

# ECCMID 2007 München



## Zusammenfassung von Andrea Witteck, Matthias Schlegel, Arnoud Templeton und Katia Boggian

Antiretroviral Therapy.....	3
The need for strategic trials (Manuel Battegay, Basel, CH).....	3
New targets for innovative HIV treatment (Gerd Fätkenheurer, Köln, D).....	4
Challenges in the management of adverse effects of long-term ART (Anna Maria Geretti, London, UK).....	5
Long-term metabolic complications (Esteban Martinez, Barcelona, ES) .....	6
Clinical implications of PK/PD .....	6
Keynote Lecture (Johan Mouton, Nijmegen, NL).....	6
Can PK-PD provide dosing regimens that are less vulnerable to resistance? .....	8
Pro (Andrea Novelli, Florence, IT) .....	8
Zeitabhängig.....	8
Konzentrationsabhängig.....	8
Wichtige Grösse: .....	9
T>MIC (40-70% mindestens, je länger desto besser) .....	9
Contra (Patrice Courvalin, Paris, FR) .....	9
New clinical and molecular targets for antifungal therapy .....	10
Fungal diagnostics .....	11
Antifungal susceptibility testing (Juan-Luis Rodriguez Tudela, Majadahonda, ES) .....	11
Non-culture methods (Johan Maertens, Leuven, BE).....	12
Biologicals in treating fungal infections .....	14
Current antifungal combination therapies: The need for safer, more-effective options (Malcolm Richardson, Helsinki, Finland).....	14
Combination Therapy: Role of antibodies (Peter Pappas, Alabama, US).....	14

Fungal Hsp90 and human Hsp90: Therapy avenues and potential for adverse events (James Burnie, Manchester, UK) .....	15
The future of antifungal therapy( Markus Ruhnke, Berlin, DE) .....	15
Harmonising expert rules and interpretative reading for antimicrobial susceptibility testing in Europe .....	16
The concept of interpretative reading of the antibiogramme (Patrice Courvalin, Paris, FR) .....	16
Expert rules for beta-lactam antibiotics (David Livermore, London, UK) .....	16
Expert rules for aminoglycosides, macrolides and lincosamides (Roland Leclercq, Caen, FR) .....	19
Infective Endocarditis (Time for a change?).....	19
The role of combination therapy (Philippe Moreillon, Lausanne, CH).....	19
Und Rifampicin bei prothetischen Klappen?.....	20
Treatment options for infective ednocarditis: new drugs for bad bugs? (Ralph Corey, Durham, US).....	21
Modern Case management: What do we learn from the international collaboration on endocarditis ( ICE)? (Bruno Hoen, Besancon , FR) .....	22
Prophylaxis: time for a paradigm shift? (Jan van der Meer, Amsterdam, NL)....	23
Infection in cancer patients .....	24
Update on the epidemiology of infections in cancer patients (Georg Maschmeyer, Potsdam, DE).....	24
New European Guidelines on antifungal prophylaxis (Johan Maertens, Leuven BE) .....	25
ECIL = European Conference on Infections in Leukemia.....	25
New European Guidelines on antibiotic prophylaxis (Francesco Menichetti, Pisa IT).....	26
Evidence-based prophylactic use of haematopoietic growth factors ( Julia Bohlius, Köln DE) .....	27
ESCMID Excellence Award Lecture.....	28
From mistaken identity to a biomedical revolution: the influential legacy of a blood-loving bacterium (Richard Moxon, Oxford, UK) .....	28
Clinical significance of innate immune defence.....	28
Sepsis and Innate immunity (Ralf Schumann, Berlin DE).....	28
Control of inflammatory diseases by parasitic pathogens via the innate immunity (Pascal Launois, Epalinges, CH).....	29
Innate immunity and Aspergillus infection (Luigina Romani, Perugia, IT).....	30
Intracellular inhibitors of innate immunityencoded by vaccinia virus (Geoffrey Smith, London UK) .....	30
Current Trends in Treating Continously Evolving Gram-Negative Infections .....	31
Treatments for Serious Gram-Negative Infections, (Jordi Rello, Tarragona,ES)31	31
Should all carbapenems be viewed the same? (David Livermore, London UK) 31	31
Noch zu definieren .....	32
Optimising utility of the Carbapenem Class (Alasdair MacGowanBristol, UK)... 32	32
Doripenem:A new potent, broad-spectrum treatment for serious gramneg. Infections (Kurt Naber, Munich,DE).....	33
"Clostridium difficile associated Disease: underdiagnosed, underreported, undertreated. How to overcome the challenges".....	33
CDAD Epidemiology within Europe: A growing Problem .....	33
Accurate Diagnosis and Testing for CDAD (Elisabeth Nagy, Szeged, Hungary)34	34
Clinical aspects and therapies in the new era of CDAD Diseases (Dale Gerding, Chicago, Illinois) .....	34

Dissemination of resistance unrelated to antimicrobial consumption (Gian Maria Rossolini, Siena IT) .....	35
Reversal of resistance by changing antimicrobial policies: when is it possible? (Pentti Huovinen, Turku, FI) .....	36
Current trends in parasitology .....	36
Malaria (Christoph Hatz, Basel, CH).....	36
Controversies in fungal disease .....	37
Therapeutiv positioning of new and old antifungal drugs (Oliver Cornely, Cologne, DE).....	37
Impact of emerging fungal pathogens (Olivier Lortholary, Paris, FR) .....	38
Sepsis: clinical trials and (clinical) tribulation .....	38
Foodborne infections: From starter to finish.....	39
Quinolone resistance in the food chain (Jordi Vila (Barcelona, ES) .....	39

## ***Antiretroviral Therapy***

### **The need for strategic trials (Manuel Battegay, Basel, CH)**

Die Einführung der HAART (highly active antiretroviral therapy) 1996 führte zu einem deutlichen Rückgang der HIV-Mortalität. Entsprechend haben diesbezüglich Beobachtungsstudien (observational studies = OS) zunehmend den Goldstandard der randomisierten klinischen Studie (randomized clinical trial = RCT) verdrängt. Anstelle von klinischen Endpunkten werden nun meist Surrogatmarker wie CD4-Zellzahl oder VL (viral load) verwendet.

Zur Beantwortung der **aktuellen Fragen**: „Wie kann man die HIV-Übertragung senken/verhindern?, Bei welcher CD4-Zellzahl soll mit der HAART begonnen werden?, Soll man alle behandeln/alle zirkumzidieren?, Ist ein Therapieunterbruch noch vertretbar?, Wie steht es um die metabolischen Nebenwirkungen einer Langzeittherapie?“ ist möglicherweise ein neuer Studientyp, sogenannte **„strategische Studien“**, notwendig. Man muss sich überlegen, ob man derartige Studien durchführen will **oder** aber die **Strategie vorgegeben** werden soll. Jedenfalls sind für 2009 bzgl. CD4-Zellzahl bei HAART-Beginn zwei derartige „strategic trials“ geplant: „START 500“ und „START 300“.

Fehlender **Zugang zur HIV-Diagnostik** ist eine wesentliche Ursache für die weltweit hohe Zahl von Neuinfektionen und die Verbreitung der Tuberkulose. Solange die CD4-Zellzahl noch über 200/ul liegt, ist das Risiko für eine AIDS-definierende Erkrankung gering. Sich ihrer HIV-Positivität nicht bewusst, präsentieren sich die Patienten erst spät und werden entsprechend erst spät behandelt, nachdem sie unter Umständen schon viele andere angesteckt haben.

Die aktuellen Richtlinien empfehlen einen **Beginn der HAART** bei Absinken der CD4-Zellzahl unter einen Wert von 350/ul (spätestens jedoch bei 200/ul). Dieses Ziel wird derzeit allerdings nur in Australien erreicht mit einer durchschnittlichen CD4-Zellzahl von 239/ul bei Therapiebeginn. In allen anderen Erdteilen (auch Europa!) erfolgt der Therapiebeginn erst bei einer CD4-Zellzahl von 100-200/ul (Egger, Bern, CH, CROI 2007). Zweifellos muss der einzelne Patient für die HAART bereit sein. Aus epidemiologischer Sicht wäre jedoch eine Behandlung aller zur Eindämmung der HIV-Transmission zu erwägen (Montaner, Lancet 2006; 368: 531).

Neben einer verstärkten HIV-Testung dürfte die Umsetzung der Erkenntnis, dass die **Zirkumzision bei Männern** das HIV-Transmissionsrisiko deutlich senkt (vorzeitiger Studienabbruch wegen Überlegenheit), für die **HIV-Prävention** bedeutsam sein.

Die internationalen Guidelines empfehlen zur **HIV-Therapie** eine Dreierkombination, bestehend aus 2 NRTI (Nukleosid-Reverse Transkriptase-Inhibitor) in Kombination mit entweder einem NNRTI (Nicht-Nukleosid-Reverse Transkriptase-Inhibitor) oder einem PI (Protease-Inhibitor). Betrachtet man die HIV-Therapien, mit denen jeweils 90% der Patienten behandelt werden, so resultieren daraus in Westeuropa/Nordamerika ca. 50 **verschiedene Kombinationen**, während es in Südamerika und Asien nur 11 bzw. 3 sind. Interessanterweise unterscheidet sich das Outcome nicht. Die Vorteile der NNRTI liegen möglicherweise in einer besseren Suppression der Viruslast, während der Einsatz von PI mit einem besseren CD4-Anstieg und weniger Resistenzproblemen assoziiert sein soll.

Die prospektive Kohortenstudie DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) untersucht die **metabolischen Nebenwirkungen der HIV-Langzeittherapie**. Soll bei PI-bedingter Hyperlipidämie primär auf NNRTI umgestellt oder ein Statin ergänzt werden? Während in der HAART-Ära z.B. die Zahl der Non-Hodgkin-Lymphome deutlich zurückgegangen ist (SHCS), gewinnen Lebererkrankungen als Todesursache bei HIV-Patienten an Bedeutung (14%, DAD). Der individuelle genetische Code ist nicht nur prädisponierender Faktor für die HIV-Infektion, sondern auch für die Verträglichkeit und Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie bedeutsam (Pharmakogenetik).

Nach der SMART-Studie (Therapiestopp bei  $CD4 > 350/ul$  und –wiederbeginn bei  $< 250/ul$ ) kann ein **Unterbruch der HIV-Therapie nicht mehr empfohlen** werden (mehr AIDS- und Todesfälle in der Interventionsgruppe). In der Staccato-Studie, bei welcher die HIV-Therapie bereits bei Absinken der  $CD4 < 350/ul$  wieder aufgenommen wurde, traten zwar vermehrt Candida-Infektionen, jedoch nicht mehr AIDS-definierende Erkrankungen auf.

### **New targets for innovative HIV treatment (Gerd Fätkenheurer, Köln, D)**

Die klassische HAART (2 NRTI + 1 NNRTI od. PI) hat zwar während der vergangenen 10 Jahre zu einer deutlichen Reduktion der HIV-Mortalität geführt, Lipodystrophie und Resistenzentwicklung mit virologischem Versagen lassen jedoch den Ruf nach neuen Medikamenten laut werden. Besonders die komplette Kreuzresistenz bei den NNRTI stellt ein Problem dar.

Bereits **zugelassene neuere HIV-Medikamente** sind der **Fusionsinhibitor Enfuvirtid** (T-20, Fuzeon®) und die **Proteasehemmer der zweiten Generation: Tripranavir** und **Darunavir** (TMC 114, Prezista®).

Für **2007/2008** wird die Markteinführung von CCR5-Antagonisten und Integrase-Inhibitoren erwartet. Die beiden neuen Substanzklassen wurden zunächst in Therapie-erfahrenen Patienten mit „triple class failure“ getestet, wobei für den **Integrase-Inhibitor Raltegravir** (MK-0518) gegenüber einer alleinigen optimierten backbone-Therapie (OBT) Überlegenheit demonstriert werden konnte (60% vs 30% vollständig supprimierte Virämie ( $< 50$  cop/ml) und 90 vs 35/ul CD4-Anstieg nach 16 Wochen (BENCHMRK-1/2)). Vorläufige Daten sprechen auch für eine gute virologische Wirksamkeit in Therapie-naiven Patienten. In einer Dosierung von 2x tgl.

400mg wurde das Medikament gut toleriert. Mit **Elvitegravir** wird derzeit ein weiterer Integrase-Inhibitor in Phase II an Therapie-erfahrenen Patienten untersucht. Ein Problem der Integraseinhibitoren ist die schnelle Resistenzentwicklung in einer funktionellen Monotherapie. Eine solche wird jedoch für kein HIV-Medikament mehr empfohlen, d.h. es sollten jeweils mindestens zwei Substanzen voll wirksam sein.

Nicht ganz so vielversprechend sehen die Daten für die beiden **CCR5-Antagonisten** aus. Problematisch ist bei diesen ein Tropismus-Shift des HI-Virus von R5 (früh) zu X4 (spät), welcher die Wirksamkeit reduziert. Entsprechend sollte vor Therapiebeginn der R5-Tropismus bestimmt werden.

**Vicriviroc** zusammen mit einer OBT war zwar gegenüber einer alleinigen OBT in Therapie-erfahrenen Patienten überlegen, versagte jedoch in einer Phase II-Studie mit Therapie-naiven Patienten (a.e. Dosis-Problem). Weitere Dosisfindungsstudien mit Ritonavir-boosting sind im Gang (ACTG 5211, demnächst im CID publiziert). In Therapie-erfahrenen Patienten mit HI-Viren mit dualem Tropismus (R5/X4) zeigte **Maraviroc** gegenüber OBT allein keine zusätzliche virologische Wirksamkeit, führte jedoch zu einem grösseren CD4-Anstieg. In MOTIVATE 1&2 (>1000 Patienten mit R5-tropen Viren) war Maraviroc allerdings nach 24 Wochen einer alleinigen OBT überlegen (40-45% vs 20,9% vollständig supprimierte Virämie (<50 cop/ml) und CD4-Anstieg 102-112 vs 64/ul).

### **Challenges in the management of adverse effects of long-term ART (Anna Maria Geretti, London, UK)**

Für HIV-Patienten unter HAART sind in zunehmendem Masse nicht mehr AIDS-definierende Erkrankungen, sondern Krebs, Hepatitis-Koinfektion und kardiovaskuläre Erkrankungen Todesursache. Da keine Virus-Elimination erreicht werden kann, kommt es nach Therapieabsetzen zum rebound. Entsprechend ist eine Dauersuppressionstherapie mit lebenslanger Einnahme der antiretroviralen Medikamente notwendig. In diesem Zusammenhang sind Adhärenz, Medikamenten-Interaktionen, Pharmakokinetik, Toxizität, Resistenzentwicklung und Lipodystrophie von Bedeutung.

Nur noch einmal täglich (**once daily**) einzunehmende Kombinationspräparate wie Kivexa® (3TC+ABC), Truvada® (FTC+TDF) oder Atripla® (FTC+TDF+EFV) senken die Tablettenzahl (**pill burden**) und tragen ebenso wie **besser verträglichere Formulierungen** (Kaletra®-Filmtabletten statt Weichgelatine-Kapseln) und einfache Hilfsmittel wie ein „**pill box organizer**“ zu einer verbesserten **Compliance** bei.

Neben Malcompliance können jedoch auch **Medikamenteninteraktionen** zu subtherapeutischen Medikamentenspiegeln führen (z.B. >50%ige Reduktion des Atazanavir (Reyataz®)-Spiegels unter Einnahme von Magensäurehemmern wie Omeprazol oder Ranitidin). Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet „**Pharmacogenomics**“ erlauben u.a. eine Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir vorauszusehen.

Die **Resistenzproblematik** umfasst Patienten aus der prä-HAART-Ära, welche initial eine Mono- oder Dual-Therapie bzw. eine sequentielle funktionelle Mono-Therapie erhielten, ebenso wie Patienten mit Adhärenzproblemen und Primoinfizierte, welche ein bereits resistentes Virus aquiriert haben (in Europa 9,1% der Fälle, SPREAD).

Wichtige Beispiele für HAART-bedingte Toxizität sind Mitochondrien-Schädigung und Lipoatrophie bei NRTIs sowie Fettakkumulation, Dyslipidämie und Insulinresistenz bei PIs. Ferner können unter ddI und d4T eine periphere Neuropathie, unter ZDV eine Anämie/Knochenmarkssuppression sowie unter TDF eine Nierenfunktionseinschränkung auftreten. In HIV-Patienten unter HAART ist die Prävalenz der Osteoporose auf das 3fache erhöht. Das **metabolische Syndrom** hat in dieser Population eine Inzidenz von 20% (22% bei Männern und 12% der Frauen), was mit einem entsprechend erhöhten **kardiovaskulären Risiko** einhergeht.

### **Long-term metabolic complications (Esteban Martinez, Barcelona, ES)**

Verglichen mit den anderen **PIs** ist die Erhöhung des **Cholesterin-/Triglycerid-Spiegels** bei Atazanavir (Reyataz®) am geringsten. Die PI-assoziierte **Insulin-Resistenz** wird durch den Glucosetransporter GLUT4 vermittelt.

Die **Mitochondrien-Toxizität** der **NRTIs** ist für ddC, ddI und d4T am grössten. Der gestörte Metabolismus freier Fettsäuren führt zu Hyperlipidämie und Insulinresistenz. Bis die Lipodystrophie klinisch evident wird (Abnahme des Wadenfetts) vergehen 2-3 Jahre.

**Rauchen** als klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor ist bei HIV-Patienten mit 64,4% häufig. Die **Myokardinfarkt-Inzidenz** nimmt mit zunehmender HAART-Exposition zu (RR 1,16 pro Jahr unter ART), wobei das Risiko mit der PI-Exposition assoziiert ist (RR 1,15).

### ***Clinical implications of PK/PD***

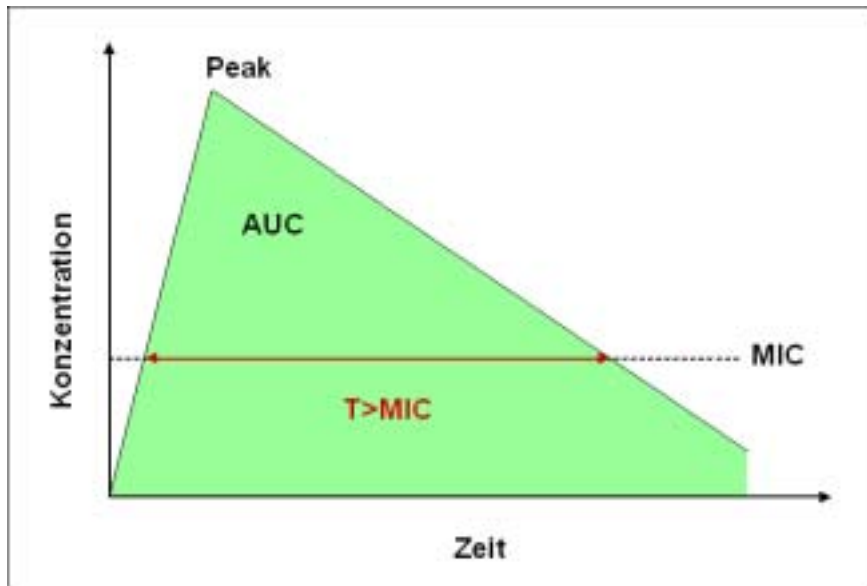
#### **Keynote Lecture (Johan Mouton, Nijmegen, NL)**

Die Wirksamkeit eines Antibiotikums (AB) gegenüber einem Mikroorganismus (MO) ist abhängig von:

- 1) Exposition des MO gegenüber dem AB in vivo (Pharmakokinetik = PK)
- 2) Potenz des AB gegenüber dem MO (MIC = minimal inhibitory concentration, geringste Konzentration ohne sichtbares Wachstum nach 18stündiger Inkubation).

Die **PK/PD** (Pharmakokinetik/Pharmakodynamik) beschreibt die Beziehungen zwischen MIC, Exposition und Effekt. Hierzu dienen im Wesentlichen **zwei Indices**:

- 1) **T>MIC** (Zeit, in der die AB-Konzentration oberhalb der MIC bleibt) als Fraktion des Dosierungsintervalls
- 2) **AUC/MIC** (AUC = Area under the Time Concentration curve over 24hours).



**Peak-Konzentration** und **AUC** verhalten sich normalerweise linear zur **Dosis**. Je höher die  $AUC/MIC$ , desto grösser die Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg.

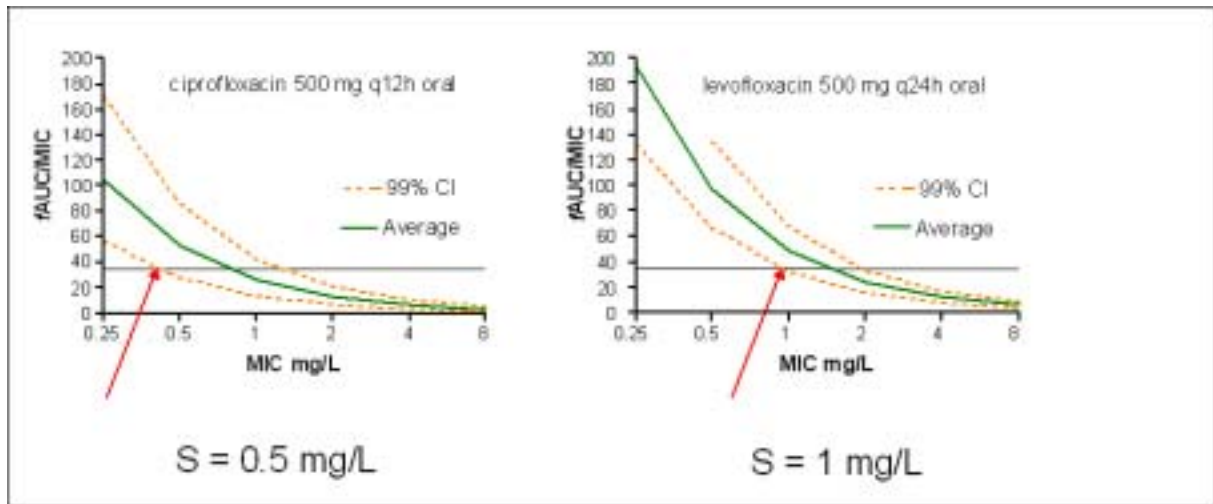
Für die Wirkung entscheidend ist der **freie, Protein-ungebundene Anteil** des Medikaments und nicht die totale Konzentration. Wichtig ist dies v.a. dann, wenn Medikamente einer Klasse miteinander verglichen werden.

*Beispiele:*

1) Die Wirksamkeit des  **$\beta$ -Laktam-AB** Ceftriaxon in der Behandlung von z.B. *H. influenzae* oder *S. pneumoniae* korreliert nicht mit der  $AUC/MIC$ , sondern mit der  **$T > MIC$** . Für freies (f), ungebundenes Ceftriaxon muss die Konzentration 40% der Zeit zwischen 2 Dosen oberhalb der MIC liegen ( $fT > MIC$ ). Betrachtet man die totale Konzentration sind es 70%.

2) Bei **Chinolonen** sollte die **fAUC/MIC** für jeden Patienten  $\geq 34$  betragen. 1x tgl. 500mg Levofloxacin p.o. resultiert in einer fAUC von 30-50mg/l. Die MIC für *S. pneumoniae* beträgt 1mg/l. Mit einer Dosissteigerung auf 2x 500mg oder 1x 750mg Levofloxacin lässt sich eine fAUC von 70-80mg/l erreichen, so dass auch noch MOs mit einer MIC von 2mg/l wirksam bekämpft werden können ( $fAUC/MIC = 35-40$ ).

Da in der Praxis die AUC des individuellen Patienten unbekannt ist, bedient man sich zu deren Abschätzung der sogenannten **Monte Carlo Simulation (MCS)**. Hierbei wird die fAUC für 10.000 Patienten berechnet. Anschliessend trägt man die durchschnittliche fAUC/MIC mit einem 99%-Konfidenz-Intervall gegen die MIC auf.



In **speziellen Populationen** (z.B. Niereninsuffizienz, ICU) ist die fAUC aufgrund zu grosser interindividueller Schwankungen nicht vorhersagbar, so dass sich ein therapeutisches **Drug-Monitoring (TDM)** empfiehlt. Entscheidend ist jedoch nicht nur die Plasmakonzentration, sondern auch die **AB-Konzentration am Wirkort**, d.h. im Gewebe. Grundsätzlich ist die AB-Konzentration im Abszess geringer, so dass höhere Dosen erforderlich werden.

Die Dosis, welche nötig ist, eine **Resistenzentwicklung** zu **verhindern**, liegt deutlich höher als die für den Therapieerfolg notwendige Dosis.

Die meisten **PK/PD**-Beziehungen verhalten sich in **Tier und Mensch ähnlich**, wobei zu beachten ist, dass nicht die gleiche Dosis, sondern die gleiche Exposition des MO gegenüber dem AB den gleichen Effekt erzielt.

*60-90-Regel*: 100% Therapieerfolg ist unerreichbar. 60% verbessern sich unabhängig vom AB. Mit adäquater Therapie sind es 90%.

### **Can PK-PD provide dosing regimens that are less vulnerable to resistance?**

**Pro (Andrea Novelli, Florence, IT)**

Zur Vermeidung von Resistenzentwicklung gilt der Grundsatz: **“Hit hard and hit fast.”**, d.h. ausreichende Dosierung und möglichst kurze Zeit bis zur Eradikation.

Als kurze Repetition nochmals das PK/PD Latein:

<b>Zeitabhängig</b>	<b>Konzentrationsabhängig</b>
Betalactame	Aminoglycoside
Glycopeptide	Fluorochinolone
Lincosamide	Metronidazol
Erythromycin	Clarithromycin
	Azithromycin



<b>Wichtige Grösse:</b>	<b>Wichtige Grösse:</b>
<b>T&gt;MIC (40-70% mindestens, je länger desto besser)</b>	<b>AUC/MIC &gt;125 (je höher desto besser)</b>
	<b>C<sub>max</sub>/MIC 10-12.5( je höher desto besser)</b>

Bei **β-Laktamen** ist die Zeit (T) über der MIC (minimum inhibitory concentration) entscheidend (**T>MIC**). Mindestens 70% des Dosierungsintervalls sollte die Konzentration mindestens das 4fache der MIC betragen. Beträgt die T>MIC nur 20% des Dosierungsintervalls ergibt sich bzgl. des Bakterienwachstums nur ein statischer Effekt. Die Zeit eines suboptimalen Medikamentenspiegels muss minimiert werden.

**Neuere Chinolone** sowie **Aminoglykoside** weisen dagegen eine **Konzentrations-abhängige Aktivität** auf. Entsprechend sollte die Dosierung **einmal täglich** erfolgen, um den Peak-Konzentration/MIC-Quotienten zu maximieren ( $C_{max}/MIC \geq 12$  für Chinolone und  $\geq 8-10$  für Aminoglykoside). Bei Infektionen mit Gram-Negativen korreliert eine AUC/MIC von 100-125 mit einer hohen bakteriellen Eradikation und einem optimalen klinischen Outcome. Eine AUC/MIC von 50 ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der Eradikation von *S. pneumoniae* assoziiert.

*Beispiel:* Behandlung von *S. pneumoniae* mit Moxifloxacin (Avalox®): Bei einer AUC/MIC von 39 kommt es unter Therapie zur Mutationsselektion, was zu einem Anstieg der MIC führt. Bei einer AUC/MIC >218 bleibt die MIC im Verlauf gleich.

Mit neuen Konzepten wie **MPC** (mutant prevention concentration) und **MSW** (mutant selection window) sollen Resistenzentwicklung und Selektion von Mutanten eingedämmt werden.

Die Kenntnis um die PK-PD soll auch die Therapie optimieren, so dass wirklich auf eine maximale Dosierung je nach Wirkprinzip zurückgegriffen wird.

**Contra (Patrice Courvalin, Paris, FR)**

Die Selektion von Mutanten findet im sogenannten „mutant selection window“ (**MSW**) statt, in dem die AB-Konzentration im Bereich der **1-2fachen MIC** liegt. Die **MPC** (mutant prevention concentration) liegt **deutlich höher als** die für das Abtöten der Bakterien notwendige **MIC**. Bei sequentiell auftretenden Mutationen existiert für jeden Mutationsschritt eine separate MPC. Aus diversen Gründen erscheint es unmöglich, sämtliche MPCs zu bestimmen (Vielzahl von Bakterien, Antibiotika und Resistenzmechanismen, kommensale Flora). Das Auftreten von Resistenzen kann jedoch auch völlig unabhängig von Therapie-bedingten Mutationen auftreten, nämlich durch Kolonisation mit resistenten Stämmen, heterogenen Gentransfer oder Genregulation.

Die **Abstimmung** fiel sowohl vor als auch nach Plädoyers und Diskussion klar zugunsten von „Pro“ aus, wobei die Mehrheit am Schluss noch etwas deutlicher war.

## New clinical and molecular targets for antifungal therapy

Keynote Lecture (David Denning, Manchester, UK)

### Einteilung der Pilzinfektionen:

- 1) mucosal (oral/vulvovaginal)
- 2) kutan (athletes' foot, ringworm, onychomycosis)
- 3) invasiv/lebensbedrohlich (Candida, Aspergillus, Cryptococcus-Meningitis)
- 4) allergisch (Pilz-Sinusitis, ABPA = allergic bronchopulmonary aspergillosis)

### Therapie:

	<b>i.v.</b>	<b>oral</b>
mucosal	nicht nötig	Azole
kutan	nicht nötig	Azole, Terbinafin
invasiv	Amphotericin B Echinocandine Azole	Azole
allergisch		Itraconazol

In den frühen 90er war Itraconazol das erste gegen Aspergillus wirksame Medikament. Mittlerweile ist eine i.v.-Formulierung für Posaconazol unterwegs.

Obleich die US Academy of Sciences 2000 keinen Zusammenhang zwischen „**airborne fungi**“ und schwerem Asthma herstellen wollte, gibt es mittlerweile bereits 650 Papers zum Thema Aspergillus und Asthma. Das sogenannte „**thunderstorm asthma**“ (Zunahme von tödlichem Asthma nach Sturm) korreliert offenbar nicht mit der Pollenzahl, sondern mit einer erhöhten Pilzsporenzahl.

Sichtbarer **Schimmel in der Wohnung** ist mit schwererem Asthma assoziiert. Eine Verdopplung der Cladosporium-Exposition führt zu einer 54%igen Asthma-Zunahme. Nach einer Cladosporium/Fungi-Allergie kann mittels **Hauttestung** gesucht werden. Vor allem Kopfkissen sind eine häufige Quelle von Sporen. Beim Vergleich von leichtem Asthma (ohne Hospitalisationsnotwendigkeit) mit schwerem Asthma ( $\geq 2$  Hospitalisationen), fand sich in 16 versus 76% eine Pilz-Allergie (kein Unterschied bzgl. der Häufigkeit von „Nicht-Pilz-Ursachen“ in beiden Gruppen). Eine **Pilz-Allergie** ergibt eine Odds Ratio (OR) von 2,5 für schweres Asthma.

Mehrere Studien (Denning, Chest 1991;35; Stevens, NEJM 2000;342) zeigten bei Patienten mit **ABPA** (allergic bronchopulmonary aspergillosis) bzw. **SAFS** (severe asthma with fungal sensitization) für eine antifungale Behandlung mit **Itraconazol** einen Benefit (Abnahme von Hospitalisationen und Steroid-Verbrauch, Verbesserung der Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub>/FVC). Eine Multicenter-Studie in 4 Spitälern NW-Englands (RCT) zeigte bei einer 5monatigen Itraconazol-Behandlung (2x200mg tgl. p.o.) von Patienten mit schwerem Asthma (RAST für Fungi positiv, IgE $\geq$ 1000) eine signifikante Verbesserung des AQLQ (asthma quality of life questionnaire) um 1,18. Im Vergleich dazu ist mit anti-IgE lediglich eine Verbesserung um 0,4 erreichbar.

In Europa gibt es >17.000.000 Asthma-Patienten. Ca. 20% leiden an schwerem Asthma, wovon wiederum 20-50% auf SAFS entfallen. Die Sensibilisierung erfolgt a.e. durch Candida und Aspergillus. Die Kolonisation von Darm bzw. Sinus sowie Hautinfektionen mit Dermatophyten („athlete's foot“, Fusspilz) sollen eine Rolle

spielen. Itraconazol (Effekt von Posaconazol oder Voriconazol vergleichbar, aber nicht besser) richtet sich **gegen die Pilz-Allergene**, welche aus mit der Luft übertragenen Pilzfragmenten diffundieren. Ein immunmodulatorischer Effekt wurde bislang nicht nachgewiesen.

Bezüglich der **Entwicklung neuer antifungaler Medikamente** zielt man auf essentielle Funktionen ab (Struktur, Enzyme, Rezeptoren), welche den meisten Pilzen gemeinsam sind (gut konservierte Gene), jedoch keine oder kaum Ähnlichkeit mit den menschlichen Funktionen haben (Selektivität). Ein solches Beispiel wäre die Oxidoreduktase 2031 (Yeast Old Yellow Enzyme), eine NADH : Flavin Oxidoreduktase, welche diversen Pilzen zur Detoxifikation dient, aber in keinen Säugetier-Zellen vorkommt. Ein Problem ist, dass man von vielen vermeintlich guten Targets die Funktion nicht kennt.

Als **wesentliche Fortschritte in den vergangenen 5 Jahren** wurde folgendes angeführt:

- Herabsetzen des cut-offs für den Aspergillus-GM-Tests (GM = Galactomannan)
- $\beta$ -1,3-D-Glucan-Test im Blut
- Konsensus-Definitionen für „proven/probable invasive infection“
- erste molekulare Diagnostik für Pilze (z.B. Real Time-PCR für Aspergillus u. Pneumocystis)
- Pilzallergie-Diagnostik ohne grosse Fortschritte:
  - Quantitative IgG-Bestimmung
  - 4 rekombinante Aspergillus fumigatus-Allergene
  - Die meisten Patienten sind nur gegen ein oder wenige Pilze allergisch.
  - Keine Übereinstimmung SPT (Skin-Prick-Test)  $\leftrightarrow$  RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test)

Empfohlener Link: [www.aspergillus.org.uk](http://www.aspergillus.org.uk)

## ***Fungal diagnostics***

### **Antifungal susceptibility testing (Juan-Luis Rodriguez Tudela, Majadahonda, ES)**

Das EUCAST Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST) hat sich zum Ziel gesetzt, in naher Zukunft, für alle lizenzierten antifungalen Medikamente **Empfindlichkeits-Breakpoints** festzulegen (vgl. [www.eucast.org](http://www.eucast.org)).

Die meisten Daten existieren bereits für **Fluconazol** in der **Candidose**-Behandlung. Die  $AUC_{24h}/MIC$  sagt die Wirksamkeit am besten voraus. Werte zwischen 25 und 50 resultieren in einer Stase, während für einen Abfall um 2  $\log_{10}$ -Stufen eine  $AUC/MIC \geq 500$  erforderlich ist. In einer Studie mit 258 Candidämien (davon 110 HIV-Patienten) entfielen 79,4% auf Candida albicans. Eine  $MIC \leq 2mg/l$  resultierte in einer Ansprechrate auf Fluconazol von 97,7%. Bei einer  $MIC \geq 4mg/l$  lag diese bei nur noch 31,9%. Mittels Monte Carlo Simulation wurden für eine Dosis von 400mg Fluconazol folgende Breakpoints definiert: S (susceptible):  $MIC \leq 2mg/l$ , I (intermediate):

MIC=4mg/l, R (resistant): MIC>4mg/l. Diese gelten für *C. albicans*, *parapsilosis* und *tropicalis*, nicht jedoch für *C. krusei* (intrinsische Resistenz) und *C. glabrata* (intermediäre/Dosis-abhängige Empfindlichkeit). Die Fluconazol-Dosis ist aufgrund eines linearen Zusammenhangs (direkt proportional) ein guter Surrogat-Marker für die AUC<sub>24h</sub>. Bei einem Dosis/MIC-Quotient von  $\geq 100$  liegt die Ansprechrate bei 92,3%, bei  $\leq 50$  nur noch bei 50%. Der Ziel-Quotient Dosis/MIC wurde deshalb auf 75-100 festgelegt.

Bei den **Sprosspilzen** können Mutationen im Bereich der Ergosterol-Synthese zu einer Erhöhung der MIC für Itraconazol führen. Wenn dies nur eine Subpopulation betrifft, können zwei verschiedene MIC-Gipfel resultieren.

Das Ansprechen auf Amphotericin B ist bei *Aspergillus terreus* mit 20% deutlich schlechter als bei anderen Spezies. Dies spiegelt sich in einer deutlich höheren MIC von 2-3mg/l gegenüber 0,12-1mg/l bei *Aspergillus fumigatus* wieder.

Kommt es unter Voriconazol zu einer Breakthrough-Zygomycose (Voriconazol nicht aktiv gegen Zygomyceten), ist Posaconazol eine effektive Salvage-Therapie.

Bei der gezielten antifungalen Therapie gilt es somit folgendes zu beachten:

- 1) intrinsische Resistenz
- 2) MIC
- 3) AFST (antifungal susceptibility testing).

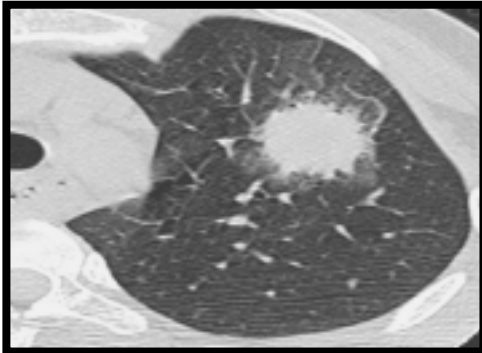
### **Non-culture methods (Johan Maertens, Leuven, BE)**

Anforderungen an **diagnostische Tests** sind: schnelle und praktische Durchführbarkeit sowie möglichst hohe Sensitivität und Spezifität. Zur **Verlaufsbeurteilung** bedarf es Tests, mit denen eine Clearance der Infektion dokumentiert werden kann. Bei Fieber in Neutropenie kommt komplizierend hinzu, dass „wenn die Neutrophilen wieder kommen“ Immunrekonstitutions-Phänomene (vergleichbar denen nach HAART-Beginn bei HIV) auftreten können.

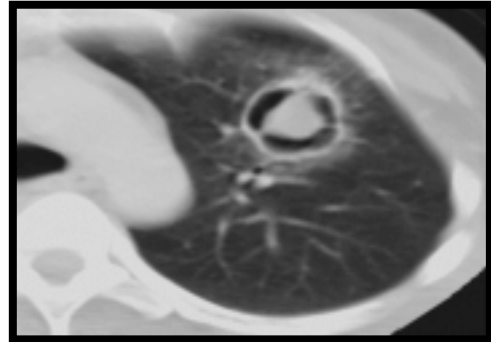
*Beispiel:*

Das „**Halo**“-**Sign** im **CT-Thorax** ist ein frühes Zeichen einer **Aspergillose**-Manifestation in der **Lunge**. Da, wenn es nachgewiesen werden kann, früh mit einer gezielten Therapie begonnen wird, ist es mit einem besseren Outcome assoziiert. Es ist wichtig zu wissen, dass auch nach 1wöchiger adäquater antifungaltherapie CT-graphisch noch eine Zunahme der pulmonalen Läsionen (in Zahl und Grösse) beobachtet werden. In dieser Situation ist der **Galactomannan** (GM)-Test als **Biomarker für die Infektions-Clearance** hilfreich. Ein Absinken gegenüber dem Ausgangswert (z.B. 1,8  $\rightarrow$  0,9) spricht unabhängig von der Bildgebung für ein Therapieansprechen, so dass die aktuelle Behandlung unverändert fortgesetzt werden kann. Das Auftreten eines „**Air Crescent**“-**Signs** im CT-Thorax einige Wochen später bestätigt das Abheilen der pulmonalen Aspergillose.

**„Halo“-Sign**



**„Air Crescent“-Sign**



Boutboul et al. (CID 2002) zeigten, dass ein Anstieg des GM-Werts von 1,5 auf 3,5 mit einem Therapieversagen und ein Rückgang von 1,1 auf 0,7 mit einem Therapieansprechen einhergehen. Der GM-Wert bei Therapiebeginn erlaubt jedoch bzgl. des Therapieansprechens keine Prognose. Wählt man einen Anstieg des GM-Werts um 0,5 als Kriterium für ein Therapieversagen, so liegt die Sensitivität bei 54%, die Spezifität bei 94% und der Positive Prädiktive Wert (PPV) bei 96%.

Abgesehen von der Kultur gibt es zur Diagnose der invasiven Aspergillose folgende diagnostische Tools:

1) Detektion von Pilz-Antigen

- $\beta$ -D-Glucan
- Sandwich ELISA, Galactomannan (GM), Mannan Ag u. AK (Man)

2) Detektion spezifischer Nukleinsäuren

- PCR

3) sensitive radiologische Diagnostik

- HRCT, Spiral-CT, Ultraschall, MR und PET-scan

Die Strategie bzgl. der Anwendung antifungaler Medikamente kann prophylaktisch, empirisch, pre-emptiv, therapeutisch oder eben Marker-basiert sein. Bei letzterer sind PPV und NPV (positive and negative predictive value) der jeweiligen Tests entscheidend.

In der folgenden Tabelle sind die Charakteristika verschiedener Tests gegenübergestellt:

	GM/Man	PCR	$\beta$ -D-Glucan
Frühdiagnostik	+	+	+
grosses Pathogen-Spektrum	-	+/-	+
Species-Level	-	+	-
Performance	+	+	+
quantitative Resultate	+	+/-	+
Schnelligkeit	+	+	+
geringe Kosten	+/-	-	-

Der **Galaktomannan-Test (GM)** sollte während der Hochrisiko-Periode **2-3x wöchentlich** durchgeführt werden. Das Herabsetzen des **cut-offs** von 1,0 auf **0,5** hat die Pretest-Sensitivität erhöht. **Falsch positive** Resultate können bei einer gegen Sprosspilze wirksamen Prophylaxe auftreten (Marr, JID, 2004). Es handelt sich nicht um einen diagnostischen, sondern einen Screening-Test. (Platelia® GM assay: Sens. 61%, Spez. 93%)

Der **β-D-Glucan-Test** wird in neutropenen Patienten 10 Tage vor der klinischen Diagnose positiv, kann jedoch bei gram-positiven Kokken falsch positiv ausfallen (NPV 100%).

Der Nachweis von Pilz-DNA mittels **PCR** ist ein früher Infektions-Indikator. Mittels Real Time-PCR werden auch quantitative Resultate möglich.

Allen drei Testmethoden gemeinsam (Vergleich im J Clin Microbiol 2004) ist ein **exzellenter NPV**. Bei niedriger Inzidenz ist der PPV nicht verwertbar. (Bei einer Inzidenz von 20%, 5% bzw. 0,5% liegt der PPV bei 84%, 10% bzw. 1,4%.)

Bei **negativem Test und negativem CT** ist eine antifungale Medikation nicht zwingend. Bei **positivem Test und positivem CT** ist von einer invasiven Pilzinfektion auszugehen und diese entsprechend zu behandeln. Bei **diskrepanzen Befunden** für Test und CT muss eine Diagnose erzwungen werden.

### ***Biologicals in treating fungal infections***

#### **Current antifungal combination therapies: The need for safer, more-effective options (Malcolm Richardson, Helsinki, Finland)**

Richardson geht auf die Zunahme der invasiven Mykosen ein, zeigt uns Daten zu Candida und Aspergillose. Er weist daraufhin, dass Daten zu Kombinationstherapien sehr wenige vorhanden sind, dass es sich v.a. um vitro Daten handelt und nur einige wenige klinische Daten vorhanden sind. Kombinationen sind hypothetisch effektiver, aber welche Kombinationen?

Bis jetzt wirklich durch klinische Daten gezeigt ist die Kombination von Amphotericin B und 5 Flucytosine, was aber eine ziemlich nephrotoxische Kombination darstellt.

[Marr et al hat im CID 2004 ;39:797](#) als Salvage Therapie die Kombination von Voriconazol und Caspofungin publiziert, aber es ist nur eine Salvage Therapie.

Unklar bleibt eigentlich bei jeglicher Kombination noch die Frage der Toxizität in der Kombination, die Frage der Wechselwirkung ( Synergie, Indifferenz oder Antagonismus) und die Frage der Interaktionen überhaupt.

Daten zu Kombinationstherapien sind also gefordert!

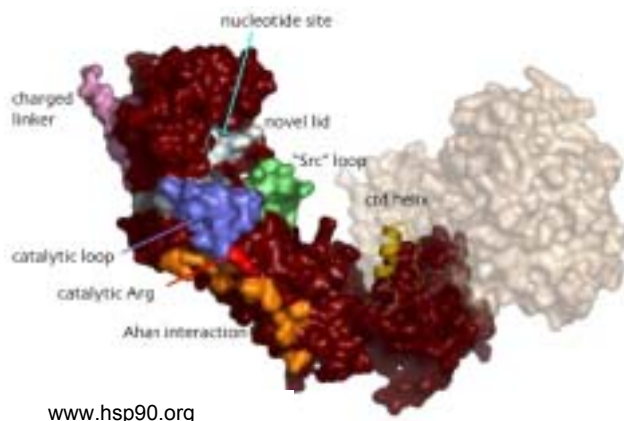
#### **Combination Therapy: Role of antibodies (Peter Pappas, Alabama, US)**

Pappas weist nochmals daraufhin, dass wenig Daten zu Kombinationstherapien bestehen, und sagt, dass eventuell in Zukunft auch mehr einer Kombination mit antifungalen Medikamenten und Immunotherapien Bedeutung beigemessen werden muss. Pappas geht dann v.a. auf die Wachstumsfaktoren ein, G-CSF und GM-CSF, wobei die Datenlage hier ebenfalls nicht sehr gut ist. Es gibt Tiermodelle und [Casadevall im CID2001;33:1048](#) zeigt, dass GM-CSF etwas besser als G-CSF abschneidet, da eben nicht nur die Neutrophilen stimuliert sondern auch die Monozyten. Bedenken zur Therapie mit Wachstumsfaktoren gibt ein mögliches Immun Reconstitutionssyndrom, ähnlich wie bei HIV, durch das schnelle Aufkommen der Neutrophilen, kann es zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation kommen. Interferon Gamma wird bereits in der chronisch granulomatösen Erkrankung eingesetzt, bei refraktärem Mycobacterium avium Infektionen, bei schwerer

Leishmaniasis und bisher nur anekdotisch bei Pilzinfekten. Bisher gibt es nur in vitro Daten zu IFN Gamma und antifungaler Medikation, und eine kleine Studie bei HIV und Kryptokokkenmeningitis mit Kombination von antifungaler Medikation mit IFN. ([Pappas JID 2004;189:2185](#))

### Fungal Hsp90 and human Hsp90: Therapy avenues and potential for adverse events (James Burnie, Manchester, UK)

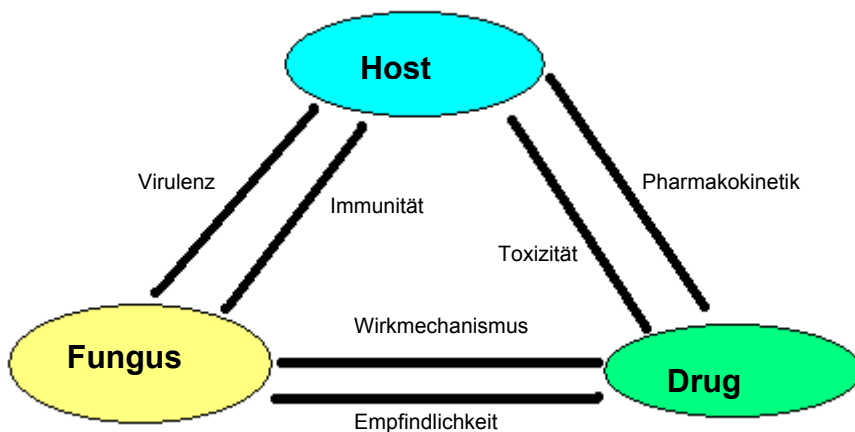
Interessant ist der Ansatz mit den Heat Shock Proteinen. 2 % aller zellulären Proteine einer Pilzzelle sind Heat shock proteine. Diese Hsp werden up-reguliert,



wenn Stress da ist. Ein Stress ist z.B. Hitze deshalb der Name. Wenn hsp90 als Ziel gesehen wird, wird der Abwehrmechanismus des Pilzes gestört und der Wirt kann sein immunologisches Gleichgewicht **weiderherstellen**. Hsp hat eine wichtige Rolle in der Aktivierung der Zytokine wie TNFalpha, IL-6, Bradikinin oder auch NO. Ein spezieller rekombinanter Antikörper (Efungumab) bindet an hsp90 und inaktiviert es. Durch die Blockierung von hsp90 durch

Efungumab, wirkt Efungumab zu den übrigen antifungalen Medikamenten synergistisch.

### The future of antifungal therapy( Markus Ruhnke, Berlin, DE)



Markus Ruhnke weist nochmals daraufhin, dass es immer eine Interaktion zwischen Wirt-Pilz und antifungaler Medikation gibt, und hier muss das Gleichgewicht zu Gunsten des Wirtes verschoben werden.

Hsp90 sind in der Onkologie schon verschiedentlich erprobt.

[Pachl et al CID2006;42:1404](#) hat Ambisome oder Abelcet

blind mit 5 d Efungumab oder 5d Placebo studiert und konnte zeigen dass die Responserate am Tag 10 signifikant besser war für die Kombination mit Efungumab. Aber die Overall-Mortalität nach 3 Monaten war in beiden Gruppen wieder gleich.

Ruhnke beleuchtet die Zukunft folgendermassen: Wir werden uns vermehrt auch mit der Wirtsspezifischen Immunität befassen müssen (HLA, TLR etc ) und die Immuntherapie etwas vermehrt studieren müssen. Die Zukunft wird sicher auf Kombinationstherapien liegen, auch mit Immuntherapien.

## **Harmonising expert rules and interpretative reading for antimicrobial susceptibility testing in Europe**

**The concept of interpretative reading of the antibiogramme (Patrice Courvalin, Paris, FR)**

Bezüglich aktueller Informationen zu **klinischen MIC breakpoint-Tabellen** (S = susceptible, I = intermediate, R = resistant) und **MIC-Verteilungen für Wild-Typ-Bakterien und –Pilze** wurde auf die Website [www.eucast.org](http://www.eucast.org) verwiesen (EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC = minimal inhibitory concentration).

Die kombinierte molekulare und therapeutische **Interpretation** der in vitro-Resistenzprüfung erfolgt in **3 Schritten**:

- 1) **beobachteter Resistenz-Phänotyp** (Charakterisierung mit einer sinnvollen Auswahl von Antibiotika der gleichen Klasse)
- 2) Ableitung des zugrunde liegenden **biochemischen Resistenzmechanismus**
- 3) **Vorhersage des Resistenz-Phänotyps** aufgrund des abgeleiteten Mechanismus.

*Beispiele:*

- 1) Antibiogramm *Enterococcus faecalis*: R: Kanamycin, S: Amikacin, Tobramycin, Gentamycin (sowie Penicillin)
- 2) aufgrund der Kanamycin-Resistenz kann auf das Vorhandensein des Enzyms APH (3') geschlossen werden
- 3) Penicillin und Amikacin wirken somit nicht mehr synergistisch, sondern antagonistisch. Amikacin sollte deshalb mit I oder R angegeben werden.

Eine Oxacillin-Resistenz bei *Staphylococcus aureus* entspricht einem MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*). Es liegt dann eine Kreuzresistenz bzgl. sämtlicher Beta-Laktam-Antibiotika vor. Penicillin und Cephalosporin S ist somit sicher falsch. Ebenso wenig sollte man Penicillin R bei Streptococci oder Gentamicin R bei gram positiven Kokken glauben schenken.

Eine low-level Resistenz kann durch Dosis-Steigerung überwunden werden. Bei langsam wachsenden Bakterien, wie beispielsweise *Mycobacterium spec.*, kann eine genotypische Bestimmung von Antibiotika-Resistenzen (Multiplex-PCR als Goldstandard) hilfreich sein.

### **Expert rules for beta-lactam antibiotics (David Livermore, London, UK)**

Entsprechend der Regel "Häufiges ist häufig und seltenes ist selten." sollte man aussergewöhnliche Resistenzmuster hinterfragen.

<b>Keim</b>	<b>ausnahmsweise resistent auf:</b>
Strep. pneu.	Meronem
β-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, B, C, G	Penicillin
<i>E. faecalis</i> oder andere Enterococci (ausser <i>E. faecium</i> )	Ampicillin
Enterobacteriaceae	Imipenem
<i>Hämophilus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>M. catarrhalis</i>	3. Gen. Cephalosporine
<i>N. meningitidis</i>	Hochdosiert Penicillin
<i>Bacteroides</i>	Carbapenem



Ein Ampicillin-resistenter *Enterococcus faecalis* ist meist ein *Enterococcus faecium*.

Keim	ausnahmsweise sensibel auf:
Klebsiella	sämtliche Penicilline ausser Temocillin
Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Serratia	Ampicillin, Augmentin, 1. Gen. Cephalosporin, Cefoxitim
Proteus vulgaris	Ampicillin, 1. Gen. Cephalosporin
Pseudomonas aeruginosa	Ampicillin, Augmentin, Cephalosporine ausser Ceftazidim, Cefuroxim und Cefepime, Ertapenem
Stenotrophomonas maltophilia	alle $\beta$ -Laktam-Daten mit Vorsicht

### Regeln für $\beta$ -Laktame bei Staphylococcen

- 1) R bei Methicillin, Oxacillin oder Cefoxitin oder *mecA*<sup>+</sup>  
→ Resistenz gegenüber allen  $\beta$ -Laktamen (ausser Ceftobiprole u. Ceftaroline)
- 2) R bei Penicillin / Penicillinase +ve (Test nicht empfohlen)  
→ R für alle Penicilline ausser Oxacillin und Inhibitor-Kombinationen

### Regeln für $\beta$ -Laktame bei Streptococcen

- 1) R bei Oxacillin (Pneumococcen) oder Penicillin (viridans)  
→ MIC-Bestimmung für alle für den klinischen Einsatz in Frage kommende  $\beta$ -Laktame
- 2) low-level Penicillin-Resistenz  
→ nicht mehr für Meningitis einsetzen, für Pneumonie noch o.k.

### Regeln für $\beta$ -Laktame bei Enterococcen

- 1) R bei Ampicillin  
→ R bei Piperacillin und Imipenem (sogar *E. faecalis* intrinsisch R gegenüber anderen  $\beta$ -Laktamen)

### Enterobacteriaceae

(*Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Morganella* oder *Serratia spec.*)

- 1) induzierbare  $\beta$ -Laktamase  
→ Vermeiden von 1. Gen. Cephalosporine, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim (AmpC-enthemmte Mutanten)  
→ viel geringeres Risiko für Cefepim und Cefprozil  
→ veringertes Risiko bei Kombination mit Chinolonen
- 2) Resistenzentwicklung für 3. Gen. Cephalosporine unter Therapie  
→ bei Bakteriämie erneute Resistenzbestimmung
- 3) R bei irgendeinem 3. Gen. Cephalosporin oder Aztreonam  
→ ESBL-Test:
  - a) wenn ESBL +ve  
→ R für alle Cephalosporine 3. und 4. Generation,  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren mit Vorsicht
  - b) wenn ESBL -ve und Cefepim S  
→ AmpC wahrscheinlich unterdrückt
- 4) R für Ticarcillin, aber S bei Piperacillin  
→ Piperacillin auch R (v.a. für *Klebsiella spec.* relevant)

## **Carbapeneme bei Enterobacter, P. aeruginosa und Acinetobacter**

Keine Kreuzresistenzen ausser:

- 1) R bei Imipenem, Meropenem oder Doripenem  
→ davon auszugehen, dass auch R für Ertapenem
- 2) möglicherweise Resistenztest für Meropenem und Doripenem übertragbar  
→ Resistenztest für Imipenem und Ertapenem nicht übertragbar

## **Metallo-β-Laktamase (betrifft Imipenem)**

- 1) Nachweis von Metallo-β-Laktamase (geringe Test-Spezifität)  
→ R für alle β-Laktame ausser Aztreonam

## **Hämophilus, Moraxella, N. gonorrhoe**

- 1) chromogener β-Laktamase-Test  
→ wenn +ve, R für Penicillin

Allgemeiner Hinweis: „All rules exist to be broken. Always expect the unexpected.“

*Expert rules for quinolones (Peter Heisig, Hamburg, D)*

Der Mechanismus der Chinolon-Resistenz umfasst:

- 1) Veränderungen der Typ II-Topoisomerase (DNA-Gyrase, Zielstruktur der Chinolone),
- 2) Hochregulation der MDR-Efflux-Pumpe, kombiniert mit Herunterregulation der Porine in Gram-Negativen. (MDR = multi drug resistance)

Die Mutationen werden sequentiell erworben. Klinische E. coli-Isolate mit einer  $MIC_{Ciproxin} \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$  können bereits eine Single-Mutation (DNA-Gyrase-Punktmutation) tragen. Bei einem Standard-Breakpoint von  $1 \mu\text{g/ml}$  erscheint hierbei kein R. „Nalidixic acid“ kann in solchen Fällen als Surrogat-Marker dienen. Eine single step gyrA-Mutation (auch 1. Schritt für die Chinolon-Resistenz von Salmonellen) resultiert in einer  $MIC_{nalidixic\ acid} > 32$ . Eine Ciproxin-Resistenz entspricht in der Regel in einer Resistenz gegenüber allen Chinolonen.

Chinolone können in 4 Klassen eingeteilt werden (Naber et al., 1998):

- I) Norfloxacin (nur p.o.)
- II) Ciprofloxacin, Ofloxacin
- III) Sparfloxacin, Levofloxacin
- IV) Clinafloxacin, Moxifloxacin.

## **Chinolon-Resistenz bei H. influenzae**

- cave: „Streptococcus pneumoniae-Lücke“
- Ofloxacin als Surrogat-Marker für die Empfindlichkeit gegenüber anderen Klasse II- und -III-Chinolonen

## **Chinolon-Resistenz bei Staphylococccen**

- Wie in den meisten Gram-Positiven ist die Topoisomerase IV primärer Angriffspunkt der Chinolon-Resistenz (grlA).
- Höhere Chinolon-Resistenz ist mit MRSA assoziiert.
- Resistenz gegenüber Klasse III/IV-Chinolonen erfordert mindestens 2 Mutationen (grlA + gyrA) und resultiert in einer Kreuzresistenz gegenüber allen Chinolonen.

## **Expert rules for aminoglycosides, macrolides and lincosamides (Roland Leclercq, Caen, FR)**

### **Aminoglykoside:**

Die Resistenz gram-positiver Organismen gegenüber Antibiotika der Kanamycin-Neomycin-Gruppe wird durch die Synthese des APH(3')-Enzyms bedingt. Das Enzym katalysiert in zellfreien Extrakten effizient die Phosphorylierung von Amikacin, resultiert jedoch nicht immer in einer Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum. Nichtsdestotrotz ist der bakterizide Synergismus von Amikacin mit  $\beta$ -Laktamen oder Vancomycin immer aufgehoben. Die Amikacin-Aktivität gegen Gram-Positive kann deshalb besser durch Austesten von Kanamycin vorhergesagt werden (Amikacin = Kanamycin-Derivat).

### **Makrolide und Lincosamide:**

Eine Makrolid-Resistenz kann folgende Ursachen haben:

- 1) Veränderungen des Angriffspunkts  
(Produktion einer durch erm-Gene kodierten ribosomalen Methyltransferase → MLSB-Phänotyp; MLSB = Macrolid, Lincosamid, Streptogramin B-Resistenz)
  - 2) Makrolid-Efflux-Pumpe (kodiert durch *mef(A)*, *msr(A)*)
  - 3) Enzymatische Inaktivierung (Esterasen, Phosphotransferasen).
- Erythromycin-Resistenz bedeutet komplette Kreuz-Resistenz gegenüber anderen Makroliden.

### **Erythromycin R und Clindamycin S, induzierbare Clindamycin-Resistenz**

- 1) Erythromycin-Resistenz durch Makrolid-Efflux-Pumpe  
→ Clindamycin bleibt sensibel, da es für diesen Efflux-Mechanismus kein Substrat darstellt.
- 2) Erythromycin-Resistenz durch induzierbaren MLSB-Phänotyp  
→ Clindamycin bleibt im Test sensibel, da es MLSB selbst nicht induziert  
→ aber: unter Clindamycin-Therapie Resistenzentwicklung gegenüber Clindamycin möglich (durch Selektion konstitutiv resistenter Mutanten, Kennzeichen im Disk-Diffusionstest: Abflachung der Clindamycin-Zone an der Grenze zum Erythromycin-Disk (MSLB-Induktion) → D-Form)

## ***Infective Endocarditis (Time for a change?)***

### **The role of combination therapy (Philippe Moreillon, Lausanne, CH)**

Philippe Moreillon hat in einer sehr schönen Präsentation, welche absolut klar und nachvollziehbar war, gezeigt, dass es nicht heißen soll "time for a change?" sondern "time for a change!".

Wozu wollen wir überhaupt Kombinationstherapien, theoretisch für 3 Dinge:

- 1) Aktivitätssteigerung durch Synergy
- 2) Vorbeugung der bakteriellen Resistenzentwicklung
- 3) Überwindung der Resistenzen, falls schon vorhanden

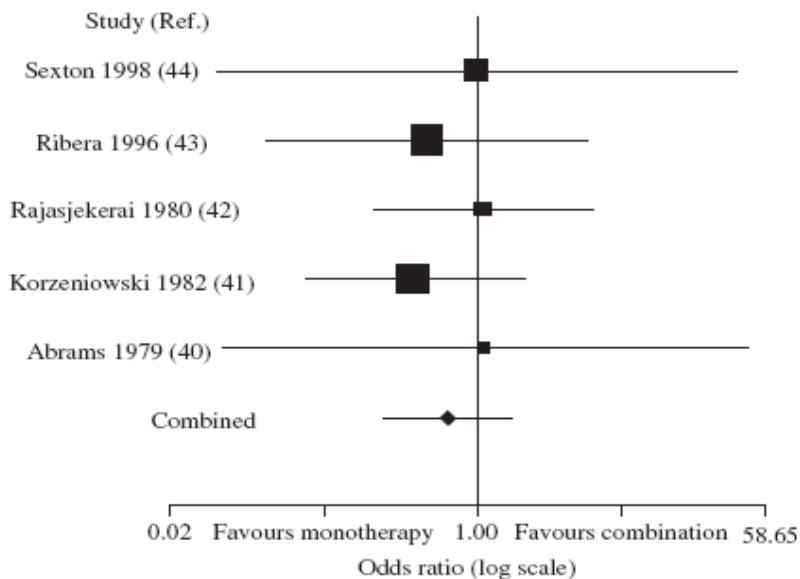
Obwohl es uns allen theoretisch einleuchtet, dass Kombinationstherapien "besser" sein sollen, gibt es darüber wenig Evidenz.

Die weitaus häufigsten Erreger der Endokarditis sind Staphylokokken (mit S.aureus zuvorderst) gefolgt von den viridans-Streptokokken.

Wenn wir bei den vergründenden Streptokokken schauen, so sind die Richtlinien folgendermassen:

Penicillin G	4 Wochen	Evidenz: IA
Ceftriaxon	4 Wochen	Evidenz: IA
Kombination Peni+ Genta	2 Wochen	Evidenz: IB ( nur 1 Studie!)
Vancocin	4 Wochen	Evidenz: IB

Moreillon erwähnt die Metaanalyse von [Falagas et al im JAC 2006](#) erschienen,



welche herausfinden wollte, ob eine Zugabe eines Aminoglykosid zu einem Betalactam bei der Endocarditis Evidenz basiert ist! Das Resultat ist ernüchternd, es konnten nur 5 Studien eingeschlossen werden, und es zeigte sich kein Benefit im Outcome, bei Hinzufügen eines Aminoglykosides. Im Gegenteil, es kam zu erhöhter Nephrotoxizität.

Diese Metaanalyse von Falagas erscheint also ernüchternd, obwohl nur 5 Studien eingeschlossen wurden. Sicher es bräuchte mehr Daten. Die Daten, die wir haben sind von Tiermodellen. Genau wie auch bei der Prophylaxe die Daten nur von Tiermodellen stammen.

Korzeniowski hat in vitro gezeigt, dass mit Genatmycin Kombination Killing schneller geht, Entenza JID 1997 hat ebenfalls einen synergistischen Effekt gezeigt, aber auch in vitro. In vivo beim Mensch wurde dieser Effekt also bis heute nicht gezeigt, obwohl er in die Guidelines einfließt.

Moreillon fragt, wie es mit der Zugabe von Rifampicin ist, ist es besser oder nicht. Es sind immer mal wieder Patienten beschrieben, die unter Zugabe von Rifampicin besser gingen. Die Tiermodelle zeigen in diesem Fall aber sogar einen Antagonismus zwischen Nafcillin und Rifampicin.

[Levine et al konnten 1991 in Ann Intern Med](#) zeigen, dass eine Zugabe von Rifampicin zu Vancomycin keine wesentliche Verbesserung bringt.

### Und Rifampicin bei prothetischen Klappen?

Evidenzen: Oxacillin plus Rifampicin 6 Wochen **IC**  
 Oxacillin plus Gentamycin 2 Wochen **IC**

Die Arbeit von Werner Zimmerli im JAMA 1998 zeigt die Evidenz für die Zugabe von Rifampicin bei orthopädischen Prothesen, aber es gibt keine Evidenz für Klappenprothesen.

Trotz mangelnder Evidenz aus klinischen Trials, plädiert Moreillon für eine Kombinationstherapie, und zwar zeigt er neuere Daten, wo ganz klar manchmal aus  $0+0=2$  wird.

$0+0=2$  (Vanco+Nafcillin gegen highly-R VRSA; Fox et al AAC 2006)

$0+0=2$  (Quino-Dalfo + Cefepime gegen MRSA; Vouillamoz et al ICAAC 2000)

Wir müssen neue Wege gehen, neue Wege finden und vermutlich mehr auf Kombinationen setzen, denn wie schon eingangs erwähnt bringen Kombinationen vermutlich folgende Vorteile:

1) bessere bakterizide Aktivität

2) verhindern Resistenzentwicklungen

3) überwinden Resistenzen ([Jacqueline et al AAC 2006; Linezolid+Ertapenem bei MRSA](#))

### **Treatment options for infective endocarditis: new drugs for bad bugs? (Ralph Corey, Durham, US)**

Ralph Corey aus dem Duke Research Institut geht auf verschiedene Erreger und neuere Medikamente ein.

Zunächst einmal sind MRSA ein Thema, da in den USA offensichtlich 27% der Endocarditiden durch MRSA bedingt sind. Die andere grosse Gruppe sind die koagulase negative Staphylokokken, welche aber meist auch Oxa R sind.

Bisher blieb uns in diesen Fällen nur die Behandlung mit Vancocin, welche aber zu schlechten Ergebnissen führte, häufigen Relapse, schwierigen Dosierungen und es ist bekannt, dass Vancocin schlecht ins Gewebe (sprich in die Vegetation) penetriert und nur sehr langsam bakterizide Wirkung hat. Folglich ist Vancocin eigentlich kein gutes Mittel bei einer mRSA Endokarditis.

Alternativen?

#### **Daptomycin**

Daptomycin ist aktiv gegen MRSA und VRE. Hat einen einzigartigen Mechanismus, und ist schnell bakterizid. Als Nachteile zu nennen ist seine potentielle Myotoxizität, dass es durch Lungen-Surfactant inaktiviert wird, und dass es offensichtlich schon unter der Behandlung zu Resistenzen führen kann.

Eine Studie von [Fowler ist im NEJM 2006](#) erschienen, welche zeigt, dass Daptomycin nicht schlechter ist als die Standard Therapie (sprich Vancocin bei Oxa-R oder Flucloxacillin bei Oxa-S) bei Staph.aureus Bakteriämie oder Endokarditis.

#### **Linezolid**

Linezolid hat ebenfalls ein einzigartiges Wirkmechanismus und penetriert sehr gut ins Gewebe. Nachteilig ist sicher eine bakteristatische Eigenschaft, dass es bereits gewisse Resistenzen gibt, und seine Toxizität bei längerer Verabreichung (Myelosuppression, periphere Neuropathie, Laktazidose, Optikusneuritis)

#### **Dalbavancin**

Dalbavancin inhibiert die Zellwandsynthese, und hat eine hohe Proteinbindung. Es gibt eine Studie aus dem [CID 2005 von Raad et al](#), welche Dalbavancin bei Katheterassoziierten Bakteriämien untersucht hat, aber hier sowohl S.aureus wie koag.neg.Staphylokokken alle zusammengeworfen.

### **Telavancin**

Auch Telavancin inhibiert die Zellwandsynthese, aber Telavancin zerstört auch die Zellwand und ist ebenfalls stark proteingebunden. Es gibt verschiedene experimentelle Tiermodelle, welche zeigen dass Telavancin wirksam ist. Bisher fehlen noch klinische Trials.

### **Ceftobiprole und Ceftaroline**

Es handelt sich hier um zwei neuere Cefalosporine mit guter Staphylokokken-Aktivität, welche aber bisher auch erst im Tiermodell ihre Effektivität bewiesen haben.

### **TMP/SMX**

Was ist mit dem gutem alten Baktrim?

Es gibt alte Daten aus tierexperimenteller Forschung, wo gezeigt werden konnte, dass TMP/SMX keine Sterilisation der Vegetationen hervorrufen konnte.

[\(Gorgolas et al AAC 1995\)](#) Also eher urückhaltend, aber vielleicht gibt es einfach zu wenig Daten?

Als nächste Erreger bespricht Corey die Enterokokken, hier gibt es eine unkonventionelle Arbeit von Gavalda et al Ann Intern Med 2007 (in press) welche zeigt, dass high level gentamycine resistant Enterococci mit einer Kombination von Ceftriaxone und Ampicillin gut kommen. ( Wir sind auf die Publikation gespannt!)

Auf gramnegative Erreger der Endokarditis geht Corey nur sehr kurz ein, da dies eher selten ist. Die Mortalität ist mit 25% relativ hoch, aus der Literatur gibt es keine ersichtliche Differenz von Monotherapie versus Kombinationstherapie bei gramnegativen Erregern.

Candida-Endokarditiden waren bis vor kurzem eine sogenannte " purely surgical disease". [Jimenez et al CID 2005](#) konnte zeigen, dass ein Patient mit Candida Endokarditis ohne Operation geheilt werden konnte. Aber es gibt keine klinischen Studien darüber, wir haben nun neue Medikamente wie Caspofungin, Anidulafungin, Liposomales Ampho B etc, aber wir haben keine Daten zur Behandlung einer Candida Endokarditis.

In der Diskussion geht es dann ein bisschen hitzig zu und her, Emilio Bouza erörtert, dass er weder Vancocin noch Teicoplanin für eine Endokarditis je brauchen würde, da er schlechte Erfahrungen gemacht habe, und die Daten zeigen ja auch, dass die Glykopeptide schlecht sind.

### **Modern Case management: What do we learn from the international collaboration on endocarditis ( ICE)? (Bruno Hoen, Besancon, FR)**

ICE hat 7 bereits existierende Datenbanken zusammengeführt, und so bereits ziemlich schnell über 3000 Endocarditisfälle beieinander gehabt. In der zweiten Phase ab Juni 2000 bis August 2005 sind dann weitere 61 Zentren dazugekommen aus 28 Ländern. Die zentrale Koordination der ICE ist im Dukes Research Center in Durham, USA. In der dritten Phase sind dann klinische Trials geplant.

Was will ICE?

- 1) die wechselnde Epidemiologie in real timer erfassen
- 2) seltene Fälle beschreiben
- 3) Prognose verbessern
- 4) die Indikationen für die chirurgische Intervention verfeinern

In den letzten Jahren gibt es mehr Protheseninfekte, und mehr Kathetterassoziierte Infekte, die Patienten haben mehr Komorbiditäten und die Epidemiologie hat sich geändert. Der führende Keim ist nun der Staph.aureus und nicht mehr die vergrünenden Streptokokken.

[Miro et al \(ICE\) CID 2005;41:507](#); 34% aller nativen Endokarditiden sind Staph.aureus Endokarditiden, mit schlechterem Outcome.

[Fowler et al JAMA 2005;293:3012](#); Auch hier 31% Staph.aureus als Erreger an vorderster Front.

[Wang et al JAMA 2007;297:1354](#): Ebenfalls aus der ICE Kollaboration. Hier wurden Endokarditis an Prothetischen Klappen angeschaut und auch hier Staph.aureus führend mit 23%, aber hier holen die koag.neg.Staphylokokken auf, denn sie sind mit 17% ebenfalls stark im Rennen. Die Patienten mit Prothesenklappen Endokarditiden sind im Mittelalter und haben insgesamt eine höhere Mortalität.

Die ICE kann also gute epidemiologische Überwachung bieten, und zeigt uns vermutlich auch schneller mal einen Trend an, als wenn jedes Land für sich ein Endokarditisregister hätte.

Operationsindikationen für Endokarditis waren bisher: Herzinsuffizienz, nicht behandelbare Infektionen, schwere Klappenzerstörung, persistierende Embolisationen etc. Dass eine Operation in diesen Situationen einen Benefit bringt, rührt rein aus klinischer Erfahrung und ist nicht Evidenz-basiert.

Nun will man aus den ICE Daten klarere prognostische Faktoren erarbeiten und Richtlinien herausgeben. [Chirouze et al CID 2004;38:1323](#) kann anhand der Daten aus der ICE Datenbank sagen, dass diejenigen, welche Komplikationen entwickelt haben, und deshalb früh operiert wurden eine insgesamt bessere Prognose hatten.

Also die internationale Kollaboration zur Endokarditis Frage wird uns viele Daten liefern, zu vielen Fragen, und wir hoffen, dass die Daten auch Antworten sind, denn trotz der vielen Jahre, vieles ist nicht evidenz-basiert sondern beruht nur auf Erfahrung. (Das ist nicht immer das schlechteste, aber es wäre schön wenn die Erfahrung durch die Evidenz gestärkt wird.)

Zum Abschluss fordert hoch ein Paradigmen Wechsel, und zwar zeigt er auf, dass ICE gezeigt hat, dass >30% aller Endokarditiden Staph.aureus sind, dass >30% aller Staph.aureus Endokarditiden mit health-care procedure zu tun haben.

Der Paradigmen Wechsel der gefordert wird ist: Wechsel vom "Zahn" Paradigma zum Health-care Paradigma.

### **Prophylaxis: time for a paradigm shift? (Jan van der Meer, Amsterdam, NL)**

1955 hat die AHA zum ersten Mal Guidelines zur Endokarditis Prophylaxe publiziert. Seither gibt es nicht viele Daten zur Endokarditisprophylaxe. Es gibt keine prospektiven, placebokontrollierten Studien dazu. Es gibt eine Arbeit aus der Schweiz von R.Malinverni, Circulation 1988;77:182, welche zeigt, dass eine Prophylaxe vor der Zahnextraktion bei Ratten eine infective Endokarditis verhindern kann.

Die Endokarditis lenta, welche durch die Prophylaxe ja verhindert werden sollte, hat in den letzten Jahrzehnten nicht abgenommen, und in vielen Fällen einer Endokarditis ist keine invasive Prozedur erueierbar.

Van der Meer sagt , dass nach einer Zahnbehandlung das Risiko für eine Entwicklung einer infektiösen Endokarditis etwa gleich hoch ist, wie das Risiko an der neuen Variante des Creutzfeld-Jakob zu erkranken!

Das heisst: das baseline Risiko ist sehr klein, die Effizienz der Prophylaxe ist sehr klein und die Prophylaxe ist nicht kosteneffektiv. Provokativ weist Van der Meer daraufhin, dass die Endokarditis Prophylaxe vielleicht schon bald Schnee von gestern sein wird.....

## ***Infection in cancer patients***

### **Update on the epidemiology of infections in cancer patients (Georg Maschmeyer, Potsdam, DE)**

Georg Maschmeyer gibt einen Abriss über die wechselnde Epidemiologie der Infektionen bei Tumorpatienten, er zeigt den Shift von den gramnegativen zu den grampositiven durch die Verweidung von antibiotischer Prophylaxe und er zeigt auch den Anstieg resistenter grampositiver Keime wie MRSA und VRE ( immer noch ein kleiner Anteil, der aber langsam und stetig zunimmt)

Bei den Pilzinfektionen ist es so, dass acute myeloische Leukämie Patienten wohl immer noch am ehesten an Aspergillosen erkranken, weitaus mehr als an Sprosspilzen. ([Pagano et al Haematologica 2006;91:1068](#))

In einer anderen epidemiologischen Überwachung zeigen [Chamilos et al Haematologica 2006;91:986](#), dass bei den invasiven Pilzinfekten, zwar immer noch die Aspergillen im Vordergrund, aber dass es über die Jahre hinweg , doch zu einer Zunahme von Zygomyceten gekommen ist.

Auch Kontoyiannis zeigt im [JID 2005;191:1350](#), dass es unter Voriconazol Prophylaxe zu einer langsamen aber stetigen Zunahme der Zygomyceten kommt.

Eine veränderte Epidemiologie der Infektionen bei Tumorpatienten hängt sicher auch mit den veränderten spezifischen Therapie-Modalitäten zusammen, welche das Immunsystem auf verschiedene Weise beeinflussen. Diesen **veränderten Therapie-Modalitäten müssen wir in Zukunft sicher mehr Aufmerksamkeit zukommen lassen**. Es gibt einige Studien ,welche untersuchen ob ein Therapie-Schema gehäuft zu Infektionen führt als ein anderes, aber oft gibt es keinen frappanten Unterschied.

Interessant ist auch eine Studie von Norgaard im Br.J.Haematol. welcher zeigt, dass Patienten über 70 Jahre oft eine etwas verhaltene Therapie bekommen, aus Angst vor den Nebenwirkungen, und deshalb meist eine höhere Mortalität aufweisen, als jüngere Patienten.

Auch Zentralvenen Katheter als Infektherde werden von Maschmeyer noch angeschnitten, es gibt Studien welche zeigen, dass ein Port weniger infektgefährdet ist als ein normaler CVC. Hanna et al J Clin Oncol 2004 zeigt, dass sich ein speziell überzogener Katheter erst lohnt wenn das ganze über 3 Monate dauert, was meist nicht der Fall ist.

Antibiotische Prophylaxe: Eine spanische Gruppe habe gezeigt, dass unter Chinolonprophylaxe der Anteil an Cipro R E.coli auf über 50% angestiegen ist, leider sind



diese Daten nicht publiziert! Aber auch deutsche Gruppen konnten dies zeigen: [Kern et al Eur J Clin Micro Inf Dis 2005](#)

Andere Autoren zeigen, dass eine antibiotische Prophylaxe auch andere Probleme hervorrufen kann, so z.B. die Gruppe aus Süddeutschland, welche zeigen konnte, dass unter einer Moxifloxacin Prophylaxe die Infektrate der gramneg. Bakterien sprunghaft angestiegen ist, und dass man sich ein Problem mit Clostridium diff.assoziierter Colitis eingeholt hat. [Von Baum J Antimicrob Chemo 2006;58:891](#)

### **New European Guidelines on antifungal prophylaxis (Johan Maertens, Leuven BE)**

Maertens geht zunächst auf die Evidenz ein, und erwähnt einen Artikel von [de Pauw im JAC 2004;53:130](#) welcher zeigt, dass es keine klaren Studien zur antifungalen Prophylaxe gibt, und die wenigen die es gibt stammen vor 1990. Seither hat sich aber einiges getan in der Medikamentenfront. Zudem ist in 2005 eine Gruppe ins Leben gerufen worden, welche das Management von Leukämiepatienten durch Erlassung neuer europäischer Richtlinien verbessern will.

#### **ECIL = European Conference on Infections in Leukemia**

Die ECIL setzt sich aus verschiedenen Gruppierungen und Gesellschaften zusammen:

- Infectious Diseases working party of the EBMT
- Infectious Diseases group of the EORTC
- Supporting care group of the European LeukemiaNet
- the Immunocompromised Host Society

Die ECIL hat sich verschiedene Empfehlungen als Ziel gesetzt, und eine Empfehlung betrifft die antifungale Prophylaxe, welche Johan Maertens vorstellt.

Die ECIL empfiehlt folgendes mit folgender Evidenz:

#### 1) Fluconazol 400 mg qd als Prophylaxe:

- in allogenic HSCT **IA**
- bei akuter Leukämie **IC**

.... und es gibt keine Daten wie lange die Prophylaxe gegeben werden soll, wann man stoppen kann

#### 2) Itraconazole nur wenn genügend dosiert ( Glasmacher j Clin Oncol 2003)

- in allogenic HSCT **IB**
- bei akuter Leukämie **IC**

Dosierung gemäss Glasmacher 400 mg /d po oder 200 mg i.v/d

#### 3) Voriconazole in der Prophylaxe:

keine Empfehlung

#### 4) Polyene in der Prophylaxe

NICHT empfohlen

#### 5) Micafungin

- van Burik CID 2004 **IC**
- zu anderen Echinocandinen keine Daten bis 2005 deshalb keine Empfehlung

#### 6) Posaconazole

Die 2 neuen Studien von NEJM 2007 ([Cornely O.](#) und [Ullmann A.](#) )werden hier aufgeführt, Martens erwähnt aber, dass diese noch nicht vorhanden waren, als die ECIL Kommission tagte, deshalb gibt er hier nur provisorische Empfehlungen für Posaconazole ab, die von ECIL noch nicht validiert wurden. (Aber mit den neuen Studien erreicht Posaconazole **IA** Evidenz)

*persönlicher Kommentar:* Leider wurde nicht diskutiert, was eine breit gestreute antifungale Prophylaxe für epidemiologische Konsequenzen haben wird. In vielen Institutionen in der Schweiz ist man mit der antifungalen Prophylaxe eher zurückhaltend, da eine frühe präemptive Therapie vermutlich genau zum gleich guten Outcome führt, als eine frühe Prophylaxe, und epidemiologisch uns einen Shift hin zu schwieriger zu behandelnden Pilzen erspart.

### **New European Guidelines on antibiotic prophylaxis (Francesco Menichetti, Pisa IT)**

Menichetti geht darauf ein, was die antibiotische Prophylaxe in der Neutropenie eigentlich will, nämlich:

- overall mortality senken
- bakterielle Infektionen verhindern
- febrile Episoden reduzieren
- Kosten senken

Menichetti führt als Literatur die israelische Gruppe um Leibovici auf und die GIMEMA study Group in Italien. Die israelische Gruppe konnte im [Cancer 2006](#) zeigen, dass FQ Prophylaxe die Mortalität um 30 % senken konnte. Die italienische Gruppe konnte im NEJM 2005 zeigen, dass FQ Prophylaxe gramneg. Infektionen verringern konnte. Im gleichen NEJM zeigt Cullen et al, dass bei solid cancer mit FQ Prophylaxe nur Bakteriämien reduziert werden konnten, und nicht Infektionen im allgemeinen.

Die Publizierten Daten zeigen, dass als Prophylaxe entweder Ciprofloxacin 2 x 500 mg oder Levofloxacin 500 mg /d gegeben werden sollten.

Die antibiotische Prophylaxe wirft aber auch Fragen auf, nämlich die Toxizität der eingesetzten Medikamente, und v.a. die Induktion von Resistenzen. Die Induktion von Resistenzen ist auf drei Ebenen zu betrachten, einerseits die Verschiebung der Patientenflora hin zur Kolonisation mit resistenteren Keimen, zweitens eine Selektion resistenter Keime auf der Abteilung, und drittens eine allgemeine Resistenzproblematik. Auch Leibovici gibt im Cancer2006 zu bedenken, dass diese Entwicklung im Auge behalten werden muss, und allenfalls die Empfehlungen wieder angepasst werden müssen.

FQ-Prophylaxe führt zur Zunahme von resistenten Pseudomonaden und E.coli. Es kommt zu einer Zunahme von MRSA, auch eine Zunahme von C.difficile assoziierter Diarrhoe kann daraus resultieren, und eine antibiotische Prophylaxe erhöht das Risiko einer Pilzinfektion. Trotz all dieser Bedenken sind die Empfehlungen der ECIL momentan wie folgt:

1) wer soll antibiotische Prophylaxe bekommen:

- akute Leukämie Patienten      IA
- HSCT      IA

2) welches Antibiotikum:

- Ciprofloxacin      IA
- Levofloxacin      IA

3) Wann soll begonnen werden?

- mit Chemotherapiestart      IIA

- 4) antimicrobielle Resistenzentwicklung soll kontrolliert werden IIIA
- 5) falls eine antibiotische Prophylaxe erfolgt, soll die empirische Therapie im Falle von Fieber immer mit einem Pseudomonaswirksamen Antibiotikum erfolgen.

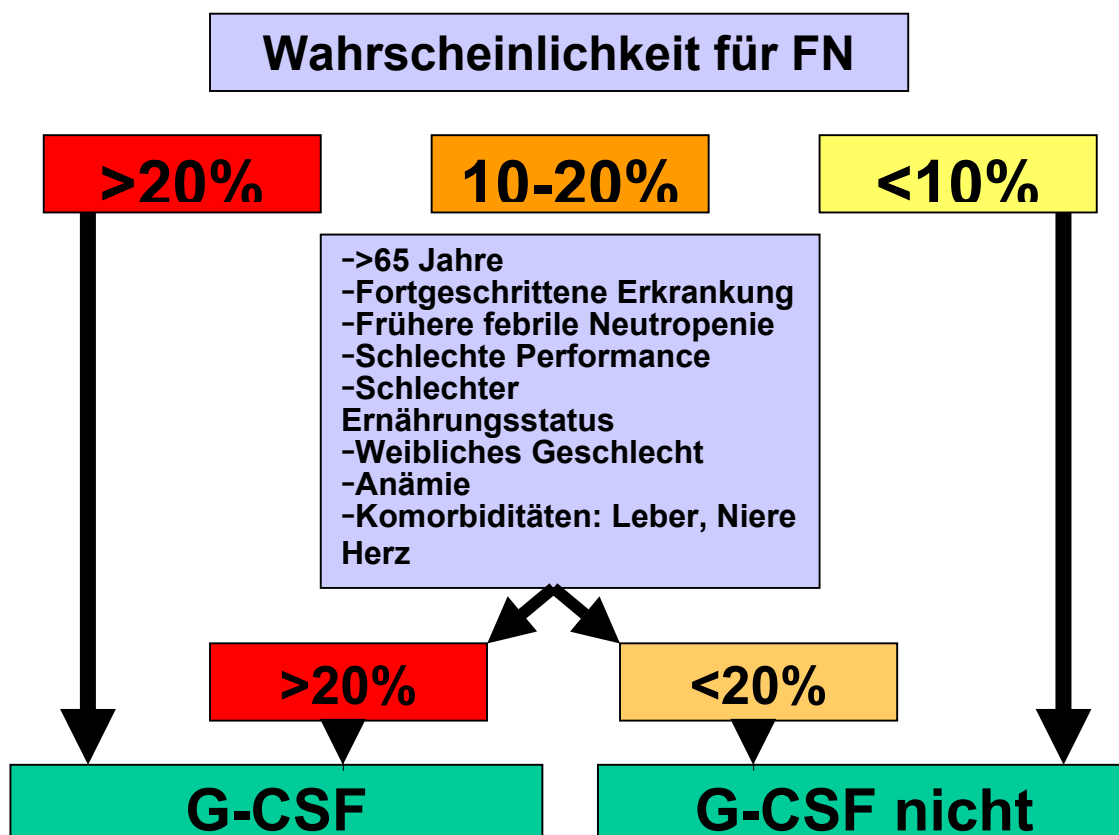
*Persönlicher Kommentar:* Auf Grund der Resistenzproblematik sind wir in der Schweiz zurückhaltend mit antibiotischer Prophylaxe. Die Mortalität auf Grund primärer bakterieller Infekte in Induktionszyklen und Konsolidationszyklen bei Leukämiepatienten ist relativ klein, da bei Fieber sofort eine adequate antimikrobielle Therapie erfolgt. Somit würde die antibiotische Prophylaxe bei unserem Kollektiv vermutlich nicht zu einer Reduktion der Mortalität führen, aber ganz bestimmt zu einer Resistenzentwicklung mit noch unklaren Auswirkungen auf das Gesamtmanagement!

**Evidence-based prophylactic use of haematopoietic growth factors ( Julia Bohlius, Köln DE)**

Julia Bohlius zeigt die neuen ASCO Guidelines, welche den Einsatz für Growth Factor empfehlen bei einem Risiko von über 20% für eine febrile Neutropenie. ( Bis 2000 war es noch bei über 40%)

Es gibt v.a. zwei Studien, welche gezeigt haben, dass bereits bei einem Risiko von über 20% in eine febrile Neutropenie zu kommen, sich der Einsatz von Growth-Faktoren lohnt. ( Vogel et al JCO 2006 und Timmer-Bonte et al 2005)

Hier der Entscheidungsbaum der EORTC , welcher in etwa die neuen Empfehlungen der ASCO berücksichtigt:



*Aapro MS et al. EORTC Guidelines for the use of G-CSF. European Journal of Cancer 2006*

## **ESCMID Excellence Award Lecture**

### **From mistaken identity to a biomedical revolution: the influential legacy of a blood-loving bacterium (Richard Moxon, Oxford, UK)**

Richard Moxon hat als Paediater viel über H.influenzae und N.meningitides geforscht, seine award lecture gibt er über H.influenzae.

Eigentlich beginnt alles mit Richard Pfeiffer, welcher in der Grippeepidemie im Sputum von vielen Grippekranken ein gramnegatives Bakterium entdeckt, welches dann 1923 den Namen H.influenzae erhält. Erst 1933 konnte das Grippevirus als die Ursache der Grippe entdeckt werden.

Hattie Alexander und Grace Leidy zeigten dann zwischen 1940 und 1950 auf, dass H.influenzae schon auch ein Pathogen ist, welches aber Meningitiden, Epiglottitis und Cellulitis sowie Pneumonien hervorrufen kann. Die beiden Frauen waren denn auch die Ersten, welche zeigen konnten, dass die AB-Resistenz (auf Streptomycin) von Bakterium zu Bakterium weitergegeben werden kann.

In den 70 iger Jahren zeigte dann R.Moxon an einem Tiermodell die Pathogenese der H.influenzae Meningitis. Moxon konnte zeigen, dass die Disseminierung über eine Bakteriämie geht und nicht per continuitatem ins ZNS geleitet wird. Die Höhe der Bakteriämie entscheidet, ob eine Meningitis entsteht oder nicht. Wenn der Nasopharynx mit 2 verschiedenen Stämmen von H.influenzae besiedelt ist, dann macht nur ein Stamm eine Bakteriämie, und nur dieser Stamm ist dann auch für die Meningitis verantwortlich. Die Kapsel des Serotype b ist für die Pathogenese sehr wichtig, das publizierte R.Moxon 1984 im J Clin Invest;73:298.

Nebst der Kapsel sind die Lipopolysaccharide noch als Virulenzfaktoren zu sehen, v.a. bei nicht type b H.influenzae. Es gibt aber eine enorme Heterogenizität in den LPS von H.influenzae. Nur um ein Beispiel zu nenne, eine Sialinsäure an spezifischer Position am LPS führt zu erhöhter Virulenz, als ein Stamm, welcher keine Sialinsäure hat.

Und so zeigt R.Moxon nebst verschiedenen Virulenzfaktoren, dann auch noch den Weg bis zur Impfstoffentwicklung gegen HiB und den darauffolgenden Rückgang invasiver H.influenzae Erkrankungen, welche aber seit dem Jahr 2000 wieder ansteigend sind! Offensichtlich ist das immunologische Gedächtnis nicht auf lange Sicht aktiv. Die Oxford Vaccine Group bleibt dran, um allenfalls auch neue Empfehlungen bezüglich Impfstrategien und allfälligen Boosters zu geben.

## ***Clinical significance of innate immune defence***

### **Sepsis and Innate immunity (Ralf Schumann, Berlin DE)**

Ralf Schumann weist in seinem Referat daraufhin, dass Koch als Ursache der Erkrankung den Erreger entdeckt hat, dass aber Pasteur schon gesagt hat, dass das Terrain (sprich der Wirt) alles bestimmt!

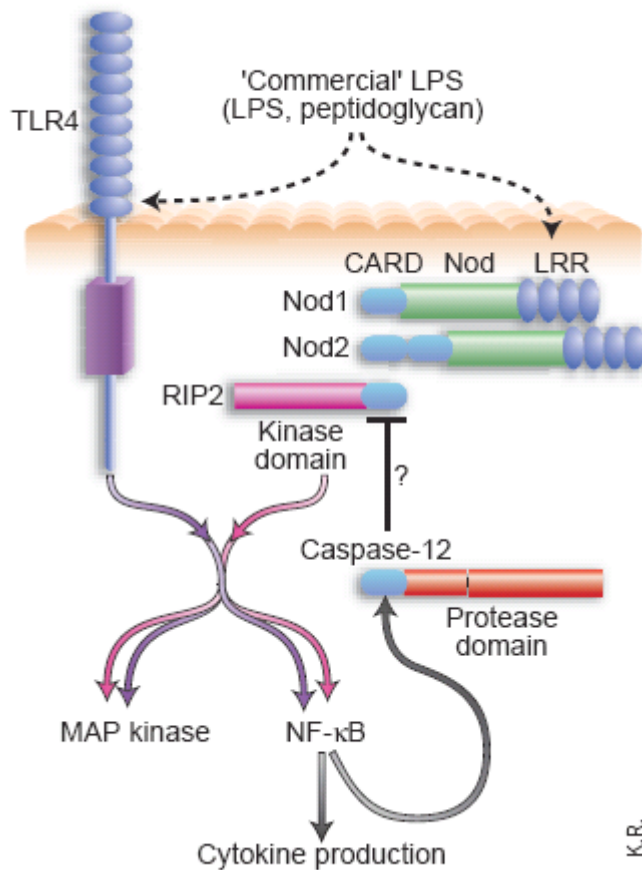
Lange war die spezifische Immunantwort hoch im Kurs und die angeborene (Innate) Immunität wurde etwas stiefmütterlich behandelt. In den letzten 10 Jahren ist es aber zu einem explosionsartigen Revival der angeborenen Immunität gekommen.

Dafür braucht es bereits ein eigenes Lexikon für alle die sich noch nie damit befasst haben hier eine kurze Übersetzung:

PAMP's= pathogen associated molecular patterns

PRR's= Pattern Recognition Receptors  
 TLR= Toll-like receptors  
 NLR= Nod-like Receptors  
 RLR= Rig like Receptors

Schumann zeigt , dass es immer eine Wechselwirkung zwischen Pathogen und Wirtszelle gibt. Es braucht einen Rezeptor, durch welchen die Zelle aktiviert wird und Signale aussendet. Links ein Beispiel aus Nature Immunology von Winoto, welches zeigt wie LPS über TLR4 und LRR die Zelle aktiviert zur Produktion von NF- $\kappa$ B und letztendlich zur Ausschüttung von Cytokinen führt. Damit eine Infektion stattfinden kann, braucht es eben neben dem Erreger noch die Wirtsempfänglichkeit, welche



Nature Immunology 2004 (Winoto Astar) K.R.

auf verschiedenen Mechanismen beruht. Ein Mechanismus, welcher in den letzten Jahren untersucht wurde sind die TLR, und hier gibt es sogenannte single nucleotide polymorphismen (SNP) welche einem empfänglicher oder weniger empfänglich für eine Infektionskrankheit machen. ([Schröder und Schumann The Lancet Infectious Diseases 2005](#))

(weiterführende Literaturangaben für angefressene Immunologen:  
 Creagh and O'Neill Trends in Immunology 2006; 27:352  
 Delbridge and O'Riordan Curr Opin in Immunology 2007;19:10  
 Scott and Saleh Cell Death and Differentiation 2007;14:23)

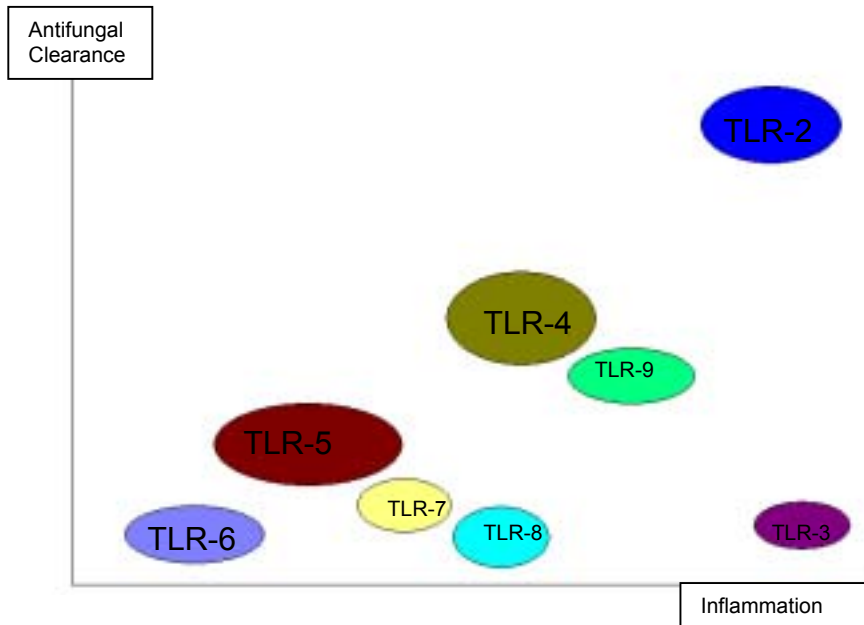
**Control of inflammatory diseases by parasitic pathogens via the innate immunity (Pascal Launois, Epalinges, CH)**

Launois arbeitet an einem Tiermodell mit Leishmanien, und konnte zeigen, dass eine Th2 antwort mit einer stärkeren Immunantwort mehr Laesionen hervorruft, als wenn eine Th1 Antwort abläuft. Dazu hat er zwei Mäusestämme (BalbC mit Th 2 Antwort welche IL-4 gesteuert ist, und Black6 Mäuse mit Th1 Antwort , welche INF $\gamma$  gesteuert ist.) Dieses Mausmodell ist hervorragend um in vivo die Differenzierung der Immunantwort über Th1 oder Th2 zu studieren, mitsamt allen Cytokinen.

(weiterführende Literatur:  
[Gumy et al Int J Parasitol 2004](#)  
[Kariminia et al JID 2007; 195:739](#)

## Innate immunity and Aspergillus infection (Luigina Romani, Perugia, IT)

Luigina Romani knüpft an den Vortrag von Schumann und geht v.a. auf TLR ein und ihre Aufgabe in der Abwehr von Pilzen.



Die nebenstehende Grafik soll zeigen wie die verschiedenen TLR mit Pilzen in Interaktion treten. ( ohne Gewähr auf korrekte Wiedergabe). Auch Frau Romani geht auf die single nucleotide polymorphismen ein, nämlich den SNP des TLR 4, welcher zu schwereren gramnegativen

Septikämien und stärkerer Entzündungsreaktion führen kann. Die Abwehr muss schon bei den Conidien eingreifen, denn wenn beim Aspergillus schon Hyphen da sind, dann ist es zu spät. Die dendritischen Zellen müssen also schon auf Conidien reagieren.

Für interessierte Leser, hier noch weiterführende Literatur:

Trends in Immunology 2006; 14:183

[J Immunol 2006;175:1712](#)

## Intracellular inhibitors of innate immunity encoded by vaccinia virus (Geoffrey Smith, London UK)

Geoffrey Smith fängt sein Referat an mit der Feststellung, dass uns mittels des Vaccinia Virus die Pockeneradikation gelungen ist, obwohl wir nicht genau wussten wie es geht, und obwohl wir das Reservoir gar nicht kannten. Soviel hab ich noch mitbekommen, dann ging es sehr weit in die molekulare Ebene und er spricht vom N1 Protein, welches ein intrazelluläres Protein ist, aber nicht essentiell fürs Überleben, und dennoch ein Virulenzfaktor darstellt.

Zusammen mit Caroline Gubser konnte Smith den Golgi anti-apoptotic Protein GAAP publizieren. ([Plos Pathogen 2007](#)) Als sie das erste Mal 2002 das Ganze über Kamelpockenvirus publizierten, bekam Smith prompt ein Schreiben von der US Regierung, da ja damals die biologischen Waffen stark diskutiert waren und die US Regierung irgendwie auf das Wort Pocken reagierte! (Irak-Krieg)

Mit dem GAAP haben die beiden also einen Apoptose Inhibitor beschrieben. N1 downreguliert die NFκB Reaktion und kann somit die innate immunity downregulieren.

Es gibt also virale Proteine, welche unser Immunsystem downregulieren können, N1 und Bcl2 sind nur 2 davon.

In nächster Zeit wird man vermutlich noch mehr darüber hören.

## **Current Trends in Treating Continuously Evolving Gram-Negative Infections**

### **Treatments for Serious Gram-Negative Infections, (Jordi Rello, Tarragona,ES)**

Die zunehmende multidrug Resistance (MDR) von Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, und Enterobacteriaceae, welche ESBLs produzieren ist alarmierend. Dadurch ist bei nosokomialen Infektionen ein enges Spektrum oft zu eng. Jordi Rello berichtet über die Tarragona-Strategie für ventilator assoziierte Pneumonie: - hit hard

- get to the point
- focus, focus
- listen to your hospital
- look at your patient

Umgemünzt ist die Tarragona-Strategie also initial möglichs breit und hochdosieren, und ins richtige Gewebe gelangen, dann nach Bakteriologie enger werden, die Resistenzlage im Spital im Auge behalten, und natürlich die Entwicklung des Patienten. Also die empirische Therapie bei nosokomialen Infekten soll sich auch auf die Spitalbezogene Resistenzlage abstützen, d.h. grossflächige Guidelines können nicht für alle gelten, was doch ein neuer Denkansatz ist.

Das Problem an der Zunahme der gramnegativen resistenten Bakterien ist auch, dass wir nur wenige neue Mittel zur Verfügung haben, wohingegen für die grampositiven mehrere neue Antibiotika lanciert wurden.

Rello et al Crit Care Med 2003;31 beschreibt, dass die initale adequate Therapie der beste Prediktor für das Überleben ist.

Neue Antibiotika gegen gramnegative:

- neue Carbapeneme z.b. Doripenem
- Tigecycline (nicht gegen Pseudomonas und Proteus)
- Garenoxacin (nicht wirksam gegen Pseudomonas und Serratia)
- Ceftobiprole

### **Should all carbapenems be viewed the same? (David Livermore, London UK)**

Lange hatten wir nur 2 Carbapeneme, das Imipenem (1985) und das Meropenem(1996), in den letzten Jahren und in nächster Zeit wird es aber zu einer Zunahme von verschiedenen Carbapenemen kommen. Ertapenem (2002), Doripenem (2007/2008) und andere sind in der Pipelines.

Carbapeneme sind mit der Zunahme der ESBL immer wichtiger- Mocjt aöoe Carbapeneme können aber in den gleichen Topf gegeben werden, es gibt verschiedentliche Unterschiede.

Alle Carbapeneme haben eine breitere Aktivität und eine bessere Stabilität gegenüber ESBLs und AmpC enzyemen, als andere Beta-lactame. Sie sind aber alle labil gegenüber Metallo und KPC Betalactamasen und den Carbapenemasen.

Livermore teilt die Carbapeneme in 3 Gruppen ein.

<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe3</b>
Keine Aktivität gegen non Fermenter	Aktiv gegen non-Fermenter	Noch nicht klar
Nicht aktiv gegen MRSA	Nicht aktiv gegen MRSA	Aktiv gegen MRSA
Ertapenem	Imipenem	Tomopenem
Panipenem	Meropenem	
Tebipenem	Doripenem	
	Biapenem	

Für community onset	Breitetes Spektrum	Noch zu definieren
---------------------	--------------------	--------------------

Livermore zitiert die Arbeit von [Paterson im CID 2004;39:31](#), welche zeigt, dass die initiale Therapie doch sehr wichtig für das outcome ist. In dieser Arbeit ging es um Bakteriämien mit Klebsiellen, und Paterson zeigt, dass in der Gruppe, wo die Patienten gestorben sind nur 2 von 10 ein Carbapenem erhalten hatten. Wohingegen in der Gruppe der Überlebenden 40 von 60 Patienten initial ein Carbapenem erhalten hatten. Also Livermore stösst ins gleiche Horn wie Rello: Hit hard at the beginning! Nochmals zurück zum Titel des Refereats, sollen alle Carbapeneme gleich betrachtet werden: Nein, es gibt Unterschiede, und die müssen uns bekannt sein. Unterschiede z.B im Krampfpotential: Imipenem>Meropenem>Doripenem und Unterschiede auch in der Dosierung, und v.a. im Spektrum: Es gibt Carbapeneme mit Pseudomonas aktivität und andere ohne!

### Optimising utility of the Carbapenem Class (Alasdair MacGowan Bristol, UK)

Auch Alasdair MacGowan weist in seinem Referat daraufhin, dass wir die uns zur Verfügung stehenden Antibiotika optimal nutzen müssen, da es in nächster Zeit nicht viel neues aus den Pipelines der Pharmaindustrie geben wird. Wir müssen die Pharmakokinetik und-dynamik besser miteinbeziehen in unsere Dosierungen. Bereits 2001 in einem Review von Craig ([CID 2001: Does the dose matter?](#)) wird daraufhingewiesen, dass eben PK/PD besser in unser Dosierungsschema eingebaut werden muss. MacGowan erwähnt die Studie von Lodise et al ([CID 2007;44:357](#)), welche untersucht, ob eine Ausdehnung der Dosierung für Piperacillin/Tazobactam einen Benefit gegenüber dem normalen Dosierungsschema bringt. Die Studie zeigt, dass es bei schwerkranken Patienten mit einem APACHE II >17 zu einem besseren Outcome kommt mit der Dosierung Pip/Tazo über 4 h alle 8 h gegenüber der Standarddosierung. Dies entspricht einer längeren T>MIC. Obwohl in unserem PK/PD Verständnis eine kontinuierliche Infusion eigentlich besser sein sollte, gibt es bis heute nicht viele Studien, welche das wirklich belegen. Die meisten Studien sind in vitro oder an Tiermodellen gezeigt, und die Studie von Lau et al ([AAC 2006;50:3556](#)) zeigt immerhin, dass die kontinuierliche Infusion von Pip/Tazo nicht schlechter abschneidet als die intermittierende Dosierung. Ebenfalls in die Richtung für kontinuierliche Infusion geht die Pilotstudie von Roberts et al ([JAC 2007;285](#)), diese Pilotstudie zeigt wie auch die Studie von Lodise einen Trend für besseres Outcome mit einer kontinuierlichen Infusion ( bei Roberts geht es um Ceftriaxone). Weitere Studien mit grossen Zahlen müssen aber noch folgen. Die Zukunft wird vermutlich hin zur ausgedehnten Applikation von Antibiotika, eventuell sogar zur kontinuierlichen Infusion hin gehen. Dafür müssen aber die antibiotischen Präparate nach ihrer Rekonstitution stabil bleiben, was nicht von jedem Antibiotikum behauptet werden kann. MacGowan plädiert also für eine bestmögliche Applikation der uns zur Verfügung stehenden Antibiotika mit Betrachtung der PK/PD für jedes einzelne Antibiotikum. MacGowan erwähnt auch eine britische Homepage [www.bsacsurv.org](http://www.bsacsurv.org), wo die verschiedenen Resistenzlagen für Grossbritannien und Irland angeschaut werden können. Das gleiche haben wir in der Schweiz nun mit der neuen Homepage [www.search.ifik.unibe.ch](http://www.search.ifik.unibe.ch), welche im Rahmen des NFP49 am 12.4.2007 aufgeschaltet wurde.



## **Doripenem: A new potent, broad-spectrum treatment for serious gramneg. Infections (Kurt Naber, Munich, DE)**

Doripenem zeigt im Gegensatz zu den anderen Carbapenemen eine bessere Aktivität gegen Pseudomonaden, bisher mit weniger Resistenzentwicklung, und ist hinsichtlich der ZNS Toxizität besser verträglich. Ein weiterer Vorteil gegenüber den anderen Carbapenemen ist die gute und langanhaltende Stabilität, vor allem wenn in Zukunft kontinuierliche Gaben von Betalactamen, auf Grund der PK/PD gefordert werden. Naber stellt dann noch zwei Studien vor eine zu urinary tract infection (Doripenem versus Levofloxacin) , wo Doripenem gleichwertig zum Levofloxacin abschneidet. Die zweite Studie zu komplizierten intraabdominalen Infekten (Meropenem versus Doripenem) hier gibt es eine leichte Tendenz zu besserem Outcome für Doripenem.

## ***"Clostridium difficile associated Disease: underdiagnosed, underreported, undertreated. How to overcome the challenges"***

Diese Pharma-gesponserte Session wurde aufgeteilt in epidemiologische Aspekte, diagnostische Aspekte, Kosten und klinische Aspekte.

### **CDAD Epidemiology within Europe: A growing Problem**

Spanien, Emilio Bouza, Madrid

Emilio Bouza beginnt zunächst nochmals allgemein, mit der Zunahme in Canada die Inzidenz , welche dort von 35/100'000 auf 156/100'000 gestiegen ist, er zeigt Zahlen, dass auch der Schweregrad der CDAD zugenommen hat (ebenfalls kanadische Zahlen, von Pepin et al CMAJ 2005) . War die Mortalität 1991 noch bei 5% , so ist sie 2003 auf 14 % gestiegen.

Die Risikofaktoren, welche definiert werden konnten:

- Alter >65 Jahre
- Spitalaufenthalt
- Lc über 20'000
- Niereninsuffizienz
- Immunsuppression

Die Situation in Spanien ( Madrid) hat ein kurzes Maximum an CDAD im 2002 gehabt, ist nun aber in der Häufigkeit wieder deutlich sinkend. Bouza erwähnt, dass in Spanien bisher die klassischen CDAD auftreten und noch keine 027 Ribotype gefunden wurden.

Wichtig erscheint mir , dass Bouza erwähnt , dass in 46% die initiale Verdachtsdiagnose vom Pflegepersonal gestellt wird! Das zeigt , dass ein Miteinbezug der Pflegekräfte in die alltägliche Arbeit sehr wichtig ist, und dass Visiten von Ärzten alleine, wie sie gelegentlich vorgeschlagen werden, eigentlich Unsinn ist, da viele Informationen verloren gehen.

Holland, Ed J Kuijper, Leiden

2005 wurde in Holland in 2 Spitälern ein Ausbruch mit CDAD NAP1/PCR Ribotype 027 festgestellt. Aus diesem Grunde wurde eine nationale Überwachung begonnen.

Den initialen Ausbruch im St.Jansdale Hospital konnte man eindämmen mit folgenden Massnahmen:

- frühe und schnelle Diagnostic, Einführung der "3 Tages-Regel"
- Strikte Händehygiene
- Isolationsmassnahmen und Kohortierung der Patienten
- Umweldesinfektion mit Chlorhaltigen Desinfektionsmittel
- Komplettes Verbot für Fluorochinolone und Cephalosporine

In der Überwachung wurde in insgesamt 21 Spitälern von 109 getesteten Spitälern der PCR Ribotype 027 gefunden. Ein Vergleich der Klinik zwischen 027 und nicht 027 zeigte, dass das Auftreten von 027 stark mit dem Alter der Patienten korrelierte und mit dem Gebrauch an Fluorochinolonen.

United Kingdom, Jonathan Brazier, Cardiff

Brazier berichtet,dass in UK 75% aller C.difficile Infektionen von 3 Ribotypes verursacht werden, nämlich:106,027 und 001

Die erste Epidemie mit 027 in UK war im Stoke Mandeville Hospital, Aylesbury. Insgesamt konnten 498 Fälle diagnostiziert werden, wovon 127 starben. In der weitere Überwachung konnte man dann feststellen, dass v.a. 3 Ribotypes in UK häufig sind, eben 106,027,001. Für diese 3 Ribotypes war meist eine Resistenz gegenüber Erythromycin und Moxifloxacin zu testen. INnUK konnte gezeigt werden, dass schwere Verläufe auch mit Ribotype 106 und 001 häufig sind, und der schwere Verlauf nicht unweigerlich auf einen Ribotype 027 hinweist, wobei der Ribotype 106 bisher nur in UK beschrieben ist.

### **Accurate Diagnosis and Testing for CDAD (Elisabeth Nagy, Szeged, Hungary)**

Bereits seit >25 Jahren kennen wird das Krankheitsbild und Frau Nagy geht auf die verschiedenen diagnostischen Tests ein, über Kultur Toxinnachweis bis hin zu molekularbiologischen Methoden. Letztendlich muss man aber sagen, dass als aller erstes für die Diagnose das "Dran denken" wichtig ist. Die 3 Tagesregel: d.h. bei jedem Durchfall nach 3 Tagen Hospitalisation soll nach C.difficile gesucht werden. In sporadischen Fällen soll man sich auf die Toxindetection abstützen, bei einem Ausbruch soll aber auch eine Kultur angelegt werden. Der Stuhl kann auch für spätere Kultivierung eingefroren werden, falls die Epidemie genauer untersucht werden muss.

Die Frage aus dem Publikum, wie lange das Toxin sich denn in gefrorenem Stuhl noch nachweisen liesse, wird von Frau Nagy , so beantwortet, dass es bis zu einer Woche sicher nachweisbar ist, ob es sich noch länger noch nachweisen lässt, weiss sie nicht.

### **Clinical aspects and therapies in the new era of CDAD Diseases (Dale Gerding, Chicago, Illinois)**

Gerding weist auf die ungelösten Probleme bei der CDAD, nämlich die hohe Rate , das langsame Ansprechen auf Metronidazol, die häufigen Relapses unter Metronidazol oder auch Vancocin, und die suboptimale Behandlung von fulminanten CDAD.

Er beschreibt einen Fall einer fulminanten CDAD wo die Kolektomie lebensrettend war (Lamontagne et al Ann Surg 2007 in press) Dann stellt er folgende Fragen: Ist Metronidazol immer noch effektiv? Hierauf lautete seine Antwort eigentlich nein, er zeigt zwar eine Metaanalyse von MacFarland 2005, welche keinen Unterschied zwischen Vanco oder Metro aufweist, weist dann aber auf 2 Arbeiten hin, welche zeigten, dass unter Metronidazol das Ansprechen schlechter war und die Relapse

rate höher war. Das schlechtere Ansprechen auf Metronidazol hat nichts mit einer Resistenz auf Metronidazol zu tun, sondern es handelt sich wirklich um ein verzögertes Ansprechen ( Wilcox JAC 1995;36:673 und Sanchez et al Anaerobe 1999) aber die C.difficile Stämme bleiben sensibel auf Metronidazol. Neue Strategien sind natürlich gefragt.

In der Pipelines sind Nicht antibiotische Substanzen wie Tolevamer, dieses zeigt im Vergleich zu Vancocin in einer Dosishöhe von 6g/d, eine leicht reduzierte Ansprechrate, dafür ein reduzierte Relapserate. Dann werden noch verschiedene antibiotische Therapien noch untersucht. Ramoplanin, Difimicin, Rifamixin. Ein antiparasitäres Mittel Nitazoxanide hat nicht wirklich besser abgeschnitten im vergleich zu Metronidazol ([Musher et al CID 2006;43:421](#))

Trotz all diesen Vorbehalten gegenüber Metronidazol konnte Pepin zeigen, dass Metronidazol nicht schlechter war als Vancocin beim ersten Rezidiv. ([Pepin 2006, CID;42:758](#)) Wie soll man bei multiplen Relapses vorgehen? Es bleibt offen, ob eine Kombination mit Rifampicin und Vancocin , Immunglobuline oder Cholestyramine, alle zeigen nur eine vage Verbesserung, etwas besser sind die Biotherapeutica und die fecale Rekonstitution.

Also Schlussfolgerung: noch keine ideale Therapie für CDAD, für Relapses bisher ebenfalls keine zufriedenstellende Alternative. In Pipelines sind noch gewisse monoclonale Antikörper gegen Toxin A und Toxin B.....

Es bleibt abzuwarten was daraus wird.

### **Dissemination of resistance unrelated to antimicrobial consumption (Gian Maria Rossolini, Siena IT)**

Dieser spannenden Frage ging Gian M Rossolini, Siena, in einem spannenden Vortrag nach. Wiederholt wurde gezeigt, dass mit dem Einsatz von Antibiotika bakterielle Resistenzen zunehmen – aber auch dass dieser Effekt reversibel ist bei restriktivem Einsatz antimikrobieller Substanzen. Ausgehend von dieser These wäre zu erwarten dass in Populationen ohne Kontakt zur Zivilisation keine Resistenzen vorkommen sollten.

In einer nur mittels langem Fussmarsch erreichbaren Dorfgemeinschaft von 130 [Guarani Indianern](#) (Alto Los Zarzos, Gran Chaco, Bolivien) fand sich bei 67% der Menschen im Stuhl *E. coli* mit einer oder mehreren Resistenzen gegen Antibiotika (Tetrazyklin 64%, Ampicillin 58%, Co-Trimoxazol 58%, Chloramphenicol 41%).

Ähnliche Resultate ergaben Feldforschungen in Peru, wobei die [Ursachen](#) unklar erscheinen. Wie gelangen AB-resistenzen in so abgelegene Gegenden. Könnte es durch verschmutzung des Wassers sein, da in anderen Dörfern eventuell sogar sehr viele Antibiotika gebraucht werden? Bis heute konnte nicht gezeigt werden, wie die



Resistenzen sich weiterverbreiten. Verbreiten sich die Resistenzen über Wildtiere? Da gibt es einen Artikel im Nature 1999, welcher diese Theorie unterstützt, im 2001 erschien ebenfalls in Nature ein anderer Artikel ,welcher dies widerlegt. Und so haben Gentile et al auf der Galapagos Insel Santa Fe bei einer Echsenart *Colonophus pallidus* (siehe Bild) nach resistenten Bakterien im Darm gesucht. Leider war der Saal so voll, dass ich nicht bis zum Schluss durchhielt, und somit verpasst habe was Gentile et al gefunden haben. Und ich habe auch über Pub Med keinen Artikel dazu gefunden.

Insgesamt wird eher davon ausgegangen, dass resistente

Bakterien im Verlauf der Zeit eingeschleppt wurden( eben z.b. Wildtiere, Vögel etc) und sich Resistenzgene mittels klonaler Expansion und horizontalem Transfer ausgebreitet haben als dass es sich um ein Phänomen von *in situ* Selektion handelt.

### **Reversal of resistance by changing antimicrobial policies: when is it possible? (Pentti Huovinen, Turku, FI)**

Weniger Antibiotika-Verbrauch kann das zu einer Verminderung der Resistenzen führen? In Spitälern kombiniert mit geeigneten Hygienemassnahmen ja, aber in der Community, funktioniert das auch in der Community? Huovinen zeigt die finnische Studie von Seppelä et al im NEJM 1997, wo gezeigt werden konnte, dass durch die Restriktion von Makroliden die Resistenz beim *S.pyogenes* zurückging, aber dies machte sich erst nach 2-3 Jahren wirklich bemerkbar. Finnland scheint mit der Überwachung von Antibiotikaresistenzen führend in Europa. In 30 Zentren werden insgesamt 6 Infektionen angeschaut, und mal festgehalten was für Antibiotika verschrieben werden, danach werden Guidelines erstellt, und dann nochmals geschaut wie sich der Verbrauch ändert. Rautakorpi et al CID 2006;42:1221 Der Antibiotika Verbrauch in der EU ist sehr unterschiedlich, z.vb verbraucht Frankreich weit mehr Antibiotika als Deutschland, dementsprechend ist auch die Resistenzlage verschieden. Bis 2001 fehlen leider genaue Daten zum Antibiotikaverbrauch. Ab 2001 werden diese Daten nun erfasst im ESAC Project. <http://www.esac.ua.ac.be>

Huovinen provoziert zum Schluss noch ein bisschen. Es geht lange bis die Resistenzen abnehmen, also sollen wir Antibiotika wirklich nur gebrauchen wenn auch notwendig! Vielleicht müssen wir nach unerwarteten Nebenwirkungen Ausschau halten, damit wir dem Volk etwas Angst machen können und der Verbrauch zurückgeht. ( Krebsrisiko nach AB Verbrauch? Schwere CDAD?) Vielleicht lassen solche Horrorszenarien auch die Gesellschaft aufhorchen, und vielleicht verlangen die Patienten nicht immer gleich bei jedem längerdauernden Schnupfen eine antibiotische Therapie.

### ***Current trends in parasitology***

#### **Malaria (Christoph Hatz, Basel, CH)**

In der Session *Current trends in parasitology* berichtete Christoph Hatz, Basel, dass 19% der Schweizer jedes Jahr in Endemiegebiete für Malaria reisen. Eine gesundheitspolitisch zunehmend relevante Gruppe von Reisenden seien zudem Migranten bzw. die sogenannte Gruppe der VFR (Visiting Friends and Relatives). Der Schutz vor einer Malaria bei Reisen in Endemiegebiete besteht aus Aufklärung über das Risiko, Expositions- und Chemoprophylaxe (bzw. Suppressionsbehandlung). Mittel der Wahl zur Verhinderung schwerer Verläufe sind Mefloquin (Lariam<sup>®</sup>), Mephaquin<sup>®</sup>, Atovaquone/Proguanil (Malarone<sup>®</sup>), Doxycylin, Choloquine (je nach Gegend, vgl. BAG). Für die Therapie kommt seit nicht allzu langer Zeit zudem Artemether / Lumefantrin (Riamet<sup>®</sup>) in Betracht. Eine vielversprechende – bisher in der Schweiz nicht erhältliche – Substanz ist ferner [Tafenoquine](#). Am gefährlichsten ist nach wie vor die Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*), aber auch eine Infektion mit *P. vivax* sei kein Vergnügen, gemäss dem illustrativen Motto: "Man stirbt nicht daran aber man wünscht sich zu sterben."

In einem weiteren Beitrag berichtete Robert Sauerwein, Nijmegen, Holland, dass jede Minute allein in Afrika 3 Kinder an Malaria sterben. Ein grosses Problem sei ferner die Wechselwirkung von Malaria und Armut: Malaria führt zu Armut und Armut zu Malaria. Dies vor Augen motiviere ihn schon seit Jahren nach einem Impfstoff gegen Malaria zu suchen. Es gibt gute Evidenz dass die Malaria im Alter bis 2 Jahre am schwersten Verlauf und in höherem Alter (bei Wohnsitz im Endemiegebiet) deutlich weniger häufig und schwer verläuft, was eine Form von Immunität bedingt. Bisher wurden zwar verschiedene zelluläre Impfstoffe entwickelt, eine dauerhafte und gute Wirkung konnte vor Ort jedoch nicht gezeigt werden. Spannend geschildert wurde wie unter Laborbedingungen bei [Freiwilligen in Holland](#) eine Malaria mittels infizierten Mücken ausgelöst wird und dann die Parasitämie gemessen wird bis zum Abbruch des Versuchs durch entsprechende Medikation.

## ***Controversies in fungal disease***

### **Therapeutiv positioning of new and old antifungal drugs (Oliver Cornely, Cologne, DE)**

Cornely gibt eine Übersicht über die verschiedenen Trials, wo antifungale Medikamente miteinander verglichen werden, und meist eine non inferiority resultiert. Und er geht der Frage nach ob eine antifungale Prophylaxe die nachfolgende Therapie verschlechtert. Gemäss einem Artikel von Walsh, eigentlich nicht, aber können wir dies auf die heutige Situation ummünzen, wo die Prophylaxe von 2002 nicht der Prophylaxe von 2007 gleicht?

Cornely gibt dann evidenzbasierte Empfehlungen ab, zu Candidemien:

- Fluconazole falls Patient stabil, und wenig Probleme mit Resistenzen
- Voriconazole in Nicht Neutropenen Patienten ( Kullberg, Lacent 2005)
- liposomales AMB, noch keine Daten
- Anidulafungin, Micafungin, noch keine Daten
- Caspofungin auch in Neutropenen Patienten

Dann kommt er zu der invasiven Aspergillose, und weist daraufhin, dass Voriconazole hier als first line Therapie eingesetzt werden soll. (Herbrecht et al NEJM, 2002) Letztendlich gibt er Empfehlungen zur Prophylaxe, gemäss den beiden Artikeln im NEJM 2007, siehe weiter oben.

Wenn die Neutropenie über 10 Tage anhält, soll Posaconazol als Prophylaxe gegeben werden, wenn dann über 72h Fieber unter Breitband soll ein CT gefahren werden, und dann wird es nicht mehr so klar was dann wie ablaufen soll.....

Cornely wirft die Kontrovers behandelten Themen nur auf, gibt aber selbst keine Antworten. Wie steht die Prophylaxe zur pre-emptiven Therapie bei neutropenen Patienten? Wie steht es mit der Prophylaxe auf den Intensivstationen?

In der Diskussion wird Cornely dann auch daraufhingewiesen, dass er eigentlich keine Antworten gegeben hat, und er wird konkret gefragt, was er mit einem Patienten mit einer Candidemie machen würde. Die anschliessende Diskussion, in welcher sich dann auch David Dennings zu Wort meldete, zeigt wie schwierig es ist, Guidelines aufzustellen, denn es gibt so viele wenn und aber die mitbetrachtet werden müssen!

Letztendlich wird daraufhingewiesen, dass die Richtlinien eben ganz sicher sein müssen ( also maximale Sicherheitsmedizin), auch wenn sich die Fachleute dann anders entscheiden, auf Grund vieler anderer Faktoren, die noch mitberücksichtigt werden sollen.

( Tja, die lieben Richtlinien, sind eben nur Richtlinien, und müssen nicht eingehalten werden, wenn gute Gründe dagegen bestehen....)

### **Impact of emerging fungal pathogens (Olivier Lortholary, Paris, FR)**

Lortholary weist daraufhin, dass wir immer mehr mit Hoch-Risiko Situationen für Pilzinfektionen haben werden, mit der Zunahme der Chemotherapien, auch bei Patienten mit vielen Komorbiditäten, mit den neuen Antikörpern, und Anti Cytokinen etc etc

Unter den Schimmelpilzen werden v.a. die Zygomyceten ( Rhizopus, Absidia, Mucor etc) und die Hyalohyphomyceten (Fusarium, Scedosporium, Paecilomyces etc) die Problempilze sein. In den letzten Jahren sind mehrere Publikationen erschienen, welche zeigen, dass es einen Trend hin zur Zunahme der Zygomyceten und Farsarium gibt. Der vermehrte Gebrauch von Azolen wie Voriconazole führt zur Abnahme der Mortalität bei der Aspergillose, aber es führt auch zu einer Zunahme der Zygomyceten. (Kontoyannis, JID 2005)

Wir müssen vermehrt eben auch an Zygomyceten denken, gerade wenn eine Prophylaxe mit Azolen durchgeführt wurde.

Wirksam gegen Zygomyceten ist das liposomale Ampho B in höchster Dosierung, und das Posaconazole. Es gibt bereits erste Fallbeschreibungen, wo Patineten mit Posaconazole überlebt haben.

Auch eine Zunahme der Fusarien ist zu sehen, und auch hier wirksam das liposomale Ampho B und das neue Posaconazole!

Wichtig ist eine gute Überwachung der invasiven Pilzinfekte.

Es gibt eine Internetseite, wo man die seltenen Pilzinfekte himelden soll, so dass es zu einem internationalen Pilz-Register werden könnte.

[www.fungiscope.net](http://www.fungiscope.net)

### ***Sepsis: clinical trials and (clinical) tribulation***

Jonathan Cohen hält eine ausgezeichnete Keynote Lecture zum Thema Sepsis. Sein halbes Forscherleben hat er diesem Thema gewidmet, und die Erkenntnis zum Schluss ist ernüchternd.

Was haben wir von all den Trials gelernt?

Als Ursprung der Sepsis ist die Lunge führend, gefolgt von Abdomen, Blut, Urin. Die grampos. Und gramneg. Sepsis halten sich mit je 40% die Waage. Die Mortalität variiert in den verschiedenen europäischen Ländern ziemlich stark. Dann geht er die verschiedenen Trials durch , mit dem aktivierten Protein C, mit Steroiden, mit Insulin, mit Statinen und mit noch vielen anderen experimentellen Medikamenten, und nirgendwo ist wirklich ein bahnbrechender Erfolg zu verzeichnen. Ja, wenn man die Studien miteinander vergleichen will, kann man es nicht, da die Definitionen anders gehandhabt werden und es keinen eindeutigen Test gibt, um zu sagen: Das ist nun eine Sepsis!

Sein Schlussvotum: wir müssen umdenken, wir müssen vielleicht die Sepsis nicht als einheitliches Bild sehen, sondern differenzieren, je nach Ursprungsort oder nach Erreger etc Sicher müssen wir weiterhin die Pathophysiologie studieren und neue Behandlungsmöglichkeiten erforschen, aber vielleicht müssen wir etwas globaler , ganzheitlicher denken, und nicht die Hoffnung auf ein einzelnes Molekül setzen, wie es bisher häufig gemacht wurde. Die Zukunft liegt in einem umfassenderen Approach und ein bahnbrechender Erfolg wird vermutlich kaum durch ein einzelnes Molekül erfolgen!

## ***Foodborne infections: From starter to finish***

### **Quinolone resistance in the food chain (Jordi Vila (Barcelona, ES))**

Die FQ Resistenz nimmt unweigerlich zu und es gibt ihn den Zusammenhang mit der Nahrungskette.

Salmonellen, Campylobacter und E.coli: bei allen ist langsam eine Zunahme der FQ Resistenz festzustellen. Hohe Inzidenz bei den E.coli, in Spanien in einer Untersuchung von Garau sind E.coli in Hühnern zu 90% resistent gegenüber FQ. Der Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft muss sicher weiterhin überwacht und kontrolliert werden, da Resistenzen aus dem Tierreich letztendlich auch die Menschen erreichen!