



45. ICAAC

16.-19. Dez. 2005, Washington, DC.

Zusammengefasst von

Gerhard Eich und Pietro Vernazza, St. Gallen

Am besten Lesen Sie diesen Text online. Die Hyperlinks führen Sie jeweils direkt zu den Abstracts, deshalb haben wir die Abstracts jeweils nur mit dem Erstautor referenziert. Ein Klick öffnet das ganze abstract.

Diese Zusammenfassung ist ein persönliches Dokument der Autoren, ohne Anspruch auf Vollständigkeit oder korrekte Wiedergabe der Präsentationen. Zeitliche Vorgaben zwingen uns auch dazu, viele weitere relevante Berichte hier nicht zu erwähnen. Wir freuen uns dennoch, wenn Sie die Texte genießen.

Herzlichen Dank für Ihr Feedback mit für Korrekturen auf info@infekt.ch

Inhaltsverzeichnis

Washington, Hurricane und New Orleans	3
ICAAC: Interdisziplinär aber auch International	3
Impfungen.....	3
Herdimmunität und immunologischer Altruismus	3
Varizella Zoster Virus.....	3
Influenza-Impfung für Kinder	4
Ebenso für Hepatitis A und Pneumokokken.....	5
Viren	6
Vogelgrippe H5N1 und Pandemie – Wie sind wir betroffen?	6
Impfstoffentwicklung gegen Pandemievirus – offene Probleme	6
Antivirale Substanzen (Neuraminidase-Inhibitoren)	7
Mimiviren: Eine neue Gruppe von Erregern	7
HIV / AIDS	8
Pathophysiologie	8
Resistentes HIV ist weniger „fit“	9
HIV-Resistenz und CD4-Anstieg	10
Managementfragen.....	10
Adherence: Einmal täglich wird Therapie der Zukunft.....	10
Hut ab, vor unseren KollegInnen in Thailand	11
Neue Medikamente.....	11
Protease-Hemmer: Brecanavir.....	11
HCV / HIV Koinfektion	12
Genotyp 1: „Gring abe u seckle“.....	12
Motivation durch Laborbefunde	12
Klinische Infektiologie	13
Clostridium difficile.....	13
Infektiologie für Chirurgen	13
Postoperative Wundinfekte: alte Erkenntnisse – gut präsentiert.....	13
Protheseninfekte: Wenn sich Staphylokokken „schlafen legen“	15
Antibiotika: Was bringt die Pipeline?	15
Oxazolidinone	15
Neue Chinolone.....	16
Rifamycine und Tuberkulostatika	16
Neue Betalaktamase-Inhibitoren	17

Washington, Hurricane und New Orleans

Die diesjährige Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) hätte Ende September in New Orleans stattfinden sollen. Doch die Überschwemmungen im Anschluss an den Hurricane Katrina zwangen die Organisatoren den Anlass zu verschieben. In Washington DC, wohin der Anlass dann in die Vorweihnachtszeit verschoben wurde, erinnert nichts mehr an die Verwüstungen von New Orleans. Unser Titelbild soll daher nochmals an die schweren Verwüstungen von diesem September erinnern.

ICAAC: Interdisziplinär aber auch International

Das „I“ in ICAAC steht nicht für International sondern für „Interscience“. Das Gespräch zwischen den verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen, klinische Forschung, Labor- und Grundlagenforschung war schon immer eine Tugend der Amerikanischen Infektiologen. Die Interdisziplinäre Zusammenarbeit dieser Disziplinen ist eine Voraussetzung für den raschen Fortschritt auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten. Doch der Jahres-Kongress der Amerikanischen Mikrobiologischen Gesellschaft ist schon lange auch ein Internationales Treffen geworden. Fast 9'000 Personen aus über 40 Ländern haben auch dieses Jahr, trotz ungünstigem Terminkalender diese ICAAC besuchen können.

Impfungen

Herdimmunität und immunologischer Altruismus

Unter Herdimmunität versteht man einen Zustand, bei dem nicht immune Individuen von einer Infektionskrankheit verschont bleiben, weil genügend andere Personen in ihrer Umgebung (Herde) ausreichend immun sind. Ein Krankheitserreger hat dann gar keine Möglichkeit, sich in dieser Population (Herde) auszubreiten, denn die Chance, dass eine Kontaktperson einer infizierten Person nicht immun ist, ist geringer als das Übertragungsrisiko.

Auf diesem Prinzip beruht die Tatsache, dass sich eine Gesellschaft einige Impfgegner leisten kann. Solange diese sich nicht örtlich häufen, und eine kritische Grenze nicht übersteigen, sind auch die abgebrühtesten Impfgegner geschützt vor Infektionen. Diese altruistische Komponente der Impfung funktioniert (je nach Infektion und Impfstoff) bei Durchimpfraten von 85-95% (Beachten Sie auch den [Vortrag von M. Battegay](#) anlässlich des St. Galler Infekttages 2004)

Ein etwas anderes aber nicht minder altruistisches Konzept beruht auf der Reduktion der Virusübertragung bei Personen, welche das Virus hauptsächlich übertragen. In einem Symposium wurden vier Krankheiten diskutiert, bei welchen dieses Prinzip des zusätzlichen Impfschutzes anwendbar ist. Dabei kann es durchaus sein, dass eine Impfung dem geimpften Individuum wenig hilft, doch dass der Schutz für andere Menschen im Vordergrund steht. Das klassische Beispiel hierfür ist die Grippeimpfung des Spitalpersonals. Die jungen Erwachsenen brauchen von einer Grippe keine schweren Komplikationen zu befürchten. Das Personal lässt sich impfen, weil dadurch die Infektion älterer Patienten verhindert werden kann. In diesem Symposium wurden solche Effekte diskutiert.

Varizella Zoster Virus

Den Auftakt in diesem Symposium machte Myron Levin aus Denver. In den USA wurde die Impfung gegen Varizellen bereits 1995 eingeführt. Zur Zeit werden 85% der Kleinkinder (18-36 Monate) in den USA gegen Varizella geimpft. Die Zielgruppe sind Kinder im Alter von 1-9 Jahren. Doch interessanterweise haben nicht nur diese Kinder eine verminderte VZV Inzidenz. Ein Rückgang der Varizellen-Fälle zeigte sich auch bei Säuglingen und Erwachsenen. Insgesamt haben die Varizellenfälle um ca. 85% abgenommen, bei Erwachsenen um 70-80%.

Die indirekte Wirkung auf die Infektionen bei Erwachsenn ist sicher ein Erfolg, da dies die Infektionen sind, welche tödlich verlaufen können. Die VZV-bedingten jährlichen Todesfälle in den USA haben von 100 Fällen (1994) auf ca. 10 Fälle pro Jahr abgenommen. Damit ist eigentlich eine effektive Herdimmunität erreicht worden und der Nutzen lässt sich als Einsparung in Dollars beziffern (USA: 63 Mio \$/Jahr, JAMA, 2005; 294:797). Doch Levin hat darauf hingewiesen, dass die Probleme uns noch bevorstehen. Diese sind dreierlei:

- ⇒ Impfversager (Breakthrough Infections)
- ⇒ Zunahme von Nicht immunen Personen
- ⇒ Abnahme des Effektes auf Herpes Zoster

Tatsächlich sind alles ernst zu nehmende Befürchtungen. Sog. Breakthrough Infections kommen bei geimpften Personen vor und es handelt sich in der Regel um milde verlaufende Infektionen. Offenbar ist bei

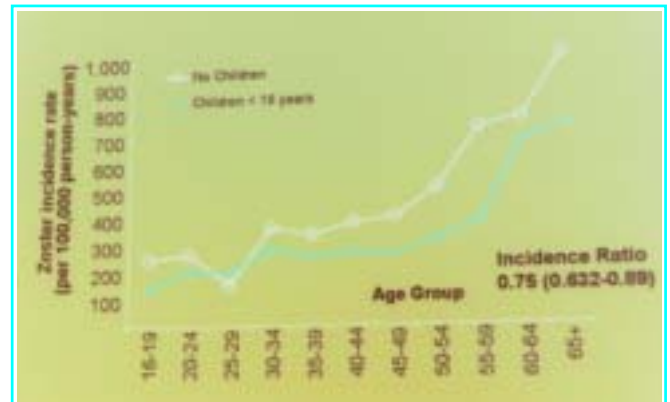
diesen Geimpften der zelluläre Impfschutz ungenügend aber vorhanden, sodass die Infektion mit nur wenig Varizella-Bläschen (<50) abläuft. Insgesamt findet sich ein Breakthrough mit zunehmender Häufigkeit mit längerer Latenz seit der Impfung (1.3% nach zwei, 7.3% zehn Jahre nach Impfung). Damit ist auch schon gesagt, dass das Virus noch weiterhin zirkuliert, jedoch seltener.

Doch was geschieht in Zukunft: Die Zunahme der Breakthrough Infektionen bedeutet ja, dass die Immunabwehr mit der Zeit abnimmt. Je weniger wildtyp Virus zirkuliert, desto geringer ist auch der natürliche Booster Effekt der wiederkehrenden VZV-Erkrankungen bei Kindern. Letzterer ist sehr schön dokumentiert. Doch was ist das Problem: Wir müssen mit sog. Breakthrough rechnen. Wir müssen mit VZV Fällen rechnen weil einige Kinder nicht geimpft sind. Ob wir in Zukunft bei den ungeimpften Erwachsenen vermehrt schwere Varizellen-Infektionen zu erwarten haben? Der Referent bringt es auf den Punkt: „Only time will tell“.

In der Schweiz haben wir eine andere Impfstrategie gewählt. Wir setzen weiterhin auf den notwendigen „Booster-Effekt“ der Varizellen-Infektionen bei Kleinkindern. Daher möchten wir diese auch nicht impfen. Doch verhindern möchten wir Infektionen bei Erwachsenen, weil diese schwerer verlaufen. Deshalb empfiehlt das BAG nun die Impfung der Adoleszenten, welche in der Kindheit noch keine Varizellen durchgemacht haben. In den USA überlegt man sich nun, ob der mit der Zeit schwindenden Immunantwort mit einer zweiten Impfung unter die Arme gegriffen werden muss. Eine Intervention, die vermutlich das ganze Leben in grösseren Abständen wiederholt werden muss. Tatsächlich wird die 10-Jahres-Effizienz der Impfung mit einer wiederholten Dosis von 90% auf 96% erhöht (Kuter, PIDJ, 2004).

Effekt auf Herpes Zoster (HZ)

Herpes Zoster ist ja bekanntlich eine endogene Reaktivierung einer latenten Infektion mit VZV. Nun ist sehr schön bekannt, dass die repetitive Exposition mit Varizellen-Fällen das Auftreten eines HZ verhindern kann. So zeigt eine epidemiologische Studie aus London, dass Personen, welche mindestens 3x mit Varizellen-Fällen in Kontakt waren, ein 5-fach geringeres Risiko haben, einen HZ zu erleiden. Eine weitere Arbeit zeigt auch, dass alleine der Kontakt mit Kindern im eigenen Haushalt protektiv ist (Abb.). Die Impfung der Kleinkinder eliminiert natürlich diesen boosting effekt und die Impfung selbst erzeugt genauso wie die natürliche Infektion eine latente Infektion und kann einen Zoster auslösen. Auch hier



wieder sagte der Referent: Wir werden dies erst in 5 Jahren wissen. Bisher sind die Resultate kontrovers. Diesem Problem möchten die Amerikaner nun mit der Impfung von 60-jährigen begegnen. Dazu ist ein Impfstoff mit einer höheren Dosis notwendig. Dies wurde von Oxman et al. schön dokumentiert (NEJM, 2005; Vgl unseren Bericht in <http://www.infekt.ch>). Alles in Allem scheint sich die amerikanische Strategie in ein lebenslanges Impfen ohne Ende auszudehnen....

Influenza-Impfung für Kinder

Ein weiteres und immer wichtigeres Feld für den „immunologischen Altruismus“ ist Influenza. Hier weisen einige Daten darauf hin, dass Kinder ein wichtiges Glied bei der Übertragung von Influenza sind. Verschiedene Faktoren dürften dafür verantwortlich sein, der enge Kontakt unter Kindern aber auch mit Spielzeug und Schleimhäuten und nicht zuletzt, die höhere Viruskonzentration in den Schleimhäuten. Diese kann bei Kindern um ein bis zwei Zehnerpotenzen höher liegen als bei Erwachsenen (generell, für die meisten viralen Erreger).

Es ist auch bekannt, dass Schulkinder oft die ersten sind, welche in einer Population erkranken. Auch ist die sog. „Attack-rate“ (Anteil der Bevölkerung, die erkrankt) höher liegt als bei Erwachsenen.

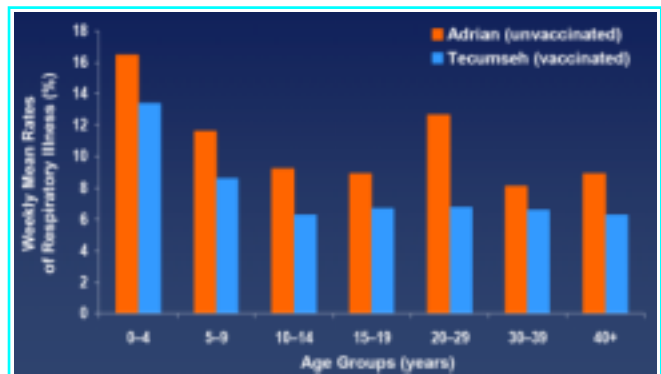
Wenn nun Kinder die wichtigste Übertragungsquelle für Influenza sind, so wäre es nahe liegend, die Prävention auf diese Gruppe zu konzentrieren. Dazu kommt, dass Kinder bei Weitem eine bessere Immunantwort auf eine Impfung produzieren als ältere Erwachsene und dass es relativ einfach ist, Kinder in der Schule für eine Impfkampagne zu gewinnen. Tatsächlich gibt es Erfahrungen aus Japan, wo in den 60-er bis 80-er Jahren alle Kinder routinemässig gegen Grippe geimpft wurden (Reichert, NEJM, 2001). Diese Intervention hatte einen deutlichen Rückgang der Mortalität bei älteren Erwachsenen zur Folge. In der untenstehenden Abbildung ist dies relativ deutlich zusammengefasst. Die Influenza-Mortalität ist für Japan (oben) und USA (unten) über die Jahrzehnte aufgetragen. Grau schraffiert die Impfdosen, welche in Japan an Kinder und in den USA im Wesentlichen an die über 65-jährigen verabreicht wurden. Es zeigt sich deutlich,



dass lediglich die Japanische Strategie (Impfung der Kleinkinder) einen messbaren Einfluss auf die Mortalität (der älteren Menschen) hatte. Ein Effekt, der in Japan in den 80-Jahren nach Aufhebung des Impfwanges für Kleinkinder wieder rückläufige Tendenz zeigte. Diese Erfahrung unterstützt auch die kürzlich publizierte Hypothese, wonach eine Grippeimpfung bei älteren Erwachsenen recht wenig Effizienz zeige (Glezen et al, IntJEpidemiology 2006). Interessant: Es war der gleiche Glezen, der schon 1978 in einem NEJM-Artikel auf die höhere Erkrankungsrate bei Kinder hinwies.

Weniger bekannt ist eine ebenso interessante Erfahrung aus Tecumseh, in Michigan. Dabei ging es um die Erfahrung im Rahmen der 1968 HongKong-Grippe. Der Grippe-Impfstoff war limitiert. Das Städtchen Tecumseh (n=10'000) entschied,

zum Schutz vor einer Ausbreitung die Schulkinder zu impfen. 86% der Schüler und 89% der Lehrer wurden geimpft, doch sonst kaum jemand. Nur 12 Meilen weiter liegt die Stadt Adrian (20'000 E.) in der keine gezielte Impfkampagne durchgeführt wurde (Monto et al, JID 1970). Dabei zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Erkrankungsrate bei allen Alterkategorien in Tecumseh gegenüber Adrian (Abb. re).



Ein weiteres Beispiel stammt aus Australien (Jacobs, Med M Austr 1972). Hier wurden auch Impfkampagnen bei älteren Menschen und Kindern zwischen 1-5 Jahren durchgeführt und gleichzeitig in benachbarten Dörfern keine Impfungen durchgeführt. Die Attack-rate bei den geimpften Populationen war 15% gegenüber 65% in den ungeimpften Gebieten. 86% der 29 geimpften Regionen blieben von der Grippe völlig verschont, wogegen dies nur bei 15% der 20 ungeimpften Regionen der Fall war.

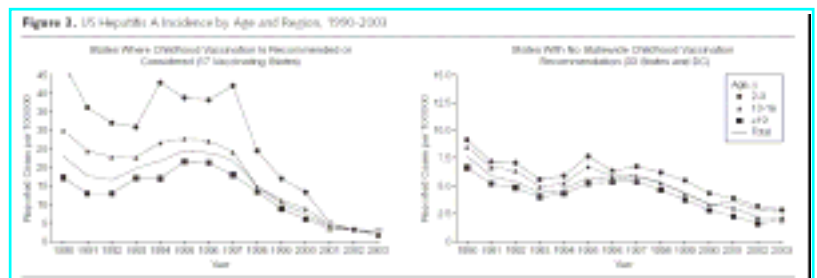


Aus den letzten Jahren wurden auch einige Studien zur Wirksamkeit der Impfung beim Pflegepersonal auf die Mortalität bei betagten Patienten publiziert. Ein Beispiel dafür ist die Arbeit von Potter et al, (JID 1997). In dieser Untersuchung war die Mortalität bei Patienten durch die Impfung des Personals von 17% auf 10% (Abb. links, SV: geimpftes Personal, SO: ungeimpftes Personal). Ebenfalls gut bekannt in diesem Setting die Arbeit von Carman et al, in der im Prinzip derselbe Effekt dokumentiert wurde: 6-monats Mortalität in Institutionen mit aktiver Impfkampagne des Personals 13.6% vgl. mit 22.4% bei Pflegeinstitutionen ohne Impfkampagnen.

Zusammengefasst lässt sich sicher sagen, dass Impfungen eben nicht nur eine Herdimmunität hinterlassen sondern dass eine gezielte Impfung der Personen mit hohem Übertragungspotential (sog. „core-transmitters“) ebenso wirkungsvoll sein dürften.

Ebenso für Hepatitis A und Pneumokokken....

Ebenso in diesem Symposium hat Cynthia Whitney vom CDC dann auch noch dasselbe Prinzip bei der Pneumokokken-Impfung dargestellt. Auf diese Zusammenhänge sind wir auf <http://www.infekt.ch> bereits ausführlich eingegangen. Ein weiterer Vortrag von Beth Bell vom CDC beleuchtete den Effekt der Hepatitis-A Impfung von Kindern auf die gesamte Population. In den USA gibt es Staaten, welche die HAV-Impfung bei Kindern routinemässig empfehlen. In diesen Staaten ist der



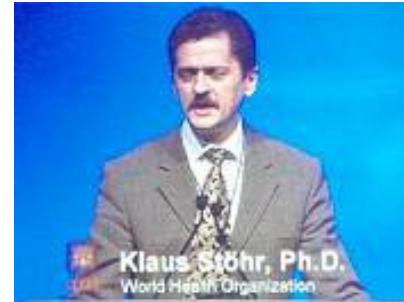
Rückgang der HAV-Inzidenz bei allen Altersgruppen deutlicher zu erkennen als in den anderen Staaten (Wasley, JAMA 2005, s. Grafik).

Viren

Vogelgrippe H5N1 und Pandemie – Wie sind wir betroffen?

Klaus Stöhr, der Koordinator des WHO-Influenza-programms sprach über die Vogelgrippe H5N1 und die Vorbereitungen auf einen eventuelle Influenza-Pandemie. Berechnungen gehen davon aus, dass bei einer Influenza-Pandemie mit einer Attackrate von 35% gerechnet werden muss. Dies würde weltweit bedeuten:

- 1.2 – 2.5 Milliarden Erkrankungen
 - 875 – 1600 Mio Personen suchen medizinische Betreuung
 - 6 – 28 Mio Spitaleinweisungen
 - 2 – 7 Mio Todesfälle (0.03-0.12% der Gesamtpopulation; 1918: 1.25%)
- Die Pandemie einige Wochen andauern dürfte in mehreren Wellen erfolgen.



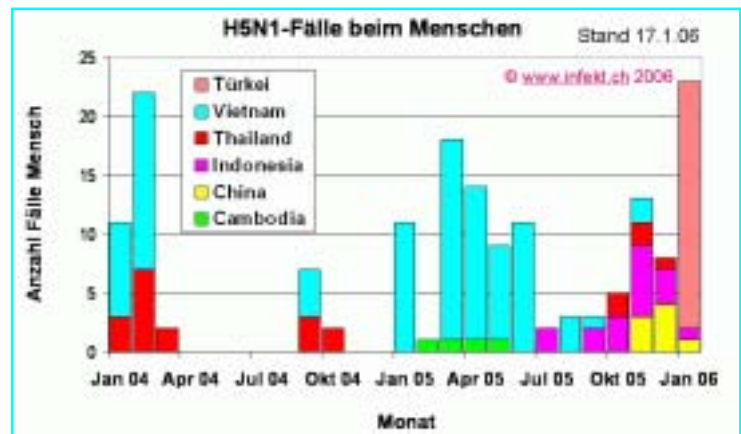
Tatsächlich ist es in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Häufung von Situationen gekommen, die das Potential haben, sich zu einer Pandemie auszuweiten:

- 1976: H1N1 Swine influenza USA (1 f)
- 1988: H1N1 Swine virus derived from avian source: one severe pneumonia
- 1988: H1N1 Swine virus USA: pregnant woman died after contact to sick pigs
- 1993: H5N2 Swine virus recombinant with avian H1N1 Netherlands: 2 children, mild disease
- 1995: H7N7 duck virus UK: adult mild conjunctivitis
- 1997: H5N1 avian influenza Hong Kong: 18 cases/5 f
- 1999: H5N2 quail virus: 2 mild cases
- 2003: H5N1 avian virus Hong Kong: 1 f; 1 disease +1 related f from pneumonia
- 2003: H7N7 avian virus Netherlands: 1 f; 80+ conjunctivitis, few respiratory symptoms
- 2003: H5N1 avian virus Guangdong: 1 f
- 2003: H5N2 avian virus Hong Kong: 1 mild upper respiratory symptoms
- 2003: H7N2 avian virus New York: 1 pneumonia (HIV-coinfection)
- 2004 A: H5N1 disease and death in Vietnam and Thailand (35 cases/24 f)
- 2004: H7N3 avian virus Canada: 2 cases (conjunctivitis)
- 2004 B: H5N1 disease and death in Vietnam and Thailand (8 cases/8 f)
- 2005 C: H5N1 disease and death in Vietnam, Cambodia, Indonesia, China...

Sorgen bereiten die in den betroffenen Ländern oft fehlenden Ressourcen und die mangelnde Erfahrung zur Bekämpfung von Epidemien. Das H5N1-Virus wird deshalb über die nächsten Jahre begleiten wohl kaum eradiziert werden können und deshalb eine andauernde mögliche Quelle für ein Pandemievirus sein. Die Zahl der H5N1-Infektionen bei Menschen wird entsprechend weiterhin zunehmen. Möglichst alle dieser Fälle müssen einer sorgfältigen virologischen Kontrolle unterzogen werden, damit eine allfällige Pandemie möglichst in ihrem Frühstadium erkannt und die notwendigen Massnahmen rechtzeitig ausgelöst werden können.

Impfstoffentwicklung gegen Pandemievirus – offene Probleme

Die Verfügbarkeit eines Impfstoffes gegen ein Pandemie-Virus wird einerseits von wirtschaftlichen und politischen Faktoren beeinflusst werden. So ist beispielsweise der Verbrauch bzw. die Produktion von Influenza-Impfstoffen sehr ungleich auf der Welt verteilt, wie die folgende Graphik zeigt. Hauptkonsument (braune Flächen) ist Nordamerika, Hauptproduzent (gelbe Flächen) ist Europa.



Im Falle einer Pandemie muss davon ausgegangen werden, dass die produzierenden Länder eine Ausfuhr von Impfstoffen nicht mehr bewilligen werden oder nur in sehr begrenztem Ausmass. Aktuell liegt die Produktionskapazität weltweit bei 300 Mio Dosen/Jahr. Durch verschiedene Massnahmen kann diese Zahl bei gleichbleibenden Ressourcen erhöht werden, z.B.:



Gesamte Kapazität wird für die Produktion einer Vakzine gegen den Pandemiestamm verwendet (statt für 3 Impfstämme wie bisher). Dies bringt einer Erhöhung der Zahl an Impfdosen von 300 auf 900 Mio. Durch immunogenere Impftechniken (intradermale Applikation, Ajuvans) wird eine zusätzliche Verdoppelung der Impfdosen auf 1,8 Milliarden erreicht.

Wenn sich mehr Menschen zur jährlichen Grippe-Impfung motiviert werden könnten, würde damit automatisch die Produktionskapazität der Industrie, die im Pandiefall entscheidend sein könnte, erhöht. Eine zusätzliche Möglichkeit bestünde darin, eine H5N1-Virus bereits in einer vor-pandemischen Phase in den Routineimpfstoff einzuschliessen.

Antivirale Substanzen (Neuraminidase-Inhibitoren)

Die aktuell zur Verfügung stehenden Reserven an Neuraminidase-Inhibitoren reichen nur zur Behandlung von 5% der Weltbevölkerung aus. Zudem würde bei den aktuellen Produktionskapazitäten (300 Mio Behandlungsdosen/Jahr) die Bereitsstellung einer Medikamentenreserve von 20% der globalen Bevölkerung bis ins Jahr 2010 dauern und Kosten von ca. 14 Mia \$ verursachen. Diese Medikamente werden deshalb nie in genügendem Ausmass bereitstehen.

Es ist deshalb für die WHO viel wichtiger, über eine Medikamenten-Reserve zu verfügen, mit der bei Beginn einer Pandemie am Entstehungsort ca. 1-3 Mio Personen behandelt werden könnten. Dies würde es zumindest erlauben, die Verbreitung des Pandemievirus stark zu bremsen. Es gilt in einem sehr engen Zeitfenster von ca. 20-25 Tagen den Beginn der Pandemie zu erfassen, die richtige Diagnose zu stellen, das Virus zu charakterisieren, die Medikamente an den richtigen Ort zu bringen und mit der Behandlung von 1-3 Millionen Menschen zu beginnen. Das mathematische Modell hinter diesem Konzept haben wir kürzlich auf www.infekt.ch präsentiert. Diese Aufgabe ist eine grosse logistische Herausforderung, zumal eine Pandemie mit grosser Wahrscheinlichkeit in einem Land mit schwacher Infrastruktur beginnen dürfte.



Will vaccines and antivirals be available during an influenza pandemic?

- Yes, but relatively little and only for a few countries.
- This will remain a reality for the next few years.
 - But also for the more distant future if there are no investments into long-term solutions (which exist)
- Significant dependence upon primary health care and hospital services for symptomatic treatment (for majority of the world population)
 - National pandemic preparedness remains key!

Influenza: rare, unpredictable pandemics

Take home message

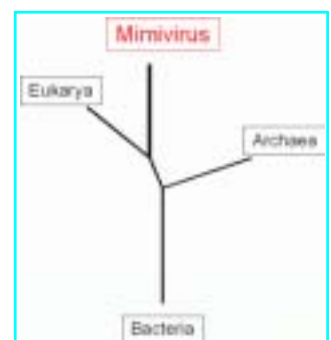
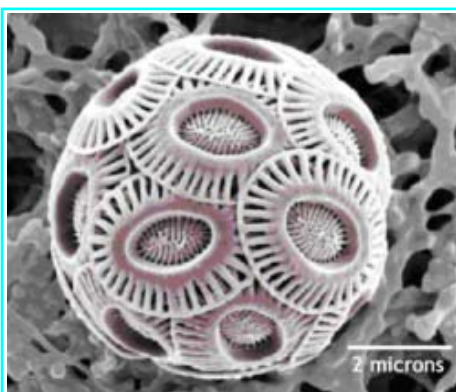
- Influenza pandemic have always occurred. There will be another:
 - Uncertain: Severity and Timing
 - Seasonal influenza results in more death/disease than pandemics...
- H5N1 is the animal virus with the highest pandemic potential
- Influenza pandemics cause global health emergencies
- National pandemic preparedness can reduce "damage"
 - Health impact and social and economic disruption.
 - Vaccines and antivirals will not be available for the majority of the world population
- We have a window of opportunity to act: right now.

Mimiviren: Eine neue Gruppe von Erregern

Didier Raoult berichtete am ICAAC über eine ganz neue Entdeckung aus dem Gebiet der Virologie. Raoult interessierte sich ja seit Jahren für intrazelluläre Pathogene. Alle Intrazellulären Pathogene müssen sich in Amöben entwickelt haben, als Urform der phagozytierenden Zellen. Didier Raoult hat mit diesem Ansatz Pathogene untersucht, welche in Amöben überleben.

Wenn Organismen von Amöben nicht aufgelöst werden, muss es sich um Intrazelluläre Pathogene handeln. Raoult und sein Team beschrieben erstmals

2003 im [Science](http://www.science.org) grosse intrazelluläre Organismen in Amöben, welche sich gram-positiv anfärben. Im EM hatten diese grossen (800 nm) Strukturen eine Form wie Viren (Abb. links). Sie wurden, weil sie intrazelluläre Bakterien vortäuschen als Mimiviren bezeichnet (*Acanthamoeba polyphaga mimivirus*). Sie werden einer neuen Gruppe von



DNA-Viren, den sog. „Giant-Viruses“ zugeordnet. Auf einer neuen Webseite (www.giantviruses.org) werden auch bereits neue Erkenntnisse zu diesen ungewöhnlich grossen Viren gesammelt. Raoult und andere haben schon gefordert, dass die Mimiviren als neue Form von Lebewesen zwischen Algen und Eukaryonten einzuordnen sind (Abb. rechts). Tatsächlich haben diese neue Viren einige spezielle Eigenschaften. Sie haben eine riesige Menge von eigenen Proteinen (über 1000 Gene), welche sie für ihre Replikation einsetzen. Diese Proteine haben die Viren in der Evolution praktisch vollumfänglich von den Amöben geklaut. Letzteres ist allerdings ein Grund, weshalb andere Taxonomen diesem „Taschendieb“ nicht einem eigenen Reich zuordnen wollen. Immerhin ist es jedoch imposant, dass Mimiviren ein grösseres Genom besitzen als *T. pallidum* und alle intrazellulären Erreger. Letztere haben im Rahmen ihrer Spezialisierung diejenigen Gene verloren, welche sie aufgrund des intrazellulären Wachstums ja ohnehin in ihrer Umgebung vorfinden. Wie genau sich nun die Mimiviren diese Fülle von Genen angeeignet haben, und weshalb sie auf ihre eigene Protein-Produktion zurückgreifen, ist nun Gegenstand der zukünftigen Forschung in diesem Gebiet.

Die Mimiviren sind besonders interessant für die Entwicklung von DNA-Impfstoffen oder Gentherapien. Dort ist ein Problem immer das Einpacken eines grösseren Genabschnittes in ein Virus, welches als Vektor verwendet wird. Ein Beispiel dafür ist die Mukoviszidose: Hier muss ein grosses Gen in ein Virus eingepackt werden, wenn man mittels Gentherapie den Gendefekt in den Atemwegen korrigieren möchte. Nun hofft man, dass man aus dem Studium der Makroviren lernen kann, was es braucht, um so grosse Viren zu produzieren.

Doch die Mimiviren könnten auch klinische von Relevanz sein. Raoult hat ein Mimivirus aus Bronchialsekret von intubierten Patienten mit Pneumonien isoliert. Er ging davon aus, dass 20-50% der Erreger bei nosokomialen Pneumonien unerkannt bleiben. Aus der

Feststellung, dass intubierte Patienten häufig an Erregern, welche sich im Wasser finden erkranken (*Legionella* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Burkholderia* spp., *Acinetobacter* spp.) postulierte er auch den Beitrag der Mimiviren als ursächliche Erreger. Die Arbeit ist bereits im [EID 2005](#) publiziert. Tatsächlich fanden die Autoren Mimivirus-DNA im Respirationsekret eines Patienten mit nosokomialer Pneumonie. In der Folge entwickelten sie einen serologischen Test (Immunfluoreszenz) mit dem sie mit Paaren von Akut- und Rekonvaleszenz-Seren von Patienten mit Pneumonien eine Serokonversion nachweisen konnten.

Insgesamt wurden 376 Patienten mit Community-acquired Pneumonie (CAP) und 511 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Unter den Kontrollen fand sich eine Seroprävalenz von 2.3% gegenüber 9.7% bei den CAP-Patienten ($p < 0.10$). Die Autoren hatten ausführliche Daten von 104 Patienten zur Verfügung, 14 davon hatten serologisch eine Reaktion auf Mimiviren. Hier zeigte sich (Tab.), dass eine Infektion mit Mimiviren signifikant häufiger war bei Patienten welche aus Pflegeheimen hospitalisiert wurden und solchen, welche mit einem Pneumonie-Rezidiv rehospitalisiert wurden. Raoult geht nicht so weit, dass er die ursächliche Rolle von Mimiviren bei CAP postuliert doch mindestens schlägt er vor, dass man diese Erreger in diesem Setting weiter untersuchen sollte. Ob Antibiotika auch auf diese Mimiviren einen Einfluss haben, was zumindest denkbar wäre, wurde bisher noch nicht untersucht.

Table. Comparison of selected characteristics from patients with CAP who had serologic evidence of infection with Mimivirus with those of seronegative patients with CAP*

Characteristic	Positive (N = 14)	Negative (N = 90)	p
Age ≥ 80 y	6	18	0.07
Male	8	51	0.60
Length of hospital stay (d)	10.6	16.9	0.27
Days between onset and admission	6.9	5.2	0.77
Admission from nursing home	3	3	0.03
Retired	10	50	0.26
Smoked for >1 y	11	70	0.62
History of COPD	4	28	0.56
History of asthma	0	13	0.13
History of bronchiectasis	1	10	0.55
Diabetes mellitus	6	18	0.07
Hemodialysis	2	3	0.13
Rehospitalization after discharge	6	16	0.03
Death	2	2	0.08

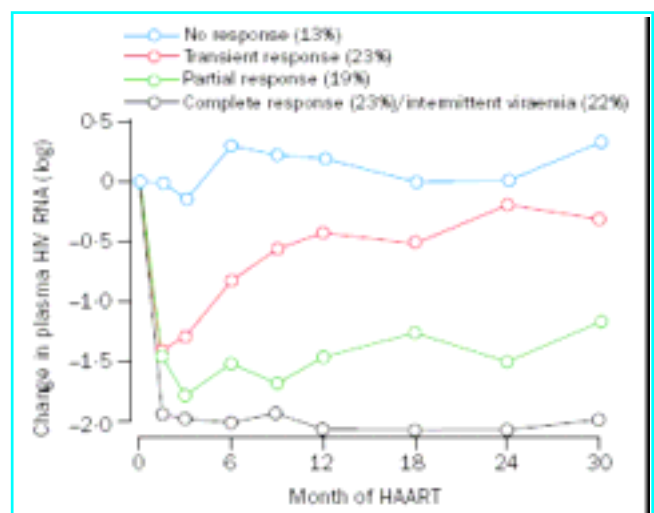
*CAP, community-acquired pneumonia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

HIV / AIDS

ICAAC ist kein HIV-Meeting. Dennoch findet sich eine nicht geringe Anzahl von Präsentationen und Übersichten zum Thema HIV. In diesem Summary findet sich daher nur eine kleine Auswahl der Präsentationen.

Pathophysiologie

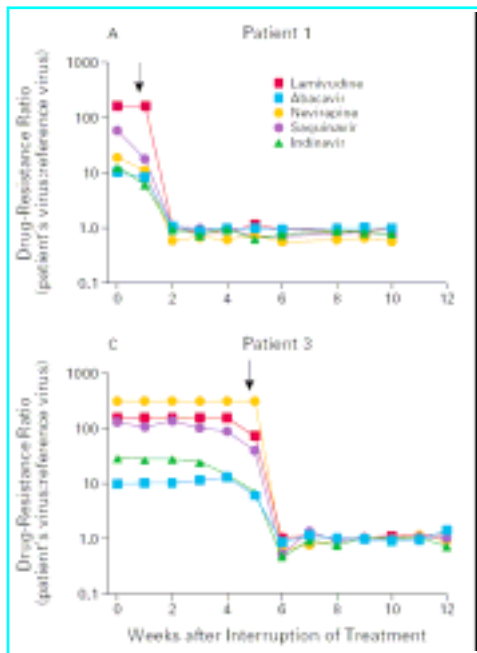
Steve Deeks aus San Francisco hat in einer didaktisch einzigartig präsentierten Übersicht die bekannten Daten zur Virus-Fitness und den damit verbundenen Abfall der CD4 Werte diskutiert.



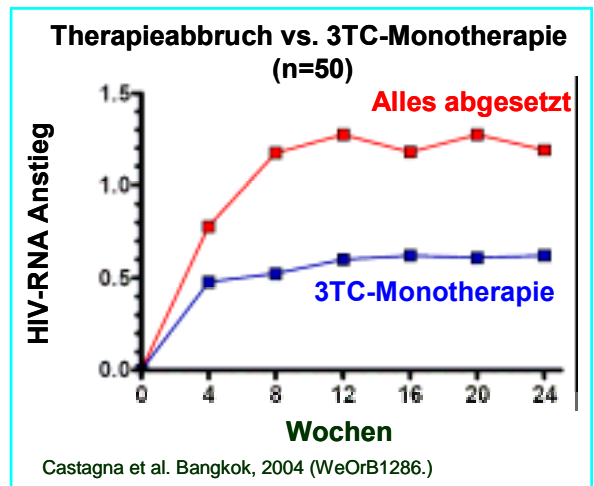
Leider sprechen nicht alle Patienten gleich gut an auf eine HIV-Therapie. In einem Review-Artikel im Lancet hat [Deeks 2003](#) den Verlauf einer Kohorte von 380 Patienten unter Proteasehemmer-Therapie in nebenstehender Grafik zusammengefasst. Interessant ist dabei die „grüne“ Population der Patienten, welche zwar ein resistentes Virus entwickeln, doch immerhin bleibt deren Viruslast auch über längere Zeit stark unterdrückt. Für diese Population postuliert Deeks das Vorhandensein eines resistenten Virus mit deutlich verminderter „Fitness“, also Fähigkeit, sich zu replizieren und –wie er später noch postuliert – auch weniger Schaden anzurichten. Für diese hier gezeigte Studie mit Proteasehemmer ist der CD4 Anstieg nämlich in der „roten“ und „grünen“ Population besser als bei den Patienten, welche gar kein Ansprechen auf die Therapie zeigten. Aus dieser Beobachtung heraus stellt sich die Frage nach dem *warum* (reduzierte fitness des resistenten Virus oder Teilwirkung der antiviralen Therapie) sowie des Nutzens einer resistenten Therapie für den Schutz des Immunsystems.

Resistentes HIV ist weniger „fit“

Mit Fitness bezeichnen wir die Fähigkeit des Virus, sich im Körper zu vermehren. Wir messen dies mit der Viruskonzentration im Blut. Viele Gründe sprechen dafür, dass resistentes Virus weniger fit ist. Wenn wir zum Beispiel ein schlecht wirksame Therapie mit resistentem Virus absetzen, so verschwindet das resistente Virus innert Wochen aus der Zirkulation ([Deeks, NEJM, 2001](#), nebenstehende Abb.). Das heisst, dass das resistente Virus vom „fitteren“ Wildtyp-Virus überwuchert wird. Leider bleiben die Resistenten Stämme noch in den Zellen verborgen, sodass sie jederzeit bei entsprechender Therapie, quasi als „zweitbeste Variante“ wieder mobilisiert werden können.



Die Fitness kann man auch in vitro messen. Es zeigt sich, dass der Anstieg der Viruslast nach Therapiestopp mit der in-vitro gemessenen Verbesserung der Fitness (Replikative

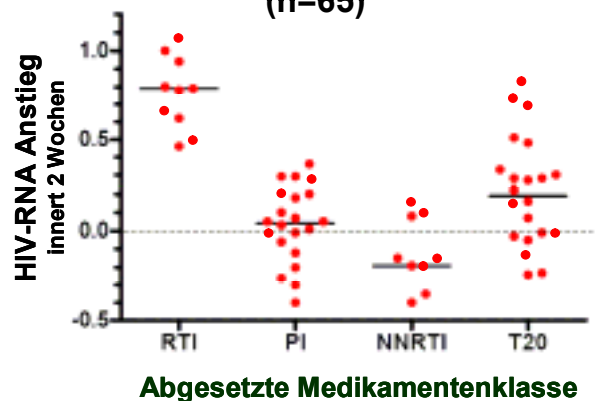


Kapazität) korreliert. Doch die nebenstehende Abbildung zeigt ein weiteres interessantes Phänomen: Obwohl bei allen Patienten, welche die Therapie absetzen die Viruslast **sofort** ansteigt, erfolgt der Austausch der Viruspopulation bei einigen Patienten (in der Abb. z.B. Patient 3) erst nach einigen Wochen. Man muss also vermuten, dass einige der Medikamente noch einen länger anhaltenden Selektionsdruck ausüben. Besonders eindrücklich wurde ein möglicher Fitnessverlust von resistenten Viren auch in der 3TC-Monostudie von Castagna illustriert. Hier zeigte sich, dass trotz 3TC resistentem Virus die 3TC-Monotherapie nach Absetzen der anderen Medikamente noch eine deutliche Wirkung entfaltete, verglichen mit den Patienten, welche alle Medikamente abgesetzt hatten.

Um das Ausmass der Restaktivität der einzelnen HIV-Medikamentenklassen bei Patienten mit multiresistentem HIV zu erfassen, hat Deeks nun bei einer Gruppe von 65 Patienten mit multipler Resistenz jeweils eine Medikamentenklasse abgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die „residuelle Aktivität“ der einzelnen Medikamente gegen das multiresistente HIV nicht für alle Klassen dieselbe ist (Abbildung rechts).

Aus dieser Untersuchung lässt sich ableiten, dass vor allem für die Klasse der Nukleosid-Analoga (NRTI) nicht aber für die non-NRTI ein residueller Effekt auch bei vorliegen einer Resistenzmutation angenommen werden muss. Von den NNRTI

Partieller Therapieabbruch, 2 Wochen (n=65)

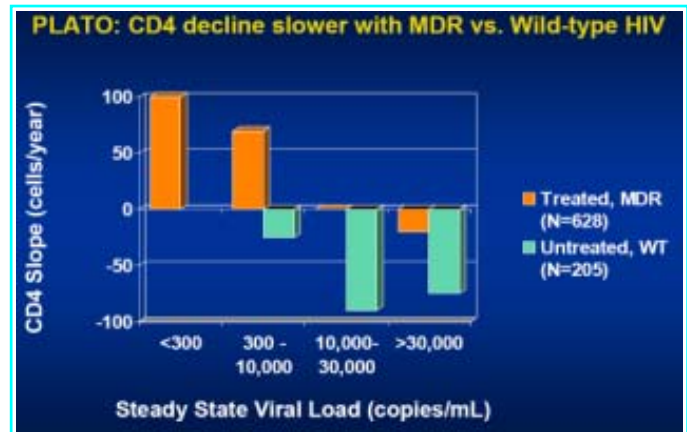


wissen wir ja auch, dass sie, wenn die Resistenz einmal entstanden ist, auch nicht mehr spontan verschwinden. Dies passt zu dieser Beobachtung. Die Protease-Hemmer dürften noch eine geringe Aktivität entfalten, während T20 diesbezüglich noch besser dasteht.

Die Konsequenzen aus diesen Beobachtungen hat Deeks relativ scharf formuliert: Für alle NRTI, vor allem für 3TC gibt es eigentlich in jeder Situation noch einen Nutzen trotz Vorliegen von Resistenzmutationen. Deeks hat sogar bemerkt, dass eine Genotypische Resistenzbestimmung gar keinen grossen Nutzen bringe, da die residuelle Aktivität der NRTI auf das resistente Virus nicht beurteilt werden könne. Keinen Sinn hat es, ein NNRTI weiter abzugeben, wenn das Virus einmal eine Resistenz entwickelt habe. Für Patienten mit multiplen Resistenzen bleiben somit noch Protease-Hemmer mit Ritonavir geboostet.

HIV-Resistenz und CD4-Anstieg

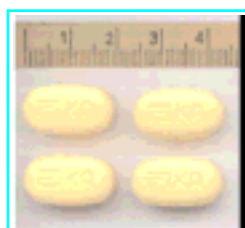
Wie eingangs erwähnt, findet sich vor allem bei Patienten mit partieller Virussuppression noch ein deutlicher Anstieg der CD4 Zellen. In diesem Bereich hat die Plato-Kollaboration grosse Erkenntnisse an den Tag gefürdert ([Ledergerber, Lancet 2004](#), s. Abb. links). Der Abfall der CD4 Werte war in dieser Multi-Kohortenstudie viel geringer bei Patienten welche trotz Multiresistenz noch behandelt wurden als bei solchen, welche keine Therapie hatten (bei gleicher Viruslast!). Damit bleibt für den Patienten auch dann noch ein Nutzen der Therapie, wenn diese nicht zur vollständigen Virussuppression führt. Doch es zeigte sich, dass nur Patienten unter boosted Protease-Therapie, nicht aber solche mit NNRTI-basierter Therapie von der Behandlung profitierten. Dies deckt sich noch mit der zuletzt gemachten Feststellung zur Fitness. Was ist aber der Grund für diese „Schonung“ der CD4 Zellen. Interessanterweise haben ja Patienten mit Partiiell supprimierter Viruslast eine sehr spezielle Immunlage: Während Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast oft auch keine HIV(gag)-spezifische CD4-Zellen haben, findet sich bei diesen partiell behandelten Patienten oft eine signifikante Anzahl von HIV-spezifischen CD4-Zellen. Zusätzlich findet sich aber auch ein relativ geringer Aktivierungszustand der Memory-T-Zellen, geringer als man dies für die Viruskonzentration erwarten würde. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass eine Therapie mit (geboosteten) Protease-Hemmern und möglicherweise auch eine Therapie mit T20 die noch einen zusätzlichen günstigen Effekt auf den CD4-Verlauf hat. Möglicherweise hängt dieser aber auch mit einer weiteren Immunmodulatorischen Wirkung dieser Substanzen zusammen.



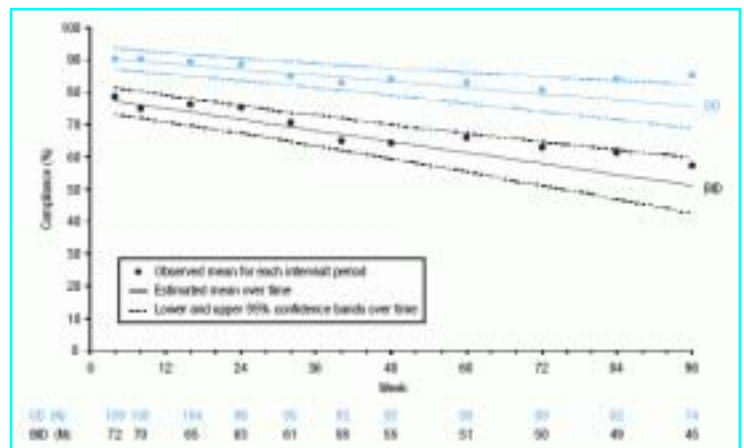
Managementfragen

Adherence: Einmal täglich wird Therapie der Zukunft

Die US-Firma Abbott hat gemeinsam mit der Schweizer Produzentin der MEMS-Deckel (Aardex) die Adherence von einmal (qd) oder zweimal (bid) täglicher Protease-Gabe in einem offenen Vergleich untersucht ([Rhode et al](#)). Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) wurde mit TDF und FTC (beide qd) kombiniert. Über die Dauer von 2 Jahren war die Adherence in allen gemessenen Aspekten (taking, dosing, timing) besser im qd-arm. Auffallend jedoch, dass die Adherence über die Zeit in der bid-Gruppe deutlicher abnahm. Die Anzahl der behandelten Patienten war relativ klein (115qd, 75bid), sodass sich der Unterschied in der Adherence in den



beiden Gruppen weder in einem unterschiedlichen Ansprechen auf die Viruslast noch auf den CD4 Anstieg auswirkte. Offensichtlich hat diese Therapie genügend „Reserve“, sodass ein

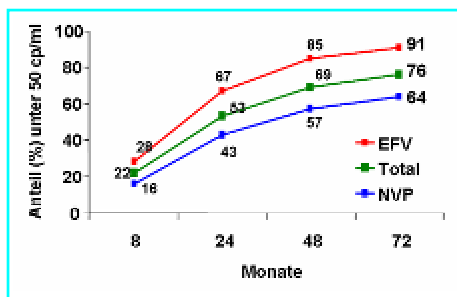
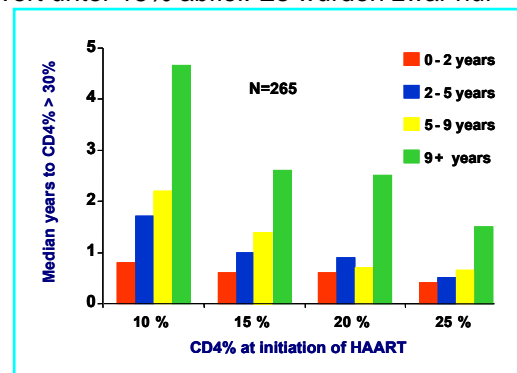


geringes Abfallen der Adherence nicht wesentlich ins Gewicht fällt. Die bessere Adherence in der qd Gruppe passt gut zum gegenwärtigen Trend, wonach Patienten immer mehr eine qd-Therapie bevorzugen. Einmal im Tag an die Medikamente denken zu müssen ist mit Sicherheit einfacher als jedes andere Therapieregime. Diese Studie wurde noch mit der herkömmlichen Galenik von Kaletra® durchgeführt. Die neue Galenik (s. nebenstehende Abb.), welche in den USA und bald auch in Europa auf dem Markt ist, hat den Vorteil, dass sie weniger Durchfall verursacht, was die Compliance noch weiter verbessern könnte. Siehe auch [Poster H-1894](#).

Hut ab, vor unseren KollegInnen in Thailand

Jintanat Ananworanic aus Bangkok, die den meisten Schweizer KollegInnen aus der Zusammenarbeit im Staccato Trial bekannt ist, hat eine sehr schöne Zusammenfassung der HIV-Therapie bei Kindern in Thailand (und weltweit) gemacht. Ihre Präsentation war aus verschiedenen Gründen beachtlich, besonders bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass unsere KollegInnen in Thailand offenbar mit einfachsten Mitteln und beschränktem Zugang zu Medikamenten in der Lage sind, eine HIV-Therapie für Kinder aufzustellen, welche unsere Resultate in den Schatten stellt.

Jintanat ist in ihrem Vortrag über die HIV-Therapie dem klassischen Ablauf gefolgt: Wann beginnen, womit beginnen, was bei Therapieversagen und Umgang mit Nebenwirkungen. Die Frage des Therapiebeginns haben die Thailänder in der HIV-NAT 010 Studie selbst untersucht. Dabei wurden die Kinder mit CD4-Werten von 15-25% entweder sofort behandelt oder erst, wenn der CD4-Wert unter 15% abfiel. Es wurden zwar nur ca. 20 Kinder pro Gruppe behandelt, doch mit dieser Strategie liess sich der Behandlungsbeginn um durchschnittlich 7 Monate hinauszögern. Diese Resultate sind nun Ausgangspunkt für eine grössere Studie in Kambodscha und Thailand (PREDICT-Study, Pediatric Randomized Early vs. Deferred Initiation in Cambodia and Thailand). Interessant ist, dass kleine Kinder (<2 J.) eine sehr gute Reserve für den CD4 Anstieg haben. Diese normalisieren sich in weniger als einem Jahr, unabhängig vom Ausgangswert (Abb., Walker, AIDS 2004). Somit scheint es wirklich zulässig, den Therapiebeginn insbesondere bei Kleinkindern etwas hinauszuzögern.



Bei der Wahl der ersten Therapie haben die

Thailänder gar keine grosse Wahl. Verfügbar ist Nevirapin in einer Kombinationspille mit D4T und 3TC (GPO-Vir®), wobei dort die Nevirapin-Dosis, wie eigene Pharmakokinetik-Studien zeigten, oft noch ergänzt werden muss. Protease-Hemmer sind in Thailand unerschwinglich, lediglich Indinavir ist zu einem vernünftigen Preis verfügbar. Doch die besten Resultate fanden sich mit einer Efavirenz-Kombination (plus 3TC/D4T). Diese Therapie zeigt ein hervorragendes Ansprechen (s. Abbildung links, Puthanakit, CID, 2005). Eine Suppressionsrate von 91% unter der Efavirenz-basierten

Therapie muss als hervorragendes Resultat angesehen werden.

Beim Vorliegen von Therapieresistenz sind die weiteren Optionen sehr beschränkt. Lopinaivr/ritonavir (Kaletra®) ist unerschwinglich. Wenn es eingesetzt wird, dann hat es doch eine ausgezeichnete Wirksamkeit von über 90% (<50 kop/ml).

Eine der wichtigsten Nebenwirkungen unter der Therapie ist ein Immunrekonstitutions-Syndrom. Diese werden in etwa 20% der Kinder in den ersten 4 Wochen beobachtet und sind fast bis zur Hälfte eine Reaktion auf Mykobakterien. Typisch die Reaktion auf die BCG-Impfung (vgl. Abbildung). Das könnte ein Argument sein, um mit der Therapie eventuell etwas früher zu beginnen.



Neue Medikamente

Protease-Hemmer: Brecanavir

Am ICAAC gab es über wenig Neuigkeiten auf dem HIV-Sektor zu berichten. Die Firma GSK hat über einen neuen Protease-Hemmer berichtet, der in der klin. Phase 2b Prüfung steht. Es geht um einen non-peptidic

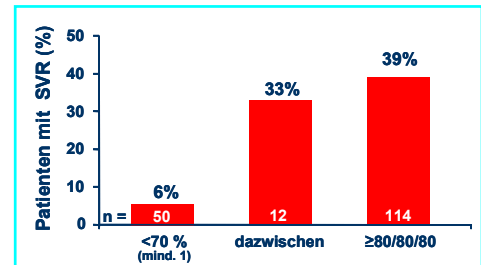
Protease-Hemmer (PI). Die virale Protease spaltet ja ein HIV-Protein (gag-pol-precursor). Die PI der ersten Generation waren selber kurze Proteine (Peptide). Die zweite Generation von PI sind kleine Moleküle, welche nicht mehr die Peptid-Bindung des Zielproteins imitieren. Zu diesen Molekülen gehören der soeben eingeführte PI Tipranavir und die experimentelle Substanz von Tibotec TMC114. Alle drei Substanzen haben den Vorteil, dass sie auch noch gegen hoch PI-resistente Viren eine gute Wirksamkeit entfalten. Die Substanz Brecanavir wurde in dieser Phase 2b Studie offen an 31 Patienten abgegeben. Im [Abstract](#) wurden die 8-Woche Daten dargestellt. Doch durch die Verzögerung des ICAAC konnte bereits die 24-Wochen Interim-Analyse präsentiert werden. Von den 31 Patienten hatten 81% eine Viruslast unter 400 kop./ml und 77% unter 50 kop/ml. Interessant auch, dass die Ansprechrate gleich gut war bei den 25 Patienten mit PI-empfindlichem Virus wie die 6 Patienten mit hochgradig resistentem Virus. Der mittlere Anstieg an CD4 war 84 Zellen/ml. Es ist gut zu wissen, dass neue Substanzen in der HIV-Pipeline stecken. Insbesondere die PI sind eine Klasse von Medikamenten, welche bei therapieerfahrenen Patienten mit Multiresistenz ein wichtiger Pfeiler der Kombinationstherapie darstellen.

HCV / HIV Koinfektion

Am diesjährigen ICAAC wurden erneut zwei Analysen aus der Apricot Studie vorgestellt. Die Resultate der Apricot Studie wurden erstmals am CROI (s. [Zusammenfassung](#)) vorgestellt und 2004 von F. Torriani im [NEJM](#) publiziert. Dabei zeigte sich, dass die HCV Infektion nicht nur bei HIV-negativen Patienten sondern auch im Rahmen einer HIV-Koinfektion am besten mit einer Kombination von PegInterferon und Ribavirin behandelt wird. Insgesamt erreichten 40% der Koinfizierten Patienten eine anhaltende Virussuppression (sustained virologic response, SVR). Doch wie bei HIV-negativen Patienten, hatten Patienten mit dem Genotyp 1 das schlechteste Therapieresultat (29% vs. 58% bei anderen Genotypen). Gibt es nun Möglichkeiten, dieses Resultat noch zu verbessern?

Genotyp 1: „Gring abe u seckle“

Milos Opravil aus Zürich hat eine Sub-Analyse dieser Patienten mit Genotyp 1 vorgestellt. Die Autoren haben Faktoren untersucht, welche das Therapieresultat voraussagen. Wie bereits für HCV-Monoinfektion bekannt, konnte auch bei der Koinfektion gezeigt werden, dass eine vollständig durchgeführte (volle Dosis, volle Dauer) Therapie das Therapieresultat wesentlich verbessert. Als Grenzwert haben die Autoren die 80/80/80 Grenze genommen, wie dies schon für HCV-Monoinfizierte als Standard gilt ([McHutchison, 2002](#)). Also mindestens 80% der Ribavirin und der Interferon-Dosis wurden während mindestens 40 Wochen (80%) eingenommen. Als Gruppe mit schlechter Adherence wurden diejenigen Patienten bezeichnet (n=50) welche für eines der drei Kriterien (Dauer, RBV, IFN) die 70% Grenze nicht erreichten (Abbildung, Genotyp 1). Ebenso deutlich war der Unterschied bei Patienten mit Genotyp 2/3. Doch hier genügte sogar die 70%-Grenze mit 29% SVR bei der Gruppe <70% und 69% SVR bei der Gruppe mit >70/70/70.



Eine Hepatitis-C Therapie ein ganzes Jahr durchzuhalten ist eine schwierige Aufgabe. Dabei geht es vor allem darum, die Nebenwirkungen der Therapie (Anämie, Leukopenie) durchzuhalten. Dies ist umso schwieriger, als in Europa die Zulassung von Erythropoetin und GCSF für diese Indikation nicht zugelassen sind. Da bleibt nur noch auf die Läuferin Anita Weyermann hinzuweisen: „Gring abe u seckle!“

Motivation durch Laborbefunde

Wenn es darum geht, durchzuhalten, ist die Aussicht auf den Erfolg der Therapie ein wichtiger Motivationsschub. Die gleiche Gruppe hat nun aus den APRICOT-Daten den positiven Voraussagewert der HCV-RNA Kontrolle nach 4 und 12 Wochen Therapie analysiert. Wie in der Tabelle erkennbar, ist auch bei Genotyp 1 eine nicht nachweisbare Viruslast nach 4 Wochen ein sehr gutes prädiktives Zeichen für den Erfolg der Therapie. Doch leider erreichen nur wenige der Patienten mit Genotyp 1 nach 4 Wochen eine nicht nachweisbare Viruslast nach bereits 4 Wochen Therapie. Doch für das Management der Patienten dürfte es auch schon günstig sein zu wissen, wenn die Viruslast nach 4 Wochen um 2 log abgefallen ist (58% positiver Voraussagewert des Erfolges). Wird diese Grenze nicht erreicht, hat eine Fortsetzung der Therapie vermutlich wenig Sinn (90% erreichen das Therapieziel dann nicht, NPV).

Klinische Infektiologie

Clostridium difficile

Die Clostridium difficile – assoziierte Kolitis stellt ein zunehmendes Problem in den Spitälern dar. Untersuchungen haben gezeigt, dass pro Fall mit zusätzlichen Kosten im Betrag von 3600\$ und mit einer Verlängerung des Spitalaufenthaltes um 3.6 Tage gerechnet werden muss. Für die beobachtete Zunahme können mehrere Faktoren in Frage kommen: Änderungen der Patienten Population, der Antibiotika-Verschreibungspraxis, der Infektionskontroll Massnahmen oder eine erhöhte Virulenz der zirkulierenden Stämme von C. diff.

[McDonald](#) beschreibt in einer der letzten Ausgaben des NEJM einen neuen epidemischen C. diff – Stamm, der aufgrund eine Deletion im Genom eine erhöhte Toxin-Produktion aufweist und der Resistent gegen die neuen Chinolone Gati- und Moxafloracin ist.

Mit diesem Bakterien-Stamm wurde auch eine erhöhte Rate an C.diff-Infektionen bei Personengruppen gefunden, die eigentlich ein tiefes Risiko für diese Erkrankung haben ([MMWR; 2 Dez 2005](#)):

- Junge Patienten
- Post Partum
- Community acquired

Schwierigkeiten bestehen, die Verbreitung von C. difficile im Spital zu verhindern, da dieser Keim als Sporenbildner auf Desinfektionsmittel nicht empfindlich ist ([Weber et al. JAMA 2003;289:1274-1277](#). und ICAAC-Poster LB-29. Am wirksamsten war konventionelles Händewaschen mit einer Seife, die 4% Chlorhexidin enthält. Dies erklärt auch, dass durch die Einführung der alkoholischen Händedesinfektion zwar die Rate der MRSA-Übertragungen, nicht aber diejenige von C. difficile reduziert wird ([Gordin et al. Inf Contro Hosp Epidemiol 2005; 26: 650-653](#)).

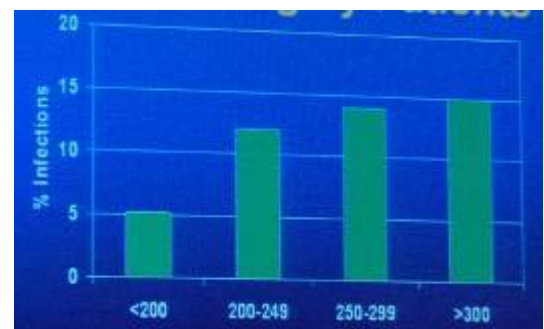
Auch der Dekontamination der Umgebung kommt bei der Übertragung von C. diff eine wichtige Rolle zu. John Boyce zeigt Daten, dass in Umgebungsproben von Spitalzimmern ohne Patienten mit C.difficile die Sporen des Keimes in 2.6% der Fälle nachgewiesen werden können, in einem Zimmer mit einem asymptomatischen Träger in ca. 20% der Fälle und in einem Zimmer mit einem Patienten der eine C.difficile Kolitis hat in 60% der Fälle. Am besten gegen C.difficile ist Javelwasser (konzentriertes Natriumhypochlorit) wirksam. Dieses hat jedoch eine schlechte Reinigungswirkung, weshalb vor der Desinfektion immer eine Reinigung erfolgen sollte. Die Reinigung selbst ist jedoch ungebügend, so waren in einer Untersuchung Sporen in 29% vor der Reinigung und in 16% danach nachzuweisen.

Warny Lancet 2005 366 1079\$NEJM 2005 353 2433 &2442

Infektiologie für Chirurgen

Postoperative Wundinfekte: alte Erkenntnisse – gut präsentiert

In dieser Session wurde kaum neues zum Thema der postoperativen Wundinfektionen vorgestellt, jedoch Bekanntes mit Daten gut präsentiert. Die bessere Einstellung einer diabetischen Stoffwechselrate, eine gute Warmhaltung des Patienten und die ausreichende Sauerstoffversorgung des



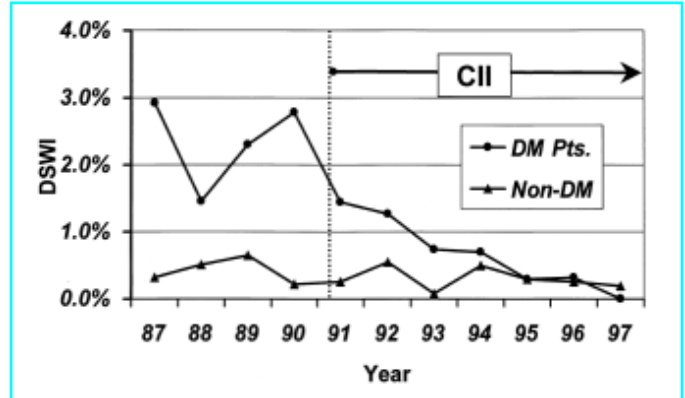
Glucose postoperativ
Latham. ICHE 2001; 22: 607-12

Gewebe wurden als mögliche Massnahmen zur Senkung des Inzidenz postoperativer Wundinfektionen diskutiert:

Diabetes

Experimentelle Arbeiten zeigten, dass die Phagozytenfunktion der Granulozyten gehemmt wird durch erhöhte Glucosewerte. Latham (ICHE 2001; 22: 607-12) konnte für die Herzchirurgie nachweisen, dass ein erhöhter postoperativer Blutzuckerspiegel ein Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen ist. einher geht. Dagegen besteht keine Assoziation von HbA1c und Wundinfektionen. Durch eine sorgfältige perioperative Kontrolle des Blutzuckerspiegels kann dementsprechend die Infektinzidenz gesenkt werden.

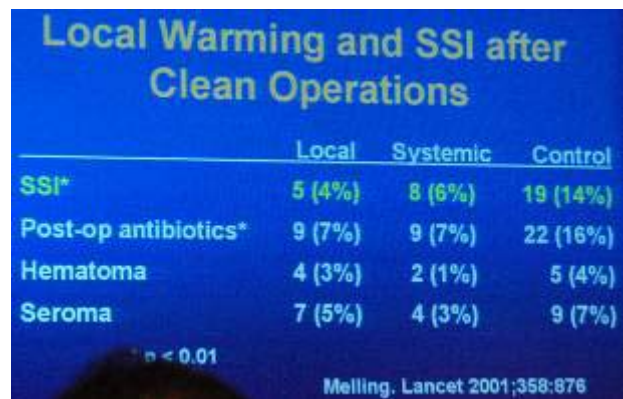
Furnary et al ([Ann Thorac Surg 1999; 67: 352-60](#)) zeigten das eine sorgfältige Glucose-Kontrolle verbunden mit kontinuierlicher Insulin-Infusion zu einer Senkung der Infektrate bei bei Diabetikern auf die Rate bei Nicht-Diabetikern führt. In der nebenstehenden Abbildung aus dieser Publikation zeigt sich, dass die Wundinfektrate (DSWI) bei Diabetikern nach konsequenter Einführung der perioperativen kontinuierlichen Insulin-Infusion (CII) deutlich Senken liess. Nach einigen Jahren war in dieser Institution die Wundinfektionsrate selbst bei Diabetikern auf dem Stand von Nicht-Diabetikern. Dies ist ein sehr schönes Beispiel, wie mit Qualitätsstandards das medizinische Resultat verbessert werden kann.



Temperatur

In der Studie von Kurz et al. (NEJM 1996; 334: 1209) wurde, nachdem andere Parameter wie Antibiotika-Prophylaxe optimiert worden waren, eine statistisch signifikante Reduktion der Infektrate durch eine konsequente Temperaturkontrolle nachgewiesen.

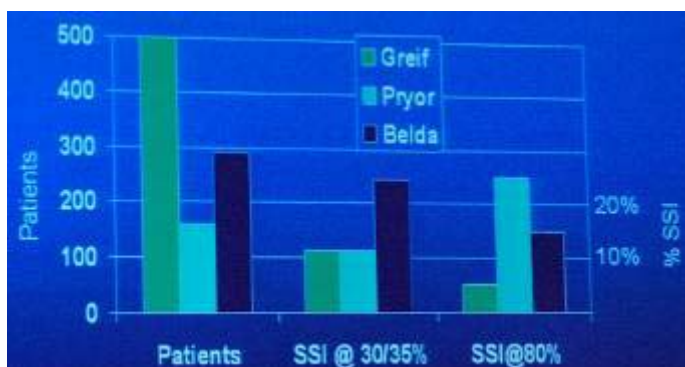
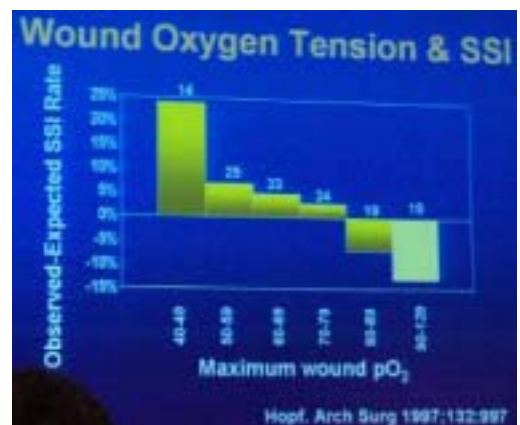
Melling et al. ([2001 Lancet](#)) zeigten, dass eine Vorwärmung des Patienten (sowohl lokal als auch systemisch), die Infektrate erniedrigen kann. Der Hintergrund dazu ist der Umstand, dass durch Vasodilatation im Rahmen der Anästhesie das warme zentralisierte Blut in der kälteren Peripherie abgekühlt wird. Dies kann durch eine Vorwärmung des Patienten verhindert werden.



Sauerstoff

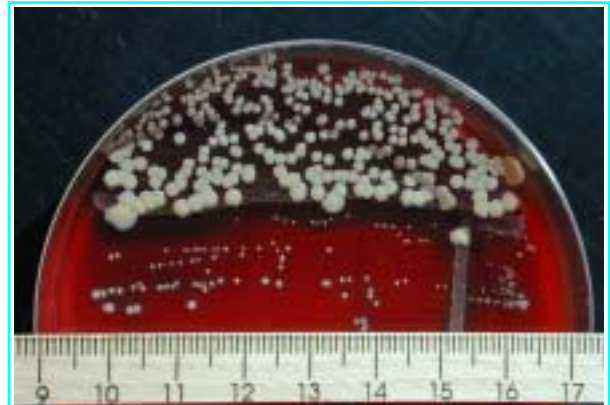
Bei hoher Sauerstoffspannung im Gewebe können Granulozyten einen effizienteren oxidativen Burst entwickeln und Mikroorganismen besser abtöten. Verschiedene Studien zeigten den positiven den Effekt einer besseren Gewebeoxygenierung auf die Rate postoperativer Wundinfektionen.

- [Hopf et al Arch Surg 1997; 132: 997](#)
- [Grief et al. NEJM 2000; 342: 161-67.](#)
- [Pryor et al. JAMA 291: 79-87.](#)
- [Belda et al. JAMA 2005; 294: 2035-42.](#)



Protheseninfekte: Wenn sich Staphylokokken „schlafen legen“

Praham Sendi hat in seiner Arbeit in Liestal eine sehr schöne Arbeit mit Protheseninfekten präsentiert. Er hat fünf Fälle aufgearbeitet, bei welchen im Abstrichmaterial neben normalen Staphylokokken auch sogenannte small colony forming Staphylokokken gefunden wurden. Dabei handelt es sich um eine Sonderform der Staphylokokken, welche ihren Stoffwechsel reduzieren. Dies machen sie in der Gegenwart von Antibiotika, um sich vor diesen zu schützen. Doch die Umstellung erfolgt typischerweise am Fremdkörper, vermutlich induziert durch das sog. Quorum Sensing. Bakterien „fühlen“ durch Stoffe, welche sie in die Umgebung abgeben, dass sie in hoher Dichte vorhanden sind und gehen dann in einen sparsamen Stoffwechsellzustand über. Dort vermehren sie sich nur langsam und bilden daher die kleinen Kolonien.



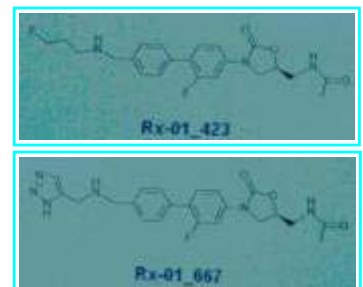
Wenn sich im Prothesenmaterial oder auch am Spacer diese small colonies gebildet haben, was meist eine Frage der Zeit ist, dann kann mit einer konventionellen Therapie die Infektion nicht beseitigt werden. Sendi hat in seiner Arbeit gezeigt, dass bei allen 5 Patienten mit Nachweis von diesen Small Colonies (s. Abbildung) die Infektion durch zweizeitigen Prothesenersatz (Ausbau – antibiot. Therapie 6 Wochen – Einbau) heilen liess.

Antibiotika: Was bringt die Pipeline?

Unter diesem Titel wurde in einem speziellen Symposium der Stand der Entwicklung von neuen Antibiotika zusammengefasst. Obwohl wir in den letzten Jahren mit einer zunehmenden Antibiotika-Resistenz konfrontiert sind, werden kaum mehr neue Antibiotika entwickelt. Es scheint nun aber doch etwas Bewegung ins Feld zu kommen und Informationen über solche Neuentwicklungen sind deshalb von besonderem Interesse.

Oxazolidinone

Gary Zurenko von Pfizer fasste im [Abstract 388](#) die Neuerungen in diesem Gebiet zusammen. Vor wenigen Jahren erlangte Linezolid (Zyvoxid) die Marktzulassung (s. auch [Eich, SMF, 2002](#)). Linezolid, der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, der **Oxazolidinone**. Es ist wirksam gegen multiresistente gram-positive Bakterien wie MRSA und Enterokokken. An den ICAAC wurden neue Oxazolidinone vorgestellt, die mittels Computer-Modelling ausgewählt wurden. Sie weisen im Vergleich zu Linezolid ein breiteres Spektrum und eine erhöhte Aktivität auf. Die Substanzen sind aktuell in Phase I-Studien:



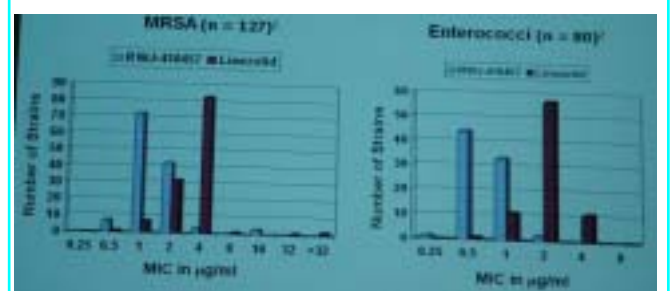
Die neuen Oxazolidinone (Strukturformeln von zwei Vertretern, s. rechts) weisen im Vergleich zu Linezolid eine bis zu 8-fach tiefere MHK gegenüber Enterokokken, Staphylokokken und Pneumokokken auf (Tab. unten). Zusätzlich besitzen sie aber auch eine deutlich erhöhte und klinisch relevante Wirksamkeit gegen H. influenzae

Bacterial Species	MIC ₅₀ (µg/ml)				
	Rx-01_423	Rx-01_667	Zyvox	Zithromax	Ketek
<i>S. pneumoniae</i>	0.25	0.25	2	>128	0.25
<i>S. pyogenes</i>	0.25	0.25	2	0.125	0.125
<i>H. influenzae</i>	4	1	32	4	8
<i>M. catarrhalis</i>	2	0.5	16	0.06	0.25

Bacterial Species	MIC ₅₀ (µg/ml)			
	Rx-01_423	Rx-01_667	Zyvox	Vancomycin
MSSA	2	2	8	1
MRSA	4	4	4	1
CNS	2	1	8	2
<i>E. faecalis</i> Van-S	1	1	4	4
<i>E. faecalis</i> Van-R	1	1	4	>128
<i>E. faecium</i> Van-R	1	1	4	>128
<i>E. faecium</i> Van-S	1	0.5	8	2

Bacterial Species	MIC range (µg/ml)		
	Rx-01_423	Rx-01_667	Zithromax
<i>M. pneumoniae</i>	0.25 - 1	1 - 2	0.001 - >8
<i>L. pneumophila</i>	0.25 - 1	0.12 - 0.5	0.12 - 0.25
<i>C. pneumoniae</i>	0.5 - 2	1 - 4	0.12

Zyvox MIC₅₀ vs *M. pneumoniae*: >64 µg/ml



und *Moraxella catharralis*, sowie gegen atypische Erreger (Chlamydien, Mykoplasmen und *Legionella pneumophila*)

Neue Chinolone

Auch bei den **Chinolonen** (David Hooper, [Abstract 391](#)) sind wiederum neue Substanzen in der Evaluation. Die meisten weisen eine gegenüber Levofloxacin verbesserte Aktivität gegenüber gram-positiven Keimen auf (insb. gegenüber Pneumokokken und Staphylokokken). Ungeklärt ist bei all diesen Substanzen jedoch die Verträglichkeit. Vorsicht ist vor allem geboten, da viele der neuen Kandidaten Substituenten am Chinolonerüst aufweisen, die bei anderen Derivaten mit einer erhöhten Phototoxizität assoziiert waren.

Unter den neuen Produkten ragt Sitafloroxacin heraus, einem der ganz wenigen Derivate, das im Vergleich mit Ciprofloxacin eine erhöhte Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* besitzt.

Sitafloroxacin

Activity: (Relative to Ciprofloxacin)

- S. pneumoniae*: (100)
- Other streptococci: (16-32)
- Enterococci: (10)
- S. aureus*: (1-2-32)
- B. fragilis*: (8-16)
- P. aeruginosa*: (1-4)

Pharmacokinetics: $t_{1/2} = 4.5-5h$, renal (70%)
200mg PO → C_{max} 1.7 μg/ml

Tolerability: To be determined

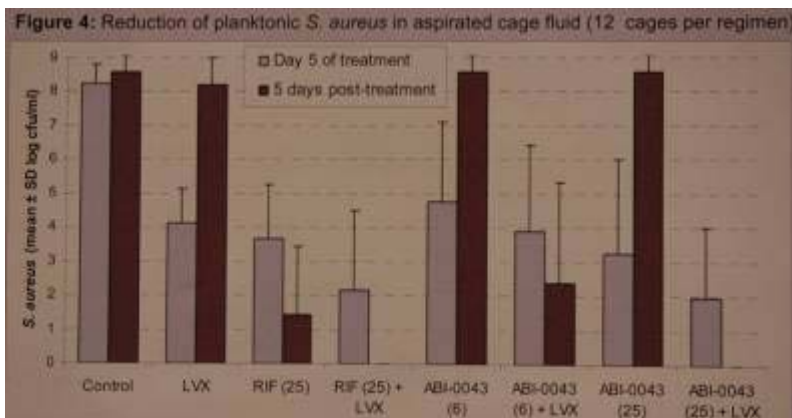
Rifamycine und Tuberkulostatika

Bei den **Rifamycinen** stehen neue Derivate (ABI-0043 und Rifalazil) in der Untersuchung, die gegenüber Rifamycin eine erhöhte Wirksamkeit gegen Staphylokokken aufweisen. Die Substanz ABI-0043 beispielsweise besitzt eine MHK von 0.002 μg/ml gegen den Wildtyp von *S.aureus* und ist auch gegen *S.aureus*-Isoalate mit einer moderaten Resistenz gegen Rifamin noch wirksam (MHK 0.5 μg/ml) noch wirksam, nicht dagegen gegen hochresistente Isoalate.

	Rifampin	Rifalazil	ABI-0043
Half life	4 h humans	100 h humans	~20 h humans*
Volume of Distribution	Moderate	Large	Large*
P450 interaction	Strong inducer of CYP3A4	No induction of CYP3A4	No induction of CYP3A4

Sie besitzen zudem ein vermindertes p-450-Interaktionspotential und eine erhöhte Halbwertszeit.

Andrej Trampuz (Basel) hat die neue Substanz Rifalazil in einem Tiermodell auch erfolgreich hinsichtlich ihrer Eignung zur Behandlung von Fremdkörperinfektionen untersucht ([Poster LB 6-F](#)):



Foreign Body Infection Model

Cages implanted: S. aureus infection → 1 day → 4 days → 7 days → 10 days

Results: 25% of cages treated with 25 mg/kg ABI-0043 + 10 mg/kg levofloxacin → no growth from lactima, easier to clamp

Conclusion: ABI-0043 has great potential in combination with levofloxacin, without drug-drug interactions seen with rifampin

Table 1: *In vitro* susceptibility testing of *S. aureus* ATCC 29213

Antimicrobial agent	μg/ml		
	MIC	MBC _{99.9%}	MBC _{100%}
LVX	0.25	Not done	Not done
RIF	0.07	1.0	3.0
ABI-0043	0.004	0.008	0.25

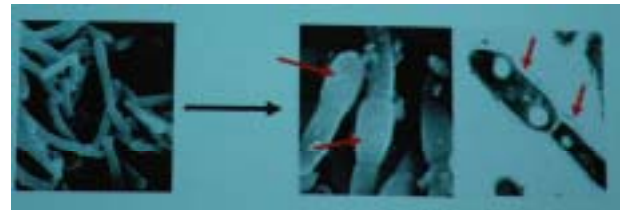
OPC-67683, eine neue **tuberkulostatische Substanz**. Es handelt sich um einen Inhibitor der Mykolsäure-Biosynthese. Die Mykolsäure ist eine der Hauptkomponenten der Zellwand der Mykobakterien. Die defiziente Synthese der Zellwand führt zu einer morphologisch alterierten Zellwand, wie sich leicht in der Abbildung zeigen lässt.

Die neue Substanz weist im Vergleich mit den klassischen Tuberkulostatika (Rifampizin, INH, Ethambutol) eine eindruckliche Aktivität auf und ist auch gegen Mykobakterien aktiv, die auf klassische Substanzen resistent sind (s. Tabelle).

Zu beweisen bleibt, ob die neue Substanz auch gegen intrazelluläre Mykobakterien eine ausreichende Aktivität aufweist.

	OPC-67683	RFP	INH	EB	SM	PA-824
<i>M. tuberculosis</i> H37Ra	0.006	0.05	0.1	1.56	1.56	0.05
H37Rv	0.012	0.78	0.1	1.56	1.56	0.2
H37Rv RFP-r	0.006	>100	0.1	1.56	0.78	0.1
H37Rv INH-r	0.012	0.39	>100	3.13	0.78	0.05
H37Rv EB-r	0.012	0.2	0.2	50	0.78	0.2
H37Rv SM-r	0.012	0.78	0.1	3.13	>100	0.2
H37Rv PZA-r	0.012	0.78	0.2	1.56	1.56	0.2
Aoyama II	0.006	0.1	0.05	3.13	1.56	0.78
Erdman	0.012	0.39	0.1	1.56	1.56	0.2
Karason	0.012	0.39	0.1	3.13	0.78	0.2
TU-26	0.012	>100	12.5	12.5	6.25	0.2
<i>M. bovis</i> BCG						
Pasteur	0.006	0.2	0.2	1.56	0.39	0.05
Montreal	0.006	0.1	0.1	1.56	0.78	0.05
Glaxo	0.012	0.05	0.2	1.56	0.78	0.1
Tokyo	0.012	0.2	0.1	3.13	0.78	0.1

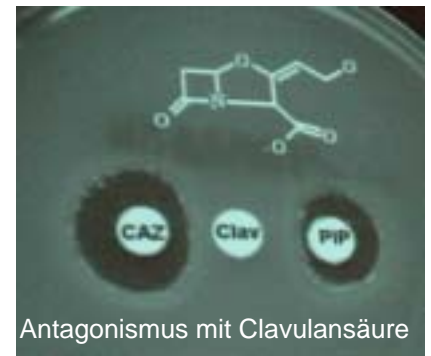
Method: 7H11 agar dilution method



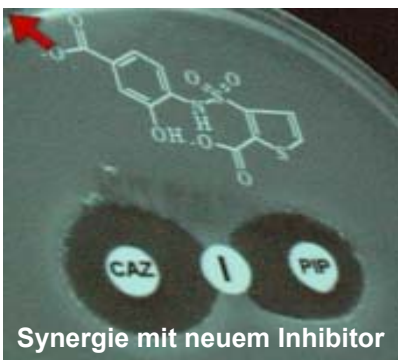
Neue Betalaktamase-Inhibitoren

Interessant war auch die Vorstellung von neuen Entwicklungen bei den **Betalaktamase-Inhibitoren** (Präsentation durch Brian Shoichet). Die aktuell im Gebrauch stehenden Inhibitoren gehören selbst zur Substanzklasse der Betalaktame und hemmen zwei Formen (TEM- und SHV) der bakteriellen Betalaktamasen, nicht jedoch die sog. ampC-Betalaktamasen. Letztere finden sich bei *E. cloacae*, *C. freundii*, werden jedoch zunehmend auch durch Plasmide auf andere Enterobacteriaceen übertragen. Verschiedene Betalaktame, unter anderem auch die bei uns gebräuchlichen Inhibitoren

Calvulansäure oder Tazobaktam induzieren die Produktion der ampC-Betalaktamasen. Dies kommt im Disk-Test schön zum Ausdruck: Piperazillin (rechts) wirkt schlechter in Anwesenheit der Clavulansäure.



Antagonismus mit Clavulansäure



Synergie mit neuem Inhibitor

(vgl. Disk-Test, links).

Neu wurden nun Betalaktamase-Inhibitoren entwickelt, ([Tondi & Bonnet, J Am Chem Soc 2005; 127: 4632-39](#)), bei denen es sich – im Gegensatz zu Clavulansäure und Tazobactam – nicht um Betalaktame handelt. Diese Substanzen weisen entsprechend auch kein Induktionspotential für die Betalaktamase auf. In Kombination mit einem Dritt-Generations Cephalosporin kann entsprechend ein Synergismus beobachtet werden