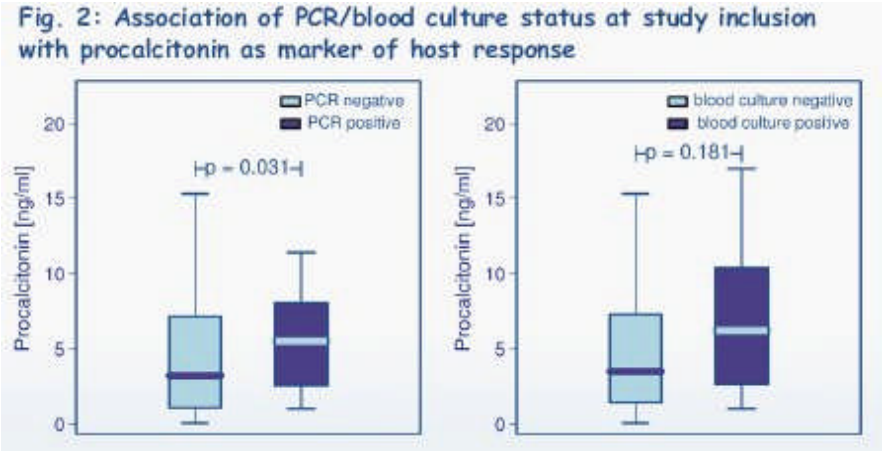
Fig. 1: Recovery rates of the PCR for microorganisms found in the blood culture of patients with severe sepsis/ septic shock



n gives the number of microorganisms detected by blood culture.

Vorteile verspricht die PCR offenbar im Falle einer polymikrobiellen Sepsis. Die PCR sollte in den ersten 3 Tagen erfolgen, wobei die Clearance der DNA von der Effektivität der antimikrobiellen Therapie abhängt.

Eine positive PCR bei Studieneinschluss war mit höheren Procalcitonin-Spiegeln assoziiert, wobei die Assoziation im Gegensatz zum höheren PCT bei positiver Blutkultur sogar Signifikanz erreichte.



(Bildquelle:
Poster [P1999] Relevance of testing for microbial DNA in critically ill patients, Bloos et al.**)**

Tropical Sepsis (Tom van der Poll, Amsterdam, NL)

Sepsis (= Infektion + 2 SIRS-Kriterien (systemic inflammatory response syndrome)) ist ein klinisches Syndrom, welches aus der systemischen Antwort des Wirtes auf eine Infektion resultiert. Auch in der entwickelten Welt bleibt die Mortalitätsrate mit 30-40% hoch (septischer Schock: 45%, schwere Sepsis: 20%, Sepsis: 15%). In der westlichen Welt wird eine Sepsis am häufigsten durch Bakterien ausgelöst (gram-positive Sepsis: v.a. *Staphylococcus aureus* und *Streptococus pneumoniae*, gram-negative Sepsis: v.a. *Escherichia coli*, *Klebsilla sp.* u. *Pseudomonas aeruginosa*). Zwar können diese Bakterien auch bei Sepsis-Patienten in tropischen Gebieten bzw. Tropen-Rückkehrern isoliert werden, zusätzlich müssen aber diverse andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Potentiell tödliche Ursachen für Sepsis in den Tropen sind Malaria, virale hämorrhagische Fieber, Leptospirose, Typhus und Meliodose. Entsprechend ihrer Häufigkeit kann man die Erkrankungen, welche in einer Traveller-Klinik gesehen werden, folgendermassen einteilen:

High (>1/10): • E. coli-Enteritis • Virale Gastroenteritis • Infekt der oberen Atemwege	**Moderate (>1/200):** • Malaria ohne Prophylaxe • Dengue • Enterovirus-Infektion • Salmonellose • Shigellose • Hepatitis A
Low (>1/1000): • Leptospirose • Amöbiasis • Typhus • Hepatitis B	**Very low (<1/1000):** • Chikungunya • Histoplasmose • Legionellose • Malaria mit Prophylaxe

Je nach Begleitsymptomatik ist auch die folgende Einteilung möglich:

Tropische Sepsis mit Ikterus: • Malaria • Leptospirose • Typhus • Akute Hepatitis B • Gelbfieber	**Tropische Sepsis mit Ausschlag:** • Dengue • Ebola/Marburg • akute HIV-Infektion • Rubella (Röteln) • Leptospirose

Tropische Sepsis mit Spontanblutung:
• viral:
  o Dengue
  o Ebola/Marburg
  o Chikungunya
  o Lassa
  o Rift valley
• bakteriell: ...	

Im Folgenden wurde bzgl. Klinik und Immunzellantwort genauer auf drei Krankheitsbilder eingegangen: Dengue, Leptospirose und Melioidose.

Dengue

- RNA-Virus
- 4 Serotypen DEN-1 bis -4
- Überträger: Stechmücken der Gattung Aedes aegyptii und albopictus
- Inkubationszeit: 5-8 Tage
- Klinik:
  - mildes Fiebersyndrom bis hämorrhagisches Fieber
  - plötzlicher Krankheitsbeginn mit hohem Fieber, Dauer: 5 Tage
  - wegen starker Arthralgien und Myalgien auch „breakbone fever“ genannt
  - retro-orbitale Kopfschmerzen
  - Ausschlag (grobfleckig-konfluierend)
  - hämorrhagisch wegen Thrombozytopenie und vaskulärer Leckage
  - DHF (dengue hemorrhagic fever):
    - 10% Mortalität
    - sekundäre Infektion als Risikofaktor, d.h. frühere Infektion mit einem anderen Serotyp → Mechanismus: Antikörper-abhängige Verstärkung (keine neutralisierenden Antikörper!)
- globale Verbreitung (2005): SO-Asien, NO-Australien, Süd- und Mittel-Amerika, Süd-Afrika

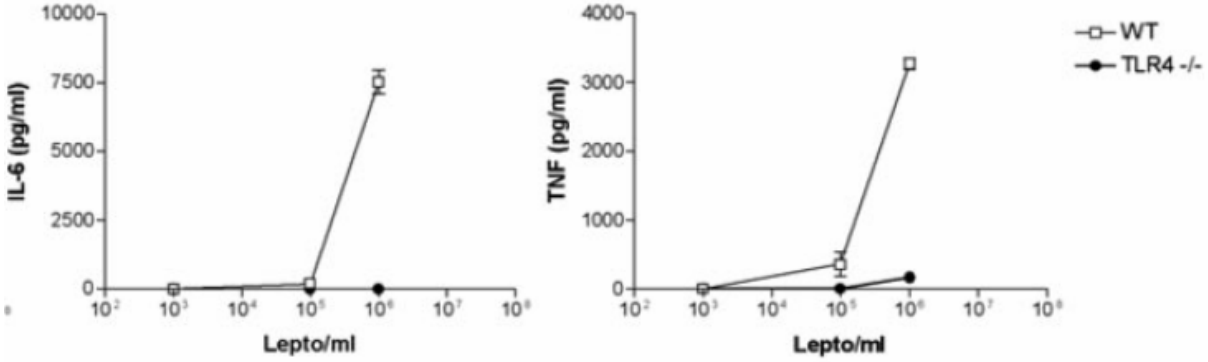
Leptospirose

- gram-negative Stäbchen-Bakterien
- weltweit verbreitete Zoonose
- Überträger: Ratten, Mäuse (Nager) → Exposition von Haut/Schleimhaut gegenüber Urin von infizierten Tieren
- Anekdote: Ausbrüche in Amsterdam nach Fussballspielen, wenn die Fans nach dem Spiel in den Kanälen schwimmen (cave: Euro 08)
- 24 Serotypen und 250 Serovare
- Klinik: 4 Schweregrade
  - milde, Influenza-ähnliche Verlaufsform
  - Weil-Syndrom mit Ikterus, Nierenversagen, Hämorrhagie (Anstieg von Bili, Transaminasen (Hepatitis) und Krea)

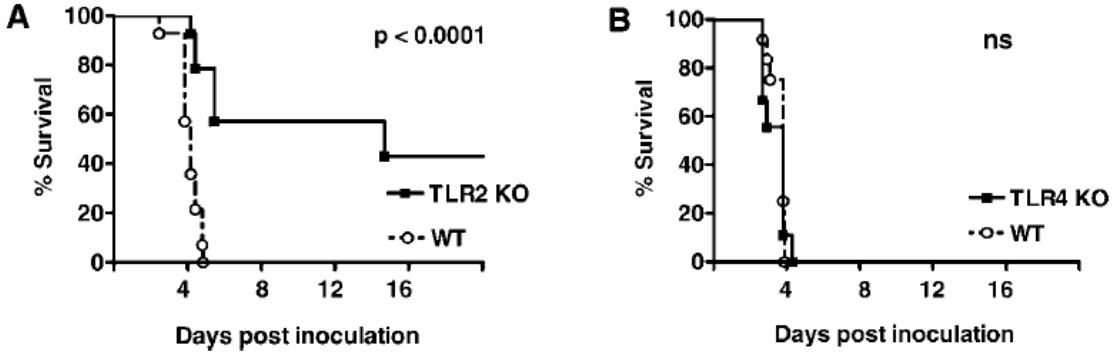
Melioidose („never heard of?“)

- Errger: *Burkholderia pseudomallei* (gram-negatives Stäbchen-Bakterium)
- Vorkommen: SO-Asien, Nord-Australien, Mittel- und Südamerika
- Klinik:
    - Hautinfekte mit stinkenden Abszessen (auch als „smellio“ bezeichnet, Geruchsdiagnose!), schwere akute Sepsis mit Abszedierung in Knochen, Leber und Harntrakt, akute eitrige Peritonitis
    - tötet innert 48h, bakterielle Zeitbombe (auf der Liste der potentiellen Bioterrorismus-Substanzen)
- Übertragung: in Reisfeldern durch Inhalation, aber auch durch die Haut (Outbreak im Zusammenhang mit dem Tsunami)

In der Pathogenese von *Burkholderia pseudomallei* spielen pathogen-associated molecular pattern (PAMPs), Toll-like receptors (TLRs) als „pattern-recognition receptors“ und – wie bei allen gramnegativen Bakterien – LPS eine Rolle. Bei den Säugetieren sind aktuell 13 Toll-like-receptors bekannt, welche verschiedene bakterielle Substanzen erkennen: TLR-4: LPS (gram-neg. Bakterien), TLR-5: Flagellin, TLR-9: bakterielle DNA, TLR-2: Peptidoglykan, Lipoprotein (gram-pos. Bakterien). Im Rahmen der angeborenen Immunantwort kann jede Körperzelle über die TLR das PAMP eines Erregers erkennen.
Beispielsweise beschränkt TLR-4 das Leptospiren-Wachstum in den Nieren. Bei TLR-4-Knock-out (KO)-Mäusen können sich Leptospiren in den Nieren besser vermehren, da die TLR-4-vermittelte IL-6- und TNF-α-Antwort entfällt. Bei einer entsprechend hohen Infektionsdosis entwickeln die TLR-4-defizienten Mäuse ein Weil-Syndrom. Die Erkennung von Leptospiren durch Makrophagen scheint TLR-2-unabhängig zu sein. (Viriyakosol et al., Infect Immun 2006;74(2):887-95)



An der zellulären Immunantwort gegenüber *B. pseudomallei* scheinen sowohl TLR-2 als auch TLR-4 beteiligt zu sein (gesteigerte TLR-2- und TLR-4-Expression bei Melioidose-Patienten). Interessanterweise signalisiert das LPS von *B. pseudomallei* über TLR-2 und nicht - wie bei LPS von gram-neg. Bakterien sonst üblich - über TLR-4. TLR-2-KO-Mäuse (nicht jedoch TLR-4-KO-Mäuse) wiesen ein vermindertes bakterielles Wachstum auf und hatten einen Überlebensvorteil.



In Kombination mit ein antibiotischen Therapie könnte die Hemmung von TLR-2 bei der Melioidose ein neuer Therapieansatz sein. (Wiersinga et al., PLoS Med 2007;4(7):e248) Auch IFN-γ und IL-12 scheinen in der protektiven Immunität gegen Melioidose von Bedeutung zu sein, denn IFN-γ/IL-12-KO-Mäuse zeigen eine erhöhte Mortalität.
Und auch bei der Dengue-Virus-Infektion wirkt IFN-γ protektiv, denn das Überleben ist bei IFN-γ-KO-Mäuse schlechter.
Grundsätzlich ist im Zusammenhang mit dem angeborenen Immunsystem also eine unbalancierte Antwort schädlich, wobei eine Hyperinflammation zur frühen und eine Immunsuppression zur späten Mortalität beiträgt.

Innate immunomodulating therapies (Thierry Calandra, Lausanne, CH)

Und weil sie eben so "toll" sind, ging es auch im nächsten Votrag noch einmal um die erst seit 1998 bekannten „Toll-like-Receptors". Im Mittelpunkt stand der TLR-4, welcher bei der *E. coli*-Sepsis die LPS-Antwort vermittelt. Die Signaltransduktion läuft dabei über LPS, LBP (Lipopolysaccharid-bindendes Protein), TLR-4, CD14 (Endotoxin-Rezeptor) und MyD88, was letztlich in einer NF-κB-Translokation in den Zellkern mündet und eine gesteigerte Zytokin-Produktion zur Folge hat. Nun drängt sich die Frage auf, ob gegen TLR-4 gerichtete Antikörper den Endotoxin-Schock bei *E. coli*-Sepsis abschwächen und damit die Mortalität senken können. Murine RAW-Makrophagen wurden mit einem NF-κB-abhängigen Luziferase-Reportergen transfiziert. Die durch LPS-Zugabe induzierte Luziferaseaktivität konnte durch anti-TLR-4 blockiert werden. Ebenso inhibiert anti-TLR-4 dosisabhängig die LPS-induzierte TNF-Produktion in RAW 264.7-Zellen. Demgegenüber bliebt die TNF-Antwort auf Peptidoglykan (TLR-2-vermittelt) unbeeinflusst.
Im *E. coli*-Sepsis-Tiermodell (2x 10^9 cfu E. coli i.p., Ceftriaxone + Gentamycin) zeigten TLR-4- und MyD88-KO-Mäuse gegenüber Wildtyp (WT)- und TLR-2-KO-Mäusen eine verminderte TNF-α-Antwort und einen Überlebensvorteil. Eine Vorbehandlung von WT-Mäusen mit anti-TLR-4-Antikörpern (4h sowie 30min vor E. coli-Injektion, sowie nochmals 4h danach) führte in diesem Modell zu einer verminderten TNF-α-Produktion und einer von 45% auf 5% reduzierten Mortalität (p<0,001). Der Überlebensvorteil blieb auch erhalten, wenn die anti-TLR-4-Antikörper nur therapeutisch, d.h. erst nach bereits erfolgter E. coli-Infektion (bis zu 13h verzögert) verabreicht wurden.
Mittlerweile ist ein synthetisches LPS-Analogon namens Eritoran (E5564) entwickelt worden, welches an den TLR-4-MD2-Komplex bindet und damit die LPS-Wirkung antagonisiert (Kim et al., Cell 2007;130(5):906-17). E5564 führte *in vivo* dosisabhängig zu einer verminderten TNF-Antwort auf *E. coli* (gram-negativ), wohingegen die durch Staph. aureus (gram-positiv) ausgelöste Zellaktivierung unbeeinflusst blieb (Mullarkey et al., J Pharmacol Exp Ther 2003;304(3):1093-102). In einer Phase II-Studie an einem US-Center wurden 293 Patienten entweder mit Placebo oder mit 45mg oder 105mg E5564 12h i.v. während 6 Tagen behandelt. Als Nebenwirkung wurde in 6,7% eine Phlebitis beobachtet. Die 28-Tages-Mortalität der 3 Gruppen betrug 33,3% (Placebo), 32,0% (45mg E5564) bzw. 26,9% (105mg E5564), was einen tendentiell positiven Effekt erkennen liess. Eine Phase III-Studie ist im Gange.
Ein weiterer selektiver Hemmer der TLR-4-Signaltransduktion ist das Cyclohexen-Derivat TAK 242 (Takeda), für das in RAW 264.7-Makrophagen eine Verminderung der LPS-induzierten TNF-α-Produktion gezeigt werden konnte (Ii M, Mol Pharmcol 2006;69(4):1288-95). Bei der TAK-242-Phase II-Studie wurden 1,2 bzw. 2,4mg/kg/d TAK-242 mit Placebo verglichen. Die 28-Tages-Mortalität lag bei 24% (Placebo), 22,0% (low dose TAK-242) bzw. 17% (high dose TAK-242) (p=0,26). Die Studie musste nach Einschluss von 274 Patienten vorzeitig abgebrochen werden, da der vorgegebene Endpunkt bzgl. Senkung des IL-6-Spiegels nicht erreicht wurde. Nichtsdestotrotz scheint die TLR-4-Hemmung zur Vermeidung einer überschiessenden Entzündungsreaktion bei gram-negativer Sepsis – analog zur Steroid-Gabe bei Pneumokokken-Meningitis – ein vielversprechender therapeutischer Ansatz zu sein.

Novel vaccine antigens and host response

Therapeutic immunisation with Streptococcus sobrinus enolase protects against dental caries in rats (M. Dinis, Porto, Coimbra, PT)

Weltweit und nicht zuletzt auch in den Entwicklungsländern Afrikas ist Zahn-Karies ein zunehmendes Problem. 27% der Vorschulkinder, 42% der Schulkinder und 91% der Erwachsenen sind davon betroffen. Risikofaktoren für die Karies-Entwicklung sind die Empfänglichkeit des Wirts, kariogene Bakterien wie Streptococcus sobrinus und mutans sowie eine Diät mit hohem Zuckergehalt. Die Enolase stellt ein von S. sobrinus sezerniertes VIP (Virulence associated immunomodulatory protein) dar, welches in der Pathogenese des Karies eine Rolle zu spielen scheint. Mit der Enolase von S. mutans besteht eine 98%ige Homogenität. Im Rattenmodell wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit einer S. sobrinus-Enolase-Impfung zur Kariesprophylaxe getestet.
19 Tage alte Wistar-Ratten wurden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oral mit 10^9 S. sobrinus infiziert und mit einer kariogenen Diät gefüttert. 5 Tage später erfolgte eine oral Immunisierung mit rekombinanter S. sobrinus-Enolase bzw. PBS (Reimmunisierung nach 3 Wochen). Am 120. Lebenstag wurden die Kariesläsionen beurteilt. In den mit rekombinanter S. sobrinus-Enolase immunisierten Ratten fand sich gegenüber den Kontrolltieren signifikant weniger Karies, die S. sobrinus-Kolonisation war reduziert und es konnten höhere Titer gegen die S. sobrinus-Enolase gerichtete Speichel-IgA- und IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Histopathologische Untersuchung ergaben keine toxischen Gewebsschäden in den geimpften Tieren und die nach Impfung gebildeten anti-S. sobrinus-Enolase-Antikörper zeigten keine Kreuzreaktivität gegen die humane Enolase. Als nächstes muss untersucht werden, ob die orale Impfung auch beim Menschen Zahnkaries verhindern kann. Die Vermeidung von Zahnkaries könnte sich auch positiv auf die Inzidenz der Endokarditis lenta auswirken. Problematisch dürft jedoch sein, dass die IgA-Antwort ohne Booster sehr schnell abnimmt.

Broad-coverage infant vaccine offering protection against invasive meningococcal group B disease (P. Oster, Siena, IT)

Neisseria meningitidis sind bekapselte gram-negative Diplokokken, welche strikt humanpathogen sind. 5-10% der Bevölkerung gehören zu den asymptomatischen Trägern. <1% der Träger werden symptomatisch. In Europa dominiert die Serogruppe B mit 72% (Gruppe C: 28%). Die Gruppe B-Meningokokken haben v.a. bei Kindern <5 Jahren eine hohe Inzidenz. Die „case fatality“ beträgt trotz Antibiotika-Einsatz 10%. In 11-19% der Fälle bleiben Folgeschäden zurück.
Die global verfügbaren Impfstoffe sind zwar gegen Meningokokken der Gruppe C, nicht jedoch gegen solche der Gruppe B wirksam. Im Gegensatz zu anderen Serogruppen funktionieren gegen die Kapsel gerichtete Impfstoffe bei den Gruppe B-Meningokokken (MenB) nicht, da die MenB-Polysaccharide nur eine sehr schwache Immunantwort hervorrufen. Im 2006 wurde in Neuseeland zur Bekämpfung einer Epidemie ein auf einen speziellen Meningokokken-Gr. B-Subtyp massgeschneiderter, nichtkapsulärer Impfstoff eingesetzt („outer membrane vaccine“ = OMV). Allerdings ist dessen Kreuzreaktivität gegenüber anderen Meningokokken-Gr. B-Subtypen schlecht und bereits eine Deletion im bakteriellen Genom führt zum Wirkungsverlust des Impfstoffs, so dass er nur für diese spezielle outbreak-Situation nützlich war.
Die Entwicklung potentieller Impfstoffe mittels „reverser Vakzinologie“ bedeutet, dass zunächst die gesamte Genomsequenz von MenB-Stämmen analysiert wurde. Von 350 potentiellen Antigenen wurden dann diejenigen Oberflächenproteine ausgewählt, welche die beste Immunantwort auslösten. Schliesslich wurde von Novartis ein Impfstoff „designed“, welcher aus einem Cocktail von 4 verschiedenen Antigenen besteht und gegen verschiedenste MenB-

Stämme wirksam ist. Phase II-Studien haben eine zufriedenstellende Sicherheit, Tolerabilität und Immunogenität gezeigt. Zudem handelt es sich um die erste rekombinante MenB-Protein-Vakzine, welche bei Kindern eine Immunantwort induziert. Geimpft werden 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten. Die Schutzwirkung gegenüber 3 Referenz-Stämmen lag bei 83, 72 bzw. 63%.

Clostridium difficile –Changing epidemiology and treatment options

Mini state-of-the-art lecture: Recurrent Clostridium difficile-associated disease: an emerging problem requiring novel treatment strategies (Josbert Keller, Amsterdam, NL)

Die Inzidenz der Cl. difficile-Infektion ist steigend und das Auftreten von Rezidiven nicht zuletzt beim Ribotyp 027 ein Problem. Morbidität (Kolektomie: 1,2→3,8/1000, komplizierte Verläufe 7,1→11,5%) sowie Mortalität (4,7→8,6%) nehmen zu. Grundsätzlich handelt es sich um eine selbstlimitierende Erkrankung, da sich nach Absetzen des auslösenden Antibiotikums („Antibiotika-assoziierte Diarrhoe“) die gestörte intestinale Flora normalisieren und die Überwucherung mit Cl. difficile verschwinden sollte. Bei schwereren Verläufen ist jedoch eine Therapie der Clostridium difficile-Infektion mit Metronidazol oder Vancomycin notwendig, welche eine Relapse-Quote von 15-30% aufweist. Risikofaktoren für ein Rezidiv sind Alter, Komorbiditäten, fortgesetzte Antibiotika-Therapie und Hospitalisation sowie Immunschwäche. Die Ansprechrate auf eine 14tägige Vancomycin-Behandlung beim 1. Relapse liegt bei 55%. Beim 2. Relapse kann nochmals eine 14tägige Vancomycin-Therapie mit anschliessendem „tapered pulsed regimen“ (Ausschleichschema über 6 Wochen) versucht werden. Weitere Alternativen sind Rifaximin und die „fecal transplantation“.

Zur Vorbereitung der „fecal transplantation“ werden an Tag 1-4 4x tgl. 500mg Vancomycin p.o. gegeben und am Tag 4 eine Darmreinigung mit 4l Klean-Prep durchgeführt (analog zur Koloskopie-Vorbereitung, Ziel: Reduktion des Cl. difficile-Keimloads). An Tag 5 erfolgt dann die eigentliche Stuhltransplantation. Ca. 150g frischer „Donor-Stuhl“ eines Verwandten des Patienten, welcher im Vorfeld auf übertragbare Krankheitserreger (Bakterien, Parasiten, Hepatitis, HIV) untersucht wurde, wird in 400ml 0,9% NaCl-Lösung suspendiert und entweder coecal (i.R. einer Koloskopie) oder über eine nasoduodenale Sonde appliziert. Im Falle eines Therapieansprechens sistiert die Diarrhoe innert 3-4 Tagen und das Cl. difficile-Toxin ist nicht mehr im Stuhl nachweisbar. Mittlerweile wurden an dem niederländischen Zentrum 11 Patienten auf diese Weise behandelt. 2 Patienten benötigten eine 2. oder 3. Stuhltransplantation von einem anderen Spender. Schliesslich konnten aber alle 11 Patienten mit dieser Methode von ihrer Diarrhoe befreit werden.

Bislang gibt es keine randomisiert-kontrollierte Studien. Bei den derzeit in der Literatur beschriebenen 81 mittels Stuhltransplantation behandelten Patienten kam es nur bei 8 Patienten zu keinem Therapieansprechen (90% Erfolgsquote). Bei 5 der 8 Therapieversager waren nur 10g Spender-Stuhl verwendet worden. Geplant ist nun eine randomisiert-kontrollierte Studie mit dem Namen „Fecal-Trial“. Eingeschlossen werden sollen dabei Patienten mit rezidivierender Cl. difficile-Diarrhoe, welche mindestens einen Zyklus einer adäquaten Antibiotika-Therapie erhalten haben. Verglichen werden 3 Therapiearme mit je 40 Patienten: 1) Vancomycin, 2) Vancomycin und Klean-Prep und 3) Vancomycin, Klean-Prep und „fecal transplantation“.

Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea (E. Bouza et al.)

Tolevamer ist ein neuer nicht-antibiotischer Toxin-Bindner, welcher nicht vom Darm resorbiert wird. In einer Dosis von 6g/d zeigte sich Substanz in einer Phase II-Studie an 259 Patienten bzgl. Verschwinden der Cl. difficile-Diarrhoe gegenüber Vancomycin nicht unterlegen (3g Tolevamer pro Tag hingegen ohne Effekt). Zudem fand sich in der Tolevamer-Gruppe tendentiell eine niedrigere Rezidivrate von 10 versus 19% bei Vancomycin. Zur Vermeidung der Tolevamer-bedingten Hypokaliämie wurde für die Phase III-Studie ein Kalium-Salz der Substanz als Flüssigformulierung entwickelt. Zur Erhöhung der Toxinbindungskapazität steigerte man ausserdem die Dosis auf 9g/d.

Die Phase III-Studie wurde als doppelblinde Multicenter-Studie in Europa, Canada und Australien durchgeführt. Dabei wurde im Verhältnis 2:1:1 randomisiert auf eine perorale Therapie mit 3x 3g Tolevamer (14d), 4x 125mg Vancomycin (10d) oder 4x 375mg Metronidazol (10d) (zur Vereinfachung der Verblindung). Primärer Endpunkt war das Verschwinden von Diarrhoe und abominalen Symptomen am Tag 10. Insgesamt wurden 528 Patienten eingeschlossen (83% 1. Episode CDAD = Cl. difficile assoziierte Diarrhoe, 17% Rezidiv). Die klinischen Ansprechraten lagen für Tolevamer bei 42% (112/268), für Vancomycin bei 81% (101/125) und für Metronidazol bei 73% (99/135). Während sich zwischen Vancomycin und Metronidazol kein signifikanter Unterschied fand ($p=0,153$), zeigte sich Tolevamer beiden Antibiotika gegenüber unterlegen ($p\leq0,001$). Demgegenüber war die Rezidivrate (4 Wochen Follow-up) in der Tolevamer-Gruppe mit 6% deutlich niedriger als in der Vancomycin- bzw. Metronidazolgruppe (18 bzw. 19%). Nebenwirkungen traten in allen drei Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf.

Strong effects of antibiotic stewardship and infection control measures on Clostridium difficile-associated diarrhoea incidence rates in northwestern Germany (H.-P. Weil et al., Hannover, DE)

2005 verzeichneten 11 Spitäler in der südlichen Teilregion (Gruppe I) erhöhte CDAD-Inzidenzraten (11,6 Pat./10.000 Pat.-Tage), wohingegen 7 Spitäler in der nördlichen Teilregion (Gruppe II) keine erhöhten Inzidenzraten aufwiesen (4,0 Pat./10.000 Pat.-Tage). Mittels PCR-Ribotyping konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe I 80% der Isolate auf die hyperendemischen, multiresistenten Stämme 001 und 046 entfielen, wohingegen in der Gruppe II kein prädominanter Ribotyp detektiert wurde.
Im 2006 erfolgten in den Spitälern der Gruppe I folgende Interventionen: 1) „antibiotic stewardship“: Reduktion des Gebrauchs von Cephalosporinen, Fluorochinolonen und Clindamycin, stattdessen Einsatz von Penicillin + Betalaktamase-Inhibitor und 2) „infection control measures“: Isolation, Händewaschen mit Seife, tägliche sporozide Raumdesinfektion. Die „antibiotic stewardship“-Massnahmen wurden von 5/11 und die „infection control measures“

von 10/11 Spitälern der Gruppe I umgesetzt, wohingegen nur 2/7 Spitäler der Gruppe II „infection control measures“ etablierten.
2007 war in den Spitälern der Gruppe I eine signifikante Reduktion der CDAD-Inzidenz auf 8/10.000 Pat.-Tage zu beobachten, wohingegen die CDAD-Inzidenz in den Gruppe II-Spitälern mit 6/10.000 Pat.-Tage einen leichten Anstieg zeigte. Die Inzidenzraten für MRSA, VRE und ESBL blieben von den getroffenen Massnahmen unbeeinflusst.