

Infectious Diseases Symposium Zürich 3. März 2005

Zusammenfassung des Tages

- 1) Fungi: new antifungal drugs, pathogens, diagnosis ..
- 2) Innate immunity 4
Zusammenfassung folgt 4
- 3) Avian flu: hysteria or threat to human health 4
- 4) Biofilme 4
- 5) Pneumonia: the disease, pharmakokinetics and pharmakodynamics of drug therapy 7



Zum 27. Mal haben die schweizerische Gesellschaft für Infektiologie, zusammen mit der SAFE-ID (Swiss Academic Foundation Education – Infectious Diseases) und GSK zum Zürcher Infektiologie Symposium an der ETH eingeladen. Wieder standen namhafte Redner auf dem Programm.

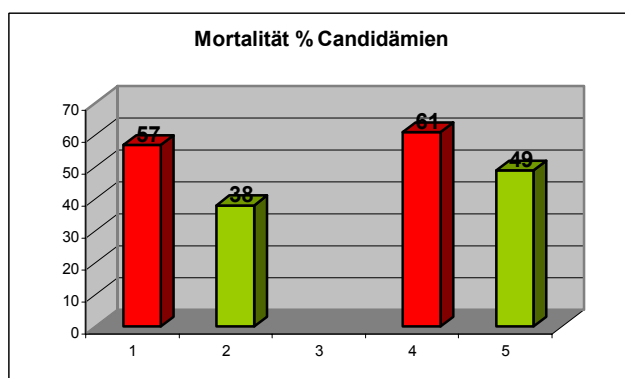
1) Fungi: new antifungal drugs, pathogens, diagnosis

Thomas F Patterson, MD, San Antonio (*zusammengefasst von Katia Boggian*)

Patterson beginnt seinen Vortrag mit einer interessanten Frage, aufgegriffen von Casadevall in *fungus Genetics and Biology 2005*, ob wohl die Dinosaurier von Pilzen ausgerottet wurden?

Patterson geht dann aber bald auf die medizinische Mykologie ein und berichtet zunächst über Candida, dann Aspergillen, über Diagnostik und streift ganz zum Schluss seltenere Pilze.

Candida



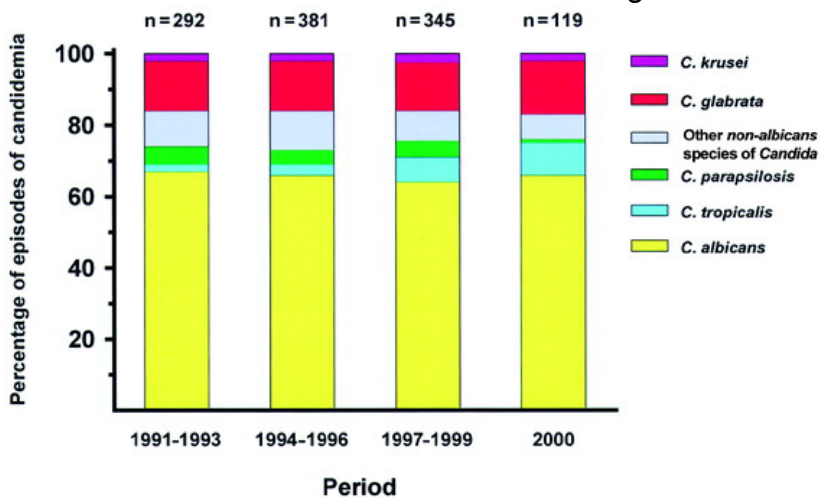
Die Mortalität an Candidämien hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen.

Die Zunahme der Candidämien ist sicher auf unsere high-sofisticated medicine zurückzuführen, aber trotz unserer high-sofisticated medicine konnten wir die Zunahme der Mortalität an Candidämien nicht verhindern.

Ein grosses Problem liegt sicher an den immer häufiger implantierten Fremdkörpern, wo es dann eben auch zu Candida Biofilm kommt. Stefano Bachmann, unser ehemaliger Mitarbeiter, hat auf diesem Gebiet geforscht und konnte zeigen, dass Candida in Biofilmen sich sehr viel resistenter Verhalten als wenn sie planktonisch vorkommen. Stefano Bachmann hat auch untersucht, wie sich die verschiedenen neuen antifungalen Mittel im Biofilm

verhalten, und konnte in vitro zeigen, dass Caspofungin hier die beste time kill curve zeigte. ([Bachmann et al AAC 2002;46:3591](#))

Neben dem Biofilm ist aber auch die Zunahme von resistenteren Candida spezie wie *C.glabrata* und *C.krusei* zu nennen. Hier gibt es aber regionale Unterschiede. Während in den USA die Zunahme von *C.glabrata* und *C.krusei* deutlich zu sein



scheint, konnten wir in der Schweiz noch keine solche Zunahme vermelden.

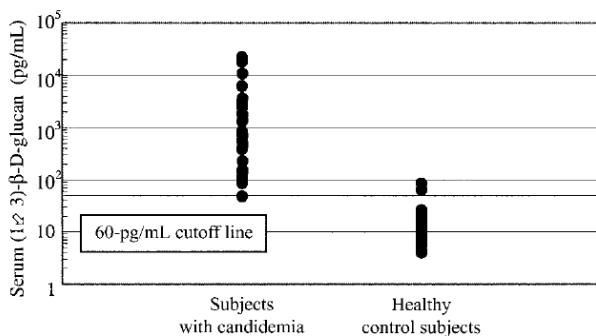
([O.Marchetti, CID 2004; 38:311](#))

Ob dies in Zukunft so bleibt, oder ob durch Zunahme des Fluconazol Gebrauches, auch bei uns resistenterere Spezie zunehmen werden, bleibt offen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Echinocandine, für invasive Candidiasis sehr valable Medikamentente sind, da sie auf Sprosspilze fungizid wirken. ([Mora Duarte NEJM 2002;347:2020](#)) . Im ECCMID 2004 zeigte J.Kullberg auch Daten dass Voriconazol bei Candidämien gleich effizient ist wie Amphotericin B. Wenig Daten gibt es zu Anidulafungin bei Candidämien. Die Firma gibt an, dass Anidulafungin versus Fluconazole mit 75% ein besseres Outcome zeigt, als Fluconazole mit einem Outcome von 60%. (wo sind die Daten?)

Abschliessend kann gesagt werden, dass Echinocandine eine gute Alternative sind für die Behandlung der Sprosspilzinfektionen. Bei den neueren Azolen gilt , dass diese vermutlich ebenso wirksam sind, aber dass hier mit Kreuzresistenzen gerechnet werden muss.

Neue , experimentelle Ansätze zur Therapie wurden an der ICAAC 2004 von Liu et al in einem Abstract gezeigt. INH A21 ein Antikörper zu einem Staph.aureus Protein verringerte die Mortalität an Staph.aureus-Sepsis, hat aber gleichzeitig auch die Mortalität an Candidämie gesenkt. INH A 21 erkennt vermutlich auch ein Protein auf der Candidaoberfläche. Weitere Studien zu diesem Thema müssen aber noch folgen.



Auf der Diagnostik-Seite gibt es nicht viel zu berichten. Der Nachweis von beta-Glucan als Diagnostik in invasiven Pilzinfektionen scheint ein neuer Approach zu sein. In einer Studie konnten bei 30 Patienten mit Candidämie ein erhöhter Wert von Beta Glucan gemessen werden. (Obadasi et al, CID 2004;39:199)

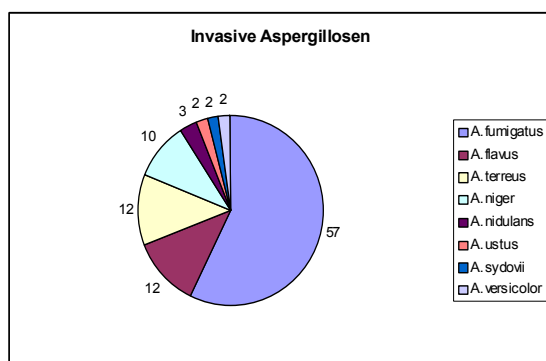
Zum Schluss verweist Patterson auf die sehr gut zusammengefassten Guidelines von Pappas , welche im [CID 2004;38:161](#) erschienen sind zur Diagnose und

Management von Candidämien. Wichtigster Faktor im Vergleich zu früheren Jahren: Jede positive Candida-Blutkultur muss behandelt werden, mehr Gewicht auf die Risikofaktoren legen und dann eventuell schon präemptiv behandeln.

Aspergillus

Die invasive Aspergillose ist eine schwere Erkrankung mit hoher Mortalität. Auch heute noch mit den neuen antifungalen Mitteln bleibt die Mortalität hoch, konnte im Gegensatz zu früher aber verbessert werden.

Die Verteilung der Aspergillus spezies in den invasiven Aspergillosen ist schwierig festzulegen, da bei weitem nicht bei allen invasiven Aspergillosen die Aspergillen auch wirklich differenziert werden. In einer Arbeit von Sutton et al zeigte sich die Verteilung folgendermassen:



Das Problem mit Abnahme von Aspergillus fumigatus und Zunahme von anderen Aspergillen spezies , zeigt sich in der Resistenz zu Amphotericin B. A.fumigatus ist nur in ca. 24% resistent auf Ampho B, während A. terreus in 90% resistent ist!

Ein weiteres Problem in der Behandlung der invasiven Aspergillosen ist die Toxizität von Amphotericin B, was natürlich auch wieder hohe Kosten verursacht. In verschiedenen Studien wurde zunächst die Effektivität der neuen antifungalen Mittel gezeigt. Die Echinocandine sind ebenso effektiv in der Behandlung von invasiver Aspergillose wie Ampho B, aber weniger toxisch. Und bei den neuen Azolen zeichnet sich sogar noch ein besseres Survival ab, verglichen mit der Standardbehandlung, so dass Voriconazol mittlerweile als Mittel der ersten Wahl bei invasiver Aspergillose eingesetzt wird. Andere Azole wie das Posaconazole sind leider nur p.o erhältlich, haben vermutlich aber auch eine gute Wirksamkeit. Dies muss noch gezeigt werden.

Zur Kombinationstherapie sagt Patterson nicht viel, zwar weist er daraufhin, dass Schaffner et al 1985 eine hemmende Wirkung zeigen konnte, wenn ein Azol vor Amphotericin B gegeben wurde, aber er erwähnt hier nicht neuere Daten , die in einer Kombination mit Azolen und Ampho B sogar eine bessere Clearance der BK bei Candidämien zeigen konnten ([Rex et al CID 2003;36:1221](#)). Richtigerweise sagt er , dass viele andere Kombinationstherapien eigentlich anekdotisch zu sehen sind, da es keine kontrolliert, randomisiert, prospektive Studien darüber gibt, es gibt nur klinische Hinweise! (Eine Review über Kombinationstherapien antifungaler Mittel liefert [Marr in Oncology 2004](#).)

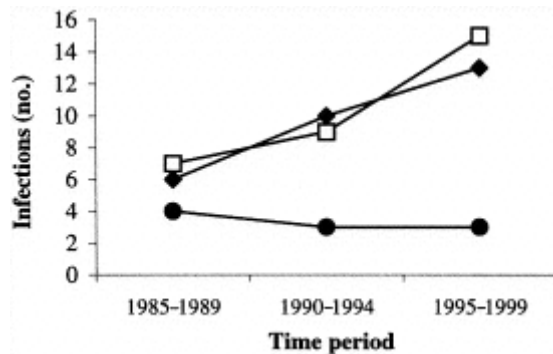
Die Diagnostik bei der invasiven Aspergillose basiert immer noch auf einem Baukasten Prinzip. Verschiedene Untersuchungen geben uns Bausteine zur Diagnose. Ein wichtiger Baustein ist die Radiologie, welche früh erfolgen sollte, da das typische Halo-Zeichen sich schnell wieder verliert (innerhalb einer Woche!) Und die Infiltrate bei invasiver Aspergillose vervierfachen sich innerhalb einer Woche.

Die Serologien für Galactomannan sind nur seriell nützlich und liefern einen zweiten Baustein, wobei hier zu bemerken ist, dass unter Tazobac Therapie oft falsch positive Werte gemessen werden!

Vermutlich ist die Sensitivität von Galactomannan in der BAL höher als die serielle Messung im Blut, und die PCR ist noch nicht als Routineuntersuchung etabliert.

Seltene Pilze

Zum Schluss geht Patterson noch auf seltenere invasive Pilze ein, die vermutlich in Zukunft aber eine grössere Rolle spielen werden, oder auch nicht?



Es gibt Hinweise, dass sich die Epidemiologie der invasiven Pilzkrankungen verändert.

Hier die Grafik aus [Marr et al CID 2002;34:909](#), welche die veränderte Epidemiologie der verschiedenen Pilze zeigt.

Fusarium species (□), *Zygomycetes* (◆), and *Scedosporium* species (●) from 1985 through 1999 are shown.

Ein Problem bei sich verändernder Epidemiologie ist das Resistenzverhalten der verschiedenen Pilze!

2) Innate immunity

Thierry Calandra, MD, PhD Lausanne (zusammengefasst von Serge Hediger)

Zusammenfassung folgt

3) Avian flu: hysteria or threat to human health

Kathrin Mühlemann, MD, PhD Bern (zusammengefasst von Katia Boggian)

Als late breaker wird auch dieses Jahr wieder die Vogelgrippe gewählt. Kathrin Mühlemann zeigt uns, dass wir auf einem Fass sitzen, von dem wir nicht wissen, ob es losgeht oder nicht. Die Gefahr liegt in der Möglichkeit der Entstehung neuer Rekombinanten, und dadurch auch in der Gefahr einer möglichen Pandemie. Kathrin Mühlemann weist dann auch auf den Pandemieplan der Schweiz hin, welcher nicht top secret ist, sondern allen Interessierten frei zugänglich unter: www.bag.admin.ch/infekt/pandemie/plan/d

Für nähere Auskünfte bezüglich der Vogelgrippe verweisen wir auch auf den Vortrag von [Geri Eich am St.Galler Infekttag 2004 unter www.infekt.ch](#).

4) Biofilme

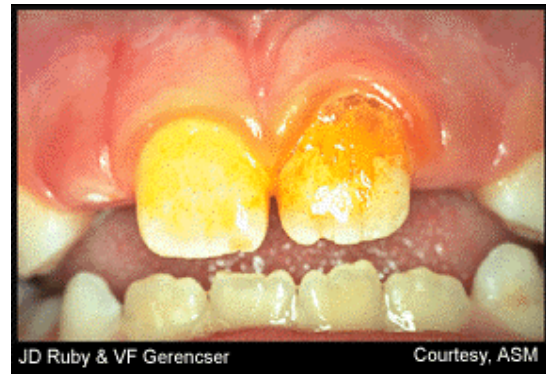
J William Costerton, PhD, Montana (zusammengefasst von Geri Eich)

Der dritte Hauptvortrag des Tages war dem Thema Biofilm gewidmet. Die Organisatoren des Symposium haben mit Prof. J.W. Costerton den bekanntesten

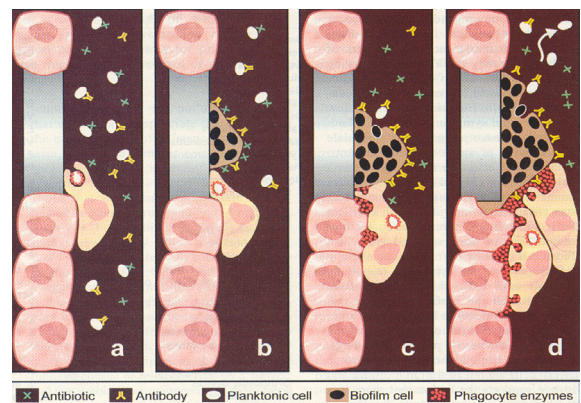
und profundesten Kenner dieses Gebietes als Referenten gewinnen können. Der nun 70-jährige, immer noch aktive begeisterte Bergsteiger und Skifahrer, hat in einem spannenden, mit Leichtigkeit und Humor gehaltenen Vortrag einen Einblick in die Welt des Biofilms gegeben.

Unser Wissen über Bakterien in der Medizin stammt meist von Experimenten, die mit planktonischen, d.h. frei schwimmenden, Bakterien durchgeführt wurden. Gemäss Costerton existiert in der Natur jedoch nur eine verschwindende Minderheit der Bakterien in einer planktonischen Lebensform. Die überaus grösste Zahl der Bakterien lebt in einem Biofilm. Bakterien im Boden, im Ablauf des Spültroges, auf Steinen in einem Bach, in der Periodontose im Mund, auf Fremdkörperimplantaten in der Medizin: Sobald Bakterien an einer Oberfläche anhaften, scheiden sie eine

Matrixsubstanz ("slime" aus, durch die sie sich verankern.



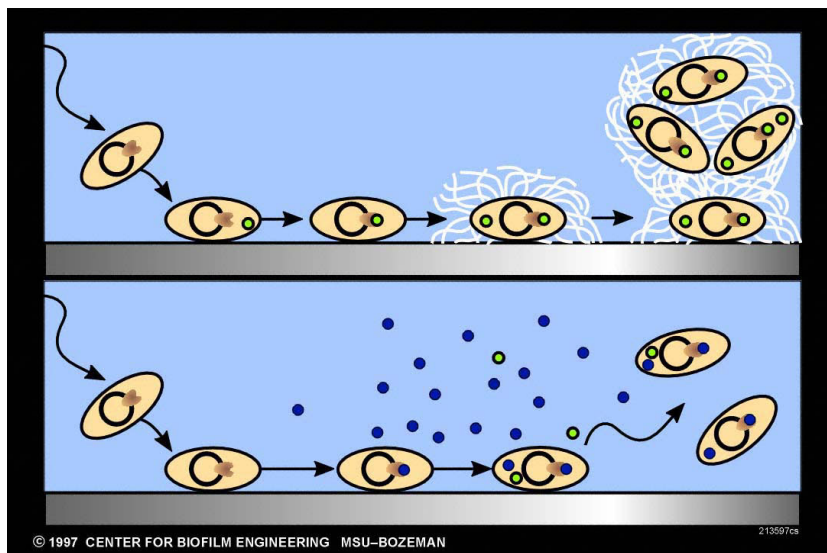
Durch diese Matrixsubstanz sind die Bakterien zudem vor den natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers geschützt. Aber auch Antibiotika können ihre Wirkung wesentlich schlechter entfalten. Aus diesem Grund wird meist eine ca. 1000x höhere Antibiotika-Konzentration benötigt, um Bakterien im Biofilm, als um planktonische Bakterien abzutöten.



Bakterien auf Biofilmen sind jedoch nicht einfach sesshaft gewordene Bakterien, sondern es handelt sich um eine gänzlich neue Lebensform. Biofilmbakterien haben andere Gene eingeschaltet als planktonische Bakterien. Dies ist einer der Gründe für deren relative Antibiotika-Resistenz. Es erklärt aber auch, wieso mechanisch aus einem Biofilm losgelöste Bakterien sich nicht automatisch wie planktonische Bakterien zu vermehren beginnen: einer der Gründe für die diagnostischen Schwierigkeiten bei Fremdkörperinfektionen. Costerton vermutet auch, dass in unserem Körper die Grenze von unsteril zu sterilen Oberflächen viel weiter ins Körperinnere verschoben ist, als wir das ahnen und dass diese Grenzbereiche durch Biofilme belegt sein könnten.

Um einen Biofilm zu entwickeln, müssen Bakterien ihr gesamtes Zellprogramm umstellen, ein Prozess, der durch spezielle Systeme ausgelöst wird (Quorum-sensing). Biofilme sind jedoch nicht nur eine bloße Ansammlung von Bakterien in einer Matrixsubstanz. Sie sind vielmehr hochkomplexe Biosysteme. Beispielsweise verfügen sie über ein gut entwickeltes Kommunikationssystem zwischen den einzelnen Bakterien (auch zwischen verschiedenen Bakterienarten). So können wichtige Funktionen gesteuert werden: Beispielsweise existiert in Biofilmen ein eigentliches Kanalsystem zur Versorgung der Bakterien mit Nährstoffen ([Film](#)).

Diese spezialisierten Funktionen von Bakterien in Biofilmen sind aber andererseits auch Targets für mögliche Präventions- oder Therapiestrategien. Beispielsweise könnte medikamentös versucht werden, bei Bakterien die Einschaltung des Biofilmprogramms zu blockieren und so das Anhaften von Bakterien an Oberflächen zu verhindern. Die Bakterien würden dann in einer planktonischen Lebensform behalten und wären viel leichter antibiotisch zu behandeln.



Sehr viel mehr Informationen (Publikationen, Fotos, Filme) zum Thema Biofilm sind auf der Homepage des *Centers for Biofilm Engineering* zu finden: www.erc.montana.edu.

5) Pneumonia: the disease, pharmakokinetics and pharmakodynamics of drug therapy

Lionel Mandell, MD (zusammengefasst von Anja Meurer)

Der letzte Vortrag des Tages war zugleich der lustigste: der Kanadier L. Mandell kommentierte die neuen Richtlinien zur Behandlung der community acquired pneumonia mit vielen Seitenhieben auf Amerikaner und andere. Zunächst stellte er jedoch fest, dass amerikanische Guidelines in Europa nur beschränkte Gültigkeit haben, vor allem wegen unterschiedlicher Resistenzmuster der häufigsten Keime. So muss jedes Land die Empfehlungen nach den eigenen Bedürfnissen gestalten. Eine Richtlinien-orientierte Therapie senkt die Behandlungskosten vor allem durch Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und senkt die Mortalität. Folgende Punkte der Guidelines werden speziell kommentiert:

1. Aetiologie

MRSA verursacht immer noch selten ambulant erworbene Pneumonien. Risikofaktoren hierfür sind IV-Drogenabusus, dialysepflichtiges Nierenversagen, Influenza und kürzlicher Gebrauch von Antibiotika, insbesondere Fluorochinolonen.

2. ambulante Therapie vs Hospitalisierung

Die stationäre Behandlung einer Pneumonie geht mit 20fach höheren Kosten einher. Bisher konnte man anhand der Fine-Kriterien ([N.Engl. J. Med 1997](#)) die Patienten identifizieren, die man ohne Risiko ambulant therapieren kann. Ein einfacherer, wenn auch weniger validierter Score wurde 2003 von [Lim et al \(Thorax 2003;58\(5\):377\)](#) vorgestellt: CURB 65. Dabei steht C für confusion, U für Urea > 7 mmol/l, R für respiratory rate >30/min, B für blood pressure systolisch < 90 und diastolisch <60 mmHg. Für Alter >65 gibt es auch noch einen Punkt. Bei 0-1 Punkt kann der Patient ambulant behandelt werden, ab 2 Punkten sollte er hospitalisiert werden und >3 Punkten ist Intensivbehandlung indiziert. Das kann man sich gut merken und es geht auch schnell, aber wie gesagt, es gibt zu wenig Daten, um die Fine-Kriterien hinter sich zu lassen.

3. Schwere Pneumonie

Auch hier gibt es Kriterien:

Minor

Atemfrequenz > 30/min
PaO₂/FiO₂ < 250
Vasopressorenbedarf
Multilobuläre Infiltrate
Verwirrung
Urämie
Neutropenie
Thrombopenie
Hypothermie

Major

Beatmungspflichtigkeit
Septischer Schock oder

Sofort auf die Intensivstation gehören Patienten mit 1 Major oder 3 Minorkriterien.

4. Resistenzen

Die klinische Relevanz von Resistenzprüfungen ist unklar, da es wenig Daten gibt, wie sich die verminderte Empfindlichkeit der Keime auf den klinischen Therapieerfolg auswirkt. Bei Pneumokokken wird folgendes Vorgehen empfohlen:

Die Penicillinempfindlichkeit sollte nach der MHK eingeteilt werden, wobei eine MHK < 1 µg/ml empfindlich bedeutet und > 4 µg/ml resistent. Im Zwischenbereich besteht intermediäre Empfindlichkeit. Bei verringerter Penicillinempfindlichkeit sollten zur Therapie der Pneumokokkenpneumonie Ceftriaxon oder Cefotaxim eingesetzt werden.

Die Resistenz von Pneumokokken gegen Fluorochinolone kann sich auch während der Therapie entwickeln. Deshalb sollten Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate Fluorochinolone erhalten haben, diese nicht zur empirischen Therapie einer Pneumonie bekommen. Gleiches gilt auch für die Makrolide.

5. Blutkulturen

Immer noch strittig ist die Frage nach der Relevanz von Blutkulturen. Das Kulturergebnis ändert das klinische Vorgehen häufig nicht, andererseits erhält man nur durch Kulturen Daten über Resistenzentwicklungen und Keimspektrum. L. Mandell empfiehlt Blutkulturen bei schweren Pneumonien, da hier häufiger auch ungewöhnliche Keime zu finden sind.

6. Therapie

Auch hier bleiben einige Punkte weiter ungeklärt, beispielsweise die Frage, ob eine rasche antibiotische Therapie notwendig ist oder wie lange behandelt werden soll. Bei leichteren Erkrankungen reichen wahrscheinlich 5 Tage Antibiotika aus. Eine längere Therapiedauer ist sinnvoll bei schweren Pneumonien, initialem Therapieversagen sowie S.aureus-Pneumonien. Eine Kombinationstherapie wird bei Pseudomonas, Enterokokken und S.aureus empfohlen sowie bei schweren Pneumokokkenpneumonien. Inhaltlich bleiben die Therapieempfehlungen unverändert.

Insgesamt ein unterhaltsamer, klinisch relevanter Vortrag, auch wenn keine bewegenden Neuigkeiten verkündet wurden.