

# 15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

17. - 20. Juni 2020, Rosengarten Mannheim

mit

28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft  
für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

19. - 20. Juni 2020, Rosengarten Mannheim



## ABSTRACTS



In Zusammenarbeit mit:





## 15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

17. - 20. Juni 2020, Rosengarten Mannheim

mit 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft  
für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)



DGPI

[www.kit2020.de](http://www.kit2020.de)

### Wissenschaftliche Leitung KIT 2020

Prof. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild, Frankfurt a.M./Köln  
Prof. Dr. med. Oliver Witzke, Essen

### Kongress-Sekretäre

Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Dolff, Essen  
Dr. med. Philipp Köhler, Köln

### Programmkommission KIT 2020

Prof. Dr. med. Sandra Ciesek, MHBA, Frankfurt a.M.  
Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Carsten Köhler, Tübingen (DTG)  
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Adalbert Krawczyk, Essen  
Prof. Dr. Jan Rupp, Lübeck (DGI)  
Prof. Dr. Bernd Salzberger, Regensburg (DGI)  
Prof. Dr. med. Hortense Slevogt, Jena  
Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover (PEG)  
Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Wyen, Köln (DAIG)

### Wissenschaftliche Leitung DGPI

Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum, Mannheim

### Kongress-Sekretär

Prof. Dr. med. Markus Knuf, Wiesbaden

### Programmkommission DGPI

Prof. Dr. med. Johannes Hübner, München  
Prof. Dr. med. Johannes Liese, Würzburg  
Priv.-Doz. Dr. med. Henriette Rudolph, Mannheim  
Prof. Dr. med. Horst Schroten, Mannheim  
Dr. med. Stefan Weichert, Mannheim

### Ausrichtende Fachgesellschaften



Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)  
[www.dgi-net.de](http://www.dgi-net.de)



Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische  
Infektiologie e.V. (DGPI)  
[www.dgpi.de](http://www.dgpi.de)

#### in Zusammenarbeit mit:



Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)  
[www.daignet.de](http://www.daignet.de)



Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und  
Internationale Gesundheit e.V. (DTG)  
[www.dtg.org](http://www.dtg.org)



Paul Ehrlich Gesellschaft e.V. (PEG)  
[www.p-e-g.de](http://www.p-e-g.de)

## Book of Abstracts zum KIT 2020\*

15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

17. – 20. Juni 2020

### Inhaltsverzeichnis

Atemwegsinfektionen / Tuberkulose.....	3
Case Reports.....	4
Digitalisierung in der Infektionsforschung.....	25
HIV / AIDS.....	29
Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS) / Sepsis.....	78
Infektionsbiologie / Infektionsimmunologie / Infektionsdiagnostik.....	84
Infektionsepidemiologie / Multiresistente Erreger / Öffentliches Gesundheitswesen.....	93
Infektionsprävention / Impfung / Hygiene.....	102
Klinische Infektiologie / Harnwegsinfektionen.....	107
Klinische Mikrobiologie / Mykologie / Klinische Virologie.....	109
Neue antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie/ Antimicrobial Stewardship.....	118
Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie.....	132
Virushepatitis / Gastrointestinale Infektion.....	147
<b>Autorenverzeichnis.....</b>	<b>152</b>

\* Die veröffentlichten Abstracts entsprechen nicht den insgesamt eingereichten Beiträgen.  
In diesem Book of Abstracts sind nur freigegebene Beiträge enthalten.

## Atemwegsinfektionen / Tuberkulose

Atemwegsinfektionen / Tuberkulose

A-306

### ***Effect of antiviral therapy on the outcome of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus type 1 in bronchoalveolar lavage fluid: a retrospective cohort study***

S. Hagel<sup>1</sup>, E. Heimes<sup>2</sup>, M. Baier<sup>3</sup>, C. Forstner<sup>2</sup>, S. Weis<sup>2</sup>, A. Scherag<sup>2</sup>, M. Pletz<sup>2</sup>, M. Kesselmeier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, <sup>2</sup>Uniklinikum Jena, Jena, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Jena, Institute of Medical Microbiology, Jena, Deutschland

#### Inhalt

**Background:** Herpes simplex virus type-1 (HSV-1) is frequently detected in the bronchoalveolar lavage fluid (BAL) of mechanically ventilated patients. Whether its detection represents a harmless reactivation reflecting severity of the underlying disease or whether it is a true clinical infection requiring antiviral therapy remains unclear. The aim of the study was to investigate whether an antiviral therapy is associated with a better outcome.

**Methods:** We performed a retrospective cohort study in 4 intensive care units (ICUs) between 01/2011 and 12/2017. All adult mechanically ventilated patients with a respiratory tract infection in whom polymerase chain reaction testing for HSV-1 in BAL was positive were included. Patients already receiving antiviral agents on the day the BAL was performed were excluded. The primary outcome was overall survival within 30 days after positive HSV-1 testing. We performed uni- and multivariable Cox and logistic regression modelling.

**Results:** Overall, 306 patients were included in the analysis. Among them, 177 patients (57.8%) received antiviral therapy (90.9% acyclovir, 6.2% ganciclovir, 2.9% both). The overall 30-day mortality rate in antiviral treatment group was 42.4% (n=75) and in the control group 50.4% (n=65). The adjusted hazard ratio (HR) for the primary outcome was 0.62 (95% confidence interval (CI) 0.44-0.87, p=0.005) indicating a better overall survival within 30 days for the antiviral treated than for the untreated group. This benefit was also present in the subgroup of patients without immunosuppression (n=246; adjusted HR 0.53, 95% CI 0.36-0.78, p=0.001). Overall, median length of hospital stay (31 vs. 24 days, p=0.002) and ICU stay (24 vs. 17 days, p<0.001), as well as duration of mechanical ventilation (18 vs. 11 days, p<0.001) was longer in patients with therapy. No evidence for treatment-related deterioration of renal function was observed.

**Conclusions:** These data suggest that detection of HSV-1 in the BAL of mechanically ventilated patients may be of clinical significance and that specific antiviral treatment may improve clinical outcome, particularly in the non-immunocompromised host. However, this needs to be proven in multicenter randomized controlled trials before implementation into clinical routine.

## Case Reports

### Case Reports

A-262

### ***Dalbavancin in der palliativen Suppressionstherapie bei Patienten mit Bakteriämie aufgrund eines intravaskulären Fokus - eine Fallserie***

F. Hitzenbichler<sup>1</sup>, A. Mohr<sup>1</sup>, D. Camboni<sup>2</sup>, B. Salzberger<sup>1</sup>, F. Hanses<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Herz-Thoraxchirurgie, Regensburg, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Interdisziplinäre Notaufnahme, Regensburg, Deutschland

#### Inhalt

##### *Einführung*

Die dauerhafte, suppressive Antibiotikatherapie wird im Einzelfall bei Patienten mit chronischen bakteriellen Infektionen eingesetzt. Meist wird eine orale suppressive Therapie verwendet, dies ist jedoch aufgrund von Allergien oder Resistenzen nicht immer möglich. Alternativ kann mit Dalbavancin eine Lipoglykopeptid-Antibiotikum mit langer Halbwertszeit und breiter Wirksamkeit im Gram-positiven Bereich verwendet werden.

##### *Methoden*

Wir berichten über vier Patienten, die eine dauerhafte, suppressive Therapie mit Dalbavancin erhielten. Bei allen Patienten lag eine Bakteriämie ausgehend von einem intravasalen Fremdkörper vor, die initial mit einem anderen Antibiotikum behandelt wurde. Die Suppressionstherapie mit Dalbavancin erfolgte nach Clearance der Bakteriämie. Nach Prüfung von Erreger, Resistenzmustern und Unverträglichkeiten bestand bei allen Patienten keine orale Option (neben Linezolid) zur suppressiven Therapie. Die Patienten wurden über den *off label* Einsatz aufgeklärt, bei den jeweiligen Krankenkassen wurde eine Kostenübernahmeerklärung eingeholt.

##### *Ergebnisse:*

**Patient 1:** 81j. Patient mit MRSA Kunstklappen-Endokarditis, nach initialem konservativem Therapieversuch Rezidiv mit fehlender Option der operativen Sanierung, suppressive Therapie mit Dalbavancin, nach zwei Gaben erneute Verschlechterung, Tod durch schwere Herzinsuffizienz.

**Patient 2:** 59j. Patient mit Left Ventricular Assist Device (LVAD) bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM), maligne Grunderkrankung (Neuroendokriner Tumor), LVAD Infektion mit *E. faecium*, Suppressionstherapie mit Dalbavancin (1000mg an d1, gefolgt von 500mg alle 7d) seit über einem Jahr, aktuell noch fortlaufend.

**Patient 3:** 67j. Patient mit LVAD bei DCM, maligne Grunderkrankung (Haarzelleukämie), LVAD Infektion mit *E. faecalis*,  $\beta$ -Laktam-Allergie, Suppression mit Dalbavancin (1000mg an d1, gefolgt von 500mg alle 7d) über 5 Monate, dann Rezidiv der Bakteriämie. Erneute Suppression mit Dalbavancin, nach einem Monat erneute Aufnahme mit Schlaganfall und Tod, BK jedoch negativ.

**Patient 4:** 80j. Patient mit TAVI Endokarditis durch *E. faecalis*. Aufgrund von Unverträglichkeiten limitierte Optionen der oralen Therapie, unter oraler Therapie erneute Bakteriämie, deshalb dauerhafte suppressive Therapie mit Dalbavancin (1500mg an Tag 1, gefolgt von 1000mg alle 14d), aktuell noch bestehend (2 Monate seit Beginn).

##### *Diskussion:*

Die dauerhafte, suppressive Therapie mit Dalbavancin ist eine wirksame und gut verträgliche „salvage“- Option.

## Autoimmune liver disease following acute hepatitis A infection

H. Yeend-Curd-Trimble<sup>1</sup>, K. Kelly<sup>1</sup>, I. Ghosh<sup>1</sup>, D. Macdonald<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNWL NHS FT, UCLH - MORTIMER MARKET CENTRE, GUM/HIV/Hepatitis, LONDON, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>Royal Free Hospital NHS FT, Hepatology, London, Vereinigtes Königreich

Inhalt

### Background

Autoimmune hepatitis (AIH) is an uncommon cause of persistent liver inflammation caused by the interaction of both genetic and environmental influences. HAV can be an external trigger for the initiation of AIH or may induce inflammation with autoimmune features that are not persistent or do not fulfil the classical diagnostic criteria of AIH.[2]

### Case presentation

A 38-year-old man who has sex with men (MSM), presented to his general practitioner (GP) was subsequently diagnosed with acute hepatitis A. Identified risk factors for hepatitis A infection included MSM; At this stage, there was no travel history of note. His alanine transaminase (ALT) peaked around 2500 IU/L, his liver profile was monitored weekly until normalised. Two months later, our patient presented with dyspepsia, diarrhoea and upper abdominal pain of 2 weeks' duration. He had recently been prescribed omeprazole by his GP, but had stopped due to the onset of nausea and vomiting. No further sexual risk only a travel history revealed a journey to Southern France, where he potentially had ingested raw shellfish and meat 2 weeks prior to onset of these symptoms. He appeared clinically well.

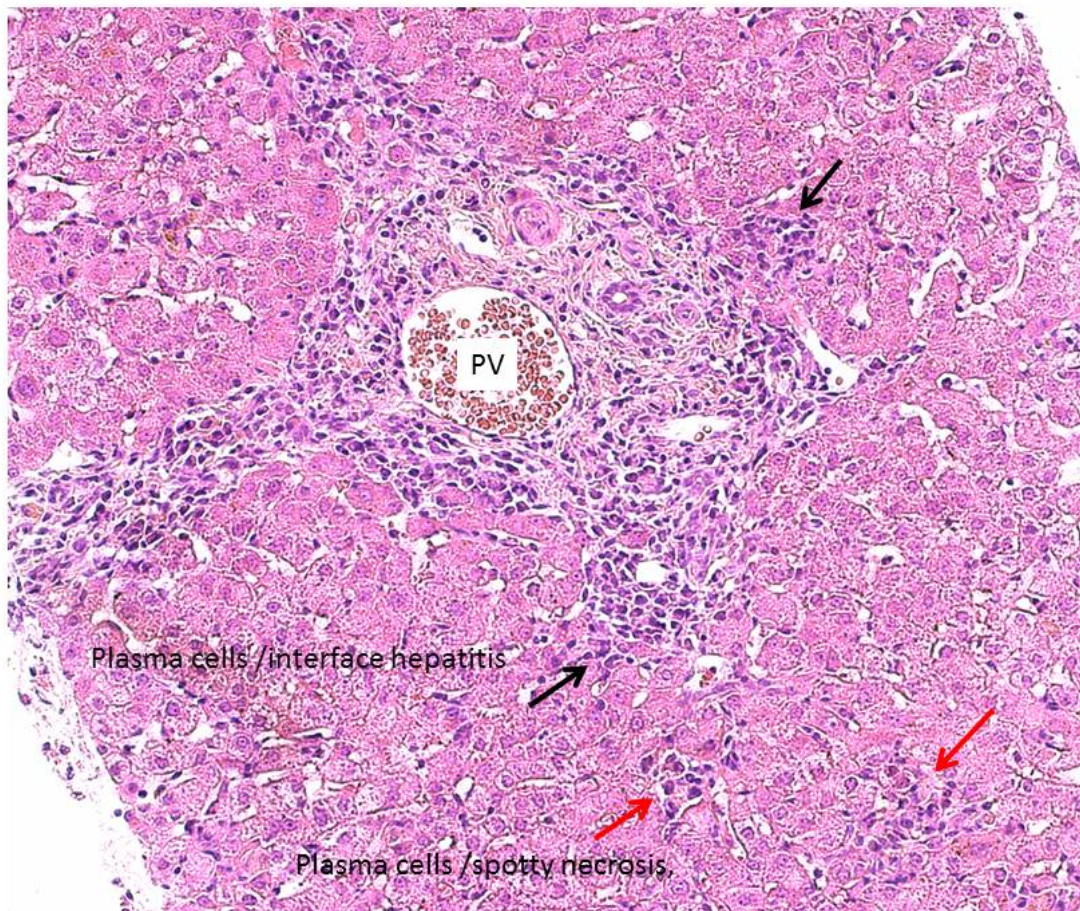
### Investigations

Initial results included reactive anti-hepatitis A virus immunoglobulin (Ig) G, reactive anti-hepatitis A virus IgM and detectable hepatitis A virus RNA; ALT peaked at 2426 IU/L and decreased to 62 IU/L. Synthetic liver function remained normal.

	During acute hepatitis A infection	(August - September)	Point of discharge	Re-presentation	October-	November	Treatment with immunosuppression	December-May	
<b>Bilirubin (µmol/L) (normal 0.0–20.0)</b>	162	39	23	17	7	8	11	8	4
<b>ALT (IU/L) (normal 10–50)</b>	2426	273	105	62	314	455	474	32	20
<b>Immunoglobulin A (g/L) (normal 0.7–4.0)</b>					3.98			3.2	3.2
<b>Immunoglobulin G (g/L) (normal 7.0–16.0)</b>					17.01			12.1	13.5
<b>Immunoglobulin M (g/L) (normal 0.4–2.3)</b>					1.31			1.7	1.5

Blood results during the initial presentation with acute hepatitis A infection, resolution of this infection, re-presentation and following immunosuppression.

Repeat liver profile on re-presentation showed a new increasing trend in ALT. No acute viral hepatitis. Autoantibody screen was negative, IgG levels were mildly raised at 17.01g/L (normal range 7.0–16.0), liver USS normal. Liver histology findings suggested moderate hepatitis with some features of AIH.



Liver histology (H&E stain at magnification x20) showing the portal tract expanded by plasma cell rich inflammatory infiltrate. Plasma cells are also seen at the interface plates (black arrow) and within the lobules (red arrow)

### Treatment

The patient was started on oral prednisolone at 40mg daily. His ALT fell rapidly (within 5 days), and after satisfactory thiopurine methyltransferase levels, azathioprine 75mg daily was added. Within a month of starting immunosuppression, the patient's ALT and IgG had normalised.

### Conclusion

In the context of the recent (2017) outbreak of HAV in the UK and Europe [1], autoimmune phenomena should be considered when patients return with worsening liver enzyme levels after initial resolution.

### References:

- [1] Beebejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, Crook PD, Kar-Purkayastha I, Treacy J, Wedgwood K, Jordan K, Mandal S, Ngui SL, Edelstein M., (2017), Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017, Eurosurveillance, Eurosurveillance, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30454>
- [2] Rintaro Mikata, Osamu Yokosuka et.al., (2005), Prolonged acute hepatitis A mimicking autoimmune hepatitis, Baishideng Publishing Group Inc, World J Gastroenterol. 2005 Jun 28; 11(24): 3791–3793, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316037/#lpo=50.0000>

## Case Report about a reactivation of ascariasis in a young woman

J. Sollors, M. P. Ebert, S. Belle  
II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

### Inhalt

Der größte Fadenwurm, *Ascaris lumbricoides*, verursacht akute oder chronische Infektionen beim Menschen, die sich zumeist asymptomatisch oder mit milden Symptomen äußern. In der Literatur sind jedoch auch Patienten mit schweren pulmonalen und gastrointestinalen Verläufen insbesondere in nicht-endemischen Gebieten beschrieben. Wir berichten über unsere Patientin mit langjähriger Vorgeschichte an rezidivierenden Pyelonephritiden und mehreren komplikationsreichen urologischen Operationen, welche sich erneut im Krankenhaus mit abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und chronischen Diarrhoen vorstellte. Weiterhin zeigten sich ein akutes Nierenversagen, akute Leberinsuffizienz, Pankreatitis und Malnutrition. Obwohl Stuhluntersuchungen negativ ausfielen, führten die klinischen Beschwerden, Organmanifestation und die Herkunft der Patientin mit Vorgeschichte einer stattgehabten Askariasis ohne nähere Angaben zur Diagnose mit nachfolgender Therapie mit Mebendazol. Dies führte rasch zur klinischen und laborchemischen Besserung mit vollständiger Genesung. Wie unser Fallbericht zeigt, sind auch Jahre nach einer Erstinfektion mit *Ascaris* Reaktivierungen möglich, zeigen sich zumeist mit unspezifischen gastrointestinalen, jedoch z.T. schwerwiegender Organmanifestation insbesondere bei Immunsuppression oder begleitenden Erkrankungen und erfordern eine rasche Diagnose mit nachfolgender anthelmintischer Therapie in lebensbedrohlichen Verläufen. Aufgrund der Herkunft unserer Patientin aus Afghanistan, einem Land mit hoher Prävalenz an Askariasis und einer dokumentierten stattgehabten Askariasis führte rasch zur Differentialdiagnose einer parasitären Infektion. In Zeiten moderner Mobilität werden wir mit Infektionserkrankungen mit Herkunft aus fernen Regionen konfrontiert, die eine rasche Diagnose und therapeutische Konsequenz nach sich ziehen um lebensbedrohliche Verläufe zu vermeiden.



## Case Reports

A-170

### Case report of a syphilitic peritonitis in a sero-active syphilis late stage II infection of an MSM living with HIV

T. Tschaikowsky<sup>1</sup>, J. Schneider<sup>2,3</sup>, S. Weidlich<sup>2,3</sup>, J. Erber<sup>2,3</sup>, K. Rothe<sup>4</sup>, M. Neuenhahn<sup>4</sup>, S. Weidemann<sup>5</sup>, S. Siegert<sup>6</sup>, D. Hartmann<sup>7</sup>, C. Spinner<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, München, Deutschland,

<sup>2</sup>Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland,

<sup>3</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), München, Deutschland, <sup>4</sup>Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, München, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Pathologie, Hamburg, Deutschland, <sup>6</sup>Pathologie München-Nord, München, Deutschland, <sup>7</sup>Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland

#### Inhalt

#### BACKGROUND

Syphilis cases are raising worldwide, mainly in men having sex with men (MSM) at risk. Syphilis causes various clinical symptoms from latent to life-endangering diseases and can mimic various diseases.

#### METHODS

Case report of a syphilitic peritonitis in an MSM living with HIV.

#### RESULTS

We report a case of a 30-year old Columbian MSM, initially presenting in a peripheral hospital with lower abdominal pain for three days and disseminated red spots on the whole body. In suspicion of acute appendicitis, laparoscopic appendectomy was performed within six hours after admission. Since inflammatory parameters remained significantly increased (CRP 35 mg/dL, Leucocytes 10 G/L) and clinical symptoms of gastrointestinal pain did not subside, empiric antimicrobial therapy with piperacillin/tazobactam 4g/0,5g three times daily was initiated. Due to the complicated clinical course and a documented HIV-infection (HIV RNA < 50 cps/mL on TDF/FTC+DRV/r), the patient was referred to our university hospital infectious diseases unit. Subsequent work-up led to the diagnosis of sero-active syphilis late stage II infection (TPPA >1:327680, Venereal disease research laboratory test 1:512 and positive Syphilis IgM WesternBlot). Histopathological findings revealed a mixed cellular, lymphocytic inflammatory infiltration with hemorrhages of the omentum majus, while the appendix showed no inflammatory infiltration. No observed immunohistochemical reaction against Spirochaetes was revealed. The case resulted in a full recovery of clinical and laboratory disease symptoms, after antimicrobial therapy was switched to ceftriaxone 2g per day, resulting on 14 days total antimicrobial treatment.

#### DISCUSSION

We here report a rare case of syphilitic peritonitis in a young MSM living with HIV. To the best of our knowledge, this is the first reported reappearance of this medical condition since 1956.

## Erstdiagnose HIV mit dem Bild einer limbischen Enzephalitis und eines Kaposi-Sarkoms

S. Roth<sup>1</sup>, D. Kaddu-Mulindwa<sup>2</sup>, A. Klees-Rollmann<sup>3</sup>, K. Faßbender<sup>3</sup>, M. Fousse<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Mikrobiologie, Homburg, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin, Homburg, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Neurologie, Homburg, Deutschland

### Inhalt

Die Anti-N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Enzephalitis, charakterisiert durch das Auftreten von antineuronalen Antikörpern, ist häufig assoziiert mit Neoplasien oder Infektionskrankheiten. Wir berichten über einen 30 Jahre alten Patienten, der sich mit neurokognitiven Symptomen, insbesondere progredienten Gedächtnisstörungen, in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes vorgestellt hat. Anamnestisch waren bis auf Nikotinabusus und arterielle Hypertonie keine Vorerkrankungen bekannt. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich kein fokal-neurologisches Defizit, die apparative Diagnostik (cmRT, EEG) war ohne pathologischen Befund. Neuropsychologische Testungen waren hinweisend für Konzentrationsschwächen und Kurzzeitgedächtnisstörungen. Liquordiagnostisch fand sich allein eine geringe lymphozytäre Pleozytose ohne oligoklonale Banden. Aufgrund der Anamnese (MSM) und beschriebener Promiskuität mit mehrfach ungeschütztem Geschlechtsverkehr erfolgte eine Testung auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV). Mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ließen sich 420.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml nachweisen. Klinisch inspektorisch imponierten am Integument braune bis violette Flecken, deren histopathologische Untersuchung den klinischen Verdacht auf Kaposi-Sarkome verifizierte, somit lag bei unserem Patienten eine HIV-Infektion im Stadium 3 (CDC 2008) vor bei AIDS-definierender Erkrankung (Kaposi-Sarkome). In Zusammenschau positiver Serum- und Liquor-NMDA-Rezeptor-Antikörpertiter (Serum 1:280; Liquor 1:8) und dem klinischen Bild wurde die Diagnose einer AIDS-assoziierten Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis gestellt. Nach Etablierung einer antiretroviralen Therapie (cART) mit Dolutegravir und TAF/Emtricitabin und Einleitung einer immunsuppressiven Therapie (Immunadsorption, Rituximab) verblassten die Kaposi-Sarkome im Verlauf und die kognitiven Beschwerden besserten sich. Der hier vorliegende Fall zeigt zum einen, dass eine NMDA-Enzephalitis nicht nur paraneoplastisch, sondern - wenn bisher auch nur selten beschrieben - ebenso parainfektios im Rahmen einer unbehandelten HIV-Infektion auftreten kann. Zum anderen veranschaulicht er, dass eine immunsuppressive Therapie einer NMDA-Enzephalitis mit HIV sicher und erfolgreich durchführbar und gleichzeitig eine erfolgreiche Virussuppression möglich ist. Zudem untermauert dieser Fall die Wichtigkeit einer zielgerichteten und suffizienten Anamnese im Hinblick auf differenzialdiagnostische Überlegungen.

## Fallbericht: Lymphknoteneinschmelzung bei einem 50-jährigen Patienten mit ulzeroglandulärer Tularämie unter antibiotischer Therapie: Rezidiv oder typischer Verlauf?

B. Arnold<sup>1</sup>, M. Macholz<sup>1</sup>, B. R. Ruf<sup>1</sup>, C. C. Lübbert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Infektiologie, Bereich Infektions- und Tropenmedizin, Leipzig, Deutschland

### Inhalt

**Zusammenfassung:** Wir präsentieren den komplizierten Fall eines 50-jährigen Metzgers mit spät diagnostizierter ulzeroglandulärer Tularämie. Nach Diagnosestellung erfolgte die antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Rifampicin, worunter der Patient progrediente Lymphknoten(LK)-Einschmelzungen entwickelte.

**Einleitung:** Die Tularämie wird durch den Erreger *Francisella (F.) tularensis* ausgelöst. Es handelt sich um eine sehr seltene Zoonose, welche in Deutschland 2018 mit 54 Fällen die höchste Melderate der letzten 20 Jahre aufwies. Über die optimale Therapie und den klinischen Verlauf sind nur wenige Daten verfügbar.

**Zeitachse:** 10/2019 Bagatellverletzung Endglied D4 links; daraufhin Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Cephalgien, ambulante Antibiotika-Therapie (AB) mit Cefuroxim p.o. für 3 d. Einweisung Krankenhaus Köthen (Sachsen-Anhalt); Ceftriaxon 2 g i.v. für 5 d, LK-Schwellung am linken Arm, Rötung; CT-Thorax/MRT-Ellenbogen links: V.a. Nervenscheidentumor. Verlegung Neurochirurgie des Uniklinikums Halle; bei V.a. infektiöse Genese Gabe von Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g i.v. für 6 d, daraufhin Entlassung und ambulante Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 875/125 mg für 4 d. 12/2019 Vorstellung in der Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Klinikum St. Georg Leipzig (St. Georg).

**Diagnostik und Therapie:** 12/2019 Einweisung St. Georg: axilläre LK-Exstirpation bei ausgeprägter Einschmelzung. Serologie (ELISA & Western Blot): *F. tularensis*-IgG/IgM positiv; positiver PCR-Nachweis im LK. Nach Diagnosestellung behandelten wir peroral mit Rifampicin 450 mg 1-0-1 und Ciprofloxacin 750 mg 1-0-1, zunächst geplant für 14 Tage.

**Follow-Up und Outcome:** 12/2019 Nachkontrolle, bei persistierender Lymphadenopathie Therapieversuch mit Prednisolon 40 mg/d für 10 d, Rifampicin nach 14 d beendet, Ciprofloxacin-Gabe über insgesamt 4 Wochen erweitert. 01/2020 Wiederaufnahme St. Georg bei LK-Einschmelzung cubital links; erneute LK-Exstirpation: *F. tularensis*-PCR positiv; im CT Thorax progrediente LK-Konglomerate axillär und neu pectoral links; erweiterte axilläre LK-Resektion. Ciprofloxacin-Gabe nach 28 d beendet.

**Diskussion:** Aufgrund der Seltenheit der Tularämie ist die Diagnosestellung schwierig. Prolongierte Verläufe werden auch unter Therapie beobachtet. Unklar ist, ob die beobachtete, ausgeprägte Lymphadenopathie im Sinne eines Therapieversagens zu interpretieren ist. Zielführend ist ein interdisziplinäres klinisches Vorgehen unter Einbeziehung chirurgischer Kompetenzen.

## Fallvorstellungen: Erfolgreiche konservative Therapie der Infektiösen Endokarditis bei Patienten nach Operation eines angeborenen Herzfehlers

M. Düster<sup>1</sup>, M. Schmidt<sup>2</sup>, M. Emmel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Köln, Deutschland

Inhalt

### Hintergrund

Die Sterblichkeit bei infektiöser Endokarditis (IE) bei Patienten mit einem angeborenem Herzfehler liegt bei etwa 10%. Therapeutisch wird eine antimikrobielle Therapie über 4-6 Wochen notwendig, häufig kombiniert mit einer risikoreichen Operation [1]. Wir berichten über drei Patienten mit IE, die ausschließlich mittels konservativer Therapie erfolgreich therapiert worden sind.

### Therapie und Verlauf

Bei der ersten Patientin handelt es sich um ein 7-jähriges Mädchen mit dTGA, VSD und Pulmonalstenose, die 2014 eine Rastelli-Operation mit Implantation eines RV-PA-Conduit erhalten hat sowie 2017 einen Conduitwechsel. Sie entwickelte 3 Jahre nach der letzten OP eine IE mit Nachweis von Streptokokkus mitis in drei Blutkulturen. Es erfolgte eine antibiotische Therapie mit Vancomycin (dann Umstellung auf Teicoplanin bei Unverträglichkeit) für insgesamt 6 Wochen.

Die zweite Patientin ist 19 Jahre alt und hat eine Fallot'sche Tetralogie mit interventioneller Melody-Klappen-Implantation 2011. Bei ihr zeigte sich 2018 eine IE mit Nachweis von Streptokokkus oralis in drei Blutkulturen. Sie erhielt eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam für vier Wochen, begleitend von einer 2,5 wöchigen Gentamicin Gabe.

Beim dritten Patienten handelt es sich um einen 13-jährigen Jungen mit Fallot'scher Tetralogie und interventioneller Melody-Klappen-Implantation 2016. Dieser entwickelte 2019 eine IE mit Nachweis von Streptokokkus mitis in zwei Blutkulturen. Er erhielt eine antibiotische Therapie mit Ampicillin (6 Wochen) und Gentamicin (2 Wochen), welches dann auf Teicoplanin umgestellt wurde (weitere 4 Wochen).

Bei allen drei Patienten zeigten sich nach Abschluss der Therapie negative Blutkulturen sowie normwertige Infektparameter. Zudem erfolgte zur Befundobjektivierung eine PET-CT Untersuchung, welche in allen drei Fällen keinen Nachweis einer weiterhin bestehenden IE erbrachte.

### Schlussfolgerung

Bei allen drei Patienten war es ohne Operation möglich, die Fremdmaterial assoziierte IE durch eine antibiotische Therapie zu sanieren. Der Therapieerfolg wurde mittels F-18-FDG-PET/CT objektiviert und die Patienten nach 4 bzw. 6 Wochen ohne risikoreichen Eingriff geheilt entlassen. Wenngleich F-18-FDG-PET/CT zur Entzündungsdiagnostik etabliert ist, ist deren Einsatz bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern nach OP, bei denen der V.a. IE besteht, selten[2].

### References:

- [1] W. Knirsch, C. R. Mackenzie, H.-J. Schäfers, H. Baumgartner, H.-H. Kramer, (2014), Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Leitlinie%20Infektioese%20Endokarditis%20und%20Endokarditisprophylaxe%2006052014.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Leitlinie%20Infektioese%20Endokarditis%20und%20Endokarditisprophylaxe%2006052014.pdf), 2020-01-20
- [2] Lawal I, Sathekge M., (2016), F-18 FDG PET/CT imaging of cardiac and vascular inflammation and infection, British Medical Bulletin, 55-74, Dec;120(1), 2020-01-20

## First case of isolated cerebral alveolar echinococcosis with > 100 lesions and spinomedullary involvement

S. Helbig<sup>1</sup>, A. Frenz<sup>1</sup>, S. Rössler<sup>2</sup>, D. Wilke<sup>1</sup>, K. de With<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinische Infektiologie, Dresden, Deutschland, <sup>2</sup>TU Dresden, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

### Inhalt

Case: 70-year-old native woman to Eastern Saxony with history of rheumatoid arthritis, pulmonary embolism presented with progressive left dominant tetraparesis and apraxia over 6 weeks, intermittent fever to 39°C and no seizures. She grew up on a farm and reported recent travel to the Alps and 1-month travel to the Wolga region 30 years ago. On admission vital signs were normal. Physical exam revealed left- and lower extremity-dominant paresis, apraxia, slowed mentation, and normal heart, lung, abdominal, skin exam. Pertinent laboratory values: leucocytes 12,000/μL, elevated eosinophils (1,140/μL), C-reactive protein 40mg/L, normal haemoglobin, liver and renal function. Relevant medication: methotrexate 17,5mg weekly, prednisolone 5mg daily, both were paused on admission. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed > 100 disseminated cystic lesions supra- and infratentorially. The largest polycystic lesion right temporooccipitally was retrospectively already present on computertomography scan (CT) one year earlier, then interpreted as stroke. Spinal MRI showed a nodular medullary lesion at C3/4 left mediolaterally and T3.

Blood analysis showed a positive echinococcus serology, negative HIV and neurocysticercosis serology and *T.gondii* PCR. Lumbar puncture was performed: 79 cells (24% eosinophils), glucose 2,9mmol/L, protein 1192mg/L, *Echinococcus granulosus* and *multilocularis* ELISA, IHA and immunoblot were positive, echinococcus-specific 12S rRNA-Gen-PCR identified *E.multilocularis*. There were no infectious foci on thoracic, abdominal and heart CT and positron emission tomography.

Clinical deterioration to complete tetraparesis and somnolence developed. Dexamethasone taper and 5 days later albendazol 400mg twice daily were started. At week 3 of treatment there has been mild clinical improvement and mild regression of the C-spine lesion with however stable T-spine and cerebral lesions on MRI.

Conclusion: So far there have been 7 cases of isolated cerebral AE reported, with one case of > 100 lesions. This is the first case of isolated central nervous system AE in Germany and the first case in the literature with spinomedullary involvement in addition to >100 cerebral lesions. Immunosuppression might have been attributive.

## Invasive *Trichosporon mucoides* Infektion als Auslöser eines Amnioninfektionssyndroms bei einem extrem unreifen Frühgeborenen der 23. SSW

K. Mehler<sup>1</sup>, G. Paul<sup>2</sup>, A. Oberthuer<sup>1</sup>, G. Faetkenheuer<sup>2</sup>, F. Fuchs<sup>3</sup>, P. Köhler<sup>2</sup>, N. Jung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unikinderklinik Köln, Neonatologie, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Medizinische Klinik I, Infektiologie, Köln, Deutschland,

<sup>3</sup>Uniklinik Köln, Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Köln, Deutschland

### Inhalt

#### Falldarstellung:

Die Entbindung des weiblichen Frühgeborenen erfolgte bei mütterlicher Wehentätigkeit und CRP Erhöhung (74mg/l) in der 23+1 SSW. Im mütterliche Vaginaabstrich gelang kein Erregernachweis daher erfolgte eine kalkulierte antibiotische Therapie mit Ampicillin, Cefotaxim, Tobramycin und Caspofungin. Am ersten Lebenstag erfolgte die Anlage eines Nabelvenenkatheters sowie einer Aszitesdrainage bei Pneumoperitoneum

#### Labor:

Leukozyten 74300/µl, maximale Leukozyten 177900/µl am 3. Lebenstag

CRP 41,2mg/l, maximales CRP 65,0mg/l am 2. Lebenstag

#### Mikrobiologische Befunde:

Nachweis von *Trichosporon mucoides* in

-Aszitesdrainage vom 7. Lebenstag

-NVK Spitze vom 8. Lebenstag

-Analabstrichen vom 5. bis zum 12. Lebenstag

#### Bildgebung:

Sonographisch zeigten sich ausgeprägte flächige, irregulär begrenzte Echogenitätsanhebungen im linken Leberlappen sowie angrenzend auch im rechten Leberlappen (siehe Grafik1).



Sonographie der Leber

**Verlauf:** Bei invasiver Trichosporon Infektion wurde die antimykotische Therapie von Caspofungin auf die Kombination Amphoterecin B 5mg/kg/d (4 Wochen) und Voriconazol 8mg/kg/d umgestellt. Bei Transaminasenanstieg erfolgte der Wechsel von Voriconazol auf 10mg/kg/d Posaconazol. Bei niedrigen Spiegeln wurde die Dosis auf 12,5mg/kg/d erhöht (Zielspiegel >700-1250µg/l). Die Azoltherapie erfolgte über insgesamt 4 Monate. Bei Beendigung zeigte sich sonographisch ein homogenes Leberparenchym ohne Nachweis fokaler Läsionen.

**Diskussion:**

In 20-60% der Vaginalsekrete werden Pilze nachgewiesen. Im vaginalen Mykobiom dominiert *Candida albicans*, ein Nachweis von *Trichosporon* speziez gelingt in etwa 3%. Bisher gibt es im Gegensatz zu *Candida* keine Beschreibungen von *Trichosporon* als Auslöser eines Amnioninfektionssyndroms.

Ein Review der Publikationen zu invasiven *Trichosporon* Infektionen aus den Jahren 1994 bis 2015 berichtet von 25 late onset Infektionen bei Neonaten. Die Mortalität war hoch, am häufigsten wurde mit Amphoterecin B behandelt. 22 Fälle sind auf Ausbrüche mit *Trichosporon* unterschiedlichen NICUs zurückzuführen. 92% waren Frühgeborene, 40% mit einem Gewicht <1000g, 48% hatten zum Zeitpunkt der Infektion einen zentralen Katheter.

**Case Reports**  
**A-119**

**Multiresistente Tuberkulose: eine moderne infektiologische Herausforderung**

O. Joean<sup>1</sup>, T. Thiele<sup>1</sup>, K. Schütz<sup>2</sup>, N. Schwerk<sup>2</sup>, L. Sedlacek<sup>3</sup>, B. Kalsdorf<sup>4</sup>, U. Baumann<sup>2</sup>, M. Stoll<sup>1</sup>

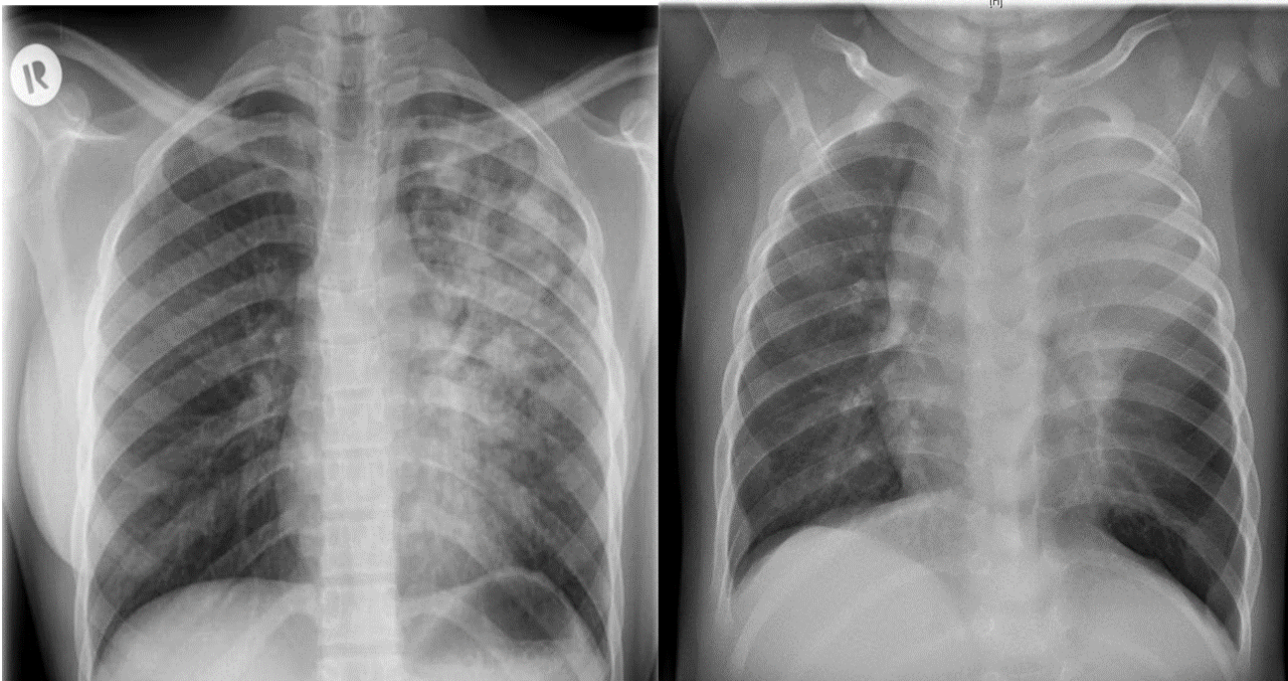
<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinische Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland, <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland, <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland, <sup>4</sup>Leibniz Lungenzentrum, Medizinische Klinik Borstel, Borstel, Deutschland

**Inhalt**

Zur globalen Verbreitung multiresistenter M. Tuberculosis (M.Tb) Stämme tragen weltweite Migrationswellen bei. Die hygienischen Bedingungen in Flüchtlingslagern, die Unterernährung und eine mangelnde medizinische Versorgung auf der Flucht können das Risiko einer M.Tb-Infektion erhöhen.

**Fallpräsentation:**

Eine 21-jährige Frau aus dem Sudan und ihr 7-Monate alter Sohn hatten Anfang 2018 therapierefraktären Husten, Fieber, Gewichtsverlust bzw. eine Gedeihstörung entwickelt. Bei beiden wurde eine offene Tuberkulose diagnostiziert, die mit der klassischen Vierfachtherapie (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid) behandelt wurde. Darunter verschlechterte sich der Allgemeinzustand beider.



Ausgeprägte röntgenologische Veränderungen im Rahmen einer multiresistenten Tuberkulose bei einer erwachsenen Patientin (links) und bei einem der Kinder (rechts)

Die phänotypische Resistenztestung des aus der Mutter isolierten M.Tb-Stammes ergab Resistenzen gegen alle vier verwendeten Erstrangmedikamente sowie gegen Rifabutin, Moxifloxacin und Prothionamid. Die genotypische Analyse zeigte Mutationen in den Genen rpo-gen S531L, katG-gen S315T1, inhA-promotor T-8C, gyrB gen 537-541 und Emb-gen M306I. Die antituberkulotische Therapie wurde daraufhin angepasst.

Weitere vier Fälle wurden identifiziert: der Ehemann, die 4-jährige Tochter sowie die Cousine und ihr 7-Monate alter Sohn. Alle Betroffenen waren bei ihrer Einreise in Deutschland im Mai 2017 gesund gewesen.

Epidemiologische Recherchen ergaben, dass dieses Resistenzspektrum ungewöhnlich für eine sudanesische Herkunft des M.Tb-Stammes wäre. Mit dem nationalen Referenzzentrum in Borstel und mit den Gesundheitsbehörden konnte der Indexpatient für den bisher vorwiegend im Kaukasusgebiet prävalenten M.Tb-Stamm als ein georgischer Flüchtling identifiziert werden. Dieser wohnte fünf Tage mit o.g. Patienten zusammen in einer deutschen Flüchtlingsunterkunft bevor bei ihm eine offene TB diagnostiziert worden war. Trotz des nebenwirkungsreichen Profils der Therapie, die je nach Schwere in variabler Dauer



(11 bis >20 Monate) durchgeführt wurde, konnte bei allen Patienten ein Behandlungserfolg erreicht werden.

Fazit:

Die Diagnose und Behandlung einer multiresistenten TB stellt eine Herausforderung dar. Neben einer komplexen, schlecht verträglichen Therapie ergeben sich weitere Hürden: Sprachbarriere, anspruchsvolle Umgebungsuntersuchungen, Isolation mit Trennung der Familienangehörigen.

Eine enge Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden und Referenzzentrum, eine Differenzierung der Stämme mittels molekularbiologischer Techniken und eine interdisziplinäre klinische Betreuung sind erforderlich.

## Parainfektöse Arteriitis und Putameninfarkt bei einer dreijährigen Patientin mit Penumokokken-Meningitis

J.-L. Kerth<sup>1</sup>, J. Tautz<sup>1</sup>, F. Distelmaier<sup>1</sup>, C. MacKenzie<sup>2</sup>, T. Höhn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Düsseldorf, Deutschland

### Inhalt

Anamnese und Verlauf: Die 3 Jahre alte Patientin wurde mit Bewusstseinsminderung bei hohem Fieber und seit 4 Tagen bestehendem Infekt der oberen Luftwege durch den Rettungsdienst in unserer Notaufnahme vorgestellt. Sie war tachypnoeisch und zeigte Dehydratationszeichen. Nach Lumbalpunktion und Blutentnahme bei Verdacht auf bakterielle Meningitis sofortige Ceftriaxontherapie. Nachweis von *Streptococcus pneumoniae* in Liquor und Blutkultur.

Am 2. Erkrankungstag Auftreten einer Facialispause, woraufhin eine cMRT durchgeführt wurde, die multiple septisch-emboligene Herde zeigte. Beginn einer Therapie mit Methylprednisolon. Die Patientin war nun klinisch wacher, reagierte jedoch weiterhin nicht auf Ansprache und zeigte ab dem 4. Erkrankungstag einen erhöhten Muskeltonus der oberen Extremität.

Nach 7 Tagen kam es zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung mit erneutem Fieber und Vigilanzminderung, woraufhin erneut eine Bildgebung erfolgte. Die cMRT zeigte eine progrediente ausgeprägte Meningoenzephalitis eine Arteriitis mit Kaliberreduktion der ACI und ACM bds. mit ischämischem Putameninfarkt links und einen postinfektösen Hydrozephalus. Wir erweiterten die antibiotische Therapie um Piperacillin/Tazobactam und begannen mit Enoxaparin in therapeutischer Dosierung. Die Prednisolon-Therapie wurde gemäß der Empfehlungen zum pädiatrischen Schlaganfall weitergeführt.

Bis zur Verlegung in die neuropädiatrische Frührehabilitation hatte sich der neurologische Zustand unserer Patientin nicht wesentlich verbessert.

Diskussion: Die Inzidenz der Penumokokken-Meningitis im Kindesalter ist seit der Aufnahme der Impfung in den STIKO-Impfkalender gesunken und kein häufiges Krankheitsbild in pädiatrischen Abteilungen mehr[1]. Im Gegensatz zu Patienten mit bakteriellen Meningitiden mit anderen Erregern profitieren Patienten mit Penumokokken-Meningitis aufgrund des vergleichsweise häufigen Auftretens von Gefäßveränderungen und Stroke von einer frühen Gabe von Dexamethason [2][3].

Unsere Patientin erhielt erst bei Auftreten der ersten Komplikation eine adjuvante Therapie mit einem Corticosteroid. Diese und die weiteren Komplikationen hätten möglicherweise mit einer frühen Gabe verhindert und das neurologische Outcome verbessert werden können.

Auch wenn es für pädiatrische Patienten dahingehend bisher keine klaren Leitlinien zu Dauer und Dosierung von Corticosteroiden gibt, sollte bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis die Gabe bis zum Erregernachweis erwogen werden.

### References:

- [1] Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R, et al., (2008), Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era., *Acad Emerg Med.*, 522-8., Jun;15(6)
- [2] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D, (2015), Corticosteroids for acute bacterial meningitis., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9. Art. No.: CD004405
- [3] Pryde K, Walker WT, Hollingsworth C, et al, (2013), Stroke in paediatric pneumococcal meningitis: a cross-sectional population-based study. , *Arch Dis Child*, 647-649, 98

## Peripankreatischer Abszess durch *Bordetella hinzii*

S. Kampmeier<sup>1,2</sup>, F. Rennebaum<sup>3</sup>, H. Schmidt<sup>3</sup>, A. Riegel<sup>4</sup>, M. Herrmann<sup>5</sup>, F. Schaumburg<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, <sup>2</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, <sup>3</sup>Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, <sup>4</sup>Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, <sup>5</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Sektion Infektiologie, Münster, Deutschland

### Inhalt

#### Fallbericht

Ein 42-jähriger Patient wurde mit kompliziertem Verlauf einer akut nekrotisierenden Pankreatitis bei Alkoholabusus auf die Intensivstation aufgenommen. Es erfolgte die Anlage eines selbstexpandierenden Stents in die Pfortader sowie bei Sigma-Perforation eine Resektion des Colon sigmoideus und die Anlage eines Transversostomas.

Nach initialer Stabilisierung des Patienten, fallender Leukozytenzahl und sinkendem CRP-Level, stiegen diese Werte ab Tag 19 wieder kontinuierlich an. Zudem entwickelte der Patient Fieber. Die CT-Diagnostik an Tag 24 und 37 zeigten einen großen progredienten peripankreatischen Abszess. Aus der an Tag 42 CT-gesteuert eingelegten perkutanen Drainage konnte kulturell *Candida albicans* und *Bordetella hinzii* nachgewiesen werden. Aus einem zusätzlichen Abstrich an der Punktionsstelle sowie aus dem bei Größenprogredienz des Abszesses erneut getesteten Drainage-Material, ergaben ebenfalls den kulturellen Nachweis von *B. hinzii*.

In antibiotischen Empfindlichkeitstestungen (Gradientendiffusion) wurde der Erreger für Cefotaxim, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol resistent (MHK jeweils >256 mg/L) und für Piperacillin/Tazobactam (MHK = 1,5 mg/L), Cefazidim (MHK = 2 mg/L), Meropenem (MHK = 0,064 mg/L) und Tigecyclin (MHK = 0,5 mg/L) empfindlich getestet.

Die empirische Therapie wurde an Tag 42 zunächst mit Piperacilin/Tazobactam (i.v., 4x4,5 g/d) und nach einer allergischen Hautreaktion auf Meropenem (i.v., 4x1 g/d) umgesetzt, worunter der Patient ebenfalls allergisch reagierte. Die Gabe von Levofloxacin (Tag 45, vor Ergebnis der Empfindlichkeitstestung) resultierte in einem anaphylaktischen Schock mit Hypotonie und Tachykardie. Nach Vorliegen der Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung wurde schließlich die antibiotische Therapie mit Tigecyclin (i.v., 2x100 mg/d) an Tag 46 eingeleitet. Hierunter entfieberte der Patient und die Sekretion aus der eingelegten Drainage sistierte, sodass die Antibiotika-Gabe nach 7 Tagen gestoppt werden konnte.

#### Schlussfolgerung

Dies ist der erste Fallbericht einer Infektion mit *B. hinzii* auf dem Boden eines peripankreatischen Abszesses, als Komplikation einer akut nekrotisierenden Pankreatitis. Die Kombination aus Abszess-Drainage und antibiotischer Therapie mit Tigecyclin führte zu einer bildmorphologischen und klinischen Verbesserung des Patienten.

## Persistierende Arthralgien und Arthritis nach Südostasien-Aufenthalt: Chikungunya-Arthritis

H. Trawinski<sup>1</sup>, M. Krasselt<sup>2</sup>, C. Lübbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Infektions- und Tropenmedizin, Leipzig, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik III: Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

### Inhalt

#### Anamnese und klinischer Befund:

Eine 48-jährige Patientin erkrankte während einer Bangladesh-Reise akut mit hohem Fieber, Exanthem und Polyarthralgie. Nach 4 Tagen war sie fieber- und beschwerdefrei. 3 Wochen später kam es zu einem Rezidiv der Polyarthralgie mit peripherer Polyarthritis. In einer Blutuntersuchung am Tag 7 wurden positive IgM-Antikörper gegen das Chikungunya-Virus (CHIKV) nachgewiesen.

#### Untersuchung und Diagnosestellung:

In der klinischen Untersuchung 1 Monat nach Erkrankungsbeginn imponierten die Handwurzel- und Fingergelenke (**Abb. 1**) sowie die Sprung- und Zehengelenke geschwollen und ausgeprägt druckschmerzhaft.



Abb. 1: Klinischer Befund 1 Monat nach Erkrankungsbeginn. Symmetrische Arthritis der Handwurzel- und Fingergelenke.

In einer Röntgenuntersuchung 2 Monate nach Erkrankungsbeginn zeigte sich eine ausgeprägte gelenknahe Demineralisation der Fingermittelhand-, Handwurzel- und Fußgelenke bei sonst unauffälligem Befund (**Abb. 2**).



Abb. 2: Röntgenübersichtsaufnahme beider Hände 2 Monate nach Erkrankungsbeginn mit Nachweis einer ausgeprägten gelenknahen Demineralisation der Fingermittelhandgelenke und der Handwurzel (Pfeile)

Die serologische Verlaufskontrolle 6 Wochen nach Erkrankungsbeginn bestätigt die Diagnose einer akuten CHIKV-Infektion.

#### Diskussion:

Das typische **klinische Bild** der Akutphase der CHIKV-Infektion ist durch ein abruptes, hohes Fieber und symmetrische periphere Polyarthralgien und -arthritiden sowie ein makulo-papulöses Exanthem gekennzeichnet. Mehr als 50% der Patienten erleiden persistierende, v.a. muskuloskelettale Beschwerden von > 3 Wochen Dauer. Diese können bei 25-35% der Infizierten für Jahre persistieren (*Post-CHIK chronic inflammatory rheumatism*).

Die **Therapie** in der Akutphase (Tag 0-21) beruht auf körperlicher Schonung, ausreichender Hydratation sowie fiebersenkender und Schmerztherapie (Paracetamol, Tramadol, Oxycodon). Nach Ausschluss einer Dengue-Virus-(Ko-)Infektion können NSAR (z.B. Ibuprofen, Celecoxib) eingesetzt werden. Kortikosteroide sollen in der Akutphase vermieden werden. Weitere wesentliche Therapiepfiler sind Kryotherapie und eine aktive/passive Mobilisierung der betroffenen Gelenke ab der 2. Erkrankungswoche. Persistieren Arthralgien, Arthritis, Tenosynovitis > 4 Wochen trotz ausreichend langer NSAR-Therapie (2-6 Wochen), wird der Einsatz oraler Kortikosteroide (Prednisolon 5-20 mg/Tag) empfohlen. Bei Ansprechen sollen diese langsam ausgeschlichen werden. Antimalariamittel (Hydroxychloroquin) können als Steroid-sparende Substanzen erwogen werden. Bei steroid-abhängigen Fällen empfehlen Leitlinien den Einsatz von DMARDs (Methotrexat, Sulfasalazin). Wenn alle sonstigen Therapien versagen, kommen Biologika (TNF-Blocker) analog der Empfehlungen zur rheumatoiden Arthritis bzw. Spondylarthritis zum Einsatz.

## Salmonellenenteritis und -bakteriämie durch seltene humanpathogene Serovargruppe Limete

A. T. Reischl, B. Queisser, M. Neugebauer, U. Merz  
St. Marien- und Annastiftskrankenhaus, Pädiatrie, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland

Inhalt

### Hintergrund:

Salmonella enterica Subspezies I sind für 99% der menschlichen Infektionen verantwortlich und entstehen in der Regel durch kontaminierte Nahrungsmittel. Die beiden häufigsten Serovare S. enteritidis und S. typhimurium verursachen in Industrieländern oft selbstlimitierende Durchfallerkrankungen, führen jedoch in der Subsahara-Region häufiger zu Septikämien. Serovar Limete wurde erstmals 1954 im Kongo bei einem humanen Enteritisfall beschrieben und seither vereinzelt bei Meerschweinchen oder im Abwasser detektiert.

### Kasuistik:

Ein 2-jähriges Mädchen afrikanischer Herkunft ohne bekannte Vorerkrankungen stellte sich mit seit 5 Tagen bestehenden rezidivierenden wässrigen Diarrhoen und Erbrechen und seit 2 Tagen bestehendem Fieber bis 40°C vor. Die Patientin war vor 2 Tagen aus einem 3-wöchigen Familienurlaub aus Kamerun zurückgekehrt. Eine Malariaphylaxe und eine Gelbfieberimpfung waren durchgeführt worden. Das Mädchen war bei Aufnahme in stark reduziertem Allgemeinzustand, der weitere Untersuchungsbefund zeigte einen Meteorismus und rege Peristaltik des Abdomens. Im Labor normwertige Leukozyten mit Linksverschiebung, erhöhtes CrP, leicht erhöhte Transaminasen und LDH. Klinisch keine Hinweise auf Osteomyelitis, Myokardbeteiligung oder neurologische Auffälligkeiten. Sonographische Zeichen einer Enterokolitis. Eine Malaria-Infektion wurde ausgeschlossen. Nach 3 Tagen erfolgte in der Stuhl- und in der Blutkultur der Nachweis gram-negativer Stäbchen mit Verdacht auf Salmonellen. Bei positiver Blutkultur und nicht auszuschließender Typhusinfektion wurde eine iv.-Therapie mit Cefotaxim begonnen. Im endgültigen Befund der Stuhl- und Blutkultur wurden polysensible Salmonellen Serovar Limete nachgewiesen. Die antibiotische Therapie wurde über insgesamt 7 Tage durchgeführt. Darunter Besserung des Allgemeinzustands und rückläufige Entzündungsparameter. Zur weiteren Abklärung wurde eine Untersuchung auf Hämoglobinopathien, sowie Asplenie bzw. funktionelle Asplenie durchgeführt. Eine Sichelzellanämie und Asplenie konnten ausgeschlossen werden.

### Schlussfolgerung:

Serovar Limete ist kein typisches Humanpathogen und nur selten mit Infektionen assoziiert. Möglicherweise wird es in afrikanischen Subsahara-Ländern jedoch aufgrund der eingeschränkten Typisierungsmöglichkeiten weniger beim Menschen detektiert. In Deutschland und Europa gibt es laut RKI keine bekannten Erkrankungsfälle, Serovar Limete ist jedoch als möglicher humanpathogener Erreger in Betracht zu ziehen.

## Successful bedaquiline-containing antimycobacterial treatment in a case of post-traumatic skin and soft tissue infection of *Mycobacterium fortuitum*

J. Erber<sup>1,2</sup>, S. Weidlich<sup>1,2</sup>, T. Tschakowsky<sup>3</sup>, C. S. Moesta<sup>4</sup>, K. Rothe<sup>2,5</sup>, J. Schneider<sup>1,2</sup>, C. D. Spinner<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland, <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort München, München, Deutschland,

<sup>3</sup>Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, München, Deutschland, <sup>4</sup>Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, München, Deutschland, <sup>5</sup>Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, München, Deutschland

Inhalt

### BACKGROUND

*Mycobacterium fortuitum* (MF) is a species of rapid growing (RGM) nontuberculous mycobacteria (NTM) and associated with skin and soft tissue infections following surgery or trauma. Treatment of NTM is challenging, as MF exhibits resistance to multiple antimicrobial agents. Thus, novel potent agents and therapy regimens are needed. Bedaquiline is a diarylquinoline that inhibits the mycobacterial ATP-synthase. The drug has recently been approved for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis and evidence of *in-vitro* effectivity against NTM including MF has been published.

### METHODS

Case-Report.

### RESULTS

We present a case of a 20-year-old Caucasian woman with a chronic skin and soft tissue infection at the lower leg following a traffic accident in Vietnam. The patient underwent a tedious journey of doctors' visits, hospital admissions, empiric antimicrobial treatments, surgical debridement and plastic reconstruction by local flaps and skin grafting over five months, before Infectious diseases specialist's consultation leading to definite diagnosis by culture of MF from a tissue biopsy on Columbia agar. Granulomatous purulent inflammation revealed on histopathological examination strongly supported the diagnosis. Genotypic differentiation and broth microdilution for susceptibility testing were performed, showing macrolide-resistance. Based on these results, induction treatment was induced with intravenous amikacin, imipenem/cilastin and oral levofloxacin for six weeks. Upon informed consent, the treatment was switched to an oral regime consisting of bedaquiline (off-label use) combined with levofloxacin to complete four months of well-tolerated therapy, which led to persistent scars without signs of residual infection.

### CONCLUSIONS

Bedaquiline is a promising novel drug to be used as part of combination NTM therapies, although clinical data is limited and trials evaluating efficacy, safety and resistance will be required. To our knowledge, this is the first reported case of a successful use of bedaquiline in a skin and soft tissue infection caused by MF *in-vivo*.

## The surgical lack of knowledge in infectious disease Report of a case with B-cell lymphoma and toxoplasmosis

P. Bartels<sup>1</sup>, M. Schunk<sup>2</sup>, U. Meier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unfallkrankenhaus Berlin, Klinik für Neurochirurgie, Berlin, Deutschland, <sup>2</sup>Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, München, Deutschland

### Inhalt

**Case:** 60j Pat., neurochirurgische Vorstellung 09/19 mit Wortfindungsstörungen und erstmaligem fokalen Anfall. In der MRT des Kopfes zeigte sich eine ringförmig zystische Struktur mit KM-Enhancement links temporal. Anamnestisch bekannt war ein follikuläres B-Zell Lymphom, Stadium IVB nach Ann Arbor, ED 12/18, adjuvante CTx [6 Zyklen Rituximab und Bendamustin] von 01/19 bis 06/19. Unter dem Verdacht einer ZNS Manifestation des bekannten Lymphoms erfolgte die stereotaktische Biopsie. In der pathologischen Untersuchung zeigte sich zentrales Nervensystem mit neutrophil-granulozytären Entzündungsreaktionen. Es ergab sich weder ein Anhalt für einen Tumor noch für Infiltrate des bekannten Lymphoms. Nach Vorstellung in der Tumorkonferenz wurde eine „wait and see“ Strategie und die hochdosierte Gabe von Steroiden empfohlen.

Wiederaufnahme 10/2019 mit Fieber und beginnenden ARDS. Es erfolgte die Intubation und Intensivtherapie. In der MRT zeigten sich nun multiple hyperintense Läsionen mit unterschiedlichem KM Enhancement. In der Liquordiagnostik ergab sich eine positive PCR für Toxoplasma gondii. Trotz Beginn der resistenzgerechten Therapie mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim und Pyrimetamin/Sulfadiazin entwickelte der Patient ein septisches Krankheitsbild und verstarb. Die Sektion bestätigte den Befund einer zerebralen Toxoplasmose [Abb1.].

**Diskussion:** Die Differenzierung zwischen Toxoplasmose und ZNS Lymphom ist im klinischen Alltag oft schwierig. Sowohl Toxoplasmose als auch ZNS-Lymphome zeigen eine massive Störung der Blut-Hirn-Schranke. In der bildgebenden Diagnostik ist deshalb auch unter Anwendung moderner MRT Sequenzen die pathomorphologische Zuordnung der raumfordernden Läsion eine große Herausforderung. Serologische Tests sind oft unzuverlässig, der Nachweis einer aktiven Toxoplasmose sollte dann durch eine PCR aus dem Liquor oder eine Hirnbiopsie erfolgen. Der Fall veranschaulicht das diagnostische "Dilemma" bei immunsupprimierten Patienten. Trotz interdisziplinären Besprechung im Rahmen eines Tumorboards wurde bei negativen pathologischem Befund eine opportunistischen Infektion nicht in Erwägung gezogen. Erst nach massiver Manifestation der Toxoplasmose gelang eine positive Liquordiagnostik mittels PCR.

Zusammenfassend sollte bei immunsupprimierten chirurgischen Patienten immer an eine opportunistische Infektion gedacht werden. Der vorliegende Fall betont die Notwendigkeit einer interdisziplinären infektiologisch/mikrobiologischen Beratung.



## Zusammenhang zwischen dem Hungergefühl und dem körperlichen Entwicklungsniveau von Studierenden

M. Borodin  
Studienkolleg Sachsen / Leipzig University, Studienkolleg Sachsen (M - Kurs), Charkiw, Ukraine

### Inhalt

Hunger ist ein Mangel an Nahrung. Der Begriff «Hunger» wird nicht einheitlich gebraucht, was zu terminologischen Unklarheiten führen können.

Eine deutliche Abweichung der Körpergröße und des Körpergewichts bei Kindern von dem für die jeweilige Altersgruppe errechneten Mittelwert nach unten gilt neben schweren Krankheiten während der Wachstumsphase auch immer als ein Zeichen für frühkindliche Mangelernährung. Man unterscheidet drei Phänotypen der Unterernährung: wasting, stunting, Untergewicht.

Laut den Daten von F. Zimenkova (2017) braucht der Organismus während der Bildungsanstalten viele verschiedene Nährstoffe (Enteramin, Noradrenalin,  $\beta$ -Endorphin) um Information erfolgreich zu merken. Heutzutage steht der Zusammenhang zwischen dem körperlichen Entwicklungsstand und der Zeit der Sattheit bei Schülern während des Lernprozesses aktuell.

**Arbeitsziel** ist an einer Tendenz des Hungergefühlsanstiegs im Verlauf von dem Lernprozess eine Interaktion körperlichen Entwicklungsstands (ES) zu schätzen und man muss eine Taktik für die Nutzenanwendung entwickeln.

An den Untersuchungen nahmen sich 35 Schüler (17 -19 Jahren) teil. Es gibt 3 Gruppen mit verschiedenen ES: 1.Gruppe (n=11) mit der Übergewichtigkeit, 2.Gruppe (n=11) mit Körpermassedefizit und 3.Gruppe (n=13) mit durchschnittlichen Merkmalen. Für die Auswertung ES wird es Körpermassenindex (KMI) mit einer solchen Formel benutzt und zwar:  $KMI = m/(h^2)$ , wo  $m$  – ein Körpergewicht (kg),  $h$  – eine Körpergröße (Meter).

Laut der Forschung muss man bemerken, dass Versuchspersonen der 1.Gruppe und zwar 72,7% schon in 60 Minuten das Hungergefühl verspürten, 18,18% -  $\geq$  61-120 Minuten und nur 9,09%  $\geq$  121 Minuten. Was die 2.Gruppe anbetrifft, verspürten 63,6% in 1 Stunde das Hungergefühl, 27,3% in 1-2 Stunden und nur 9,09% in 2-3 Stunden. 15,38% Schüler der dritten Gruppe fühlen schon in 60 Minuten ein Hungergefühl, 46,15% dieser Gruppe  $\geq$  61-120 Minuten, und 38,46% dieser Gruppe  $\geq$  121 Minuten.

**Schluss.** In dieser Arbeit sind analytische Angaben dargestellt, die es ermöglichen, rationelle Ernährung von Studenten unter Berücksichtigung ihres körperlichen Entwicklungszustandes zu korrigieren und die Bildung der Stoffwechselstörungen bei Lernenden zu vermeiden. Empfohlen wird daher die Einführung eines flächendeckenden, kostenfreien, gesunden Essens in Bildungsanstalten. Nationale Langzeitverzehrstudien können helfen, Ernährungslücken landesspezifisch zu erfassen.

## Digitalisierung in der Infektionsforschung

### Digitalisierung in der Infektionsforschung

A-144

#### Achieving interoperability in HIV clinical data exchange by a German national HL7 FHIR implementation consensus guideline

C. D. Spinner<sup>1,2</sup>, J. Benzler<sup>3</sup>, S. Lang<sup>4</sup>, C. Boesecke<sup>5,6</sup>, A. Baumgarten<sup>7</sup>, C. Kollan<sup>3</sup>, D. Ammon<sup>8</sup>, B. Tenckhoff<sup>9</sup>, J. J. Vehreschild<sup>10,11,12</sup>

<sup>1</sup>Technical University of Munich, School of Medicine, University Hospital rechts der Isar, Department of Internal Medicine II, München, Deutschland, <sup>2</sup>DZIF, partner site Munich, Munich, Deutschland, <sup>3</sup>Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland, <sup>4</sup>HL7 Deutschland, Berlin, Deutschland, <sup>5</sup>Bonn University Hospital, Innere Medizin I, Bonn, Deutschland, <sup>6</sup>DZIF, partner site Cologne-Bonn, Bonn, Deutschland, <sup>7</sup>Zentrum Infektiologie Prenzlauer Berg, Berlin, Deutschland, <sup>8</sup>University Hospital Jena, Data Integration Center, Jena, Deutschland, <sup>9</sup>Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin, Deutschland, <sup>10</sup>University Hospital of Frankfurt, Medical Department 2, Hematology and Oncology, Frankfurt, Deutschland, <sup>11</sup>Department I for Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>12</sup>DZIF, partner site Cologne-Bonn, Cologne, Deutschland

#### Inhalt

**Background:** Structured data of high quality is an essential factor for improving routine clinical care and research and is emerging with digitalization in medicine. Processual, semantic and syntactical interoperability are the basis for enabling digital healthcare software to process data from clinical care and research. Established organisations, such as HL7, offer a platform for consenting and publishing technical implementation guidelines to guarantee data interoperability in a heterogenous landscape of software platforms and vendors.

**Methods:** The current standard for communication and persistence of individual clinical data is HL7 FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources). After no international HL7 FHIR implementation guide has been identified in 2019, the major German AIDS society (DAIG) initiated together with the national Robert-Koch Institute, the national HL7 group and along with major German stakeholders in HIV care and reserach initiated an open call process to consent a national technical profile. The aim of this initiative is to discuss, consent and publish a national HL7 FHIR implementation guideline as a basis for interoperable, structured documentation and reporting of HIV clinical care.

**Results:** After announcing the formation of the working group at “4. Deutscher Interoperabilitätstag in October 2019”, an open call was announced to the associated medical societies and organisations by DAIG in October 2019. The consensus group met on December 11<sup>th</sup>, 2019 in Berlin for the first time with 18 participants representing 5 scientific and medical societies, 3 private corporate entities, and public health insurance companies. As a result, the high demand for promoting interoperability in HIV health was confirmed and a timeline to develop a national HL7 FHIR interoperability profile for this domain consented. As a next step, a formal consensus meeting to confirm required data items for clinical care of HIV will be held within the first quarter of 2020 to serve as a base for a technical HL7 FHIR implementation guideline.

**Conclusions:** Interoperability is a major crucial aspect of documenting and exchanging highly structured clinical data in medicine. The availability of consented technical implementation guidelines enables software manufacturers to provide validated standards for clinical and research data and enables clinicans to increase data quality of routine data documentations.

## Developing a German Strategy of Data Exchange in Infectious Disease Research

C. Jakob<sup>1,2</sup>, M. Stecher<sup>1,2</sup>, S. Fuhrmann<sup>1,2</sup>, S. Wingen-Heimann<sup>1,2</sup>, S. Heinen<sup>1,2</sup>, U. Behrends<sup>3</sup>, M. Diefenbach<sup>3,4</sup>, M. Gerhard<sup>3,5</sup>, S. Glöckner<sup>6</sup>, R. Kaiser<sup>7</sup>, W. Loag<sup>8,9</sup>, A. McHardy<sup>10,11</sup>, E. Molitor<sup>12</sup>, U. Nübel<sup>11,13</sup>, M. Ramharter<sup>8,14</sup>, J. Rupp<sup>15,16</sup>, C. Spinner<sup>3,17</sup>, B. Stottmeier<sup>18,19</sup>, M. Willmann<sup>20</sup>, J. J. Vehreschild<sup>1,2,21</sup>

<sup>1</sup>German Center for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Department I of Internal Medicine, Köln, Deutschland, <sup>3</sup>German Center for Infection Research (DZIF), partner site Munich, Munich, Deutschland, <sup>4</sup>Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University Hospital, LMU Munich, Munich, Deutschland, <sup>5</sup>Technical University Munich, Institute of Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Munich, Deutschland, <sup>6</sup>Department of Epidemiology, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Deutschland, <sup>7</sup>University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Virology, Cologne, Deutschland, <sup>8</sup>German Center for Infection Research (DZIF), partner site Hamburg-Borstel-Lübeck-Riems, Hamburg, Deutschland, <sup>9</sup>Bernhard Nocht Institute of Tropical Medicine, Hamburg, Deutschland, <sup>10</sup>Helmholtz Centre for Infection Research, Computational Biology of Infection Research Lab, Braunschweig, Deutschland, <sup>11</sup>German Center for Infection Research (DZIF), partner site Hanover-Braunschweig, Braunschweig, Deutschland, <sup>12</sup>University Hospital of Bonn, Faculty of Medicine and University Hospital Bonn, Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, Bonn, Deutschland, <sup>13</sup>Leibniz Institute DSMZ - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Deutschland, <sup>14</sup>Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Deutschland, <sup>15</sup>Department of Infectious Diseases and Microbiology, University Hospital Schleswig-Holstein/Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, <sup>16</sup>German Center for Infection Research (DZIF), partner site Hamburg-Borstel-Lübeck-Riems, Lübeck, Deutschland, <sup>17</sup>Technical University Munich, School of Medicine, Munich, Deutschland, <sup>18</sup>University of Heidelberg, Faculty of Medicine and University Hospital Heidelberg, Institute of Pathology, Heidelberg, Deutschland, <sup>19</sup>German Center for Infection Research (DZIF), partner site Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, <sup>20</sup>University of Tübingen, Faculty of Medicine and University Hospital of Tübingen, Department of Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Tübingen, Deutschland, <sup>21</sup>Goethe University Frankfurt, Faculty of Medicine and University Hospital of Frankfurt, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Frankfurt am Main, Deutschland

### Inhalt

Currently, state-subsidized programs develop medical data integration centers across Germany. In order to get involved in the process of data sharing, the German Center for Infection Research (DZIF) aimed to identify minimum data requirements to support relevant use cases in infectious disease (ID) research.

Therefore, we established the German Infectious Disease Data Exchange (iDEx) project within the DZIF in 06/2019. We developed a four-step action bottom-up program: (i) stakeholders of different research fields of ID are identified to form a working group (WG), (ii) structured interviews within the WG are conducted to identify current needs in ID research, (iii) based on these results, a Delphi survey (ranking of data categories and specific data items, query of available data collecting systems) is created to determine a DZIF-wide consensus, (iv) state-subsidized programs are consulted to define modes of collaboration for ID related data integration. Throughout the project, we focused on interoperability and improvement of structured data quality.

We identified 35 stakeholders of ID forming a standing WG. 22 guideline-based interviews were conducted covering a total of 810 minutes. The characteristics of the interviews were extracted with quality assurance. The features (15 data categories, 184 specific data items, 51 data collecting systems) were used to develop the Delphi survey under consensus of the WG. A total of 84 researchers from 17 thematic translational units (TTUs) and infrastructures participated in the survey (most commonly represented: TTU GI Infections n=11, TTU HAARBI n=10, TTU Hep n=10). The three topmost ranked data categories were microbiology and parasitology, experimental data, and medication (53%, 52%, and 47% of max. points, respectively). The most relevant data items for these categories were blood stream infections, availability of biomaterial, and agent of medication (88%, 87%, and 94% of max. points, respectively). The second round of the survey which incorporates the feasibility of integration is currently under development. Further results will be presented.

The iDEx project develops a strategy for an implementation of concerted ID data within German medical informatics infrastructures. It may help to assure competitiveness of ID research and bridge the gap between translational ID research. This approach can be used as model for an identification of research data relevance and pooling of research impact.

## Machine Learning im Infektionsmanagement – Aktueller Stand der Wissenschaft und zukünftige Herausforderungen

C. F. Luz<sup>1</sup>, M. Vollmer<sup>2</sup>, J. Decruyenaere<sup>3</sup>, M. W. Nijsten<sup>4</sup>, C. Glasner<sup>1</sup>, B. Sinha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Groningen, Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, Groningen, Niederlande,

<sup>2</sup>University Medicine Greifswald, Institute of Bioinformatics, Greifswald, Deutschland, <sup>3</sup>Ghent University Hospital, Department of Intensive Care, Ghent, Belgien, <sup>4</sup>University Medical Center Groningen, Department of Critical Care, Groningen, Groningen, Niederlande

### Inhalt

#### Einleitung

Künstliche Intelligenz und Machine Learning findet zunehmend Eingang in die Gesundheitsversorgung, jedoch ist der Gebrauch im Infektionsmanagement noch gering. Wir präsentieren ein Review zum aktuellen Forschungsstand zu Machine Learning im Infektionsmanagement.

#### Methoden

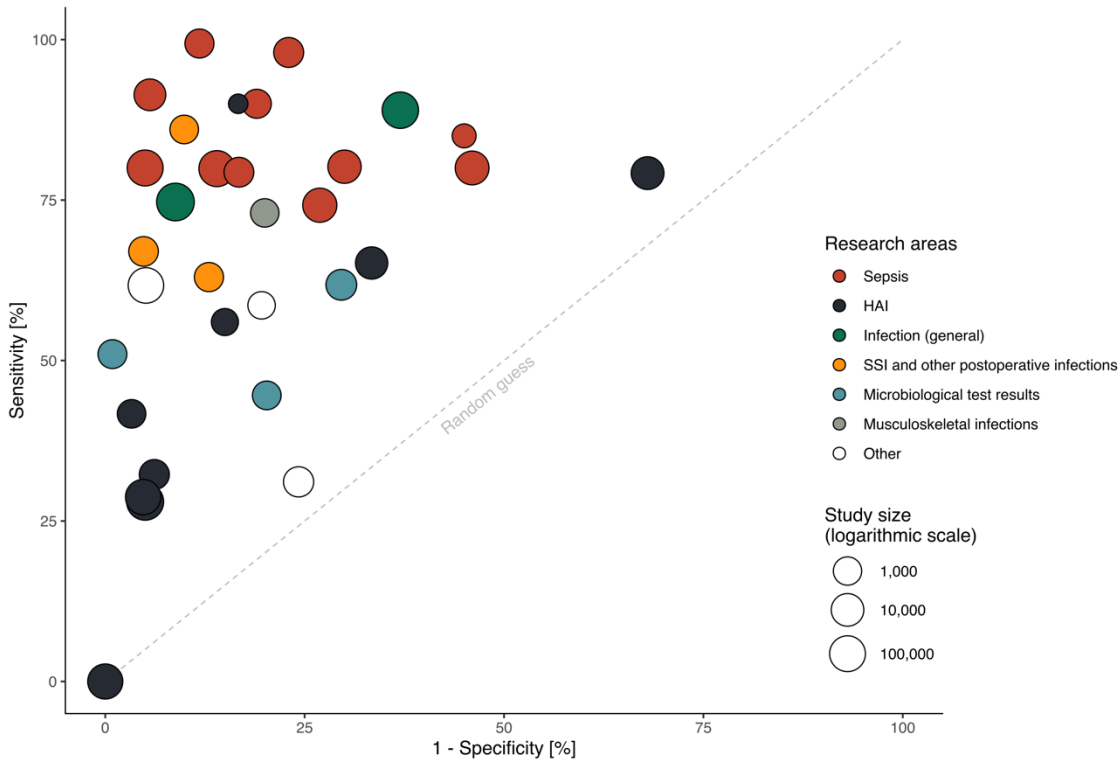
Eine MEDLINE Suche mit den Schlagworten *artificial intelligence*, *machine learning*, *infection\**, and *infectious disease\** wurde für den Zeitraum von 01/2014 bis 08/2019 durchgeführt. Einschlusskriterien waren die Benutzung von routinemäßig erhobenen Krankenhausdaten als Forschungsgrundlage. Reine Bildgebungs- oder Labordaten wurden exkludiert. Die untersuchten Studien wurden hinsichtlich ihres Fokus, der Prädiktionsdefinition (z.B. Sepsis-Diagnosezeitpunkt), verwendeten Machine Learning-Modellen und Modellperformance ausgewertet. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung des Umgangs mit fehlenden Daten, der Verfügbarkeit des Quellcodes und weiteren Informationen zu externer Modellvalidierung.

#### Ergebnisse

Zweiundfünfzig Studien fanden Eingang in das Review und wurden nach Forschungsgebieten unterteilt: Detektion/Prädiktion von Sepsis (n = 19), nosokomiale Infektionen (n = 11), postoperative Infektionen (n = 11), mikrobiologische Testresultate (n = 4), allgemeine Infektionen (n = 2), muskuloskeletale Infektionen (n = 2) und andere (Harnwegsinfektionen, tiefe Pilzinfektionen, Antibiotikaverschreibungen: jeweils n = 1). Machine Learning-Modelle auf der Grundlage von neuronalen Netzen erreichten die besten Performance-Messwerte, wenngleich eine Gegenüberstellung aufgrund sehr unterschiedlicher Studien limitiert ist. Insgesamt ist die Studienlage sehr heterogen in ihren Ansätzen und der Qualität der Publikationen. So fehlen häufig Informationen zur Datenverarbeitung und zum Umgang mit fehlenden Daten. Darüber hinaus ist der Quellcode selten frei zugänglich. Validierungen mit externen Datensätzen wurde nur in drei Studien berichtet. Klinische Studien konnte nicht gefunden werden.

#### Diskussion

Dieses Review konnte vielversprechende Ansätze zum Gebrauch von Machine Learning im Infektionsmanagement identifizieren. Um jedoch verlässliche Aussagen zu treffen und Vertrauen in neue Technologien zu stärken, sollte die Publikationsqualität verbessert werden. Weiterhin waren klinische Interpretation und Modellerklärung selten Teil der Forschungsansätze. Unabhängige Validierungen und klinische Studien mit den entwickelten Machine Learning-Modellen sind drängende Punkte für zukünftige Studien.



Modell-Performance (falls publiziert; n = 32 von 52) pro Forschungsgebiet und Studiengröße; Vergleichbarkeit durch große Studienheterogenität jedoch nur mit Vorsicht möglich.

## HIV / AIDS

### HIV / AIDS

A-266

#### **Assessments of Very-Low-Level HIV Replication for Dolutegravir + Lamivudine (DTG + 3TC) vs Dolutegravir + Tenofovir Disoproxil/Emtricitabine (DTG + TDF/FTC) in the GEMINI-1&-2 Studies Through Week 96**

M. Underwood<sup>1</sup>, R. Urbaityte<sup>2</sup>, R. Wang<sup>1</sup>, A. Tenorio<sup>1</sup>, B. Wynne<sup>1</sup>, K. Pappa<sup>1</sup>, J. Koteff<sup>1</sup>, M. Gartland<sup>1</sup>, J. van Wyk<sup>3</sup>, C. Man<sup>1</sup>, J. Sievers<sup>3</sup>, M. Rubach<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>GlaxoSmithKline, Stockley Park, Vereinigtes Königreich, <sup>3</sup>ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, <sup>4</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

#### Inhalt

**Objectives:** The GEMINI-1&-2 studies in treatment-naive adults showed DTG + 3TC was non-inferior to DTG + TDF/FTC at Week 96 by FDA Snapshot algorithm <50 c/mL. Abbott's RealTime HIV-1 assay measures HIV-1 RNA (viral load, VL) from 40 c/mL to 10,000,000 c/mL and provides qualitative target detected (TD) or target not detected (TND) for VL <40 c/mL. We assessed participants with TND over time and by baseline (BL) VL and CD4+ cell count.

**Methods:** The proportion of participants with VL < 40 c/mL and TND status at Week 96 was analysed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by VL ( $\leq 100,000$  vs  $> 100,000$  c/mL) and CD4+ cell count ( $\leq 200$  vs  $> 200$  cells/mm<sup>3</sup>) at BL. Participant subgroups were assessed using 3 approaches: Snapshot, Observed Analysis (only participants with VL <50 c/mL at Week 96 by Snapshot analysed), and Last Observation Carried Forward (LOCF). Times to TND status were estimated using non-parametric Kaplan-Meier method.

**Results:** At Week 96, similar proportions of participants in each arm had TND overall, regardless of BL VL and for CD4+ cell count >200 (Table).

Overall and by baseline plasma HIV-1 RNA level				
Analysis <sup>a</sup>	Subgroup <sup>b</sup>	DTG + 3TC n/N (%) <sup>c</sup>	DTG + TDF/FTC n/N (%) <sup>c</sup>	Treatment diff. (95% CI) <sup>d</sup>
Snapshot	Overall	474/716 (66)	484/717 (68)	-1.5 (-6.3, 3.2)
	≤100,000	400/576 (69)	405/564 (72)	-2.4 (-7.6, 2.9)
	>100,000	74/140 (53)	79/153 (52)	1.2 (-10.2, 12.7)
Observed	Overall	474/616 (77)	484/642 (75)	1.2 (-3.4, 5.8)
	≤100,000	400/499 (80)	405/510 (79)	0.7 (-4.2, 5.7)
	>100,000	74/117 (63)	79/132 (60)	3.4 (-8.7, 15.5)
LOCF	Overall	530/712 (74)	517/710 (73)	1.2 (-3.3, 5.7)
	≤100,000	560/573 (98)	547/557 (98)	-0.5 (-2.1, 1.2)
	>100,000	131/139 (94)	148/153 (97)	-2.5 (-7.3, 2.3)

Baseline CD4+ cell count				
Analysis <sup>a</sup>	Subgroup <sup>b</sup>	DTG + 3TC n/N (%) <sup>c</sup>	DTG + TDF/FTC n/N (%) <sup>c</sup>	Treatment diff. (95% CI) <sup>f</sup>
Snapshot	CD4+ ≤200	27/63 (43)	32/55 (58)	-15.3 (-33.2, 2.5)
	CD4+ >200	447/653 (68)	452/662 (68)	0.2 (-4.9, 5.2)
Observed	CD4+ ≤200	27/43 (63)	32/48 (67)	-3.9 (-23.5, 15.8)
	CD4+ >200	447/573 (78)	452/594 (76)	1.9 (-2.9, 6.7)
LOCF	CD4+ ≤200	55/62 (89)	53/55 (96)	-7.7 (-17.0, 1.6)
	CD4+ >200	636/650 (98)	642/655 (98)	-0.2 (-1.7, 1.4)

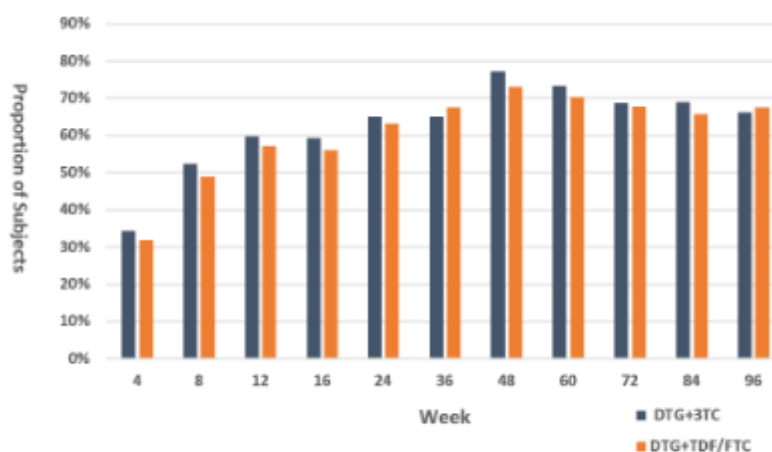
<sup>a</sup>Participants were included in assessment via (1) FDA Snapshot algorithm; (2) having HIV-1 RNA VL <50 c/mL at Week 96 (Observed Analysis); and (3) using Last Observation Carried Forward (LOCF). Participants without any post-baseline HIV-1 RNA were not included. <sup>b</sup>BL VL subgroup in c/mL.

<sup>c</sup>Number Responded/Number Assessed (%). <sup>d</sup>Used adjusted for Overall, and unadjusted as proportion of DTG + 3TC - proportion of DTG + TDF/FTC for subgroups. <sup>e</sup>BL CD4+ subgroup in cells/mm<sup>3</sup>.

<sup>f</sup>Unadjusted proportion of DTG + 3TC - proportion of DTG + TDF/FTC.

Proportion of participants with plasma HIV-1 RNA <40c/ml and TND at week 96 overall and by baseline plasma HIV-1 RNA level, and by baseline CD4+ cell count.

The % TND was lower in the DTG + 3TC arm for CD4+ cell count ≤200 (Table); however, numbers in this subgroup were small, limiting ability to make conclusions. Proportions with TND were similar between arms at all visits (Figure).



<sup>a</sup>Total N=716 for DTG + 3TC arm and N=717 for DTG + TDF/FTC arm.

Median time to TND (all participants or Observed Analysis populations) was 8 weeks in the DTG + 3TC and DTG + TDF/FTC arms for the overall population and in the BL VL  $\leq 100,000$  c/mL subgroup, and 16 vs 24 weeks in the BL VL  $> 100,000$  c/mL subgroup.

**Conclusions:** Proportions of participants with TND were similar in the DTG + 3TC and DTG + TDF/FTC arms, regardless of BL VL. Median time to TND was similar overall and in the BL VL  $\leq 100,000$  c/mL subgroup, and shorter for DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC if VL  $> 100,000$  c/mL at BL. These data, utilizing a more stringent VL measure, continue to demonstrate the efficacy and potency of DTG + 3TC in treatment-naive people with HIV-1.



## Baseline and Emergent Genotypic and Phenotypic Results in HIV-1-Infected, Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants Meeting Protocol-Defined Virologic Failure (PDVF) Criteria Through Week 96 in the Fostemsavir (FTR) Phase 3 BRIGHT E Study

P. Ackermann<sup>1</sup>, M. Gartland<sup>2</sup>, S. Chabria<sup>1</sup>, F. Mannino<sup>3</sup>, R. Kustra<sup>1</sup>, A. Clarke<sup>4</sup>, A. Pierce<sup>2</sup>, M. Krystal<sup>1</sup>, C. Llamoso<sup>1</sup>, M. Lataillade<sup>1</sup>, K. Bernhardt<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Branford, CT, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>GlaxoSmithKline, Upper Providence, PA, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>4</sup>ViiV Healthcare, London, Vereinigtes Königreich, <sup>5</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

### Inhalt

**Objectives:** FTR is a prodrug of temsavir (TMR), a first-in-class, investigational attachment inhibitor that binds to HIV-1 gp120, preventing viral attachment and entry into host CD4<sup>+</sup> T-cells. Here, we present Baseline and emergent virologic results among participants experiencing PDVF through 96 weeks of FTR-based therapy.

**Methods:** BRIGHT E is a Phase 3 trial evaluating FTR in HTE patients with multidrug resistant HIV-1. Participants were assigned to the Randomized (RC; 1-2 ARV classes remaining) or Non-randomized Cohort (Non-RC; zero ARV classes remaining; Figure 1). Glycoprotein (gp)-120 substitutions that potentially influence susceptibility to TMR include S375H/I/M/N/T, M426L/P, M434I/K, and M475I.

**Results:** Of 731 participants screened, 371 were treated: 272 in the RC and 99 in the Non-RC. Median baseline HIV-1 RNA levels were 4.66 and 4.31 log<sub>10</sub> c/mL in the RC and Non-RC groups, respectively. Median baseline CD4<sup>+</sup> cell counts for RC vs. Non-RC were 99.5 and 41 cells/mm<sup>3</sup>, respectively. Overall, 45% (162/358) of participants had pre-defined gp120 substitution(s) at Baseline, and median TMR IC<sub>50</sub> FC was 0.99-fold from reference. Through WK96, 23% (63/272) of RC and 49% (49/99) of Non-RC participants met PDVF criteria. Rates of PDVF among RC participants were comparable regardless of Baseline virologic factors: 22% (31/141) without vs. 25% (31/122) with relevant gp120 substitutions, and 29% (10/34) with TMR IC<sub>50</sub> FC >100-fold vs. 22% (29/132) with an IC<sub>50</sub> FC ≤1-fold. 52% (26/50) of RC and 25% (11/44) of Non-RC participants with PDVF had no treatment-emergent pre-defined genotypic substitutions, among whom median change in Baseline TMR IC<sub>50</sub> FC was <1-fold. Median increase in IC<sub>50</sub> FC in participants with emergent gp120 substitutions at failure was 511-fold for RC and 2260 for Non-RC (Table 1).

n (%)	Randomized Cohort FTR 600 mg BID plus OBT <sup>a</sup> (N=272)	Non-Randomized Cohort FTR 600 mg BID plus OBT <sup>a</sup> (N=99)
Participants meeting PDVF	63 (23)	49 (49)
Participants with HIV-1 RNA <40 c/mL after meeting PDVF	17/63 (27)	5/49 (10)
Emergent Pre-defined Genotypic Substitutions <sup>b</sup> at Failure <sup>c</sup>	Randomized Cohort (n=50) <sup>d</sup>	Non-Randomized Cohort (n=44) <sup>d</sup>
Participants WITHOUT Emergent Pre-defined gp120 Substitutions	26 (52)	11 (25)
Participants WITH Emergent Pre-defined gp120 Substitutions <sup>e</sup>	24 (48)	33 (75)
S375H/I/M/N/T	15 (30)	22 (50)
M426L/P	16 (32)	21 (48)
M434I/K	5 (10)	4 (9)
M475I	6 (12)	5 (11)
TMR IC50 FC at Failure <sup>c</sup>		
Median Change in Baseline TMR IC50 FC	1.7-fold (n=53) <sup>c</sup>	470-fold (n=45) <sup>d</sup>
Participants WITHOUT Emergent Pre-defined gp120 Substitutions	0.9-fold (n=26)	0.7-fold (n=11)
Participants WITH Emergent Pre-defined gp120 Substitutions	511-fold (n=24)	2260-fold (n=32)
TMR IC50 FC Categories at Failure <sup>c</sup>	(n=51) <sup>d</sup>	(n=44) <sup>d</sup>
<1-fold	15 (29)	2 (5)
>1-10-fold	4 (8)	4 (9)
>10-100-fold	6 (12)	3 (7)
>100-1000-fold	9 (18)	8 (18)
>1000-fold	17 (33)	27 (61)

a. OBT, optimized background therapy.

b. Includes only Pre-defined gp120 substitutions: S375T/H/I/M/N, M426L/P, M434I/K, and M475I. M426P and M434K were not present in this study population at Baseline.

c. On-treatment resistance testing data is shown at the time of confirmed VF where available, or the time of suspect VF or a time point nearest, but subsequent, to the VF time point.

d. Number of evaluable participants.

e. Most frequent emergent substitutions were M426L (RC 16/50, 32%; NRC 21/44, 48%) and S375N (RC 13/50, 26%; NRC 17/44, 39%), including mixtures.

Table 1. Treatment-Emergent Genotypic and Phenotypic Changes to TMR Among Participants Meeting PDVF Criteria Through Week 96

**Conclusions:** Through WK96, PDVF in RC participants was comparable to previous ARV trials conducted in similar populations. Pre-treatment gp120 substitutions of interest and TMR IC50 FC were not reliably predictive of VF among RC participants. Non-RC participants, with zero fully active ARVs, experienced higher rates of PDVF, emergent gp120 substitutions of interest, and greater median increase in Baseline TMR IC50 FC. Overall, emergent gp120 substitutions of interest correlated with higher median increase in TMR IC50 FC. A clinical cut-off for FTR has not yet been determined.

## Baseline characteristics in URBAN, a German prospective observational study of Dolutegravir and Lamivudine as 2-drug regimen in naïve and pre-treated patients

S. Noe<sup>1</sup>, S. Scholten<sup>2</sup>, C. Wyen<sup>3</sup>, N. Postel<sup>4</sup>, O. Degen<sup>5</sup>, M. Sabranski<sup>6</sup>, H. Hillenbrand<sup>7</sup>, C. Cordes<sup>8</sup>, K. Dymek<sup>9</sup>, J. Scherzer<sup>9</sup>, B. Westermayer<sup>10</sup>, R. Walli<sup>9</sup>

<sup>1</sup>MVZ Karlsplatz, München, Deutschland, <sup>2</sup>Praxis Hohenstaufenring, Köln, Deutschland, <sup>3</sup>Praxis Ebertplatz, Köln, Deutschland, <sup>4</sup>prinzed, München, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, <sup>6</sup>Infektionsmedizinisches Zentrum Hamburg (ICH), Hamburg, Deutschland, <sup>7</sup>MVZ PraxisCityOst, Berlin, Deutschland, <sup>8</sup>Praxis Dr. Cordes, Berlin, Deutschland, <sup>9</sup>ViiV Healthcare, München, Deutschland, <sup>10</sup>GlaxoSmithKline, München, Deutschland

### Inhalt

#### Background

The URBAN cohort study was initiated in November 2018 to provide prospective real-world data regarding the effectiveness and tolerability of using the 2-drug regimen (2DR) Dolutegravir (DTG) plus Lamivudine (3TC) in people living with HIV (PLWH) either as two tablets or – after availability – as single tablet regimen (STR). The STR Dovato has been approved by the EMA in July 2019 for treatment of PLWH >12 years, without known or suspected INSTI or 3TC resistance. Approval was based on the GEMINI studies in ART-naïve PLWH.

#### Methods

URBAN is an ongoing, non-interventional, prospective, multi-center, German study in ART-naïve and pre-treated patients starting with DTG+3TC (as two single tablets or as STR) in accordance with the summary of product characteristics. Here we describe the baseline characteristics of the study population and reasons for switch to or initiation of DTG+3TC.

#### Results

Until October 2019, 366 patients have been enrolled (93% men; 8% ART-naïve; baseline characteristics see Table 1); 49% of patients started with two tablets, 51% with the STR. Pre-treated patients had been on ART for a median time of 7 years prior to DTG+3TC (16% still on first-line ART, 34% with  $\geq 3$  ART changes); 84% switched from INSTI-, 8% from NNRTI- and 7% from PI-based ART. NRTI-, NNRTI- or major PI-RAMs (resistance-associated mutations) were documented in 2.5%, 10.4% and 3.6% of patients, respectively. Relevant comorbidities were rare in ART-naïve patients; the most common comorbidities ( $\geq 10\%$ ) in pre-treated patients were hypertension (23%), depression (18%), chronic kidney disease (11%) and lipid disorders (10%). Primary reasons for switch ( $>10\%$ ) were: ‘preference of 2DR’ (30%), ‘side effects of previous ART’ (23%), ‘tolerability profile of DTG+3TC’ (17%) and ‘easiness to take’ (11%). Reasons for ART initiation with DTG+3TC were ‘preference of 2DR’ (45%) and ‘easiness to take’ (16%) (Fig.1).

#### Conclusion

The URBAN cohort study shows, that DTG plus 3TC is used in a diverse population of ART-naïve and pre-treated PLWH in clinical routine. The majority of pre-treated PLWH on suppressive ART who were switched to DTG+3TC have been – unlike in the TANGO study investigating the switch from initial ART – exposed to diverse antiviral substances for several years, some of them harboring viral strains with RAMs other than 3TC or INSTI. The main reasons for DTG+3TC use were preference of 2DR, side effects of previous ART, the tolerability profile and convenience.

	Total (N=366)	Pre-treated (N=335)	ART-naïve (N=31)
Male, n (%) [N]	338 (92.6) [365]	308 (92.2) [334]	30 (96.8) [31]
Age, years, median (IQR*) [N]	47 (38-54) [366]	49 (39-55) [335]	35 (26-42) [31]
Time since HIV diagnosis, years, median (IQR*) [N]		10 (5-16) [333]	0 (0-0) [31]

<b>Time on ART, years, median (IQR*) [N]</b>	7 (4-13) [306]	
<b>Previous regimen, n (%) [N]</b>	278 (83.7) INSTI-based; 26 (7.8) NNRTI-based; 22 (6.6) PI-based; 6 (1.8) INSTI/PI-based [332]	
<b>HIV-1 RNA copies/mL, median (IQR*) {range} [N]</b>	37,200 (5,100-70,700) {55-1,100,000} [31]**	
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copies/mL, n (%) [N]</b>	314 (96.3) [326]	
<b>CD4 T-cell count, cells/<math>\mu</math>L, median (IQR) {range} [N]</b>	723 (536-931) {53-2,108} [351]	750 (549-941) {172-2,108} [320]
<b>CD4 T-cell count &lt;200 cells/<math>\mu</math>L, n (%) [N]</b>	6 (1.7) [351]	4 (12.9) [31]***

Table 1. HIV related characteristics and ART history; calculations based on observed data; \*IQR: inter quartile range, \*\*3 patients >100,000 (143,000; 192,484; 1,100,000 copies/mL), \*\*\*one patient with CD4 < 200/ $\mu$ L AND HIV-1 RNA >100,000 copies/mL

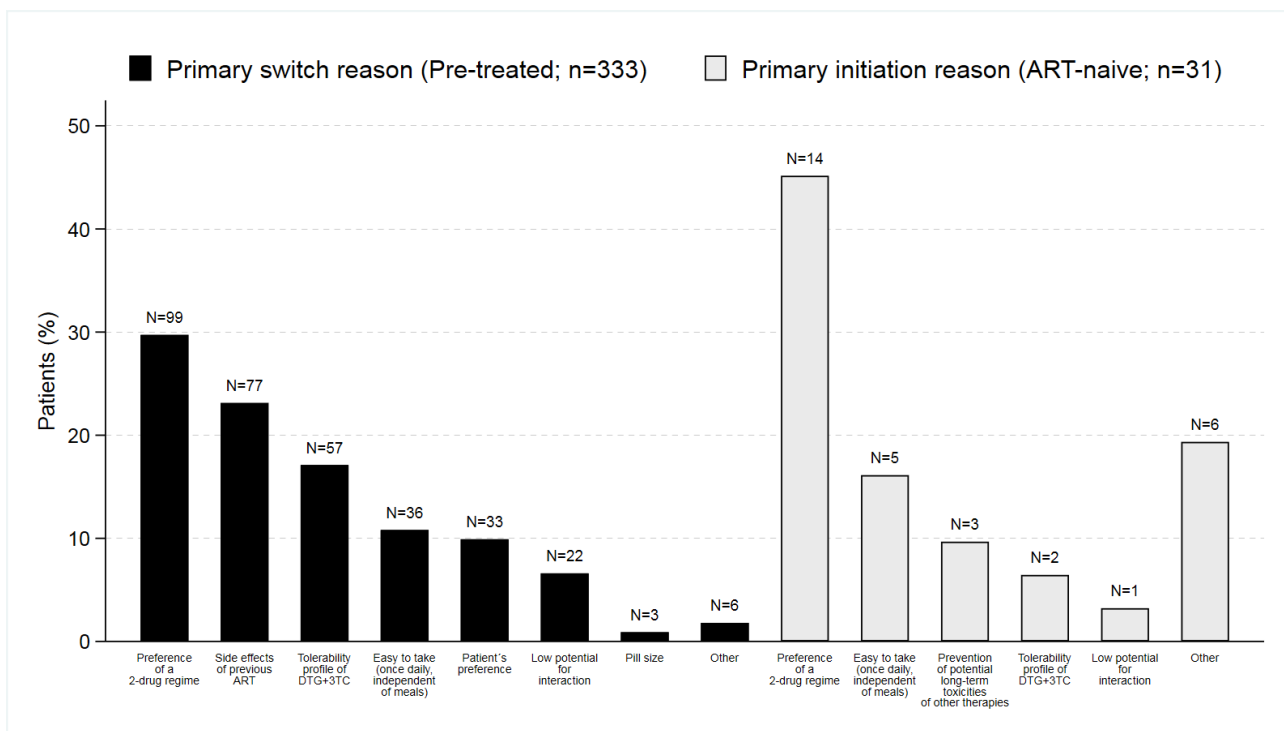


Figure 1. Primary reasons for switch to or initiation of DTG+3TC as reported by investigator

## Cabotegravir + Rilpivirine Every 2 Months Is Noninferior to Monthly: ATLAS-2M Study

E. T. Overton<sup>1</sup>, G. Richmond<sup>2</sup>, G. Rizzardini<sup>3</sup>, H. Jaeger<sup>4</sup>, C. Orrell<sup>5</sup>, F. Nagimova<sup>6</sup>, F. Bredeek<sup>7</sup>, M. Garcia del Toro<sup>8</sup>, P. D. Benn<sup>9</sup>, Y. Wang<sup>10</sup>, K. J. Hudson<sup>11</sup>, D. Margolis<sup>11</sup>, K. Smith<sup>11</sup>, P. Williams<sup>12</sup>, W. R. Spreen<sup>11</sup>, K. M. Dymek<sup>13</sup>

<sup>1</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>Broward General Health Medical Center, Ford Lauderdale, FL, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>Fatebenefratelli Sacco Hospital, Milan, Italien, <sup>4</sup>HIV Research and Clinical Care Center, Munich, Deutschland, <sup>5</sup>University of Cape Town Medical School, Desmond Tutu HIV Foundation, Cape Town, Südafrika, <sup>6</sup>State Public Healthcare Institution National Center for the Prevention and Control of AIDS and other infectious diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russische Föderation, <sup>7</sup>Metropolis Medical, San Francisco, CA, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>8</sup>General Hospital of Valencia, Valencia, Spanien, <sup>9</sup>ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, <sup>10</sup>GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>11</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>12</sup>Janssen, Beerse, Belgien, <sup>13</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

### Inhalt

**Background:** The 2-drug regimen of long-acting (LA) cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) dosed IM every 4 weeks (Q4W) was noninferior to daily oral 3-drug ART in Phase 3 studies. These results and supportive CAB+RPV LA pharmacokinetics enable regimen evaluation at a longer and potentially more convenient 8-week dosing interval (Q8W).

**Methods:** ATLAS-2M is a multicenter, open-label, Phase 3b noninferiority (NI) study of CAB+RPV LA maintenance therapy administered Q8W (600mg CAB + 900mg RPV) or Q4W (400mg CAB + 600mg RPV) to treatment-experienced, HIV-infected adults. Virologically suppressed individuals on CAB+RPV LA Q4W (ATLAS study rollover) or oral standard-of-care were randomized 1:1 to receive CAB+RPV LA Q8W or Q4W. The primary endpoint at Week 48 was proportion with plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (Snapshot, ITT-exposed [ITTe]) with an NI margin of 4%. The key secondary endpoint was proportion with HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL (Snapshot, ITTe) with an NI margin of -10%.

**Results:** 1045 participants were randomized and treated with CAB+RPV LA Q8W (n=522) or Q4W (n=523); 27% were female, 73% were white. Median age was 42 years (range 19–83); 63% were naive to CAB+RPV LA while 37% transitioned from CAB+RPV LA Q4W in ATLAS. CAB+RPV LA Q8W was noninferior to Q4W dosing in both the primary (1.7% vs 1.0%) and secondary analysis (94.3% vs 93.5%; Table 1).

Outcome, n (%), ITTe	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
<b>Primary endpoint</b>		
HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL at Week 48	9 (1.7)	5 (1.0)
Adjusted difference (95% CI) <sup>a</sup>	0.8 (-0.6; 2.2)	
Data in window not $< 50$ c/mL	3 (0.6)	2 (0.4)
Discontinued for lack of efficacy	6 (1.1)	2 (0.4)
Discontinued for other reasons while not $< 50$ c/mL	0	1 (0.2)
No virologic data	21 (4.0)	29 (5.5)
Discontinued for AE or death	9 (1.7)	13 (2.5)
Discontinued for other reasons	12 (2.3)	16 (3.1)
<b>Key secondary endpoint</b>		
HIV-1 RNA $< 50$ c/mL at Week 48	492 (94.3)	489 (93.5)
Adjusted difference (95% CI) <sup>a</sup>	0.8 (-2.1; 3.7)	
All AEs	473 (90.6)	482 (92.2)
Serious AEs	27 (5.2)	19 (3.6)
Grade 3–5 AEs	41 (7.9) <sup>b</sup>	49 (9.4)
Discontinued for AEs	12 (2.3)	13 (2.5)
Number of injections	8470	15,711
Number of ISR events	2507	3152
Grade 1 – mild	2010 (80.2)	2561 (81.3)
Grade 2 – moderate	454 (18.1)	543 (17.2)
Grade 3 – severe	43 (1.7)	48 (1.5)
Drug-related grade 3–5 AEs excluding ISRs	4 (0.8)	5 (1.0)
Discontinued for ISRs	5 (1.0)	5 (1.0)

<sup>a</sup>Cochran–Mantel–Haenszel analysis adjusting for prior exposure to CAB+RPV (0, 1–24, or  $> 24$  weeks).

<sup>b</sup>Includes 1 death from sepsis on Day 205.

AE, adverse event; CI, confidence interval; ISR, injection site reaction; ITT, intention-to-treat; ITTe, ITT-exposed; Q4W, 4-week dosing interval; Q8W, 8-week dosing interval.

Table1. Efficacy and Safety Results From ATLAS-2M

There were 8 and 2 confirmed virologic failures (CVFs; 2 sequential measures  $\geq 200$  c/mL) on Q8W and Q4W dosing, respectively; 5 and 0 CVFs, respectively, had archived resistance-associated mutations (RAMs) to RPV (E138A, Y188L, H221Y, Y181C) either alone (n=4) or with a CAB RAM (G140R, n=1) in baseline peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). On-treatment RAMs to RPV (K101E, E138K, M230L), CAB (N155H, Q148R, E138K), or both not present in baseline PBMCs were found in 5/8 Q8W CVFs and both Q4W CVFs. The safety profile was similar for Q4W and Q8W dosing (Table). Injection site reactions (ISRs) were mostly mild or moderate (98% overall) with a median duration of 3 days. Discontinuation for an adverse event occurred in 2% of patients (Q8W, n=12; Q4W, n=13), with 5 (1%) in each group due to ISRs. There was 1 death (Q8W; sepsis). Of those treated Q8W in ATLAS-2M after  $\geq 48$  weeks of Q4W dosing in ATLAS, 93% (115/124) expressed a preference for Q8W dosing.

**Conclusions:** Q8W dosing of CAB+RPV LA was noninferior to Q4W dosing and well tolerated. Results support the therapeutic potential of CAB+RPV LA administered every 2 months.

## Delayed diagnoses of HIV infection: preliminary results of the German FindHIV Study

E. Wolf<sup>1</sup>, A. Neumann<sup>2</sup>, P. Lauscher<sup>3</sup>, M. Bickel<sup>4</sup>, S. Fenske<sup>5</sup>, N. Hanhoff<sup>6</sup>, C. Kögl<sup>3</sup>, S. Heldwein<sup>7</sup>, R. Pauli<sup>8</sup>, C. Stefan<sup>9</sup>, M. Müller<sup>10</sup>, S. Preis<sup>11</sup>, F. Valbert<sup>2</sup>, J. Wasem<sup>2</sup>, S. Schellberg<sup>12</sup>, on behalf of FindHIV Study Group

<sup>1</sup>MUC Research CRO, München, Deutschland, <sup>2</sup>Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen, Deutschland, <sup>3</sup>MUC Research, München, Deutschland, <sup>4</sup>Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland, <sup>5</sup>ICH - Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg, Hamburg, Deutschland, <sup>6</sup>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V., Berlin, Deutschland, <sup>7</sup>MVZ Karlsplatz, München, Deutschland, <sup>8</sup>Gemeinschaftspraxis Becker/Pauli, München, Deutschland, <sup>9</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland, <sup>10</sup>Gemeinschaftspraxis Ulmer/Frietsch/Müller, Stuttgart, Deutschland, <sup>11</sup>Clinovate NET, München, Deutschland, <sup>12</sup>Novopraxis, Berlin, Deutschland

### Inhalt

**Background:** Despite wide-spread availability of HIV test sites and improved treatment options with modern ART along with a general awareness of HIV transmission routes, nearly one-half of new HIV infections in Germany are diagnosed at an advanced stage. The objectives of the FindHIV study are to evaluate the proportion of delayed HIV diagnoses and to identify factors associated with late presentation in Germany, in order to develop tools to improve early detection of HIV infection.

**Methods:** FindHIV is a nation-wide, multicenter and cross-sectional study designed to include 800 newly diagnosed (≤6 months) HIV infected adults during the recruitment phase (01/2019-03/2020). FindHIV is characterized by a two-phase mixed-methods approach. Goal of phase 1 is to identify patient characteristics and structural health care aspects associated with delayed HIV diagnosis. Data on socio-demographics, partnership, personality, sexual contacts and knowledge on HIV transmission routes, circumstances of HIV testing, symptoms and diseases prior to HIV diagnoses and previous health care contacts as well as physician's assessment on potentially missed test options are collected. In phase 2, a scoring tool/questionnaire for early HIV detection and recommendations for use will be developed based on study data and a systematic literature search with the involvement of an expert panel.

**Results:** At a preliminary data cut (Dec 2, 2019), 475 participants were enrolled of whom 253 were available for analyses. Study participants were predominantly male (91%), 40 years old (median), 81% with German citizenship (Table 1); 50% were living in a civil/stable partnership, 31% in a monogamous relationship. HIV was transmitted in 3 of 4 cases (74%) among men who have sex with men (MSM). Symptoms or acute/chronic diseases (64%) were the main reasons for seeking an HIV test.

Nearly one third of newly diagnosed adults (32%) has previously suffered from an HIV associated and/or AIDS defining disease; 54% of participants were classified as late presenters (CD4 abs. <350 cells/μL and/or AIDS). In the opinion of the treating HIV specialists, 56% of delayed HIV diagnoses could have been detected earlier (Figure 1).

**Conclusion:** Preliminary results of FindHIV confirm a previously reported high rate of late presenters, more than a half of whom probably could have been diagnosed earlier. This clearly stresses the need for in-depth knowledge on causes of delayed HIV detection and effective countermeasures.

	Total (N=253)	No LP (N=116*)	LP (N=136*)
Male sex, n (%)	230 (91)	109 (94)	121 (89)
Age, years, median (IQR)	40 (29-51)	36 (28-48)	44 (31-52)
White/Caucasian ethnicity, n (%)	223 (88)	102 (88)	120 (88)
German citizenship, n (%)	206 (81)	91 (78)	114 (84)
HIV transmission MSM, n (%)	188 (74)	93 (80)	95 (70)
HIV associated disease, n (%)	63 (25)	16 (14)	47 (35)
AIDS defining disease, n (%)	36 (14)	0 (0)	36 (26)
Earlier HIV diagnosis possible, n (%)	111 (44)	35 (30)	76 (56)

Table 1. Baseline Characteristics; IQR Interquartile Range; MSM men who have sex with men; \*In one patient, late presentation (LP) status not determinable

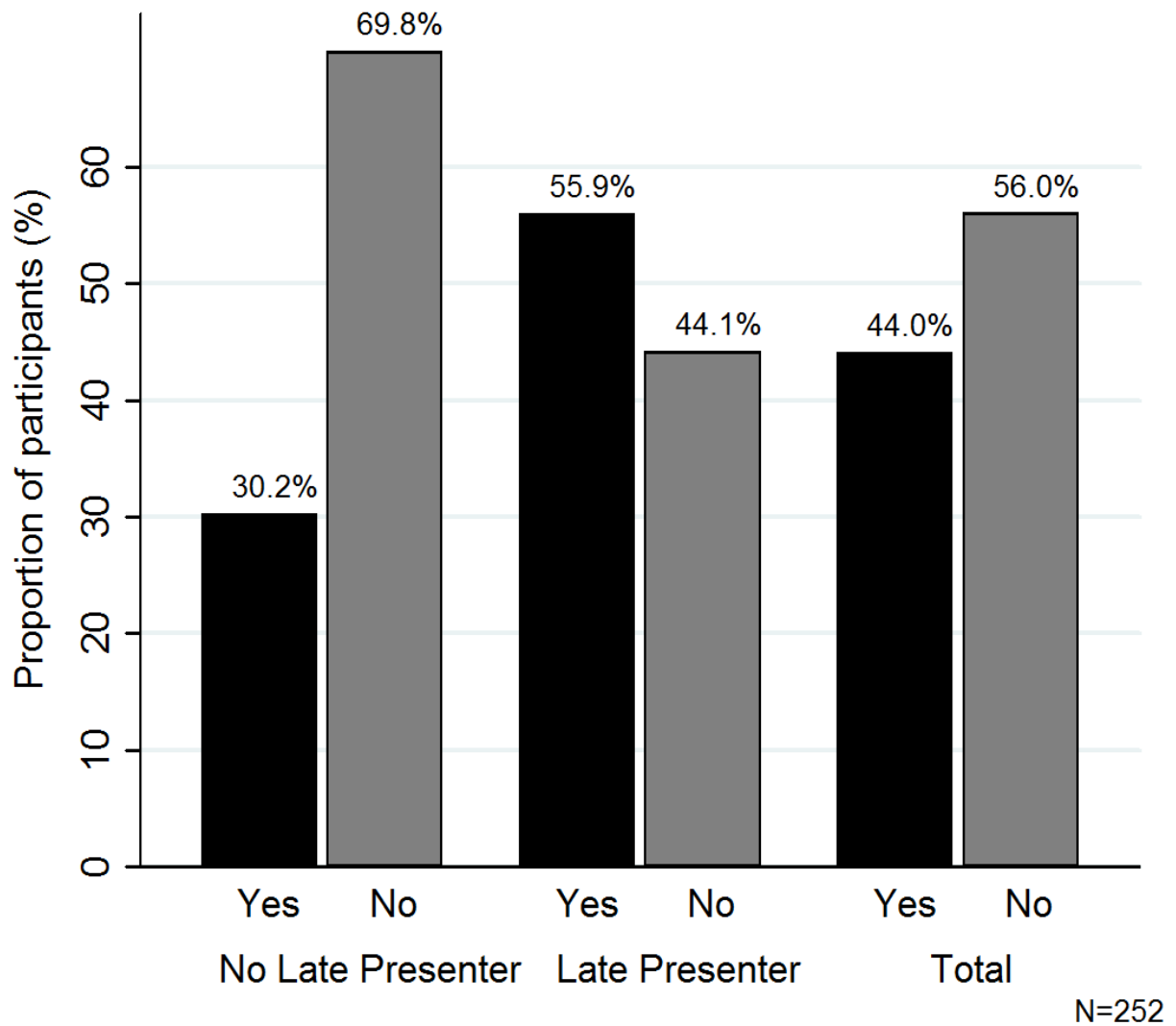


Figure 1. Study participants in whom earlier HIV diagnosis might have been possible based HIV specialist's assessment



## Effect of Doravirine on Body Weight and Body Mass Index in Treatment Naïve Adults with HIV-1

C. Orkin<sup>1</sup>, R. Elion<sup>2</sup>, M. Thompson<sup>3</sup>, J. Rockstroh<sup>4</sup>, Z. J. Xu<sup>5</sup>, E. Martin<sup>5</sup>, C. Hwang<sup>5</sup>, P. Sklar<sup>5</sup>, F. Alvarez Bogner<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Queen Mary University of London, London, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>George Washington University, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>AIDS Research Consortium, Atlanta, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>4</sup>University of Bonn, Bonn, Deutschland, <sup>5</sup>Merck & Co., Kenilworth, Vereinigte Staaten von Amerika

### Inhalt

**Background:** Studies suggest InSTIs may cause more weight gain than PIs and NNRTIs in ART-naïve patients. Female sex, black race, and disease stage have been associated with weight gain in some studies. We compared effects of doravirine (DOR), ritonavir-boosted darunavir (DRV+r), and efavirenz (EFV) on weight and BMI in treatment-naïve, Phase 2/3 clinical trials of DOR.

**Methods:** Median weight change was summarized by treatment group. Proportions with  $\geq 10\%$  weight gain and with BMI increase (from underweight/normal to overweight/obese, or from overweight to obese) were estimated using a generalized linear model with binomial distribution and variables for treatment group, region, gender, race, age, and baseline BMI, CD4 count, and HIV-1 RNA.

**Results:** Median weight change was comparable between DOR (1.0 kg) and DRV+r (0.6 kg) and lower for EFV (0.0 kg) at week 48 (W48) and was similar across all groups at W96 (1.5, 0.7, and 1.0 kg). Proportions with  $\geq 10\%$  weight gain were comparable between DOR, DRV+r, and EFV at W48 (8.6%, 6.4%, and 6.1%) and W96 (15.8%, 16.9%, and 13.0%). Proportions with BMI increase were similar across treatment groups at both timepoints (table). Baseline CD4 count and HIV-1 RNA predicted  $\geq 10\%$  weight gain and BMI increase at both timepoints; sex predicted BMI increase at W48 but not W96.

**Conclusions:** Weight gain over 96 weeks was low in all treatment arms and similar to average yearly change in adults without HIV-1. Low CD4 count and high viral load at baseline were associated with  $\geq 10\%$  weight gain and BMI class increase.

Change in Body Weight (kg) from Baseline, Median (IQR)								
Week	Combined DOR Group		DRV+r Group		Combined EFV Group			
48	N=751	1.0 (-1.2, 3.9)	N=316	0.6 (-1.9, 3.4)	N=402	0.0 (-2.6, 2.8)		
96	N=677	1.50 (-1.0, 4.9)	N=268	0.70 (-1.9, 5.1)	N=362	1.0 (-2.2, 4.6)		
Proportion of Participants with $\geq 10\%$ Weight Gain (kg) from Baseline								
Week	Combined DOR Group		DRV+r Group		Difference (95% CI) DOR-DRV+r	Combined EFV Group		Difference (95% CI) DOR-EFV
48	N=751	8.6%	N=316	6.4%	2.2 (-2.9, 7.3)	N=402	6.1%	2.4 (-1.8, 6.7)
96	N=677	15.8%	N=268	16.9%	-1.2 (-5.5, 3.1)	N=362	13.0%	2.8 (-1.5, 7.1)
Proportion of Participants with BMI Class Increase								
48	N=751	11.4%	N=315	11.1%	0.4 (-3.1, 3.9)	N=402	7.9%	3.5 (-0.2, 7.2)
96	N=677	15.8%	N=267	15.3%	0.6 (-4.5, 5.6)	N=362	14.2%	1.7 (-2.9, 6.2)
IQR, interquartile range. CI, confidence interval.								

Effects on Body Weight and BMI by Treatment Group (DOR, DRV+r, EFV)

## Effectiveness and tolerability of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 infected adult patients in German routine clinical practice – 12 months results of the BICSTaR cohort

C. Stephan<sup>1</sup>, C. Spinner<sup>2</sup>, M. Waizmann<sup>3</sup>, H. Hillenbrand<sup>4</sup>, P. Khaykin<sup>5</sup>, T. Heuchel<sup>6</sup>, P. Bilbao<sup>7</sup>, S. Schreiber<sup>8</sup>, D. Thorpe<sup>7</sup>, H. Ramroth<sup>7</sup>, R. Haubrich<sup>9</sup>, M. Heinzkill<sup>8</sup>, S. Esser<sup>10</sup>

<sup>1</sup>University hospital Frankfurt, Medical clinic II, Frankfurt, Deutschland, <sup>2</sup>Technical University of Munich, School of Medicine, University Hospital Rechts der Isar, Department of Medicine II, Munich, Deutschland, <sup>3</sup>Praxis Waizmann, Leipzig, Deutschland, <sup>4</sup>MVZ Praxis City Ost, Berlin, Deutschland, <sup>5</sup>MainFachArzt, Frankfurt, Dominikanische Republik, <sup>6</sup>Praxis Heuchel, Chemnitz, Deutschland, <sup>7</sup>Gilead Sciences Europe Ltd, Stockley Park, Vereinigtes Königreich, <sup>8</sup>Gilead Sciences GmbH, Martinsried, Deutschland, <sup>9</sup>Gilead Sciences Inc., Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>10</sup>University Hospital Essen, Clinic of Dermatology, Department of Venerology, Essen, Deutschland

### Inhalt

#### Research question

In clinical studies, B/F/TAF is highly efficacious and well tolerated in both antiretroviral treatment (ART)-naïve (TN) and ART-experienced (TE) HIV-1-infected participants, without emerging resistance. The present analysis from BICSTaR aimed to evaluate the effectiveness, safety and tolerability of B/F/TAF in clinical practice over 12 months (12M) in Germany.

#### Methods

BICSTaR is an ongoing, non-interventional, prospective, multinational, cohort study on TN and TE participants. Data from 20 German sites, if available with a cut-off of Oct 2019, was included. Outcome parameters included HIV-1 RNA (on-treatment analysis: loss-to-follow-up/missing/discontinued=excluded; discontinued=failure analysis), drug-related (DR) adverse events (AEs) and persistence (% participants on B/F/TAF) at 12M.

#### Results

A total of 278 HIV-1 infected participants (38 TN, 240 TE) initiated B/F/TAF and had a 12M visit or discontinued the study prematurely. Main reasons for starting B/F/TAF were “early treatment according to guidelines” (58%, TN) and “simplification” (60%, TE). Comorbidities at baseline included neuropsychiatric disorders (27%), arterial hypertension (21%), hyperlipidemia (19%) and cardiovascular disorders (12%).

Of those participants with available HIV-1 RNA data at 12M on B/F/TAF (n=233), HIV-1 RNA was <50 copies(cp)/mL in 33/33 (100%) TN participants and in 187/200 (93.5%) of TE participants (196/200 [98%] <200 cp/mL; by on-treatment analyses. Discontinued=failure analysis: 33/34 TN and 187/219 TE with HIV-1 RNA <50cp/mL). Data were unavailable for n=45 participants (49% due to unreported VL values, 42% due to B/F/TAF discontinuation before 12M). Median CD4 cell counts increased in TN from 469 to 857 and in TE from 697 to 721 cells/μL. Persistence with B/F/TAF was 91% with 25 (1 TN and 24 TE) participants discontinuing B/F/TAF prior to month 12 (19 due to AEs, 3 due to lack of efficacy). There were no discontinuations due to renal or bone AEs. Overall, DRAEs were reported in 35 (12.6%) and DR serious AEs were reported in 2 (0.7%) participants (one with nausea, one with depression). The most common DRAEs were psychiatric (15 [5.4%]) and gastrointestinal symptoms (12 [4.3%]).

#### Conclusion

Consistent with randomized controlled trials, interim data from this observational cohort conducted in Germany, which included a large number of participants with comorbidities, support the high effectiveness, safety and tolerability of B/F/TAF in routine clinical practice.

	All Participants N=278	TN Participants N=38	TE Participants N=240
Male gender, n (%)	259 (93)	34 (89)	225 (94)
Age (years) median (Q1,Q3)	47 (38,55)	38 (29,44)	48 (39,55)
Age ≥50 years, n (%)	114 (41)	8 (21)	106 (44)
HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> cp/mL, median (Q1,Q3)	1.6 (1.3,1.7)	4.7 (3.8,5.3)	1.6 (1.3,1.7)

<b>HIV-1 RNA &lt;50 cp/mL, n/N (%)</b>	194/256 (76)		194/218 (89)
<b>HIV-1 RNA &gt;100,000 cp/mL, n/N (%)</b>	17/256 (7)	15/38 (40)	2/218 (1)
<b>CD4 count, cells/μL, median (Q1,Q3)</b>	676 (426,884)	469 (283,726)	697 (458,916)
<b>CD4 &lt;200 cells/μL, n/N (%)</b>	18/254 (7)	6/35 (17)	12/219 (6)
<b>CDC Stage C (AIDS), n/N (%)</b>	44/275 (16)	4/38 (11)	40/237 (17)

Table: Baseline Characteristics by ARV Treatment Status. - cp: copies; Q: quartile; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; N: total number with data available

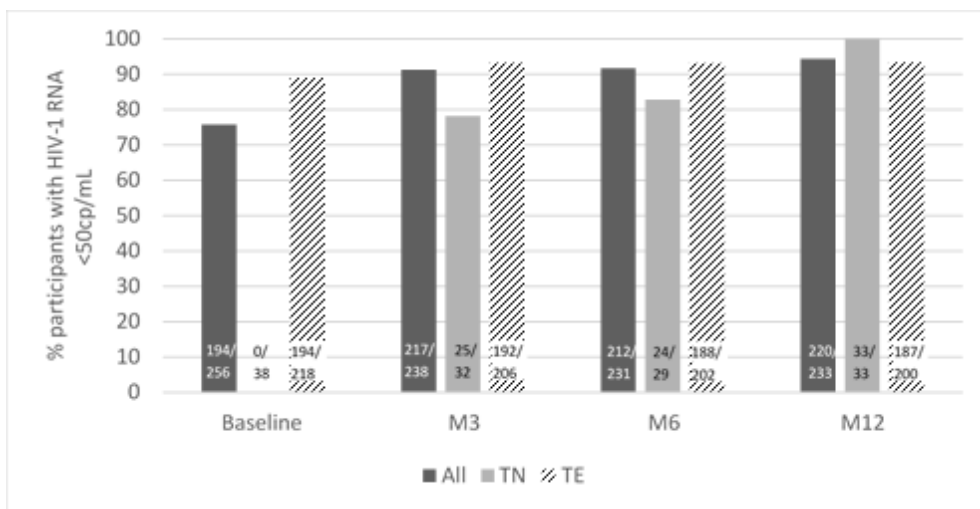


Figure: patients with HIV-1 RNA <50 copies/mL by visit in TN and TE (on-treatment analysis)

## Efficacy and safety of B/F/TAF vs comparators in cis-women and girls (living with HIV): an analysis of 5 clinical trials

C. Orkin<sup>1</sup>, F. Ajana<sup>2</sup>, C. Kityo<sup>3</sup>, E. Koenig<sup>4</sup>, E. Natukunda<sup>5</sup>, B. Gandhi-Patel<sup>6</sup>, Y. Liu<sup>6</sup>, X. Wei<sup>6</sup>, K. L. White<sup>6</sup>, T. Makadzange<sup>6</sup>, C. Pikora<sup>6</sup>, D. Brainard<sup>6</sup>, M. Bickel<sup>7</sup>, S. Chuck<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Barts Health NHT Trust, The Royal London Hospital, Ambrose King Centre, London, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, Frankreich, <sup>3</sup>Joint Clinical Research Centre, Kampala, Ungarn, <sup>4</sup>Instituto Dominicano de Estudios Virologicos (IDEV), Santo Domingo, Dominikanische Republik, <sup>5</sup>Joint Clinical Research Centre, Kampala, Uganda, <sup>6</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>Infektiologikum / Infektio Research GmbH & Co. KG, Frankfurt, Deutschland

### Inhalt

#### Objectives

Globally, the majority of people living with HIV are cis-women. Cis-women bear the brunt of HIV epidemic but remain significantly under-represented in clinical trials. Coformulated bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) is a once-daily, single-tablet regimen with demonstrated efficacy and safety in clinical trials of treatment-naïve and virologically suppressed adults, adolescents and children living with HIV. Efficacy and safety of B/F/TAF versus comparators in cis-women and girls across five phase 2/3 B/F/TAF clinical trials through 48 weeks were assessed.

#### Methods

Analysis included cis-women and girls from five clinical trials: virologically suppressed adults (studies 1961, 4449) and adolescents and children (study 1474), and treatment-naïve adults (studies 1489, 1490). Participants were grouped by age: children (6-11), adolescents (12-17), adults (18-49) and older adults ( $\geq 50$ ). Comparators included dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) (1489), DTG+F/TAF (study 1490), elvitegravir/cobicistat/F/(TAF or tenofovir disoproxil fumarate[TDF]) (study 1961) or atazanavir+ritonavir+F/TDF (study 1961). We assessed efficacy using FDA Snapshot for HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL, safety, and tolerability at Week 48.

#### Results

679 cis-women and girls were analyzed (table); age range was 6-74 years; 44% Black, 28% White, 17% Asian and 12% other. High and similar rates of virologic suppression were observed across age groups (B/F/TAF 87%-100%; comparators 86%-95%). No treatment-emergent resistance was detected with B/F/TAF versus 1 participant on comparator regimen developed resistance. Drug-related adverse events (AEs) occurred in similar proportions of participants taking B/F/TAF versus comparators. Overall rates of grade 3/4 AEs were low. No women and 1 girl discontinued due to any AE in B/F/TAF group vs 2 women in comparators.

#### Conclusion

B/F/TAF is an effective, safe and well tolerated HIV treatment in this large analysis of cis-women and girls living with HIV spanning ages 6-74 years. High rates of virologic suppression and low incidence of AEs, observed among diverse participants, make B/F/TAF an important treatment option for cis-women and girls.

	Virologically suppressed girls and women							Treatment-naïve women					
	6 to 11 years	12 to 17 years	18 to 49 years		≥50 years			18 to 49 years			≥50 years		
	Study 1474*		Study 1961				Study 4449*	Studies 1489-1490					
	B/F/TAF (n=27)	B/F/TAF (n=32)	B/F/TAF (n=191)	Comparators <sup>‡</sup> (n=196)	B/F/TAF (n=43)	Comparators <sup>‡</sup> (n=40)	B/F/TAF (n=11)	B/F/TAF (Pooled) (n=54)	DTG/ABC/3TC (1489) (n=22)	DTG+FTC/TAF (1490) (n=29)	B/F/TAF (Pooled) (n=15)	DTG/ABC/3TC (1489) (n=11)	DTG+FTC/TAF (1490) (n=8)
<b>Baseline Characteristics</b>													
Age, years (min, max)	6, 11	12, 17	21, 49	20, 49	50, 63	50, 63	65, 74	20, 49	20, 49	19, 49	50, 64	53, 68	51, 62
Black	24 ( 89%)	21 ( 68%)	72 (38%)	70 (36%)	19 (44%)	13 (33%)	1 (9%)	26 (48%)	17 (77%)	18 (62%)	7 (47%)	6 (55%)	6 (75%)
White	1 ( 4%)	1 ( 3%)	56 (29%)	52 (27%)	10 (23%)	15 (38%)	10 (91%)	19 (35%)	5 (23%)	6 (21%)	6 (40%)	5 (45%)	1 (13%)
Asian	2 ( 7%)	8 ( 26%)	43 (23%)	46 (23%)	5 (12%)	8 (20%)	0	0	0	1 (3%)	0	0	0
Other	0	2 ( 6%)	20 (10%)	28 (14%)	9 (21%)	4 (10%)	0	9 (17%)	0	4 (14%)	2 (13%)	0	1 (13%)
<b>Outcomes at Week 48</b>													
HIV-1 RNA <50 c/mL	26 ( 96%)	31 ( 97%)	181 (95%)	187 (95%)	43 (100%)	38 (95%)	11 (100%)	47 (87%)	20 (91%)	25 (86%)	14 (93%)	10 (91%)	7 (88%)
Treatment-emergent resistance	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related AE, all grades	7 ( 26%)	1 ( 3%)	17 (9%)	11 (6%)	3 ( 7%)	2 ( 5%)	0	10 ( 19%)	10 ( 45%)	6 ( 21%)	1 ( 7%)	4 ( 36%)	2 ( 25%)
Grade 3/4 AE	0	1 ( 3%)	10 ( 5%)	11 ( 6%)	1 ( 2%)	3 ( 8%)	0	7 ( 13%)	2 ( 9%)	5 ( 17%)	0	1 ( 9%)	2 ( 25%)
Discontinuations due to AE	1 ( 4%)	0	0	0	0	0	0	0	1 ( 5%)	0	0	0	1 (13%)
Grade 3/4 laboratory abnormalities	7 ( 26%)	13 ( 41%)	36 ( 19%)	42 (21%)	5 (12%)	6 ( 15%)	1 (9%)	9 ( 17%)	5 ( 23%)	2 ( 7%)	3 ( 21%)	3 ( 27%)	3 ( 38%)

\*Studies 1474 and 4449 are conducted as open-label, single-arm studies  
<sup>‡</sup>Comparator regimen included E/C/F/(TAF or TDF), or ATV+RTV+F/TDF  
ATV, atazanavir; E/C/F/(TAF or TDF), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate); RTV, ritonavir

## Gepoolte Resistenzanalyse von einmal täglichen (QD) Darunavir (DRV) Regimen und Formulierungen aus 10 klinischen Studien von Therapie-naiven (TN) und Therapie-erfahrenen (TE) Patienten mit einer Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV)-1 Infektion

E. Lathouwers<sup>1</sup>, S. Seyedkazemi<sup>2</sup>, D. Luo<sup>3</sup>, K. Brown<sup>3</sup>, U. Meyer-Bunsen<sup>4</sup>, S. De Meyer<sup>1</sup>, E. Y. Wong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgien, <sup>2</sup>Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, NJ, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>4</sup>Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund:** DRV hat eine hohe Wirksamkeit und Resistenzbarriere in diversen Populationen von TN bis schwer TE Patienten gezeigt. Wir werteten Resistenzdaten aus 10 klinischen Studien mit unterschiedlichen DRV 800mg-QD-basierten antiretroviralen Regimen und Formulierungen aus.

**Methoden:** Die Analyse schloss Patienten aus 10 Phase 2/3 Studien (Dauer 48-192 Wochen) von Ritonavir- und Cobicistat-geboostetem DRV 800 mg QD-basierten Regimen in TN und virologisch-versagenden (VF) oder supprimierten TE Patienten mit HIV-1 ein. Drei waren Phase 3 Studien von DRV/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (D/C/F/TAF) 800/150/200/10 mg Single-Tablet Regimen (STR). Post-Baseline Resistenz wurde bei Patienten mit Protokoll-definiertem virologischem Versagen (PDVF) ermittelt; Definitionen und Kriterien variierten leicht zwischen den Studien. Resistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) basierten im Laufe der Zeit auf der jeweiligen Mutationsliste der International Antiviral Society-USA.

**Resultate:** Von den 3.635 ausgewerteten Patienten erfüllten 250 PDVF Kriterien und 205 hatten Post-Baseline Genotypen/Phänotypen. Insgesamt entwickelten 4 (0,1%) Patienten (oder hatten identifizierbare [Switch-Studien])  $\geq 1$  DRV und/oder primäre Protease-Inhibitor (PI) RAMs und nur 1 ( $<0,1\%$ , ODIN) Patient verlor DRV phänotypische Suszeptibilität; dieser TE Patient hatte vorher VF unter Lopinavir. Unter den Patienten mit Nukleos(t)idischem Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Backbone (meistens Emtricitabin [FTC] + Tenofovir [TFV]), hatten 12 (0,4%) Patienten  $\geq 1$  NRTI RAM, davon 10 mit M184I/V, assoziiert mit FTC Resistenz. Keine TVF RAMs wurden beobachtet. Unter Patienten, die D/C/F/TAF (n=1.949) erhielten, hatte keiner Post-Baseline DRV, primäre PI, oder TFV RAMs; nur 2 (0,1%) Patienten entwickelten eine FTC RAM.

**Schlussfolgerung:** In einer großen, diversen Population unter DRV 800 mg QD-basierten Regimen und Formulierungen blieb eine Resistenzentwicklung selten; 0,1% der Patienten hatten DRV und/oder primäre Protease-Inhibitor (PI) RAMs. In den 3 Studien mit dem D/C/F/TAF STR entwickelte kein Patient eine DRV oder primäre PI RAM. Nach  $> 10$  Jahren Untersuchung von DRV 800 mg QD-basierten Regimen in klinischen Studien wurde der Verlust der phänotypischen Suszeptibilität in TN oder virologisch supprimierten TE nie und nur ein einziges Mal bei einem TE Patienten mit vorherigen VF auf multiplen antiretroviralen Regimen, einschließlich PI, beobachtet.

## Islatravir (ISL, MK-8591) at doses of 0.25 to 2.25 mg QD, in combination with doravirine establishes and maintains viral suppression through 48 weeks in treatment-naïve adults with HIV-1 infection

J.-M. Molina<sup>1</sup>, Y. Yazdanpanah<sup>2</sup>, A. E. Afani Saud<sup>3</sup>, C. J. Bettacchi<sup>4</sup>, C. Chahin Anania<sup>5</sup>, E. DeJesus<sup>6</sup>, S. O. Klopfer<sup>7</sup>, K. Eves<sup>7</sup>, A. Grandhi<sup>7</sup>, M. N. Robertson<sup>7</sup>, C. Hwang<sup>7</sup>, G. J. Hanna<sup>7</sup>, P. Sklar<sup>7</sup>

<sup>1</sup>University of Paris Diderot and St-Louis Hospital, Paris, Frankreich, <sup>2</sup>Bichat Hospital, Paris, Frankreich, <sup>3</sup>University of Chile, Santiago, Chile, <sup>4</sup>North Texas Infectious Diseases Consultants, Dallas, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>Hospital Hernán Henríquez Aravena of Temuco, Temuco, Chile, <sup>6</sup>Orlando Immunology Center, Orlando, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>Merck & Co., Kenilworth, Vereinigte Staaten von Amerika

### Inhalt

**Objective/Background:** ISL is the first nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor (NRTTI) in development for treatment of HIV-1 infection. Doravirine (DOR) is a recently approved non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). We present efficacy and safety data for ISL with DOR through 48 weeks.

**Methods:** Phase 2B, randomized, double-blind, comparator-controlled, dose-ranging trial to evaluate efficacy and safety of ISL with DOR. For the first 24 weeks, equal proportions of participants received one of three doses of ISL (0.25 mg, 0.75 mg, or 2.25 mg) plus DOR (100 mg) and 3TC (300 mg) or DOR/3TC/TDF once daily with placebo. After 24 weeks of treatment, participants taking ISL who achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL switched to a two-drug regimen of ISL and DOR. Efficacy endpoints included the overall proportion of participants at week 48 with HIV-1 RNA < 50 copies/mL using the FDA snapshot approach. Protocol-defined virologic failure (PDVF) was defined as rebound with confirmed HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL after suppression or non-response with confirmed HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL by week 48. Safety was assessed by adverse event (AE) reporting.

**Results:** 121 participants received drug and were included in analyses (mean age 31 yr, 92.6% male, 76.0% white, 22% HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL). At week 48, 89.7% (26/29), 90.0% (27/30), 77.4% (24/31), of participants achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL in the 0.25mg, 0.75mg, 2.25mg dose of ISL respectively, compared to 83.9% (26/31) with DOR/3TC/TDF. The mean change in CD4+ T-cell count from baseline to week 48 was similar for all groups. The proportion of participants on the 2-drug regimen for 24 weeks with HIV-1 RNA < 50 copies/mL was similar across doses (88.9%-90.0%). Six participants by week 48 met the definition of PDVF, 5/90 (5.6%) in the ISL groups (4 rebound, 1 non-response) and 1/31 (3.2%) in the DOR/3TC/TDF group (rebound); none had HIV-1 RNA > 200 copies/mL or documented resistance to study drugs. No serious drug-related AEs were reported by ISL participants. A higher rate of drug-related AEs was reported for DOR/3TC/TDF (19.4%) participants compared with any of the doses of ISL (combined 7.8%).

**Conclusions:** Similar proportion of participants achieved and maintained viral suppression at week 48 across all treatment groups. ISL+DOR was well tolerated regardless of dose.

## Islatravir Metabolic Outcomes in Phase 2B Trial of Treatment-Naïve Adults with HIV-1

G. A. McComsey<sup>1</sup>, J.-M. Molina<sup>2</sup>, Y. Yazdanpanah<sup>3</sup>, E. DeJesus<sup>4</sup>, S. O. Klopfer<sup>5</sup>, A. Grandhi<sup>5</sup>, K. Eves<sup>5</sup>, T. A. Correll<sup>5</sup>, M. N. Robertson<sup>5</sup>, C. Hwang<sup>5</sup>, G. J. Hanna<sup>5</sup>, P. Sklar<sup>5</sup>

<sup>1</sup>University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika,

<sup>2</sup>University of Paris Diderot and St-Louis Hospital, Paris, Frankreich, <sup>3</sup>Bichat Hospital, Paris, Frankreich, <sup>4</sup>Orlando Immunology Center, Orlando, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>Merck & Co., Kenilworth, Vereinigte Staaten von Amerika

### Inhalt

**BACKGROUND:** Islatravir (ISL, MK-8591) is the first nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor (NRTTI) in development for the treatment of HIV-1 infection. Decreases in bone mineral density (BMD) and changes in body fat have been reported in people taking antiretroviral therapy for HIV-1. We evaluated changes in BMD and body fat distribution, as well as related metabolic endpoints (weight, body mass index [BMI], fasting glucose and lipid levels), in a Phase 2B trial of treatment-naïve adults with HIV-1 who received ISL as part of a combination antiretroviral regimen for up to 48 weeks.

**METHODS:** In this randomized, double-blind, dose-ranging trial, participants were initially assigned to receive once-daily ISL (0.25 mg, 0.75 mg, or 2.25 mg) with doravirine (DOR, 100 mg) and lamivudine (3TC, 300 mg) or a fixed-dose combination of DOR, 3TC, and tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF). Participants receiving ISL who achieved HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 20 or later stopped taking 3TC at their next study visit and continued DOR+ISL at the initial dosage (most participants stopped 3TC at Week 24). Hip BMD, spine BMD, peripheral fat, and trunk fat were assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) performed in all randomized participants at Weeks 0 and 48 and evaluated by a central imaging reader. Change (with 95% confidence interval) from baseline to Week 48 was calculated for each of the DEXA endpoints, weight, BMI, and fasting plasma levels of glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides.

**RESULTS:** A total of 121 participants (92.6% male, 76.0% white, mean age 31 years) received study therapy and were included in the analyses. At baseline, the mean CD4+ T-cell count was 492 cells/mm<sup>3</sup> and 22% of participants had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL. Changes in metabolic endpoints from baseline to Week 48 are shown below (see table).

**CONCLUSIONS:** The ISL regimens, regardless of dose, demonstrated minimal impact on BMD and similar changes in fat distribution, weight, and BMI compared to the DOR/3TC/TDF group, through 48 weeks of treatment.



*Change\* in metabolic endpoints from baseline to week 48*

	ISL 0.25 mg <sup>†</sup> (N=29)	ISL 0.75 mg <sup>†</sup> (N=30)	ISL 2.25 mg <sup>†</sup> (N=31)	ISL All Doses <sup>†</sup> (N=90)	DOR/3TC/TDF (N=31)
	Change (95% CI)	Change (95% CI)	Change (95% CI)	Change (95% CI)	Change (95% CI)
<i>Hip BMD (%)</i>	-0.23 (-1.00, 0.54)	-1.06 (-1.72, -0.40)	-2.00 (-2.81, -1.19)	-1.07 (-1.52, -0.63)	-3.45 (-4.47, -2.43)
<i>Spine BMD (%)</i>	-0.81 (-2.07, 0.45)	-1.96 (-3.21, -0.71)	-1.28 (-2.26, -0.29)	-1.34 (-2.00, -0.68)	-2.16 (-3.54, -0.78)
<i>Peripheral fat (%)</i>	13.34 (6.92, 19.76)	10.36 (1.71, 19.02)	6.41 (-2.60, 15.42)	10.17 (5.71, 14.64)	9.60 (2.57, 16.63)
<i>Trunk fat (%)</i>	18.38 (10.57, 26.18)	18.30 (5.29, 31.32)	7.77 (-3.63, 19.16)	15.04 (8.96, 21.13)	12.85 (4.55, 21.16)
<i>Weight (kg)</i>	4.25 (2.20, 6.29)	3.65 (1.38, 5.92)	0.74 (-1.49, 2.98)	2.94 (1.69, 4.20)	2.09 (0.43, 3.74)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	1.35 (0.70, 2.01)	1.19 (0.44, 1.94)	0.24 (-0.48, 0.97)	0.95 (0.54, 1.36)	0.72 (0.19, 1.24)
<i>Glucose<sup>§</sup></i>	2.96 (-2.56, 8.49)	3.38 (-0.90, 7.66)	0.42 (-4.68, 5.53)	2.32 (-0.43, 5.07)	-1.99 (-13.77, 9.80)
<i>Total Cholesterol<sup>§</sup></i>	4.47 (-5.90, 14.84)	7.54 (-1.31, 16.39)	4.00 (-5.87, 13.88)	5.41 (0.06, 10.76)	-6.45 (-17.89, 4.99)
<i>HDL-cholesterol<sup>§</sup></i>	3.82 (-0.39, 8.03)	5.12 (-2.73, 12.98)	3.89 (1.28, 6.50)	4.30 (1.22, 7.39)	0.77 (-2.81, 4.36)
<i>LDL-cholesterol<sup>§</sup></i>	-4.99 (-11.93, 1.95)	3.20 (-5.51, 11.92)	-0.86 (-9.02, 7.30)	-0.83 (-5.29, 3.64)	-4.67 (-14.98, 5.64)
<i>Triglycerides<sup>§</sup></i>	19.46 (-25.77, 64.68)	-4.83 (-44.11, 34.44)	4.62 (-17.08, 26.31)	6.15 (-14.53, 26.83)	-10.86 (-38.84, 17.13)

\* Mean percent change for DEXA endpoints; mean change for others.

<sup>†</sup> All doses of ISL were given with DOR 100mg and 3TC 300mg for at least 24 weeks, and with DOR 100mg thereafter.

<sup>§</sup> All laboratory values reflect fasting levels and are shown in mg/dL.

N=number randomized; for each test, the number of participants with evaluable data may be slightly lower.

## Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Treatment: FLAIR Week 96 Results

C. Orkin<sup>1</sup>, S. Oka<sup>2</sup>, P. Philibert<sup>3</sup>, C. Brinson<sup>4</sup>, A. Bassa<sup>5</sup>, D. Gusev<sup>5</sup>, O. Degen<sup>6</sup>, J. Gonzáles Garcia<sup>7</sup>, R. D'Amico<sup>8</sup>, D. Dorey<sup>9</sup>, S. Griffith<sup>8</sup>, D. Margolis<sup>8</sup>, M. St. Clair<sup>8</sup>, P. Williams<sup>10</sup>, W. R. Spreen<sup>8</sup>, M. Schneider<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Queen Mary University, London, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, <sup>3</sup>Hopital Européen, Marseille, Frankreich, <sup>4</sup>Central Texas Clinical Research, Austin, Tx, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>State Medical Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russische Föderation, <sup>6</sup>University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, <sup>7</sup>Universidad Autónoma de Madrid Ciudad Universitaria de Cantoblanco, Madrid, Spanien, <sup>8</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>9</sup>GlaxoSmithKline, Mississauga, ON, Kanada, <sup>10</sup>Janssen, Beerse, Belgien, <sup>11</sup>HIV Research and Clinical Care Center, Munich, Deutschland

### Inhalt

**Background:** Chronic daily oral ART can be lifesaving but also inconvenient, increasing the risks of non-adherence and treatment failure. To address these issues, long-acting (LA) injectable regimens of the INSTI cabotegravir (CAB) and the NNRTI rilpivirine (RPV) are under evaluation. FLAIR (NCT02938520) is a randomized, Ph3, open-label, multicenter study investigating whether switching to monthly CAB+RPV LA is non-inferior to daily dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC [CAR]) in virologically suppressed adults infected with HIV-1.

**Methods:** ART-naïve participants received induction therapy with oral CAR for 20 weeks. After 16 weeks, participants with HIV-1 RNA <50c/mL were eligible to enter the maintenance phase (MP) and were randomized (1:1) to either switch to LA or continue CAR. Those randomized to the LA arm received an oral lead-in of CAB 30mg + RPV 25mg once daily for 4 weeks before receiving monthly injectable CAB+RPV LA. The primary endpoint was viral load  $\geq 50$ c/mL at MP Week 48 (W48) by FDA snapshot algorithm (NI margin 6%). Endpoints assessed at MP Week 96 (W96) included viral loads  $\geq 50$ c/mL and <50c/mL, confirmed virologic failure (CVF; two consecutive viral loads  $\geq 200$ c/mL), safety, tolerability, and patient satisfaction.

**Results:** From 629 participants who initiated induction therapy, 566 were randomized to either the LA or CAR arm (283/arm). Median age was 34y (11%  $\geq 50$ y); 22% were female and 74% were white. At W96, 9 (3.2%) participants in each arm had HIV-1 RNA  $\geq 50$ c/mL, underscoring the non-inferiority established at W48 (Table). For the LA arm, the rate of CVF was unchanged from W48 at W96 (4 participants [1.4%]); 3 had NNRTI + INSTI mutations and 1 had no mutations). The CAR arm had 4 CVFs through W96 (vs. 3 through W48); none had mutations. AEs leading to withdrawal were infrequent across both arms. Injection site reactions (ISRs) were the most common drug-related AE (86% of participants in the LA arm); their frequency decreased over time. Median ISR duration was 3 days and 99% were Grade 1 or 2. At W96, the LA regimen was associated with a greater treatment satisfaction vs. oral CAR as measured by HIVTSQs.

Outcome, n (%) ITT-Exposed Population	CAB+RPV LA n=283	CAR** n=283
HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL at W96*	9 (3.2)	9 (3.2)
Adjusted difference (95% CI) <sup>†</sup>	0.0 (-2.9, 2.9)	
Data in window not $< 50$ c/mL	3 (1.1)	2 (0.7)
Discontinued due to lack of efficacy	6 (2.1)	5 (1.8)
Discontinued due to other reasons while not suppressed	0	2 (0.7) <sup>‡</sup>
No virologic data in W96 window	29 (10.2) <sup>††</sup>	21 (7.4)
Discontinued study due to AE or death <sup>§</sup>	12 (4.2)	4 (1.4)
Discontinued study for other reasons	16 (5.7) <sup>  </sup>	17 (6.0) <sup>¶</sup>
HIV-1 RNA $< 50$ c/mL at W96*	245 (86.6)	253 (89.4)
Adjusted difference (95% CI) <sup>†</sup>	-2.8 (-8.2, 2.5)	
Adjusted difference in HIVTSQ score (95% CI)	2.3 (1.1, 3.5)	
Safety – all maintenance data		
Number of injections	12,552	
Number of ISR events	3100	
Grade 1 events – mild	2730	
Grade 2 events – moderate	352	N/A
Grade 3 events – severe	18	
ISR duration $\leq 7$ days	2746	
Number of ISR events leading to withdrawal	4	
Maximum Grade 3 or 4 AEs	40 (14.1)	16 (5.7)
Maximum Grade 3 or 4 AEs excluding ISRs	29 (10.2)	16 (5.7)
Maximum drug-related Grade 3 or 4 AEs excluding ISRs	4 (1.4)	0
Serious AEs	24 (8.5)	22 (7.8)

ISR, injection site reaction; ITT, intent-to-treat.

\*Per FDA snapshot algorithm.

<sup>†</sup>Proportion on LA minus proportion on CAR. Adjusted for gender at birth and induction baseline HIV-1 RNA ( $< 100,000$  vs.  $\geq 100,000$  c/mL).

<sup>‡</sup>One relocation, 1 lost to follow-up.

<sup>§</sup>No deaths occurred during the maintenance phase.

<sup>||</sup>Three relocations, 2 intent to become pregnant, 2 tolerability of injections, 2 lost to follow-up, 1 need to initiate prohibited medication, 1 incarceration, 1 pregnancy, 1 frequency of visits, 1 burden of travel, 1 change of job incompatible with treatment, 1 unreliable with visits.

<sup>¶</sup>Four frequency of visits, 3 non-compliance with study treatment and protocol procedures, 1 relocation, 1 participant decision to stop treatment, 1 late to attend visits, 1 lost to follow-up, 1 pregnancy, 1 burden of travel, 1 unspecified reason, 1 prohibited medication use, 1 substance abuse, 1 met protocol stopping criteria.

\*\*DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs was permitted if a participant had tolerability issues or was HLA-B\*5701 positive.

<sup>††</sup>One on study but missing data in window.

Table1.

**Conclusions:** CAB+RPV LA maintained viral suppression with no further CVFs between W48 and W96 and was non-inferior to oral standard of care ART. Although ISRs were frequently reported with CAB+RPV LA, they seldom led to withdrawal, and overall treatment satisfaction was higher than with ART. These results attest to the durability of CAB+RPV LA.

## Long-term efficacy and safety of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in ART-naïve adults

C. Orkin<sup>1</sup>, P. E. Sax<sup>2</sup>, J. Arribas<sup>3</sup>, S. Gupta<sup>4</sup>, C. Martorell<sup>5</sup>, J. L. Stephens<sup>6</sup>, H.-J. Stellbrink<sup>7</sup>, E. DeJesus<sup>8</sup>, F. Maggiolo<sup>9</sup>, H. Huang<sup>10</sup>, R. Acosta<sup>10</sup>, D. Brainard<sup>10</sup>, S. E. Collins<sup>10</sup>, H. Martin<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, Ambrose King Centre, London, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spanien, <sup>4</sup>Indiana University, Indianapolis, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>The Research Institute, Springfield, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>6</sup>Mercer University School of Medicine, Macon, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>ICH Study Center, Hamburg, Deutschland, <sup>8</sup>Orlando Immunology Center, Orlando, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>9</sup>Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italien, <sup>10</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika

### Inhalt

**Objective:** To evaluate comparative efficacy and safety of B/F/TAF and dolutegravir (DTG)-containing regimens through 144 weeks (W).

**Methods:** We conducted two randomized, double-blind, active-controlled phase 3 studies of B/F/TAF in treatment-naïve adults living with HIV. Study 1489 randomized HLA-B\*5701-negative adults without HBV to receive B/F/TAF or DTG, abacavir, and lamivudine (DTG/ABC/3TC). Study 1490 randomized adults to B/F/TAF or DTG + F/TAF. Participants were pooled into three groups: B/F/TAF (Studies 1489, 1490), DTG/ABC/3TC (Study 1489), and DTG + F/TAF (Study 1490). A pre-specified pooled analysis at W144 assessed efficacy as the proportion with HIV-1 RNA <50 c/mL (FDA Snapshot) and safety; proteinuria and bone mineral density (BMD) were measured in 1489 only.

**Results:** 1274 adults were randomized/treated (634 B/F/TAF, 315 DTG/ABC/3TC, 325 DTG + F/TAF), 89% male, 33% Black. Baseline characteristics were similar across groups. At W144, 82% on B/F/TAF, 84% on DTG/ABC/3TC, and 84% on DTG + F/TAF achieved HIV-1 RNA <50 c/mL. No participant developed resistance. The proportion with drug-related adverse events of any grade was 26% (B/F/TAF), 42% (DTG/ABC/3TC), and 29% (DTG + F/TAF). Adverse events led to discontinuation for 1% (B/F/TAF), 2% (DTG/ABC/3TC), and 2% (DTG + F/TAF). Changes in eGFR at W144 were similar across groups. In Study 1489, comparing B/F/TAF to DTG/ABC/3TC, changes in proteinuria and renal biomarkers were similar and mean percentage change from baseline in hip and spine BMD by DXA at W144 were similar. Small treatment differences in changes from baseline in fasting LDL, HDL, and TC:HDL ratio were observed with B/F/TAF vs DTG/ABC/3TC but not vs DTG + F/TAF.

**Conclusion:** Through 3 years of follow-up in ART-naïve adults, use of B/F/TAF resulted in high rates of virologic suppression through W144. B/F/TAF was well tolerated, had fewer drug-related adverse events compared with DTG/ABC/3TC, and no clinically relevant effect on bone and renal safety or fasting lipids.

**Table. Key efficacy and safety results at week 144**

	B/F/TAF (N=634)	ABC/DTG/3TC (N=315)	DTG + F/TAF (N=325)	P-value	
				B/F/TAF vs ABC/DTG/3TC	B/F/TAF vs DTG+F/TAF
<b>HIV-1 RNA &lt;50 c/mL</b>					
Full analysis set, n (%)	518 (82)	265 (84)	273 (84)	–	–
Difference in % (95% CI)	–	-2.7% (-7.8% to 2.4%)	-1.9% (-7.0% to 3.1%)	0.31	0.46
Per protocol analysis set, n/N (%)	513/515 (100)	260/262 (99)	270/273 (99)	–	–
Difference in % (95% CI)	–	0.3% (-1.4% to 2.0%)	0.8% (-1.0% to 2.5%)	0.55	0.20
<b>Change or % change from baseline in renal safety parameters, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></b>					
eGFR, mL/min	-9.2 (-19.8, -0.2)	-11.7 (-22.7, -0.6)	-11.0 (-22.0, 0.1)	0.13	0.28
UACR <sup>b</sup> , %	+2.6 (-33.4, 62.9)	-1.6 (-29.6, 61.8)	–	0.94	–
Urine RBP:Cr ratio <sup>a</sup> , %	+19.6 (-13.4, 60.3)	+15.4 (-20.5, 66.9)	–	0.83	–
Urine β2M:Cr ratio, %	-26.4 (-59.5, 18.7)	-34.2 (-58.8, 0.9)	–	0.41	–
<b>% change from baseline in BMD, mean (SD)<sup>a</sup></b>					
U <sub>1/2</sub> <sup>b</sup>	-1.02 (3.76)	-1.29 (3.11)	–	0.39	–
S <sub>1/2</sub> <sup>c</sup>	-0.37 (4.44)	+0.04 (3.52)	–	0.26	–
<b>Change from baseline in fasting lipid parameters, median (Q1, Q3)</b>					
Total cholesterol, mg/dL	+13 (-8, 32)	+10 (-10, 27)	+12 (-12, 33)	0.057	0.51
LDL, mg/dL	+20 (2, 40)	+14 (-2, 32)	+19 (1, 36)	0.005	0.35
HDL, mg/dL	+4 (-2, 10)	+6 (0, 13)	+5 (-1, 12)	0.01	0.33
Total cholesterol:HDL ratio	0.0 (-0.6, 0.4)	-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.1 (-0.6, 0.4)	0.001	0.23
Triglycerides, mg/dL	+5 (-23, 37)	+5 (-20, 31)	+2 (-25, 31)	0.56	0.43

<sup>a</sup> n=314 (B/F/TAF), n=315 (ABC/DTG/3TC)

<sup>b</sup> n=236 (B/F/TAF), n=240 (ABC/DTG/3TC)

<sup>c</sup> n=243 (B/F/TAF), n=244 (ABC/DTG/3TC)

<sup>a</sup>Renal biomarkers and BMD measured for Study 1489 only

P-value for the superiority test comparing the percentages of subjects with HIV-1 RNA <50 c/mL between treatment groups was from the CMH test stratified by baseline HIV-1 RNA stratum (≤100,000 vs. >100,000 c/mL) and region stratum (US vs. Ex-US). The difference in percentages of participants with HIV-1 RNA <50 c/mL between treatment groups and its 95% CI were calculated based on the MH proportion adjusted by baseline HIV-1 RNA stratum (≤100,000 vs. >100,000 c/mL) and region stratum (US vs. Ex-US).

P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups for eGFR, renal biomarkers, and lipid parameters.

P-values were from the ANOVA model including treatment as a fixed effect for BMD comparison.

## Longer term safety of F/TAF and F/TDF for HIV PrEP: DISCOVER trail week 96 results

O. Ogbuagu<sup>1</sup>, D. Podzamczar<sup>2</sup>, L. C. Salazar<sup>3</sup>, K. Henry<sup>4</sup>, D. M. Asmuth<sup>5</sup>, D. Wohl<sup>6</sup>, R. Gilson<sup>7</sup>, Y. Shao<sup>8</sup>, R. Ebrahimi<sup>8</sup>, C. Carter<sup>8</sup>, M. Das<sup>8</sup>, S. McCallister<sup>8</sup>, J. M. Brunetta<sup>9</sup>, G. Kronborg<sup>10</sup>, C. Spinner<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Yale School of Medicine, New Haven, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spanien, <sup>3</sup>Hoag Medical Group, Newport Beach, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>4</sup>Institute for Molecular Virology, Minneapolis, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>University of California Davis Medical Center, Sacramento, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>6</sup>University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>UCL Centre for Clinical Research in Infection and Sexual Health, London, Vereinigtes Königreich, <sup>8</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>9</sup>Maple Leaf Medical Clinic, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>10</sup>Hvidovre Hospital, Hvidovre, Dänemark, <sup>11</sup>Klinikum rechts der Isar Technische Universität München, Munich, Deutschland

### Inhalt

#### Background

In DISCOVER, a multinational, double-blind, randomized controlled trial, F/TAF compared to F/TDF demonstrated noninferior efficacy for HIV prevention and improved bone mineral density (BMD) and renal safety biomarkers at week (W) 48. We now report W96 safety outcomes.

#### Methods

We evaluated renal and lipid parameters and weight changes in participants on F/TAF vs F/TDF through W96. BMD was evaluated in a substudy and also examined in younger participants (age <25 yrs) who are still accruing bone mass. We also examined glomerular function, proteinuria, and biomarkers of proximal tubular injury (PTI;  $\beta$ 2M/Cr, RBP/Cr) in participants  $\geq$ 50 yrs of age and those with moderate renal impairment (eGFR 60–<90 mL/min).

#### Results

Among 5387 participants evaluated, unlike those on F/TDF (n=2693), F/TAF users had significantly increased BMD, with the magnitude of between-group differences increasing between W48 to W96 (Table 1). Participants <25 yrs had greater declines in BMD on F/TDF with a greater magnitude of difference between groups than those  $\geq$ 25 yrs. Overall, F/TAF users had increases in eGFR and declines in UPCR and PTI biomarkers. Older participants on F/TDF had a greater magnitude of decline in eGFR and a greater increase in UPCR and PTI markers compared to younger F/TDF users. Similarly, those with eGFR 60–<90 mL/min had greater statistically significant changes in PTI markers, if on TDF, compared with those with eGFR  $\geq$ 90 mL/min. Those on F/TAF had stable lipids through W96, whereas those on F/TDF had decreases in lipids at W48 and W96. Those on F/TDF had a smaller weight increase than those on F/TAF through W96 (Table 1).

#### Conclusions

These DISCOVER data allow for the largest single-variable comparison of the two tenofovir prodrugs without underlying HIV infection and in the absence of third antiretroviral agents. Overall, those on F/TAF had increased BMD compared to declines in those on F/TDF, with more pronounced differences in younger participants. Older participants on F/TDF and those with impaired renal function had more adverse impact on renal biomarkers. Lipid and weight changes were consistent with the known lipid-lowering and weight suppressive effects of TDF, respectively. F/TAF is a safe, longer-term option for PrEP, with certain subgroups experiencing a greater magnitude of benefit in BMD and renal biomarkers.

## More than anecdotes: The use of antiretroviral drugs to boost livestock productivity in Uganda

D. Ndoboli<sup>1,2</sup>, F. Nganga<sup>2</sup>, J. Musyoka<sup>2</sup>, B. Lukuyu<sup>2</sup>, B. Wieland<sup>2</sup>, D. Grace<sup>2</sup>, A. von Braun<sup>3</sup>, K. Roesel<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Makerere University, Kampala, Uganda, <sup>2</sup>International Livestock Research Institute, Nairobi, Kenya, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Infektions- und Tropenmedizin, Leipzig, Deutschland, <sup>4</sup>Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland

### Inhalt

#### Background

The majority of Ugandans depend on agriculture for food and income. Pig and poultry-keeping are popular livestock ventures as they require little land and start-up capital. Currently, Uganda has the highest per capita consumption of pork in sub-Saharan Africa. Farmers face major challenges including endemic diseases, vaccine failures, and expensive feeds. Thus, coping strategies include adopting new breeds of birds and pigs, use of commercial meat boosters and increased use of various antimicrobials.

Anecdotal reports have been made in East African media about the use of antiretroviral (ARV) drugs as growth boosters in livestock. In Uganda, local newspapers have reported the use of ARVs to promote growth in animals and control diseases repeatedly since 2015. The aim of this study was to search for scientific evidence for this practice in Ugandan pig and poultry farms.

#### Methods

In 2019, a cross-sectional study was conducted in ten districts in Uganda (Kampala, Mukono, Wakiso, Mpigi, Luwero, Gulu, Kitgum, Omoro, Oyam, Amuria). In 20 focus group discussions with 100 pig and poultry farmers, and 70 animal health service providers the use of ARV in livestock enterprises was assessed. Subsequently, samples of chicken (liver, muscle), pigs (muscle, blood), and animal feeds were collected from volunteer participants, and screened for residues of Saquinavir, Lopinavir, Nevirapine, Efavirenz using liquid chromatography mass spectrophotometer tandem (LC-MS/MS).

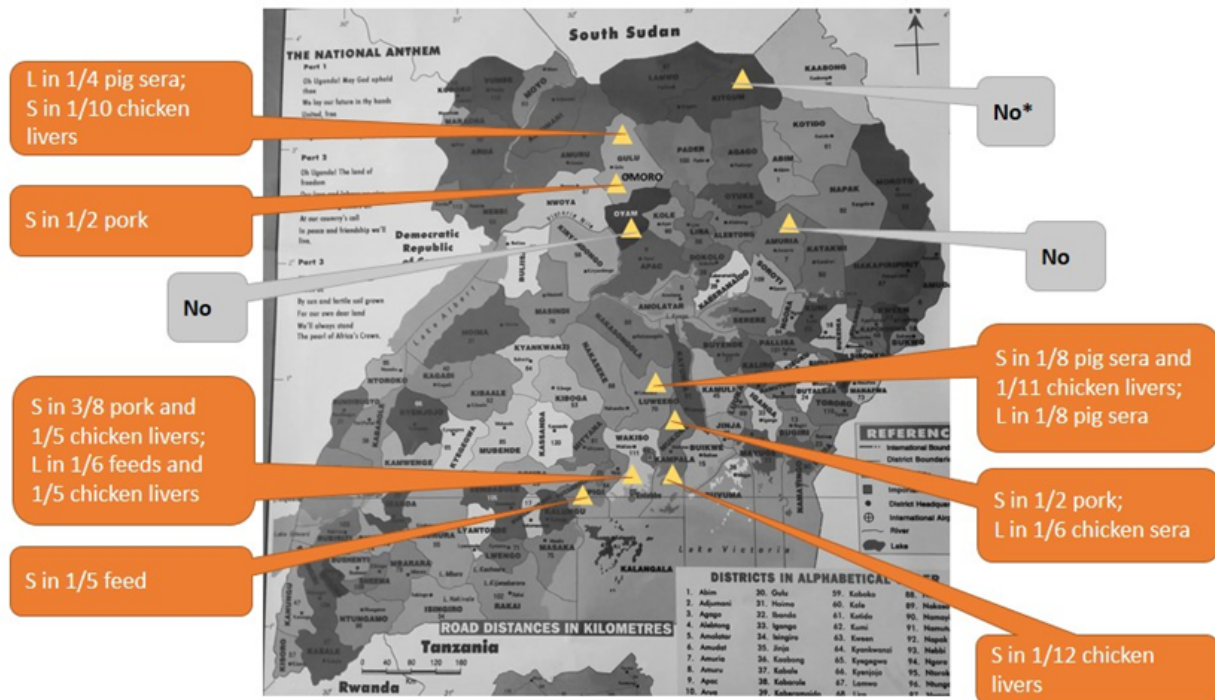
#### Results

Participants in all ten districts were predominantly smallholder farmers supplying the local markets. All groups reported the use of ARVs in pigs and broiler birds but not in layer hens. In the absence of good quality feeds, the motivation for feeding ARVs was rapid animal weight gain, as well as the control of animal diseases for which farmers have no alternative solutions. ARVs were obtained within the community for free, against cash, or in-kind payment. Residues of Lopinavir were detected in four, and Saquinavir in seven districts, and in all three sample matrices (figure 1).

#### Conclusion

To the best of our knowledge, this is the first study that actually found evidence for the use of ARVs in livestock. The misconception that ARVs increase body weight most likely led to their use in broiler chicken and pigs. While our findings are not generalizable to the whole country, they call for a representative follow-up. Especially, as the drugs were detected in tissues destined for human consumption.

**Efavirenz, Lopinavir, Nevirapine, Saquinavir**



Antiretroviral drugs detected in samples of chicken, pig, and animal feeds in 10 districts across Uganda using liquid chromatography mass spectrophotometer tandem (LC-MS/MS); figure legend: L: Lopinavir, S: Saquinavir.



## Outcomes for Women in Phase 3 Trials of Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine:Pooled ATLAS and FLAIR Week 48 Results

R. Quercia<sup>1</sup>, C. Orkin<sup>2</sup>, R. D'Amico<sup>3</sup>, J. M. Mrus<sup>3</sup>, S. Wu<sup>4</sup>, A. Cutrell<sup>3</sup>, K. Chow<sup>5</sup>, J. W. Polli<sup>3</sup>, D. Margolis<sup>3</sup>, P. Williams<sup>6</sup>, A. de Ruitter<sup>1</sup>, K. Smith<sup>3</sup>, W. R. Spreen<sup>3</sup>, J. Scherzer<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>Queen Mary University, London, Vereinigtes Königreich, <sup>3</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>4</sup>GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>GlaxoSmithKline, Mississauga, ON, Kanada, <sup>6</sup>Janssen, Beerse, Belgien, <sup>7</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

### Inhalt

**Background:** Women are under-represented in clinical trials. Monthly long-acting (LA) CAB + RPV is non-inferior to current antiretroviral therapy (CAR).<sup>1,2</sup> We describe the efficacy, safety and patient satisfaction in women participants.

**Methods:** Pooled analysis was performed based on HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL at W48 (Snapshot; primary endpoint), HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL, safety assessments and CAR treatment satisfaction (HIV-Treatment Satisfaction Questionnaire).

Sub-group analysis by sex at birth was pre-planned.

**Results:** Across both studies, 162/591 (27.4%) and 168/591 (28.4%) women were randomized to LA and CAR arms, respectively. At baseline, 27.2% (44/162, LA) and 28.6% (48/168, CAR) of women had a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> compared to 13.0% of men. At W48, 5/162 (3.1%) and 1/168 (0.6%) women in LA and CAR arms had HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (difference in proportions [95% CI], 2.49 [-0.64, 6.54]), and 150/162 (92.6%) and 159/168 (94.6%) had HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL (difference in proportions [95% CI], -2.05 [-7.87, 3.46]). These efficacy rates were similar to those observed in men. Seven (1.2%, LA) and seven (1.2%, CAR) confirmed virologic failures (CVFs) occurred in each arm, with 5/7 (LA) and 2/7 (CAR) arising in women. There were no significant differences observed between women and men in AEs, injection site pain or withdrawals. Of female responders at W44, 97% (96/99) in ATLAS and 100% (62/62) in FLAIR were "more satisfied" or "much more satisfied" to continue with LA (Question 10 HIVTSQs).

	CAB + RPV LA			CAR		
	N (%)			N (%)		
	Women	Men	Total	Women	Men	Total
Sex at birth	162 (27.4)	429 (72.6)	591 (100)	168 (28.4)	423 (71.6)	591 (100)
BMI >30 (kg/m <sup>2</sup> )	44 (27.2)	56 (13.1)	100 (16.9)	48 (28.6)	55 (13.0)	103 (17.4)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL at W48	5 (3.1)	6 (1.4)	11 (1.9)	1 (0.6)	9 (2.1)	10 (1.7)
HIV-1 RNA <50 c/mL at W48	150 (92.6)	400 (93.2)	550 (93.1)	159 (94.6)	399 (94.3)	558 (94.4)
Confirmed virologic failures	5 (3.1) <sup>3</sup>	2 (0.5)	7 (1.2)	2 (1.2)	5 (1.2)	7 (1.2)
Adverse Events						
Adverse events	148 (91.4)	413 (96.2)	561 (94.9)	122 (72.6)	323 (76.4)	445 (75.3)
Severe adverse events	6 (3.7)	25 (5.8)	31 (5.2)	9 (5.4)	17 (4.0)	26 (4.4)
Drug-related adverse events	126 (77.8)	365 (85.1)	491 (83.1)	6 (3.6)	30 (7.1)	36 (6.1)
Injection site pain	107 (66.0)	351 (81.8)	458 (77.5)	NA	NA	NA
Adverse events leading to withdrawal	4 (2.5)	18 (4.2)	22 (3.7)	4 (2.4)	5 (1.2)	9 (1.5)

1. Swindells et al. CROI 2019; Seattle, WA. Abstract 1475.

2. Orkin et al. CROI 2019; Seattle, WA. Abstract 3947.

3. One participant in FLAIR had oral CAB + RPV dosing interrupted due to a false-positive pregnancy test and upon re-initiation of oral therapy, had suspected virologic failure that was confirmed.

Table 1. Summary of pooled ATLAS and FLAIR Data by Gender

**Conclusions:** Monthly CAB + RPV LA was non-inferior to daily oral three-drug regimens and demonstrated high efficacy rates in women. The regimen was generally well tolerated with high satisfaction rates, infrequent virologic non-response and low rates of AE/ISR-related treatment discontinuations. These results support the therapeutic potential of once-monthly CAB + RPV LA in women.

## Patient-Reported Outcomes After Switching to a 2-Drug Regimen of Dolutegravir + Rilpivirine: Week 148 Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Studies

A. Oglesby<sup>1</sup>, K. Angelis<sup>2</sup>, Y. Puneekar<sup>3</sup>, V. Chounta<sup>3</sup>, A. Antela<sup>4</sup>, J. Matthews<sup>1</sup>, L. Kahl<sup>3</sup>, M. Gartland<sup>1</sup>, B. Wynne<sup>1</sup>, M. Murray<sup>3</sup>, J. van Wyk<sup>3</sup>, A. Wigger<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>GlaxoSmithKline, Uxbridge, Vereinigtes Königreich, <sup>3</sup>ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, <sup>4</sup>Hospital Clinico Universitario de Santiago, Infectious Diseases Unit, La Coruna, Spanien, <sup>5</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

### Inhalt

**Background:** The SWORD-1 and SWORD-2 studies previously demonstrated that high rates of virologic suppression were maintained for 148 weeks after switching virologically suppressed HIV-1–infected adults from their current 3- or 4-drug antiretroviral regimen (CAR) to the 2-drug regimen (2DR) of dolutegravir + rilpivirine on Day 1 (Early-Switch [ES] DTG + RPV group). This abstract reports the pooled SWORD-1/-2 results of patient-reported outcomes (PRO) measures through Week 148.

**Methods:** HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ) and Symptom Distress Module (SDM) were secondary endpoints in the SWORD trials. For HIVTSQ, high scores represent greater treatment satisfaction (range 0 to 60). SDM was assessed using the Symptom Bother Score with low values indicating less symptom bother (range 0 to 80). The EQ-5D-5L measure of general health status was assessed as an exploratory endpoint with maximum utility score of 1 to indicate perfect health. Change from Baseline in these endpoints was calculated for the ES subjects (over 148 weeks). Subjects randomized to CAR switched to DTG + RPV at Week 52 (Late-Switch [LS] DTG + RPV group) and change from LS Baseline (i.e. last pre-switch assessment) was calculated (over 96 weeks).

**Results:** Low Symptom Bother (9.6 and 10.3) and high HIVTSQ scores (54.4 and 54.3) were reported pre-switch in the ES and LS groups, respectively. ES subjects reported modest improvements from Baseline in both symptom burden and overall treatment satisfaction in all visits through Week 148 (Figure 1). Among the LS group, there was little change in symptom burden but similar improvement in treatment satisfaction. Pre-switch health status was high in ES and LS groups (EQ-5D mean utility: 0.96 and 0.94, respectively) and remained stable in both groups at all timepoints.

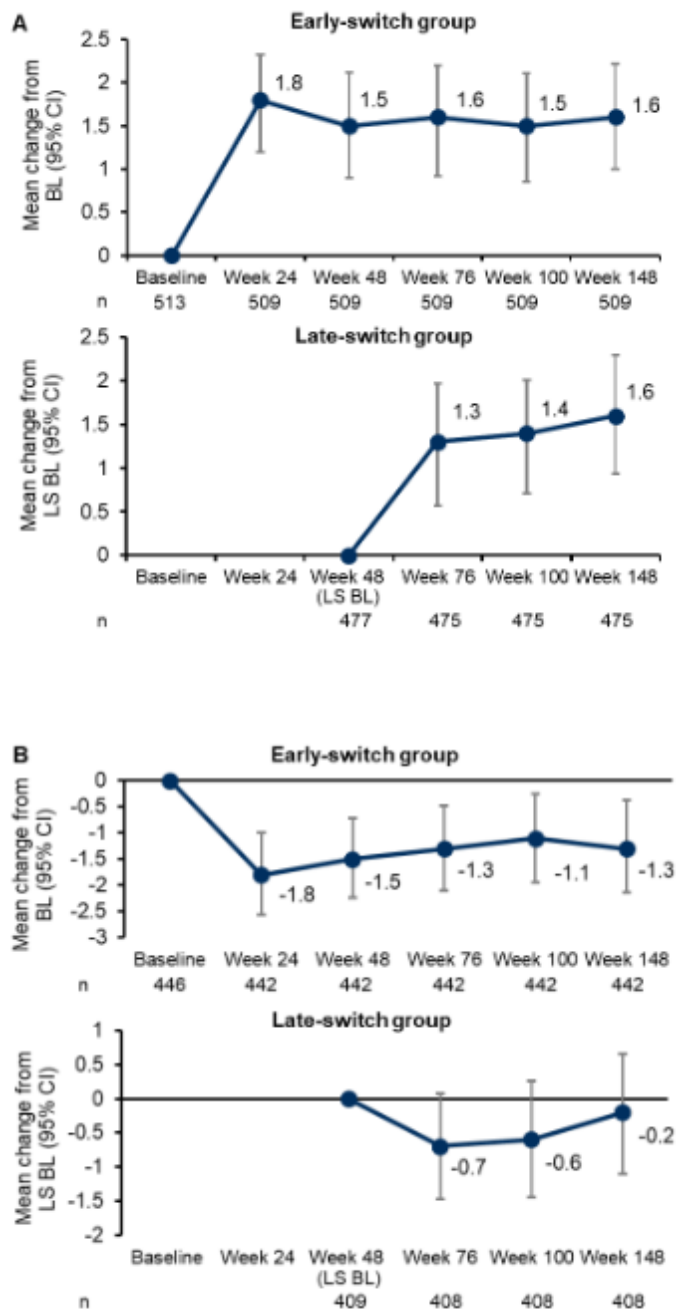


Figure 1. Change from BL/LS BI in (A) HIVTSQ Total Score and (B) SDM Symptom bother score by study visit in the early-switch and late-switch; SDM, Symptom Distress Module. Vertical bars represent 95% CI.

**Conclusions:** High treatment satisfaction and low symptom burden that were observed in patients under CAR were maintained long term after switching to DTG + RPV. These results corroborate DTG + RPV as a well-tolerated 2DR alternative treatment option in patients currently suppressed on other 3/4-drug regimens without previous virologic failure.

## Polypharmacy as A Predictor of Treatment Experiences and Concerns Among Persons Living with HIV In Germany

A. Wigger<sup>1</sup>, P. de los Rios<sup>2</sup>, A. Appiah<sup>3</sup>, C. Okoli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Medical Affairs, München, Deutschland, <sup>2</sup>ViiV Healthcare ULC, Global Medical Affairs, Quebec, Kanada, <sup>3</sup>ViiV Healthcare, European Medical Affairs, Brentford, Vereinigtes Königreich

### Inhalt

**BACKGROUND:** During 2018, there were 87,000 people living with HIV (PLHIV) in Germany, including 2818 new cases, the majority of whom were aged <55 years. Holistic care is therefore needed to ensure good quality of life across the lifespan especially within the context of polypharmacy. We examined the relationship between polypharmacy ( $\geq 5$  pills/day or taking medicines currently for  $\geq 5$  conditions) and health outcomes and explored ART-related concerns.

**METHODS:** We analyzed data for 120 German adults on ART who participated in the 2019 Positive Perspectives survey. Differences in prevalence were assessed with Chi-square tests while logistic regression was used to calculate adjusted odds ratio.

**RESULTS:** Most participants were white (85%), aged <50 years (72%, mean age = 42.7 years), and living in non-metropolitan areas (65%) and 26% were recently diagnosed; By gender/sexual orientation, 42% were women, 37% men having sex with men, and 21% men having sex with women. Even in this relatively young population, 44.2% reported having any comorbidity and prevalence of polypharmacy was 24.4%. After adjusting for co-morbidities, the odds of reporting suboptimal sexual health increased by 2.60 (95%CI=1.25-5.39) with every unit increase in the number of medicines taken; results were not significant for physical, mental, or overall health. PLHIV reported concerns about their overall wellbeing (36.7%), long-term negative impacts of ART on organs (35%); risks of drug-drug interaction with ART (31%); and concerns about taking more medicines with age (45%). A significantly higher proportion of those with polypharmacy than without polypharmacy, respectively, reported these concerns, including concerns about overall wellbeing (55.2% vs. 30.8%,  $p=0.02$ ), worry about ART long-term impacts (55.2% vs. 28.6%,  $p=0.011$ ), or concerns about potential for DDIs (48.3% vs. 25.3%,  $p=0.022$ ). Overall, 67% of all PLHIV reported treatment satisfaction; this percentage decreased with increasing duration of disease ( $p=0.001$ ). Overall the majority (65%) were open to switching treatment to fewer medicines if their viral load remained suppressed.

**CONCLUSION:** Despite indicating satisfaction with current treatment, many were open to ART with fewer medicines. About 1 in 4 reported polypharmacy, and this was strongly associated with suboptimal sexual health. Clinicians should consider patient concerns and possible effects on their health-related quality of life when prescribing ART.

## Poor mental health outcomes among persons living with HIV in Germany – the contributory role of emotional and psychosocial treatment challenges of daily oral ART

A. Wigger<sup>1</sup>, P. de los Rios<sup>2</sup>, A. Appiah<sup>3</sup>, C. Okoli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Medical Affairs, München, Deutschland, <sup>2</sup>ViiV Healthcare ULC, Global Medical Affairs, Quebec, Kanada, <sup>3</sup>ViiV Healthcare, European Medical Affairs, Brentford, Vereinigtes Königreich

### Inhalt

**BACKGROUND:** While highly effective antiretroviral treatment (ART) has resulted in most people living with HIV (PLHIV) attaining viral suppression, prevalence of depression is high. PLHIV face numerous internal and external challenges, including treatment-related concerns (e.g., pill fatigue) and stigma. We examined emotional/psychosocial challenges faced by PLHIV in Germany.

**METHODS:** We analyzed data for 120 German adult PLHIV on ART who participated in the 2019 Positive Perspectives Study – an international survey of PLHIV assessing challenges and emerging treatment needs. PLHIV were classified as having anticipated stigma if they reported being uncomfortable sharing their HIV status with others, and this unwillingness to disclose their status was linked to an expected negative experience, including prejudice/discrimination. Estimates were compared using chi-square tests ( $p < .05$ ).

**RESULTS:** Mean age was 42.7 years and 26% were recently diagnosed. Self-reported optimal health status: 59%, 63%, 62%, and 53% for overall, mental, sexual and physical health respectively. Overall, 67% reported treatment satisfaction, 21% were stressed/anxious about daily ART dosing, 26% felt daily ART limits their life, and 52% perceived daily dosing as a constant reminder of HIV. Furthermore, 42% were concerned that daily ART increases risk of others knowing their HIV status; therefore 47% had ever hidden/disguised their HIV medication and 26% missed ART dose  $\geq$ once/past 30 days because of privacy concerns. Individuals with anticipated stigma reported a higher prevalence of mental health disorders, including depression, compared to those not reporting anticipated stigma (38.2% vs. 8.1%,  $p < 0.001$ ). Similarly, those with anticipated stigma reported significantly higher prevalence of suboptimal mental health (55.9% vs. 29.1%,  $p = 0.006$ ). Overall, 76% were optimistic advances in HIV care will improve their overall health/wellbeing.

**CONCLUSION:** Psychosocial and emotional challenges, including anticipated stigma are common among PLHIV and are associated with poorer mental health outcomes. Some of these treatment concerns were related to treatment avoidance behaviors; for example, one-fourth (26%) reported missing ART dose  $\geq$ once/past 30 days because of privacy concerns. Strategies to address these challenges as part of holistic care may improve PLHIV's health-related quality of life, including increasing flexibility of ART delivery and improved choice to PLHIV.

## Positive outcomes of patient involvement in treatment decisions: Perspectives from Germany

A. Wigger<sup>1</sup>, P. de los Rios<sup>2</sup>, A. Appiah<sup>3</sup>, C. Okoli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Medical Affairs, München, Deutschland, <sup>2</sup>ViiV Healthcare ULC, Global Medical Affairs, Quebec, Kanada, <sup>3</sup>ViiV Healthcare, European Medical Affairs, Brentford, Vereinigtes Königreich

### Inhalt

**BACKGROUND:** Patients' right to choose is meaningful only if well informed. We examined three key principles undergirding patient-provider relationship: honoring patients' wishes to be involved in their care; informing patients of new advances and treatment options; and validation of patients' concerns/priorities.

**METHODS:** We analyzed data for 120 German adults living with HIV on antiretrovirals who participated in the 2019 Positive Perspectives survey. Measures were: (1) percentage reporting their healthcare provider (HCP) seeks their view on treatment; (2) percentage informed of "Undetectable=Untransmittable"/"U=U" and new treatment options by their HCP; (3) percentage reporting that their HCP prioritizes things that are important to them. Logistic regression was used to measure associations ( $p<0.05$ ).

**RESULTS:** Overall, 71.7% indicated that their HCP seeks their view on treatment; this was significantly higher among those who requested involvement in their care (85.2%, 52/61) than those who did not (57.6%, 34/59) ( $p=0.001$ ). Overall, 70.8% reported their HCP informed them of "U=U" and 68.3% were regularly informed of new treatment options. Disparities were observed in being informed of "U=U"; 84% (36/43) of men having sex with men were informed, vs. 56% (14/25) of men having sex with women and 65% (32/49) of women ( $p=0.035$ ). Corresponding "U=U" informed status by disease duration also differed significantly ( $p=0.002$ ). The percentage indicating their provider sought their views before prescribing was 94.4%, 71.8%, and 53.3% among those diagnosed 2017-19, 2010-16, and pre-2010 respectively ( $p<0.001$ ). No significant differences existed by gender/sexuality. Overall, 65% of PLHIV felt their HCP meets their personal needs and prioritizes their concerns; this did not vary by gender/sexuality or disease duration. After adjusting for comorbidities, age, gender/sexuality, odds of optimal overall health were 6.13 (95%CI=2.35-16.00) higher among those whose HCP sought their views; 4.32 (95%CI=1.65-11.35) among those whose HCP informed them of "U=U", and 12.28 (95%CI=4.25-35.43) among those whose HCP prioritized their personal needs.

**CONCLUSION:** Patient involvement in treatment decisions has a significant association with positive health outcomes. HCPs should inform patients of U=U, new treatment options and involve them when starting and switching treatments to enhance their health-related quality of life.

## Safety and Efficacy of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People with HIV Aged 50 Years and Older

H.-J. Stellbrink<sup>1</sup>, F. A. Post<sup>2</sup>, D. Podzamczar<sup>3</sup>, J. Arribas<sup>4</sup>, E. Cua<sup>5</sup>, J.-M. Molina<sup>6</sup>, C. Orkin<sup>7</sup>, J. K. Rockstroh<sup>8</sup>, C. Carter<sup>9</sup>, Y.-P. Liu<sup>9</sup>, L. Zhong<sup>9</sup>, M. Das<sup>9</sup>, L. Temme<sup>9</sup>, L. Waters<sup>10</sup>

<sup>1</sup>ICH Infektionsmedizinisches Centrum Zentrum, Hamburg, Deutschland, <sup>2</sup>King's College London, London, Vereinigtes Königreich, <sup>3</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spanien, <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spanien, <sup>5</sup>Hôpital L'Archet, Nice, Frankreich, <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases, Saint Louis Hospital, University Paris Diderot, Paris, Frankreich, <sup>7</sup>Barts Health NHT Trust, The Royal London Hospital, Ambrose King Centre, London, Vereinigtes Königreich, <sup>8</sup>University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland, <sup>9</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>10</sup>Mortimer Market Centre, London, Vereinigtes Königreich

### Inhalt

**Objectives.** To compare the safety and efficacy of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) in people with HIV (PWH) aged  $\geq 50$  years.

**Methods.** We pooled data from five phase 3 randomized controlled trials evaluating switching from TDF to TAF-containing antiretroviral regimens. Virologic suppression was defined as the proportion of participants with HIV RNA  $< 50$  copies/mL at 48 weeks using the Snapshot algorithm. Renal and bone impact were assessed at week 96 by eGFR (Cockcroft-Gault),  $\beta 2\text{M}:\text{Cr}$  and  $\text{RBP}:\text{Cr}$  ratio, and bone mineral density (BMD) by DXA.

**Results.** Pooled analyses included 1,408 PWH aged  $\geq 50$  (768 TAF, 640 TDF). Median age was 54 years; 86% were male, 20.6% were black, 14.9% were Hispanic or Latino/Latina. Baseline medical conditions included hyperlipidemia (48.8%), hypertension (38.7%), diabetes (8.4%), and cardiovascular disease (5.9%). Virologic suppression was maintained in 94.1% of participants taking TAF and 93.5% of participants taking TDF ( $p=0.86$ ). Study drug-related adverse events occurred in 16.2% of participants taking TAF and 12.3% of participants taking TDF, leading to discontinuation in 0.5% and 2.2% respectively. Median eGFR increased in participants on TAF and decreased in those on TDF (Table 1). Markers of proximal renal tubular dysfunction ( $\beta 2\text{M}:\text{Cr}$  and  $\text{RBP}:\text{Cr}$ ) decreased in participants taking TAF and increased in those taking TDF (Table 1). There were 2 cases of Fanconi syndrome in participants taking TDF and none in those taking TAF. Participants taking TAF had improvements in hip and spine BMD, while those taking TDF remained stable or worsened (Table 2). The frequency of osteoporosis decreased in participants taking TAF and increased in those taking TDF (Table 2).

**Conclusion.** In PWH aged  $\geq 50$ , switching to TAF from TDF maintained virologic suppression and was associated with improved markers of renal function and improved BMD compared to TDF. These findings suggest that TAF is a safe and effective option for aging PWH.



**Table 1. Renal outcomes**

	TAF	TDF	p value*
eGFR (median change, IQR)	5.1 (-1.6, 12.5)	-0.2 (-7.2, 7.2)	<0.001
RBP:Cr (median % change, IQR)	-10.2 (-48.7, 35.2)	82.9 (12.1, 220.1)	<0.001
β2M:Cr (median % change, IQR)	-34.1 (-76.7, 12.5)	78.1 (-26.4, 279.7)	<0.001

\* p value is from the Wilcoxon rank sum test

**Table 2. Bone outcomes**

	TAF	TDF	p value
Spine BMD (median % change, IQR)	2.1 (-0.3, 4.6)	0.07 (-2.2, 2.7)	<0.001*
Hip BMD (median % change, IQR)	1.5 (-0.2, 3.1)	-0.7 (-2.5, 0.9)	<0.001*
% With spine osteoporosis (baseline→week 96)	8.3 → 6	4.8 → 5.9	<0.001 <sup>†</sup>
% With hip osteoporosis (baseline→week 96)	1.4 → 1.2	0.8 → 1.4	0.005 <sup>†</sup>

\* p value is from the Wilcoxon rank sum test

<sup>†</sup> p value is from rank analysis of covariance for clinical status change (normal, osteopenia or osteoporosis), adjusting for baseline clinical status.

## Schneller Therapiestart mit Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (D/C/F/TAF) in Patienten mit Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-1 Infektion: Subgruppenanalyse nach Alter, Rasse/Ethnizität und Geschlecht der DIAMOND Studie

D. Anderson<sup>1</sup>, R. Bolan<sup>2</sup>, E. Edwin DeJesus<sup>3</sup>, C. Jose Guillermo Castro<sup>4</sup>, R. B. Simonson<sup>1</sup>, P. Cosler<sup>5</sup>, U. Meyer-Bunsen<sup>6</sup>, S. Seyedkazemi<sup>1</sup>, D. Luo<sup>7</sup>, K. Dunn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, NJ, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>Los Angeles LGBT Center, Los Angeles, CA, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>Orlando Immunology Center, Orlando, FL, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>4</sup>University of Miami, Miami, FL, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>5</sup>Janssen Scientific Affairs, Titusville, NJ, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>6</sup>Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland, <sup>7</sup>Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, Vereinigte Staaten von Amerika

### Inhalt

**Hintergrund:** Subgruppenanalyse der 48 Wochendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der DIAMOND Studie nach Alter, Rasse/Ethnizität und Geschlecht.

**Methoden:** DIAMOND (NCT03227861), eine einarmige, prospektive Phase 3-Studie, untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit nach schnellem Therapiestart mit D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg. Erwachsene wurden innerhalb von 14 Tagen nach HIV-1-Diagnose eingeschlossen und starteten D/C/F/TAF ohne Laborergebnisse zu Baseline. Patienten, die die vordefinierten Stoppregeln nicht erfüllten, setzten die Behandlung nach Studienprotokoll fort.

Wirksamkeit/Sicherheit wurden nach Subgruppen basierend auf Alter (18-25/26-50/>50 Jahren), Rasse/Ethnizität (weiß/schwarz oder Afroamerikaner/andere; hispanisch/nicht-hispanisch), und Geschlecht (Frauen/Männer) erfasst. Virologische Ansprechraten (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml) wurden nach *intent-to-treat* FDA Snapshot und nach Beobachtungsanalyse (Patienten mit fehlenden Werten wurden ausgeschlossen) bestimmt.

**Resultate:** Es wurden insgesamt 109 Patienten eingeschlossen (Median [Intervall] Alter: 28 [19-66] Jahre; 32% schwarz/Afroamerikaner; 44% hispanisch/Latinos; 13% Frauen); 97 (89%) der Patienten beendeten die Studie ohne Abbruch aufgrund von virologischem Versagen oder Resistenzentwicklung. In den Subgruppen nach Alter waren die virologischen Ansprechraten nach 48 Wochen hoch und vergleichbar. Es wurden keine D/C/F/TAF-bedingten renalen oder ossären AEs berichtet, auch nicht bei Patienten die älter als 50 Jahre waren. Virologische Ansprechraten waren in Subgruppen nach Rasse/Ethnizität vergleichbar, während virologische Ansprechraten nach FDA Snapshot- (aber nicht nach Beobachtungs-) Analyse niedriger für Frauen versus Männer waren. Das letztere sollte im Hinblick auf die kleine Fallzahl bei Frauen mit Vorsicht interpretiert werden. Patienten >50 Jahren, schwarz/Afroamerikaner und Frauen hatten numerisch niedrigere UE-Raten gegenüber anderen Subgruppen.

**Schlussfolgerung:** Die erste Phase 3 Studie eines Ein-Tablette-Regimes im schnellen Therapiestart-Modell, DIAMOND, schloss Patienten ein, die der aktuellen Population, die am meisten von einer HIV-1 Infektion betroffen sind, entsprechen. Die Therapie mit D/C/F/TAF resultierte in hohen virologischen Ansprechraten in einer Vielzahl von Zielgruppen zu Baseline. Die Therapie war sicher und gut verträglich und empfiehlt D/C/F/TAF als eine bevorzugte Option zur schnellen antiretroviralen Therapieeinleitung.

## Sustained viral suppression among participants with pre-existing M184V/I who switched to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

K. Andreatta<sup>1</sup>, R. Acosta<sup>1</sup>, M. D'Antoni<sup>1</sup>, D. P. Porter<sup>1</sup>, S. Chang<sup>1</sup>, R. Martin<sup>1</sup>, M. Willkom<sup>1</sup>, I. McNichol<sup>1</sup>, J. Gallant<sup>1</sup>, C. Pikora<sup>1</sup>, H. Graham<sup>1</sup>, S. E. Collins<sup>1</sup>, H. Martin<sup>1</sup>, K. L. White<sup>1</sup>, C. Boesecke<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland

### Inhalt

Pre-existing resistance can affect antiretroviral therapy efficacy in people living with HIV. One of the most common treatment-emergent resistance substitutions is M184V/I. This substitution can be transmitted, archived in the viral reservoir, and reactivated, even when genotyping shows wild-type virus. Studies 1844, 1878, 4030, 4449, and 1474 demonstrated the safety and efficacy of switching stably suppressed HIV-1-infected individuals to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF). In this pooled analysis, we investigated the prevalence of pre-existing M184V/I and impact on virologic outcomes.

Participants enrolled were aged  $\geq 18$  years (studies 1844, 1878, and 4030),  $\geq 65$  years (study 4449), or 6 to  $< 18$  years (study 1474). Pre-existing drug resistance was assessed by historical genotypes and/or retrospective proviral DNA genotyping (GenoSure Archive<sup>®</sup> assay, Monogram Biosciences). Virologic outcomes were based on last available on-treatment HIV-1 RNA, where early discontinuation with HIV-1 RNA  $< 50$  copies/mL was considered suppressed.

Altogether, 1545 participants switched to B/F/TAF and were treated for 24 to 144 weeks. Cumulative baseline genotypic data from historical and/or proviral genotypes were available for 88% (1356/1545). Pre-existing M184V/I was detected in 9.7% (132/1356) of participants: by proviral genotyping only (83%, 109/132), historical genotype only (9%, 12/132), or both (8%, 11/132). At baseline, participants with pre-existing M184V/I were 15–78 years old. At the time of analysis ( $\geq 24$  weeks of B/F/TAF treatment), 98% (129/132) of participants with pre-existing M184V/I were suppressed compared to 99% (1528/1545) of the overall B/F/TAF study population. No B/F/TAF-treated participant developed new drug resistance.

Pre-existing M184V/I was detected in nearly 10% of suppressed participants' baseline genotypes, the majority of which was previously undocumented. High rates of virologic suppression in participants who switched to B/F/TAF, and the absence of treatment-emergent resistance, indicate B/F/TAF may be an effective and durable treatment for suppressed patients with archived M184V/I.

## Switching From a 3-Drug Tenofovir Alafenamide (TAF)-Based Regimen to a 2-Drug Dolutegravir/Lamivudine (2DR, DTG/3TC FDC) Was Not Associated With a Higher Frequency of Intermittent Viremia in Suppressed Patients in the TANGO Study

R. Wang<sup>1</sup>, J. Horton<sup>2</sup>, J. Wright<sup>3</sup>, R. Razeek<sup>3</sup>, M. Ait-Khaled<sup>4</sup>, M. C. Nascimento<sup>4</sup>, A. R. Tenorio<sup>1</sup>, M. Underwood<sup>1</sup>, C. Schröder<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>Paraxel International, Durham, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>GlaxoSmithKline, Stockley Park, Vereinigtes Königreich, <sup>4</sup>ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, <sup>5</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

### Inhalt

**Background:** TANGO is a 200-week, phase III, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of switching from a TAF-based regimen to a 2DR of DTG/3TC in HIV-1-infected adults, with HIV-1 RNA <50 c/mL and without prior virologic failure or historical NRTI or INSTI major resistance mutations. Switching to DTG/3TC was non-inferior to continuing a TAF-based regimen through Week 48 using a 4% non-inferiority margin for Snapshot virologic failure.

**Methods:** The frequency of elevated viral loads (VL, HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL) was assessed over 48 weeks of therapy overall and in a subset of participants with archived M184V/I and K65R/E/N. Proviral DNA genotyping was conducted retrospectively on baseline whole blood samples using GenoSure Archive assay by Monogram Biosciences. Participants with  $\geq 1$  post-baseline VL (intention-to-treat exposed, ITT-E population) were categorized as described in Table 1. Results were generated using all available on-treatment VL through the Week 48 visit.

**Results:** 741 participants were randomized and exposed (DTG/3TC, 369; TAF-based regimen, 372). At baseline, M184V/I was detected in 1% (7/643) of participants by proviral genotype, and K65R/E/N was present in <1% (2/643). One participant (<1%) on TAF-based regimen met confirmed virologic withdrawal criteria with no resistance mutations observed at failure. Through Week 48, the occurrence of elevated VL (see Table 1) was low and comparable across arms; most frequently observed VL rebounds were in category 1a. Elevated VLs (regardless of category) were not observed in the low number of participants with archived M184V/I or K65R/E/N (see Table 1).

	DTG/3TC FDC (N=369)	TAF-based regimen (N=372)
Elevated VL Categories for Participants in the ITT-E Population	n (%)	n (%)
<b>1. Participants with VLs between 50 to &lt;200 c/mL and no VL ≥200 c/mL</b>	<b>11 (3%)</b>	<b>22 (6%)</b>
1a. VLs between 50 to <200 c/mL with adjacent values <50 c/mL (“blips”)	9 (2%)	18 (5%)
1b. ≥2 consecutive VLs between 50 to <200 c/mL	2 (<1%)	4 (1%)
<b>2. Participants with at least one VL ≥200 c/mL</b>	<b>3 (&lt;1%)</b>	<b>3 (&lt;1%)</b>
2a. A single VL ≥200 c/mL and no 2 consecutive VL ≥50 c/mL	3 (<1%)	1 (<1%)
2b. ≥2 consecutive VLs ≥50 c/mL with at least one VL ≥200 c/mL	0	2* (<1%)
<b>Total (all categories)</b>	<b>14 (4%)</b>	<b>25 (7%)</b>
<b>Participants With Baseline Resistance Testing Data Available</b>	<b>N=322**</b>	<b>N=321**</b>
M184I/V (occurrence of elevated VL)	4 (1%)	3 (<1%)
K65R/E/N (occurrence of elevated VL)	0 (0)	2 (<1%)

**Footnote:** \*One participant met confirmed virologic withdrawal criteria (CVW) by Week 48. CVW was defined as 2 consecutive on-treatment VL ≥50 c/mL with the second VL ≥200 c/mL. \*\*Percentage is based on N – number of participants with baseline proviral DNA genotypic data available from the proviral DNA resistance analysis population (PRAP). PRAP is based on the ITT-E population for whom there are: (1) available proviral DNA genotyping data; (2) at least one post-baseline on-treatment HIV-1 RNA viral load result available; and (3) reason for withdrawal is not protocol deviation.

Table1 Summary of participants with elevated viral load categories through week 48 and prevalence of archived mutations

**Conclusions:** The incidence of intermittent viremia through 48 weeks was low and similar between the 2 treatment arms. The frequency of archived M184V/I or K65R/E/N at baseline was very low and did not increase the risk of elevated VL in either treatment arm with no participants exhibiting intermittent viremia through Week 48. Switching from a 3-drug TAF-based regimen to a DTG/3TC 2DR was not associated with a higher frequency of intermittent viremia.

## Switching to a single-tablet regimen bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (B/F/TAF) from dolutegravir (DTG) plus emtricitabine and either tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate (F/TAF or F/TDF)

P. E. Sax<sup>1</sup>, A. Luetkemeyer<sup>2</sup>, Y. Yasdanpanah<sup>3</sup>, B. Trottier<sup>4</sup>, H. Liu<sup>5</sup>, R. Acosta<sup>5</sup>, S. E. Collins<sup>5</sup>, D. Brainard<sup>5</sup>, H. Martin<sup>5</sup>, J. K. Rockstroh<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>2</sup>University of California San Francisco, San Francisco, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, Frankreich, <sup>4</sup>Clinique de médecine urbaine du Quartier latin, Montreal, Kanada, <sup>5</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>6</sup>University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland

### Inhalt

#### Background:

The single tablet regimen B/F/TAF, is a guideline-recommended treatment for HIV-1. We evaluated whether people receiving dolutegravir (DTG) plus F/TAF or F/TDF can safely and effectively switch to B/F/TAF.

#### Methods:

In this phase 3, double-blinded study, virologically suppressed adults taking DTG plus either F/TAF or F/TDF were randomized (1:1) to switch to B/F/TAF or DTG+F/TAF, once daily with matching placebo. Documented or suspected prior resistance to NRTIs (i.e., M184V, K65R and thymidine analogue mutations [TAMs]), NNRTIs and/or PIs was permitted; INSTI-resistance was exclusionary. Primary endpoint was the proportion with HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL at Week (W) 48 (FDA snapshot). Noninferiority was assessed through 95% confidence intervals (CI) using a margin of 4%. Secondary endpoints were the proportion with HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL and change from baseline in CD4 counts at W48. Safety was assessed by adverse events [AEs] and laboratory results.

#### Results:

565 participants were randomized/treated (B/F/TAF n=284, DTG+F/TAF n=281): 14% women, 23% Black, median age 51 years (range 20-79), 24% had resistance to NRTIs including 5% with K65R or  $\geq 3$ TAMs, and 14% with M184V/I with or without other mutations. At W48, 0.4% on B/F/TAF and 1.1% on DTG+F/TAF had HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL demonstrating noninferiority. There was no treatment emergent resistance. No participant with NRTI-resistance had HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL at W48. Overall, 93% on B/F/TAF and 91% on DTG+F/TAF had HIV-1 RNA  $\leq 50$  c/mL. Change in CD4 was similar between groups ( $p=0.23$ ). The most common AEs were nasopharyngitis, diarrhea, and upper respiratory tract infection. Six (2%) in each group discontinued study drug due to AEs.

#### Conclusions:

At W48, switching to B/F/TAF was noninferior to DTG+F/TAF, with high rates of virologic suppression in both groups. The single-tablet regimen B/F/TAF is an effective option for people virologically suppressed on DTG+F/TDF or F/TAF, with or without NRTI resistance mutations including M184V, K65R and TAMs.

Table:

	B/F/TAF (n=284)	DTG + F/TAF (n=281)	B/F/TAF vs DTG + F/TAF	
			P-Value	Difference in Percentages (95.001% CI)
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copies per mL</b>	265 (93.3%)	256 (91.1%)	0.35	2.2% (-2.3% to 6.8%)
<b>HIV-1 RNA ≥50 copies per mL</b>	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0.37	-0.7% (-2.8% to 1.0%)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL in Week 48 Window	1 (0.4%)	1 (0.4%)		
Discontinued Due to Lack of Efficacy	0	0		
Discontinued Due to AE/Death and Last Available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	0	0		
Discontinued Due to Other Reasons* and Last Available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	0	2 (0.7%)		
<b>No Virologic Data in Week 48 Window</b>	18 (6.3%)	22 (7.8%)		
Discontinued Due to AE/Death and Last Available HIV-1 RNA <50 copies per mL	6 (2.1%)	6 (2.1%)		
Discontinued Due to Other Reasons* and Last Available HIV-1 RNA <50 copies per mL	12 (4.2%)	15 (5.3%)		
Missing Data but on Study Drug	0	1 (0.4%)		
<b>Per Protocol Analysis, n (%)<sup>‡</sup></b>				
HIV-1 RNA <50 copies per mL	259 (100.0%)	237 (100.0%)		

The Week 48 window is between Days 295 and 378 (inclusive).

\* Other reasons include participants who discontinued study drug due to investigator's discretion, participant decision, lost to follow-up, noncompliance with study drug, protocol violation, and pregnancy.

‡ Participants are excluded from Per Protocol analysis if they have no data in Week 48 window because of study drug discontinuation for reasons other than lack of efficacy, they did not meet key eligibility criteria or had low adherence (p < 2.5th percentile).

P-values for the superiority tests comparing the percentages of subjects between treatment groups were from the Fisher exact test.

The differences in percentages of subjects between treatment groups and their 95.001% CIs were calculated based on an unconditional exact method using 2 inverted 1-sided tests.

## Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Adults Aged >65 or Older: Week 48 Results from a Phase 3b, Open-Label Trial

F. Maggiolo<sup>1</sup>, G. Rizzardini<sup>2</sup>, J.-M. Molina<sup>3</sup>, F. Pulido<sup>4</sup>, S. De Wit<sup>5</sup>, L. Vandekerckhove<sup>6</sup>, J. Berenguer<sup>7</sup>, M. D'Antoni<sup>8</sup>, C. Blair<sup>8</sup>, S. Chuck<sup>8</sup>, D. Piontkowsky<sup>8</sup>, H. Martin<sup>8</sup>, I. McNichol<sup>8</sup>, R. Haubrich<sup>8</sup>, A. Zahn<sup>9</sup>, J. Gallant<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italien, <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Luigi Sacco Hospital, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italien, <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Saint Louis Hospital, University Paris Diderot, Paris, Frankreich, <sup>4</sup>Unidad VIH, Hospital Universitario 12 de Octubre, imas12, UCM, Madrid, Spanien, <sup>5</sup>St Pierre University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgien, <sup>6</sup>University Hospital Ghent, Ghent, Belgien, <sup>7</sup>Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spanien, <sup>8</sup>Gilead Sciences, Foster City, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>9</sup>Gilead Sciences, München, Deutschland

### Inhalt

#### Objectives:

As the age of people living with HIV increases, studies are needed to assess the safety and efficacy of antiretroviral therapy in this population. B/F/TAF is a small single-tablet regimen with few drug-drug interactions and a high barrier to resistance. In this ongoing 96 week study, we evaluated the efficacy and safety of switching participants  $\geq 65$  years to B/F/TAF.

#### Methods:

Virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) participants >65 years old currently receiving either E/C/F/TAF or a TDF-based regimen were switched to B/F/TAF. The primary endpoint was HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week(W) 24 as defined by the Food and Drug Administration Snapshot algorithm. Here we report efficacy and safety outcomes at W48.

#### Results:

86 participants were enrolled at sites across 5 European countries, median age was 68 years (IQR 66, 71), 13% were female, and 99% were White; 92% were receiving E/C/F/TAF at baseline.

At W48, HIV RNA <50 copies/mL was 87% (75/86); 11 (13%) had no virologic data in window (3 discontinued study drug due to AE but had last available HIV-1 RNA <50 copies/mL; 4 had no data within the window but had HIV-1 RNA <50 copies/mL after the W48 window, and 4 had missing data). Using the missing=excluded analysis, W48 HIV RNA < 50 copies/mL was 100%. There were no virologic failures. No Grade 3-4 study drug-related adverse events (AEs) were observed. Three AEs led to premature study drug discontinuation; one (abdominal discomfort, grade 2) was considered study drug-related (Table). Median changes from baseline in lipid parameters were: total fasting cholesterol (-16mg/dL), LDL (-5mg/dL), HDL (-1mg/dL), triglycerides (-26mg/dL) and total cholesterol:HDL (-0.2).

#### Conclusion:

Through W48, high rates of virologic suppression were maintained in older participants who switched to B/F/TAF. The safety and efficacy data support the switch to B/F/TAF in virologically suppressed HIV-infected individuals aged  $\geq 65$  years.

Adverse Event	B/F/TAF (N=86), % (n)
Any Grade 3-4 Study Drug-Related AEs	0
Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities	6% (5)
Any Study Drug-Related Serious AE	0
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	3.5% (3)*
* 1) abdominal discomfort (grade 2, drug-related), 2) alcohol withdrawal, 3) benzodiazepine withdrawal	



## **SWORD-1&-2: Switch From TDF-Containing Regimen to DTG + RPV Maintains Bone Mineral Density and Decreases Bone Turnover Markers Over 148 Weeks**

L. Kahl<sup>1</sup>, G. McComsey<sup>2</sup>, J. Gonz ales Garcia<sup>3</sup>, S. Lupo<sup>4</sup>, J. Dewet<sup>5</sup>, D. Parks<sup>6</sup>, B. Wynne<sup>7</sup>, M. Gartland<sup>7</sup>, K. Angelis<sup>8</sup>, A. Aylott<sup>8</sup>, M. Cupo<sup>9</sup>, K. Vandermeulen<sup>10</sup>, J. van Wyk<sup>1</sup>, K. Smith<sup>7</sup>, N. Ruppert<sup>11</sup>

<sup>1</sup>ViiV Healthcare, Brentford, Vereinigtes Königreich, <sup>2</sup>University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, OH, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Madrid Ciudad Universitaria de Cantoblanco, Madrid, Spanien, <sup>4</sup>CAICA Institute, Rosario, Argentinien, <sup>5</sup>Spectrum Health, Vancouver, BC, Kanada, <sup>6</sup>Central West Clinical Research, St Louis, MO, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>8</sup>GlaxoSmithKline, Uxbridge, Vereinigtes Königreich, <sup>9</sup>GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>10</sup>Janssen, Beerse, Belgien, <sup>11</sup>ViiV Healthcare, Munich, Deutschland

### **Inhalt**

**Background:** HIV infection and antiretroviral therapy (ART), particularly tenofovir (TDF), is associated with loss of bone mineral density (BMD). The SWORD studies demonstrated noninferiority of the 2-drug regimen (2DR) dolutegravir (DTG) + rilpivirine (RPV) to continuing current triple-therapy ART (CAR) at 48 Wks and continued viral suppression on DTG + RPV through Wk 148. A sub-study of SWORD-1&-2 evaluated change in BMD by DEXA for those participants (pts) who switched from triple ART containing TDF to DTG + RPV. The primary endpoint reported at 48 Wks showed a significant increase in total hip and lumbar spine BMD and a significant decrease in bone turnover markers in pts receiving DTG + RPV compared to CAR. Here we present data through Wk 148.

**Methods:** HIV-infected adult pts with HIV-1 RNA <50 c/mL received ART containing TDF for  $\geq 6$  months prior to randomization to DTG + RPV (Early-Switch group, ES) or CAR on Day 1 (Baseline, BL) through Wk 48 in SWORD-1/-2. CAR pts suppressed at Wk 48 switched to DTG + RPV at Wk 52 (Late-Switch group, LS). Hip and lumbar spine BMD were measured by DEXA scans read centrally. Secondary endpoints included change in BMD and bone turnover markers through Wk 148.

**Results:** Following switch to DTG + RPV, significant increases from BL were observed for total hip in the ES and LS groups through Wk 100 with a non-significant increase at Wk 148 (Figure 1A). Lumbar spine BMD significantly increased from BL at 48 Wks post-switch, remained increased, though not significantly from BL through Wk 148 (Figure 1B).

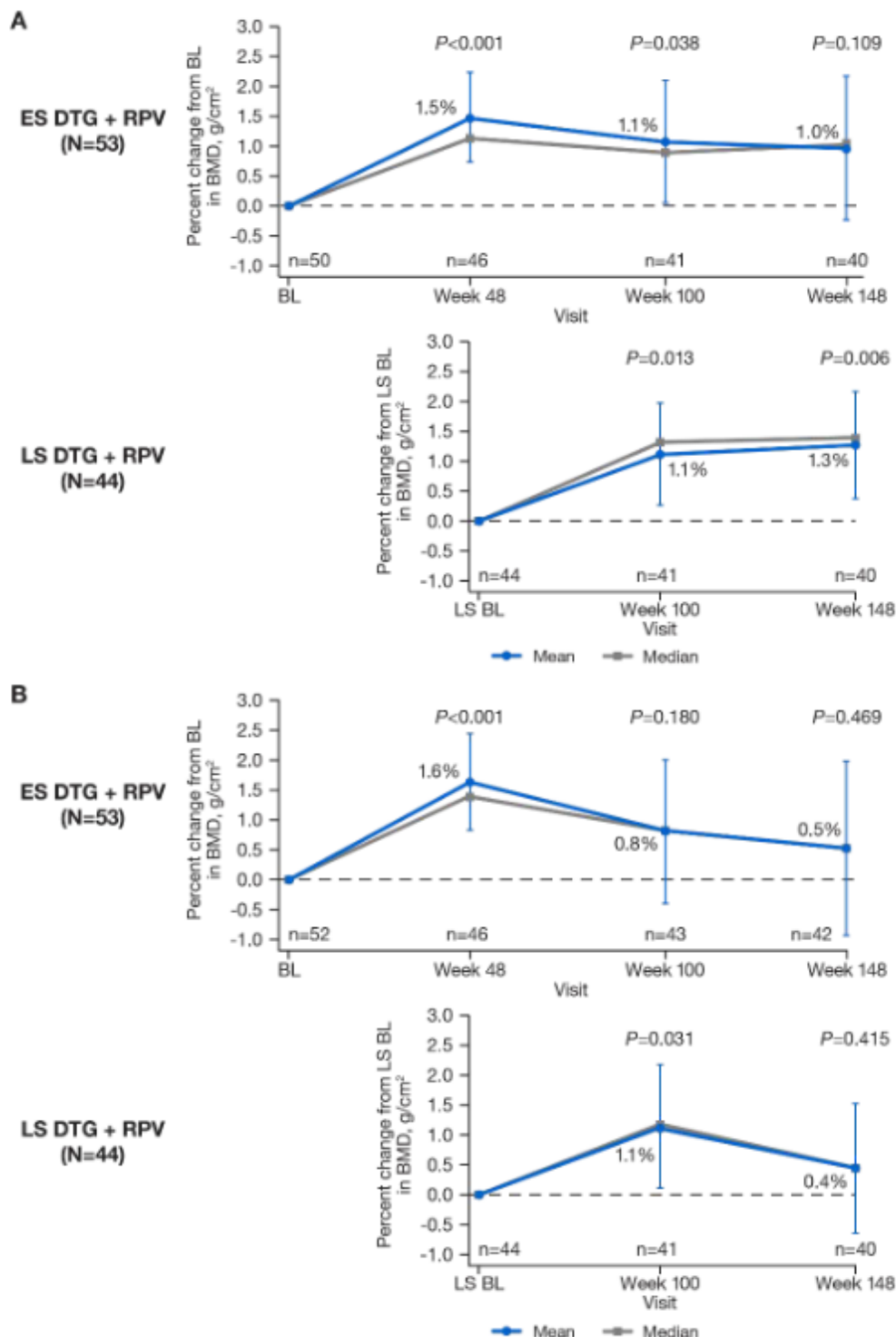


Figure1 (A) Percent change from Baseline / Late-Switch Baseline in total HIP BMD (g/cm<sup>2</sup>) (B) Percent change from Baseline/Late-Switch Baseline in Lumbar spine BMD (g/cm<sup>2</sup>) BMD, Bone Mineral Density ES, Early Switch LS, Late Switch

The BMD of the LS group was similar to that of the ES group through 100 Wks exposure. The majority of pts remained in their BL or LS BL T-score category or improved a category for both hip and spine through Wk 148. Through Wk 148, BMI increased minimally and bone turnover markers significantly decreased ( $P < 0.001$  to  $0.042$  across markers) from BL/LS BL except type I collagen C-telopeptide at Wk 148 in the LS group ( $P = 0.279$ ).

**Conclusions:** Switch to the DTG + RPV 2DR was associated with sustained improvements in BMD through Wk 148, along with reduction in bone markers. The favorable effects on skeletal health were observed despite the ageing of study pts and other factors decreasing BMD. A switch to DTG + RPV in suppressed pts provides a robust option for preserving bone health while continuing suppressive HIV treatment.

**Titel: Prävalenz und Charakteristika von Endokrinopathien bei HIV-positiven Patienten unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie**  
**Autoren: Dr. med. D. Kaddu- Mulindwa, Dr. med. G. Christidis, Dr. medic O. Fleser**

D. Kaddu-Mulindwa<sup>1</sup>, G. Christidis<sup>2</sup>, O. Fleser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik des Saarlandes (UKS), Homburg, Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie, Onkologie, klin. Immunologie, Rheumatologie, 66421 Homburg, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinik des Saarlandes (UKS), Homburg, Innere Medizin II: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, 66421 Homburg, Deutschland

**Inhalt**

Bei HIV-positiven Erwachsenen wurde in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen AIDS (hier Wasting Syndrom[i]) und dem Auftreten von Endokrinopathien beschrieben. Seit Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) haben HIV-positive eine nahezu normale Lebenserwartung[ii], so dass das sog. Wasting Syndrom heute in Deutschland kaum noch bei HIV-positiven Erwachsenen beobachtet wird. Fragestellung dieser Arbeit war daher die Abschätzung der Prävalenz von Endokrinopathien bei HIV-positiven, erfolgreich virussupprimierten Erwachsenen. Methode: Daten von 50 HIV-positiven Erwachsenen (HI-Viruslast < 50/ml) wurden gesammelt und statistisch ausgewertet. Frauen und Männer > 18 Jahre (24-75 Jahre, medianes Alter 53 Jahre) wurden eingeschlossen. Untersucht wurden 4 endokrine Zielorgane/Regelkreisläufe: Schilddrüse, Nebennierenrinde, Gonaden, somatotrope Achse. Hiervon wurde vorläufig die gonadale Achse bei männlichen Probanden ausgewertet. Ergebnisse: Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen bei 30% der männlichen Studienteilnehmer eine Hypotestosteronämie (Testosteron < 1,32 ng/ml und freies Testosteron < 5,72 pg/ml (Testosteron: median: 3,96 ng/ml, freies Testosteron median: 3,96 ng/ml). Das luteinisierende Hormon (LH) war bei 48% der Probanden erhöht (median: 8,4 mIU/ml). Schlussfolgerung: Hypotestosteronämie bei männlichen HIV-Patienten lässt sich im Vergleich zu HIV-negativen Männern signifikant häufiger beobachten (30% vs. 5,6% [iii]). Trotz Verbesserung der ART besteht scheinbar eine anhaltend hohe Prävalenz, so dass die Kausalität zwischen Hypotestosteronämie und Wasting Syndrom hinterfragt und in größeren Kohorten reevaluiert werden sollte. Bei HIV-positiven Männern sollte bei entsprechender Symptomatik an eine Hypotestosteronämie gedacht werden.

[i] Coodley GO et. al. MK (1994) Endocrine function in the HIV-wasting Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7:46–51

[ii] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies, Published: May 10, 2017 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30066-8)

[iii] Andre B. Araujo, Gretchen R. Esche, Varant Kupelian, Amy B. O'Donnell, Thomas G. Travison, Rachel E. Williams, Richard V. Clark, John B. McKinlay, Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 92, Issue 11, 1 November 2007, Pages 4241–4247, <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1245>

## Umsetzung der EACS Impfeempfehlungen für HIV-positive Patienten

S. Breitschwerdt<sup>1</sup>, C. Schwarze-Zander<sup>1,2</sup>, A. Al Tayy<sup>1</sup>, J. Mutevelli<sup>1</sup>, J.-C. Wasmuth<sup>1,2</sup>, J. Rockstroh<sup>1,2</sup>, C. Boesecke<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, Deutschland, <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Bonn, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund:**EACS Leitlinien empfehlen die Impfung gegen Hepatitis A und B (HAV, HBV), humanes Papillomavirus (HPV), saisonale Influenza, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae und Varizella zoster Virus (VZV) bei Patienten mit nachgewiesener HIV-Infektion.

Daten zur tatsächlichen Umsetzung dieser Empfehlungen im klinischen Alltag sind jedoch dürftig. Wir präsentieren hier eine Auswertung zu den Impfraten bei HIV-Patienten in der ambulanten Betreuung einer universitären HIV-Ambulanz.

**Methoden:**Bei jedem HIV-positiven Patient der sich zur routinemäßigen Kontrolle in der HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn im Zeitraum von April bis Juni 2018 vorgestellt hatte, wurde der Impfstatus für HAV, HBV, HPV, Influenza, Meningokokken, Pneumokokken und VZV erhoben.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 305 HIV-Patienten eingeschlossen, 82,3% männlich, 17,7% weiblich, mittleres Alter 48 Jahre (IQR 47-51). Bei der initialen Vorstellung lag bei der Mehrheit der Patienten die CD4 T-Zellzahl über 200/ul (56,4%), 21,3% der Patienten befand sich im CDC Stadium C3. Zum Erhebungszeitpunkt hatten bereits 88,5% einen Impfpass erhalten, 9,8% nachweislich noch nicht. Die Impfrate für die saisonale Grippeimpfung im vorausgegangen Jahr lag bei 75,7%. Zusammengefasst waren 66,6% mit dem konjugierten 13-valenten Impfstoff, 56,1% mit dem Pneumokokken-Polysaccharide für 23 Serotypen geimpft. 74,2% der Patienten hatten protektive Antikörper gegen HAV, in 87,4% nach aktiver Immunisierung und in 12,6% nach HAV-Infektion. 17,1% hatten eine durchgemachte HBV-Infektion, 2,7% litten an einer chronischen Hepatitis B Infektion. Von den verbleibenden 207 Patienten waren 187 (90,3%) gegen HBV geimpft. Alle 20 ungeimpften Probanden erhielten TDF oder eine ART welche TAF beinhaltet. Da eine HPV-Immunisierung in Deutschland nur für Jugendliche empfohlen und von den Krankenkassen erstattet wird, lag die Impfrate bei 0. In Bezug auf den VZV Immunstatus konnte lediglich bei 3 Patienten ein nicht ausreichender Titer beobachtet werden, die Impfrate lag deswegen bei nur 1%. Ebenso lag die Impfrate gegen Meningokokken mit 9 geimpften bei nur 3%.

**Zusammenfassung:**Daten aus dieser Kohorte zeigten höhere Impfraten für HIV-Patienten in Deutschland im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung bezüglich HAV, HBV, Pneumokokken und saisonale Influenza. Die Möglichkeit und Notwendigkeit zur Meningokokken-Immunisierung muss im Kollektiv der HIV-Patienten und deren Behandlern noch verdeutlicht und gefördert werden.

## Virologic Outcomes by Resistance Category and Pre-Treatment in the DUALIS STUDY

E. Wolf<sup>1</sup>, C. Boesecke<sup>2</sup>, A. Balogh<sup>1</sup>, H. Bidner<sup>3</sup>, C. Cordes<sup>4</sup>, H. Heiken<sup>5</sup>, I. Krznaric<sup>6</sup>, T. Kümmerle<sup>7</sup>, J. Schneider<sup>8</sup>, C. Spinner<sup>8</sup>, on behalf of the DUALIS Study Group

<sup>1</sup>MUC Research CRO, München, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Bonn, Immunologie, Bonn, Deutschland, <sup>3</sup>Münchener Studienzentrums, München, Deutschland, <sup>4</sup>Praxis Dr. Cordes, Berlin, Deutschland, <sup>5</sup>Praxis Georgstrasse, Hannover, Deutschland, <sup>6</sup>Zentrum für Infektiologie Prenzlauer Berg, Berlin, Deutschland, <sup>7</sup>Praxis am Ebertplatz, Köln, Deutschland, <sup>8</sup>Klinikum rechts der Isar, TUM, Infektiologie, München, Deutschland

### Inhalt

#### Background

Advances in potency and resistance barrier of antiretroviral drugs for HIV infection and evidence from recent randomized clinical trials (RCTs) support the use of dual therapy at least in specific patient populations. Both, dolutegravir (DTG) and boosted darunavir (bDRV) are potent antiretroviral drugs with a high resistance barrier. DUALIS, a phase IIIb, open-label RCT demonstrated non-inferiority of a switch to DTG+bDRV (2DR) versus continuous 2NRTI+bDRV (3DR) in virologically suppressed people living with HIV (PLWH) with week 48 virologic response rates of 86% (2DR) and 88% (3DR).

#### Methods

Post-hoc analysis of virologic outcomes in DUALIS with respect to treatment history and HIV drug resistance. Among study inclusion criteria was an HIV-RNA level <50 cps/mL for  $\geq 24$  weeks (one blip accepted); any history/presence of drug resistance other than INSTI or bDRV was not exclusionary. Documentation of resistance-associated mutations (RAMs) was based on the Stanford HIVdb and IAS–USA drug resistance mutation lists. Virologic outcomes in subgroups include the primary endpoint (i.e. % with HIV-RNA <50cps/mL at week 48) and % of patients with  $\geq 50$  cps/mL (i.e. data in window and  $\geq 50$  cps/mL or discontinuation for lack of efficacy or discontinuation for other reason and  $\geq 50$  cps/mL).

#### Results

The ITTe set included 263 subjects (2DR n=131, 3DR n=132): 90.1% males, median age 48 years, CDC stage C 29.7%, CD4 nadir <200/ $\mu$ l 47.0%; median time on ART 5.3 years, 27.4% with  $\geq 2$  ART changes, 8.4% with prior INSTI use; 20.9% and 11.0% had a history of  $\geq 2$  NRTI and  $\geq 2$  PI changes, respectively. NRTI, NNRTI and major PI RAMs were observed in 9.5, 14.4, and 3.4% of patients, respectively. Resistance categories and primary endpoint analyses within subgroups are shown in Table 1. In patients harboring NRTI, NNRTI and/or major PI RAMs, response rates were 87.5% on 2DR and 100.0% on 3DR; without documented RAMs, response rates were 85.9% (2DR) and 85.0% (3DR). The presence of RAMs was not associated with an HIV RNA level  $\geq 50$  cps/mL in either treatment group. No emergence of RAMs during follow-up was observed.

#### Conclusions

As shown in the DUALIS study, dual therapy with DTG+bDRV tends to be an effective treatment option with no treatment-emergent resistance for PLWH on suppressive first- or further-line ART with or without evidence of pre-existing NRTI, NNRTI or PI RAMs.

<b>Table 1</b>		<b>2DR (N=131)</b>	<b>Cont. 3DR (N=132)</b>
Resistance-associated mutations (RAMs) prior to baseline (BL)	NRTI RAMs; N (%)	13 (9.9)	12 (9.1)
	NNRTI RAMs; N (%)	20 (15.3)	18 (13.6)
	PI RAM, major ( $\pm$ minor); N (%)	5 (3.8)	4 (3.0)
HIV-RNA<50 cps/mL at w48 (PE <sup>o</sup> ); n/N (%)	ITTe set	113/131 (86%)	116/132 (88%)
HIV-RNA<50 cps/mL at w48 in subgroups	ART prior to BL:		
	1 <sup>st</sup> -line ART	64/75 (85.3)	49/57 (86.0)
	2 <sup>nd</sup> -line ART	25/29 (86.2)	24/30 (80.0)
	$\geq$ 3 <sup>rd</sup> -line ART	24/27 (88.9)	43/45 (95.6)
	Any NRTI, NNRTI or major PI RAM	28/32 (87.5)	25/25 (100.0)
	No NRTI, NNRTI, major PI RAMs	45/52 (86.5)	50/58 (86.2)
	No NRTI, NNRTI, major PI RAMs or no resist. testing*	85/99 (85.9)	91/107 (85.0)
	Any NRTI RAM	10/13 (76.9)	12/12 (100.0)
	No NRTI RAM	63/71 (88.7)	63/71 (88.7)
	No NRTI RAMs or no res. testing*	103/118 (87.3)	104/120 (86.7)
Any NNRTI RAM	19/20 (95.0)	18/18 (100.0)	
No NNRTI RAM	54/64 (84.4)	57/65 (87.7)	
No NNRTI RAMs or no res. testing*	94/111 (84.7)	98/114 (86.0)	
Major PI RAMs	5/5 (100.0)	4/4 (100.0)	
No major PI RAM	68/79 (86.1)	71/79 (89.9)	
No major PI RAMs or no res. testing*	108/126 (85.7)	112/128 (87.5)	
HIV-RNA $\geq$ 50 cps/mL at w48/at disc.**; n/N (%)	Any NRTI, NNRTI or major PI RAM	1/32 (3.1)	0/25 (0.0)
	No NRTI, NNRTI, major PI RAMs	1/52 (1.9)	5/58 (8.6)
	No NRTI, NNRTI, major PI RAMs or no resist. testing	4/99 (4.0)	7/107 (6.5)

<sup>o</sup>primary endpoint, \*historical resistance testing not available, \*\*for definition see methods

Table 1. Resistance categories and primary endpoint analyses within subgroups

## Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS) / Sepsis

### Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS) / Sepsis

A-346

### Cryptococcal infection is the leading cause of sepsis among HIV-infected at two hospitals in Ethiopia.

T. B. Tufa<sup>1,2,3,4</sup>, Andre Fuchs<sup>1,4</sup>, David R Boulware<sup>5</sup>, B. Scholz<sup>4</sup>, Z. Hurissa<sup>2</sup>, G. Jarso<sup>6</sup>, Shemsedin Abdulkadir<sup>2</sup>, Sileshi Abdissa<sup>1,2,4</sup>, Urs Ehehalt<sup>4</sup>, Marlen Schneider<sup>4</sup>, Björn-Erik Ole Jensen<sup>4</sup>, Hans Martin Orth<sup>4</sup>, C. Mackenzie<sup>3</sup>, Klaus Pfeiffer<sup>3</sup>, T. Feldt<sup>1,4</sup>, D. Häussinger<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, Äthiopien, <sup>2</sup>College of Health Sciences, Arsi University, Asella, Äthiopien, <sup>3</sup>Institute of Medical Microbiology and Hospital Hygiene, University Hospital Centre Düsseldorf, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Deutschland, <sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Deutschland, <sup>5</sup>CTropMed Infectious Diseases & International Medicine University of Minnesota, Minneapolis, Amerikanische-Samoa, <sup>6</sup>Adama Hospital Medical College, Adama, Äthiopien

#### Inhalt

#### Background:

Cryptococcosis is one of the leading causes of death among HIV-infected patients in sub-Saharan. Limited diagnostic and therapeutic options significantly impair treatment options for cryptococcal infections in Ethiopia. The real burden of cryptococcosis is yet to be defined. This study was performed to investigate the burden of cryptococcosis and its related mortality among HIV-infected patients with sepsis at two referral hospitals in Ethiopia.

#### Methods:

This observational study was conducted at Asella Teaching and Referral Hospital and Adama Hospital Medical College. Participants were enrolled who had a clinician's diagnosis of an infection and a sepsis diagnosis according to the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score of  $\geq 2$ . After obtaining written informed consent, we collected participants' social-demographic data and clinical history. Two sets of blood cultures and Cryptococcal Antigen (CrAg) Lateral Flow Assay were obtained. Blood cultures were processed using a BacT/ALERT 3D<sup>TM</sup> (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). Participants were followed for 28 days.

#### Results:

In total, 53 HIV-infected participants were enrolled of whom 45% were receiving antiretroviral therapy (ART). The mean age was 35 years, and 66% were women. The overall prevalence of cryptococcal antigenemia was 15% (8/51). The overall blood culture positivity rate was 16% (7/44), including 4 isolates of *Cryptococcus neoformans*, 2 *E. coli* and 1 *Salmonella* species. The sensitivity of blood cultures for cryptococcosis was 50% (4/8). The 28-day mortality rate was 14% (7/50). Despite high-dose fluconazole monotherapy 1200mg in patients with cryptococcosis, the mortality rate was 57% (4/7) with one participant lost to follow up. This mortality rate was significantly higher in CrAg-positive subjects (57%) than in CrAg-negative HIV-infected sepsis patients (7.3% (3/41);  $p=0.002$ ).

#### Conclusions:

Cryptococcal infection is the leading cause of mortality among HIV positive sepsis patients at the study sites. Also because of limited therapeutic options, the 57% 28-day mortality rate was very high. These findings warrant the need of a bundle approach for diagnosis and management of HIV-infected sepsis patients at the setting in Ethiopia.

Mycobacterial testing is needed.

**Key words:** Cryptococcal infection, Sepsis, diagnosis, blood culture, HIV, Africa

## Die Replikation von BK Polyomavirus oder humanem Cytomegalovirus nach Nierentransplantation ist mit einer erhöhten p70S6 Kinase Phosphorylierung in peripheren Lymphozyten assoziiert

M. Cherneha<sup>1</sup>, J. Korth<sup>2</sup>, M. Kaulfuß<sup>1</sup>, M. Trilling<sup>3</sup>, M. Widera<sup>4</sup>, H. Rohn<sup>1</sup>, S. Dolff<sup>1</sup>, N. Babel<sup>5</sup>, A. Hoerning<sup>6</sup>, A. Kribben<sup>2</sup>, B. Wilde<sup>2</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>

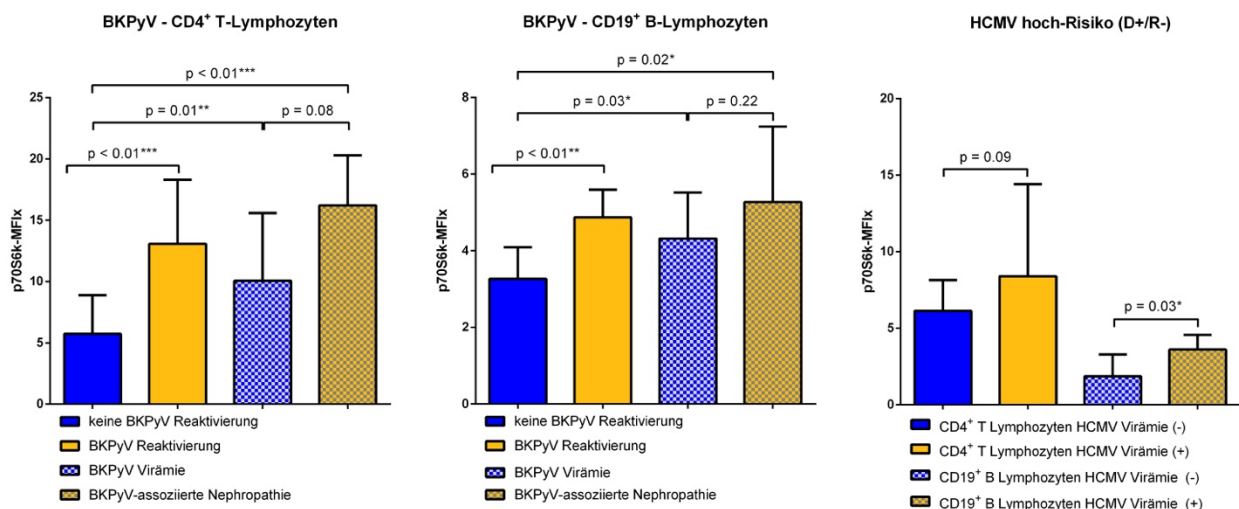
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, Deutschland, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für medizinische Virologie, Frankfurt, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Bochum, Medizinische Klinik I, Herne, Deutschland, <sup>6</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Kinderklinik, Erlangen, Deutschland

### Inhalt

**Fragestellung:** Infektionen mit BK Polyomavirus (BKPyV) und humanem Cytomegalovirus (HCMV) gehören zu den häufigsten Komplikationen nach Nierentransplantation und gefährden maßgeblich Transplantatfunktion und Patientenüberleben. Bei den zum Teil mangelnden therapeutischen Möglichkeiten sind die effektive Risikostratifizierung und Prävention von besonderer Bedeutung. [1] Beide Viren sind für eine effektive Virusreplikation auf eine Aktivierung des mTOR Signalweges angewiesen, welcher somit einen Ansatz für ein zielgerichtetes Monitoring bietet. [2] Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Zusammenhang zwischen Virusreaktivierungen nach Nierentransplantation und der Aktivität von p70S6 Kinase (p70S6k) in peripheren Lymphozyten, einem Surrogatmarker des mTOR Signalweges zu untersuchen.

**Methode:** 48 nierentransplantierte Patienten wurden rekrutiert und Daten zu dokumentierten Episoden von BKPyV- und HCMV-Virämie, sowie weiteren Parametern akquiriert. Aus dem im Rahmen von Routinekontrollen entnommenen peripheren Blut wurden mittels Dichtegradientenzentrifugation mononukleäre Zellen isoliert. Nach Färbung von Oberflächenmarkern und intrazellulärer Färbung mit einem hierfür etablierten Assay erfolgte eine durchflusszytometrische Bestimmung der Thr389 Phosphorylierung der p70S6k in T- und B-Lymphozyten.

**Ergebnis:** Vorbeschriebene Episoden einer BKPyV-Virämie waren mit einer signifikant erhöhten Phosphorylierung der p70S6k in CD4<sup>+</sup> T- ( $p = 0.0002$ ) und CD19<sup>+</sup> B-Lymphozyten assoziiert ( $p = 0.0073$ ). Patienten mit einer bioptisch gesicherten BKPyV-assozierten Nephropathie wiesen einen Trend zu noch höherer p70S6k Phosphorylierung in peripheren Lymphozyten auf. Episoden einer HCMV Virämie bei hoch-Risiko Konstellation von Spender und Empfänger waren mit einer signifikant erhöhten p70S6k Phosphorylierung in CD19<sup>+</sup> B Lymphozyten assoziiert ( $p = 0.033$ ). Die nachgewiesenen Assoziationen erwiesen sich als unabhängig von den gemessenen Immunsuppressiva Talspiegeln.





**Schlussfolgerung:** Virämien von BKPyV und in geringerem Ausmaß von HCMV nach Nierentransplantation sind mit einer erhöhten Thr389 p70S6k Phosphorylierung in peripheren Lymphozyten assoziiert. Eine Messung dieses Markers der Aktivität des mTOR Signalweges könnte zukünftig zur besseren Einschätzung des Risikos für Reaktivierungen von BKPyV und HCMV nach Nierentransplantation genutzt werden.

References:

- [1] Fishman, J. A., (2017), Infection in Organ Transplantation, Am. J. Transplant. , 856-879, 17
- [2] Buchkovich, N.J., Yu, Y., Zampieri, C.A., and Alwine, J.C. , (2008), The TORrid affairs of viruses: effects of mammalian DNA viruses on the PI3K–Akt–mTOR signalling pathway. , Nat. Rev. Microbiol., 266-275, 6

## **Hautbeteiligung bei *Pseudomonas aeruginosa* Blutstrominfektion bei hämatologischen Patienten in Neutropenie**

J. Fischer<sup>1,2,3</sup>, T. Golletz<sup>1</sup>, N. Hos<sup>4</sup>, B. Franke<sup>1</sup>, N. Robinson<sup>5</sup>, G. Fätkenheuer<sup>1</sup>, N. Jung<sup>1</sup>, J. Vehreschild<sup>1,3,6</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik 1 für Innere Medizin/Infektiologie, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Zentrum für Molekulare Medizin, Köln, Deutschland, <sup>3</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Köln-Bonn, Deutschland, <sup>4</sup>London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, Vereinigtes Königreich, <sup>5</sup>University of South Australia, Adelaide, Australien, <sup>6</sup>Uniklinik Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

### **Inhalt**

Blutstrominfektionen sind im klinischen Alltag insbesondere bei Patienten in Neutropenie sehr gefürchtet. Die betroffenen Patienten haben oft eine schlechte Prognose. Ziel unserer Studie war es daher, mögliche Risikofaktoren für Hautbeteiligungen, die Mortalitätsraten, die Neutropeniedauer, die Liegedauer sowie Infektionsquellen und Lokalisation von Hautbeteiligungen für Patienten dieses Kollektivs zu untersuchen.

Hierfür wurde mit Hilfe von manueller sowie digitaler Aktenrecherche und Abfrage der *Cologne Cohort of Neutropenic Patients* (CoCoNut) Datenbank unter den Einschlusskriterien stationärer Aufenthalt im Zeitraum April 2003 bis Juni 2013, hämatoonkologische Grunderkrankung, Neutropenie sowie BSI mit *P. aeruginosa* Informationen erfasst und in der Folge statistisch ausgewertet.

So konnten aus den Daten von insgesamt 86 Patienten in der univariaten Analyse statistisch signifikante Assoziationen für die Risikofaktoren AML ( $p=0,004$ ), prolongierte Neutropenie ( $\geq 14$  Tage mit  $p=0,02$ ), antibiotische Prophylaxe ( $p=0,034$ ) und der Hautbeteiligung aufgezeigt werden. Im binären logistischen Regressionsmodell konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der AML (Odds Ratio 4,68; 95% Konfidenzintervall: 1,11-19,79) und der Hautbeteiligung bestätigt werden. Bei Patienten mit Hautbeteiligung zeigte sich zudem eine höhere Mortalität (58,8% vgl. mit 46,6%), eine prolongierte Neutropenie (im Mittel 7,2 Tage länger) sowie Liegedauer (im Mittel 9,7 Tage länger).

## Successful treatment of *Fusarium solani* sepsis with antifungal therapy and CD34+ highly enriched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with mixed phenotype acute leukemia

M. Koldehoff<sup>1</sup>, L. Kordelas<sup>1</sup>, D. W. Beelen<sup>1</sup>, J. Buer<sup>2</sup>, P. Rath<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Knochenmarktransplantation, Essen, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Essen, Deutschland

### Inhalt

**Introduction:** Immunocompromised patients are particularly vulnerable to infection of ubiquitous molds species. The frequency of invasive fusariosis is particularly high in patients receiving intensive chemotherapy or autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Case report:** Here we report of a young patient with disseminated fusariosis and mixed phenotype acute leukemia treated with an ALL-like regimen in critical septic condition prior possible allogeneic HSCT. At the time of admission to our center the patient was treated with posaconazole 800 mg/day and liposomal amphotericin B 5 mg/kg body weight (BW). We could confirm the infection with *Fusarium solani* in blood cultures and skin swabs. Antifungal susceptibility testing showed resistance to itraconazole, caspofungin, and posaconazole and only intermediate susceptibility to amphotericin B and voriconazole. Due to the proven resistance to posaconazole and to the fact that a severe hepatotoxicity developed, we discontinued posaconazole and reduced liposomal amphotericin B to 3 mg/kgBW. In the fact of prolonged neutropenia in this patient, we deliberately chose for an allogeneic HSCT with highly purified CD34+ enrichment graft in order to minimize the duration of neutropenia and to avoid immunosuppressive therapy. The patient received myeloablative conditioning with fludarabine, thiopeta, and TBI (8Gy). In vivo T cell depletion was performed using ATG (cumulatively 60 mg/kgBW). The patient received  $12.3 \times 10^6$ /kgBW CD34+ stem cells from his HLA-identical brother. The patient did not develop any GvHD. The antifungal support consistently with liposomal amphotericin B 3 mg/kgBW until discharge. At this moment we switched to voriconazole in the outpatient setting and canceled 12 months after HSCT. There have been no further infectious complications and only several scars are left from the cutaneous manifestation of *F. solani*. Now nine years after allogeneic HSCT, the patient is well and in further complete remission. **Conclusion:** *Fusarium* species are ubiquitous molds and may cause disseminated infections in immunocompromised patients and many cases in the allogeneic HSCT setting were fatal. The fact that this patient survived the severe infection might at least in part be attributed to the CD34+ highly enriched graft which minimized the duration of neutropenia and allowed us to avoid immunosuppressive therapy after HSCT.

## Successful treatment of cutaneous *Cryptococcus neoformans* with fluconazole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

M. Koldehoff<sup>1</sup>, R. Trensche<sup>1</sup>, D. W. Beelen<sup>1</sup>, J. Buer<sup>2</sup>, P. Rath<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Knochenmarktransplantation, Essen, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Essen, Deutschland

### Inhalt

**Introduction:** *Cryptococcus* is a ubiquitous yeast and has been viewed as an opportunistic pathogen that targets severely immunocompromised patients, especially HIV/AIDS, after intensive chemotherapy or autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Case report:** Here we report of a 76-years-old patient with cutaneous *Cryptococcus neoformans* at the lower leg over 2 years after HSCT in regard of a hypoplastic acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. At the time of infection with *Cryptococcus neoformans* the patient received ciclosporin A, prednisone and budesonide for mild/moderate chronic GvHD NIH grade 1-2. The patients developed fever with multiple erythematous papules. We detected the infection with *Cryptococcus neoformans* in skin swabs of the right lower leg. The detection was done by phenotypically and genotypically by STR1 gene and the antifungal susceptibility testing with microdilution testing (YeastOne<sup>®</sup>) showed susceptibility to amphotericin B, 5-fluocytosine, voriconazole, fluconazole and posaconazole. The *Cryptococcus neoformans* antigen and receptive blood cultures were multiple negative. Skin lesions and fever began to improve with fluconazole for several weeks. There have been no further infectious complications. **Conclusion:** The existing antifungal options and duration of treatment for cryptococcosis have been established largely for *Cryptococcus neoformans* infections. Monotherapy with fluconazole can be used for patients that have only regional symptoms without a central nervous system or systemic infection.

**A DZIF LIMS and Biobanking Tool for the Collection and Documentation of Biosamples with focus on Multi-Centre Studies: HEnRY**

S. Heinen<sup>1,2</sup>, N. Schulze<sup>1</sup>, B. Franke<sup>1</sup>, F. Klein<sup>3</sup>, C. Lehmann<sup>1,4</sup>, M. Stecher<sup>2,5</sup>, J. J. Vehreschild<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, partner site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland, <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Institut für Virologie, Köln, Deutschland, <sup>4</sup>Uniklinik Köln, Medizinisches Versorgungszentrum, Köln, Deutschland, <sup>5</sup>Uniklinik Köln, AG Kohorten in der Infektionsforschung, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland, <sup>6</sup>Uniklinik Frankfurt, Zentrum für Innere Medizin, Frankfurt, Deutschland

**Inhalt****Background:**

High-quality and well-described clinical samples, especially of patients with rare diseases or with well-defined clinical conditions, have great potential for acceleration and quality improvement in translational research. Due to the unmanageable number of individual material collections, effort is made in recent years to create central biomaterial banks and catalogues. Available technical solutions for connecting local catalogues to central systems are expansive and/or technically complex to implement.

**Methods:**

At the Department I for Internal Medicine of the University Hospital of Cologne (UHC), Biobanking/Laboratory Information Management System (BIMS/LIMS) HEnRY (HIV Engaged Research Technology) is developed for the Translational Platform HIV (TP-HIV). HEnRY uses Microsoft Visual C #, Microsoft SQL Server and the .NET Framework Version 4.6. The tool is compatible with Windows 7 or higher and Microsoft SQL Server Standard from version 2012.

**Results:**

HEnRY is a biobanking tool for managing the processing and storage of biosamples. The storage locations is recorded up to the slot in the box. In addition to pseudonymous patient data, basic clinical information is collected or the records can be linked to a study database. The stored information can be monitored by a study supervisor and marked accordingly. Data can be selected via query tools and SQL and documents in several formats can be created. Samples and aliquots are recorded in the system in various ways and provided with self-adhesive, configurable QR code labels. A key feature is the user-generated study scheme, which can be used to centrally create specific drawing schemes for samples and aliquots. Processing steps and chemicals can be added to the study. Study templates can be distributed via XML to participating study partners. A virtual shipping module aids to prepare the shipment of aliquots and to generate packaging notes.

At the UHC 2,574 patients, 7,953 samples, 68,519 aliquots are managed in HEnRY for 23 ongoing studies.

**Discussion:**

HEnRY is a free MIT-licensed tool, which provides essential features of commercial and free LIMS. It can be downloaded from [www.tp-hiv.de](http://www.tp-hiv.de) and focuses on study management. Meanwhile, various working groups use HEnRY in three university hospitals in the research areas of virology, infectiology, oncology, dermatology, nephrology and basic research using animals or cell lines.

Future developments will expand the scope of application to more scientific areas.



Verfügbar	PatientID	Proben ID	Abnahmedatum
<input checked="" type="checkbox"/>	198682	9	12/18/2018 9:32:07 AM

Verfügbar	Proben ID	Aliquot ID	Behälter	Ko
<input checked="" type="checkbox"/>	9	108	Cryo Vial 1,5	5 M
<input checked="" type="checkbox"/>	9	109	Cryo Vial 1,5	5 M
<input checked="" type="checkbox"/>	9	110	Cryo Vial 1,5	5 M
<input checked="" type="checkbox"/>	9	111	Cryo Vial 1,5	5 Mio PBMCs/ml
<input checked="" type="checkbox"/>	9	112	Cryo Vial 1,5	10 Mio PBMCs/ml
<input checked="" type="checkbox"/>	9	113	Cryo Vial 1,5	10 Mio PBMCs/ml
<input checked="" type="checkbox"/>	9	114	Cryo Vial 1,5	10 Mio PBMCs/ml
<input checked="" type="checkbox"/>	9	115	Cryo Vial 1,5	10 Mio PBMCs/ml

**PBMCS 2**

PatientenID    Studien-Patiente    Public ID    Studie   Platznummer (default)

Proben ID    Datum    Typ    Visite   Aliquot ID (default)

Zoom: \_\_\_\_\_

294151 14.09.2018 1	294151 14.09.2018 2	294151 14.09.2018 3	294151 14.09.2018 4	294151 14.09.2018 5	294151 14.09.2018 6	294151 14.09.2018 7
131735 Study a 02.10.2018 8	131735 Study a 02.10.2018 9	131735 Study a 02.10.2018 10	131735 Study a 02.10.2018 11	131735 Study a 02.10.2018 12	131735 Study a 02.10.2018 13	131735 Study a 02.10.2018 14
198682 111323 18.12.2018 15	198682 111323 18.12.2018 16	198682 111323 18.12.2018 17	198682 111323 18.12.2018 18	198682 111323 18.12.2018 19	198682 111323 18.12.2018 20	198682 111323 18.12.2018 21

Tower	Tower 1
Rack	Rack II
Box	PBMCS 2
Zeilen	10
Spalten	10
Typ	

Surface of sample management in HENRY with open view of a storage box

## Advanced microbiological diagnostics (with broad range 16S rDNA PCR) in surgically treated patients with infectious endocarditis- a retrospective single center study

S. Klotz<sup>1</sup>, F. Hitzenbichler<sup>1</sup>, M. Simon<sup>2</sup>, M. Ehrenschwender<sup>2</sup>, U. Reischl<sup>2</sup>, D. Camboni<sup>3</sup>, B. Salzberger<sup>1</sup>, F. Hanses<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Institut für klinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg, Deutschland,

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Regensburg, Deutschland,

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Interdisziplinäre Notaufnahme, Regensburg, Deutschland

### Inhalt

#### Objective:

Aim of this study was to investigate the benefit of routinely performed broad range 16S rDNA PCR and subsequent DNA sequencing from valve tissue of surgically treated patients with infectious endocarditis and to determine the influence of pre-surgical vegetation size and antibiotic therapy on PCR results.

#### Methods:

We retrospectively analyzed 100 consecutive patients from January 2016 to March 2019 with definite or possible infectious endocarditis according to the Duke Criteria. 16S rDNA PCR of affected valve tissue was routinely performed. Vegetation size was determined by TEE and duration of adequate antibiotic therapy (AAT) and guideline-conform antibiotic therapy before surgery was assessed using patients' files. The results of PCR and valve culture of excised valve tissue were recorded.

#### Results:

Median patient age was 67 [28-85] years, 28 were female. PCR was positive in 70%, valve culture was plausibly positive in only 22% of the cases. In 6 out of 12 cases in which blood cultures were negative (BCNE) or no sample was taken, PCR was positive. In 2 of these cases PCR alone allowed to identify the causative microorganism. In 2 cases only PCR was able to confirm a microorganism pre-surgically detected in another sample. When positive, PCR identified the causative microorganism correctly in 100% (compared to the results of positive blood culture). In cases with positive blood culture sensitivity of PCR was 73% (no false positives), sensitivity of valve culture was only 22%, with 7% false positives.

Median duration of AAT was 12 days before surgery. AAT duration was significantly shorter in patients with positive PCR than in in patients with negative PCR (10 days vs. 20 days,  $p=0.0016$ ). Median AAT duration for negative valve culture was 15 days, thus shorter than for negative PCR ( $p=0.08$ ). Median vegetation size (VS) was 15 mm. There was a trend for smaller VS in patients with negative PCR: 11 mm vs. 16 mm ( $p=0.077$ ).

#### Conclusion:

This study shows that 16S rDNA PCR is helpful in the diagnosis of infectious endocarditis. When available, it should be included as a standard tool in microbiological workup of endocarditis samples in our opinion.

## Bakterielle Re-Infektion führt zur verstärkten inflammatorischen Antwort bei neonatalen Monozyten

J.-L. Kerth<sup>1</sup>, S. Dreschers<sup>2</sup>, C. Platen<sup>2</sup>, T. Orlikowsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie, Aachen, Deutschland

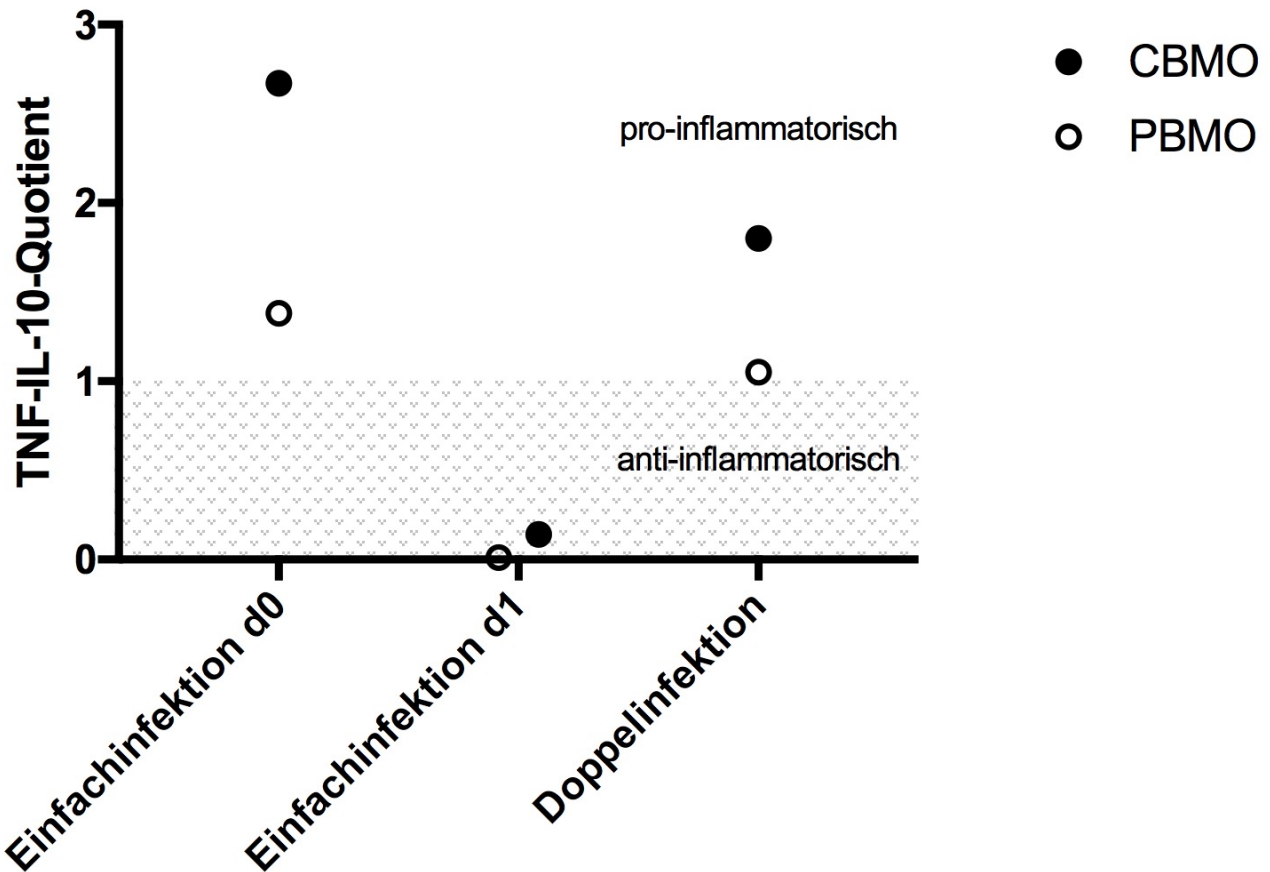
### Inhalt

Fragestellung: Die Neugeborenenroseptikose kann dazu führen, dass betroffene Früh- und Neugeborene langfristig ein schlechteres neurologisches Outcome haben. Erleiden Frühgeborene eine Sepsis, sind sie anfällig für eine Zweit- oder Dritt-Infektion sowohl mit demselben, nicht vollständig eradizierten, als auch mit einem anderen Erreger. Während der Infektion werden pro- und anti-inflammatorische Zytokine ausgeschüttet. Wir untersuchten, ob es bei Monozyten aus Nabelschnurblut im Gegensatz zu adulten Monozyten nach einer Re-Infektion zu einem pro- bzw. hyperinflammatorischen Setting kommt.

Methode: Wir isolierten mittels Ficoll-Technik Monozyten aus Nabelschnurblut reifer Neugeborener (CBMO) sowie aus Blut gesunder Erwachsener (PBMO) und infizierten diese an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit fluoreszierenden Stämmen von *E. coli*. Es wurde TNF-alpha als pro- und IL-10 als anti-inflammatorisches Zytokin gewählt; die Detektion erfolgte in unterschiedlichen Intervallen mittels ELISA und intrazellulären Messungen (FACS).

Ergebnis: Vor Pathogenkontakt ließ sich im Überstand der CBMO IL-10, jedoch kein TNF-alpha nachweisen. Sowohl bei der Erst-Infektion als auch bei der Re-Infektion bestanden identische Phagozytoseraten. Nach Infektion kam es zu einem deutlichen Anstieg von TNF-alpha (angegeben jeweils MW; PBMO 338 pg/ml vs. CBMO 402 pg/ml, n.s.), welcher sich auch in intrazellulären Messungen bestätigte. Nach Re-Infektion betrugen die Werte dagegen 201 pg/ml und 597 pg/ml ( $p < 0,05$ ). Die IL-10 Sekretion betrug nach der ersten Infektion 467 pg/ml bei PBMO und 1076 pg/ml bei CBMO ( $p < 0,05$ ); nach Re-Infektion 212 pg/ml bzw. 914 pg/ml ( $p < 0,05$ ). Bei CBMO führte die Re-Infektion, gemessen an einem IL-10/TNF-alpha-Quotienten, zur vermehrten Ausschüttung von TNF-alpha und zur geringeren Produktion von IL-10. Insgesamt waren die Zytokinkonzentrationen der CBMO zu allen Messzeitpunkten höher als die von PBMO





Ausschüttung pro- und anti-inflammatorischer Zytokine durch PBMO und CBMO

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach Re-Infektion durch CBMO eher eine pro-inflammatorische Zytokinausschüttung stattfindet, die zur „Sustained Inflammation“ beitragen kann[1]. Während bisher eine anhaltende Inflammation als Grundlage vieler Morbiditäten vor allem bei Frühgeborenen nachgewiesen wurde, deuten unsere Ergebnisse an, dass dies auch im Immunsystem von reifen re-infizierten Neugeborenen eine Rolle spielen könnte[2][3].

References:

- [1] Dammann, O. and A. Leviton, (2014), Intermittent or sustained systemic inflammation and the preterm brain., *Pediatr Res*, 376-380, 75(3)
- [2] Hotchkiss, R. S. and I. E. Karl, (2003), The pathophysiology and treatment of sepsis, *N Engl J Med*, 138-150, 348(2)
- [3] Hotchkiss, R. S., et al., (2009), The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression, *Nat Med*, 496-497, 15(5)

## Current Use of Baseline Chest CT in Hematology Patients at High-Risk for Invasive Fungal Infection

J. Stemler<sup>1, 2, 3</sup>, C. Bruns<sup>1, 2, 3</sup>, S. C. Mellinghoff<sup>1, 4</sup>, P. Köhler<sup>1, 2</sup>, O. A. Cornely<sup>1, 4, 5, 6</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, ECMM Excellence Centre of Medical Mycology, Cologne, Deutschland, <sup>2</sup>Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland, <sup>3</sup>German Centre for Infection Research, Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>4</sup>University of Cologne, CECAD Cluster of Excellence, Cologne, Deutschland, <sup>5</sup>German Centre for Infection Research (DZIF) partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>6</sup>University Hospital of Cologne, Clinical Trials Center Cologne, Cologne, Deutschland

### Inhalt

**Background:** Baseline chest computed tomography (BCT) in high-risk hematology patients appears to allow early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) since recent studies found CT abnormalities close to admission in 36% and 31%, respectively. Distribution of BCT implementation in hematology units and the impact on patient outcome is unknown.

**Materials/methods:** A web-based questionnaire was designed and disseminated via [www.clinicalsurveys.net](http://www.clinicalsurveys.net). Members of twelve international scientific bodies were invited. Estimated numbers of annually treated high-risk hematology patients, chest imaging timepoints and techniques, IPA rates, and follow-up imaging were assessed. BCT was defined as chest CT performed upon diagnosis of malignancy or hospital admission.

**Results:** Ninety-two of 142 participants (64%) from 43 countries answered all questions. Medical specialties included infectious diseases (n=69; 49%), hematology (n=68; 48%), microbiology (n=15; 11%), and other (n=26, 18%). Numbers of patients treated per year were estimated 5,505 acute myelogenous leukemia, 2,641 acute lymphoblastic leukemia, and 5,287 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Baseline CT was performed in 57% (n=54) of 92 hospitals. Upon diagnosis of malignancy or admission, 48% and 24% centers performed BCT, respectively. Overall, HSCT was the most frequent BCT indication (44.2%, n=42) and BCT was more frequently performed in relapsed than in *de novo* leukemia.

European centers performed BCT in 59%, whereas non-European centers did in 53%. CT was predominantly low-dose and contrast-enhanced in 38% of centers. Median estimated IPA rate was 8% and did not differ significantly between BCT centers (9%; IQR 5 - 15%) and non-BCT centers (7%; IQR 5 - 10%) (p=0.69). Follow-up CT after diagnosed IPA was performed in 98% (n=90), while only three (3.3%) centers did this at guideline-recommended timepoints.

**Conclusions:** In high-risk hematology patients baseline chest CT at diagnosis or admission became a standard-of-care. Randomized, controlled studies are needed to investigate its impact on patient outcome.

## Die Rolle von NEDD9 in der Makrophagenantwort bei bakteriellen Infektionen

L. Thelen<sup>1</sup>, Z. Hejazi<sup>1,2</sup>, N. Hos<sup>3</sup>, J. Rybniker<sup>1,2,4</sup>, N. Robinson<sup>5</sup>, T. Seeger-Nukpezah<sup>1</sup>, J. Fischer<sup>2,4,6</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik 1 für Innere Medizin, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Köln-Bonn, Deutschland, <sup>3</sup>London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, Vereinigtes Königreich, <sup>4</sup>Zentrum für Molekulare Medizin, Köln, Deutschland, <sup>5</sup>University of South Australia, Adelaide, Australien, <sup>6</sup>Uniklinik Köln, Klinik 1 für Innere Medizin/Infektiologie, Köln, Deutschland

### Inhalt

Hintergrund: Infektionen durch Antibiotika resistente Bakterien sind weltweit auf dem Vormarsch. Gleichzeitig sind die Behandlungsoptionen mit Antibiotika insbesondere bei Infektionen durch multiresistente, Gram-negative Bakterien in der Klinik limitiert. Das Verständnis der molekularen Mechanismen von bakteriellen Infektionen ist daher unerlässlich, um andere, ergänzende Behandlungsstrategien wie zum Beispiel Wirtsbezogene Therapieansätze zu entwickeln. Wir haben bereits festgestellt, dass die gezielte Bekämpfung des Wirtsstoffwechsels eine erfolgreiche Behandlungsstrategie sein könnte. Das Zytosklettprotein NEDD9 ist ein etablierter prometastatischer Marker. Kürzlich haben wir eine bisher unbekannte Rolle von NEDD9 bei der Phagozytose und dem Metabolismus von Makrophagen im Kontext der Tumor-Mikroumgebung identifiziert. Da Makrophagen eine Schlüsselrolle bei der angeborenen Immunabwehr gegen bakterielle Infektionen spielen, nehmen wir an, dass NEDD9 bei Infektionen eine wichtige Rolle spielen könnte. Ziele: Um NEDD9 bei Infektionen zu untersuchen, führten wir Infektionsexperimente mit mehreren relevanten bakteriellen Pathogenen in menschlichen Makrophagen und aus Knochenmark stammenden Makrophagen von Mäusen (BMDMs) durch. Darüber hinaus haben wir mithilfe des NEDD9-Ko-Mausmodells die funktionelle Rolle von NEDD9 bei Infektionen untersucht.

Ergebnisse: Bei der Ex-vivo-Analyse von mit *S. Typhimurium* infizierten Primärzellen konnten wir zeigen, dass die Expression von NEDD9-Proteinspiegeln in humanen Makrophagen sowie in murinen BMDMs bei Infektion aufgehoben ist. Weitere Analysen ergaben, dass die Infektion NEDD9 bereits auf Transkriptionsniveau herunterreguliert. Bemerkenswerterweise zeigte die Analyse der Bakterienlast von NEDD9 WT- und NEDD9 KO-BMDMs, die mit *S. Typhimurium* infiziert waren, dass der Verlust von NEDD9 zu einer erhöhten Abtötungskapazität von Makrophagen führt, was zu einer signifikant verringerten Bakterienlast führt. Darüber hinaus führte der Verlust der NEDD9-Signalübertragung zu einer verstärkten, entzündungsfördernden Reaktion auf die Infektion.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen eine neuartige regulatorische Rolle von NEDD9 bei der Abwehr von Makrophagen gegen bakterielle Infektionen. Die Hemmung von NEDD9 könnte als neue, auf dem Wirt basierende therapeutische Strategie zur Bekämpfung von Infektionen dienen, die durch multiresistente Krankheitserreger verursacht werden.

## FungiScope® *Aspergillus* – The *Aspergillus* registry

J. Stemler<sup>1,2,3</sup>, J. Salmanton-Garcia<sup>1,2</sup>, A. H. Groll<sup>4</sup>, I. Falces-Romero<sup>5</sup>, M. Hoenigl<sup>6,7</sup>, J. Jenks<sup>8</sup>, P. Köhler<sup>1,2</sup>, L. Meintker<sup>9</sup>, Z. Racil<sup>10</sup>, D. Seidel<sup>1,11</sup>, O. A. Cornely<sup>1,11,12,13</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, ECMM Excellence Centre of Medical Mycology, Cologne, Deutschland, <sup>2</sup>Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland, <sup>3</sup>German Centre for Infection Research, Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>4</sup>University Children's Hospital Münster, Infectious Disease Research Program, Department of Paediatric Hematology/Oncology and Center for Bone Marrow Transplantation, Münster, Deutschland, <sup>5</sup>University Hospital La Paz, Microbiology and Clinic Parasitology Service, Madrid, Spanien, <sup>6</sup>Medical University of Graz, Section of Infectious Diseases and Tropical Medicine and Division of Pulmonology, Graz, Österreich, <sup>7</sup>University of California San Diego, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>8</sup>University of California San Diego, Division of Infectious Diseases, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>9</sup>University of Erlangen, Erlangen University Hospital, Erlangen, Deutschland, <sup>10</sup>Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Tschechische Republik, <sup>11</sup>University of Cologne, CECAD Cluster of Excellence, Cologne, Deutschland, <sup>12</sup>German Centre for Infection Research (DZIF) partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>13</sup>University Hospital of Cologne, Clinical Trials Center Cologne, Cologne, Deutschland

### Inhalt

**Background:** FungiScope™ *Aspergillus* is a partner project of FungiScope™ Global Emerging Fungal Infections. The registry has been initiated in 2019 with the aim to determine the course of galactomannan (GM) levels during invasive aspergillosis (IA), to broaden the knowledge on non-*fumigatus* aspergillosis and to improve diagnosis and clinical outcome of IA.

**Materials/methods:** FungiScope® *Aspergillus* uses a web-based data questionnaire ([www.clinicalsurveys.net](http://www.clinicalsurveys.net)). Cases with proven or probable infection due to any *Aspergillus* spp are eligible. Cases of colonization or possible infection are excluded.

Data collection comprises demographics, underlying conditions, immunosuppressive medication, clinical presentation, specific diagnostics, mycological evidence, course of GM levels, antifungal treatment, and outcome of the patient. Clinical isolates can be sent for centralized identification, susceptibility testing and storage to University Hospital of Cologne. Co-authorships are granted for contributors. Furthermore, scientific exchange between collaborators is ongoing.

**Results:** To date, 41 cases of IFD due to *Aspergillus* spp. are included in the registry. Cases are documented by collaborators from 4 countries: Germany (n=32, 78%), USA (n=6, 14.6%), Spain (n=2, 4.9%), and Czech Republic (n=1, 2.4%). Additionally, collaborators from other countries are screening for eligible cases.

The most frequently reported *Aspergillus* spp. is *A. fumigatus* (n=20, 48.8%) followed by *A. flavus* (n=5, 12.2%), and *A. terreus* (n=3, 7.3%). No species was defined in ten cases (24.4%) since these are classified as probable by serum GM as mycological evidence. Consecutive GM tests are documented in 30 cases (73.2%).

**Conclusion:** The clinical interest and the relevance of *Aspergillus* infections is increasing. FungiScope® *Aspergillus* will be of value in the determination of the course of GM in IFD due to *Aspergillus* spp. outside of clinical trial, and in the acquisition of knowledge about IFD due to non-*fumigatus* *Aspergillus* spp.

Operating and management of the registry requires considerable effort to ensure high data quality for comprehensive analyses. These provide insights into current clinical management of the diseases and thus, hold the potential to identify strategies for early diagnosis and effective treatment.

## „Invasive pulmonale Aspergillose -on-a-Chip“ - ein infektionsbiologisches Modell zur Untersuchung der invasiven Mykose durch *Aspergillus fumigatus* in der humanen Lunge

M. T. Hoang<sup>1,2</sup>, Z. Cseresnyés<sup>3</sup>, M. Rüttrich<sup>1,2</sup>, K. Rennert<sup>4,5</sup>, S. Hartung<sup>1,2</sup>, M. T. Figge<sup>3,6</sup>, A. S. Mosig<sup>4,5</sup>, M. von Lilienfeld-Toal<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Jena, Deutschland, <sup>2</sup>Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut, Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, Jena, Deutschland, <sup>3</sup>Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut, Angewandte Systembiologie, Jena, Deutschland, <sup>4</sup>Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen, Universitätsklinikum Jena, INSPIRE, Jena, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Biochemie II, Jena, Deutschland, <sup>6</sup>Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fakultät für Biowissenschaften, Jena, Deutschland

### Inhalt

#### Fragestellung

Invasive Pilzinfektionen sind Hauptursache für Morbidität und Mortalität in der immunkompromittierten Situation. Eines der häufigsten Pathogene ist der Schimmelpilz *A. fumigatus*, welcher sich primär als invasive pulmonale Aspergillose (IPA) manifestiert. Die Sporenaufnahme erfolgt inhalativ bis in die Alveoli. Nach Erstkontakt mit den Zellen des innate Immunsystems (Makrophagen und Neutrophile) kommt es bei immunkompetenten Patienten zu einer erfolgreichen Infektabwehr. In der Immunsuppression hingegen steigt durch Auskeimung und Hyphenwachstum das Risiko für die Gewebedestruktion mit Systembefall. Bislang sind humane *in-vitro* Modelle zur Untersuchung der IPA selten und häufig durch eine begrenzte Zahl humaner Zelltypen oder durch die fehlende Nachbildung der Gewebestrukturen limitiert. Im Rahmen dieses Projektes entwickelten wir ein „IPA-on-a-Chip“ Modell um *A. fumigatus*-Infektionen in unterschiedlichen klinischen Situationen zu modellieren.

#### Methode

Im mikrofluidischen *Lung-on-a-Chip* Modell werden die Epithelzellen an einem *air-liquid interface*, die Endothelzellen in einer perfundierten Flüssigkeitsphase, getrennt durch eine poröse Membran, kultiviert. Pilzsporen werden auf der Lungenseite appliziert und das Modell über Nacht unter Perfusion inkubiert. Mithilfe der 3D-Konfokalmikroskopie sind sowohl Visualisierung als auch Quantifizierung des Hyphenwachstums (Bestimmung der Länge und des Verzweigungsgrades) möglich. Zusätzlich kann die Aktivierung von Makrophagen, die auf der Lungenseite kultiviert werden, durch die Analyse der Zytokinprofile objektiviert werden.

#### Ergebnis

Die Hinzugabe humaner Makrophagen in das Modell führte zu einer partiellen Wachstumsinhibition mit einer Reduktion der Hyphenlänge von  $620 \pm 311 \mu\text{m}$  in Kontrollen auf  $387 \mu\text{m} \pm 278 \mu\text{m}$  mit Makrophagen. Zudem war die Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-8 und MCP-1) gesteigert. Die zusätzliche Perfusion mit isolierten humanen Leukozyten verstärkte die Wachstumsinhibition, was, entsprechend bereits publizierter Daten, die wesentliche Funktion von Leukozyten in der Abwehr fungaler Infektionen unterstreicht.

#### Schlussfolgerung

Durch die Entwicklung des „IPA-on-a-Chip“ Modells soll ein tieferes Verständnis für die Infektionsbiologie der IPA, u.a. in verschiedenen klinischen Situationen, wie der Immunsuppression, geschaffen werden. Darüber hinaus soll das Modell dem Medikamentenscreening fernab vom Maus-Modell dienen und perspektivisch als Alternative etabliert werden.

## **Age specific evaluation of sexual behavior and STI knowledge among adolescents and young adults**

A. Potthoff<sup>1,2</sup>, A. Skaletz-Rorowski<sup>1,2</sup>, S. Nambiar<sup>1</sup>, J. Wach<sup>1,3</sup>, A. Kasper<sup>1</sup>, A. Kayser<sup>1,4</sup>, N. H. Brockmeyer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Walk In Ruhr Zentrum für sexuelle Gesundheit und Medizin, Bochum, Deutschland, <sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum, Interdisziplinäre immunologische Ambulanz, Bochum, Deutschland, <sup>3</sup>Gesundheitsamt Bochum, Bochum, Deutschland, <sup>4</sup>AIDS-Hilfe, Bochum, Deutschland

Inhalt

### **Background:**

Adolescents and young adults account for 50% of new infections with STI, while representing only 25% of the sexually active population. An evaluation of sexual behavior, STI knowledge and infection among youth of different age groups is relevant to formulate effective sexual health strategies.

### **Methods:**

In this monocentric, open, prospective cross-sectional study, 268 asymptomatic subjects (14-30 years) were partitioned into 3 cohorts I: 14-19 (n=42), II: 20-25 (n=147) and III: 25-30 (n=79) years. A comparative analysis of their sexual behavior and STI knowledge was performed using a 21-item questionnaire at the WIR-Center for Sexual Health and Medicine.

### **Results:**

The three age-specific cohorts showed statistically significant differences in their relationship status, their sexual contacts and the number of life-time sexual partners. Independent of age, MSM had greater number of sexual partners across all age groups. Although >95% of participants were aware of HIV in all age groups, the corresponding awareness of non-HIV STI was consistently lower in cohort I. The awareness of trichomonas, mycoplasma and candida in particular was <50% across all age demographics.

### **Conclusion:**

Our study demonstrates a demographic divide in the knowledge on most frequent STI apart from HIV. Current education, screening and vaccination programs for STI among the younger demographic should be improved.

## Antimikrobielle Resistenz von *Helicobacter pylori* – Daten aus dem Antibiotikanetzwerk Sachsen (ABNW)

N. Lakowa<sup>1</sup>, V. Pellissier<sup>1</sup>, E. Philipp<sup>2</sup>, K. Wolfensteller<sup>2</sup>, I. Hoffmann<sup>3</sup>, R. Zabel<sup>4</sup>, G. Ackermann<sup>5</sup>, K. Fickweiler<sup>5</sup>, A. Pöge<sup>6</sup>, J. Linde<sup>1</sup>, T. Grünewald<sup>7, 8</sup>

<sup>1</sup>Klinikum St. Georg, Antibiotikanetzwerk (ABNW) Sachsen, Leipzig, Deutschland, <sup>2</sup>MVZ Labor Limbach Dresden GbR, Dresden, Deutschland, <sup>3</sup>MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen GbR, Leipzig, Deutschland, <sup>4</sup>Amedes MVZ für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie Halle/Leipzig GmbH, Halle, Deutschland, <sup>5</sup>AlphaOmega Labor GbR, Leipzig, Deutschland, <sup>6</sup>Klinikum St. Georg, Zentrum für Klinische Chemie, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin, Leipzig, Deutschland, <sup>7</sup>Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Chemnitz, Deutschland, <sup>8</sup>Klinikum St. Georg, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

### Inhalt

#### Hintergrund

Die Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz (AMR) bei *Helicobacter pylori* (Hp) kann den Therapieerfolg einer Eradikation erheblich beeinträchtigen. Standardtherapien wie das französische oder das italienische Tripleschema sind signifikant weniger wirksam, wenn eine Resistenz gegen Clarithromycin (CLA) oder Metronidazol (MTZ) vorliegt. Daten zu AMR für Hp-Isolate liegen nur in geringem Umfang vor. In Sachsen wurde eine Bundesland-weite Surveillance im Rahmen des Antibiotikanetzwerks Sachsen (ABNW) durchgeführt, die fast 20% aller mikrobiologischen Daten des Bundeslands umfasst.

#### Material & Methoden

Mikrobiologische Daten aus den Jahren 2012-2017 wurden analysiert. Alle Hp-Isolate aus diesem Zeitraum (n = 206) wurden eingeschlossen. Quantitative und qualitative Analysen wurden für einzelne Substanzen (Amoxicillin = AMX, Clarithromycin = CLA, Metronidazol = MTZ, Tetracycline = TC, Fluorchinolone = FQ, Rifampicin = RIF und Rifabutin = RFB), sowie für Kombinationen derselben durchgeführt.

#### Ergebnisse

Die Resistenz gegen AMX war selten (n=12 Isolate; 5,9%), wohingegen eine Resistenz gegen MTZ und CLA bei den getesteten Isolaten häufig war (n=109 Isolate; 53,4% bzw. 80 Isolate; 38,8%). Gegen Rifabutin war bei nur 10 getesteten Isolaten keine Resistenz nachweisbar, während 9,6% der Isolate (n=19) gegen Rifampicin resistent waren. Die drei getesteten Substanzen wiesen eine gemeinsame FQ-Resistenz auf (14,1%, 29,4%, 26,3%). Es gab keine Resistenz gegenüber Tetracyclinen (n=93 Isolate) und nur 3,5% der Isolate waren gegen Doxycyclin (n=115 Isolate) resistent. Eine Dreifach-Resistenz gegen AMX-CLA-MTZ wurde in 8/138 (5,8%) Isolaten gefunden und eine Zweifach-Resistenz gegen AMX-CLA in 9/139 (6,5%) und gegen AMX-MTZ in 10/140 (7,1%) Isolaten. Ein Isolat hatte eine AMX-CLA-MTZ-TC-Resistenz (0,7%) und ein weiteres eine AMX-CLA-MTZ-FQ-Resistenz (1,5%). Resistenzen gegen fünf oder mehr Substanzen wurden nicht festgestellt.

#### Zusammenfassung

Bei dieser Bundesland-weiten Untersuchung war die Resistenz gegenüber einzelnen Substanzen im Vergleich zu anderen veröffentlichten Daten aus Deutschland häufiger, während Zwei- und Dreifach-Arzneimittelresistenzen nicht in höherem Maße nachweisbar waren. MDR-Stämme sind immer noch selten. Rifabutin und Tetracycline sind sinnvoll für die Behandlung von Eradikationsversagern.

Förderung: Das ABNW Sachsen wurde von der Sächsischen Aufbaubank mit Mitteln der Europäischen Union (EFRE Nr. 100241566) gefördert.

## Influenza assoziierte Krankenhaussterblichkeit in der Influenzasaison 2017/2018: eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie in Mitteldeutschland

S. Hagel<sup>1</sup>, S. Rößler<sup>2</sup>, M. Baier<sup>3</sup>, J. Ankert<sup>4</sup>, M. Pletz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, <sup>2</sup>Praxis Rößler, Zwickau, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Jena, Institute of Medical Microbiology, Jena, Deutschland, <sup>4</sup>Uniklinikum Jena, Jena, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund:** In der laut Robert Koch-Institut (RKI) stärksten Grippezeit seit 30 Jahren, der Grippezeit 2017/2018, sind geschätzt 25 100 Menschen in Deutschland durch eine Influenza-Infektion gestorben. Ziel der Arbeit war es die Influenza-assozierte Sterblichkeit und Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung bei hospitalisierten Patienten in der Grippezeit 2017/2018 zu erfassen, um die Krankheitslast genauer spezifizieren zu können.

### Methoden:

Die retrospektive Kohortenstudie wurde an insgesamt acht Krankenhäusern in Mitteldeutschland (1x Sachsen, 7x Thüringen), mit einer Gesamtbettenzahl von 4 976 und einer medianen Bettenzahl von 366 (Range 80 – 1 735) durchgeführt. Sechs Krankenhäuser gehörten der Grund- und Regelversorgung an, zwei Häuser der Maximalversorgung. Alle Patienten, bei denen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes von 1. Dezember 2017 bis 30. April 2018 eine gesicherte Influenza-Infektion (J.10.-) als Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung codiert wurde, wurden eingeschlossen.

### Ergebnis:

1560 Patienten mit einer Influenza-Infektion wurden in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 72 Jahre (Range: 0-102). Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug  $11,5 \pm 13,5$  Tage. 104 (6,7%) Patienten sind während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Der Anteil verstorbenen Patienten je Krankenhaus betrug hierbei zwischen 0 und 7,0%. In 82,8% (n=82) der Fälle wurde die Influenza-Infektion als unmittelbar zum Tode führende Ursache eingeschätzt, in 15,2% (n=15) als mittelbare Todesursache und in 2% (n=2) der Patienten hatte die Influenza-Infektion keinen Einfluss auf das Versterben der Patienten. 164 Patienten (10,5 %) wurden intensivmedizinisch betreut, die Krankenhaussterblichkeit betrug 27,1%. Bei 31,6% war die Influenza-Infektion der unmittelbare alleinige Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation, in 10,3% wurde die Infektion auf der Intensivstation erworben.

### Schlussfolgerung:

Die vorliegende Arbeit spiegelt die hohe Krankheitslast hospitalisierter Patienten mit Influenza wider.



## Kenntnis des HIV-Selbsttests und Testpräferenz bei Auszubildenden

C. Wittmann, M. Ebert, R. Vogelmann  
Universitätsmedizin Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund** Die Anzahl der noch nicht diagnostizierten HIV-Infektionen in Deutschland wird seit 2013 konstant auf ca. 10.600 Menschen geschätzt.<sup>1</sup> Für eine schnellere und frühere Diagnosestellung von HIV-Infektionen und um die HIV-Testbereitschaft zu erhöhen, können seit September 2018 in Deutschland Schnelltests zur Eigenanwendung, sogenannte HIV-Selbsttests, legal erworben werden. Wir haben uns gefragt, ob junge Erwachsene, die nicht zu einer Risikogruppe für HIV-Infektionen gehört, über die Möglichkeit der Selbsttestung informiert sind und welche der einzelnen Testoptionen sie in Anspruch nehmen würden.

**Methoden** Zur Evaluation der Kenntnis des HIV-Selbsttests und der Testpräferenz wurden von 09/2019 bis 12/2019 Auszubildende einer Berufsschule einer deutschen Großstadt im Alter von 18-49 Jahren befragt. Verwendet wurde ein 17-Item umfassender Fragebogen mit dem soziodemographischen Daten, sowie Daten zum Sexualverhalten, zum Thema HIV und HIV-Test erhoben wurden.

**Ergebnisse** Die Stichprobe umfasst 611 Personen, wovon 58,92% männlich und 40,92% weiblich waren. Die meisten Teilnehmer (90,17% n=574/600) gaben an heterosexuell zu sein. Etwa drei Viertel der Befragten (77,09% n=461/598) berichteten den HIV-Selbsttest nicht zu kennen. Bei Verdacht einer möglichen HIV-Ansteckung würden sich 86,39% (n=527/610) bei einem Arzt/ einer Ärztin testen lassen. Zu einer anonymen Teststelle (Aidshilfe, Checkpoint oder Gesundheitsamt) würden 53,74% (n=323/601) gehen und knapp zwei Drittel aller Befragten (66,34% n=402/606) wären bereit einen Selbsttest zu machen. Darüber hinaus hielten 44,65% (n=267/598) den Selbsttest für eine gute Möglichkeit zur eigenständigen Kontrolle einer HIV-Infektion.

**Schlussfolgerungen** Der Bekanntheitsgrad des HIV-Selbsttests bei heterosexuellen Auszubildenden ist bislang gering, dennoch würden viele Teilnehmer diese Testmöglichkeit in Anspruch nehmen. Durch die Bewerbung des HIV-Selbsttests bei dieser Personengruppe könnte es zu einer Erhöhung der Testbereitschaft und damit zu einer Reduktion der nicht-diagnostizierten HIV-Infektionen bei Heterosexuellen kommen, ähnlich wie vom RKI<sup>1</sup> empfohlen. Unklar ist, warum ärztliche AnsprechpartnerInnen und der HIV-Selbsttest beliebter sind als die Angebote der anonymen Teststellen.

1. an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2018. *Epid Bull* 2019;46:483 – 492

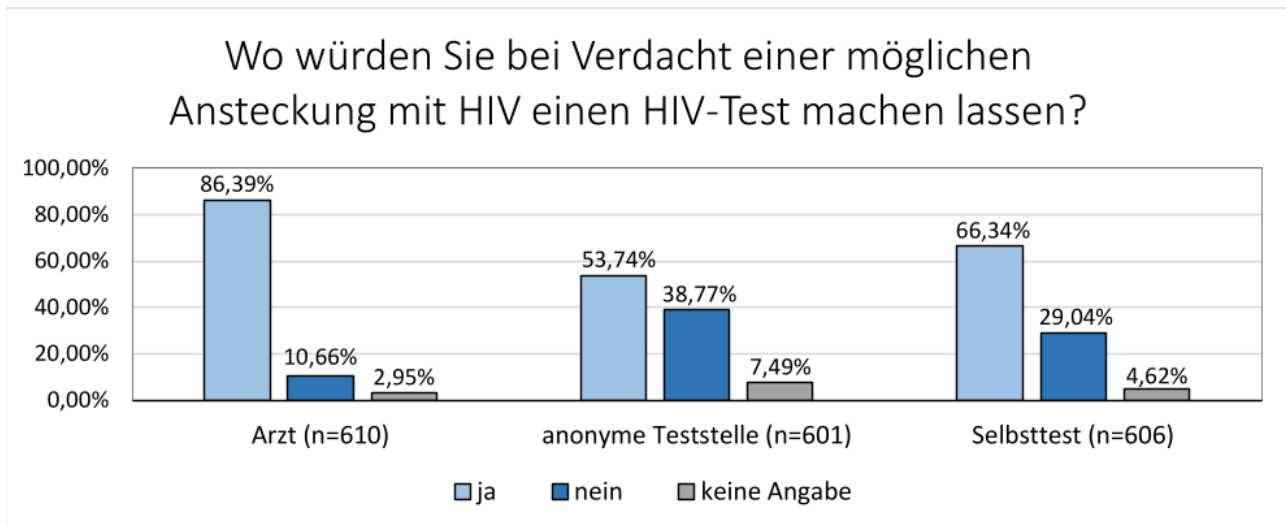


Abb. 1: Testpräferenz nach Testmöglichkeit

## Kolonisation mit *Streptococcus pneumoniae* bei afrikanischen Pygmäen: Eine prospektive Kohortenstudie

F. Schaumburg<sup>1</sup>, A. Flamen<sup>2</sup>, J. Ehrhardt<sup>3</sup>, A. Alabi<sup>4</sup>, M. van der Linden<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, <sup>2</sup>Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Georgien, <sup>3</sup>Eberhard Karls Universität Tübingen, Institut für Tropenmedizin, Tübingen, Deutschland, <sup>4</sup>Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, Gabun, <sup>5</sup>Nationales Referenzzentrum für Streptokokken, Aachen, Deutschland

### Inhalt

#### Einführung

Die Zusammenstellung bakterieller Klone der menschlichen Flora kann sich über die Zeit ändern, vor allem wenn der Kontakt mit anderen Menschen zunimmt. Ziel dieser Studie war es, die Populationsdynamik von *Streptococcus pneumoniae* in einer isoliert-lebenden afrikanischen Pygmäen-Population in Gabun zu untersuchen.

#### Methoden

Während einer prospektive Kohortenstudie (2011-2017) wurde die nasopharyngeale Besiedlung mit *S. pneumoniae* bei denselben Babongo-Pygmäen untersucht. Insgesamt wurden 126 *S. pneumoniae* Isolate (non-duplikate) serotypisiert und auf Antibiotikaresistenzen getestet (Mikrodilution, EUCAST-Grenzwerte).

#### Ergebnisse

Die Resistenzraten waren am höchsten für Tetracyclin (36–58%), gefolgt von Penicillin (parenteral, Meningitis-Grenzwert, 6–39%) und Chloramphenicol (3–15%). Die Resistenzraten für Tetracyclin und Chloramphenicol nahmen zu, während der Kontakt zu nicht-Pygmäen (Touristen, Waldarbeiter aus Süd-Ost Asien) ebenfalls von 6,8% (2011) auf 17,8% (2017) anstieg. Die Mehrzahl der Isolate war nicht typisierbar (NT, n=18/126, 14,3%), gefolgt von Serotyp 6B (n=17/126, 13,5%), 21 und 15A (n=9/126, jeweils 7,1%). Die Verteilung der Serotypen änderte sich stark während des Beobachtungszeitraumes; bei allen drei Besuchen (2011, 2013, 2017) wurden nur drei Serotypen (14, 17F, NT) wiederholt nachgewiesen.

#### Zusammenfassung

Resistenzraten und Serotypen von *S. pneumoniae* haben sich in der abgelegenen Babongo-Population während der Beobachtungsperiode deutlich verändert. Dieser rasche Wechsel der Serotypen könnte die Auswahl geeigneter Pneumokokken-Impfstoffe erschweren.

## Resistenzlage von *Campylobacter* spp. aus Humanproben in Thüringen 2018-2019

J. Fornefett, A. Popp, S. Schroeder, D. Rimek  
Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz, Gesundheitsschutz, Bad Langensalza, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund:** *Campylobacter* spp. sind die häufigsten meldepflichtigen bakteriellen Durchfallerreger in Deutschland mit rund 67.900 Meldungen 2018<sup>1</sup>, davon 2.200 in Thüringen. Der Verzehr tierischer Lebensmittel und Tierkontakte stellen die Hauptinfektionsquellen für Menschen dar<sup>2</sup>. Aufgrund zunehmender Antibiotikaresistenzen werden im Rahmen des amtlichen Zoonosenmonitorings jährlich Daten zur Resistenzsituation in Tierisolaten erhoben<sup>3</sup>. Eine systematische Erfassung von Resistenzdaten aus Humanisolaten erfolgt dagegen in Deutschland nicht. Wir berichten hier über die Resistenzlage klinischer *Campylobacter*-Isolate in Thüringen in den Jahren 2018-2019.

**Methode:** Alle aus Stuhlproben angezüchteten *Campylobacter* Isolate wurden mittels MALDI TOF MS (Bruker) identifiziert. Die Empfindlichkeitsprüfung erfolgte mittels Agardiffusion auf Müller-Hinton-Agar mit Pferdeblut (Oxoid) nach EUCAST für Erythromycin (ERY), Ciprofloxacin (CIP) und Oxytetracyclin (OTC).

**Ergebnis:** In den Jahren 2018 und 2019 wurden 121 *C. jejuni* (*Cj*)- und 25 *C. coli* (*Cc*)-Isolate angezüchtet. Die Resistenzraten von *Cj* betragen für ERY 0 %, CIP 74 % und OTC 41 %, von *Cc* entsprechend 4 %, 77 % und 68 %. Nur 23 % der *Cj* und 12 % der *Cc* waren vollständig sensibel. Zweifachresistenzen (CIP + OTC) wiesen 38 % der *Cj*- und 52 % der *Cc*-Stämme auf, ein *Cc*-Isolat war dreifachresistent.

**Schlussfolgerung:** Zur Behandlung schwerer humaner *Campylobacter*-Erkrankungen wird Azithromycin, alternativ Ciprofloxacin nach vorheriger Resistenztestung empfohlen<sup>4</sup>. Die aktuellen Thüringer Daten unterstreichen aufgrund der hohen Chinolon-Resistenz die Notwendigkeit einer regulären Resistenztestung. Darüber hinaus ist eine systematische Erfassung der Resistenzlage in *Campylobacter* spp. auch aus humanen Proben sinnvoll. Die Resistenzdaten von deutschen Geflügel- und Schweineisolaten im Rahmen des Zoonosenmonitorings liefern Ergebnisse<sup>3</sup> analog zu den Thüringer Humanisolaten und beweisen die Erfordernis eines One Health-Ansatzes.

<sup>1</sup>Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2018. Berlin, 2019.

<sup>2</sup>Robert-Koch-Institut. *Campylobacter*-Enteritis – Risikofaktoren und Infektionsquellen in Deutschland. Epidemiol Bull 44, Berlin, 2017

<sup>3</sup>Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. BVL-Report, Berichte zur Lebensmittelsicherheit - Zoonosen-Monitoring 2017-2018. Berlin, 2018-2019

<sup>4</sup>Hagel S, Epple HJ, Feurle GE et al.: S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. Z. Gastroenterol 2015; 53:418-459

## **Risk factors and outcomes associated with the carriage of tigecycline-non-susceptible Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium***

J. Kessel<sup>1</sup>, J. Bender<sup>2</sup>, G. Werner<sup>2</sup>, M. Griskaitis<sup>3</sup>, E. Herrmann<sup>4</sup>, A. Lehn<sup>4</sup>, H. Serve<sup>5</sup>, K. Zacharowski<sup>6</sup>, S. Zeuzem<sup>7</sup>, M. J. Vehreschild<sup>1</sup>, T. A. Wichelhaus<sup>8</sup>, V. A. Kempf<sup>8</sup>, M. Hogardt<sup>8</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Frankfurt, Goethe University, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland,

<sup>2</sup>Robert Koch-Institute, Wernigerode Branch, Unit FG13 Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances, National Reference Center for Staphylococci and Enterococci, Wernigerode, Deutschland, <sup>3</sup>University Hospital Mainz, Institute of Biostatistics,

Epidemiology and Informatics, Mainz, Deutschland, <sup>4</sup>Goethe University, Institute of Biostatistics and Mathematical Modelling,

Frankfurt, Deutschland, <sup>5</sup>University Hospital Frankfurt, Goethe University, Department of Internal Medicine 2,

Hematology/Oncology, Frankfurt, Deutschland, <sup>6</sup>University Hospital Frankfurt, Department for Anesthesiology, Frankfurt,

Deutschland, <sup>7</sup>University Hospital Frankfurt, Goethe University, Department of Internal Medicine 1, Gastroenterology, Frankfurt,

Deutschland, <sup>8</sup>University Hospital Frankfurt, Goethe University, Institute for Medical Microbiology and Infection Control, Frankfurt, Deutschland

### **Inhalt**

#### **Background**

Vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) is a common cause of healthcare-associated infections, particularly in severely ill and immunocompromised patients. Rising VRE infection rates in Germany caused an increased use of last resort antibiotics such as linezolid, daptomycin, and tigecycline. Resistance to these antibiotics is still rare and its impact on patient outcome is not well defined. Due to the high frequency in of VREF we observed an increased detection of VREF (Figure 1), in particular with resistance against tigecycline (TVREF) at our hospital.

#### **Methods**

At the University Hospital Frankfurt (UHF), we retrospectively identified patients with carriage or infection with TVREF between 02/2014-04/2017. We conducted a matched pair TVREF-VREF analysis to identify risk factors for TVREF carriage. Clinical events, namely detection of *Clostridioides difficile*, bloodstream infections (BSI), and patient death were recorded. Further, Bed-to-bed contacts of TVREF cases and potential transmission routes were reconstructed. To identify putative transmission events genome sequences of 24 TVREF were analyzed by core genome multilocus sequence typing (cgMLST).

#### **Results**

In total, during the observation period 76 TVREF-positive cases (infection or colonization) were identified and compared to 152 VREF control patients. Of note, TVREF cases were associated with an increased previous exposure to tigecycline, an increased rate of bloodstream infections (BSI) with VREF or *Candida* spp., and a higher mortality. Whole genome sequencing provided evidence for the presence of room occupancy-associated transmissions of TVREF.

#### **Conclusions**

This study showed that tigecycline exposure is a main risk factor for the selection of TVREF carriage. As observed for VREF, the hospital transmission of TVREF may occur despite strict contact precautions. TVREF- and *Candida*-BSI are associated with worse clinical outcome. Thus, regular antimicrobial stewardship and infection control interventions are of high importance to prevent the emergence and nosocomial spread of TVREF.

## Transmission of Multidrug-resistant Bacteria at the Newborn Unit, Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya

D. Villinger<sup>1,2,3,4</sup>, V. M. Musyoki<sup>5</sup>, A. Ziegler<sup>1</sup>, V. A. J. Kempf<sup>1,2,3,4</sup>, I. Inwani<sup>3,6</sup>, B. Maugo<sup>6</sup>, J. Aluvaala<sup>6</sup>, L. Okutoyi<sup>3,7</sup>, I. Wieters<sup>2,3,8</sup>, B. Museve<sup>9</sup>, M. Alacoque<sup>5</sup>, S. Kinara<sup>5</sup>, M. Masika<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Frankfurt, Institute of Medical Microbiology and Infection Control, Frankfurt am Main, Deutschland,

<sup>2</sup>University Hospital Frankfurt, University Center of Infectious Diseases, Frankfurt am Main, Deutschland, <sup>3</sup>COMBAT AMR in

Africa Network, Muticenter, Deutschland, <sup>4</sup>University Center of Competence for Infection Control, Frankfurt, Frankfurt-Giessen-

Marburg, Deutschland, <sup>5</sup>University of Nairobi, Department of Medical Microbiology, Nairobi, Kenia, <sup>6</sup>Kenyatta National Hospital,

Pediatrics Department, Nairobi, Kenia, <sup>7</sup>Kenyatta National Hospital, Quality Health Department, Nairobi, Kenia, <sup>8</sup>University

Hospital Frankfurt, Department of Infectious Diseases, Frankfurt am Main, Deutschland, <sup>9</sup>Kenyatta National Hospital, Department of Laboratory Medicine, Microbiology Lab, Nairobi, Kenia

### Inhalt

**Introduction:** Patients in neonatal care units are at risk for infections with multidrug resistant pathogens (MDR). Surveillance of MDR and their transmission routes are essential to initiate appropriate infection control measures and adapt antibiotic therapy regimes locally. This study aims to explore rectal colonization prevalence and transmission routes of multidrug-resistant pathogens in the newborn unit (NBU) of Kenyatta National Hospital (KNH).

**Methods:** Over a period of three months, rectal swabs of newborns (weekly taken) and vaginal swabs of their mothers were cultured on ESBL and MRSA selective media to detect MDR. For antimicrobial sensitivity testing VITEK-2 system following EUCAST standard guidelines was used. Screening of NBU environment (medical devices, near patient, far from patient and unclean area) was performed to identify potential transmission routes. Selected cultured Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* isolates (n=200) with suspected carbapenem resistance and/or 3rd generation cephalosporin resistance were shipped to University Hospital Frankfurt for whole genome sequencing (WGS) to describe phylogenetics and resistance gene analysis.

**Results:** A total of 300 mother-baby pairs were recruited and swabs obtained. 1.67% (5/300) of mothers screened positive for vaginal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Among newborns, rectal colonization rate with CRE was 14.47% (44/300) and 0.33% (1/300) with CR-*A.baumannii* (CRBA) during hospitalization. CRE were detected from three different environmental samples 4,68% (3/164). Most common CRE species was *Klebsiella pneumoniae* 69,23% (36/52); among these 55,56% (20/36) harbored an NDM-type carbapenemase. No methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain was detected among mothers, newborns or environmental swab.

**Discussion:** Results show a 15% CRE and/or CRAB colonization rate among newborns and presumably an endemic *K. pneumoniae* NDM outbreak. Almost ten times higher colonization rates of CRE and/or CRAB among newborns than their respective mothers may indicate a transmission route within the NBU. Data analysis of MDR risk factors and WGS-analysis for phylogenetic analysis will help to identify transmission routes.

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung, und Forschung unter dem Förderkennzeichen 01KA1772 gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

## Infektionsprävention / Impfung / Hygiene

### Infektionsprävention / Impfung / Hygiene

A-353

#### Checkpoint Plus Freiburg: Performance of an on-site integrated, low threshold sexual transmitted diseases/HIV counselling and treatment service in Germany

M. Müller<sup>1,2</sup>, S. Usadel<sup>2</sup>, S. Zimmermann<sup>3</sup>, A. Fahrhörer<sup>3</sup>, U. Hoffmeister<sup>3</sup>, W. Kern<sup>1</sup>, S. Rieg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine II, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Division of Infectious Diseases, Freiburg, Deutschland, <sup>2</sup>Medical Service Centre Clotten, Department of Infection Medicine, Freiburg, Deutschland, <sup>3</sup>AIDS-Hilfe Freiburg, Freiburg, Deutschland

#### Inhalt

**Background:** In Germany, number and rates of new sexual transmitted infections (STI) are steadily increasing and incidence of HIV infections remains high. In order to address this issue, Checkpoint Plus (CP+) was established in January 2018 offering low threshold access for STI/HIV counselling and testing, with integration of psychosocial and medical services including on-site treatment. Objective of this study was to analyse the performance of CP+.

**Materials/methods:** Cross-sectional study including all client contacts between February 19, 2018 and September 9, 2019.

**Results:** Over the study period, an increasing number of client contacts was registered resulting in a total of 1093 contacts (Figure 1). Clients' median age was 29.5 year (range: 18.5-62.7), 69.5% were male, 29.0% female, 0.1% trans\*woman and 1.1% not binary. Clients' sexual orientation was heterosexual (48.8%), homosexual men (37.5%) and bisexual (10.8%). Clients were from Germany (74.9%), other European countries (12.1%), and non-European countries (13%). More than one third of clients received their first STI/HIV counselling in CP+. STI/HIV screening resulted in the diagnosis of infection with *N. gonorrhoeae* (GO, n=11), *C. trachomatis* (CT, n=18), *T. pallidum* (n=4), and HIV (n=1). Additionally, 115 patients with HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) were followed for a total of 36.6 patient years. Incidence of asymptomatic STI at PrEP-initiation was n=3 for GO and n=6 for CT, whereas during follow-up under PrEP n=7 cases of GO, n=7 of CT and n=2 of Syphilis were diagnosed.

**Conclusion:** Substantially more non-HIV-STIs were detected, emphasizing the need for regular and low threshold screening services for bacterial STIs. The concept of CP+ may facilitate access to STI/HIV counselling and testing for a wide spectrum of people and may prove to be an important contribution to the efforts to reduce STI and HIV incidence in Germany.

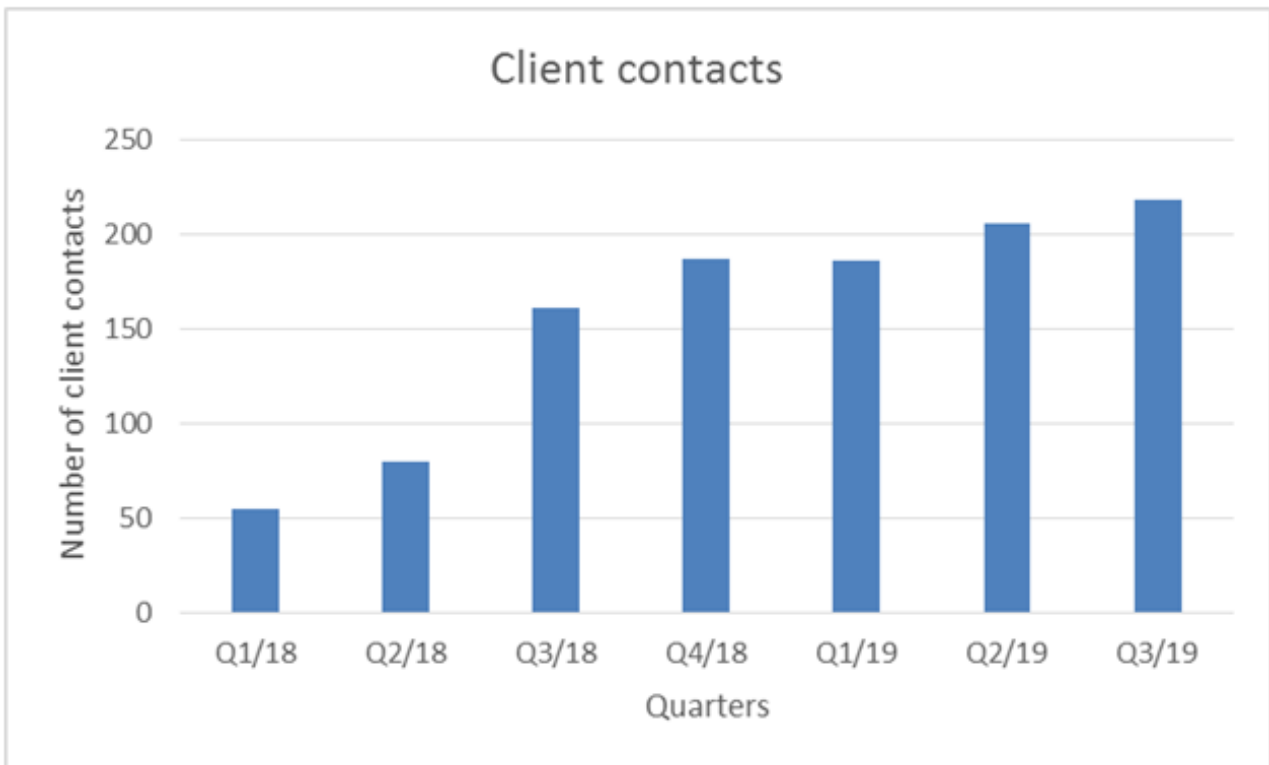


Figure1: Number of client contacts per quarter between February 19, 2018 and September 09, 2019 at Checkpoint Plus Freiburg - an on-site integrated, low threshold sexual transmitted diseases/HIV counselling and treatment service in Germany



## Invasive GAS-Infektionen: Antibiotische Prophylaxe bei Kontaktpersonen?

S. Rössler<sup>1</sup>, U. Falk<sup>2</sup>, N. Toepfner<sup>2</sup>, R. Berner<sup>2</sup>, J. Armann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Institut für Virologie, TU Dresden, Dresden und Zentralbereich für Klinische Infektiologie, Dresden, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund:** Enge Kontaktpersonen von Patienten mit invasiven Infektionen durch Gruppe-A-Streptokokken (GAS) haben ein bis zu 2000-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer invasiven GAS-Infektion zu erkranken. Dieses Risiko liegt in derselben Größenordnung wie bei Meningokokken mit einem 400-1200-fach erhöhten Risiko verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Bei Meningokokken-Infektionen gibt es eindeutige Empfehlungen für eine Postexpositionsprophylaxe (PEP) der Kontaktpersonen. Für invasive GAS-Infektionen dagegen fehlen klare Empfehlungen.

2019 verstarb in unserer Klinik ein 3-jähriges Mädchen an einer Purpura fulminans. Ein Erregernachweis war aufgrund einer bereits präklinisch begonnenen antibiotischen Therapie nicht erfolgreich. Aufgrund des klinischen Bildes erfolgte unter Verdacht auf eine Meningokokken-Infektion die PEP mit Rifampicin für enge Kontaktpersonen. In einer Blutkultur des 5-jährigen Bruders der Verstorbenen, der sich 5 Tage später ebenfalls mit Fieber in unserer Klinik vorstellte, ließ sich *S. pyogenes* (GAS) isolieren, obwohl die PEP zuverlässig eingenommen wurde.

Basierend auf diesem Fall wurde dieser und 201 weitere GAS Stämme unseres Klinikums bezüglich ihrer Sensibilität gegenüber Rifampicin untersucht.

**Methode:** 202 in unserer Klinik zwischen 2015 und 2019 gesammelte GAS- Stämme wurden mittels Agardiffusionstest (DDT) auf Rifampicin- und Clindamycin-Sensibilität untersucht. Dabei handelte es sich bei etwa  $\frac{3}{4}$  der Stämme um invasive Isolate (aus Blutkulturen, Gelenk-, Abszeß-, Pleura-, Aszitespunktate, intraoperativ gewonnenen Abstrichen und Geweben) und bei  $\frac{1}{4}$  um nichtinvasive Isolate (aus Abstrichen, Urinen, respirat. Materialien).

**Ergebnisse:** Alle 202 GAS-Isolate zeigten Hemmhofdurchmesser gegenüber Rifampicin, die nach EUCAST-Kriterien als sensibel zu werten sind. Der GAS-Stamm aus unserer Fallbeschreibung zeigte zudem in der automatisierten Mikrodilution (Vitek 2, Fa biomérieux) eine für Rifampicin sensible MHK. 99% (200/202) der Isolate waren Clindamycin-sensibel.

**Schlussfolgerung:** Das klinische Versagen einer adäquat durchgeführten Rifampicin-Prophylaxe trotz nachgewiesener in vitro-Sensibilität ist nicht gut erklärbar, stellt aber den Einsatz dieser Substanz für die PEP bei invasiver GAS-Infektion in Frage.

Alternative PEP-Regime (z. B. Clindamycin) sollten diskutiert werden.

## Rabies Post-Exposure Prophylaxis (PEP) – what are the indications in Germany?

P. Meyerhoff<sup>1</sup>, S. Manekeller<sup>2</sup>, N. Saleh<sup>3</sup>, C. Boesecke<sup>4</sup>, J.-C. Wasmuth<sup>4</sup>, K. van Bremen<sup>4</sup>, A. M. Eis-Hübinger<sup>5</sup>, J. Rockstroh<sup>4</sup>, C. Schwarze-Zander<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut für Virologie Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, <sup>2</sup>Chirurgische Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland,

<sup>3</sup>Universitätskinderklinik, Bonn, Bonn, Deutschland, <sup>4</sup>Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland,

<sup>5</sup>Institut für Virologie, Bonn, Deutschland

### Inhalt

#### **Background:**

Today Germany is officially declared free from terrestrial rabies except in bats. However, physicians in A&E Departments are frequently consulted concerning the indication of rabies post-exposure prophylaxis (R-PEP).

#### **Patients and Methods:**

We retrospectively analyzed patients who received R-PEP at the A&E Department of the University Hospital Bonn between 2013 and 2019. Demographic data, travel history, clinical and laboratory findings and previously performed rabies vaccinations were recorded. R-PEP vaccination schedule (Zagreb or Essen) was documented and compliance to schedule analyzed.

#### **Results:**

During the study period, 90 patients received R-PEP at the University Hospital Bonn. The mean age was 34 years (range: 5-79 yrs), 9 patients were <18yrs. Of 90 patients, 36 patients (40%) received R-PEP after animal contact in Germany and 52 patients (58%) had an exposition outside of Germany (South-East Asia (19%), Eastern Europe (15%) and Turkey (14%)). All together patients presented median 1,5 days after animal contact with dogs (41%), cats (20%), bats (14%) and monkeys (9%). Patients presented mostly with grade III exposure (92%). Only 4 patients (8%) with a travel history had been vaccinated against rabies before travelling. 72 patients (80%) received simultaneous active and passive R-PEP, while 17 patients (19%) received active vaccination only. The 5-dose Essen regimen was followed in 56 cases (62%), the 4-dose Zagreb regimen in only 4 cases (4%) and in 15 cases (17%) there was a deviation from the vaccination schedules. In 11 cases (12,2%) with indication for simultaneous active and passive vaccination only active vaccination was performed. Nine (10%) patients received R-PEP despite no risk for rabies exposition according to current guidelines. History of tetanus vaccination was not documented in 47 cases (52,2%).

#### **Conclusion:**

Despite rabies elimination in Germany patients frequently seek advice for R-PEP mostly after returning from foreign travel. To reach maximum effectiveness after rabies exposure WHO and RKI guidelines should be followed and vaccination regimens followed. Strengthening communication on indication for rabies vaccination before travel may reduce necessity of passive immunization.

## STI incidence in a young asymptomatic cohort in Ruhr-area using a dedicated diagnostic platform

A. Skaletz-Rorowski<sup>1,2</sup>, A. Potthoff<sup>1,2</sup>, J. Wach<sup>1,3</sup>, A. Kayser<sup>1,4</sup>, S. Nambiar<sup>1</sup>, A. Kasper<sup>1</sup>, N. H. Brockmeyer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Walk In Ruhr Zentrum für sexuelle Gesundheit und Medizin, Bochum, Deutschland, <sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum, Interdisziplinäre immunologische Ambulanz, Bochum, Deutschland, <sup>3</sup>Gesundheitsamt Bochum, Bochum, Deutschland, <sup>4</sup>AIDS-Hilfe, Bochum, Deutschland

Inhalt

### Background:

STIs present a significant threat to individual and public health, disproportionately affecting youth globally. The study aimed to evaluate (a) the prevalence of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* (CT) and *Neisseria gonorrhoeae* (NG) infections among youth in Germany using a rapid assay platform, (b) the participants' sexual behavior and STI knowledge (c) the utility of the rapid assay within a multidisciplinary inter-institutional care model in reducing diagnosis-to-treatment time and improve sexual health.

**Methods:** 272 subjects (14-31years) were included for this study between 12/2016 and 7/2018 and socio-demographic data were collected. Prevalence of CT and NG infections were tested from oral, vaginal and anal swabs for women and oral, anal swabs and urine for men, using the Cepheid Xpert® CT/NG assay. Time intervals between (a) test to the time the patient was informed of the result (turn around time – TAT) and (b) test to therapy initiation was documented.

**Results:** Of the 272 subjects 48.9% were female, 48.9% were male and 2.2% were undisclosed. 46.6% of the men were men who have sex with men (MSM). Among these asymptomatic youth 7.7% were positive for CT and 5.5% for NG. 91.8% of the participants were informed of a positive STI result within 24h with a median TAT of 03:09h. 73.3% initiated therapy within 24h, with a median time from testing to therapy initiation being 06:50h.

**Conclusion:** The Cepheid Xpert® CT/NG assay within a multidisciplinary inter-institutional center is a rapid and effective strategy as it reduces STI diagnosis-to-treatment time to less than a day.

## Klinische Infektiologie / Harnwegsinfektionen

### Klinische Infektiologie / Harnwegsinfektionen

A-263

#### ***Candida Endokarditis – Bericht über 13 Fälle aus 13 Jahren: neue Perspektiven?***

F. Hitzenbichler<sup>1</sup>, T. Joha<sup>1</sup>, M. Simon<sup>2</sup>, J. Grosse<sup>3</sup>, K. Menhart<sup>3</sup>, D. Hellwig<sup>3</sup>, D. Camboni<sup>4</sup>, C. M. Sag<sup>5</sup>, S. Sag<sup>5</sup>, B. Salzberger<sup>1</sup>, F. Hanses<sup>1,6</sup>, A. Mohr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg, Deutschland,

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nuklearmedizin, Regensburg, Deutschland, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Herz-Thoraxchirurgie, Regensburg, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland, <sup>6</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Interdisziplinäre Notaufnahme, Regensburg, Deutschland

#### Inhalt

##### *Fragestellung*

Die Endokarditis durch *Candida* sp. (CE) ist selten, aber meist mit dramatischen Konsequenzen für den betroffenen Patienten verbunden. Wir berichten über Patienten mit CE aus unserem Zentrum.

##### *Methoden*

Retrospektiv wurden alle 467 Fälle mit Candidämie im Zeitraum 2006 bis 2019 aus der Labordatenbank erfasst und ausgewertet. CE wurde definiert als: 1.) Positive Histologie oder Kultur von explantierter Klappe vereinbar mit CE (im Falle einer Operation) oder 2.) Echokardiographie vereinbar mit Endokarditis bei vorliegender Candidämie (zwei positiven DUKE Hauptkriterien entsprechend).

##### *Ergebnisse:*

Eine CE wurde bei 13 Patienten festgestellt (2.8% der Patienten mit Candidämie).

Das mediane Alter der Patienten war 68 Jahre, bei 12/13 Patienten lag eine *healthcare-associated* CE vor. Bei 8/13 bestand ein Zustand nach Herzklappen-OP, bei nahezu allen Patienten mit biologischer Herzklappe kam es zu Diagnose der CE innerhalb sechs Monate nach OP.

Eine <sup>18</sup>F-FDG PET/CT konnte die CE in 67% der Fälle bestätigen (4/6), die transthorakale Echokardiographie hatte eine niedrige Sensitivität (60%) in der Diagnose einer CE, trotz im Median großer Vegetationen (12mm).

*C. albicans* war verantwortlich für die Mehrzahl der Fälle von CE (12/13).

Nahezu alle Patienten wurden initial mit einem Echinokandin behandelt. Die Krankenhausmortalität lag bei 53.8%.

##### *Schlussfolgerung:*

Die CE betrifft eher ältere Patienten und wird kaum ambulant erworben. Die Mortalität ist immer noch unverändert hoch. Echinokandine werden zunehmend eingesetzt, mutmaßlich auch aufgrund der besseren Verträglichkeit. Die PET/CT kann als wichtige komplementäre Bildgebung gewertet werden.

## Effect of Artemisinin-based Combined Therapies on Urinary *Schistosoma haematobium* when Administered for The Treatment of Malaria Co-infection

D. G. OKWU<sup>1</sup>, R. M. Zoleko<sup>1,2,3</sup>, L. B. Dimessa<sup>1</sup>, M. A. Akinosho<sup>1</sup>, W. F. Ndoumba<sup>1</sup>, M. Ramharter<sup>1,2,3</sup>, G. Mombo-Ngoma<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>CERMEL, BP242 Lambarene, Gabon, Clinical Operations, Lambarene, Gabun, <sup>2</sup>DZIF, Tropical Medicine, Tubingen, Deutschland, <sup>3</sup>BNITM, Tropical Medicine, Hamburg, Deutschland

### Inhalt

Schistosomiasis (STS) is the most prevalent water borne disease affecting 230 million people worldwide, of which 90% live in Africa. In 2007, a study presented the efficacy of Artemisinin based Combination Therapies (ACTs) in the management of STS when administered in the treatment of uncomplicated malaria. Praziquantel (PZQ) is presently the drug of choice for treating all forms of STS, however, this drug is found to be ineffective in immature stages. Additionally, parasite resistance and consequent rapid reinfection require the development of new therapies. ACTs could be combined with PZQ thus targeting different stages of parasite development to improve treatment outcomes. The evaluation of the efficacy of Artemisinin derivatives in the treatment of schistosomes is of great importance. The study is an open-label non-randomized, non-controlled trial to assess the efficacy of artemisinin derivatives versus non-artemisinin drugs on *S. haematobium* infection while administered for the treatment of malaria. Study population included all patients in the study area diagnosed with malaria-STs co-infection. Those excluded from the study were treated with PZQ in the preceding 6 weeks, have drug intolerance or are pregnant. Basic demographic data and history of hematuria were recorded. During the follow up visits, urine samples were collected on day 28 and day 42 (6 weeks post treatment). Post treatment assessment was done on urine samples collected on at least two consecutive days. All subjects were treated with single dose PZQ (40mg/kg) as recommended by the WHO at the end of follow up. A total of 351 subjects were screened, 25 positive participants were treated with Artemether-Lumefantrine, 24 positive subjects were enrolled and treated with artesunate-pyronaridine while 3 positive subjects were treated with Artefenomel-Ferroquin. Median age is 12 years (Interquartile Range (IQR) 9-17), sex ratio of Male: Female is 2:1, Median baseline eggs is 30 (IQR 6-256) while the median post treatment eggs is 22 (IQR 4-304). There was 90.3% Egg Reduction Rate on Day 42. The study demonstrates some effect of ACTs on STS. Preliminary results are going to be presented at the congress.

## Klinische Mikrobiologie / Mykologie / Klinische Virologie

Klinische Mikrobiologie / Mykologie / Klinische Virologie  
A-386

### Antibiotic Stewardship (ABS) – Gegenüber dem Bundesdurchschnitt erhöhter Einsatz von Tetracyclinen und der Einfluss auf die Resistenzentwicklung der TOP-10 Erreger an einem Krankenhaus der tertiären Versorgungsstufe von 2013-2018

K. Marx<sup>1</sup>, A. Bethge<sup>2</sup>, A. Glas<sup>2</sup>, C. Lübbert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinikum St. Georg gGmbH, Krankenhausapotheke, Leipzig, Deutschland, <sup>2</sup>Klinikum St. Georg gGmbH, Zentrum für Klinische Chemie, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin, Leipzig, Deutschland, <sup>3</sup>Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

Inhalt

#### Hintergrund

Das Klinikum St. Georg Leipzig hat mit 3,81 RDD/100 PT für 2018 einen hohen Verbrauch an Tetracyclinen (TE) im Vergleich zum Bundesdurchschnitt. Dabei nimmt Doxycyclin mit 83,1% [M] den größten Anteil im Vergleich zu Minocyclin mit 11,0% [M] und Tigecyclin (ein Glycylcyclin) mit 5,9% [M] ein. Der hohe Doxycyclin-Verbrauch lässt sich im Wesentlichen auf die klinikinterne Empfehlung zur Umstellung auf eine weniger kolitogene Substanz nach Sichtung des Antibiotogramms als Behandlungsalternative und zusätzlicher Strategie zur Vermeidung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) zurückführen [1].

Ziel der Untersuchung war es, die Folgen des steigenden TE-Einsatzes auf die Resistenzentwicklung der untersuchten TOP-10 Erreger über einen zeitlichen Verlauf von 6 Jahren (2013-2018) zu ermitteln.

#### Methoden

Auswertung des TE-Verbrauchs in RDD/100 PT von 2013 bis 2018, Vergleich mit den Benchmark-Daten des Krankenhausvergleichsreports (ADKA-if-DGI, Krankenhaus >800 Betten), Ermittlung der Resistenzentwicklung der Erreger (2013-2017 nach CLSI, 2018 nach EUCAST) und Vergleich mit den Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Daten des RKI (ARS, Krankenhaus der Maximalversorgung) über den Untersuchungszeitraum. Der Chi-Quadrat-Test wurde als Signifikanztest angewandt.

#### Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum stieg der TE-Verbrauch von 2,41 auf 3,81 RDD/100PT an. Dies entspricht einem Anstieg des Anteils am Gesamtverbrauch von 5,4% auf 8,5%. Die ADKA-if-DGI-Daten von 2012/2013 bis 2017/2018 hingegen zeigen im 1. Quartil (2012/2013 = 0,48 RDD/100PT und 2017/2018 = 0,3 RDD/100PT), im 2. Quartil (2012/2013 = 0,6 RDD/100PT und 2017/2018 = 0,5 RDD/100PT) und im 3. Quartil (2012/2013 = 0,87 RDD/100PT und 0,7 RDD/100PT) einen bundesweit leicht sinkenden Verbrauch.

Die statistische Auswertung der Resistenzentwicklung der TOP-10 Erreger ist in einem Box-Plot-Diagramm (Abb. 1) graphisch dargestellt.

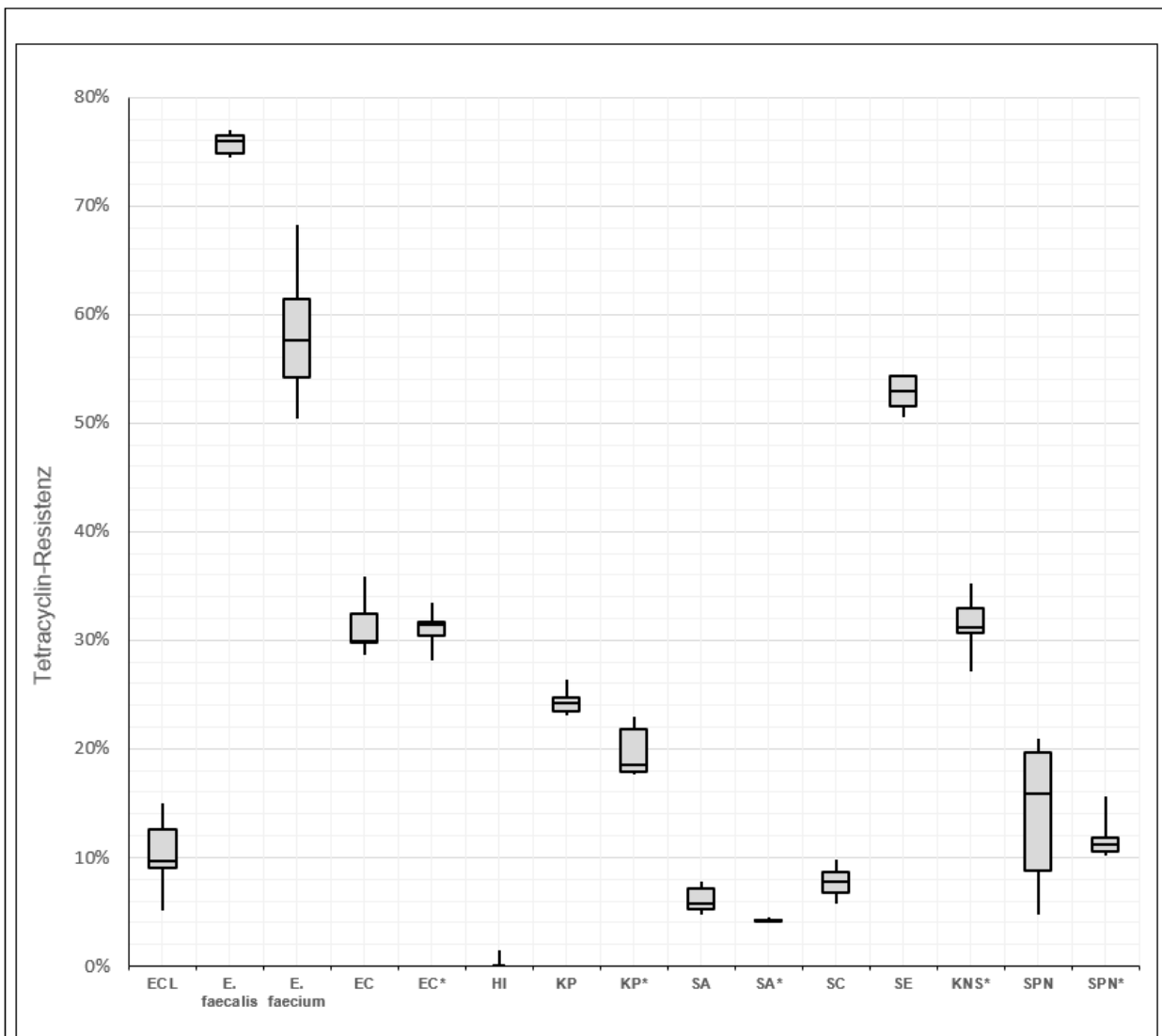


Abb. 1 Box-Plot zur Resistenzentwicklung der TOP-10-Erreger im Vergleich zu den ARS-Daten\*

**Legende:**

Enterobacter cloacae (ECL), Enterococcus faecalis (E. faecalis), Enterococcus faecium (E. faecium), Escherichia coli (EC), Escherichia coli (EC\*), Haemophilus influenzae (HI), Klebsiella pneumoniae (KP), Klebsiella pneumoniae (KP\*), Staphylococcus aureus (SA), Staphylococcus aureus (SA\*), Staphylococcus capitis (SC), Staphylococcus epidermidis (SE), Staphylokokken, koagulasenegativ (KNS\*), Streptococcus pneumoniae (SPN), Streptococcus pneumoniae (SPN\*)

**Erläuterungen:**

Bei E. coli (EC) sank die TE-Resistenz von 35,9% auf 28,8% ( $p < 0,05$ ), was mit dem Trend der ARS-Daten von 33,5% auf 30% vergleichbar ist ( $p = 0,89$ ). Für E. cloacae (ECL) sank die TE-Resistenz von 15% auf 9,7% ( $p < 0,05$ ), ARS-Daten stehen hierfür nicht zur Verfügung. Der Resistenzanstieg von S. pneumoniae (SPN) von 6,5% auf 15,5% ist nicht signifikant ( $p = 0,08$ ), unterliegt großen Streuungen ( $SD=0,06$ ) und ist mit den ARS-Daten für 2018 vergleichbar ( $p = 0,42$ ). Die sinkende Resistenz von E. faecium von 55,7% auf 50,4 % ( $p = 0,20$ ) ist nicht signifikant und unterliegt großen Schwankungen ( $SD = 0,06$ ). Für alle anderen Erreger sind keine signifikanten Trends nachweisbar.

**Zusammenfassung**

Der aufgezeigte Anstieg des TE-Verbrauchs im Untersuchungszeitraum hat keinen signifikanten Anstieg der Resistenzen der Top-10 Erreger zur Folge.

[1] Tariq et al CID 2018;66(4):514-22

## Das Hantavirus Register - HantaReg. Eine neue weltweite Plattform für epidemiologische und klinische Studien der Hantavirus-Infektion

F. C. Köhler<sup>1,2</sup>, M. R. Späth<sup>1,2</sup>, K. J. R. Hoyer-Allo<sup>1,2</sup>, M. Wanken<sup>1</sup>, O. A. Cornely<sup>2,3,4</sup>, V. di Cristanziano<sup>5</sup>, F. Schaefer<sup>6</sup>, R.-U. Müller<sup>1,2,7</sup>, V. Burst<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Klinik II für Innere Medizin und Zentrum für molekulare Medizin Köln, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, CECAD, Köln, Deutschland, <sup>3</sup>Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, ECMM Exzellenzzentrum für medizinische Mykologie, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Köln, Deutschland, <sup>4</sup>Universität zu Köln, Zentrum für klinische Studien Köln, Köln, Deutschland, <sup>5</sup>Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Institut für Virologie, Köln, Deutschland, <sup>6</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Nephrologie, Heidelberg, Deutschland, <sup>7</sup>Universität zu Köln, Systems Biology of Ageing Cologne (Sybacol), Köln, Deutschland

### Inhalt

#### Fragestellung:

Wiederholte Ausbruchssituationen von global auftretenden Hantavirus-Infektionen verdeutlichen die Risiken für Patienten durch Hantavirus-assoziierten Erkrankungen. Aufgrund von steigenden Inzidenzraten, einer sich verändernden Speziesdistribution von Hantaviren und neuen Einblicken in den Krankheitsverlauf ist eine multinationale Überwachung von großer Bedeutung.

#### Methode:

Getriggert durch diese beunruhigenden Trends wurde als neues Pilot-Projekt das Hantavirus Register – HantaReg installiert, um die interdisziplinäre und multinationale Forschung an Hantavirus-Erkrankungen, wie die Nephropathia epidemica, das hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom und das Hantavirus-assoziierte kardiopulmonale Syndrom, zu vereinfachen. HantaReg beinhaltet einen elektronischen Prüfbogen und ist auf der Internetplattform clinicalsurveys.net unter Berücksichtigung der allgemeinen Datenschutz-Verordnung durch spontan-verschlüsselte Kommunikation zu erreichen. Die Dateneingabe ist von jedem Browser weltweit möglich und dokumentierte Fälle werden automatisch in der Datenbank gesammelt. Jeder dokumentierte Fall wird durch ein Team an Ärzten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Schlüssigkeit überprüft.

#### Ergebnisse:

HantaReg ermöglicht die schnelle und standardisierte Dokumentation von Krankheitsverläufen der Hantavirus-Infektion. Informationskategorien, die in HantaReg dokumentiert werden, beinhalten Demographien, vorbestehende Erkrankungen, klinischen Zeichen und Symptome, diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen, intensivmedizinische Therapien sowie Outcome. Zusätzlich ermöglicht HantaReg das Monitoring der sich lokal und global stetig verändernden Epidemiologien und von Ausbruchssituationen.

#### Schlussfolgerung:

HantaReg ist eine neue, einsatzbereite Registerplattform für klinische und epidemiologische Studien, sowie für Ausbruchssituationen. Als weltweites Registerprojekt, kann HantaReg zu internationalen Kollaborationen und durch die standardisierte Analyse des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens zu Verbesserungen im Patientenmanagement beitragen.



## Das Leptospirose Register – LeptoScope. Ein neues globales Pilot-Register für die Leptospirose

F. C. Köhler<sup>1,2</sup>, M. R. Späth<sup>1,2</sup>, K. J. R. Hoyer-Allo<sup>1,2</sup>, O. A. Cornely<sup>2,3,4</sup>, F. Schaefer<sup>5</sup>, R.-U. Müller<sup>1,2,6</sup>, V. Burst<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Klinik II für Innere Medizin und Zentrum für molekulare Medizin Köln, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, CECAD, Köln, Deutschland, <sup>3</sup>Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, ECMM Exzellenzzentrum für medizinische Mykologie, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Köln, Deutschland, <sup>4</sup>Universität zu Köln, Zentrum für klinische Studien Köln, Köln, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Nephrologie, Heidelberg, Deutschland, <sup>6</sup>Universität zu Köln, Systems Biology of Ageing Cologne (Sybacol), Köln, Deutschland

### Inhalt

#### Fragestellung:

Die Leptospirose ist eine seltene, weltweite Zoonose verursacht durch pathogene *Leptospira spp.* mit häufigen Infektionen des Herzens, der Leber, des zentralen Nervensystems und der Nieren mit konsekutivem akuten Nierenversagen. Da die Inzidenz der Leptospirose jährlich schwankt, ist eine globale Überwachung der Epidemiologie, Speziesdistribution und Krankheitsverläufe notwendig.

#### Methode:

Das neue Leptospirose Register – LeptoScope ist ein weltweites Pilot-Register zur multinationalen Untersuchung der Leptospirose. LeptoScope beinhaltet einen elektronischen Prüfbogen und ist auf der Internetplattform [clinicalsurveys.net](https://clinicalsurveys.net) unter Berücksichtigung der allgemeinen Datenschutz-Verordnung zu erreichen. LeptoScope kann von jedem Browser weltweit erreicht werden und benutzt hoch-verschlüsselte Kommunikation für die Dateneingabe. Dokumentierte Fälle werden automatisch in einer Datenbank gesammelt und anschließend durch ein Ärzteteam auf Vollständigkeit, Konsistenz und Schlüssigkeit überprüft.

#### Ergebnisse:

LeptoScope ist ein neues Registerprojekt, das mittels seiner modalen Struktur eine schnelle und standardisierte Dokumentation von Leptospirosefällen ermöglicht. Dabei werden in LeptoScope Informationen zu Patientendemographie, Vorerkrankungen, klinischen Zeichen und Symptomen, mikrobiologischen Diagnostika, bildgebenden Verfahren, intensivmedizinischer Betreuung, antibiotischen und diuretischen Therapien, Nierenersatzverfahren sowie Outcome dokumentiert. Außerdem ermöglicht LeptoScope das Monitoring der sich stetig verändernden Epidemiologie und von Ausbruchssituationen nicht nur auf nationaler, sondern auch globaler Ebene.

#### Schlussfolgerung:

LeptoScope ist eine neue einsatzbereite Registerplattform für die Leptospirose, die eine weltweite, standardisierte Dokumentation der Krankheitsverläufe und des Outcomes ermöglicht. LeptoScope kann für eine Vielzahl an epidemiologischen und klinischen Studien, inklusive Ausbruchssituationen, benutzt werden und fördert internationale Kollaborationen. Durch die standardisierte Analyse des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens kann LeptoScope zu Verbesserungen von Diagnose- und Therapiealgorithmen beitragen.

## **Defining Breakthrough Invasive Fungal Infection– Position Paper of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM)**

O. A. Cornely<sup>1,2,3,4</sup>, M. Hoenigl<sup>5,6</sup>, C. Lass-Flörl<sup>7</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, ECMM Excellence Centre of Medical Mycology, Cologne, Deutschland, <sup>2</sup>German Centre for Infection Research (DZIF) partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>3</sup>University of Cologne, CECAD Cluster of Excellence, Cologne, Deutschland, <sup>4</sup>University Hospital of Cologne, Clinical Trials Center Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>5</sup>Medical University of Graz, Section of Infectious Diseases and Tropical Medicine and Division of Pulmonology, Graz, Österreich, <sup>6</sup>University of California San Diego, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>Medical University Innsbruck, Division of Hygiene and Microbiology, ECMM Excellence Center for Medical Mycology, Innsbruck, Österreich

### **Inhalt**

Breakthrough invasive fungal infections (IFI) have emerged as a significant problem in patients receiving systemic antifungals; however, consensus criteria for defining breakthrough IFI are missing. This position paper establishes broadly applicable definitions of breakthrough IFI for clinical research. Representatives of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) reviewed the relevant English literature for definitions applied and published through 2018. A draft proposal for definitions was developed, and circulated to all members of the two organizations for comment and suggestions. The authors addressed comments received, and circulated the updated document for approval.

Breakthrough IFI was defined as any IFI occurring during exposure to an antifungal drug, including fungi outside the spectrum of activity of an antifungal. The time of breakthrough IFI was defined as the first attributable clinical sign or symptom, mycological finding or radiological feature. The period defining breakthrough IFI depends on pharmacokinetic properties and extends at least until one dosing interval after drug discontinuation. Persistent IFI describes IFI that is unchanged/stable since treatment initiation with ongoing need for antifungal therapy. It is distinct from refractory IFI, defined as progression of disease and therefore similar to non-response to treatment. Relapsed IFI occurs after treatment, and is caused by the same pathogen at the same site, although dissemination can occur. These proposed definitions are intended to support the design of future clinical trials and epidemiological research in clinical mycology, with the ultimate goal of increasing the comparability of clinical trial results.

## Die antiherpetische Wirksamkeit von Moringa Oleifera

L. Schipper, Y. Schmitz, C. Lull, C. Heilingloh, A. Krawczyk  
Universitätsklinikum Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland

### Inhalt

Herpes Simplex Viren gehören zu den am meisten verbreiteten Infektionserregern weltweit. Nach der in der Regel asymptomatischen Erstinfektion verbleiben die Viren lebenslang im Organismus des Wirtes. Reaktivierungen dieser Viren können bei ansonsten gesunden Menschen schmerzhafte Läsionen im Oral- und Genitalbereich auslösen. Mit Aciclovir (ACV) und verwandten Nukleosidanaloga können diese Infektionen behandelt werden aber das Auftreten von Medikamentenresistenzen gegen ACV führt zu einer Behandlungsbarriere bei HSV-Infektionen. Es ist daher dringend erforderlich, neue wirksame und gut verträgliche Ansätze für die Behandlung von HSV-Reaktivierungen zu entwickeln. Naturheilmittel können dabei von Bedeutung sein, da sie fast ohne Nebenwirkungen sind und nicht nur die Symptome lindern sondern auch vorbeugend wirken können. Der Moringa Oleifera (M. Oleifera) Baum ist bereits seit Jahrhunderten in der alternativen Medizin als Mehrzweckkräuterpflanze identifiziert.

M. Oleifera stammt aus dem Norden Indiens, ist aber auch in Asien, Amerika und Afrika verbreitet. Neben der Verwendung als Nahrungsmittel werden die Pflanzenbestandteile auch für medizinische Zwecke genutzt. Von den Samen bis zu den Wurzeln weist jeder Teil des Baumes eine reiche Quelle verschiedener Nährstoffe, Mineralien, Vitamine und Phytochemikalien auf. Phytochemikalien sind sekundäre Pflanzenstoffe und werden aufgrund ihrer antimikrobiellen und cholesterinsenkenden Eigenschaften in der Lebensmittelindustrie genutzt um das Immunsystem zu stärken. Daher werden M. Oleifera verschiedene Eigenschaften wie antidiabetische, entzündungshemmende, antitumorigenische oder antioxidative Wirkungen zugeschrieben. Die Blattextrakte weisen zudem eine antivirale Aktivität gegen zahlreiche Krankheitserreger einschließlich der Herpes Simplex Viren auf.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die antivirale Wirksamkeit eines Pflanzenextraktes aus M. Oleifera gegenüber den Herpes Simplex Viren (HSV) Typ 1 und Typ 2 untersucht. Zu diesem Zweck wurden Neutralisationstests in Vero-Zellkulturen mit dem Pflanzenextrakt und den Reporterviren HSV-1- $\Delta$ gE-GFP und HSV-2(333)-GFP durchgeführt. Die Plaquebildung konnte vollständig gehemmt werden. Das Extrakt neutralisiert sowohl HSV-1 als auch HSV-2. Diese Daten zeigen das enorme Potenzial von Moringa-Oleifera-Extrakten zur unterstützenden Behandlung von HSV-Reaktivierungen.

## Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

O. A. Cornely<sup>1,2,3,4</sup>, D. Arenz<sup>1,3</sup>, M. Hoenig<sup>5,6</sup>, S. C. Mellinghoff<sup>1,3</sup>, D. Seidel<sup>1,3</sup>, R. Wahba<sup>7</sup>, A. H. Groll<sup>8</sup>, C.-P. Heussel<sup>9</sup>, M. Lackner<sup>10</sup>, C. Lass-Flörl<sup>10</sup>, T. Lehrnbecher<sup>11</sup>, G. Maschmeyer<sup>12</sup>, M. Ruhnke<sup>13</sup>, A. J. Ullmann<sup>14</sup>, J. J. Vehreschild<sup>1,2,15</sup>, M. J. Vehreschild<sup>1,2,16</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, ECMM Excellence Centre of Medical Mycology, Cologne, Deutschland, <sup>2</sup>German Centre for Infection Research (DZIF) partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>3</sup>University of Cologne, CECAD Cluster of Excellence, Cologne, Deutschland, <sup>4</sup>University Hospital of Cologne, Clinical Trials Center Cologne, Cologne, Deutschland, <sup>5</sup>Medical University of Graz, Section of Infectious Diseases and Tropical Medicine and Division of Pulmonology, Graz, Österreich, <sup>6</sup>University of California San Diego, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>University Hospital of Cologne, Department of General, Visceral and Cancer Surgery, Cologne, Deutschland, <sup>8</sup>University Children's Hospital Münster, Infectious Disease Research Program, Department of Paediatric Hematology/Oncology and Center for Bone Marrow Transplantation, Münster, Deutschland, <sup>9</sup>University Hospital Heidelberg, Diagnostic and Interventional Radiology, Thoracic Clinic, Heidelberg, Deutschland, <sup>10</sup>Medical University Innsbruck, Division of Hygiene and Medical Microbiology, Department of Hygiene, Microbiology and Public Health, Innsbruck, Österreich, <sup>11</sup>Hospital for Children and Adolescents, Johann Wolfgang Goethe-University, Division of Paediatric Haematology and Oncology, Frankfurt, Deutschland, <sup>12</sup>Klinikum Ernst von Bergmann, Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Potsdam, Deutschland, <sup>13</sup>Lukas-Krankenhaus Bünde, Department of Haematology and Oncology, Bünde, Deutschland, <sup>14</sup>University Hospital Würzburg, Department for Internal Medicine II, Würzburg, Deutschland, <sup>15</sup>Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Frankfurt, Deutschland, <sup>16</sup>Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland

### Inhalt

#### *Background*

Mucormycosis is a difficult to diagnose rare disease with high morbidity and mortality. Diagnosis is often delayed, and disease tends to progress rapidly. Urgent surgical and medical intervention is lifesaving. Guidance on the complex multidisciplinary management has potential to improve prognosis, but approaches differ between health care settings.

#### *Methods*

From January 2018, authors from 33 countries in all United Nations regions analysed the published evidence on mucormycosis management and provided consensus recommendations addressing differences between the regions of the world as part of the “One World One Guideline” initiative of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). The author group based in 17 time zones, relied on electronic media including video tutorial on methodology, and central document repository with several daily updates.

#### *Results*

Signs and symptoms of mucormycosis depend on organ patterns and underlying conditions. Diagnostic management does not differ greatly between world regions. Upon suspicion of mucormycosis appropriate imaging is strongly recommended to document extent of disease and is followed by strongly recommended surgical intervention. First-line treatment with high-dose liposomal amphotericin B is strongly recommended, while intravenous isavuconazole and intravenous or delayed release tablet posaconazole are recommended with moderate strength. Both triazoles are strongly recommended salvage treatments. Amphotericin B deoxycholate is recommended against, because of substantial toxicity, but may be the only option in resource limited settings.

#### *Conclusion*

Management of mucormycosis depends on recognising disease patterns and on early diagnosis. Limited availability of contemporary treatments burdens patients in low and middle income settings. Areas of uncertainty were identified and future research directions specified.

## Resistenzepidemiologie von *Helicobacter pylori* am Universitätsklinikum Leipzig

A. Schlöcker<sup>1</sup>, N. Dietze<sup>1</sup>, N. Lippmann<sup>1</sup>, S. Gräber<sup>1</sup>, A. Hoffmeister<sup>2</sup>, C. Lübbert<sup>3</sup>, A. C. Rodloff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Leipzig, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Gastroenterologie, Leipzig, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Leipzig, Deutschland

### Inhalt

Die Kolonisation des Magens mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tritt in den westlichen Industrieländern mit einer Prävalenz zwischen 3% (Kinder) und 48% (Erwachsene) auf.[1] Eine Infektion bleibt nicht selten symptomlos, kann aber zur chronischen gastroduodenalen Ulkuserkrankung mit folgender Schleimhautatrophie und Entstehung eines Adenokarzinom oder eines MALT-Lymphoms führen.[1] Die Therapie erfolgt üblicherweise durch eine sogenannte Triple-Therapie, bestehend aus einem Protonenpumpeninhibitor (PPI), Clarithromycin und Metronidazol bzw. Amoxicillin. Zunehmende Resistenzen gegenüber den in Frage kommenden Antibiotika können die erfolgreiche Eradikation verhindern und sind aktueller Forschungsgegenstand.[2]

Ziel dieser Studie ist die Erfassung der Resistenzrate von *H. pylori*-Isolaten gegenüber Clarithromycin, Amoxicillin, Rifampicin, Levofloxacin, Metronidazol und Tetracyclin im Großraum Leipzig unter Einbeziehung epidemiologischer Daten wie Alter, Geschlecht, Geburts- und Herkunftsland. Dazu wurde seit Juli 2017 allen im Rahmen einer ambulanten Ösophago-Gastro-Duodenoskopie untersuchten Patienten  $\geq 18$  Jahre eine zusätzliche Biopsie aus dem Antrum entnommen und im Transportmedium PORTAGERM® *pylori* an das Institut für Medizinische Mikrobiologie versandt.

Die Kultivierung von *H. pylori* erfolgt über 10 Tage unter der Verwendung von Kochblut- und Helicobacter-Agar mit anschließender Empfindlichkeitstestung mittels Agardiffusionsverfahren. Die Patientenproben wurden weiterhin einem Direktnachweis via PCR (LightMix® Modular Helicobacter 23S rRNA, TIB MolBiol™) mit Detektion einer Clarithromycin-Resistenz zugeführt. Ergebnisse der histopathologischen Auswertung und der *H. pylori*-Schnellteste aus der Endoskopie wurden mit den Ergebnissen aus Kultur, PCR und Urease-Nachweis aus der Mikrobiologie verglichen. Parallel wurden zu jedem Patienten die Antibiotika- und PPI-Einnahme in den letzten 36 Monaten, die aktuelle Beschwerdesymptomatik sowie Routineparameter zur Endoskopie erfasst.

Bis zum 20.01.2020 wurden 248 Proben untersucht. In 59 Fällen war die PCR positiv für *H. pylori*; in 3 Patientenproben wurde ein Clarithromycin-Resistenzgen detektiert.

Aus 23 Proben gelang eine kulturelle Anzucht des Erregers, 22 dieser Proben waren auch PCR positiv. Die Resistenztestung konnte für 13 Isolate erfolgen. Davon waren 4 Isolate Metronidazol, 1 Isolat Levofloxacin sowie Metronidazol und 1 Isolat Tetracyclin resistent.

### References:

[1] W. Fischbach et al, (2016), S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung, Z Gastroenterol, 54: 327–363, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-001l\\_S2k\\_Helicobacter-pylori-gastroduodenale\\_Ulkuserkrankung\\_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001l_S2k_Helicobacter-pylori-gastroduodenale_Ulkuserkrankung_2018-08.pdf), 2020-01-23

[2] F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten et al, (2013), Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption, Gut (BMJ), 62: 34-42, <https://gut.bmj.com/content/62/1/34>, 2020-01-23

## Virulenz von *Staphylococcus schweitzeri* sp. nov. innerhalb des *S. aureus* Komplexes: Eine in-vitro Studie

A. Grossmann<sup>1</sup>, N. Froböse<sup>1</sup>, A. Mellmann<sup>2</sup>, A. Alabi<sup>3</sup>, S. Niemann<sup>1</sup>, F. Schaumburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene, Münster, Deutschland, <sup>3</sup>Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, Gabun

### Inhalt

#### Einführung

Obwohl *Staphylococcus schweitzeri* zum *Staphylococcus aureus*-Komplex gehört, wird dieser Erreger bisher nicht als menschliches Pathogen angesehen. *S. schweitzeri* wurde zuletzt vor allem bei Wildtieren in Afrika gefunden. Ziel dieser Arbeit war es, die Virulenz von *S. schweitzeri* und somit die klinische Relevanz dieser neuen Spezies zu untersuchen.

#### Methoden

Eine Ganzgenomsequenzierung wurde durchgeführt, um nach Virulenzfaktoren zu suchen und die Populationsstruktur von 58 *S. schweitzeri* Isolaten aus Gabun, DR Kongo, Nigeria und Elfenbeinküste zu bestimmen. Die Invasion, Zelltodinduktion, Zytotoxizität, Koagulaseaktivität, Wirtszellaktivierung und das phagosomales Entkommen von *S. schweitzeri* wurde mit *S. aureus*-Isolaten verglichen, die die häufigsten klonalen Komplexe (CC) in Afrika repräsentieren (CC15, CC121, CC152). Eine Sammlung klinischer Isolate aus Gabun wurde auf *S. schweitzeri* untersucht, um zu prüfen, ob *S. schweitzeri* möglicherweise schon Infektionen bei Menschen verursacht hat.

#### Ergebnisse

Die Populationsstruktur von *S. schweitzeri* bestand aus fünf geografische Gruppen. Drei Isolate vom Menschen (Kolonisation) lagen in zwei verschiedenen „clades“ innerhalb der gabunischen Gruppe. Der Vergleich von *S. schweitzeri* vs. *S. aureus* zeigte eine ähnliche Invasion der Wirtszellen (0,9 vs. 1,2 KBE/Zelle), Wirtszellenaktivierung (4,1 vs. 1,7 normalisierte Expression von CCL5 und 7,3 vs. 9,9 normalisierte Expression IL8) und intrazelluläre Zytotoxizität (31,5% vs. 25%). Die extrazelluläre Zytotoxizität (52,9% vs. 28,8%) war bei *S. schweitzeri* größer als bei *S. aureus*. Alle getesteten *S. schweitzeri* konnten aus Phagosomen entkommen. *S. schweitzeri* wurde in klinischen Proben von Infektionen nicht nachgewiesen.

#### Zusammenfassung

*S. schweitzeri* ist in den angewandten in-vitro-Tests genauso virulent wie *S. aureus*. Die Übertragung auf den Menschen wurde zweimal nachgewiesen, es wurden jedoch keine klinischen Infektionen gefunden.

## Neue antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie/ Antimicrobial Stewardship

Neue antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie/ Antimicrobial Stewardship  
A-313

### Antibiotikaverbrauchs-Surveillance: Trends im Einsatz von Betalaktam-Antibiotika 2015-2018

B. Schweickert<sup>1</sup>, M. Feig<sup>1</sup>, M. Schneider<sup>1</sup>, K. Gröschner<sup>1</sup>, B. Zacher<sup>1</sup>, M. Behnke<sup>2</sup>, L. A. Peña Diaz<sup>2</sup>, P. Gastmeier<sup>2</sup>, D. Richter<sup>1</sup>, H.-P. Blank<sup>1</sup>, H. Wehrmeyer<sup>1</sup>, M. Abu Sin<sup>1</sup>, T. Eckmanns<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie, Berlin, Deutschland, <sup>2</sup>Institut für Hygiene und Umweltmedizin-Universitätsmedizin Charité, Berlin, Deutschland

#### Inhalt

**Hintergrund:** Das Antibiotikaverbrauchs-Surveillance (AVS)-System wurde vom Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance nosokomialer Infektionen aufgebaut zur Unterstützung der Krankenhäuser im Monitoring des Antibiotikaverbrauchs sowie von Antibiotic Stewardship (ABS)-Aktivitäten. Trends in der Entwicklung des Einsatzes der Betalaktam-Antibiotika von 2015-2018 werden dargestellt.

**Methoden:** Die Berechnung der Verbrauchsdaten erfolgte nach der ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)/DDD (Defined Daily Dose)-Methode der WHO, wobei modifizierte Tagesdosen (Recommended Daily Doses, RDD1) anstelle von DDD genutzt wurden. Kenngröße ist die Verbrauchsdichte (VD) in Anzahl der Tagesdosen eines Wirkstoffes in Bezug auf 100 Patiententage (PT). Die Verbrauchswerte der Betalaktam-Antibiotika (ATC-Gruppen J01C, J01D) werden als Median mit interquartilem Range präsentiert. In die Berechnungen gehen Daten von 90 allgemeinen Akutkrankenhäusern, die kontinuierlich von 2015-2018 an AVS teilgenommen haben, ein. Die Trendanalyse erfolgte mit linearer Regression (mixed effect model) und ein P-Wert von <0.05 wurde als signifikant gewertet.

**Ergebnisse:** Die Mediane der VD der Cephalosporine (CEP) von 2015 bis 2018 zeigen einen Abfall von 11.5 RDD/100 PT auf 8.7 RDD/100 PT, der in erster Linie einem Rückgang des Einsatzes der CEP der 2. Generation, insbesondere der oral applizierten Substanzen geschuldet ist (Tabelle1). Die VD der CEP der 1., 3. und 4. Generation änderten sich nur geringfügig. Im Gegenzug kam es zu einem Anstieg der VD der Penicilline von 12.1 RDD/100 PT auf 14.3 RDD/100 PT bedingt durch eine Zunahme der Schmalspektrumpenicilline sowie der Aminopenicilline kombiniert mit Betalaktamaseinhibitor (BLI). Das Piperacillin/Tazobactam zeigte bis auf einen leichten Abfall im Jahr 2017 (Versorgungsengpass), einen konstanten Verlauf ebenso wie die Carbapeneme. Reserve-Antibiotika wie Aztreonam, Ceftobiprol, Ceftarolin, Ceftazidim/Avibactam und Ceftolozan/Tazobactam wurden in < 25% der Kliniken eingesetzt und zeigen einen heterogenen zeitlichen Verlauf.

**Schlussfolgerung:** Die Verlaufsanalysen zeigen für die Jahre 2015-2018 einen Abfall des Einsatzes der Cephalosporine der 2. Generation sowie einen Anstieg der Schmalspektrumpenicilline und der Aminopenicilline/BLI. Dies kann zum Teil als Resultat der Implementierung von ABS im Krankenhausbereich interpretiert werden und ermutigt zur weiteren Verstärkung der Bemühungen.

Tabelle 1 Zeitlicher Verlauf der Verbrauchsdichten (VD, Median (IQR), RDD<sup>1</sup>/100 PT) der Betalaktam-Antibiotika von 90 allgemeinen Akutkrankenhäusern von 2015-2018

Antibiotika	2015			2016			2017			2018			CAGR/% <sup>b</sup>	Trend <sup>c</sup>
	VD	Median	IQR	VD	Median	IQR	VD	Median	IQR	VD	Median	IQR		
<b>Gesamtantibiotika<sup>d</sup></b>	<b>49.82</b>	<b>44.93</b>	<b>40.09-50.73</b>	<b>48.89</b>	<b>44.43</b>	<b>38.59-50.05</b>	<b>48.61</b>	44.69	<b>39.03-50.54</b>	<b>47.21</b>	42.47	<b>37.59-49.05</b>	<b>-0.8</b>	↓
<b>Penicilline</b>	<b>13.06</b>	<b>12.11</b>	<b>9.49-15.24</b>	<b>13.47</b>	<b>12.84</b>	<b>10.73-14.90</b>	<b>13.82</b>	<b>13.03</b>	<b>11.35-15.76</b>	<b>14.93</b>	<b>14.28</b>	<b>11.77-16.70</b>	<b>1.9</b>	↑
Penicilline mit erweitertem Spektrum	0.92	0.81	0.61-1.03	0.95	0.82	0.56-1.06	1.07	0.85	0.65-1.19	1.01	0.83	0.61-1.13	2.2	
Betalaktamase-sensible Penicilline	0.45	0.39	0.21-0.74	0.47	0.44	0.17-0.78	0.53	0.50	0.26-0.89	0.55	0.50	0.24-0.96	3.5	↑
Betalaktamase-resistente Penicilline	0.31	0.12	0.07-0.29	0.44	0.23	0.15-0.46	0.58	0.39	0.15-0.69	0.65	0.46	0.21-0.75	17.3	↑
Aminopenicilline/Betalaktamase-Inhibitor	5.83	5.13	3.54-7.77	5.92	5.91	4.08-7.12	6.19	6.09	4.90-7.90	6.69	6.67	5.14-8.34	1.8	↑
Piperacillin/Tazobactam	5.50	4.89	3.48-5.90	5.66	4.83	3.83-5.82	5.25	4.44	3.30-5.71	5.98	5.01	3.87-6.30	0.6	
<b>Cephalosporine</b>	<b>12.30</b>	<b>11.90</b>	<b>10.1-15.2</b>	<b>11.34</b>	<b>10.15</b>	<b>8.30-13.14</b>	<b>11.23</b>	<b>10.23</b>	<b>7.86-11.40</b>	<b>9.69</b>	<b>11.34</b>	<b>8.31-14.33</b>	<b>-3.2</b>	↓
Cephalosporine der 1. Generation	0.65	0.19	0.02-0.92	0.60	0.19	0.001-0.89	0.59	0.23	0.04-0.79	0.63	0.29	0.08-0.75	-1.6	
Cephalosporine der 2. Generation	7.17	6.25	4.21-8.74	6.63	5.76	3.66-8.52	6.26	5.80	3.18-8.13	4.75	4.00	2.66-5.90	-4.6	↓
Cephalosporine der 3. Generation	4.43	3.71	2.4-6.45	4.06	3.53	2.28-5.51	4.31	3.75	2.44-5.62	4.24	3.53	2.20-6.46	-1.3	
Cephalosporine der 4. Generation	0.05	0.00	0-0.001	0.05	0.00	0-0.01	0.07	0.00	0-0.02	0.06	0.00	0-0	4.9	
<b>Carbapeneme</b>	<b>2.85</b>	<b>1.54</b>	<b>1.15-2.64</b>	<b>2.90</b>	<b>1.65</b>	<b>1.08-1.66</b>	<b>2.92</b>	<b>1.70</b>	<b>1.16-2.65</b>	<b>2.97</b>	<b>1.53</b>	<b>1.1-2.54</b>	<b>0.7</b>	
<b>Reserveantibiotika</b>	<b>0.004</b>	<b>0.00</b>	<b>0-0</b>	<b>0.01</b>	<b>0.00</b>	<b>0-0</b>	<b>0.02</b>	<b>0.00</b>	<b>0-0</b>	<b>0.03</b>	<b>0.00</b>	<b>0-0</b>	<b>50.0</b>	↑
Monobactame	0.002	0.00	0-0	0.001	0.00	0-0	<0.001	0.00	0-0	0.002	0.00	0-0	-13.7	
Ceftazidim/Avibactam <sup>g</sup>	n.a. <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.007	0.00	0-0	0.013	0.00	0-0	79 <sup>e</sup>	↑
Ceftolozan/Tazobactam <sup>e</sup>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.007	0.00	0-0	0.012	0.00	0-0	71.8 <sup>e</sup>	↑
Ceftobiprol medocartil	0.001	0.00	0-0	0.002	0.00	0-0	<0.001	0.00	0-0	<0.001	0.00	0-0	7.6	
Ceftarolin fosamil	0.002	0.00	0-0	<0.001	0.00	0-0	0.001	0.00	0-0	0.001	0.00	0-0	-17.9	

<sup>a</sup><http://www.antiinfektiva-surveillance.de>; <sup>b</sup>CAGR; Compound Annual Growth Rate; durchschnittliche jährliche Änderungsrate in Prozent

<sup>c</sup>Trendanalyse: signifikanter Trend wird als Pfeil angezeigt (p<0.05); <sup>d</sup>Gesamtantibiotika: A07AA01,03-06,08-13, J01, J04AB02, P01AB01

<sup>e</sup>Ceftazidim/Avibactam u.Ceftolozan/Tazobactam ab 2017; <sup>f</sup>n.a.: not applicable

Zeitlicher Verlauf der Verbrauchsdichten (VD, Median (IQR), RDDa/100 PT) der Betalaktam-Antibiotika von 90 allgemeinen Akutkrankenhäusern von 2015-2018

References:

[1] <http://www.antiinfektiva-surveillance.de/>



## Assessing the impact of local antimicrobial guidelines on doctors prescribing behavior at a University Hospital and the added value of providing an electronic application

S. G. Schönherr<sup>1</sup>, D. Ranft<sup>2</sup>, B. Schock<sup>3</sup>, C. Lübbert<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Leipzig University, Medical Faculty, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department for Internal Medicine, Leipzig, Deutschland, <sup>2</sup>Leipzig University Hospital, Clinical Pharmacy, Leipzig, Deutschland, <sup>3</sup>Leipzig University Hospital, Institute for Hospital Hygiene and Environmental Medicine, Leipzig, Deutschland, <sup>4</sup>Leipzig University Hospital, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department for Internal Medicine, Leipzig, Deutschland

### Inhalt

#### Background

Local antimicrobial guidelines are considered to be an important part of Antibiotic Stewardship (ABS) programs. Their usage and implication is often not clear. A 1451-bed University Hospital in Germany first introduced local guidelines in 2014. In addition to a printed pocket guide (144 pages) and a PDF version on ward computers, an electronic application (app) was added in 2017. The aim of this study was to assess: (i) The implementation of the guidelines by clinicians, (ii) the impact of the guidelines on the usage of antimicrobials, (iii) the potential added value of the guideline app.

#### Methods

An online survey was sent out to all doctors of the University Hospital. The chi-square test was used to test for differences between doctors that used the app and those who used the other versions, as well as between other subgroups (e.g. comparing age groups, departments and wards with and without regular antibiotic audits).

#### Results

A total of 256 surveys were completed. 88% of participants were using the guidelines at least once a month. The app was perceived as the most user friendly option to access the guidelines by the largest number of responders (n=108, 45%), followed by the pocket guide (n=95, 40%) and the PDF version (n=35, 15%). The app users worked with the guidelines more frequently than doctors using the pocket guide, though this difference was not statistically significant (p=0.15). Doctors working on wards with regular audits by the ABS team were more likely to use the guidelines often ( $\geq 1$ x/week) than doctors working on wards without audits (p=0.013). Fifty percent (128) of participants stated that their prescription habits had notably changed due to the introduction of the local guidelines.

#### Discussion

In our hospital the introduction of local guidelines influenced the clinicians prescription behavior. Mobile options are preferred over the PDF version. Regular audits seem to have an impact on the use of the guidelines. Further results of the survey as well as the analysis of the antibiotic consumption data and microbiology data will be presented.

## Beim Antibiotic Stewardship sind wir *gemeinsam* stark - klinische Pharmazeuten als wichtige Multiplikatoren in der Therapiefokussierung von Harnwegsinfektionen

J. Jochum<sup>1</sup>, C. Sommer<sup>2</sup>, F. Olearo<sup>3,4</sup>, H. Hilgarth<sup>2,4,5</sup>, A. Hennigs<sup>4,6</sup>, M. Baehr<sup>2</sup>, M. M. Addo<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Dep. of Medicine University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Apotheke, Hamburg, Deutschland, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Hamburg, Deutschland, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Antibiotic Stewardship Team, Hamburg, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland, <sup>6</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland, <sup>7</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Deutschland

### Inhalt

#### Einleitung

Die zunehmende Resistenzentwicklung und zugleich limitierte Neuentwicklung von Antibiotika machen eine umsichtige und angemessene Antiinfektiva-Anwendung (*Antibiotic Stewardship*, ABS) dringend notwendig. Harnwegsinfektionen (HWI) eignen sich aufgrund der regelhaft vorliegenden bakteriologischen Nachweise besonders gut für eine Fokussierung der Therapie. Für die rationale Therapiesteuerung stehen oft nicht ausreichend Infektiolog\*innen zur Verfügung. Allerdings gibt es mehrere Studien, die die Effektivität der Beratung durch klinische Pharmazeut\*innen (KP) gezeigt haben.

#### Methoden

Das ABS-Team des Krankenhauses hat in Zusammenarbeit mit der Infektiologie und Mikrobiologie einen Algorithmus entwickelt, der bei der Diagnose einer HWI spezifisch je nach Krankheitsbild, Erreger, Resistenzmuster und patient\*inneneigenen Kontraindikationen die geeignetste antimikrobielle Substanz auswählt. In der elektronischen Verordnungssoftware (EVS) wurden durch zuvor geschulte KP alle Fälle identifiziert, in denen aufgrund einer HWI ein Antibiotikum verschrieben wurde. Zweimal täglich wurde geprüft, ob bereits ein Antibiotogramm der Urinkultur vorliegt. Bei Vorliegen erfolgte eine Beratung bezüglich der Therapiefokussierung entsprechend dem Algorithmus. Jeder Beratungsfall wurde in der EVS dokumentiert und pseudonymisiert ausgewertet.

#### Ergebnisse

In zwei Monaten wurden 306 Beratungen bei 273 Patient\*innen durchgeführt. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (IQR 55-79 Jahre), 143 Patienten waren männlich. Häufigste Indikation war eine komplizierte Zystitis (36%), gefolgt von fieberhaften HWI (15%). In 97% wurden Urinkulturen abgenommen. Die am häufigsten initial verordneten Medikamente waren Ceftriaxon (34%), Cefuroxim (13%), Meropenem (9%) und Fosfomycin (9%). In insgesamt 85 Beratungen (28%) wurde eine Fokussierung tatsächlich durchgeführt, wovon in 71% (60/85) das beste oder zweitbeste Medikament nach dem Algorithmus gewählt wurde. Am häufigsten wurde fokussiert, wenn initial Ceftriaxon (36/85), Cefuroxim (10/85) oder Meropenem (8/85) verordnet wurde.

#### Diskussion

In vielen Fällen ist eine Therapiefokussierung anhand des interdisziplinär entwickelten Algorithmus erfolgt. Insbesondere bei aus ABS-Sicht problematischen Substanzen wie Breitspektrumcephalosporinen und Carbapemen wurde relativ häufig deeskaliert. KP können - mit geeigneter Unterstützung - im Bereich der antimikrobiellen Therapieoptimierung wertvolle Multiplikatoren für ABS-Programme darstellen.

## Ein Kolonisationscreening bei sehr kleinen Frühgeborenen führt auch ohne ABS-Programm nicht obligat zu einem Verbrauchsanstieg von Carbapenemen

D. Schöndorf<sup>1</sup>, A. Simon<sup>2</sup>, G. Wagenpfeil<sup>3</sup>, B. Gärtner<sup>4</sup>, Z. Takacs<sup>5</sup>, M. Geipel<sup>1</sup>, M. Zemlin<sup>1</sup>, M. Schöndorf<sup>2</sup>, S. Meyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland,

<sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Homburg, Deutschland,

<sup>4</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland, <sup>5</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Homburg, Deutschland

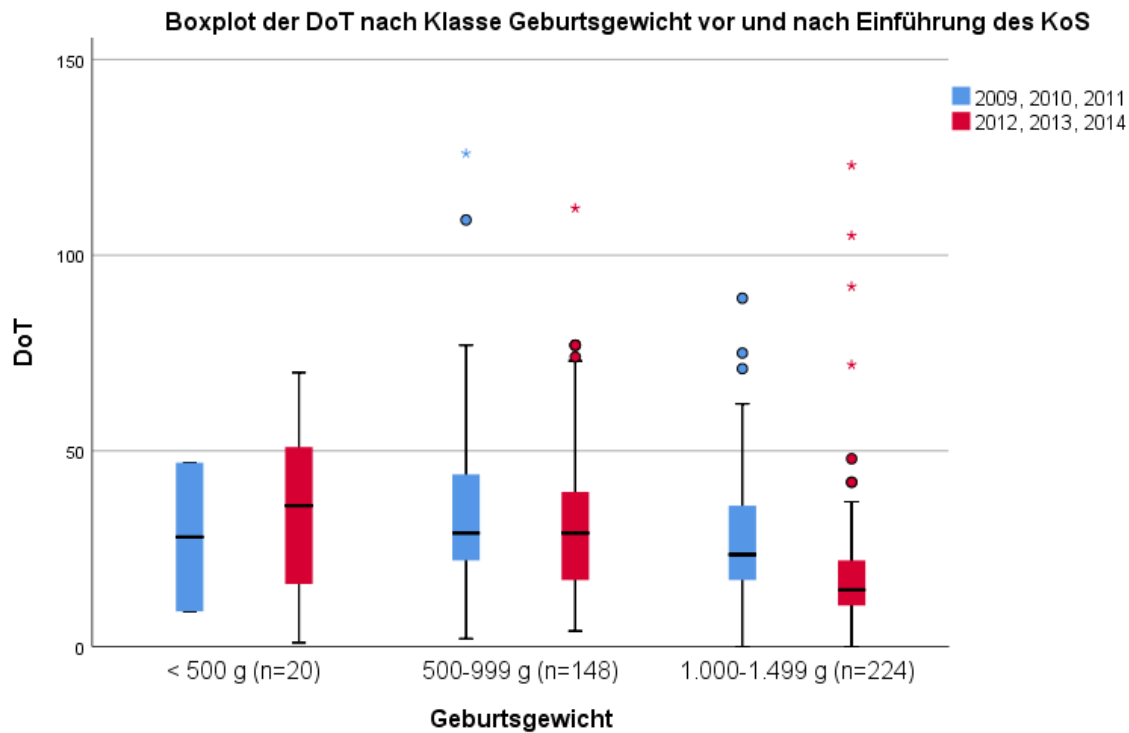
### Inhalt

**Hintergrund:** Seit 2012 empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) für auf der neonatologischen Intensivstation (NICU) behandelte Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1.500 g (VLBWI) ein wöchentliches Kolonisationscreening (KoS) u.a. auf multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) (1). Ziel ist die wirksame empirische Antibiotikatherapie (ABT) von nosokomialen Infektionen (NI) bei MRGN-Kolonisation. Es wird diskutiert, ob das KoS einem Antibiotic Stewardship (ABS) entgegenwirkt, indem Carbapeneme vermehrt empirisch eingesetzt werden, wenn bei MRGN-kolonisierten VLBWI eine NI auftritt (2).

**Fragestellungen:** Auswirkung des KoS auf den Carbapenem-Einsatz; Prävalenz von Kolonisation und NI durch MRGN; Einfluss der ABT auf den Erstdiagnose

**Material und Methodik:** Retrospektive Kohortenanalyse aller 3 Jahre vor (2009-2011) bis 3 Jahre nach Einführung des KoS (2012-2014) auf unserer NICU und neonatologischen Intermediate Care (IMC) behandelten VLBWI. Analyse der gesamten ABT als Length of Therapy (LoT), Days of Therapy (DoT).

**Ergebnisse:** Zu vorher (n=191) zeigte sich nach (n=201) Einführung des KoS eine signifikante Abnahme von LoT (p<0,001) und DoT (p<0,001). Dies war durch die signifikante Abnahme von LoT (p<0,001) und DoT (p<0,001) in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g bedingt; in dieser waren die DoT für Carbapeneme (p=0,009) signifikant niedriger, was durch eine signifikante seltenere LOS (p=0,025) verursacht wurde. In den anderen Gewichtsklassen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der LoT (p=1,000 für VLBWI <500 g, p=0,754 für VLBWI von 500-999 g).



Boxplot der nach der Klasse des Geburtsgewichts stratifizierten Days of Therapy (DoT), gruppiert nach der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

Die DoT für Carbapeneme war in der Gesamtkohorte nach Einführung des KoS nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,341$ ). Bis auf die Gewichtsklasse 1.000-1.499 g bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,948$ ) in der LOS-Prävalenz ( $n=77$  vs.  $n=95$ ). In der Gesamtkohorte ( $n=392$ ) wurde bei 91 VLBWI ein MRGN nachgewiesen; hiervon 55 nach KoS-Einführung (2MRGN in 83/91 (91,2 %) der Fälle). Eine LOS durch zuvor im KoS nachgewiesene MRGN wurde nicht beobachtet. Ein MRGN zeigte sich im KoS median erstmals am 43. Lebenstag (Min. 1, Max. 133); je höher die DoT für Carbapeneme ( $p=0,023$ ), desto signifikant später der Erstdnachweis.

**Schlussfolgerungen:** Das KoS führt nicht obligat zu einer Verbrauchszunahme von Carbapenemen. Die Sensitivität des KoS für MRGN erscheint unter Carbapenemen reduziert.

(1) KRINKO. Epid Bull (2/2012):13-5 (2) Schmech et al., J Hosp Inf 2019; 101(3):362-4

**Implementation of a standard procedure by the infectious disease consulting service for patients with a history of penicillin allergy**

G. Paul<sup>1</sup>, N. Hunzelmann<sup>2</sup>, V. Priesner<sup>1</sup>, G. Fätkenheuer<sup>1,3</sup>, N. Jung<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Cologne, Department I of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Cologne, Deutschland, <sup>2</sup>University of Cologne, Department of Dermatology, Cologne, Deutschland, <sup>3</sup>German Center for Infection Research (DZIF), Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland

Inhalt

**Background:**

Penicillin allergy is reported in ten percent of hospitalized patients, resulting in increased second-line antibiotic use, treatment failures and healthcare utilization. Given that most patients are not truly allergic, a safe strategy that empowers the treating physician is needed.

**Methods:**

An intervention was implemented in the infectious disease service at the University Hospital of Cologne, educating on the management of penicillin allergy using an algorithm and flowchart to guide testing and antibiotic use. Three months of control data using current standard of care were compared with three months of post-intervention data, evaluating documentation of penicillin allergy history and deviation from in-house antimicrobial prescribing guidelines.

**Results:**

33 out of 349 patients (9.5%) in the pre-intervention period and 35 out of 382 (9.2%) in the post-intervention period had a self-reported history of penicillin allergy ( $P=0.9$ ). Exact documentation of penicillin allergy history was performed more often after intervention (51.5% vs. 77.1%;  $P=0.04$ ). After intervention, deviation from in-house antimicrobial prescribing guidelines decreased (57.6% vs. 31.4%;  $P=0.049$ ). No serious adverse drug reactions occurred. One patient in the post-intervention group developed a mild maculopapular rash after penicillin exposure. Penicillin skin testing was performed in one patient in the pre-intervention and in five patients in the post-intervention period ( $P=0.2$ ). In one patient in the post-intervention period, penicillin skin testing showed a positive reaction.

**Conclusion:**

Tackling self-reported penicillin allergy in hospitalized patients can be improved by better evaluation of the history of allergies and the use of a risk stratification guideline. Implementation of such guidelines reduces the need for deviation from first-line antibiotic treatment choice, without higher rates of serious adverse drug reactions.

## Machbarkeit von Antibiotic Stewardship an kleineren Krankenhäusern einer ländlichen Region. Eine retrospektive, polyzentrische Studie

M. Bonsignore<sup>1</sup>, S. Tafelski<sup>2</sup>, E. Heucke<sup>3</sup>, A. Staack<sup>4</sup>, S. Recknagel-Friese<sup>5</sup>, O. Witzke<sup>6</sup>, C. Geffers<sup>7</sup>, I. Nachtigall<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Evangelische Kliniken Gelsenkirchen, Krankenhaushygiene und Infektiologie, Gelsenkirchen, Deutschland, <sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Berlin, Deutschland, <sup>3</sup>Krankenhaus Neendorf, Oschersleben, Deutschland, <sup>4</sup>Apotheke Jerichower Land, Burg, Deutschland, <sup>5</sup>Antibiotic Stewardship Team, Helios Klinik, Erfurt, Deutschland, <sup>6</sup>Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Essen, Deutschland, <sup>7</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin, Deutschland, <sup>8</sup>Regionalleitung Hygiene und ABS, Bad Saarow, Deutschland

### Inhalt

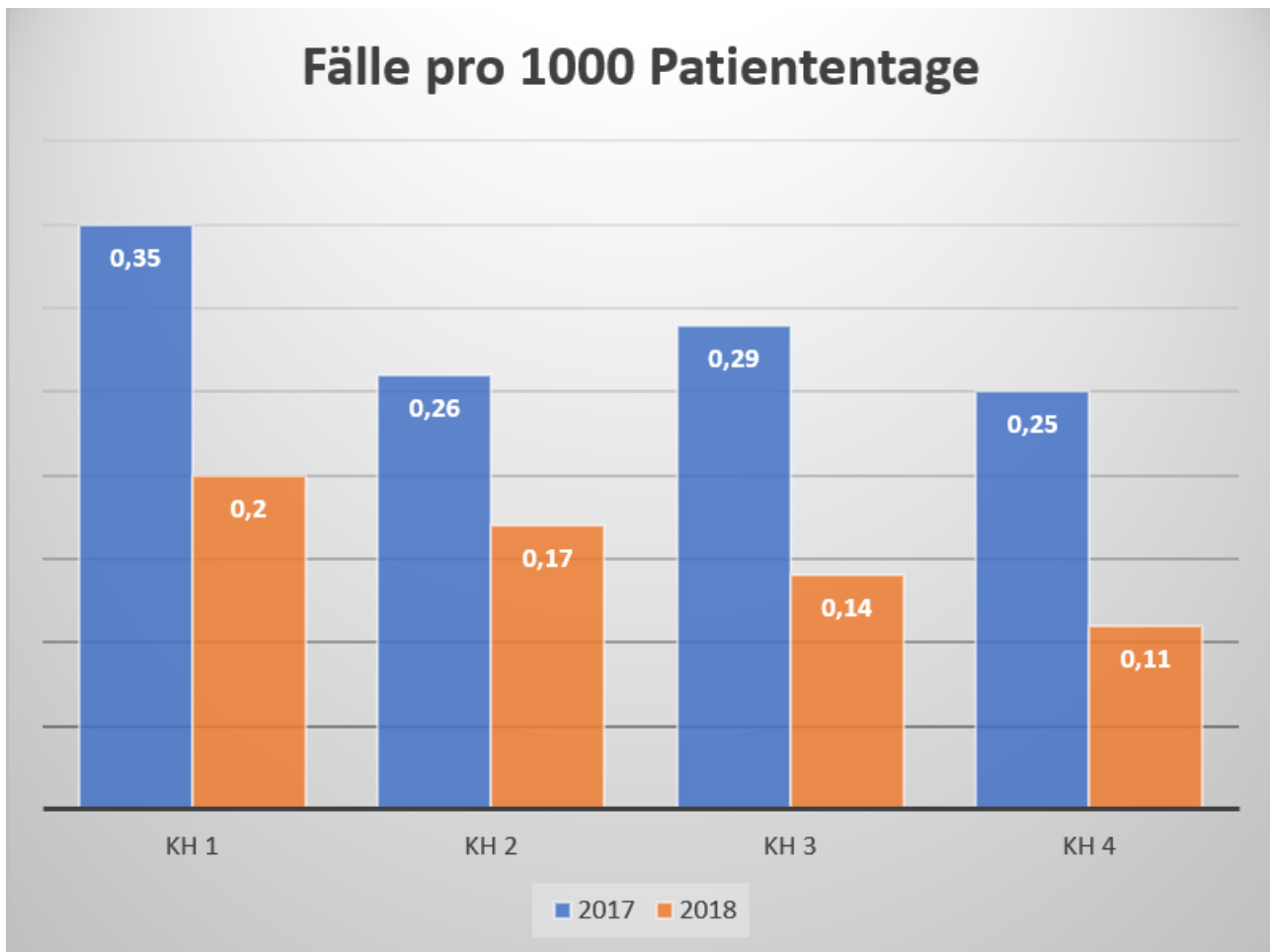
**Hintergrund:** Zur Lenkung ihres Antibiotikaverbrauchs sollen Krankenhäuser multidisziplinäre Teams aus Mitarbeitern bilden, die in Antibiotic Stewardship (ABS) geschult sind. Der Personalbedarf wird auf eine Vollzeitstelle (VK) je 500 Betten geschätzt [1]. Ca. 80 % aller Krankenhäuser in Deutschland haben eine Größe von  $\leq 400$  Betten [2] und brauchen weniger als eine VK für ABS. Eine Teilzeitstelle ist für die meisten unattraktiv und ein multidisziplinäres Team lässt sich so nicht bilden. Die vorliegende Untersuchung beschreibt eine Lösung für ABS an 4 kleinen Kliniken einer ländlichen Region.

**Methoden:** In 4 Krankenhäuser der Helios-Gruppe in Sachsen-Anhalt wurde ein gemeinsames ABS-Programm gestartet. Die Basis-Versorger mit je ca. 200 Betten (insgesamt 789 Betten) liegen im Umkreis von 70 km um Magdeburg. 2017 wurde ein ABS-Experte (Facharzt Anästhesie) in Vollzeit eingestellt; nach einer Planungs- und Probephase begann am 01.01.2018 das Projekt. Montags bis donnerstags besuchte der ABS-Experte täglich je eine Klinik und visitierte alle Stationen des Hauses, meist als Kurvenvisite mit den zuständigen Ärzten und besprach ca. 20 Therapien/ Tag. Die häufigste Intervention war Absetzen von Therapien. Der Freitag diente der Überarbeitung hausinterner Leitlinien, der Vorbereitung von Schulungen und der Dokumentation. Ca. 65 % der Arbeitszeit wurde für die Visiten benötigt, ca. 15 % für die Fahrzeit zwischen den Kliniken.

Tätigkeit	Zeitbedarf pro Woche (circa)
Visiten	26 h; 20 min pro Patient
Konsile per Mail	4 h
Schulungen Vorbereiten/Halten, Leitlinienarbeit	5 h
Fahrzeit	7 h
Gesamt	42 h

Wöchentlicher Zeitbedarf ABS

**Ergebnisse:** Der durchschnittliche Antibiotikaverbrauch der Kliniken vor Beginn des ABS-Programms betrug 50 DDD pro 100 Patiententage (PTT). In allen Kliniken konnte nach dem ersten Jahr ein Rückgang des Gesamtverbrauchs beobachtet werden um durchschnittlich 10 % mit einer Gesamtkostensparnis von 45414 €. Der Verbrauch an Chinolonen wurde um 36% reduziert, 3-G-Cephalosporine um 21% und Carbapeneme um 20%; Penicilline nahmen um 32 % zu. Die Inzidenz nosokomial erworbener Clostridioides-difficile-Infektionen ging von 0,29/1000 PTT auf 0,16/1000 PTT zurück (= - 45%).



Clostridioides difficile: nosokomiale Inzidenzdichte

#### Schlussfolgerung:

Ein ABS-Experte hat ein erfolgreiches ABS-Programm an 4 Kliniken mit insgesamt 798 Betten implementiert. Die Hauptintervention war die wöchentliche Visite aller Stationen. Während für Maximalversorger ABS durch ein multidisziplinäres Team erstrebenswert ist, ist diese Forderung für kleine Häuser nicht umsetzbar. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine VK für mehrere kleine Kliniken ausreichend sein kann trotz der im ländlichen Raum zu überwindenden Entfernungen.

#### References:

- [1] De With K., Wilke K., Kern W. et al. , (2018), S3-Leitlinie 092/001–Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus., AWMF online
- [2] Statistisches Bundesamt, (2017), Grunddaten der Krankenhäuser, Destatis, [destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/grunddaten-krankenhaeuser-2120611177004.pdf](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/grunddaten-krankenhaeuser-2120611177004.pdf), 2020-01-20

## Präklinische Entwicklung von Corallopyronin A, einem neuen Antibiotikum

A. Schiefer<sup>1</sup>, M. Stadler<sup>2</sup>, K. Wagner<sup>3</sup>, R. Jansen<sup>2</sup>, A. Krome<sup>3</sup>, S. Kehraus<sup>4</sup>, S. Hüttel<sup>2</sup>, M. P. Hübner<sup>1</sup>, D. Pogorevc<sup>5</sup>, J. Rupp<sup>6</sup>, C. Keller<sup>7</sup>, G. M. König<sup>4</sup>, R. Müller<sup>5</sup>, T. Hesterkamp<sup>8</sup>, K. Pfarr<sup>1</sup>, A. Hoerauf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Bonn, Deutschland,

<sup>2</sup>Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Abteilung Mikrobielle Wirkstoffe, Braunschweig, Deutschland, <sup>3</sup>Universität Bonn, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Bonn, Deutschland, <sup>4</sup>Universität Bonn, Institut für Pharmazeutische Biologie, Bonn, Deutschland, <sup>5</sup>Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, Abteilung Mikrobielle Naturstoffe, Saarbrücken, Deutschland, <sup>6</sup>Universitätsklinikum Lübeck, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Lübeck, Deutschland, <sup>7</sup>Universität Marburg, Institut für Virologie, Marburg, Deutschland, <sup>8</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Translational Project Management Office (TPMO), Braunschweig, Deutschland

### Inhalt

Corallopyronin A (CorA) ist ein Naturstoff, der die bakterielle DNA-abhängige RNA Polymerase durch Bindung der Switch Region hemmt. Da CorA nicht das aktive Zentrum des Enzyms bindet, ist es gegen Rifampicin resistente Staphylokokken wirksam. Gegenüber gramnegativen Bakterien ist CorA nur aktiv, wenn Effluxpumpen mutiert sind. Wir konnten die Effektivität von CorA gegen die intrazellulär gramnegativen *Chlamydia* spp., *Rickettsia typhi*, *Orientia tsutsugamushi*, Wolbachien und zusätzlich *Neisseria gonorrhoeae* zeigen. Offenbar sind die Effluxpumpen dieser Bakterien nicht spezifisch für CorA. Daher ist CorA ein attraktiver Kandidat für die Behandlung der WHO gelisteten Prioritätspathogene. Wolbachien sind Endobakterien von Würmern, die lymphatische Filariose und Flussblindheit verursachen. Durch Depletion der Bakterien mit Doxycyclin wird die Wurmentwicklung blockiert und der Tod des Wurms verursacht. Die Behandlung mit CorA depletiert die Wolbachien *in vivo* 10-fach effizienter als der Standard Doxycyclin. Wir entwickeln CorA primär für die Behandlung von Filarien Infektionen und parallel für die Therapie von sexuell übertragbaren Krankheiten und antimikrobiell resistenten Erregern. Durch verschiedene präklinische Studien konnten wir zeigen, dass CorA eine Proteinbindung vergleichbar mit Ibuprofen hat und stabil in Plasma ist. Von 72 Rezeptoren und Enzymen werden drei (A3, PPAR $\gamma$  und COX1) durch CorA beeinflusst, deren EC<sub>50</sub> Werte einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum EC<sub>50</sub> Wert von CorA *in vitro* haben. Da CorA einen geringeren Einfluss auf Cytochrome ausübt als Rifampicin, sind Arzneimittel-Wechselwirkungen wie mit Rifampicin nicht zu erwarten. Weder beim Mikronukleus- noch beim AMES-Test wurden Hinweise auf Genotoxizität gefunden und die *in vitro* toxikologischen Studien (hERG, Phototoxizität) sind ohne kritischen Befund, weshalb nun die weiterführenden *in vivo* toxikologischen Studien geplant sind.

Für eine kosteffiziente Produktion wird das Naturprodukt durch heterologe Expression und einen vereinfachten Fermentationsprozess hergestellt. Der optimierte Downstream Prozess ermöglicht die Produktion von CorA mit einer Reinheit >90%, was als Strategie formell durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte akzeptiert wurde. Mit Finanzierung über das DZIF, das BMBF und die EU können wir cGMP Material produzieren und die regulatorisch notwendigen non-GLP und GLP Studien durchführen. Nach erfolgreicher Präklinik sind Phase 1 Studien für 2022 geplant.



## Retrospektives Audit des Antibiotika-Verbrauchs an einer Universitätskinderklinik anhand von abteilungsbezogenen Auslieferungsdaten der Klinikapotheke

L. Egle<sup>1</sup>, K. Sauter<sup>1</sup>, S. Ockfen<sup>1</sup>, M. Haber<sup>2</sup>, A. Simon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, <sup>2</sup>Apotheke am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

### Inhalt

Antibiotika gehören zu den in Kinderkliniken am häufigsten verordneten Arzneimitteln; in Punktprävalenzstudien erhalten mindestens 40% der am Untersuchungstag stationär behandelten Kinder mindestens ein Antibiotikum. Antibiotika (insbesondere Reserveantibiotika) sollen restriktiv, gezielt und leitlinienkonform verordnet werden. Die vom Robert Koch Institut empfohlene Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs in Defined Daily Doses (DDD/100 Patiententage), nach der Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-Klassifikation der WHO bezieht sich auf normalgewichtige Erwachsene. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI empfiehlt daher eine Dokumentation in g pro 100 Patiententage. In diesem retrospektiven Audit wird der Antibiotikaverbrauch verschiedener Fachabteilungen am Zentrum für Kinder und Jugendmedizin am Universitätsklinikum des Saarlands in Homburg analysiert. Die Datenbasis für dieses Projekt ist das IQVIA Dokumentationssystem, an dem die Apotheke des UKS seit 2014 teilnimmt. Die Auswertung erfolgte für den Zeitraum von Oktober 2014 bis Oktober 2018, für die folgenden vier Organisationseinheiten (Kostenstellen): Intensivstation, Kinderkardiologie, Onkologie/Hämatologie und Allgemeinpädiatrie (KK02 Neonatologie, KK04 Neuropädiatrie und KK07 Allgemeinpädiatrie). Die Zielparameter für die Auswertung der Datenbasis sind der quartalsweise und jährliche Antibiotikaverbrauch in g pro 100 Patiententage und (zur Korrelation) in Defined Daily Doses (DDD) pro 100 Patiententage, die Berechnung von Antibiotikaverbrauchs-Quotienten (z.B. Anteil der Cephalosporine am Gesamtverbrauch), sowie die Korrelation des Antibiotikaverbrauchs einzelner Antibiotika mit dem quartalsweise gemittelten Case Mix Index (CMI). Ziel dieses Audits sind die Erkennung langfristiger Trends im Antibiotikaverbrauch und die Identifikation von Ansatzpunkten für gezielte Interventionen im Sinne des Antibiotic Stewardship (ABS). Die abteilungsbezogene Auswertung ermöglicht die Analyse des Antibiotikaverbrauchs vor dem Hintergrund unterschiedlicher Patientenkollektive. Diese monozentrische Auswertung kann einer multizentrischen vergleichenden Auswertung aller am IQVIA System teilnehmenden Kinderkliniken in Deutschland den Weg bereiten.

## Retrospektives Audit zum Einsatz von Meropenem in der pädiatrischen Onkologie – Vergleich von Apothekenlieferdaten (IQVIA™) mit dem tatsächlichen Verbrauch

S. Ockfen<sup>1</sup>, K. Sauter<sup>1</sup>, L. Egle<sup>1</sup>, M. Haber<sup>2</sup>, A. Simon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, <sup>2</sup>Apotheke am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

### Inhalt

Meropenem ist ein Reserveantibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme, das bei Kindern mit intensiver Chemotherapie zur Behandlung der febrilen Granulozytopenie (FN) eingesetzt wird. Lediglich bei instabilen (Sepsis) bzw. mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) besiedelten Patienten sollte Meropenem initial Anwendung finden. Die zurückhaltende und vor allem leitlinienkonforme Anwendung dieses Reserveantibiotikums ist ein wichtiger Bestandteil des Antibiotic Stewardship (ABS). In dem hier vorgestellten retrospektiven Audit wird der Meropenem-Verbrauch der pädiatrischen Onkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Days of Therapy (DOT)/100 Patiententage und der tatsächliche Verbrauch in g/100 Patiententage mit den Liefermengen (in g/100 Patiententage; IQVIA™-Daten) der Apotheke verglichen. Hierfür wurden alle mit Meropenem behandelten Kinder und Jugendliche im Zeitraum vom 01. April 2016 bis zum 30. Juni 2018 ausgewertet. Außerdem wird die Indikation für das Meropenem hinterfragt und der Verbrauch mit dem Case Mix Index (CMI) korreliert. Von insgesamt 235 eingeschlossenen Patienten erhielten 45 Patienten (19 %) in 57 Infektionsepisoden Meropenem. Der Anteil an Patienten, die an AML, ALL, an einem ZNS-Tumor bzw. einem NHL erkrankt waren, war bei den mit Meropenem behandelten Patienten signifikant höher. Von diesen waren 5 % (n=3) vorab mit 3 MRGN *E. coli* kolonisiert. Bei 5 Patienten (9 %) konnten in den initial abgenommenen Blutkulturen ein Wachstum von gramnegativen Erregern festgestellt werden. Meropenem war in 26 % der Fieberepisoden First-Line-Therapie (statt Piperacillin-Tazobactam) und wurde in 56 % der Fälle mit weiteren Antibiotika, meist Teicoplanin, kombiniert. Der Median der DOT für die mit Meropenem behandelten Patienten lag bei 12 Tagen, der Median der Length of Therapy (LOT) bei 6 Tagen. Im Vergleich war der durchschnittliche Meropenem-Verbrauch nach den Apothekenlieferdaten 1,94-mal höher als der tatsächliche Verbrauch dieses Medikaments nach den Stationsdaten (5,0 g/100 Tage), mit einem maximalen Verbrauchsunterschied um den Faktor 4,69. Zwischen den mittleren CMI-Werten und dem tatsächlichen Meropenem-Verbrauch ließ sich eine positive Korrelation ( $r=0,829$  nach *Pearson*) nachweisen. Die Apothekenlieferdaten stellen demnach den tatsächlichen Meropenem-Verbrauch nicht adäquat dar. Das hier durchgeführte Audit liefert wichtige Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Programme in der Kinderonkologie.

## Retrospektives internes Audit des Einsatzes von systemischen Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie

K. Sauter<sup>1</sup>, S. Ockfen<sup>1</sup>, L. Egle<sup>1</sup>, M. Haber<sup>2</sup>, A. Simon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland,

<sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Apotheke am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

### Inhalt

Kinder mit Krebserkrankung und intensiver Chemotherapie haben (z.B. infolge einer protrahierten Granulozytopenie > 10 Tage) ein erhöhtes Risiko für invasive Pilzinfektionen (IFI) durch *Candida spp.* oder Schimmelpilze (z.B. *Aspergillus spp.*). Bei Patienten mit hohem Risiko besteht die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe und für eine empirische Therapie bei anhaltendem Fieber. Bei Kindern wird die Dosierung von Antimykotika in mg/kg (oder in mg/m<sup>2</sup> KOF) ermittelt. Eine Fraktionierung von i.v. Ampullen/Gebinden („batching“) ist nur unter Reinraumbedingungen in der Klinikapotheke zulässig. Deshalb wird ein erheblicher Teil der von der Apotheke bereitgestellten Antimykotika-Mengen verworfen. Die von der Apotheke ausgegebenen Antimykotika-Mengen entsprechen nicht dem tatsächlichen Patienten-bezogenen Verbrauch (in g/100 Patiententage). Das hier vorgestellte interne Audit wurde im Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Homburg durchgeführt. Der Datensatz zu systemischen Antimykotika aus dem IQVIA®-Dokumentationssystem der Apotheke wurde genutzt, um den Verbrauch verschiedener Antimykotika zu analysieren. Zusätzlich erfolgte eine fallbezogene retrospektive Analyse von Routinedaten der klinischen Behandlung zur Charakterisierung der mit Antimykotika behandelten Patienten sowie zur kritischen Überprüfung von Indikationsstellung (Prophylaxe, empirische und gezielte Therapie), Auswahl des Antimykotikums, Dosierung und Therapiedauer. Ziele dieses retrospektiven internen Audits sind, die Apothekendaten mit dem tatsächlichen Verbrauch von Antimykotika zu korrelieren und Ansatzpunkte für ein Antifungal Stewardship in der Kinderonkologie außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation zu identifizieren. Die monozentrische Auswertung kann einer multizentrischen vergleichenden Auswertung aller am IQVIA®- Reporting teilnehmender Kinderkliniken in Deutschland den Weg bereiten.

## Therapeutisches Drug Monitoring von Meropenem und modellbasierte Dosisindividualisierung: ein multidisziplinärer Ansatz in der Klinik

M. S. Stegemann<sup>1,2</sup>, F. Weinelt<sup>3</sup>, A. Theloe<sup>4</sup>, F. Pfäfflin<sup>1,2</sup>, A. Uhrig<sup>1</sup>, R. Lorenz<sup>5</sup>, S. Achterberg<sup>1</sup>, L. Dübel<sup>3</sup>, H.-J. Epple<sup>2</sup>, C. Kloff<sup>3</sup>, S. Hennig<sup>3,6,7</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland, <sup>2</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Antibiotic Stewardship, Berlin, Deutschland, <sup>3</sup>Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Berlin, Deutschland, <sup>4</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Apotheke, Berlin, Deutschland, <sup>5</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Berlin, Deutschland, <sup>6</sup>Certara, Inc., Princeton, New Jersey, Vereinigte Staaten von Amerika, <sup>7</sup>Queensland University of Technology, School of Clinical Sciences, Faculty of Health, Brisbane, QLD 4000, Australien

### Inhalt

Meropenem zählt zu den wichtigsten Antibiotika für die Therapie schwerer Infektionen. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten besteht aufgrund der hohen Pharmakokinetik (PK)-Variabilität durch Änderungen der Nierenfunktion und des Verteilungsvolumens ein erhöhtes Risiko für Wirkstoffkonzentrationen außerhalb des Zielbereichs. Dies kann zu Therapieversagen, verstärkter Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen führen. Durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) und die Anwendung von PK-Modellen wird eine Dosisoptimierung erreicht. Erste Auswertungen eines Patientenkollektivs auf Intensivstationen verdeutlichen den Bedarf an individuellen Dosisoptimierungsstrategien: Knapp 70% der gemessenen Konzentrationen lagen außerhalb des definierten Zielbereichs für die minimale Blutplasmakonzentration ( $C_{\min}$ ) (1-5x minimale Hemmkonzentration (MHK)). Daher wurde ein multidisziplinäres Team aus Infektiologen, Intensivmedizinern und Apothekern zur Dosisoptimierung bei kritisch kranken Patienten durch den Einsatz von TDM, modellbasierten Dosierungstabellen und einer Bayesian Forecasting Software gebildet.

Als Berechnungsgrundlage für die modellbasierten Dosierungstabellen diente ein bereits entwickeltes PK-Modell. Klinisch relevante und praxistaugliche Dosierungsschemata wurden im multidisziplinären Team ausgewählt und anhand von Simulationsberechnungen erstellt. Die Dosierungsschemata wurden in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit, die gewünschte Exposition ( $fT > \text{MHK} = 98\%$ ) zu erreichen (Probability of target attainment, PTA), bewertet. Dosierungen mit einer PTA  $\geq 90\%$  wurden hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeit, im definierten Zielbereich zu liegen, sowie ihrem Toxizitätsrisiko eingestuft.

Damit sind erstmals an der Charité anwenderfreundliche Dosierungstabellen für eine individualisierte Meropenemtherapie verfügbar. Erste Auswertungen zeigen, dass bei gleicher Tagesdosis die prolongierte Gabe (4h) eine höhere PTA als die Kurzinfusion (0.5h) erreicht, und die viermaltägliche Gabe von 1g der dreimaltäglichen Gabe von 2g überlegen ist. Für eine Loading Dose von 2g lässt sich kein Vorteil gegenüber einer Loading Dose von 1g feststellen.

Modellbasierte Dosierungstabellen sind eine vielversprechende Ergänzung für Dosisoptimierungsstrategien. Um alle Vorteile umfassend zu erkennen und sie in die klinische Routine zu integrieren, ist eine enge Zusammenarbeit im multidisziplinären Team unabdinglich. Die Dosierungstabellen werden im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht.

## Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

A-256

### Burden of disease caused by loiasis: a cross-sectional survey from Gabon

L. Veletzky<sup>1</sup>, D. Stelzl<sup>2</sup>, R. Zoleko-Manego<sup>2</sup>, J. Mischlinger<sup>1</sup>, G. Mombo-Ngoma<sup>2</sup>, A. A. Adegnika<sup>2,3</sup>, M. McCall<sup>2</sup>, H. Lagler<sup>4</sup>, B. Mordmüller<sup>3</sup>, C. Budke<sup>5</sup>, M. Ramharter<sup>1</sup>

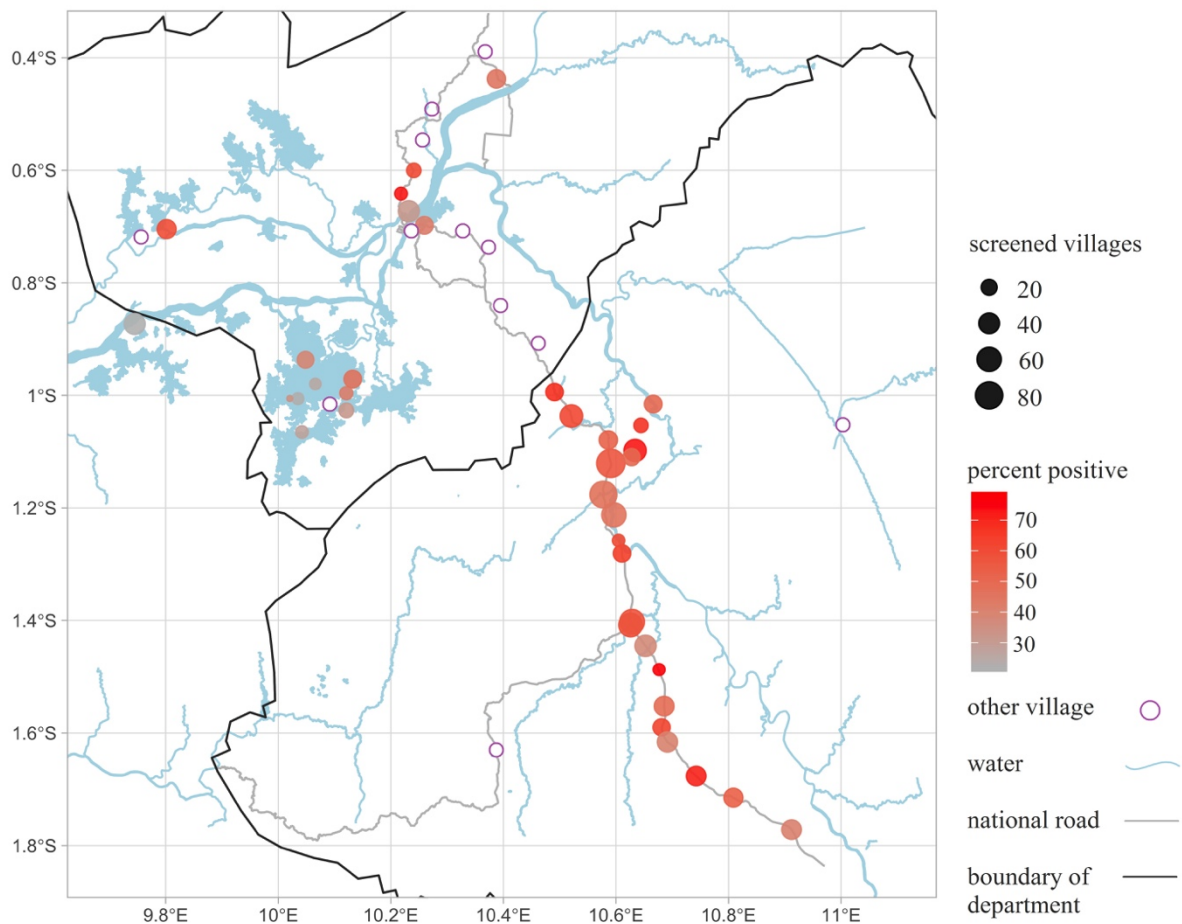
<sup>1</sup>Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Dep. of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Tropical Medicine, Hamburg, Deutschland, <sup>2</sup>Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Lambaréné, Gabon, <sup>3</sup>Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland, <sup>4</sup>Department of Medicine I, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Medical University of Vienna, Wien, Österreich, <sup>5</sup>College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Texas A&M University, <sup>6</sup> Department of Veterinary Integrative Biosciences, Texas, Vereinigte Staaten von Amerika

#### Inhalt

Loiasis is a highly prevalent helminth infection found in distinct regions of Sub-Saharan Africa. Traditionally considered of minor clinical significance, this belief is being increasingly challenged. Since most work on *Loa loa*'s health impact is anecdotal, we conducted the first prospective study in an endemic region to quantify the associated disease burden using Disability Adjusted Life Years (DALYs).

During a cross-sectional survey conducted in 2017 and 2018 in rural Gabon, volunteers underwent diagnostic tests and were administered a standardized questionnaire on symptoms. Participants reporting eye worm migration or harboring *L. loa* microfilariae were defined as confirmed loiasis cases. DALYs were calculated for the study region and standardized to national data for Gabon.

Of 1,232 participants from 38 villages, 626 were loiasis positive.



The map presents the study area. Participating villages are represented by a filled dot. The size of the dot represents number of screened inhabitants, grades of red indicate prevalence of loiasis positivity.

After correcting for age and sex, loiasis was significantly associated with transient painful edema and generalized arthralgia. A history of eye worm migration was reported in 42% of cases, of which 94% reported associated pain. Vision disturbances were reported by 79% of cases, with the ability to work impeded in 69% of cases. Application of attributable fractions of correlating symptoms resulted in 82.0 (95% CI:54.6-112.9) morbidity-based DALYs per 100,000 population in Gabon.

Overall, loiasis was associated with a variety of symptoms. The pathognomonic sign of eye worm is not benign, but severely impeding. Hence loiasis is associated with significant morbidity comparable to other neglected tropical parasitic diseases. These findings call for reconsideration of *L. loa* as a relevant pathogen in affected populations, with a need for more concerted research and control.

## Data from QCMD External Quality Assessment (EQA) Programmes for Molecular Diagnostic of Exotic/Emerging Viral Diseases

O. Donoso Mantke<sup>1</sup>, H. Yeadon<sup>2</sup>, E. McCulloch<sup>2</sup>, S. A. Baylis<sup>3</sup>, J. Schmidt-Chanasit<sup>4</sup>, M. Niedrig<sup>5</sup>

<sup>1</sup>QCMD Quality Control for Molecular Diagnostics, Berlin, Deutschland, <sup>2</sup>QCMD, Glasgow, Vereinigtes Königreich, <sup>3</sup>Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, Division of Virology, Langen, Deutschland, <sup>4</sup>Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM), WHO Collaborating Centre for Arbovirus and Haemorrhagic Fever Reference and Research, Hamburg, Deutschland, <sup>5</sup>Retired (last affiliation Robert Koch Institute, RKI), Berlin, Deutschland

Inhalt

### Background:

Emerging viral disease outbreaks are of major public health concern worldwide. Rapid pathogen detection and identification is paramount for patient management, infection and outbreak control. One major challenge for laboratories is to perform sensitive and specific molecular diagnostic testing in such situations.

### Methods:

QCMD a global EQA provider, continuously offers EQA programmes for exotic/emerging viruses (Chikungunya-CHIKV, Dengue-DENV, West Nile-WNV, and Zika-ZIKV) to support laboratory's requirements and provide appropriate proficiency testing options. In 2019, two new EQA pilot studies were introduced, for Yellow fever virus (YFV) and for a range of medically important arboviruses (such as tick-borne encephalitis-, sandfly fever-, Japanese encephalitis-, Rift Valley fever-, Usutu-, Murray Valley encephalitis- or St. Louis encephalitis viruses) in a multi-pathogen programme.

For each programme, participating laboratories receive a single panel, containing different concentrations and virus types, to allow assessment of sensitivity and specificity of their routinely used molecular assays. Their results are reported to QCMD via an online system. Here, we review the results of the established programmes from 2016 to 2019, and we show the results of all EQA panels from the QCMD Exotic/Emerging Viral Diseases Programme Range for 2019.

### Results:

Participation has significantly increased since the introduction of the first programme in 2010, with an average of 70 laboratories worldwide, per EQA challenge, including affected geographical regions. Participants used both in-house (47%) as well as commercial assays (53%) for testing. Qualitative assessment of the returned results showed that both types of assays performed similarly. However, analytical challenges could be identified concerning sensitivity with lower sample concentrations as well as specificity issues producing false-positive results. The percent overall of core samples correct for the four-year period (2016-2019) were 87.4% for CHIKV, 86.7% for DENV, 65.9% for WNV and 87.2% for ZIKV.

### Conclusions:

The EQA programmes demonstrate that the overall qualitative performance of participating laboratories for molecular diagnostics of exotic/emerging viral diseases are acceptable. However, analytical sensitivity and specificity remain a challenge. As these viruses spread globally it is important that laboratories can accurately detect and differentiate them.

## Exotische Zecken in Deutschland

P. Hagedorn<sup>1</sup>, L. Verbeek<sup>2</sup>, A. Nitsche<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Robert Koch-Institut, ZBS 1: Hochpathogene Viren, Berlin, Deutschland, <sup>2</sup>Robert Koch-Institut, OHCC One health / Koordination für Auswirkungen des Klimawandels auf die Gesundheit, Berlin, Deutschland

### Inhalt

Zecken sind wichtige Vektoren für tropische Infektionskrankheiten. Bisher bestimmen in Deutschland der Holzbock (*Ixodes ricinus*) und die hauptsächlich durch ihn übertragenen Krankheiten Frühsommer-Meningoenzephalitis und Lyme-Borreliose das Bild der Zeckenproblematik. Dementsprechend sind Ärzte auf die Identifizierung und Behandlung dieser Zecken und Krankheiten eingestellt, während andere zeckenübertragene Erkrankungen weniger in die Differentialdiagnostik einbezogen werden.

Vermutlich durch den Klimawandel begünstigt haben sich in den letzten Jahren neue Zeckenarten vermehrt oder neu gezeigt. Teilweise haben sie sich etabliert. Darunter fallen die Auwaldzecke (*Dermacentor reticulatus*), die Reliktzecke (*Haemaphysalis concinna*) und in den beiden besonders trockenen und warmen Jahren 2018/19 die Braunzecke (*Hyalomma* spp.). Wir präsentieren, die von uns dazu gesammelten Daten (Fundorte), Dichte und die möglicherweise von diesen Zecken übertragenen Krankheitserreger. Dazu präsentieren wir einen aus Spanien importierten Rickettsiose-Fall, der zunächst klinisch als Borreliose diagnostiziert und behandelt wurde. Die Behandlung konnte dann durch einen Arzt mit Ausbildung in Tropenmedizin beendet werden.

Es muss zunehmend davon ausgegangen werden, dass ehemals als tropisch angesehene Krankheiten und deren Vektoren in Deutschland und Europa vorkommen und die Häufigkeit des Auftretens zunimmt. Patienten mit diesen Krankheiten auch ohne einschlägige Reiseanamnese werden in Zukunft in der Praxisroutine eine größere Rolle spielen.



## Identification of immunodominant proteins in *Bartonella bacilliformis*

A. Dichter, M. Garcia-Quintanilla, W. Ballhorn, S. Garcia Torres, V. A. J. Kempf  
Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, Deutschland

Inhalt

### Introduction:

*Bartonella bacilliformis* is the causative agent of Carrion's disease, a vector-borne biphasic illness restricted to the South American Andes. In the acute phase (Oroya fever) the pathogen infects human erythrocytes causing severe hemolytic anemia resulting in high mortality rates (~90 %). In a second chronic phase (verruca peruana), the infection of endothelial cells leads to the formation of blood-filled nodular lesions at skin sites. At present, neither a reliable diagnostic nor a vaccine is available.

### Aim

This study aims to identify and characterize immunodominant proteins of *B. bacilliformis* for diagnostic and therapeutic use.

### Material & Methods:

A genomic heterologous expression library in combination with a reverse vaccinology approach is used to identify immunodominant proteins of *B. bacilliformis*. An expression library was constructed by introducing partially digested gDNA of *B. bacilliformis* in the pET28abc expression vectors. Recombinant protein production was carried out by *E. coli* BL21 (DE3). Library screening was performed with colony blot technique and rabbit anti-*B. bacilliformis* serum. Further screening will be performed with human patient sera that will be tested for antibody titers via immunofluorescence assay and Western blot. Additionally, immunodominant proteins were predicted by using Vaxign a web-based vaccine design tool.

### Results

Library screening with anti-*B. bacilliformis* rabbit sera revealed immunodominance of flagellin. Evaluation of patient sera for the next screening round is still ongoing. Out of 1.236 ORFs, Vaxign predicted 20 outer membrane and extracellular proteins as possible vaccine candidates.

### Conclusion

The screening with rabbit sera was used for the experimental setup. Further steps include library screening with human patient serum. As an outcome of the project, a multiepitope protein or a combination of proteins will be designed as a diagnostic tool or vaccine candidate.

## Klinische Charakteristika von Malaria Patienten und epidemiologische Trends am Universitätsklinikum Bonn 2010-2019. Retrospektive, monozentrische Analyse und Vergleich mit nationalen Trends

S. Schlabe<sup>1,2,3</sup>, I. Reiter-Owona<sup>2</sup>, C. Schwarze-Zander<sup>1,3</sup>, C. Boesecke<sup>1,3</sup>, U. Klarmann-Schulz<sup>2,4</sup>, S. Nachtsheim<sup>2</sup>, K. van Bremen<sup>1</sup>, T. Nordmann<sup>1</sup>, J. Bischoff<sup>1</sup>, U. Spengler<sup>1,3</sup>, A. Schneidewind<sup>1</sup>, C. P. Strassburg<sup>1,3</sup>, J.-C. Wasmuth<sup>1,3</sup>, A. Hoerauf<sup>2,3</sup>, J. K. Rockstroh<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, Deutschland, <sup>2</sup>Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie (IMMIP), Bonn, Deutschland, <sup>3</sup>Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Bonn, Deutschland, <sup>4</sup>Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Bonn, Deutschland

### Inhalt

#### Fragestellung

Der Import von Malaria durch Reisende und Migranten nach Deutschland schwankte in den vergangenen Jahren. Wir stellen hier eine retrospektive Analyse der Malaria-Patienten am Universitätsklinikum Bonn (UKB) über 10 Jahre vor.

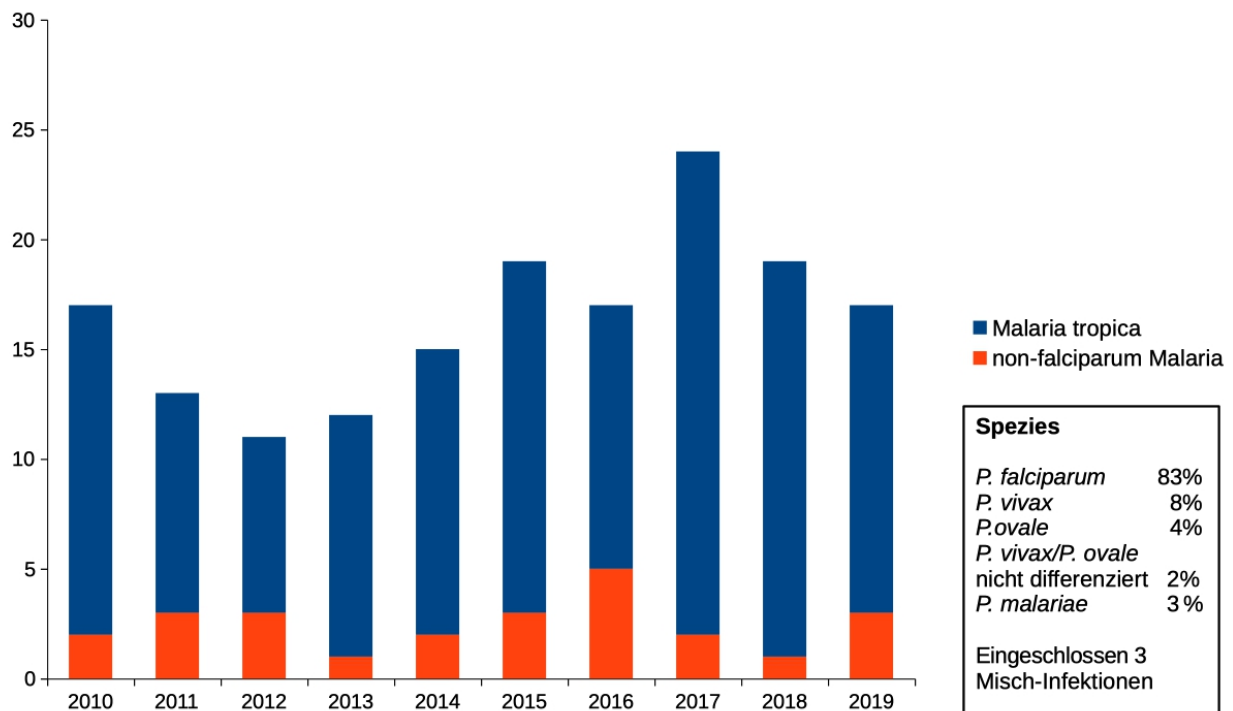
#### Methode

Alle Patienten mit Malaria am UKB zwischen 2010 und 2019 wurden in diese retrospektive Erhebung eingeschlossen. Erfasst wurden demographische Daten, Verlauf, Spezies, klinische und laborchemische Befunde und Therapie.

#### Ergebnisse

164 Patienten (71% männlich, Altersmedian 39, 17-76) mit Malaria nach Aufenthalt meist in West- (50.3%), Zentral- (19.6%) und Ostafrika (16.4%) wurden eingeschlossen. Die mediane Aufenthaltsdauer betrug 27 Tage (13h-2a). Es fallen 29 Kurzeintaufenthalte bis 14d (17.7%), darunter 3 stop-over, auf. Die Rückkehr lag 11 Tage zurück (Median; 0d–1a). Herkunftsländer und Trends reflektieren genau die Meldedaten des Robert-Koch-Instituts (RKI).

Abbildung 1 Patienten mit klinischer Malaria während des Beobachtungszeitraums



Patienten mit Malaria während der Beobachtungsdauer

Reiseanlass war Besuch von Freunden und Verwandten (VFR) (34.8%), Arbeit (13.4%), Tourismus (11.6%), humanitäre Arbeit (9.8%) und Migration/Flucht (8.6%). Nur 16 (80 verfügbare Angaben) gaben eine korrekte Chemoprophylaxe an.

Die Symptomatik bestand im Median 3 Tage (0-105d): Fieber (97.6%), Kopfschmerzen (45.1%), Abgeschlagenheit (29.3%), Muskelschmerzen (19.5%), Übelkeit (15.9%) und Diarrhoe (15.2%). Mediane Körpertemperatur war 37.9°C (35.2-41°C).

*P. falciparum* lag in 83% vor. Die mediane Parasitämie betrug 1% (<0.01%-50%). Die Mehrheit der Patienten wies Thrombozytopenie (n=132; Median 72G/L, 13–148), Ikterus (n=87, Median 1.98mg/mL, 1.22-10.48), erhöhte Lactat-Dehydrogenase (n=114; Median 335U/L, 249-1542) und CRP (n=160; Median 73.4 mg/L, 6-331) auf. Bei 43 Fällen lag nach WHO Kriterien eine komplizierte Malaria vor: Hyperparasitämie (n=32), Ikterus (n= 10), Nierenversagen (n=9) und zerebrale Malaria (n=7). 34 Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt. Der stationäre Aufenthalt war 4 Tage (Median ,0-41d).

In 89% der Fälle war die Initialtherapie nach DTG Empfehlungen erfolgreich, 9% erhielten eine Therapieumstellung, es gab 2 Relapse. Eine Patientin starb infolge eines Hirnödems (32% Parasitämie).

Initialtherapie erfolgreich (Anzahl Patienten [%])	Erfolgreich nach Umstellung (Anzahl Patienten [%])	keine Therapie (Anzahl Patienten [%])	Relaps (Anzahl Patienten [%])	verstorben (Anzahl Patienten [%])
Atovaquon / Proguanil (89 [54.3%])	Eskalation (Verschlechterung oder verzögertes Ansprechen) (8 [4.9%])	nur Gametozyten (1 [0.6%])	verpasste Atovaquon / Proguanil Therapie nach Artesunate bei komplizierter Malaria (1 [0.6%])	Chinin + Doxycyclin (1 [0.6%])
Atovaquon / Proguanil, gefolgt von Primaquin bei Malaria tertiana (7 [4.3%])	Deeskalation (initial vermutete komplizierte Malaria) (2 [1.2%])		verzögerte Primaquin-Gabe bei <i>P.vivax</i> (1 [0.6%])	

Atovaquon / Proguanil + Doxycyclin (1 [0.6%])	Unerwünschte Arzneimittelwirkun- gen (1 [0.6%])
Artesunate, gefolgt von Atovaquon / Proguanil (16 [9.8%])	Modifikation bei non-falciparum Malaria, die während des stationären Follow- ups diagnostiziert wurde (4 [2.4%])
Artemeter / Lumifantrin (2 [1.2%])	
Chinin (1 [0.6%])	
Chinin + Doxycyclin (bis 2015) (8 [4.9%])	
Mefloquin (13 [7.9%])	
Mefloquin + Primaquin (8 [4.9%])	

Initialtherapie und Therapieumstellung

#### Schlussfolgerung

Wir sahen ein breites Krankheitsspektrum der Malaria hinsichtlich Verlauf, Komplikationen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Therapieumstellung und supportiver Therapie. Da die Meldedaten des RKI gut reflektiert werden, sollten aktuelle epidemiologische Informationen regelhaft bei der Notfallversorgung von Reisenden überprüft werden.

## Kompendien zu hochpathogenen Erregern: Webanwendung und Infografik für medizinisches Personal

I. Trebesch<sup>1</sup>, M. Niebank<sup>1,2</sup>, Z. Kolobaric<sup>1</sup>, T.-R. Wenzel<sup>1</sup>, C. Herzog<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Robert Koch-Institut (RKI), Informationsstelle des Bundes für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, Berlin, Deutschland,

<sup>2</sup>Charité Universitätsmedizin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland

### Inhalt

**Fragestellung:** Globalisierung und Klimawandel begünstigen die Ausbreitung von seltenen Infektionskrankheiten [1]. Insbesondere high consequence infectious diseases (HCID), die durch hochpathogene Erreger, wie z.B. Ebola, Lassa und Yersinia pestis verursacht werden, sind eine besondere Herausforderung. Eine frühzeitige Erkennung ist wesentlich, aber aufgrund der unspezifischen Symptomatik schwierig [2]. „Fieber nach Reise? Aufgepasst!“ ist der Titel einer Infografik und eines Online-Tools, die am Robert Koch-Institut entwickelt wurden. Ziel ist die Verbesserung der Patientenversorgung sowie des Infektionsschutzes. Informationen zu klinischen Symptomen, Reiseanamnese und ersten Maßnahmen bei einem HCID-Verdachtsfall stehen Erstversorgern als interaktiver Entscheidungsbaum auf mobilen Endgeräten zur Verfügung<sup>1</sup>. Gegenstand der Untersuchung ist die Evaluation der Wirksamkeit und Anwenderfreundlichkeit des HCID-Online-Tools.

**Methode:** In einer multizentrischen randomisierten Studie wurde medizinischem Personal ein hypothetischer HCID-Fall mit Beantwortung von drei Multiple Choice Fragen vorgestellt. Danach hatte die Interventionsgruppe Zugriff auf das HCID-Online-Tool. Beide Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) beantworteten fünf weitere Multiple Choice Fragen zum Thema HCID. Zur Erfassung der Nutzerzufriedenheit erhielt die Interventionsgruppe eine adaptierte Version der Systems Usability Scale (SUS) [3]. Weiterhin wurden soziodemografische und berufsbezogene Merkmale erfasst.

**Ergebnis:** Insbesondere ärztliches Personal konnte mit Hilfe des HCID-Tools Fragen hinsichtlich der klinischen Einschätzung und des Managements von HCID-Verdachtsfällen signifikant besser lösen ( $p < 0,05$ ;  $d_{\text{korrt}} 1,2-2,5$ ). Die Ergebnisse der SUS belegen eine überdurchschnittliche Nutzerzufriedenheit.

**Schlussfolgerung:** Zur Verbesserung der Preparedness auf HCID und für den Infektionsschutz in der BRD können interaktive Informationsmaterialien einen wichtigen Beitrag leisten, da es medizinisches Personal durch die differentialdiagnostische Abwägung und Schutzmaßnahmen navigiert. In der vorliegenden experimentellen Studie führte die Nutzung des HCID-Online-Tools vor allem bei ärztlichem Personal zu messbar besseren Ergebnissen. Zur Wirksamkeit des HCID-Online-Tools in der klinischen Praxis besteht weiterer Forschungsbedarf.

## MEDIZINISCHES PERSONAL

# Fieber nach Reise? Aufgepasst!

Bleiben Sie aufmerksam! Bei „Grippesymptomen“ könnte es sich auch um eine Krankheit durch hochpathogene Erreger handeln (HCID\*).

### 1. Gibt es folgende akute Krankheitssymptome?



Fieber?



Husten?



Haut-  
ausschlag?



Durchfall?



Bei mindestens einem „JA“, sofort folgende Maßnahmen einleiten:

Wenn kein Symptom zutrifft:



Patienten chirurgischen Mund-Nasenschutz geben

Keine gesonderten Maßnahmen



Ungeschützten Körperkontakt vermeiden

Normale Patientenführung

### 2. Wo hat sich der Patient zuletzt aufgehalten? (Reise- und Kontaktanamnese)



Auslandsaufenthalt in den letzten 3 Wochen? Wenn ja, in welchem Land?  
Abgleich der Länderinformationen (z. B. PROMED<sup>1</sup>, PHE<sup>2</sup>)

**RÜCKKEHR  
≤ 21 TAGE**



Wenn der Aufenthalt in einem relevanten Land bejaht wird,  
nachfolgende Punkte erfragen:

Kein Aufenthalt im relevanten  
Ausland bestätigt:



Im Reiseland: Kontakt zu Erkrankten? / Ungeschützter Kontakt  
zu Leichnam? / Aufenthalt oder Tätigkeit im Krankenhaus?

Normale Patientenführung



Relevante Tierkontakte?



Medikamentöse Malaria-  
prophylaxe?  
Gelbfieber-Impfstatus?



Abwägung HCID-Verdacht: Fachliche Beratung durch den STAKOB<sup>3</sup> (z. B. über zuständiges  
Behandlungszentrum). Aussprechen des Verdachtsfalls sollte möglichst durch Facharzt erfolgen!  
Sicherheitsabstand von ca. 1,5 m einhalten.

Distanz  
ca. 1,5 m

### 3. Begründeter HCID-Verdacht?

1

Isolierung des Patienten

2

Tragen von angemessener Schutzkleidung

3

Sofortige Meldung als Verdachtsfall an das zuständige Gesundheitsamt (§6 IfSG)



\*HCID = High consequence infectious diseases (z. B. Lassa, Ebola, Marburg, Krim-Kongo, Nipah, Hendra oder SARS/MERS-CoV, Affenpocken, Yersinia pestis, zoonotische Influenza)  
<sup>1</sup>www.promedmail.org | <sup>2</sup>www.gov.uk/government/publications/high-consequence-infectious-diseases-monthly-summaries | <sup>3</sup>www.stakob.de



Weitere Informationen:  
[www.rki.de/hcid](http://www.rki.de/hcid)



<sup>1</sup> Das HCID-Online-Tool als Testversion steht unter [www.rki.de/testversion-hcid-tool](http://www.rki.de/testversion-hcid-tool) für elektronische Endgeräte wie Laptop, Handy oder Tablet zur Verfügung.

References:

- [1] Anthony J. McMichael, (2013), Globalization, Climate Change, and Human Health, Massachusetts Medical Society, New England Journal of Medicine, Canberra, Australien, 1335-1343, 368(14), <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1109341>, 2020-01-15
- [2] Doug Fink, Robert Serafino Wani, Victoria Johnston, (2018), Fever in the returning traveller, British Medical Association, The BMJ: British Medical Journal , London, Vereinigtes Königreich, j5773, 360, <https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5773>, 2020-01-15
- [3] Brooke, John, (1986), System usability scale (SUS): a quick-and-dirty method of system evaluation user information. , Digital Equipment Co Ltd , Vereinigtes Königreich, 43

## Post-Treatment Haemolysis following oral Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) in uncomplicated Malaria - a prospective clinical study

F. Kurth<sup>1,2</sup>, P. Tober-Lau<sup>1</sup>, M. Stegemann<sup>1</sup>, F. Gobbi<sup>3</sup>, A. Angheben<sup>3</sup>, T. Lingscheid<sup>1</sup>, L. E. Sander<sup>1</sup>, T. Zoller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie & Pneumologie, Berlin, Deutschland, <sup>2</sup>Bernhard-Nocht Institut für Tropenmedizin, Department of Tropical Medicine & I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, <sup>3</sup>Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Negrar, Italien

### Inhalt

#### Background

Artemisinins are the recommended first-line treatment for severe and uncomplicated malaria. Episodes of post-treatment haemolysis (PTH) have been described following treatment of severe malaria with intravenous artesunate, but PTH has not been studied in uncomplicated malaria.

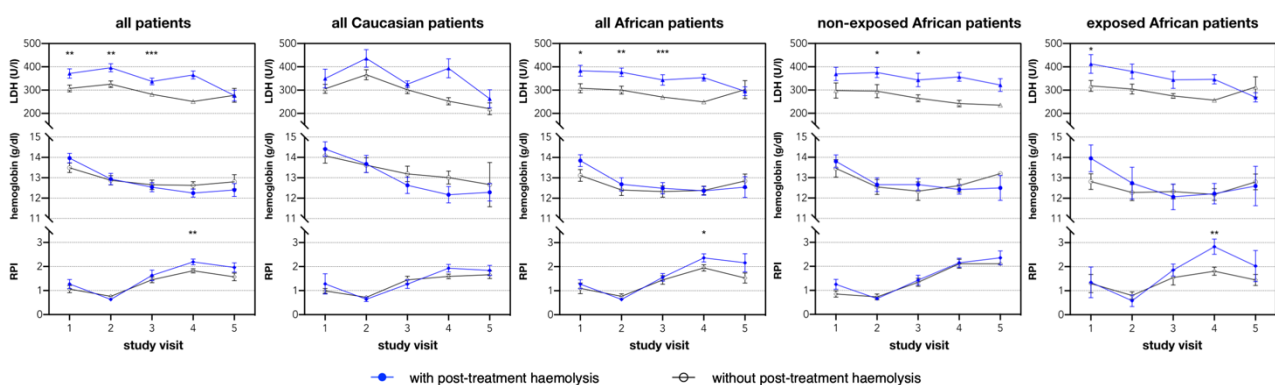
We investigated PTH in patients with uncomplicated malaria receiving oral artemisinin-based combination therapy (ACT). PTH was defined as LDH above the age-dependent upper normal level and low haptoglobin (<0,3 g/L) 14 days after treatment.

#### Methods

This prospective observational study was conducted at Charité University Hospital Berlin (Germany) and IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital Negrar (Italy). All patients with microscopically confirmed malaria and ACT were eligible. Study visits were conducted before treatment (day 0) and on days 3, 7 ( $\pm 2$ ) and 14 ( $\pm 3$ ) for assessment of haemolysis. Presence of once-infected erythrocytes (OIE) was measured by fluorescence microscopy.

#### Results

From May 2014 to Dec 2018 n=135 patients with acute malaria were recruited. Five patients were excluded and n=22 patients were lost to follow-up, resulting in n=99 patients with *P.f.* and n=9 with non-*P.f.* malaria for assessment of the primary endpoint on day 14. PTH was observed in 37/99 (37,4%) patients with *P.f.* and 0/9 (0%) with non-*P.f.*-malaria ( $P=0,03$ ). Further analysis was restricted to *P.f.*-patients. Patients with PTH presented with higher levels of parasitaemia, *Pf*HRP2, and LDH, and with lower thrombocytes. They showed a greater decrease in Hb levels in the posttreatment period (d3-d14) (-0,7 vs -0,2 g/dl,  $P=0,048$ ) and a greater increase in reticulocyte production index (RPI) on day 14 (2,2 vs 1,8,  $P=0,003$ ). This RPI increase was present in patients of African ethnicity (2,4 vs 1,9, n=61,  $P=0,01$ ) and particularly in Africans with frequent recent re-exposure to malaria (2,8 vs 1,8, n=27,  $P=0,006$ ), but not in Caucasians (1,9 vs 1,6, n=37,  $P=0,06$ ). As a result, Caucasian patients with PTH had larger decreases in Hb after treatment than Africans (-1,5 vs -0,3 g/dl,  $P<0,001$ ). Patients with PTH had higher frequencies of OIE on day 3 than patients without PTH (31 vs 6 per nl,  $P<0,001$ ).



Laboratory data over time for patients with and without PTH, including subgroups Data presented as mean and standard error of mean. Hb: haemoglobin (in g/dl); LDH: lactate dehydrogenase (in U/l); RPI: Reticulocyte production index (nondimensional)



**Conclusion**

Mild PTH is common after uncomplicated malaria and ACT. African patients with PTH show higher erythropoietic activity and better compensation of PTH after treatment than Caucasians. OIE are associated with PTH. The observed influence of semi-immunity on erythropoiesis after malaria merits further investigation.

## Severe post-artesunate delayed haemolysis with positive direct antiglobulin test in a child with *Plasmodium falciparum* hyperparasitaemia

U. Schulze-Sturm<sup>1</sup>, M. Scheerer<sup>1</sup>, C. Rau<sup>2</sup>, S. B elard<sup>3,4</sup>, F. Kurth<sup>4,5</sup>, R. Kobbe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland, <sup>3</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland, <sup>4</sup>Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland, <sup>5</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland

### Inhalt

**Background:** Delayed haemolytic anaemia has been recognised as a frequent adverse event after treatment with intravenous artesunate. Although pathophysiologically not yet fully understood, splenic "pitting" and removal of once infected erythrocytes is the most accepted mechanism. Recently, an increasing number of patients with post-artesunate delayed haemolysis (PADH) with positive direct antiglobulin test (DAT) have been reported. Thus, drug-induced autoimmune mechanisms might contribute to the development of PADH in some cases.

**Methods:** We describe the clinical, parasitological and laboratory data of an 11-year-old female patient with severe *Plasmodium falciparum* malaria, contracted during a family visit in Togo, who developed PADH with a positive DAT 10 days after initiation of intravenous artesunate treatment.

**Results:** On admission to PICU, the patient presented in a reduced general condition with fever, jaundice, dyspnoea, headache, myalgia, abdominal pain, diarrhoea and vomiting. Thick blood film showed *P. falciparum* hyperparasitaemia >10 %, and mild haemolysis (haemoglobin (Hb) 11 g/dL, bilirubin 12 mg/dL, LDH 696 IU/L) was found. DAT was negative. After 4 doses of intravenous artesunate and a consecutive course of oral arthemeter-lumefantrine, she recovered and was discharged on day 4. On day 10, she was readmitted with severe haemolytic anaemia (Hb 6.1 g/dL, LDH 1800 IU/L, haptoglobin not detectable). DAT was now positive for complement C3d and IgG, no anti-artesunate antibodies were detected. Erythrocyte transfusion was initiated without any effect on Hb levels. After additional corticosteroid therapy for 3 days, Hb levels subsequently normalised.

**Conclusion:** We describe a child with DAT positive severe PADH after hyperparasitaemic *P. falciparum* malaria treated successfully with erythrocyte transfusion and prednisolone. Corticosteroid treatment might be considered as therapy option in children with DAT positive severe PADH.

## Ursache der Reisediarrhoe: Eine Fall-Kontroll-Studie

F. Schaumburg<sup>1</sup>, C. Correa-Martinez<sup>2</sup>, S. Niemann<sup>1</sup>, R. Köck<sup>3</sup>, K. Becker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene, Münster, Deutschland, <sup>3</sup>DRK Kliniken Berlin, Berlin, Deutschland

### Inhalt

#### Einführung

Die Ursache der Reisediarrhoe („Traveler’s diarrhea“: TD) kann neuerdings mit Multiplex-Verfahren diagnostiziert werden. Diese Verfahren sind jedoch noch nicht ausreichend validiert. Ziel dieser Studie war es, einen Multiplex-PCR-Ansatz bei Patienten mit TD und asymptomatischen Kontrollen zu testen.

#### Methoden

Insgesamt sammelten 91 Reisende (61 TD-Fälle, 30 asymptomatische Kontrollen) prospektiv während ihrer Reise Stuhlproben. Die Proben wurden mit dem BioFire® FilmArray® Gastrointestinal Panel analysiert, das 13 Bakterien (z. B. *Escherichia coli*), vier Protozoen (*Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) und fünf Viren (Adenovirus, Astrovirus, Norovirus, Rotavirus, Sapovirus) erfasst.

#### Ergebnisse

TD-Fälle wiesen im Vergleich zu Kontrollen eher einen positiven Test auf (75 vs. 57%,  $p = 0,07$ ). Die häufigsten Erreger waren enteroaggregative *E. coli* (36/91, 40%), gefolgt von enterotoxischen *E. coli* (ETEC, 31/91, 34%) und enteropathogenen *E. coli* (EPEC, 29/91, 32%). Nur zwei Krankheitserreger waren signifikant mit TD assoziierten (EPEC,  $p = 0,01$  und ETEC,  $p = 0,047$ ). Andere Erreger wurden sowohl bei TD-Fällen als auch bei asymptomatischen Kontrollen detektiert. Protozoen wurden nicht nachgewiesen.

#### Zusammenfassung

Die Ergebnisse stellen die breite Anwendung von Multiplex-Ansätzen in der Diagnostik der TD in Frage, da nur wenige Erreger (EPEC, ETEC) tatsächlich mit Symptomen der TD assoziiert waren.

## Virushepatitis / Gastrointestinale Infektion

### Virushepatitis / Gastrointestinale Infektion

A-375

#### **Bidirectional fecal microbiota transfer (bFMT) is superior to monodirectional FMT in the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infections.**

C. Bestfater<sup>1,2</sup>, M. J. Vehreschild<sup>2,3,4</sup>, K. Tüffers<sup>5</sup>, A. Erhardt<sup>6</sup>, W. Angeli<sup>7</sup>, T. Frank<sup>8</sup>, T. Glück<sup>9</sup>, O. Bachmann<sup>10,11</sup>, P. Solbach<sup>10,11</sup>, F. Goeser<sup>3,12</sup>, B. Fröhlich<sup>13</sup>, C. Kölbel<sup>14</sup>, A. Ebigbo<sup>15</sup>, G. Sellge<sup>16</sup>, H. Eisenlohr<sup>1</sup>, M. Storr<sup>1,17</sup>

<sup>1</sup>Center of Endoscopy, Starnberg, Deutschland, <sup>2</sup>University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Cologne, Deutschland, <sup>3</sup>German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Deutschland, <sup>4</sup>University Hospital Frankfurt, Department II of Internal Medicine, Frankfurt am Main, Deutschland, <sup>5</sup>St. Johannesstift Hospital, Department of Internal Medicine, Paderborn, Deutschland, <sup>6</sup>St. Petrus Hospital, Department II of Internal Medicine, Wuppertal, Deutschland, <sup>7</sup>Kempten-Oberallgäu Clinic, Department of Gastroenterology, Kempten-Oberallgäu, Deutschland, <sup>8</sup>St. Katharinen Hospital, Department of Internal Medicine II, Frechen, Deutschland, <sup>9</sup>Trostberg Clinic, Department of Internal Medicine II, Trostberg, Deutschland, <sup>10</sup>Hannover Medical School, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Deutschland, <sup>11</sup>German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Hannover, Deutschland, <sup>12</sup>University Hospital Bonn, Department of Internal Medicine I, Bonn, Deutschland, <sup>13</sup>Reims-Muhr-Hospital, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Schorndorf, Deutschland, <sup>14</sup>Brüderkrankenhaus Trier, Department of Internal Medicine II, Trier, Deutschland, <sup>15</sup>University Hospital Augsburg, Department of Internal Medicine III, Augsburg, Deutschland, <sup>16</sup>University Hospital RWTH Aachen, Institute for Internal Medicine III, Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Aachen, Deutschland, <sup>17</sup>Ludwig-Maximilians-University, Department of Gastroenterology, Munich

#### Inhalt

##### Introduction:

Fecal microbiota transfer (FMT) is medical standard in the treatment and prevention option of multiple recurrent *Clostridioides difficile* infection (rCDI). Primary cure rates ranging around 80% after one single treatment are reported. This cure rate holds true for variable modes of application. The cure rates of combination treatments are unknown.

##### Methods:

In Germany FMT outcome is collected centrally in the MicroTrans Registry (NCT02681068). In an approach to increase cure rates, one participating center performs bidirectional FMT (bFMT) with bFMT application in the upper and lower GI tract on the same day. Using a retrospective case-control design statistical matching partners were identified using gender, age (+/-3) and number of recurrences (+/-1).

##### Results:

No case of the evaluated bFMTs in the case-control study (18/24) demonstrated a negative outcome after 30 or 90 days. The primary cure rate for bFMT (24/24) is 100% on day 30 and the long term cure rate was also 100% on day 90. The matched control group had a CDI recurrence rate of 11,1% after 30 days (D30) and 22.2% after 90 days (D90). Thus the primary cure rate for conventional FMT (24/24) in Germany is 77,8% on day 90.

##### Conclusion:

FMT is regarded as one standard treatment for recurrent CDI, with reasonable high cure rates ranging around 80 %. Bidirectional FMT combining two modes of FMT application on the same day increases the primary cure rate and the long term cure rate and may be a more favorable procedure to prevent further CDI recurrences and disease associated burden.

##### \*Abschließender Kommentar:

Die oben genannten Daten sind Gegenstand der Auswertung zum aktuellen Zeitpunkt. Es werden nun noch weitere bFMT-Fälle aus 2019 in die Datenbank eingetragen und miteinbezogen, sodass wir beim Final Paper auf über 30 bFMT-Fälle kommen werden. Das fertige Abstract mit den aktualisierten Daten liegt in wenigen Wochen vor.

## Healthcare Resource Utilization for Treatment of *Clostridioides difficile* Infection across 12 European Countries: Health Economic Results of COMBACTE-CDI

S. Wingen-Heimann<sup>1</sup>, L. Lurienne<sup>2</sup>, K. Davies<sup>3</sup>, A. Benson<sup>3</sup>, G. Davis<sup>3</sup>, V. Viprey<sup>3</sup>, M. Wilcox<sup>3</sup>, M. J. M. Bonten<sup>4</sup>, O. A. Cornely<sup>1</sup>, J. J. Vehreschild<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Innere Med. 1, Köln, Deutschland, <sup>2</sup>Da Volterra, Paris, Frankreich, <sup>3</sup>University of Leeds, School of Medicine, Leeds, Vereinigtes Königreich, <sup>4</sup>University Utrecht, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Niederlande, <sup>5</sup>Goethe University of Frankfurt, Medical Department 2 Hematology/Oncology, Frankfurt, Deutschland

### Inhalt

#### Introduction

*Clostridioides difficile* infection (CDI) is one of the leading healthcare associated infections resulting in prolonged hospital length of stay and increased costs. CDI related data of healthcare resource utilization across Europe are scarce.

#### Methods

A questionnaire to assess current CDI practices and CDI-related costs was sent out in 10/2018 to both hospital and community settings in 12 European countries. Countries were divided into four regions: West (Belgium, France, The Netherlands), North (Ireland, Sweden, United Kingdom), East (Poland, Romania, Slovakia), and South (Greece, Italy, Spain). Bootstrapped CDI related direct costs were expressed in Euro (€), year 2019 values. For international comparison of health expenditures, price level indices published by the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) were used to ensure comparability of cross-country variations.

#### Results

Overall, 158 sites participated in the survey, predominantly hospitals (n= 109, 69%) and community physicians (n= 40, 25%). Median overall costs for one *C. difficile* stool sample test was €21.8 (interquartile range (IQR): €13.8 - €37.2), with lowest and highest values in Northern Europe (€15.0; IQR: €11.6 - €22.9) and Western Europe (€31.9; IQR: €16.2 - €37.6; p= 0.046), respectively. Across Europe, community physicians reported higher median drug costs for a one-day treatment with metronidazole iv (€14.4; IQR: €9.9 - €52.9 vs. €1.9; IQR: €1.4 - €9.5; p= 0.005) and vancomycin (€15.6; IQR: €7.9 - €22.0 vs. €6.5; IQR: €3.7 - €12.8; p= 0.017) compared to the hospital setting. In the pan-European hospital setting, median costs for severe CDI cases treated in intensive care units ranged from €1,437.5/day (IQR: €1,292.7 - €1,839.9) in Eastern Europe to €2,094.7/day (IQR: €1,063.8 - €3,191.5; p= 0.175) in Western Europe. Median costs for one general ward bed-day with isolation measures due to CDI was 2-fold higher in Southern Europe (€769.2; IQR: €567.9 - €1,623.9) compared to Eastern Europe (€324.0; IQR: €166.8 - €690.0; p= 0.010).

#### Conclusion

Healthcare costs of CDI diagnostic and treatment measures vary markedly in both hospital and community settings across Europe. The impact of the prevalence of hypervirulent strains, severity of illness, and guideline adherence are subject of future health economic evaluations of COMBACTE-CDI.

## The composition of the Hepatitis B surface antigen (HBsAg) during a natural course of *in vitro* infection in primary human hepatocytes is similar to acute HBV infection

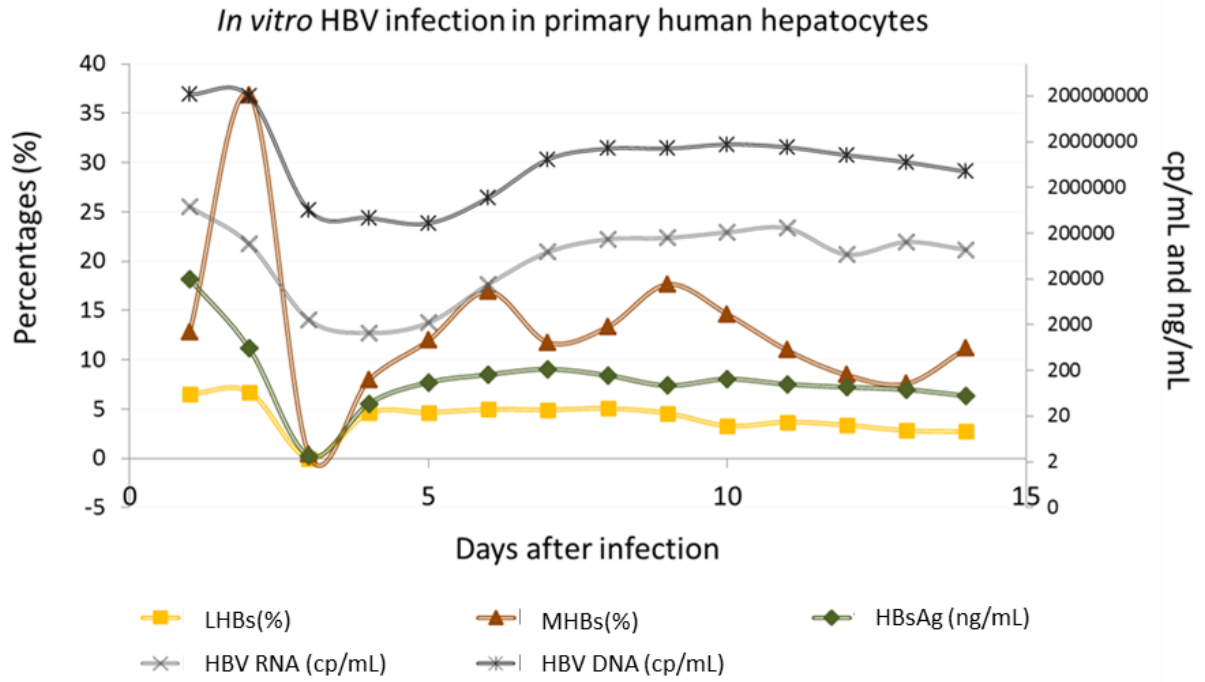
M. Pfefferkorn<sup>1</sup>, S. Böhm<sup>2</sup>, D. Deichsel<sup>1</sup>, J. Seltmann<sup>1</sup>, M. Matz-Soja<sup>1,3</sup>, D. Glebe<sup>4</sup>, T. Berg<sup>1</sup>, F. van Bömmel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic Leipzig, Clinic and Policlinic for Gastroenterology, Hepatology, Infectiology, and Pneumology, Division of Hepatology, Leipzig, Deutschland, <sup>2</sup>Ludwig Maximilians-University, Max von Pettenkofer-Institute for Hygiene and Clinical Microbiology, Munich, Deutschland, <sup>3</sup>Leipzig University, Faculty of Medicine, Rudolf Schönheimer Institute of Biochemistry, Leipzig, Deutschland, <sup>4</sup>Justus-Liebig University Giessen, National Reference Centre for Hepatitis B and D viruses, Institute for Medical Virology, Giessen, Germany, German Centre for Infection Research (DZIF), Giessen, Deutschland

### Inhalt

**Background & Aims:** The surface antigen of hepatitis B virus (HBV), HBsAg, consists of the components large (L), middle (M) and small (S)HBs. Previously, we have shown that the ratio of the different HBsAg components strongly differs across different disease stages, and that they are an early marker to treatment induced HBsAg loss, which is considered a functional cure. To study the role of the HBsAg composition in the HBV life cycle, *in vitro* infection models with high viral antigen secretion are needed. The current gold standard for *in vitro* HBV infection studies utilizes primary human hepatocytes (PHHs) and patient-derived HBV for infection. The aim of this study was to investigate the composition of the HBsAg proteins during the natural course of *in vitro* HBV infection in PHHs.

**Methods:** PHHs were infected with HBV from serum-inoculum of a chronically infected patient. Supernatant of the infected cells was collected daily. LHBs, MHBs and total HBsAg as well as HBV DNA and HBV RNA were quantified using validated in-house-systems. In addition, the HBsAg components were measured in sera of acutely infected patients (n=3). **Results:** De novo HBV infection started 4 days post infection (dpi). Total levels of HBsAg increased from 37 ng at day 3 to 94 ng at day 4 and 213 ng/mL at day 7. De novo secretion of HBV DNA and RNA began 5-6 dpi and after 8 dpi, infection became stable until the end of observation (14 days). Interestingly MHBs showed higher proportions during *in vitro* HBV infection (7.9-16.9%) compared to LHBs (2.7-4.6%; see Figure). The composition of HBsAg in acutely infected patients revealed similar proportions after 1 month (at the beginning of the infection). Percentages of MHBs and LHBs were 9.4 (3.5-24.6) % and 3.6 (0.8-5.0) %, respectively. **Conclusion:** The established *in vitro* HBV infection model showed a high secretion of viral antigens and the composition of HBsAg seem to be similar to an acute HBV infection. Further investigations are needed and our model might be helpful to investigate new therapeutic approaches as well as the role of HBsAg composition for the establishment of chronic HBV infections.



HBsAg composition during in vitro HBV infection of PHHs

## Veränderungen des Keimspektrums und der antimikrobiellen Resistenz in Abhängigkeit zur Krankenhausverweildauer und deren Einfluss auf das klinische Outcome bei der schweren akuten Pankreatitis

C. Wöhrle<sup>1</sup>, S. Würstle<sup>1</sup>, K. Dichtl<sup>2</sup>, J. Mayerle<sup>3</sup>, W. Huber<sup>1</sup>, S. Rasch<sup>1</sup>, A. Hapfelmeier<sup>4</sup>, T. Lahmer<sup>1</sup>, A. Weber<sup>1</sup>, K. Rothe<sup>5</sup>, C. Spinner<sup>1</sup>, J. Schneider<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Innere Medizin II, München, Deutschland, <sup>2</sup>Ludwigs-Maximilians-Universität München, Max von Pettenkofer Institut, München, Deutschland, <sup>3</sup>Klinikum Großhadern, Ludwigs-Maximilians-Universität München, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, <sup>4</sup>Technische Universität München, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland, <sup>5</sup>Technische Universität München, Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, München, Deutschland

### Inhalt

**Hintergrund:** Infizierte Pankreasnekrosen stellen bei der akuten Pankreatitis eine schwere Komplikation dar, die mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht.

**Ziel:** Im Fokus dieser Studie stand die Analyse des Keimspektrums inklusive der antimikrobiellen Resistenz aus Pankreaspunktaten in Abhängigkeit zur Krankenhausverweildauer sowie deren Auswirkung auf das klinische Outcome.

**Methode:** 122 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (SAP) am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München sowie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) erfüllten die Einschlusskriterien und wurden retrospektiv analysiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 309 verschiedene Mikroorganismen aus Pankreaspunktaten nachgewiesen werden. *Enterococcus spp.* wurden am häufigsten nachgewiesen (64/122, 52,5%), gefolgt von der Gruppe der Enterobakteriaceae (46/122; 37,7%) und Nonfermentern (11/122, 9,0%). Mit zunehmender Krankenhausverweildauer zeigte sich ein deutlicher Shift von *Enterococcus faecalis* zu *Enterococcus faecium* sowie von *Candida albicans spp.* zu *non-albicans Candida spp.* Ebenfalls ergab sich mit fortdauernder Hospitalisierung ein deutlicher Anstieg multiresistenter Erreger, darunter 4MRGN, 3MRGN, MRSA sowie VRE. Der Nachweis von *Enterococcus faecium*, *non-albicans Candida spp.* sowie multiresistenten Erregern aus Pankreasproben korrelierte hierbei signifikant mit der Inzidenz von Organversagen und der Mortalität.

### Schlussfolgerung:

Mit zunehmender Krankenhausverweildauer zeigte sich eine Verschiebung des Keimspektrums bei infizierten Pankreasnekrosen hin zu resistenteren, nosokomialen Erregern, deren Nachweis mit einem schlechteren klinischen Outcome korrelierte. Diese Ergebnisse unterstreichen die zentrale Bedeutung einer rationalen antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit SAP, um die Selektion von multiresistenten Erregern in Pankreasnekrosen auf ein Minimum zu reduzieren.



## Autorenverzeichnis

### A

Abu Sin, M.	A-313
Achterberg, S.	A-419
Ackermann, G.	A-317
Ackermann, P.	A-272
Acosta, R.	A-336, A-340, A-342
Addo, M. M.	A-440
Adegnika, A. A.	A-256
Afani Saud, A. E.	A-208
Ait-Khaled, M.	A-261
Ajana, F.	A-335
Akinosho, M. A.	A-253
Al Tayy, A.	A-275
Alabi, A.	A-175, A-177
Alacoque, M.	A-327
Aluvaala, J.	A-327
Alvarez Bognar, F.	A-192
Ammon, D.	A-144
Anderson, D.	A-193
Andreatta, K.	A-340
Angeli, W.	A-375
Angelis, K.	A-267, A-268
Angheben, A.	A-251
Ankert, J.	A-309
Antela, A.	A-268
Appiah, A.	A-298, A-300, A-301
Arenz, D.	A-276
Armann, J.	A-364
Arnold, B.	A-347
Arribas, J.	A-336, A-343
Asmuth, D. M.	A-344
Aylott, A.	A-267

### B

Babel, N.	A-333
Bachmann, O.	A-375
Baehr, M.	A-440
Baier, M.	A-306, A-309
Ballhorn, W.	A-255

Balogh, A.	A-180
Bartels, P.	A-302
Bassa, A.	A-271
Baumann, U.	A-119
Baumgarten, A.	A-144
Baylis, S. A.	A-165
Becker, K.	A-167
Beelen, D. W.	A-413, A-415
Behnke, M.	A-313
Behrends, U.	A-450
Bélard, S.	A-378
Belle, S.	A-372
Bender, J.	A-117
Benn, P. D.	A-270
Benson, A.	A-258
Benzler, J.	A-144
Berenguer, J.	A-339
Berg, T.	A-405
Berner, R.	A-364
Bernhardt, K.	A-272
Bestfater, C.	A-375
Bethge, A.	A-386
Bettacchi, C. J.	A-208
Bickel, M.	A-226, A-335
Bidner, H.	A-180
Bilbao, P.	A-231
Bischoff, J.	A-388
Blair, C.	A-339
Blank, H.-P.	A-313
Boesecke, C.	A-144, A-180, A-275, A-340, A-388, A-394
Böhm, S.	A-405
Bolan, R.	A-193
Bonsignore, M.	A-338
Bonten, M. J. M.	A-258
Borodin, M.	A-176
Boulware D.R.	A-346
Brainard, D.	A-335, A-336, A-342
Bredeek, F.	A-270
Breitschwerdt, S.	A-275
Brinson, C.	A-271
Brockmeyer, N. H.	A-191, A-205
Brown, K.	A-194
Brunetta, J. M.	A-344
Bruns, C.	A-223
Budke, C.	A-256

Buer, J. A-413, A-415  
Burst, V. A-282, A-284

## C

Camboni, D. A-145, A-262, A-263  
Carter, C. A-343, A-344  
Chabria, S. A-272  
Chahin Anania, C. A-208  
Chang, S. A-340  
Cherneha, M. A-333  
Chounta, V. A-268  
Chow, K. A-269  
Christidis, G. A-431  
Chuck, S. A-335, A-339  
Clarke, A. A-272  
Collins, S. E. A-336, A-340, A-342  
Cordes C. A-116, A-180  
Cornely, O. A. A-223, A-258, A-273, A-274, A-276, A-282, A-284  
Correa-Martinez, C. A-167  
Correll, T. A. A-204  
Cosler, P. A-193  
Cseresnyés, Z. A-454  
Cua, E. A-343  
Cupo, M. A-267  
Cutrell, A. A-269

## D

D'Antoni, M. A-339, A-340  
D'Amico, R. A-269, A-271  
Das, M. A-343, A-344  
Davies, K. A-258  
Davis, G. A-258  
de los Rios, P. A-298, A-300, A-301  
De Meyer, S. A-194  
de Ruiten, A. A-269  
De Wit, S. A-339  
de With, K. A-401  
Decruyenaere, J. A-370  
Degen O. A-116, A-271  
Deichsel, D. A-405  
DeJesus, E. A-204, A-208, A-336  
Dewet, J. A-267  
di Cristanziano, V. A-282  
Dichter, A. A-255  
Dichtl, K. A-328

Diefenbach, M.	A-450
Dietze, N.	A-356
Dimessa, L. B.	A-253
Distelmaier, F.	A-332
Dolff, S.	A-333
Donoso Mantke, O.	A-165
Dorey, D.	A-271
Dreschers, S.	A-157
Dübel, L.	A-419
Dunn, K.	A-193
Düster, M.	A-351
Dymek, K. M.	A-116, A-270

## E

Ebert, M.P.	A-304, A-372
Ebigbo, A.	A-375
Ebrahimi, R.	A-344
Eckmanns, T.	A-313
Edwin DeJesus, E.	A-193
Egle, L.	A-211, A-241, A-243
Eehalt U.	A-346
Ehrhardt, J.	A-175
Ehrenschwender, M.	A-145
Eis-Hübinger, A. M.	A-394
Eisenlohr, H.	A-375
Elion, R.	A-192
Emmel, M.	A-351
Epple, H.-J.	A-419
Erber, J.	A-170, A-203
Erhardt, A.	A-375
Esser, S.	A-231
Eves, K.	A-204, A-208

## F

Fahrhöfer, A.	A-353
Falces-Romero, I.	A-273
Falk, U.	A-364
Faßbender, K.	A-387
Fätkenheuer, G.	A-150, A-158, A-429
Feig, M.	A-313
Feldt, T.	A-346
Fenske, S.	A-226
Fickweiler, K.	A-317
Figge, M. T.	A-454
Fischer, J.	A-399, A-429

Flamen, A.	A-175
Fleser, O.	A-431
Fornefett, J.	A-173
Forstner, C.	A-306
Fousse, M.	A-387
Frank, T.	A-375
Franke, B.	A-252, A-429
Frenz, A.	A-401
Froböse, N.	A-177
Fröhlich, B.	A-375
Fuchs A.	A-346
Fuchs, F.	A-150
Fuhrmann, S.	A-450

## G

Gallant, J.	A-339, A-340
Gandhi-Patel, B.	A-335
Garcia del Toro, M.	A-270
Garcia Torres, S.	A-255
Garcia-Quintanilla, M.	A-255
Gartland, M.	A-266, A-267, A-268, A-272
Gärtner, B.	A-220
Gastmeier, P.	A-313
Geffers, C.	A-338
Geipel, M.	A-220
Gerhard, M.	A-450
Ghosh, I.	A-371
Gilson, R.	A-344
Glas, A.	A-386
Glasner, C.	A-370
Glebe, D.	A-405
Glöckner, S.	A-450
Glück, T.	A-375
Gobbi, F.	A-251
Goeser, F.	A-375
Golletz, T.	A-429
González Garcia, J.	A-267, A-271
Gräber, S.	A-356
Grace, D.	A-358
Graham, H.	A-340
Grandhi, A.	A-204, A-208
Griffith, S.	A-271
Griskaitis, M.	A-117
Groll, A. H.	A-273, A-276
Gröschner, K.	A-313

Grosse, J.	A-263
Grossmann, A.	A-177
Grünewald, T.	A-317
Gupta, S.	A-336
Gusev, D.	A-271
<b>H</b>	
Haber, M.	A-211, A-241, A-243
Hagedorn, P.	A-212
Hagel, S.	A-306, A-309
Hanhoff, N.	A-226
Hanna, G. J.	A-204, A-208
Hanses, F.	A-145, A-262, A-263
Hapfelmeier, A.	A-328
Hartmann, D.	A-170
Hartung, S.	A-454
Haubrich, R.	A-231, A-339
Häussinger, D.	A-346
Heiken, H.	A-180
Heilingloh, C.	A-153
Heimes, E.	A-306
Heinen, S.	A-252, A-450
Heinzkill, M.	A-231
Hejazi, Z.	A-399
Helbig, S.	A-401
Heldwein, S.	A-226
Hellwig, D.	A-263
Hennig, S.	A-419
Hennigs, A.	A-440
Henry, K.	A-344
Herrmann, E.	A-117
Herrmann, M.	A-190
Herzog, C.	A-154
Hesterkamp, T.	A-142
Heuchel, T.	A-231
Heucke, E.	A-338
Heussel, C.-P.	A-276
Hilgarth, H.	A-440
Hillenbrand, H.	A-116, A-231
Hitzenbichler, F.	A-145, A-262, A-263
Hoang, M. T.	A-454
Hoeningl, M.	A-273, A-274, A-276
Hoerauf, A.	A-142, A-388
Hoerning, A.	A-333
Hoffmann, I.	A-317

Hoffmeister, A.	A-356
Hoffmeister, U.	A-353
Hogardt, M.	A-117
Höhn, T.	A-332
Horton, J.	A-261
Hos, N.	A-399, A-429
Hoyer-Allo, K. J. R.	A-282, A-284
Huang, H.	A-336
Huber, W.	A-328
Hübner, M. P.	A-142
Hudson, K. J.	A-270
Hunzelmann, N.	A-158
Hurissa, Z.	A-346
Hüttel, S.	A-142
Hwang, C.	A-192, A-204, A-208

## I

Inwani, I.	A-327
------------	-------

## J

Jaeger, H.	A-270
Jakob, C.	A-450
Jansen, R.	A-142
Jarso, G.	A-346
Jenks, J.	A-273
Jensen B.E.O.	A-346
Jochum, J.	A-440
Joean, O.	A-119
Joha, T.	A-263
Jose Guillermo Castro, C.	A-193
Jung, N.	A-150, A-158, A-429

## K

Kaddu-Mulindwa, D.	A-387, A-431
Kahl, L.	A-267, A-268
Kaiser, R.	A-450
Kalsdorf, B.	A-119
Kampmeier, S.	A-190
Kasper, A.	A-191, A-205
Kaulfuß, M.	A-333
Kayser, A.	A-191, A-205
Kehraus, S.	A-142
Keller, C.	A-142
Kelly, K.	A-371
Kempf, V. A. J.	A-117, A-255, A-327

Kern, W.	A-353
Kerth, J.-L.	A-157, A-332
Kessel, J.	A-117
Kesselmeier, M.	A-306
Khaykin, P.	A-231
Kinara, S.	A-327
Kityo, C.	A-335
Klarmann-Schulz, U.	A-388
Klees-Rollmann, A.	A-387
Klein, F.	A-252
Kloft, C.	A-419
Klopfer, S. O.	A-204, A-208
Klotz, S.	A-145
Kobbe, R.	A-378
Köck, R.	A-167
Kögl, Ch.	A-226
Koenig, E.	A-335
Köhler, F. C.	A-282, A-284
Köhler, P.	A-150, A-223, A-273
Kölbel, C.	A-375
Koldehoff, M.	A-413, A-415
Kollan, C.	A-144
Kolobaric, Z.	A-154
König, G. M.	A-142
Kordelas, L.	A-413
Korth, J.	A-333
Koteff, J.	A-266
Krasselt, M.	A-179
Krawczyk, A.	A-153
Kribben, A.	A-333
Krome, A.	A-142
Kronborg, G.	A-344
Krystal, M.	A-272
Krznicaric, I.	A-180
Kümmerle, T.	A-180
Kurth, F.	A-251, A-378
Kustra, R.	A-272
<b>L</b>	
Lackner, M.	A-276
Lagler, H.	A-256
Lahmer, T.	A-328
Lakowa, N.	A-317
Lang, S.	A-144
Lass-Flörl, C.	A-274, A-276



Lataillade, M.	A-272
Lathouwers, E.	A-194
Lauscher, P.	A-226
Lehmann, C.	A-252
Lehn, A.	A-117
Lehrnbecher, T.	A-276
Linde, J.	A-317
Lingscheid, T.	A-251
Lippmann, N.	A-356
Liu, H.	A-342
Liu, Y.	A-335
Liu, Y.-P.	A-343
Llamoso, C.	A-272
Loag, W.	A-450
Lorenz, R.	A-419
Lübbert, C.	A-179, A-215, A-347, A-356, A-386
Luetkemeyer, A.	A-342
Lukuyu, B.	A-358
Lull, C.	A-153
Luo, D.	A-193, A-194
Lupo, S.	A-267
Lurienne, L.	A-258
Luz, C. F.	A-370

## M

Macdonald, D.	A-371
Macholz, M.	A-347
MacKenzie, C.	A-332, A-346
Maggiolo, F.	A-336, A-339
Makadzange, T.	A-335
Man, C.	A-266
Manekeller, S.	A-394
Mannino, F.	A-272
Margolis, D.	A-269, A-270, A-271
Martin, E.	A-192
Martin, H.	A-336, A-339, A-340, A-342
Martin, R.	A-340
Martorell, C.	A-336
Marx, K.	A-386
Maschmeyer, G.	A-276
Masika, M.	A-327
Matthews, J.	A-268
Matz-Soja, M.	A-405
Maugo, B.	A-327
Mayerle, J.	A-328

McCall, M.	A-256
McCallister, S.	A-344
McComsey, G. A.	A-204, A-267
McCulloch, E.	A-165
McHardy, A.	A-450
McNichol, I.	A-339, A-340
Mehler, K.	A-150
Meier, U.	A-302
Meintker, L.	A-273
Mellinghoff, S. C.	A-223, A-276
Mellmann, A.	A-177
Menhart, K.	A-263
Merz, U.	A-287
Meyer-Bunsen, U.	A-193, A-194
Meyer, S.	A-220
Meyerhoff, P.	A-394
Mischlinger, J.	A-256
Moesta, C. S.	A-203
Mohr, A.	A-262, A-263
Molina, J.-M.	A-204, A-208, A-339, A-343
Molitor, E.	A-450
Mombo-Ngoma, G.	A-253, A-256
Mordmüller, B.	A-256
Mosig, A. S.	A-454
Mrus, J. M.	A-269
Müller, M.	A-226, A-353
Müller, R.	A-142
Müller, R.-U.	A-282, A-284
Murray, M.	A-268
Museve, B.	A-327
Musyoka, J.	A-358
Musyoki, V. M.	A-327
Mutevelli, J.	A-275

## N

Nachtigall, I.	A-338
Nachtsheim, S.	A-388
Nagimova, F.	A-270
Nambiar, S.	A-191, A-205
Nascimento, M. C.	A-261
Natukunda, E.	A-335
Ndoboli, D.	A-358
Ndoumba, W. F.	A-253
Neuenhahn, M.	A-170
Neugebauer, M.	A-287

Neumann, A.	A-226
Nganga, F.	A-358
Niebank, M.	A-154
Niedrig, M.	A-165
Niemann, S.	A-167, A-177
Nijsten, M. W.	A-370
Nitsche, A.	A-212
Noe, S.	A-116
Nordmann, T.	A-388
Nübel, U.	A-450
<b>O</b>	
Oberthuer, A.	A-150
Ockfen, S.	A-211, A-241, A-243
Ogbuagu, O.	A-344
Oglesby, A.	A-268
Oka, S.	A-271
Okoli, C.	A-298, A-300, A-301
Okutoyi, L.	A-327
OKWU, D. G.	A-253
Olearo, F.	A-440
Orkin, C.	A-192, A-269, A-271, A-335, A-336, A-343
Orlikowsky, T.	A-157
Orrell, C.	A-270
Orth H. M.	A-346
Overton, E. T.	A-270
<b>P</b>	
Pappa, K.	A-266
Parks, D.	A-267
Paul, G.	A-150, A-158
Pauli, R.	A-226
Pellissier, V.	A-317
Peña Diaz, L. A.	A-313
Pfäfflin, F.	A-419
Pfarr, K.	A-142
Pfeffer K.	A-346
Pfefferkorn, M.	A-405
Philibert, P.	A-271
Philipp, E.	A-317
Pierce, A.	A-272
Pikora, C.	A-335, A-340
Piontkowsky, D.	A-339
Platen, C.	A-157
Pletz, M.	A-306, A-309

Podzamczar, D.	A-343, A-344
Pöge, A.	A-317
Pogorevc, D.	A-142
Polli, J. W.	A-269
Popp, A.	A-173
Porter, D. P.	A-340
Post, F. A.	A-343
Postel N.	A-116
Potthoff, A.	A-191, A-205
Preis, S.	A-226
Priesner, V.	A-158
Pulido, F.	A-339
Punekar, Y.	A-268
<b>Q</b>	
Queisser, B.	A-287
Quercia, R.	A-269
<b>R</b>	
Racil, Z.	A-273
Ramharter, M.	A-253, A-256, A-450
Ramroth, H.	A-231
Ranft, D.	A-215
Rasch, S.	A-328
Rath, P.	A-413, A-415
Rau, C.	A-378
Razeek, R.	A-261
Recknagel-Friese, S.	A-338
Reischl, A. T.	A-287
Reischl, U.	A-145
Reiter-Owona, I.	A-388
Rennebaum, F.	A-190
Rennert, K.	A-454
Richmond, G.	A-270
Richter, D.	A-313
Rieg, S.	A-353
Riegel, A.	A-190
Rimek, D.	A-173
Rizzardini, G.	A-270, A-339
Robertson, M. N.	A-204, A-208
Robinson, N.	A-399, A-429
Rockstroh, J.K.	A-192, A-275, A-342, A-343, A-388, A-394
Rodloff, A. C.	A-356
Roesel, K.	A-358
Rohn, H.	A-333

Rößler, S.	A-309
Rössler, S.	A-364, A-401
Roth, S.	A-387
Rothe, K.	A-170, A-203, A-328
Rubach, M.	A-266
Ruf, B. R.	A-347
Ruhnke, M.	A-276
Rupp, J.	A-142, A-450
Ruppert, N.	A-267
Rüthrich, M. M.	A-454
Rybniker, J.	A-399
<b>S</b>	
Sabranski M	A-116
Sag, C. M.	A-263
Sag, S.	A-263
Salazar, L. C.	A-344
Saleh, N.	A-394
Salmanton-Garcia, J.	A-273
Salzberger, B.	A-145, A-262, A-263
Sander, L. E.	A-251
Sauter, K.	A-211, A-241, A-243
Sax, P. E.	A-336, A-342
Schaefer, F.	A-282, A-284
Schaumburg, F.	A-167, A-175, A-177, A-190
Scheerer, M.	A-378
Schellberg, S.	A-226
Scherag, A.	A-306
Scherzer, J.	A-116, A-269
Schiefer, A.	A-142
Schipper, L.	A-153
Schlabe, S.	A-388
Schlöcker, A.	A-356
Schmidt-Chanasit, J.	A-165
Schmidt, H.	A-190
Schmidt, M.	A-351
Schmitz, Y.	A-153
Schneider, J.	A-170, A-180, A-203, A-328
Schneider, M.	A-271, A-313, A-346
Schneidewind, A.	A-388
Schock, B.	A-215
Scholten, S.	A-116
Scholz, B.	A-346
Schöndorf, D.	A-220
Schöndorf, M.	A-220

Schönherr, S. G.	A-215
Schreiber, S.	A-231
Schröder, C.	A-261
Schroeder, S.	A-173
Schulze-Sturm, U.	A-378
Schulze, N.	A-252
Schunk, M.	A-302
Schütz, K.	A-119
Schwarze-Zander, C.	A-275, A-388, A-394
Schweickert, B.	A-313
Schwerk, N.	A-119
Sedlacek, L.	A-119
Seeger-Nukpezah, T.	A-399
Seidel, D.	A-273, A-276
Sellge, G.	A-375
Seltmann, J.	A-405
Serve, H.	A-117
Seyedkazemi, S.	A-193, A-194
Shao, Y.	A-344
Shemsedin Abdulkadir	A-346
Siegert, S.	A-170
Sievers, J.	A-266
Sileshi Abdissa	A-346
Simon, A.	A-211, A-220, A-241, A-243
Simon, M.	A-145, A-263
Simonson, R. B.	A-193
Sinha, B.	A-370
Skaletz-Rorowski, A.	A-191, A-205
Sklar, P.	A-192, A-204, A-208
Smith, K.	A-267, A-269, A-270
Solbach, P.	A-375
Sollors, J.	A-372
Sommer, C.	A-440
Späth, M. R.	A-282, A-284
Spengler, U.	A-388
Spinner, C.	A-170, A-180, A-231, A-328, A-344, A-450
Spinner, C. D.	A-144, A-203
Spreen, W. R.	A-269, A-270, A-271
St. Clair, M.	A-271
Staack, A.	A-338
Stadler, M.	A-142
Stecher, M.	A-252, A-450
Stegemann, M.	A-251, A-419
Stellbrink, H.-J.	A-336, A-343
Stelzl, D.	A-256

Stemler, J.	A-223, A-273
Stephan, C.	A-226, A-231
Stephens, J. L.	A-336
Stoll, M.	A-119
Storr, M.	A-375
Stottmeier, B.	A-450
Strassburg, C. P.	A-388

## T

Tafelski, S.	A-338
Takacs, Z.	A-220
Tautz, J.	A-332
Temme, L.	A-343
Tenckhoff, B.	A-144
Tenorio, A. R.	A-261, A-266
Thelen, L.	A-399
Theloe, A.	A-419
Thiele, T.	A-119
Thompson, M.	A-192
Thorpe, D.	A-231
Tober-Lau, P.	A-251
Toepfner, N.	A-364
Trawinski, H.	A-179
Trebesch, I.	A-154
Trenschel, R.	A-415
Trilling, M.	A-333
Trottier, B.	A-342
Tschaikowsky, T.	A-170, A-203
Tufa, T. B.	A-346
Tüffers, K.	A-375

## U

Uhrig, A.	A-419
Ullmann, A. J.	A-276
Underwood, M.	A-261, A-266
Urbaityte, R.	A-266
Usadel, S.	A-353

## V

van Bömmel, F.	A-405
van Bremen, K.	A-388, A-394
van der Linden, M.	A-175
van Wyk, J.	A-266, A-267, A-268
Vandekerckhove, L.	A-339
Vandermeulen, K.	A-267

Valbert, F.	A-226
Vehreschild, J.	A-144, A-252, A-258, A-276, A-429, A-450
Vehreschild, M. J.	A-117, A-276, A-375
Veletzky, L.	A-256
Verbeek, L.	A-212
Villinger, D.	A-327
Viprey, V.	A-258
Vogelmann, R.	A-304
Vollmer, M.	A-370
von Braun, A.	A-358
von Lilienfeld-Toal, M.	A-454

## W

Wach, J.	A-191, A-205
Wagenpfeil, G.	A-220
Wagner, K.	A-142
Wahba, R.	A-276
Waizmann, M.	A-231
Walli, R.	A-116
Wang, R.	A-261, A-266
Wang, Y.	A-270
Wanken, M.	A-282
Wasem, J.	A-226
Wasmuth, J.-C.	A-275, A-388, A-394
Waters, L.	A-343
Weber, A.	A-328
Wehrmeyer, H.	A-313
Wei, X.	A-335
Weidemann, S.	A-170
Weidlich, S.	A-170, A-203
Weinelt, F.	A-419
Weis, S.	A-306
Wenzel, T.-R.	A-154
Werner, G.	A-117
Westermayer, B.	A-116
White, K. L.	A-335, A-340
Wichelhaus, T. A.	A-117
Widera, M.	A-333
Wieland, B.	A-358
Wieters, I.	A-327
Wigger, A.	A-268, A-298, A-300, A-301
Wilcox, M.	A-258
Wilde, B.	A-333
Wilke, D.	A-401
Williams, P.	A-269, A-270, A-271



Willkom, M.	A-340
Willmann, M.	A-450
Wingen-Heimann, S.	A-258, A-450
Wittmann, C.	A-304
Witzke, O.	A-333, A-338
Wohl, D.	A-344
Wöhrle, C.	A-328
Wolf, E.	A-180, A-226
Wolfensteller, K.	A-317
Wong, E. Y.	A-194
Wright, J.	A-261
Wu, S.	A-269
Würstle, S.	A-328
Wyen C.	A-116
Wynne, B.	A-266, A-267, A-268

## **X**

Xu, Z. J.	A-192
-----------	-------

## **Y**

Yasdanpanah, Y.	A-204, A-208, A-342
Yeadon, H.	A-165
Yeend-Curd-Trimble, H.	A-371

## **Z**

Zabel, R.	A-317
Zacharowski, K.	A-117
Zacher, B.	A-313
Zahn, A.	A-339
Zemlin, M.	A-220
Zeuzem, S.	A-117
Zhong, L.	A-343
Ziegler, A.	A-327
Zimmermann, S.	A-353
Zoleko-Manego, R.	A-256
Zoleko, R. M.	A-253
Zoller, T.	A-251



ISBN 978-3-00-065978-2

ISBN 978-3-00-065978-2

Herausgeber:  
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.

[WWW.KIT2020.DE](http://WWW.KIT2020.DE)