

Joint Annual Meeting 2003

6.-7. März 2003, Basel

Swiss Society for Microbiology

Swiss Society for Infectious Diseases

Swiss Society of Tropical Medicine and Parasitology



Eine selektive unvollständige Zusammenfassung von
Matthias Hoffmann und Gerhard Eich

Ohne Abstracts

Fachbereich Infektiologie



Welcome Address.....	3
Magic Basics.....	3
Bacteria: Exploiting the Host's Cellular Processes (M 1).....	3
Virus-Host Interactions: Lessons from Gammaherpesviruses (M 2).....	6
Biofilme und Transplantat-assoziierte chronische Infektionen.....	7
Biofilm Formation and Quorum Sensing in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (M 4).....	7
Diagnostik Fremdkörper-assoziiierter Infektionen (M 5).....	9
Virologie.....	10
Virale Infektionen nach Transplantationen.....	10
Latente CMV-Infektion und das immunologische Gedächtnis.....	12
HIV meets RNA Interference.....	12
HIV-Übertragung.....	12
HIV und Therapieunterbrüche.....	13
Benefits aufeinanderfolgender unterschiedlicher HAART-Regimen.....	13
Hyperlactatämie.....	13
Bakteriologie.....	14
Überlebensstrategien von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Sepsis.....	14
Neue alte Bakterien als Krankheitserreger: <i>Rickettsia helvetica</i> , <i>Laribacter hongkongensis</i> , <i>S. aureus</i> bei IVDU's.....	15
"FUNGINOS" und Neutropenie.....	15
Reisemedizin.....	16
"Und zum Schluss noch dies...".....	16

Welcome Address

H.K. Müller, Basel; D. Haas, Genf; A. Hemphill, Bern; M.G. Täuber, Bern.

Erstmals trafen sich die drei Gesellschaften Swiss Society for Infectious Diseases, Swiss Society for Microbiology und Swiss Society of Tropical Medicine and Parasitology zu einem Joint Annual Meeting in Basel. In der Eröffnungsansprache hob Prof. Täuber, Bern, die Wichtigkeit und Notwendigkeit der Zusammenarbeit der Gesellschaften in Diagnostik und Therapie hervor. Dies sei insbesondere im Hinblick auf zukünftige Problemstellungen sinnvoll und wichtig: 1. in der Überwachung und Management von Resistenzentwicklungen, 2. im Bereich des Bioterrorismus, 3. im Hinblick auf die Überalterung der Bevölkerung und der daraus resultierenden Zunahme polymorbider Patienten und Patienten mit Implantaten, und nicht zuletzt auch 4. im Spannungsfeld zwischen der begrenzten finanziellen Mittel der Gesellschaft und den zunehmenden technischen Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie. Als Beispiel eines erfolgreichen multidisziplinären Zugangs zu einer Problemstellung führte Prof. Täuber die SHCS an. Im weiteren forderte er eine zunehmend einheitliches Auftreten der Gesellschaften gegenüber der Gesellschaft und Politik, beispielsweise in Fragen, welche den möglichen Bioterrorismus betreffen.

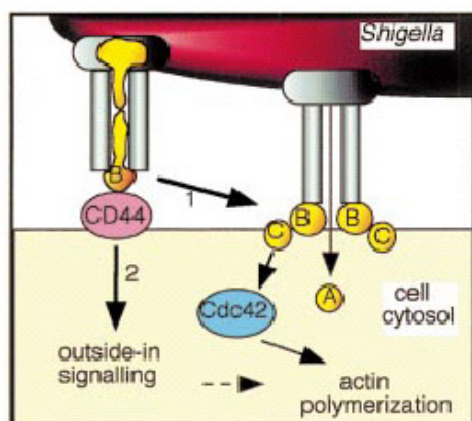
Magic Basics

Bacteria: Exploiting the Host's Cellular Processes (M 1)

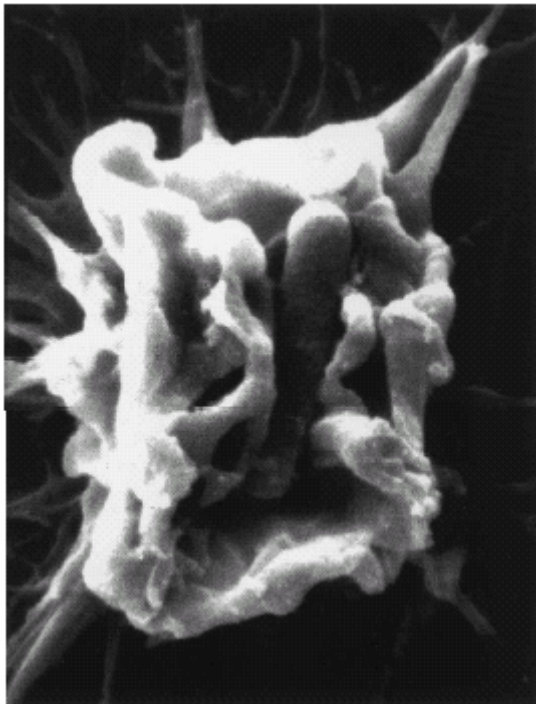
P.J. Sansonetti, Institut Pasteur, Paris

Invasive enteropathogene Bakterien wie *Campylobacter*, *Shigella*, enteroinvasive *E. Coli*, *Salmonella* oder *Yersinien* müssen zur Verursachung der klinischen Erkrankung mit dem Epithel des GIT interagieren. Histologisch resultiert eine Destruktion des Epitheliums. Die Gruppe von Sansonetti hat den Invasionsmechanismus an *Shigella flexneri*, welche endemisch vorkommt, untersucht. *S. flexneri* enthält ein 213 kb-Plasmid, auf dem 20 Gene lokalisiert sind, welche für die Interaktion mit den Epithelzellen des GIT verantwortlich sind (pathogenicity islands). Dazu gehören sekretierte Proteine, IcsA (outer membrane protein), und Proteine des Typ III secretory systems. Diese Gene kommen auch bei anderen gram-neg. Bakterien vor.

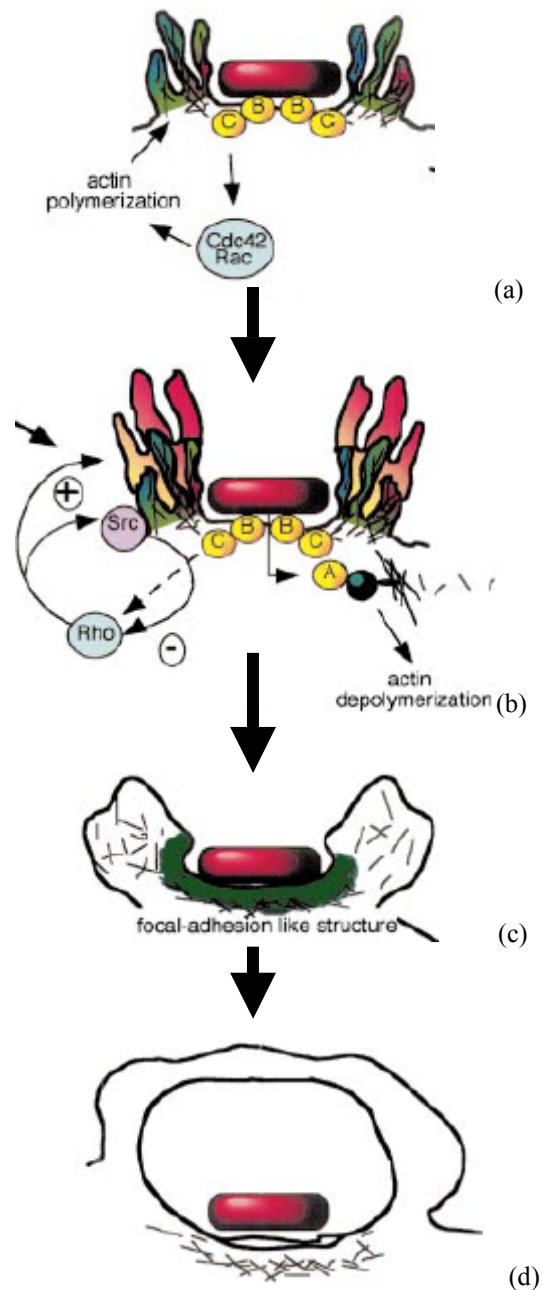
Die Bindung an die Epithelzelle erfolgt über CD44. Nach der Bindung kann das Bakterium mittels des Typ III secretory systems (vgl. P 45) bakterielle Mediatoren (Ipa C u.a.) in die Zielzelle überführen, welche die Signaltransduktion der Zelle verändern (vgl. P 33). Dadurch verursacht *S. flexneri* eine Rearrangierung des Cytoskeleton durch Autophosphorylierungsvorgänge und das Bakterium wird in die Zelle aufgenommen.



Funktion der IpaA-C Proteine (gelb) bei der Zellinvasion von *Shigella* (rot). Während dem Zellkontakt –vermittelt über den Rezeptor CD44 (rosa)– inseriert sich eine "Pore" in die Zellmembran, welche IpaB+C beinhaltet (gelb). Diese "pore-forming-unit" erlaubt es dem Bakterium, Effektoren wie IpaA oder den C-Terminus des IpaC in die Zielzelle einzuschleusen. IpaC induziert via Aktivierung von GTPasen (Cdc42 u.a., blau) die Actinpolymerisation und so seine Aufnahme in die Zelle. Interaktionen zwischen IpaB und der Zelle beinhaltet die Bindung an CD44 und auf diesem Weg eine Signaltransduktion (2), oder die Einschleusung einer "Pore" (1).



Elektronenmikroskopische Aufnahme der Aufnahme von *Shigella flexneri* in die Zelle durch IpaC vermittelte Pseudopodienbildung durch Actinpolymerisation.



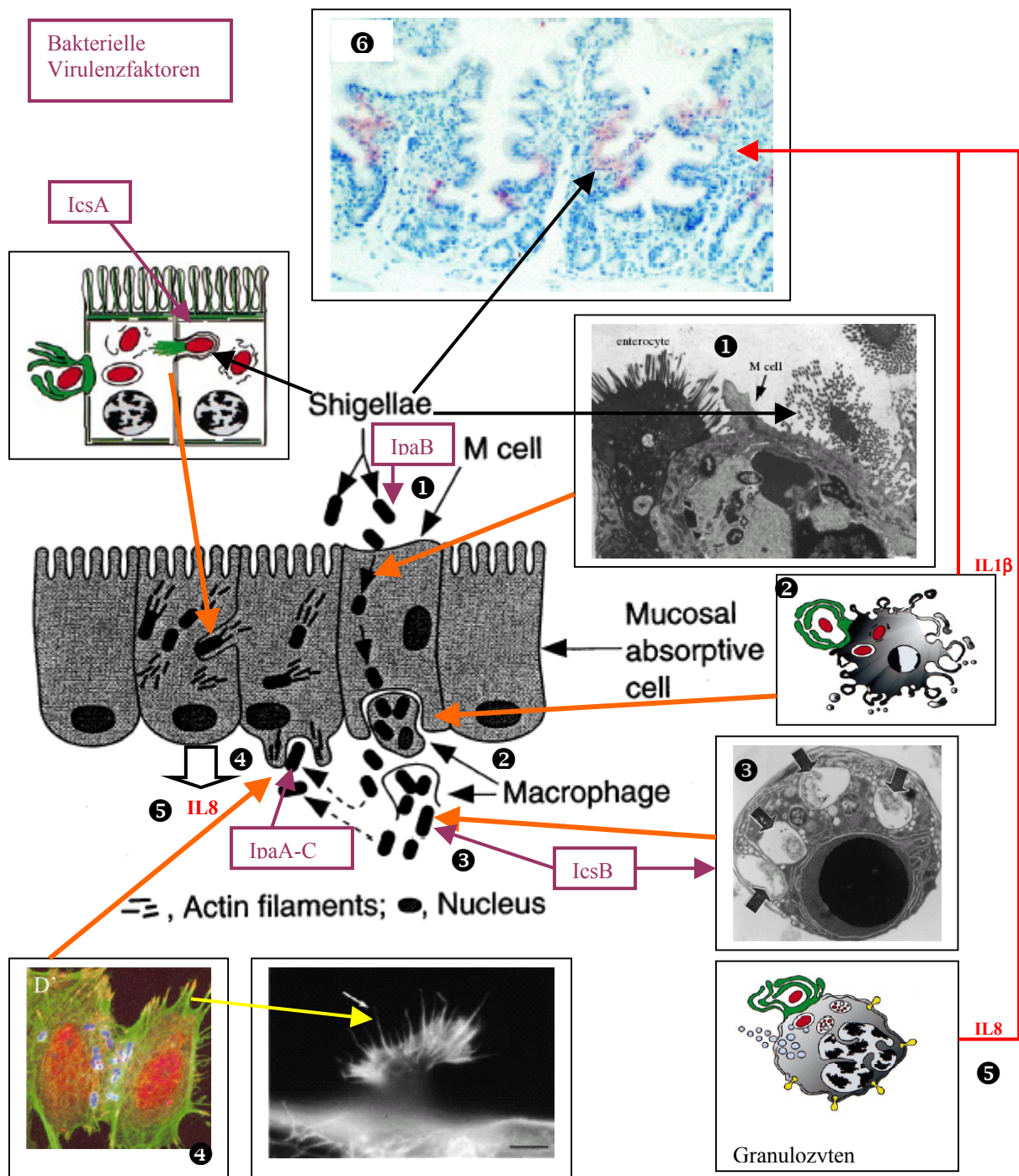
Schematische Darstellung des Prozesses:

(a) Bindung an die Zelle mittels IpaA-C (gelb), IpaC aktiviert die Actinpolymerisation (durch GTPasen, Rho u.a. (blau)). (b) Rho-Aktivierung führt zum Rearrangement des Cytoskettons, aber auch zu einem negativen Feedback (via Tyrosin-Kinase (violett)). (c) Sobald IpaA durch die Pore (IpaB+C) in das Cytosol gelangt ist, bildet es mit Vinculin einen Komplex, welcher seinerseits die Adhäsion des Bakteriums an die Zelle vermittelt, und zudem zu einer Depolymerisation des Actinskeletts führt. (d) Internalisierung von *Shigella* in einer Vacuole.

Quellen: [Van Nhieu et al. Cell Microbiol 2000; 2: 187-93.](#) [Philpott et al. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2000; 355: 575-86.](#) [Van Nhieu et al. EMBO J 1999; 18: 3249-62.](#) [Buchrieser et al. Mol Microbiol 2000; 38: 760-71.](#)

In der Zelle bewegt sich *S. flexneri* ebenfalls durch Actinpolymerisation des Cytosketton fort. Für diese Wanderung und den Übertritt in eine weitere Zelle des Epithelverbandes ist IcsA wichtig. Die Zell-Zell-Kommunikation über gap-junctions u.a. ermöglicht die Infektion weiterer Zellen des Epithelverbandes. In der infizierten Zelle fällt eine grosse Menge ATP an, welches über gap-junctions in die nächste Zelle fliesst und dort die Ca^{++} -Konzentration erhöht. Dies führt zu einer Villinfragmentation, und die Fragmente dienen als Polymerisationskern für Actin u.a., sodass es wiederum zu einem Rearrangement des Cytosketton kommt.

In vivo invadiert *S. flexneri* zunächst die M-Zellen über den Peyer'schen Plaques (1) und wird von Makrophagen aufgenommen (2). IcsB induziert die Apoptose der Makrophagen (3), ein wichtiger Schritt im Überleben des Bakteriums. Durch die Apoptose wird IL-1 β freigesetzt, was zu einem proinflammatorischen Zustand der Epithelzellen führt. Dadurch wird wiederum die Invasion der Bakterien baso-lateral erleichtert (4) und es kommt zu einer massiven IL-8-Produktion (5). Durch die IL-8 vermittelte massive Entzündung kommt es zu einer Zerstörung des Epithels (was das klinische Bild verursacht) (6) und zur Elimination des Erregers. Ohne IL-8 resultiert eine systemische Infektion.



Quellen: [Sansonetti. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280: G319-23.](#) [Philpott et al. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2000; 355: 575-86.](#) [Hathaway et al. Infect Immun 2002; 70: 3833-42.](#)

Mehrere Poster beschäftigten sich ebenfalls mit diesem Thema der bakteriellen Enteroinvasion. *Hardt* (P 33) identifizierte mehrere Toxine von *Salmonella typhimurium*, die durch das auf dem salmonella pathogenicity island 1 (SPI 1) gelegene type III secretory system (TTSS) in die Zielzelle "injiziert" werden. Zwei dieser Proteine up-regulieren die GTPase durch eine transiente anstelle einer covalenten Bindung. *Ehrbar et al.* (P 41) identifizierte ein weiteres SPI 1-codiertes Protein, welches auch als Chaperon für intracytoplasmatische Transporte und Stabilisierung für ausserhalb SPI 1-codierten Proteine wirkt, die gleichfalls über das SPI 1-codierte TTSS ausgeschieden werden. Eines dieser Proteine ist SopE. Dieses ist auf einem Bakteriophagen (SopE-phi) lokalisiert, welcher sich in das *S. typhimurium*-Genom. SopE-phi-ähnliche Phagengenome wurden auch in *S. typhi* gefunden (*Pelludat et al.*, P 54).

Virus-Host Interactions: Lessons from Gammaherpesviruses (M 2)

A.A. Nash, University of Edinburgh, Edinburgh

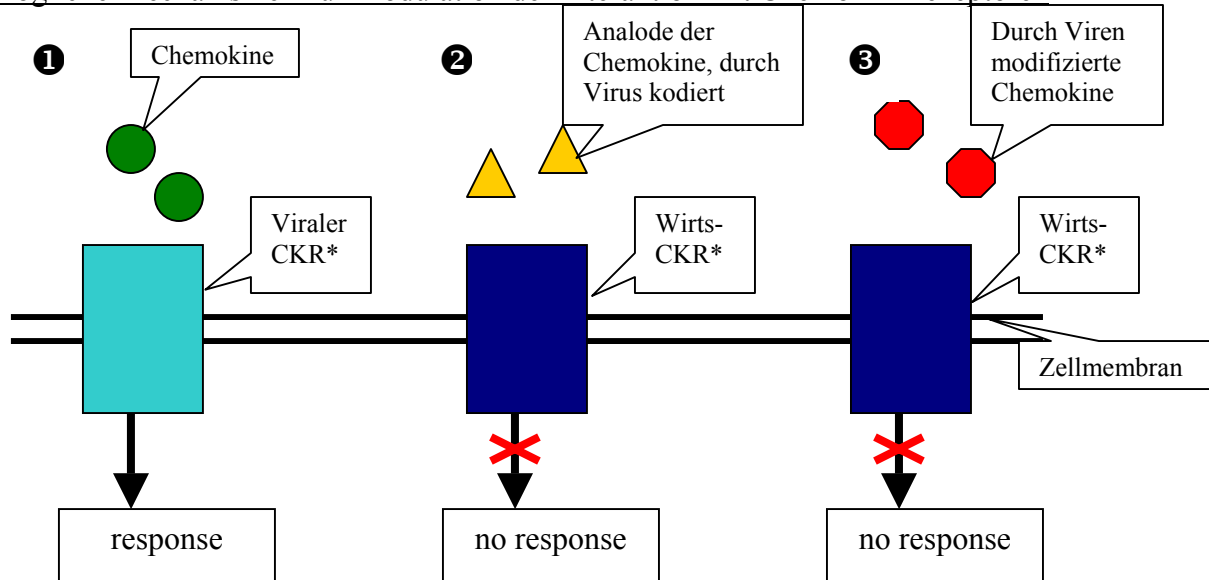
γ -Herpesviren können in Lymphozyten persistieren und eine latente Infektion verursachen und haben Strategien entwickelt, dem Immunsystem zu entgehen und zudem die normale Immunantwort zu stören bzw. beizuführen. Zu den γ -Herpesviren gehören u.a. EBV, Karposi's Sarkoma Herpesvirus, und das murine γ -herpesvirus 68, welches *Nash* und seine Gruppe stellvertretend mittels Deletionsmutanten näher untersuchten.

MHV-68 dringt via die Lunge in den Organismus ein und verursacht dort eine interstitielle Pneumonie und induziert eine produktive Immunantwort. Im Verlauf verursacht es eine latente Infektion der B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen (vgl. [Roy et al., Arch Virol 2000; 145: 2411-20](#)), und schlussendlich eine Splenomegalie. Sekundär können u.a. Arthritiden, eine Fibrose und Lymphome (vgl. [Wakeling et al., J Gen Virol 2001; 82: 1187-97](#)) entstehen.

Eine Mutante ohne die für die Pathogenizität verantwortlichen Gene M1-4 und tRNA's 1-8 (MHV-76; vgl. [Alister et al., J Virol 2001; 75: 5315-27](#)) wird aus der Lunge schnell eliminiert und verursacht dort eine stärkere Immunantwort. Ebenso verursacht sie vermindert eine latente Infektion.

Eines der Gene, M 3, kodiert für ein "chemokine-binding protein". Dieses wird während der initialen lytischen, wie auch während der latenten Infektion transkribiert. Aufgrund der (erstaunlichen) molekularen Struktur (vgl. [Alexander et al., Cell 2002; 111: 343-56](#)) kann dieses Protein Chemokine aller vier Klassen (u.a. auch IL-8) binden. Dadurch verzögert das M 3-Genprodukt die Entzündungsreaktion in der Lunge durch eine Regulation der initialen Immunantwort, und ist beteiligt bei der Induktion der Latenz und der Reaktivierung, denn ohne das M 3-Genprodukt fällt die CD8-Zellzahl ab.

Mögliche Mechanismen zur Modulation der Interaktion mit Chemokin-Rezeptoren



*) CKR = Chemokin-Rezeptor

Neben dem Einfluss auf die Interferon-Signale nimmt das Virus Einfluss auf die Expression von MHC KI. I-Molekülen und die Komplementaktivierung (vgl. [Nash et al., Phil Trans R Soc B 2001; 356: 569-79](#)).

Biofilme und Transplantat-assoziierte chronische Infektionen

Biofilm Formation and Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa* (M 4)

E.P. Greenberg, University of Iowa, Iowa City

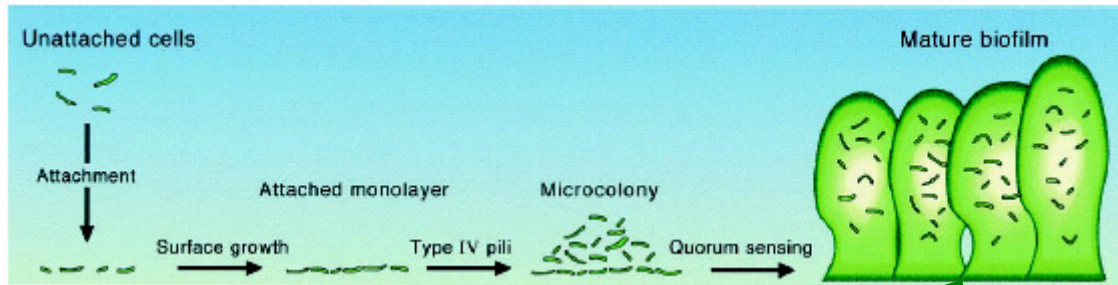
Quorum Sensing (QS): Zell-Zell Signalmechanismus zur Kontrolle spezifischer Gene, was eine Gruppenaktivität der beteiligten Mikroorganismen ermöglicht.

Erstmals wurde das QS-Phänomen bei *Vibrio fischeri* erkannt. Diese Bakterien enthalten eine Luziferase und beginnen zu leuchten, sobald die Bakterienkolonie eine bestimmte Schwellengröße erreicht hat. Es konnte gezeigt werden, dass ein Gleichgewicht besteht zwischen der intrazellulären Luziferase-Konzentration und dem Extrazellulärraum. Normalerweise diffundiert die Luziferase entlang des Konzentrationsgradienten nach aussen und damit geht dem Bakterium die "Leuchtkraft" verloren. Bei einer bestimmten Größe der Bakterienkolonie verändert sich der Konzentrationsgradient und die ganze Kolonie beginnt zu leuchten.

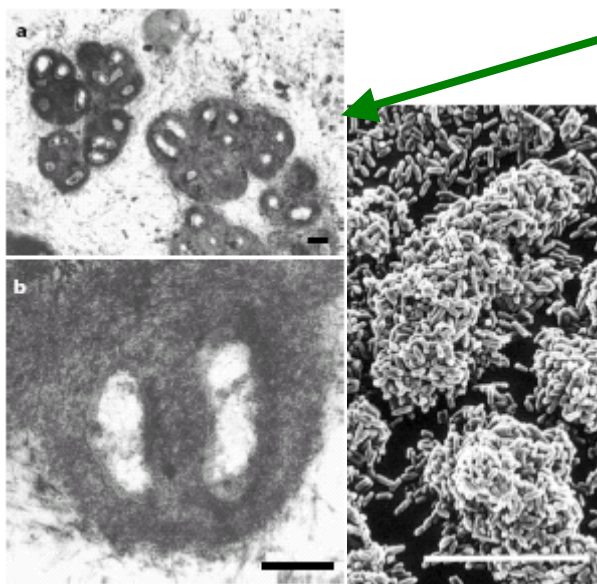
Systeme innerhalb von Bakterienkolonien, mit welchen diese untereinander kommunizieren, sind bei gram- und gram+ Bakterien bekannt. Ein Mechanismus bei gram- Bakterien beruht auf dem Acyl-Homoserin-System (Acylhomoserinlactone). Bei gram+ Bakterien ist der genaue Mechanismus noch nicht geklärt.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* spielt das QS-System (vgl. auch P 62) bei chronischen Infektionen eine entscheidende Rolle. QS aktiviert Virulenzgene und Gene, die zur Ausbildung eines Biofilms notwendig sind. Im Mausmodell zeigte sich, dass *P. aeruginosa*-Mutanten ohne die Signalgene (C4- und C12-HSL) nur 10% Kolonien bildete und die

Letalität dieser Mäuse vermindert war im Gegensatz zu >55% Kolonien bei Mäusen, welche mit dem wild type infiziert wurden. QS ist zwar bei der Biofilmformation beteiligt, reicht jedoch alleine nicht aus.



P. aeruginosa Biofilm Formation

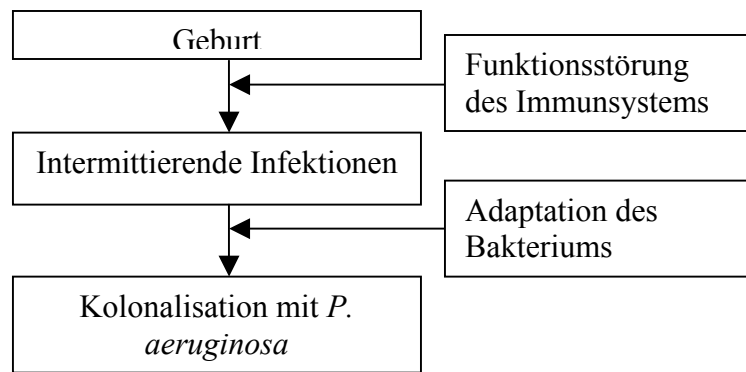


Elektronenmikroskopische Aufnahmen eines Biofilms: *P. aeruginosa* ist in Clustern organisiert, welche von einer Matrix umgeben sind (links, Skala: 1 µm, rechts 10 µm).

Quellen: [Parsek et al. PNAS 2000; 97: 8789-93](#). [Singh et al. Nature 2000; 407: 762-4](#).

Eine Vielzahl von Genen wird bei *P. aeruginosa* durch QS reguliert (vgl. [Whiteley et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 13904-9](#)). Die Gene werden durch die Anwesenheit von C4- oder C12-HSL exprimiert oder supprimiert. Wie viele der Signale vorhanden sind, hängt alleine von der Bakterienkoloniegröße ab, ihre Wirkung von der Rezeptorzahl. Durch die Produktion temporärer Signal- und Rezeptorgradienten kann *P. aeruginosa* in der Kolonie verschiedenste Genexpressionen kontrollieren.

Im Beispiel der zystischen Fibrose entsteht eine chronische Biofilm-Infektion mit *P. aeruginosa*. Dabei schliesst sich eine strukturierte Bakterienkolonie in einer selbst produzierten Matrix ein und entgeht so dem Immunsystem. Jedoch ist QS alleine nicht ausreichend für die Entstehung eines Biofilms. Bei CF ist dies ein multifaktorielles Geschehen:



Greenberg postulierte, dass die Oberfläche der Bronchialschleimhaut die Biofilmentstehung bei *P. aeruginosa* normalerweise verhindert. In Kultur konnte gezeigt werden, dass nach Beigabe von Lactoferrin kein Biofilm entstand. Lactoferrin ist ein Fe-Chelator, wodurch der Gehalt an freiem Eisen absinkt. Dadurch wird die Motilität von *P. aeruginosa* gefördert. So bleiben "Tochter"-Bakterien nach der Zellteilung nicht stationär und bilden eine Kolonie, sondern wandern ab. Ein bestehender Biofilm wurde aber nicht abgebaut (vgl. [Singh et al. Nature 2002; 417: 552-5](#)).

QS bietet allenfalls einen therapeutischen Ansatz bei CF-Patienten, wodurch die Bioformation verhindert werden könnte, der heute schon (teilweise) angewendet wird:

- *P. aeruginosa* ist weiterhin der Immunabwehr ausgesetzt,
- Es kommt zu einer geringeren Entzündungsreaktion,
- *P. aeruginosa* ist besser auf Antibiotika empfindlich; dies könnte durch den geringeren Selektionsdruck zu einer Verminderung der Resistenzentwicklung führen.

Auch bei anderen Infektionserkrankungen könnte eine Therapie, welche mit dem QS-System interferiert, einen Nutzen haben, indem das rasche Wachstum der Pathogene verhindert wird, sodass diese der spezifischen Immunantwort besser zugänglich werden.

In gram- Bakterien der Gattung *Ralstonia* u.a. wurden Enzyme nachgewiesen, welche den Lactonring aufbrechen können. Dies scheint unter Bakterien ein Mechanismus zu sein, unliebsame "Gäste" an der Niederlassung in der Nähe zu hindern (vgl. [Hentzer et al. Microbiology 2002; 148: 87-102](#)).

Jedoch kommunizieren Bakterien über verschiedene QS-Systeme, sodass ein Interventionsansatz an einem System alleine unmöglich erscheint.

Diagnostik Fremdkörper-assoziiertes Infektionen (M 5)

R. Patel, Mayo Clinic, Rochester, ging in ihrem folgenden Referat darauf ein, wie man Mikroorganismen aus Biofilmen am besten nachweisen kann. Biofilme kommen häufig vor (Zystische Fibrose, native Klappenendokarditis, chronische Otitis media, Peridontitis, chronische Prostatitis). Daneben können Biofilme aber auch an jeglichen künstlichen Implantaten vorkommen. Als Beispiel führte *Patel* Gelenksprotheseninfekte an. Gelenkentzündungen bei Kunstgelenken sind häufig auf Biofilmbildung zurückzuführen (vgl. [Tunney et al., J Bone Joint Surg 1998; 80: 568-72](#)). Bei Patienten mit einer "aseptischen" Prothesenlockerung konnte die Referentin in 72% mittels PCR (16s rRNA) und teilweise

ebenfalls kulturell Bakterien an der explantierten Prothese, welche ultrasonographisch "gereinigt" wurde, nachweisen. Dabei war die PCR-Methode sensitiver. Es zeigte sich auch, dass bei einer Protheseninfektion nicht zwangsläufig bei Prothesengelenksteile befallen sein müssen.

Diagnostik von Protheseninfektionen:

		Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Synovialflüssigkeit	Gram-Präparat	25	98
	Kultur	45-100	88-100
Histologie		18-100	90-98
Periprothetisches Gewebe	Gram-Präparat	12-23	98-100
	Kultur	65-94	97-100

Die Referentin stellte die Daten von 120 Patienten mit einer "aseptischen" Prothesenlockerung vor (vgl. auch [Tunney et al., J Clin Microbiol 1999; 37: 3281-90](#)).

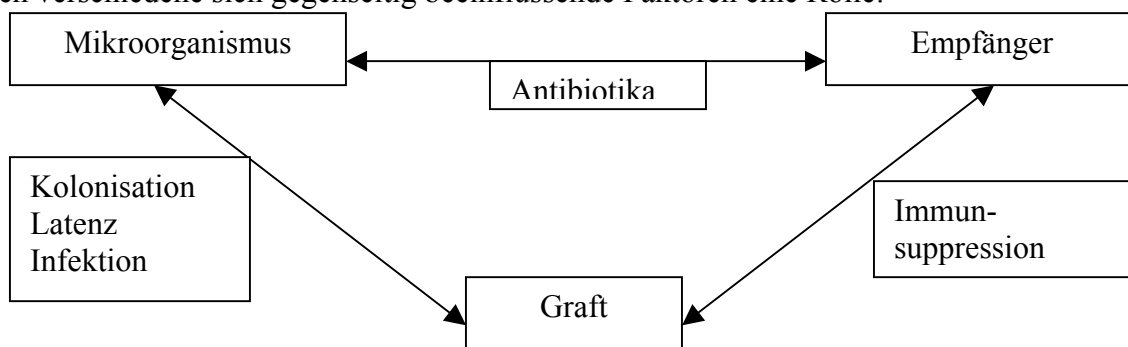
- 22% (26/120) waren Kultur-positiv (Ultraschallbehandlung der entfernten Prothese),
- In der Immunfluoreszenz (Ak gegen *P. acnes* und *staph. spp.*) waren 73% positiv (71/113),
- Mittels "broad spectrum" PCR waren 72% (85/118).

Es liegt der Schluss nahe, dass es sich bei "aseptischen" Prothesenlockerungen meist um eine latente chronische Infektion handelt.

Virologie

Virale Infektionen nach Transplantationen

H. Hirsch, Basel (vgl. P 155), gab in seinem hervorragenden und fesselnden Referat einen Überblick über die Infektionen, welche nach einer Transplantation auftreten können. Dabei spielen verschiedene sich gegenseitig beeinflussende Faktoren eine Rolle:



J. Seebach, Zürich, gab in seinem Referat einen Überblick über Xenotransplantationen. Xenotransplantate haben einige Vorteile: sie sind immer vorhanden, können elektiv transplantiert werden, es werden keine humanen Pathogene übertragen, und die Effekte des Hirntodes beim Spender können vermieden werden. Infektionen können jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, da ein Screening nie vollständig sein kann und der Empfänger anschliessend immunsupprimiert werden muss, im Falle der Xenotransplantation noch stärker als bei allogenen Transplantationen. Infektionen bleiben somit DAS (noch) nicht gelöste Problem bei Xenotransplantationen. Normalerweise habe Infektionserreger eine klare Wirtsspezifität. Bei Xenotransplantationen ist zu befürchten, dass sich der Erreger an den neuen Wirt (Transplantatempfänger) adaptieren und es so zu neuen, noch unbekanntem Infektionserkrankungen kommen könnte. Das Xenotransplantat stellt ein "trojanisches Pferd" dar.

Um das Risiko einer hyperakuten und akuten Transplantatabstossungsreaktion, welche im Falle einer Xenotransplantation gegen die tierischen Blutgruppenantigene gerichtet ist, zu minimieren, müssen transgene Tiere verwendet werden, welche die menschlichen Blutgruppenantigene aufweisen. Dies birgt aber Gefahren, da dadurch im Spendertier dadurch das Immunsystem geschwächt wird und dieses für Infektionen anfälliger wird, indem die natürlich vorkommenden Antikörper reduziert sind und die Funktion des intrinsischen Systems ist vermindert.

Das Auftreten von Infektionen beim menschlichen Empfänger hängt von verschiedenen zusätzlichen Faktoren ab. Durch die notwendige starke Immunsuppression wird die z.B. Onkogenität latenter Virusinfektionen verstärkt. Dabei müssen auch bekannte und unbekanntem tierische Infektionen in Betracht gezogen werden. Das Transplantat ist in diesem Falle ein eigentliches "trojanisches Pferd".

Am Beispiel von porcine endogenous viruses (PERV's) veranschaulichte der Referent seine Ausführungen. Inzwischen sind mind. drei PERV's bekannt, welche integraler Bestandteil der Schweine-DNA in der Keimbahn sein können.

Chain of events required for PERVs to pose public-health threat

- Infectious, human tropic endogenous retroviruses must exist
- Such viruses must be present in the germline of pig breeds that will be used for xenotransplantation
- They must be expressed in xenotransplanted cells, tissues, or organs
- They must infect the transplant recipient
- Virus replication and spread through the recipient must take place
- Virus replication must result in disease
- Transmission to others must occur

Stoye J., [Lancet 1998; 352: 666.](#)

N. Müller, Charlestown, ging auf die Reaktivierung von Herpesviren nach erfolgter Xenotransplantation (Thymis + Nieren) in einem "Pig-Baboon"-Modell ein (vgl. [Mueller et al., J Virol 2002;76: 4734-40](#)). Einerseits können latente Infektionen des Empfängers reaktiviert werden (Zunahme der nachweisbaren baboon-CMV-DNA in 75% der Fälle), andererseits kann der Spender zu einer Infektion führen (pig-CMV-DNA in 83% nachweisbar). Die DNA wurde jeweils in dem Gewebe des entsprechenden Trägers nachgewiesen. Ausserhalb dieser Gewebe führte das Virus zu keiner klinischen Erkrankung. Es scheint eine Kreuzreaktivierung möglich zu sein.

PHLV 1 ist ein weiteres Virus, dessen Genom im Spender vorhanden war, welches aber nach

der Xenotransplantation nicht aktiviert wurde. Es scheint, dass die Replikation vom Empfänger nicht unterstützt wurde.

Noch bleiben viele Fragen betreffend der Xenotransplantationen ungeklärt, doch der Referent war der Ansicht, dass die Xenotransplantation in Zukunft in ganz speziellen Indikationen Eingang in die Therapie finden wird.

Latente CMV-Infektion und das immunologische Gedächtnis

U. Karrer, Zürich, stellte seine Studien zur Zunahme der virus-spezifischen CD8+ Zellen nach einer CMV-Infektion vor (vgl. P 139). Dabei ging er vom jetzigen Konzept des Immungedächtnisses aus, welches u.a. postuliert, dass dessen Aufrechterhaltung abhängig von der Persistenz des Antigens und der CD4+ Zellen abhängt und in einer Homöostase ist. Die CD8-T-Zell-Antwort ist notwendig für die akute Infektabwehr und das Aufrechterhalten der latenten Infektion. Im Mausmodell wurde initial nach der Infektion eine klonale Zunahme der CD8+ Zellen (gemessen wurde die spezifische INF γ -Produktion) beobachtet. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Anhäufung der CMV-spezifischen Zellen unabhängig von der initialen Dosis des Pathogens. Diese Zunahme über die Zeit korreliert mit der Persistenz des Virus. Dies kann auch bei Menschen beobachtet werden, bei denen mit zunehmendem Alter die CMV-spezifischen CD8+ Zellen zunehmen ($p=0,0014$). Diese ständige Aktivierung führt zu einer Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion und einer Dysbalance zwischen CD4- und CD8-Zellen. Dies könnte im Alter ein Nachteil sein, da dann viele CD8-Zellen von CMV "beschäftigt" werden. Im Alter >85 Jahren wurde tatsächlich eine vermindertes 2-Jahres-Überleben in CMV-positiven Patienten beobachtet.

HIV meets RNA Interference

J. Ji, Basel (P 141), zeigte in seiner Arbeit, welche auch schon am [CROI 2003](#) präsentiert worden war, dass durch RNA-Interferenz die Expression des Korezeptors der HIV-Infektion CXCR4 vermindern kann. Dabei wirken mehrere gegen dieselbe mRNA gerichtete siRNA's verstärkend.

HIV-Übertragung

S. Yerly et al. von der SHCS gingen der Frage nach, ob die HIV-Übertragung durch die Mutationen, welche bei Resistenzen auftreten, beeinflusst wird (P 140). Sequenziert wurde das pol-Gen. Bei Personen mit einer kürzlichen HIV-Primoinfektion fanden die Untersucher in 10,5% Resistenzen, bei Patienten mit einer chronischen Infektion unter Therapie, welche aufgrund ihrer hohen Virämie ($> 1000\text{cp/ml}$) potentiell ansteckend waren, fanden sich in 72,4% Resistenzen. Wurden diese Befunde in Relation zu den Anzahl HIV-positiven Personen in der Schweiz und der Personen unter Therapie gesetzt, ergaben sich bei potentiellen HIV-Überträgern in 29-35% Resistenzen. Eine phylogenetische Analyse der kürzlich übertragenen Stämme ergab ein signifikantes Clustering in 30% der Fälle. Es wurde ein abnehmendes Übertragungsrisiko für resistente Viren gefunden. Mit der Zunahme der Resistenzen nahm die Übertragungswahrscheinlichkeit ab. Wurden Patienten mit einer isolierten 184 V/I-Mutation in der statistischen Analyse ausgeschlossen, ergab sich jedoch keine signifikante relative Übertragungsrisikoverminderung im Vergleich zum wild type. Die Verminderung der Übertragungswahrscheinlichkeit konnte nicht mit dem Sexualverhalten oder der Virämie erklärt werden, woraus die Autoren schlossen, dass es wahrscheinlich sein dürfte, dass multiresistente HI-Viren weniger effizient übertragen werden.

Dass es Ausnahmen gibt zeigte jedoch P 147, in dem die Übertragung eines multiresistenten HI-Virus in einem Fall beschrieben wurde.

HIV und Therapieunterbrüche

M. Fischer et al., Zürich/Genf (P 142), untersuchten die Zeitspanne bis zum Auftreten von HIV-RNA im Serum nach strukturierten Therapieunterbrüchen (SIT). Vor Therapiestopp musste die HIV-RNA jeweils <50 cp/ml sein, und es wurden 5 Zyklen bei 14 Pat. untersucht. Dabei zeigte sich, dass nach 8 Tagen Therapiestopp bei 11 Pat. in 56,9% der getesteten Seren die HIV-RNA >59 cp/ml war ($p<0,0001$), nach 14 Tagen bei 12 Pat. in 81,5% ($p<0,0001$). Daraus schlossen die Untersucher, dass innerhalb einer Woche nach SIT ein signifikanter viral-load Anstieg resultieren kann, und dass daher bei einer langfristigen SIT-Strategie mit dem Auftreten von Resistenzen gerechnet werden muss.

Derselbe Autor ging in P 151 der Frage nach, welche Marker mit einer andauernden HIV-Replikation in Zellen des Immunsystems unter HAART assoziiert sind. Dabei wurden gespleisste extrazelluläre HIV-RNAs (nef, tat, ref) bei PBMC's untersucht. Nach einem therapieunterbruch zeigte sich, dass der Anstieg der HIV-RNA nicht durch die Neuinfektion weiterer Zellen bedingt ist, sondern dass die Expression von nef in latent infizierten Zellen mit der Höhe des viral rebounds nach SIT assoziiert ist und damit ein Prediktor für die Höhe der HIV-Replikation zu sein scheint. Die Expression von tat/ref ist assoziiert mit dem Anstieg der Plasma-HIV-RNA und tritt in nef-exprimierenden Zellen nach SIT auf. Die Expression steigt nach 14 Tagen SIT signifikant an.

C. Fagard et al. (P 153) untersuchte 15 Patienten unter 12 Wochen SIT, denen granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) verabreicht wurde und verglich sie mit einer 18 Pat. umfassenden Kontrollgruppe. In der GM-CSF-Gruppe war der viral rebound signifikant tiefer ($p<0,04$) und die CD4-Zellzahl viel nicht signifikant ab (von Woche 0 zu Woche 4). Nebenwirkungen wurden in 82% der GM-CSF behandelten Patienten dokumentiert, davon 24% brachen das Studientherapieregimen vorzeitig ab.

Benefits aufeinanderfolgender unterschiedlicher HAART-Regimen

In P 154 wurde retrospektiv gezeigt, dass Veränderungen des Therapieregimens in Patienten mit gut supprimierter Viruslast unter HAART keinen negativen Effekt auf die Dauer des virologischen und immunologischen Ansprechens auf HAART hat. Entscheidend für den dauernden Therapieerfolg ist das Ansprechen auf das erste angewendete HAART-Regimen. Dieses scheint besser toleriert zu werden bei einer höheren CD4-Zellzahl und tiefer Virämie zu Beginn der ersten HAART-Therapie. In den HAART-Regimen nahmen die PI's als Therapiekomponente mit zunehmenden HAART-Wechseln ab.

Hyperlactatämie

In P 145 wurde das Auftreten einer Hyperlactatämie nach HAART-Therapiebeginn untersucht. Die Wahrscheinlichkeit, eine Hyperlactatämie zu entwickeln, war nach 1 Jahr HAART 24%, nach 2 Jahren HAART 39%. In 69% der Patienten, welche nachverfolgt werden konnten (25% der in die Studie eingeschlossenen Pat.) normalisierte sich der Lactat-Spiegel wieder. Ein nicht-signifikanter Trend zeigte für dDI, d4T und PI's, sowie CD4 <200 und erhöhte Leberparameter eine mögliche Assoziation mit einer Hyperlactatämie. Eine Lactazidose wurde in der Studienpopulation ($n=247$) nicht dokumentiert.

Bakteriologie

Überlebensstrategien von *Mycobacterium tuberculosis*

Die Autoren des P 37 konnten zeigen, dass bei einem DNA-Schaden in *M. tuberculosis* Gene, welche das Überleben verbessern, neben dem bekannten RecA-induzierten Weg auch via eines noch unbekannt Promotors aktiviert werden können. RecA ist verantwortlich für genetische Rearrangements durch welche u.a. Gene aktiviert werden können. Eine Mutante von *M. bovis* ohne RecA zeigte eine erhöhte genetische Stabilität und könnte daher gegenüber dem herkömmlichen Impfstamm, der genetische Instabilitäten aufweist, Vorteile aufweisen, zumal Reparaturmechanismen nicht alleinig von RecA abhängig zu sein scheinen (P 44). In P 36 wurde zudem gezeigt, dass die Zytotoxizität durch oxidativen Stress, dem *M. tuberculosis* ausgesetzt ist, eingeschränkt ist: eine Mutante, der die Gene der DNA-Reparaturmechanismen nach Alkylierung fehlten, zeigte in vitro eine stark erhöhte Suszeptibilität gegenüber oxidativem Stress, in vivo (Mausmodell) jedoch keine signifikanten Unterschiede zum wild type.

Die Autoren des P 43 zeigten, dass OmpATb, ein Porin, massgeblich am Überleben des *M. tuberculosis* in einer Umgebung mit tiefem pH beteiligt ist. Es könnte somit eine Rolle bei Fähigkeit von *M. tuberculosis* spielen, die Immunabwehr zu umgehen.

Sepsis

In Publikationen der letzten Jahre wurde das Zytokin migration inhibitory factors (MIF) als Förderer des Entzündungsprozesses in Sepsis durch Up-Regulation des toll like receptor (TLR) 4 beschrieben. *T. Calandra et al., CHUV* (P 50), wiesen in ex vivo Vollblutstimulationen mit *S. pneumoniae* und bei Pat. mit gram+ Sepsis MIF-Produktion nach. Im Mausmodell mit *S. pneumoniae*-Sepsis zeigte eine Therapie mit anti-MIF-Ak eine Reduktion der Bakterienzahl, der TNF- α und IL-6 Spiegel im Blut, BAL und Lungengewebe, sowie eine geringere Mortalität ($p=0.03$). Die Autoren schliessen daraus, dass MIF eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer gram+ (wie auch gram-) Sepsis spielt und anti-MIF Therapien von therapeutischem Nutzen sein könnten. Der Funktion des TLR 4 in gram-Sepsis ging die Arbeit von *T. Roger, CHUV* (P 65), nach. Eine Verminderung der TLR 4-Expression auf Makrophagen hat einen Einfluss auf die Immunantwort gegenüber Endotoxinen und kann somit eine gram- Sepsis begünstigen. Die therapeutische Anwendung von löslichem TLR 4 zur Bindung und Inaktivierung von Endotoxinen ist in Entwicklung (P 66). In vitro vermochte mTLR4:Fc (Maus-TLR4 gebunden an menschliche IgG1 Fc-Domäne) Endotoxin zu binden und die Endotoxin vermittelte Zellaktivierung verhindern. Im Mausmodell funktionierte dieser Therapieansatz jedoch noch nicht. Die Autoren gehen davon aus, dass mTLR4:Fc in vivo zu instabil ist und zu rasch abgebaut wird.

In P 96 präsentierten *C. Kaech* und *W. Zimmerli, Liestal*, die Resultate einer retrospektiven Studie, welche der Frage nach dem Einfluss eines Diabetes mellitus auf den Verlauf einer sepsis nachging. 179 Patienten mit einer dokumentierten Bakteriämie wurden eingeschlossen. Bei Diabetikern hatten 2/3 der Pat. ein HbA1c $>7\%$. Dabei zeigte sich, dass Diabetes ein Risikofaktor für Bakteriämien war (21 vs. 8%, $p<0,0001$) und in diesen Patienten die Ursache häufig unbekannt war (24 vs. 6%, $p=0,002$). Verursacher der Bakteriämien ohne erkennbaren Fokus bei DM waren in 50% *S. aureus* und in 33% *K. pneumoniae*. *S. aureus* war auch der häufigste nachgewiesene Erreger bei Diabetikern im Vergleich zu *E. coli* bei Nicht-Diabetikern. Hinsichtlich der septischen Komplikationen und der Mortalität waren in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die Autoren schliessen daraus, dass

DM keine Risikofaktor für einen fatalen Sepsisverlauf darstellt, jedoch für Bakteriämien prädisponiert.

G.R. Bernard und die PROWESS-study-group präsentierten Daten der Phase III-Studie von aktiviertem Protein C (P 131), welche teils schon im NEJM publiziert worden waren ([Bernard et al., N Engl J Med 2001; 344: 699-709](#)). Aktiviertes Protein C wurde 48 Std. nach Diagnose der Sepsis über 96 Std. verabreicht. Die Therapie mit aktiviertem Protein C mit seinen antithrombotischen, antiinflammatorischen und profibrinolytischen Eigenschaften reduzierte die Gesamtmortalität signifikant ($p=0,0054$, relative risk reduction 19,5%, Beobachtungsintervall 28 Tage). Als relevante nebenwirkung der Therapie wurde ein erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben ($p=0,06$). Es scheint, dass Patienten mit einem GIT- oder UGT-Fokus der Sepsis am heterogensten auf die Therapie ansprachen.

Neue alte Bakterien als Krankheiterreger: *Rickettsia helvetica*, *Laribacter hongkongensis*, *S. aureus* bei IVDU's

R. Weber et al., Zürich/Marseille (P 91), untersuchten die Frage, ob und wie viele Infektionen nach einem Zeckenstich durch das 1993 neu beschriebene Bakterium *Rickettsia helvetica* in der Nord-Ost-Schweiz verursacht sind. Ak gegen *R. helvetica* wurden mittels eines direkten Immunfluoreszenz-Assays nachgewiesen und die Titer bzw. Serokonversionen dokumentiert. Eingeschlossen wurden in die Studie 75 Patienten mit Fieber 7-21 Tage nach einem Zeckenstich. In einem Patienten wurde eine bestätigte akute *R. helvetica*-Infektion gefunden, wahrscheinliche Infektionen in zwei und mögliche Infektionen in sechs Patienten. Weitere nachgewiesene Infektionen waren: Lyme-Borreliose (24%), tick-bone Enzephalitis (11%), Babesiose in einem Patienten aus den USA u.a. Alle Patienten präsentierten sich mit einer grippalen Symptomatik. Bei einem Pat. mit positivem *R. helvetica*-Ak-Titer war ein Erythema migrans, bei zwei weiteren eine Enzephalitis vorhanden. Diese Daten lassen auf ein (seltenes) Vorkommen von *R. helvetica*-Infektionen in der Nordostschweiz schliessen. Unklar bleibt, inwieweit Koinfektionen auftreten. Zudem wird eine Rolle von *R. helvetica* in der Pathogenese der Sarkoidose diskutiert ([Nilsson et al., JID 2002; 185: 1128-38](#)).

P. Kuhnert et al., Bern/Hong Kong (P 94), stellten *Laribacter hongkongensis* als mögliches humanpathogenes gram- Bakterium bei Patienten mit Diarrhoe vor. Die Gruppe hatte das Bakterium bei 6 Patienten ohne andere Ursachen einer Diarrhoe nachweisen können.

Das *S. aureus*-Trägertum ist ein wichtiger Risikofaktor insbesondere bei intravenös applizierenden Drogenabhängigen für eine *S. aureus* Infektion ([Bassetti et al., CID 2002; 34: 711-13](#)). Derselbe Autor untersuchte die Trägerrate in einem Heroinabgabe- und einem Methadonprojekt (P 95). Neben den gängigen Abstrichorten wurden auch die Injektionswunden abgestrichen. Bei Patienten des Methadonprojektes fand sich eine signifikant höhere Trägerrate als bei Patienten des i/v-Heroinabgabeprojektes ($p=0,009$). In einem Methadonprojekt integriert zu sein war der einzige Risikofaktor. MRSA wurden in den Basler Projekten keine nachgewiesen.

"FUNGINOS" und Neutropenie

Eine invasive Candidiasis, insbesondere eine hepato-splenale Candidiasis, ist ein wichtiger Grund für die Morbidität und Mortalität immunkomprimierter Patienten. Die Diagnose basiert auf klinischen und radiologischen Zeichen, welche erst spät auftreten. Eine frühe Diagnose könnte die adäquate Therapie ev. Frühzeitig und kosteneffizient ermöglichen (vgl.

auch P 248). Die Autoren von P 184 evaluierten die klinische Anwendbarkeit zweier neuer ELISA-Tests, welche Mannan (Mn), eine Candida-Zellwand-Antigen, und anti-Mn-Antikörper im Serum detektieren. 26 von total 53 febrilen neutropenischen Patienten hatten gemäss der gängigen Definition eine invasive Candidiasis. 88% waren Mn und/oder anti-Mn positiv. In 12 Patienten mit einer sicheren invasiven Candidiasis betrug die Sensitivität der kombinierten serologischen Tests 91%, die Spezifität 77%. Falsch positive Resultate resultierten in 5 Patienten mit einem schweren oralen Candidabefall. Durchschnittlich war die Serologie 18 Tage vor den ersten radiologischen Zeichen positiv.

K. Mühlemann et al, Bern (P 178), untersuchten retrospektiv die Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose in neutropenischen Patienten. Eine sichere Aspergillose (n=11) wurde bei positiven Kulturen und /oder Histologie in Blut oder BAL/Lungenbiopsie angenommen. Eine wahrscheinliche Aspergillose (n=11) wurde bei einem passenden CT-Befund, eine mögliche (n=36) bei klinischen Zeichen, welche nicht auf eine antibiotische oder Amphotericin B-Therapie ansprachen, vermutet. 82% der sicheren und 76% der vermuteten Fälle traten während des ersten Chemotherapiezyklus auf. Betroffen waren v.a. Patienten mit einer Leukämie. Die Länge der bestehenden Neutropenie war ebenfalls mit dem Auftreten der invasiven Aspergillose assoziiert.

Reisemedizin

In P 232 stellten *V. d'Acromont et al.* eine Internetseite vor, die dem in der Praxis tätigen Arzt bei der Betreuung von Patienten mit Reiserückkehrfieber mit evidence-based Guidelines zu Diagnose/Differentialdiagnose/Diagnostik und Therapie helfen soll. Die Angaben basieren auf einem systematischen Review der Literatur. Eine internationale Studie wurde gestartet, um die neue Web-Site im praktischen Alltag zu testen. Interessierte Ärzte sind eingeladen, an dieser Studie teilzunehmen: <http://www.fevertravel.ch/>.

"Und zum Schluss noch dies..."

Marilley et al, Liebefeld (P 26), zeigten die Unterschiede in der Produktion verschiedener volatiler Geruchssubstanzen in fakultativ heterofermentierenden Lactobazillen in schweizer Käsen auf. Die Fähigkeit zur Produktion von verschiedenen Mengen an Methylketonen, Aldehyden und Alkoholen war Stamm-spezifisch.

Volatile Komponente	Geruchsbeschreibung	Vorkommen Käse (Auswahl)
Diacetyl	Butter, "käsig", Karamel	Camembert, Cheddar, Emmentaler
Acetoin	Butter, Sauermilch	Cheddar
3-Methylbutanal	Malzig, "Kräuter", süsslich, fruchtig Apfel	Gruyère, Emmentaler, Camembert, Gorgonzola, Cheddar
3-Methylbutanol	Whisky, malzig, alkoholisch	Mozzarella, Gorgonzola, Cheddar
2-Pentanon	Fruchtig, süsslich, Orangenschale	Cheddar, Parmesan
2-Heptanon	Fruchtig, "spritzig", fettig, "Kräuter"	Gorgonzola, Emmentaler, Parmesan, Gruyère, Mozzarella

Bald könnten spezifische Stämme als non-starter bacteria während dem Reifungsprozess dem Käse einen klar definierten Duft verleihen.