

ISBN 978-3-00-069192-8



KIT2021
+++ VIRTUELL +++



ABSTRACTS

**15. Kongress für
Infektionskrankheiten
und Tropenmedizin**

16. - 19. Juni 2021



mit

Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft
für Pädiatrische
Infektiologie e.V.



mit

Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft
für Tropenmedizin,
Reisemedizin und
Globale Gesundheit e.V.



WWW.KIT-KONGRESSE.DE



In Zusammenarbeit mit:





15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

16. - 19. Juni 2021

mit 28. Jahrestagung der DGPI
mit Jahrestagung der DTG



2021



WWW.KIT-KONGRESSE.DE

Wissenschaftliche Leitung KIT 2021

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

Prof. Dr. med. Sandra Ciesek, MHBA, Frankfurt a.M.
Dr. med. Annette Haberl, Frankfurt a.M. (DAIG)
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Adalbert Krawczyk, Essen
Prof. Dr. med. Jan Rupp, Lübeck (DGI)
Prof. Dr. med. Bernd Salzberger, Regensburg (DGI)
Prof. Dr. med. Hortense Slevogt, Jena (DGI)
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, Worms

Programmkommission

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

Wissenschaftliche Leitung DTG

Dr. med. Dr. rer. nat. Carsten Köhler, Tübingen



Kongress-Sekretär

Priv.-Doz. Dr. med. Micha Löbermann, Rostock

Programmkommission

Prof. Dr. med. Bernhard Fleischer, Hamburg
Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Feldt, Düsseldorf
Dr. med. Sophie Schneitler, Homburg/Saar

in Zusammenarbeit mit:



Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)



Paul Ehrlich Gesellschaft e.V. (PEG)



15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

16. - 19. Juni 2021

mit 28. Jahrestagung der DGPI
mit Jahrestagung der DTG

2021

 **KIT2021**

WWW.KIT-KONGRESSE.DE

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Freie Vorträge FV01 – FV 56	1
e-Poster	
Atemwegsinfektionen/Tuberkulose P-001 – P-006	77
Case Reports P-007 – P-033	86
Digitalisierung in der Infektionsforschung P-034 – P-036	127
HIV/AIDS P-037 – P-052	131
Infektionen bei Immunsuppression/Sepsis (außer HIV/AIDS) P-053 – P-060	156
Infektionen bei Kindern und Jugendlichen P-061 – P-072	166
Infektionsbiologie/Infektionsimmunologie/ Infektionsdiagnostik P-073 – P-087	184
Infektionsepidemiologie/Multiresistente Erreger/ Öffentliches Gesundheitswesen P-088 – P-097	198
Infektionsprävention/Impfungen/Hygiene P-098 – P-112	211
Klinische Infektiologie/Harnwegsinfektionen P-113 – P-122	229
COVID-19 P-123 – P-159	242
Neue Antimikrobielle Substanzen/Pharmakologie/ Antimicrobial Stewardship P-160 – P-171	295
Tropenkrankheiten/Reisemedizin/Parasitologie P-173 – P-189	314
Virushepatitis/Gastrointestinale Infektionen P-190 – P-193	340
Autorenverzeichnis	347

FV01

Complete administrative infrastructure for small to large scale scientific projects in an open source software suite.

M. Schons¹, M. Brechtel¹, K. Appel², C. Brünn¹, R. Geisler², L. Pilgram², F. Voss¹, S. Hopff¹, M. Stecher^{1, 3}, J. J. Vehreschild^{1, 2, 3}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ²University Hospital of Frankfurt, Medical Department 2, Hematology/Oncology and Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland

Question

Effective and efficient collaboration and communication processes are fundamental pillars of successful projects. These include services such as user management, task and milestone tracking as well as connected mailing lists, file repositories or homepages. Nevertheless, especially scientific infectious disease projects often lack the necessary resources to set up a tailored digital project infrastructure, and in consequence default to error prone, often intransparent and barely scalable centralized administration. Customizable and affordable solutions to seamlessly deploy small to large scale infectious disease projects are needed that take constraints such as strict data protection policies, complex multicenter participation and low budgets into account.

Methods and Materials

In the context of two large scale COVID-19 research projects, the German NAPKON cohort and the European ORCHESTRA cohort, a list of essential project infrastructure tools was defined. While screening open source software repositories such as Github and Gitlab for potential actively maintained software solutions, a guided design process explored the relevant user journeys and key value propositions. Test environments were used to explore advantages and limitations and chose the most suitable solutions. Additional software was written to cover open needs and ensure uniformity across all services.

Results

After five months of active development, today more than 1,500 individuals in NAPKON and ORCHESTRA actively use the developed open source research project suite for their primary collaboration. Key features include single sign on (SSO) using OpenID Connect, group management with hierarchy features and synchronization of user privileges across all services, transparent group and user lists, cloud space, mailing lists and admin staff tools such as user import/export tools, email inboxes, project management software, website content management tools and others. Extension with proprietary collaborative document editing software solutions are possible. Monthly infrastructure costs for the current set up in our projects total in much less than 1€ per user.

Conclusion

The development of this open source research project suite allowed two major COVID-19 cohorts to self-host a sophisticated administrative project infrastructure. Its distinctive features are independence from third parties, extremely low costs per user and the possibility to easily extend and customize according to the project's needs.

Covid-19: Hygiene, aviation and air travel

J. Siedenburg, *Auswärtiges Amt, Regionalarzt Ostafrika, Nairobi, Kenya*

Question

Contagious diseases can be distributed by air traffic. In public health mitigation measures benefits have to be balanced against the economic costs – loss in revenue or transport capacity for critical goods. The IHR (International Health Regulations) – have been implemented to prevent spread of contagious diseases via international traffic – by air or by sea. The SARS-CoV-2 pandemic has been spread by international travel and has brought aviation almost to a standstill. We will demonstrate that airtransport is safe during such an epidemic and its critical economic role can be sustained.

Methods and Materials

Physiological conditions on board make a transmission very unlikely. Air exchange of 20 – 30 times per hour, laminar air flow, HEPA filters, etc. reduce the risk of transmission of microbial agents. However, air transport of infectious passengers is proscribed due to medical reasons and international health regulations. Screening procedures prevent boarding of contagious patients. Whereas the technical mitigation measures are highly effective to prevent transmission of contagious disease, human factors may pose a potential hazard. Movements of passengers within the cabin pose a potential transmission hazard, which can be mitigated by measures like mouth-nose masks, face shields, avoiding clusters of passengers while storing on-board baggage or waiting for an unoccupied lavatory and other means. Further risks exist, where passengers are gathering like queuing at check-in, security and immigration controls, boarding, deboarding and transfers by buses, as well as moving around in the aircraft cabin or queuing for lavatory access.

Results

The relatively low number of in-flight transmissions are most likely related to such behavioural conditions – often not related to the air-transport itself – rather than the flight itself. If infections are detected in-flight, various procedures are in place to prevent secondary infections on board and at the destination. These measures will be initiated by the cabin crew if necessary. However, for the air transport of highly contagious passengers there is no standard solution in place yet. Nevertheless, projects for the future are on the way.

Conclusion

Air traffic is a safe method of international travel. Mitigation measures are in place to prevent spread of disease and infection of passengers while on-board. Compliance with recommended hygiene practices is inevitable. For evacuation of patients with contagious disease no standard method is in place yet.

COVID-19-Induced ARDS Is Associated with Decreased Frequency of Activated Memory/Effector T Cells Expressing CD11a⁺⁺

K. Paniskaki^{1,2}, M. Anft³, A. Blazquez-Navarro³, A. Doevelaar³, F. Seibert³, B. Hölzer³, S. Skrzypczyk³, E. Kohut³, J. Kurek³, J. Zapka³, P. Wehler⁴, S. Kaliszczyk³, S. Bajda⁴, C. J. Thieme⁴, T. Roch⁴, M. J. Konik², M. M. Berger⁵, T. Brenner⁵, U. Kölsch⁶, T. L. Meister⁷, S. Pfaender⁸, E. Steinmann⁸, C. Tempfer⁹, C. Watzl¹⁰, S. Doff², U. Dittmer¹¹, M. Abou-El-Enein⁴, T. H. Westhoff³, O. Witzke², U. Stervbo³, N. Babel³

¹Universitätsklinik Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland, ²Department of Infectious Diseases, West German Centre of Infectious Diseases, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ³Center for Translational Medicine and Immune Diagnostics Laboratory, Medical Department I, Marien Hospital Herne, University Hospital of the Ruhr University Bochum, Herne, Deutschland, ⁴Berlin Institute of Health, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, and Institute of Medical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, ⁵Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ⁶Department of Immunology, Labor Berlin GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin, Germany; ⁷Department of Molecular and Medical Virology, Ruhr-University Bochum, Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum, Germany, Berlin, Deutschland, ⁸Department of Molecular and Medical Virology, Ruhr-University Bochum, Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum, Germany, Bochum, Deutschland, ⁹Department of Gynecology and Obstetrics, Marien Hospital Herne, University Hospital of the Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland, ¹⁰Department of Immunology, Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors at the Technical University Dortmund (IfADo), Dortmund, Deutschland, ¹¹Institute for Virology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Question

Preventing the progression to acute respiratory distress syndrome (ARDS) in COVID-19 is an unsolved challenge. The involvement of T cell immunity in this exacerbation remains unclear.

Methods and Materials

To identify predictive markers of COVID-19 progress and outcome, we analyzed peripheral blood of 10 COVID-19-associated ARDS patients and 35 mild/moderate COVID-19 patients, not requiring intensive care. Using multiparametric flow cytometry, we compared quantitative, phenotypic, and functional characteristics of circulating bulk immune cells, as well as SARS-CoV-2 S-protein-reactive T cells between the two groups.

Results

ARDS patients demonstrated significantly higher S-protein-reactive CD4⁺ and CD8⁺ T cells compared to non-ARDS patients. Of interest, comparison of circulating bulk T cells in ARDS patients to non-ARDS patients demonstrated decreased frequencies of CD4⁺ and CD8⁺ T cell subsets, with activated memory/effector T cells expressing tissue migration molecule CD11a⁺⁺. Importantly, survival from ARDS (4/10) was accompanied by a recovery of the CD11a⁺⁺ T cell subsets in peripheral blood.

Conclusion

Conclusively, data on S-protein-reactive polyfunctional T cells indicate the ability of ARDS patients to generate antiviral protection. Furthermore, decreased frequencies of activated memory/effector T cells expressing tissue migratory molecule CD11a⁺⁺ observed in circulation of ARDS patients might suggest their involvement in ARDS development and propose the CD11a-based immune signature as a possible prognostic marker.

FV04

Transplant patients are able to generate SARS-CoV-2 cross-reactive memory B and Tfh cells despite immunosuppression

K. Paniskaki^{1,2}, M. Anft³, C. J. Thieme⁴, S. Skrzypczyk³, T. Roch⁴, T. H. Westhoff³, G. Heine⁵, M. J. Konik², S. Dolf², O. Witzke², U. Stervbo³, N. Babel³

¹Universitätsklinik Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland, ²Department of Infectious Diseases, West German Centre of Infectious Diseases, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ³Center for Translational Medicine and Immune Diagnostics Laboratory, Medical Department I, Marien Hospital Herne, University Hospital of the Ruhr University Bochum, Herne, Deutschland, ⁴Berlin Institute of Health, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, and Institute of Medical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, ⁵Department of Dermatology and Allergy, University Hospital Schleswig Holstein, Kiel, Deutschland

Question

Preexisting immune responses to seasonal endemic coronaviruses or other pathogens might have a pivotal role in protection against SARS-CoV-2. While preexisting SARS-CoV-2-reactive T cells were previously described for immunocompetent populations, data on preexisting immunity in transplant population and more importantly its correlation with clinical outcomes is currently lacking.

Methods and Materials

In this study, we analyzed the preexisting B and T cell immune responses against SARS-CoV-2 in 26 unexposed kidney transplant recipients (Tx) and non-transplant individuals (non-Tx) in comparison to 22 convalescent Covid-19 patients by flow cytometry.

Results

We detected Spike protein SARS-CoV-2-specific B cells in 64% of unexposed Tx and 33% non-Tx patients, whereas 62% of convalescent patients showed SARS-CoV-2-specific B cells. In both unexposed groups, SARS-CoV-2 IgG antibodies were not detectable. In comparison to convalescent patients, unexposed patients showed lower magnitude of Spike-specific B cells, however, without a statistical difference. Of interest, the magnitude of SARS-CoV-2-specific T cell immunity in Tx patients was comparable to non-Tx patients. In line with detectable SARS-CoV-2-specific memory B cells, we detected SARS-CoV-2-reactive follicular Th cells (CD4⁺CD154⁺CD137⁺CXCR5⁺) in 61% of the unexposed cohort without statistically significant differences between Tx and non-Tx. Follow up clinical data of unexposed cohort between 01.03.2020 and 15.01.2021 revealed no clinical history of SARS-CoV-2 infection.

Conclusion

We demonstrate memory B cells and follicular T cell immunity against SARS-CoV-2 in unexposed Tx and non-Tx adults suggesting preexisting immunity. Tx patients present the ability to generate cross-reactive B and T cells despite immunosuppression. Although first data demonstrate no clinical manifestation of COVID-19 in patients with pre-existing immunity, further larger studies are required to demonstrate the antiviral protection.

FV05

Analyse des aerogenen Übertragungswegs von Infektionskrankheiten mittels Computational Fluid Dynamics (CFD)

M. Kriegel, E. Lichtner, V. Hofer

Technische Universität Berlin, Hermann-Rietschel-Institut, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Die Ausbreitungswege von respiratorischen Partikeln sowie deren Sedimentation ist multifaktoriell.

Organisatorische, bauliche und technische Maßnahmen sind daher schwer in ihrer Wirkweise zu quantifizieren.

Methoden

Zur Forschung und Entwicklung im Ingenieurwesen gehört die Verwendung von Computational Fluid Dynamics (CFD) zum Stand der Technik und dient u.a. zur Untersuchung des Ausbreitungsverhaltens von luftgetragenen Erregern und zur Entwicklung von Lüftungstechnischen Schutzmaßnahmen, z.B. Operationssaal. Mit vorhandenen Modellen und Rechnerkapazitäten können die aerogene Ausbreitung, das physikalische Verhalten flüssiger und fester Partikel und das Sedimentationsverhalten mit hoher Genauigkeit dreidimensional und instationär berechnet werden. Durch Integration von typischer Partikelanzahl und -größenverteilung emittierender Personen sowie erregerspezifischer Parameter kann das Infektionsrisiko zeitlich und örtlich ermittelt werden.

Ergebnis

Aus drei Forschungsprojekten werden Ergebnisse präsentiert:

*EKOS (Entwicklung eines neuartigen Konzeptes zur Sicherstellung der infektiologisch-medizinischen Versorgung),
Zwanzig20 - InfectControl 2020*

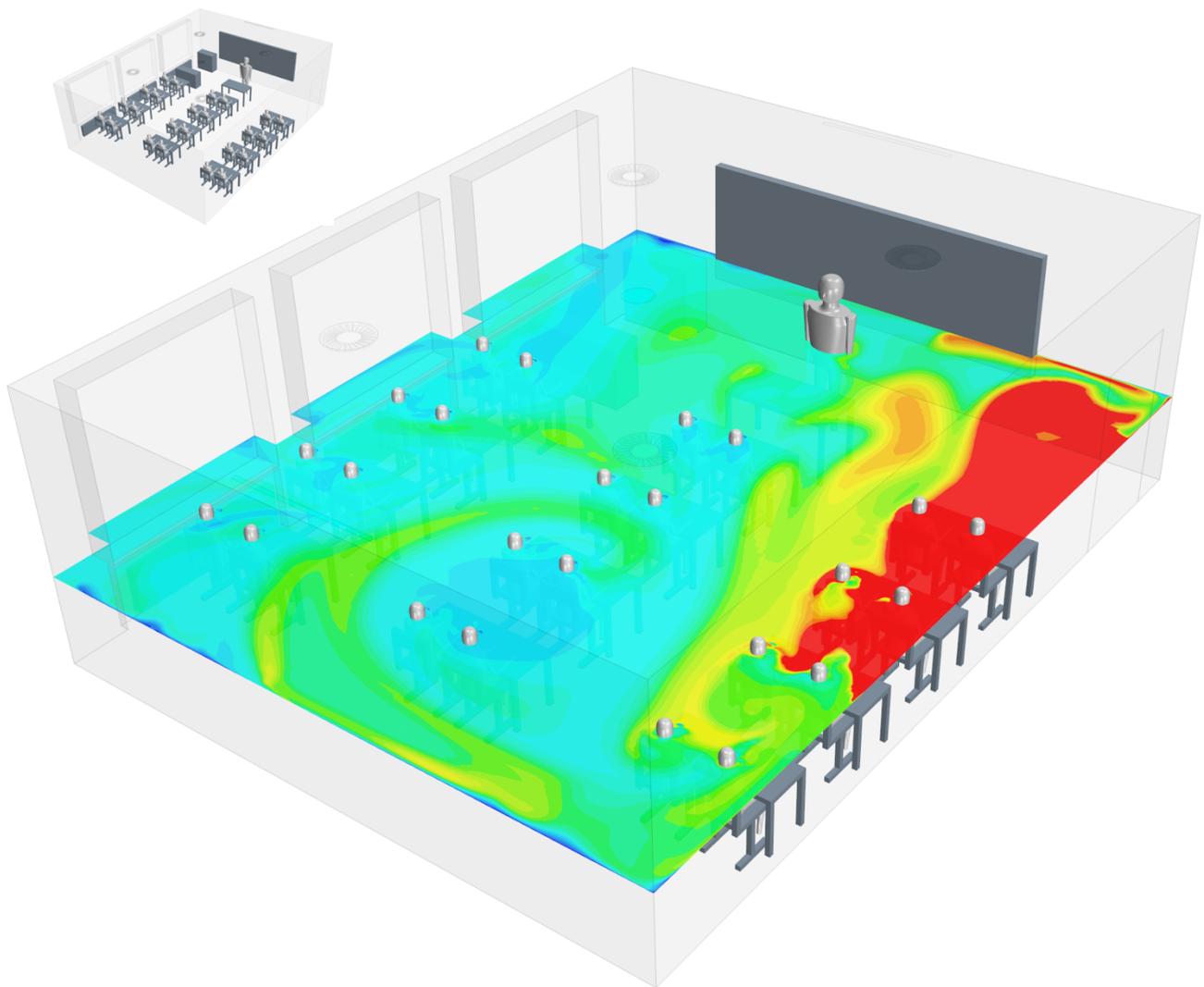
Verhalten von luftgetragenen, mit Erregern beladenen Partikeln der Größenordnungen $0,5\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}$ und $50\mu\text{m}$ in einem Isolierzimmer mit Schleuse bei verschiedenen Lüftungskonzepten. Bestimmung der Anzahl und der Orte sedimentierter Partikel.

EnEff: OP-Luft (Belüftung in multifunktionalen Operationsräumen), BMWi

Einfluss u.a. von OP-Lampen, Personalbewegung, Türöffnungen auf die luftgetragene Erregerkonzentration im Wundbereich des Patienten bei unterschiedlichen Lüftungsarten. Experimentelle und numerische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Lüftungstechnik.

NaFEx (Nah- und Fernfeld-Exposition mit aerogenen Viren), Covid-19 TF

SARS-CoV-2 wird u.a. über Aerosolpartikel übertragen. Bisherige Abstandsregeln (z.B. 1,5m) sind durch das Verhalten von größeren Tröpfchen begründet. Aus Sicht der Aerosolpartikel ergibt sich ebenfalls ein Nahfeld, jedoch deutlich größeres. Das Gebiet erhöhter Konzentration virenbeladener Partikel hängt von vielen Einflussgrößen ab, die im Rahmen des Projekts systematisch untersucht werden.



Partikelkonzentration relativ zu ML (%), Partikelquelle 2



Darstellung der prozentualen Partikelverteilung

Schlussfolgerung

CFD ist eine etablierte Methode, um den aerogenen Übertragungsweg besser zu verstehen und geeignete Schutzmaßnahmen zu treffen.

Charakterisierung der humoralen Immunantwort gegen SARS-CoV-2 VoCs in Geimpften mittels MultiCoV-Ab

M. Becker¹, A. Dulovic¹, D. Junker¹, N. Ruetalo², P. D. Kaiser¹, Y. T. Pinilla³, C. Heinzel³, J. Häring¹, B. Traenkle¹, T. R. Wagner^{1, 4}, M. Layer², M. Mehrlaender⁵, V. Mirakaj⁵, J. Held^{3, 6}, H. Planatscher⁷, K. Schenke-Layland^{1, 8, 9, 10}, G. Krause^{11, 12}, M. Strengert^{11, 12}, T. Bakchoul¹³, K. Althaus¹³, R. Fendel^{3, 6}, A. Kreidenweiss^{3, 6}, M. Koeppen⁵, U. Rothbauer^{1, 4}, M. Schindler², N. Schneiderhan-Marra¹

¹NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen, Reutlingen, Deutschland, ²Institute for Medical Virology and Epidemiology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland, ³Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁴Pharmaceutical Biotechnology, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁵Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁶German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁷Signatope GmbH, Reutlingen, Deutschland, ⁸Cluster of Excellence iFIT (EXC2180) "Image-Guided and Functionally Instructed Tumor Therapies", University of Tübingen, Tübingen, Deutschland, ⁹Department of Women's Health, Research Institute for Women's Health, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland, ¹⁰Department of Medicine/Cardiology, Cardiovascular Research Laboratories, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA, ¹¹Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Deutschland, ¹²TWINCORE GmbH, Centre for Experimental and Clinical Infection Research, a joint venture of the Hannover Medical School and the Helmholtz Centre for Infection Research, Hannover, Deutschland, ¹³Institute for Clinical and Experimental Transfusion Medicine, University Hospital Tübingen, Tübingen, Tübingen, Deutschland

Fragestellung

Es ist nach der aktuellen Datenlage noch unklar, wie effektiv die momentane Impfstoffgeneration bei den auftauchenden, besorgniserregenden SARS-CoV-2 Virusvarianten (VoCs) schützt. Die humorale Immunantwort ist ein maßgeblicher Teil des über Impfstoffe vermittelten Immunität. Dabei sind Virus-neutralisierende Antikörper essentiell. Anhand der Analyse von Donorproben nach Impfung mit Pfizer BNT-162b2, wurden folgenden Fragestellungen adressiert. (i) Wie verläuft die humorale Immunantwort in Folge der Impfung und welche Unterschiede zur natürlichen Infektion zeigen sich? (ii) Ist eine Antikörperantwort im Speichel nachweisbar? (iii) Wie verhält sich die Immunantwort und die damit verbundenen Immunprotektion gegenüber SARS-CoV-2 VoCs?

Methoden

Mit dem in-house entwickelt und validierten MultiCoV-Ab, einem flexiblen, multiplexen Immunoassay basierend auf der Luminex Technologie haben wir die humorale Immunantwort in gepaarten Serum- und Speichelproben von geimpften Donoren (Pfizer BNT-162b2) vor und nach der zweiten Impfdosis untersucht. Als Kontrollen dienten Proben von infizierten und prä-pandemischen Donoren. Mittels ACE2 Bindungstests, sowie Virus Neutralisationstests mit Patientenisolaten der SARS-CoV-2 Linie B.1.351 und wild-Typ haben wir die Neutralisationskapazität der Seren analysiert.

Ergebnis

In Speichelproben von geimpften konnten wir eine erhöhte IgG Antwort im Vergleich zu prä-pandemischen und infizierten Donoren nachweisen. Wie zu erwarten, war die humorale Immunantwort im Serum und Speichel nach der zweiten Impfdosis (Pfizer BNT-162b2) stark gesteigert. In ACE2 Bindungstests und Virus Neutralisationstests fanden wir ein deutlich reduziertes Neutralisationspotential gegenüber der SARS-CoV-2 variante B.1.351 (Südafrika), jedoch nicht gegenüber anderen untersuchten varianten, mitunter B.1.1.7 (UK).

Schlussfolgerung

Erhöhte Antikörperantworten und Neutralisationspotentiale deuten darauf hin, dass die zweite Impfdosis essentiell ist, um eine protektive Immunantwort zu erzeugen. Zudem lassen die hohen IgG Level im Speichel der geimpften Probanden vermuten, dass die SARS-CoV-2 Impfung mit BNT-162b2 nicht nur vor Infektion, sondern auch vor Transmission des SARS-CoV-2 schützt. Das deutlich verringerte Neutralisationspotential für die südafrikanische Variante B.1.351 unterstreicht die Bedeutung von Überwachungsstrategien zur Erkennung neuer Varianten und deren gezielte Berücksichtigung in zukünftigen Impfstoffen.

FV07**COVID-19 severity and complications associated with low diversity and dysbiosis of the oropharyngeal microbiome**

C. Stein-Thoeringer

DKFZ, Mikrobiom und Krebs, Heidelberg, Deutschland

Question

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and the resulting COVID-19 illness vary from asymptomatic disease, mild upper respiratory tract infection, pneumonia, to a life-threatening multi-organ failure with case fatality rates ranging up to 25%. Despite increasing knowledge of the clinical and immunological features underlying COVID-19, biological variables explaining the course of infection and its severity remain elusive. At the entry site of SARS-CoV-2, the oropharyngeal microbiome represents a hub integrating viral and immune signals at the start of the infection.

Methods and Materials

To evaluate the role of the oropharyngeal microbiome in COVID-19, we performed a multi-center, cross-sectional clinical study analyzing the oropharyngeal microbial metagenomes in healthy adults, patients with non-SARS-CoV-2 infections, or with mild, moderate and severe COVID-19 encompassing a total of 345 participants.

Results

Significantly reduced microbiome diversity and high dysbiosis were observed in hospitalized patients with severe COVID-19, which was further associated with a loss of microbial genes and metabolic pathways. In this cohort, diversity measures were also associated with need for intensive care treatments as major clinical parameters in COVID-19. We further applied random forest machine learning to unravel microbial features for segregating clinical outcomes in hospitalized cases, and observed oropharyngeal microbiome abundances of *Haemophilus* or *Streptococcus* species as most important features.

Conclusion

These findings provide insights into the role of the oropharyngeal microbiome in SARS-CoV-2 infection, and may suggest new biomarkers for COVID-19 severity.

Self-collected oral, nasal and saliva samples yield sensitivity comparable to professional-collected oro-nasopharyngeal swabs in SARS-CoV-2 diagnosis

M. Gertler¹, N. Krug¹, E. Krause², W. van Loon¹, F. Kausch¹, C. Rohardt¹, H. Rössig³, J. Michel², A. Nitsche², M. Mall⁴, O. Nikolaj¹, F. Hommes¹, S. Burock⁵, A. K. Lindner¹, F. P. Mockenhaupt¹, U. Pison⁶, J. Seybold³

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland, ²Robert Koch Institute - Centre for Biological Threats and Special Pathogens, Highly Pathogenic Viruses ZBS1, Berlin, Deutschland, ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Medical Directorate, Berlin, Deutschland, ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Deutschland, ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin, Deutschland, ⁶Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Berlin, Deutschland

Question

Containment of the current COVID-19 pandemic requires broad-scale testing. Laboratory capacities for SARS-CoV-2 specific RT-PCR assays have significantly been increased, and are now complemented by antigen-based rapid test devices. However, routine sample-collection for PCR assays still requires qualified personnel and protective equipment, may produce transmission risks to others during travel to testing sites and during swabbing, and is perceived uncomfortable by many patients. This study aimed at assessing PCR sensitivity when applying three simplified self-sampling techniques compared to professional-collected combined oro-nasopharyngeal samples (cOP/NP).

Methods and Materials

From 62 symptomatic COVID-19 outpatients, we simultaneously obtained three self- and one professional-collected sample 24 to 36 hours after initial confirmation of SARS-CoV-2 infection: (i) a combination swab (tongue, inner cheek, both nasal vestibula, MS), (ii) a saliva sponge combined with swabbing both nasal vestibula, SN, (iii) gargled tap water, GW, and (iv) a professional-collected cOP/NP (diagnostic standard). We compared PCR results for E-gene and ORF1ab genes. Sample self-collection was based on illustrated instructions, without observer intervention.

Results

SARS-CoV-2 RNA was detected in all 62 professional-collected cOP/NP. MS and SN samples had a sensitivity of 95.2% (95%CI, 86.5-99.0) and GW samples of 88.7% (78.1-95.3). Compared to the median Ct-values of cOP/NP samples for E-gene (20.7) and ORF1ab (20.2), these were significantly higher for MS (22.6 and 21.8), SN (23.3 and 22.3), and for GW (30.3 and 29.8). For MS and SN samples, but not for GW specimens, false negativity was associated with a non-German mother-tongue, the number of sampling procedure mistakes, and with symptom duration. In patients with a symptom onset of ≤ 8 days, test sensitivity with SN samples was 98.2% (90.4-100.0) and with MS 96.4% (87.7-99.6). In our model, sensitivity dropped below 90% with >8 days of disease onset.

Conclusion

Self-collected samples based on oral and nasal swabs for the detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR offer very similar sensitivity compared to professional-collected oro-nasopharyngeal samples, if symptom duration does not exceed eight days and operational errors are minimized. Self-sampling could thus optimize and complement containment and mitigation strategies during pandemic conditions, save human and material resources, reduce transmission risks during sample collection and attending test sites.

FV09

Serotypenverteilung von *Streptococcus pneumoniae* bei Erwachsenen mit ambulant-erworbener Lungenentzündung in Deutschland und Abdeckung eines 20-valenten Konjugat-Impfstoffkandidaten: eine longitudinale Analyse von der CAPNETZ Kohorte 2013-2018

C. Bahrs^{1,2}, M. Kesselmeier³, M. Kolditz⁴, S. Ewig⁵, G. Rohde^{6,7,8}, G. Barten-Neiner^{7,8}, J. Rupp^{7,9,10}, M. Witzernath^{7,11}, T. Welte^{7,8,12}, M. W. Pletz^{1,7}, CAPNETZ Study Group

¹Universitätsklinikum Jena/Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, ²Medizinische Universität Wien, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinikum für Innere Medizin I, Wien, Austria, ³Universitätsklinikum Jena/Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Jena, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Bereich Pneumologie, Dresden, Deutschland, ⁵Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Evangelisches Krankenhaus Herne und Augusta-Krankenanstalt, Bochum, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum Frankfurt - Goethe Universität, Medizinische Klinik 1, Schwerpunkt Pneumologie, Frankfurt am Main, Deutschland, ⁷CAPNETZ STIFTUNG, Hannover, Deutschland, ⁸Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Deutschland, ⁹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Lübeck, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Lübeck, Deutschland, ¹⁰Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, ¹¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland, ¹²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland

Fragestellung

Derzeit ist eine 20-valente Konjugatvakzine (PCV20) in Entwicklung, die alle Serotypen der 13-valenten Pneumokokken-Konjugatvakzine (PCV13) und 7 zusätzliche Serotypen (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F und 33F) abdeckt. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Serotypenverteilung von *Streptococcus pneumoniae*, jährliche Trends und den Anteil von Lungenentzündung durch Pneumokokken-Serotypen, die in PCV13, PCV20 und der 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidvakzine (PPV23) enthalten sind, bei Erwachsenen mit ambulant-erworbener Pneumonie (CAP) im Zeitraum 2013 bis 2018 in Deutschland zu untersuchen.

Methoden

Urinproben von erwachsenen, ambulant oder stationär behandelten Patienten mit CAP, die in Deutschland in die CAPNETZ Studie eingeschlossen wurden, wurden mit Serotypen-spezifischen Urinantigen-Detektionsassays (UAD1 und UAD2, Pfizer) getestet. UAD1 detektiert die PCV13-Serotypen. UAD2 weist die zusätzlichen Serotypen von PCV20 und die Serotypen 2, 9N, 17F und 20 nach. Wir führten multivariable, gemischte logistische Regressionsmodellierungen durch, um jährliche Trends der Vakzin-Serotypen von PCV13, PCV20 und PPV23 zu bewerten.

Ergebnis

Urinproben standen von 1183 Patienten (81,9%) der 1445 gescreenten Patienten und die UAD-Testung von 1130 Patienten (95,5% der Patienten mit Urinproben) zur Verfügung. Von diesen Patienten waren 684 Patienten (60,5%) männlich, 660 Patienten (58,4%) waren 60 Jahre oder älter, 857 Patienten (75,8%) hatten zumindest eine Komorbidität und 1006 Patienten (89,0%) wurden im Krankenhaus behandelt. Nach Überarbeitung der Pneumokokken-Impfempfehlung der STIKO für Säuglinge im August 2015 (Wechsel vom

3+1 auf das 2+1 Schema), beobachteten wir einen Anstieg des Anteils von Pneumonie durch PCV13-Serotypen (adjustierte Odds-Ratio Trend pro Jahr nach der Revision 2,54 (95% Konfidenzintervall 1,13-5,90)). In den beiden letzten Jahren, 2017/2018, lagen die durchschnittlichen Anteile bei CAP durch Vakzin-Serotypen von PCV13, PCV20 und PPV23 bei 10,4%, 15,6% und 17,0%. Während der gesamten Studiendauer war Serotyp 3 der häufigste Serotyp (4,1% aller CAP), gefolgt von Serotyp 8 (1,5% aller CAP).

Schlussfolgerung

PCV20 hatte im Vergleich zu PCV13 eine substantiell höhere Abdeckung bei Erwachsenen mit CAP (Periode 2017/2018: 18,8% versus 13,2% für die Altersgruppe 18-59 Jahre und 13,3% versus 8,4% für die Altersgruppe ab 60 Jahren).

A Pan-European Cost-of-Illness Analysis of Patients with *Clostridioides difficile* Infection: Results of COMBACTE-CDI

S. Wingen-Heimann¹, V. Viprey², K. Davies², O. Cornely¹, P.-A. Bandinelli³, M. Wilcox², M. Bonten⁴, M. Vehreschild⁵, J. J. Vehreschild¹

¹Uniklinik Köln, Innere Med. 1, Köln, Deutschland, ²Leeds Institute of Medical Research, University of Leeds, Leeds, United Kingdom, ³Da Volterra, Paris, France, ⁴University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, ⁵Uniklinik Frankfurt, Schwerpunkt Infektiologie, Frankfurt, Deutschland

Question

Clostridioides (Clostridium) difficile infections (CDI) are one of the leading nosocomial infections in industrialized countries. Multinational data on the health-economic burden of patients with CDI does not exist.

Methods and Materials

Within the COMBACTE-CDI project, comprehensive patient data from 12 European countries were used for health-economic evaluation. Based on country-specific prices for healthcare services and annual gross incomes, direct treatment costs and indirect costs (productivity losses) of patients with CDI (case group) and without CDI (control group) were analyzed and compared. All cost values from different countries were converted to a uniform EURO (€) currency. The follow-up period for recurrent CDI (rCDI) was six months following the first positive sample taken.

Results

Between 01/2019 and 12/2019, 171 and 444 in- and outpatients were retrospectively documented into the case and the control groups, respectively, and included into our analyses. Median overall length of stay of inpatients was 14 days (IQR: 7-32 days) in the case group vs. 10 days (3-29 days; $P= 0.080$) in the control group, associated with median overall hospital direct treatment costs per patient of €4,786 (IQR: €1,267 - €13,106) vs. €3,098 (IQR: €669 - €13,221, $P= 0.158$). About 90% of overall costs in both groups were attributed to the treatment on general wards. Within the case group, 15 patients (12%) developed ≥ 1 CDI recurrence, associated with a prolonged overall inpatient stay of 43 days (IQR: 18-62 days, $P= 0.008$) and increased overall direct and indirect costs per patient of €24,353 (IQR: €6,419 - €54,950, $P= 0.010$). The number of patients transferred to an intensive care unit ($P= 0.960$) as well mortality rates ($P= 0.984$) of patients in the case group with and without rCDI were similar.

Conclusion

The multinational study design of COMBACTE-CDI is one of the major strengths of this health-economic evaluation, because different CDI-treatment pathways, a large diversity of *C. difficile* strains, and different country-based cost values were considered. The study results demonstrate the significant morbidity and associated health-economic burden of patients with rCDI. Prevention of rCDI should be in focus of daily patient care to identify a clinically and economically sound prevention strategy.

FV11

Charakteristika und Outcome von COVID-19 bei Patient:innen mit HIV Infektion: Erste Ergebnisse aus der LEOSS Kohorte

P. Sakwinski¹, C. Wyen², M. Vehreschild^{1,3}, S. Doff⁴, C. D. Spinner⁵, S. Grunwald⁶, N. Jung¹, B. Jensen⁷, M. M. Rührich⁸, M. von Bergwelt-Baildon⁹, H. Klinker¹⁰, N. Isberner¹⁰, L. Pilgram³, C. Jakob¹, M. Hower¹¹, J. J. Vehreschild^{1,3,12}, M. Stecher^{1,12}

¹Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, ²Praxis am Ebertplatz, Köln, Deutschland, ³Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, ⁴Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ⁵Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland, ⁶Zentrum für Infektiologie Berlin/Prenzlauer Berg, Berlin, Deutschland, ⁷Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, ⁸Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Friedrich Schiller Universität Jena, Jena, Deutschland, ⁹Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland, ¹⁰Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, ¹¹Medizinische Klinik für Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin, Klinikum Dortmund, Dortmund, Deutschland, ¹²German Center for Infection Research (DZIF), partner site Cologne-Bonn, Köln, Deutschland

Fragestellung

Die klinischen Auswirkungen einer SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) Infektion sind bei Menschen, die mit HIV leben (PLWH), bislang nur unzureichend erforscht. In dieser retrospektiven Kohorte analysieren wir Charakteristika und Outcome von PLWH.

Methoden

In der Analyse wurden PLWH, die in der anonymen, multizentrischen Kohortenstudie "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)" zwischen dem 14.03.2020 und dem 01.03.2021 eingeschlossen wurden, einbezogen. Soziodemografische und klinische Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und das Outcome wurden deskriptiv analysiert.

Ergebnis

Der überwiegende Anteil der PLWH war männlich (76,1%; 54/71), von denen 70,4% (38/54) der Gruppe Männer die Sex mit Männern haben zuzuordnen sind. 43,7% (31/71) waren in der Altersgruppe der 46-65 Jährigen. 46,5% (33/71) der PLWH hatten mindestens eine weitere Komorbidität. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten 76,1% (54/71) eine milde/asymptomatische SARS-CoV-2 Infektion, 16,9% (12/71) und 5,6% (4/71) einen komplizierten bzw. kritischen Status. Bei den mild/asymptomatischen PLWH zum Diagnosezeitpunkt verlief die SARS-CoV-2 Infektion in 9,3% (5/54) kompliziert und bei 3,7% (2/54) kritisch. Der Anteil der Verstorbenen lag bei 2,8% (2/71). Beide Verstorbenen waren männlich, in der Altersgruppe zwischen 66 und 85 Jahren, zum Diagnosezeitpunkt im CDC-Stadium III und in einer komplizierten Phase der SARS-CoV-2 Infektion. Zusätzlich lag in beiden Fällen eine kardiovaskuläre (AV-Block, Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit) und onkologische Komorbidität (solider Tumor), sowie in einem Fall eine pulmonale (COPD) und in dem anderen Fall eine chronische Nierenerkrankung vor. Beide Patienten waren seit >6 Monaten unter effektiver antiretroviraler Therapie, die HIV-1 Viruslast unter der Nachweisgrenze. Bei einem der Patienten lag die CD4+-Zellzahl bei <200/µl.

Schlussfolgerung

Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die Fallmortalität bei PLWH mit 2,8% im Bereich des für die Gesamtpopulation in Deutschland berichteten Wertes von etwa 3% liegt. Bei den zwei verstorbenen PLWH lag ein CDC-Stadium III und eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten vor. Weitere Analysen sind erforderlich, um potentielle Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und das Outcome bei PLWH zu identifizieren.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der Personen mit HIV-Infektion und SARS -CoV-2 Koinfektion

	Klinischer Zustand zum Zeitpunkt der Diagnose*							
	Gesamt		Unkomplizierte Phase		Komplizierte Phase		Kritische Phase	
	n = 71	(%)	n = 54	(76,1)	n= 12	(16,9)	n =4	(5,6)
Alter (in Jahren)								
<25	1	(1,4)	1	(1,9)	0	(0,0)	0	(0,0)
26-45	28	(39,4)	24	(45,3)	2	(16,7)	1	(25,0)
46-65	31	(43,7)	23	(43,3)	7	(58,3)	1	(25,0)
66-85	9	(12,7)	4	(7,5)	3	(25,0)	2	(50,0)
Unbekannt	1	(1,4)	1	(1,9)	0	(0,0)	0	(0,0)
Geschlecht								
Männlich	54	(76,1)	46	(86,8)	4	(33,3)	4	(100,0)
Weiblich	16	(22,5)	7	(13,3)	8	(66,6)	-	
Unbekannt	1	(1,4)						
Ethnizität								
Kaukasisch	49	(69,0)	37	(69,8)	9	(75,0)	3	(75,0)
Afrikanisch oder afro-amerikanisch	8	(11,4)	5	(9,4)	2	(16,7)	0	(0,0)
Unbekannt	14	(19,7)	11	(20,8)	1	(8,3)	1	(25,0)
Komorbiditäten								
Kardiovaskulär	24	(33,8)	19	(35,2)	4	(33,3)	1	(25,0)
Weitere Internistisch ^o	15	(21,2)	9	(16,7)	3	(25,0)	2	(50,0)
Pulmonal	8	(11,3)	4	(7,4)	4	(33,3)	0	(0,0)
Hämatologisch/Onkologisch	4	(5,6)	2	(3,7)	2	(16,7)	0	(0,0)
Neurologisch	3	(4,2)	2	(3,7)	0	(0,0)	1	(25,0)
Andere ^{oo}	1	(1,4)	1	(1,9)	0	(0,0)	0	(0,0)
Letzter bekannter Status								
Genesen	69	(97,2)	54	(100,0)	10	(83,3)	4	(100,0)
Vestorben mit SARS-CoV-2	2	(2,8)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)
Antiretrovirale Therapie (ART)								
Ja	51	(71,8)	37	(68,5)	10	(83,3)	3	(75,0)
Nein	3	(4,2)	3	(5,6)	0	(0,0)	0	(0,0)
Unbekannt	17	(23,9)	14	(25,9)	2	(16,7)	1	(25,0)

Legende: Die Variablen (bspw. Alter) sind aufgrund der anonymen Datenerhebung gruppiert; *Der klinische Zustand zum Zeitpunkt der Diagnose wird wie folgt definiert: Phasen (ein Kriterium zutreffend): *unkomplizierte Phase* = asymptomatisch; Symptome einer Infektion der oberen Respirationstraktes; Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Fieber; *komplizierte Phase* = neu aufgetretener O₂-Bedarf; klinisch relevante Erhöhung bisheriger häuslicher O₂-Therapie; paO₂ bei Raumluft < 70% mmHg; SO₂ bei Raumluft < 90%; AST oder ALT > 5 x unterer Grenzwert; neu aufgetretene kardiale Arrhythmie; neu aufgetretene Perikarderguss > 1cm; neu aufgetretene Herzinsuffizienz mit Lungenödem, kongestiver Hepatopathie oder peripherem Ödem; *kritische Phase* = Bedarf an Katecholaminen; lebensbedrohliche kardiale Arrhythmie, ungeplante mechanischer Beatmung (invasiv und non-invasiv); Verlängerung (>24h) geplanter mechanischer Beatmung; qSOFA ≥2; akutes Nierenversagen mit Dialysebedarf; Leberversagen mit Quick < 50%; weitere internistisch: Magengeschwür, chronische Lebererkrankung, Leberzirrhose, Diabetes (Endorganschäden), Diabetes (ohne Endorganschäden), chronische Nierenerkrankung, Dialyse; ^oAndere: akute Nierenschädigung, Organtransplantation, traumatische Verletzung, Verbrennung, Alkoholabusus.

FV12

Extrahepatische Manifestationen zystischer Echinokokkose in Norddeutschland: eine Fallserie aus der infektiologischen Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

H. Matthews¹, G. Schäfer¹, O. Degen¹, S. Jordan^{1,2}, S. Schmiedel^{1,2}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Ambulanzzentrum Infektiologie, Hamburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland

Fragestellung

Die zystische Echinokokkose ist in Deutschland eine importierte Parasitose, die durch *Echinococcus granulosus* (*sensu lato*) verursacht wird. Sie befällt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Leber, es können aber auch die Lunge oder andere Organe betroffen sein. Die Diagnostik beruht hauptsächlich auf der Bildgebung. Verläufe ohne hepatische Manifestation sind selten und die Diagnosestellung ist aufgrund der atypischen Lokalisation erschwert. In Abhängigkeit von Krankheitsbild und Zystenstadium bestehen unterschiedliche Therapieoptionen (perkutane Drainage, Operation, Chemotherapie, watch-and-wait).

Methoden

Retrospektive Fallserie eigener Patienten, die in unserem tertiären ambulanten Infektionszentrum seit 2010 mit zystischer Echinokokkose behandelt wurden und eine atypische Lokalisation der Zysten zeigten. Es erfolgte eine Beschreibung der epidemiologischen Charakteristika der Patienten, die Darstellung von Therapie und Therapieoutcome sowie eindrücklicher bildgebender Befunde. Die Patienten wurden über eine systematische Datenbankanalyse (nach ICD-Codes) identifiziert.

Ergebnis

Wir stellen 6 ausgewählte Fälle inklusive Bildmaterials und Verlauf der Erkrankung dar. Die Patienten sind alle männlich und zwischen 10 und 45 Jahren. Die Infektionen wurden in unterschiedlichen Ländern erworben. Echinokokkenzysten wurden in Gehirn, Perikard oder Lunge identifiziert. Wir zeigen die Behandlungsverläufe (Chemotherapie und/ oder operative Sanierung). Die meisten Patienten zeigten einen erfreulichen Verlauf unter der Therapie der Erkrankung.

Charakteristika	Lokalisation	Infektionsland	Therapie	Outcome	Befunde
m, 27J	Herz, CE2-A3	Syrien	Entscheidung gegen OP, Therapie mit <u>Albendazol</u> für min 18 Monate. Seitdem <u>Watch&wait</u>	LTFU	
m, 10J	Lunge	Bulgarien		Kein Progress	
m, 45J	Milz, CE3	Ostanatolien	3 Monate <u>Albendazol</u>		
m, 47	Perikard	Deutschland/ Kroatien	<u>Albendazol</u> seit 6 Jahren, OP abgelehnt.	Stabiler Befund	
m, 20	Lunge	Irak	Lungenteilresektion) und <u>Albendazol</u> über 8 Monate	Rezidiv kontralateral mit erneuter OP und Chemotherapie	
m, 45	Lunge	Irak	OP (Lobektomie) und Therapie mit <u>Albendazol</u> über 6 Monate	bisher kein Anhalt für rezidiv	

Charakteristika und Verlauf von Patienten mit extrahepatischer Manifestation einer zystischen Echinokokkose

Schlussfolgerung

Infektionen mit *Echinococcus granulosus* sind in Deutschland selten. Insbesondere bei atypischen Manifestationen außerhalb der Leber ist die Diagnostik herausfordernd. Wir präsentieren ausgewähltes Bildmaterial von außergewöhnlichen extrahepatischen Manifestationen. Die Darstellung von Patientencharakteristika und eingesetzten Therapien bieten Einblick in den Verlauf und Therapieentscheidung und sollen den wissenschaftlichen Diskurs auf diesem Gebiet ergänzen. Wir planen weiterhin, auf Grundlage dieser retrospektiven Analyse, die Etablierung einer prospektiven Kohorte von Patienten mit (zystischer) Echinokokkose.

T cell epitope mapping for a novel MERS-CoV vaccine candidate

C. E. Harrer^{1,2,3}, C. Dahlke^{1,2,3}, M. E. Zinser^{1,2,3}, M. L. Ly^{1,2,3}, S. Lassen^{1,2,3}, J. Müller^{3,4}, T. Wolf⁵, S. Becker^{6,7}, G. Sutter^{8,9}, MVA-MERS-S Study Group^{1,2,3,7,9}, M. M. Addo^{1,2,3}

¹University Medical-Center Hamburg-Eppendorf, 1st Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Hamburg, Deutschland, ²Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department for Clinical Immunology of Infectious Diseases, Hamburg, Deutschland, ³German Center for Infection Research, partner site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Hamburg, Deutschland, ⁴Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Virology, Hamburg, Deutschland, ⁵University Hospital Frankfurt, Department of Internal Medicine II, Division of Infectious Diseases, Frankfurt am Main, Deutschland, ⁶Philipps University Marburg, Institute of Virology, Marburg, Deutschland, ⁷German Center for Infection Research, partner site Gießen-Marburg-Langen, Marburg, Deutschland, ⁸Ludwigs Maximilian University of Munich, Institute of Infectious Diseases and Zoonoses, Munich, Deutschland, ⁹German Center for Infection Research, partner site Munich, Munich, Deutschland

Question

Emerging coronaviruses (CoVs) pose a growing threat to global public health. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS) is a respiratory disease with a CFR of 35%, caused by the MERS-CoV.[1] The WHO prioritized MERS-CoV on the R&D Blueprint list highlighting its epidemic potential and the current lack of licensed vaccines and treatment options.[2] We conducted a first-in-human clinical trial investigating the safety and immunogenicity of the recombinant viral vector vaccine MVA-MERS-S, expressing the MERS-CoV spike-(S)-protein, in 23 volunteers. Since T cell responses were detectable in vaccinees upon stimulation with five different peptide pools covering the S-protein, this study aims to identify MERS-CoV-S specific T cell epitopes by epitope mapping.

Methods and Materials

All 23 study subjects were screened for HLA-A*02 and HLA-B*07 by flowcytometry and SSP-PCR. Using *in silico* prediction algorithms, five different nonameric peptides with the highest binding affinity for HLA-A*02 and HLA-B*07 were determined. PBMCs of vaccinees were stimulated with the five predicted peptides (*in silico* approach) or single peptides from the MERS-S peptide pools (experimental approach). Peptide-specific T cell responses were assessed by IFN- γ -ELISpot assays, followed by an ICS analysis of T-cell polyfunctionality. Additionally, corresponding cytokine profiles were characterised by Luminex (27-plex) assays.

Results

T cell responses upon MERS-S pool stimulation were observed in 82% of vaccinees (n=19/23). While the stimulation of PBMCs using HLA-specific peptides revealed no induction of IFN- γ in HLA-A*02 (n=8) and HLA-B*07 (n=2) positive subjects, in the experimental approach, we identified two epitope candidates that elicited robust T cell responses in one vaccinee. We found that CD8⁺ rather than CD4⁺ T cells were the predominant phenotype inducing IFN- γ upon MERS-S-specific antigenic encounter. For a more holistic understanding of vaccine-induced response kinetics, related cytokine patterns are currently being analysed.

Conclusion

Based on the findings of this study, MERS-S-specific tetramers can be implemented, which may facilitate MERS-CoV-S-specific immune monitoring and the comprehensive characterisation of MERS-CoV-S-specific T cell kinetics. Gaining novel insights into the role of T cell immunity in vaccine-mediated protection, particularly in vector-based, antiviral vaccine regimens, may accelerate the development of more efficacious vaccine candidates.

Literaturangaben

[1] World Health Organisation, MERS Situation Update, December 2020,

<https://applications.emro.who.int/docs/WHOEMCSR326E-eng.pdf?ua=1> , 2021-03-21

[2] Mehand MS, Al-Shorbaji F, Millett P, Murgue B., (2018), The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts. , Antiviral Res., 2018;159:63-67.,

doi:10.1016/j.antiviral.2018.09.009

FV14

High prevalence of concurrent pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent tuberculosis patients in Germany: a retrospective ultrasound analysis

S. Schneitler^{1,2}, S. Bélard^{3,4}, U. Oesterlee², W. Randerath^{2,5}

¹Universität des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland, ²Krankenhaus Bethanien gGmbH, Solingen, Deutschland, ³Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Berlin, Deutschland, ⁴Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland, ⁵Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Solingen, Deutschland

Question

Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) considerably contributes to the overall tuberculosis (TB) burden. The presence of concurrent pulmonary TB (PTB) and EPTB is likely underestimated as patients who present with PTB may have additional subclinical extra-pulmonary involvement. Ultrasound is a useful imaging tool for EPTB manifesting as abdominal, lymph node, or pleural TB. The objective of this retrospective study was to analyze sonographic features of EPTB in TB patients.

Methods and Materials

Patient records including sonographic imaging reports of TB patients admitted between February 2017 and August 2019 to the Pneumology Bethanien Hospital Solingen, Germany, were reviewed. In this institution ultrasound examinations are regularly performed in TB patients. TB related data and data on pleural, abdominal and lymph node (cervical, axillary, inguinal) sonography were extracted and analyzed descriptively.

Results

Of 156 adult TB patients (HIV positive n=2) 114 had undergone at least one ultrasound examination (abdominal n=99, pleural n=58, lymph node n=48 ultrasound). Abdominal ultrasound showed TB related pathology in 51% (51/99) patients. Abdominal lymphadenopathy was detected in 17, ascites in 5, splenic lesions in 2 and hepatic micro-abscesses in 1 patient(s); splenomegaly and hepatomegaly was reported in 30 and 16 patients. Pleural ultrasound was pathologic in 71% (41/58); apical changes, consolidation, and free fluid were reported in 18, 18 and 17 patients respectively. Lymph node ultrasound was pathologic in 90% (43/48) patients; 42 patients had cervical, 23 had axillary, and 20 had inguinal lymphadenopathy. A necrotic, calcified or liquid lymph node pattern was described in 10, 8 and 7 patients, respectively. In the overall cohort TB discharge diagnosis was PTB in 90 (58%), EPTB in 24 (15%), and concurrent PTB and EPTB in 42 (27%) patients.

Conclusion

The ratio of TB patients with exclusive or concurrent EPTB was high in this largely immunocompetent cohort. Data suggest that routine ultrasound examination in TB patients can detect unsuspected subclinical EPTB. This does not only contribute to more accurate delineation of TB disease, but knowledge about additional TB disease sites can indicate further microbiological sampling sites and improve monitoring of possible complications as well as treatment response by sonographic follow-up examinations.

FV15

Antimicrobial Susceptibility and Phylogenetic Relations in a German Cohort Infected with *Mycobacterium abscessus*

N. Wetzstein^{1,2}, T. A. Kohl^{3,4,5}, T. G. Schultze^{2,6,7}, S. Andres⁵, C. Bellinghausen⁸, C. Hügel⁸, V. A. Kempf^{2,6,7}, A. Lehn⁹, M. Hogardt^{2,6,7,10}, H. Serve¹¹, M. J. G. T. Vehreschild^{1,2}, T. Wolf¹, S. Niemann^{3,4,5}, F. P. Maurer^{5,12}, T. A. Wichelhaus^{2,6,7}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland,

²Universitätsklinikum Frankfurt, University Center of Infectious Diseases, UCI, Frankfurt am Main, Deutschland,

³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Forschungszentrum Borstel, Borstel, Deutschland,

⁴Forschungszentrum Borstel, Molecular and Experimental Mycobacteriology, Borstel, Deutschland,

⁵Forschungszentrum Borstel, National and WHO Supranational Reference Center for Mycobacteria, Borstel, Deutschland,

⁶Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, Deutschland,

⁷University Center of Competence of Infection Control of the State of Hesse, Frankfurt am Main, Deutschland,

⁸Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Pneumologie, Frankfurt am Main, Deutschland,

⁹Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung, Frankfurt am Main, Deutschland,

¹⁰Nationales Konsiliarlabor für Mukoviszidose-Bakteriologie, Frankfurt am Main, Deutschland,

¹¹Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Hämatologie, Medizinische Onkologie, Hämostaseologie, Rheumatologie und Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland,

¹²Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Hamburg, Deutschland

Question

Mycobacterium abscessus (Mab) is a highly antibiotic-resistant opportunistic pathogen causing clinically challenging infections in patients with preexisting lung diseases or under immunosuppression. Hence, reliable antibiotic susceptibility data are required for effective treatment. Aims of this study were to investigate (i) the congruence of genotypic and phenotypic antimicrobial susceptibility testing, (ii) the relationship between resistance profile and clinical course, and (iii) the phylogenetic relations of *M. abscessus* in a German patient cohort.

Methods and Materials

A total of 39 isolates from 29 patients infected or colonized with *M. abscessus* underwent genotypic and phenotypic drug susceptibility testing. Clinical data were correlated with susceptibility data. Phylogenetic analysis was performed by means of whole genome sequencing (WGS) and single nucleotide polymorphism (SNP) analysis.

Results

Macrolide resistance was mainly mediated by functional Erm(41) methyltransferases (T28 sequevars) in *M. abscessus* subsp. *abscessus* ($n = 25$) and *M. abscessus* subsp. *bolletii* ($n = 2$). It was significantly associated with impaired culture conversion ($P = 0.02$), but not with higher mortality ($p=0.66$). Aminoglycoside resistance due to mutations in the *rrs* gene was rare in our cohort and only found in two isolates from two different patients.

According to the core SNP phylogeny, we identified three clusters of closely related isolates with SNP distances below 25. Representatives of all circulating global clones (Absc. 1, Absc. 2, and Mass. 1) were identified in our cohort. However, we could not determine evidence for in-hospital interhuman transmission from clinical data.

Conclusion

In our patient cohort, we identified three *M. abscessus* clusters with closely related isolates and representatives of the previously described international clusters but no human-to-human in-hospital transmission. Macrolide and aminoglycoside susceptibility data are critical for therapeutic decision-making in *M. abscessus* infections.

FV16

KADOIN - Kartenbasierte Kontaktnachverfolgung von COVID Indexpatienten

G. Beutel¹, J. Wille²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland, ²Ubilabs, Hamburg, Deutschland

Fragestellung

Die Kontaktpersonennachverfolgung ist eine wesentliche Säule zur Eindämmung der COVID-19 Pandemie. Diese Nachverfolgung wird derzeit überwiegend per Telefoninterview durch die Gesundheitsämter umgesetzt.

Ziel des Forschungsprojekts KADOIN ist es, den Gesundheitsämter und Bürger*innen eine digitale Plattform zur Verfügung zu stellen, um Infektionsketten besser zu identifizieren und zu unterbrechen. Mit KADOIN sollen Machbarkeit, Akzeptanz und Effektivität der digitalen Kontaktpersonennachverfolgung evaluiert werden.

Methoden

1) Verbesserte Dokumentation durch ein szenisches Gedächtnisprotokoll: Ein visuelles Kartensystem erleichtert Bürger*innen sich an das Erlebte der letzten 14 Tage zu erinnern und die in dieser Zeit stattgehabten Kontakte besser wiedergeben zu können.

2) Semiquantitative Dateneingabe: Neben einer manuellen Dateneingabe können die ohnehin in vielen Smartphones gespeicherten Aufenthaltsorte importiert werden. Im Unterschied zu Tracing-Apps werden Orte und Wege für den Benutzer transparent dargestellt und können jederzeit nachbearbeitet oder gelöscht werden.

Ergebnis

Die Anwendung KADOIN wurde bewusst als barrierefreie Browser-Anwendung und nicht als Smartphone-App entwickelt. Abgerufen wird die Anwendung über das Internet, der eigentliche Einsatz erfolgt ausschließlich lokal auf dem Endgerät. Neben der Dokumentation durch die Gesundheitsämter bietet die Anwendungssoftware die Möglichkeit, dass positiv getestete Personen die Dokumentation von Kontaktpersonen eigenständig und zeitlich unabhängig von behördlichen Öffnungszeiten durchführen können.

Unser Datenschutzkonzept beinhaltet, dass die Übermittlung der Daten nur nach aktive Freigabe des Nutzers erfolgt. Zu Fragen des Datenschutzes wurde die Projektgruppe durch den Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit und der lokalen Datenschutzbeauftragten und Ethikkommission beraten.

Schlussfolgerung

Die Digitalisierung der Infektionsforschung hat innerhalb der letzten 12 Monate deutliche Impulse bekommen. Das Forschungsprojekt KADOIN zeigt beispielhaft, dass eine ergebnisorientierte Kooperation von Medizinern und IT-Spezialisten praxisnahe Lösungen initiieren können, um pandemische Szenarien zu kontrollieren und das Gesundheitssystem zu entlasten.

Studienergebnisse zur Machbarkeit, Akzeptanz und Effektivität von KADOIN sind aufgrund der Aktualität vorläufig und werden im Rahmen der Jahrestagung präsentiert.

FV17

ID ROLL OUT– Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship (ABS)-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern- Studienprotokoll einer prospektiven, zweiarmigen Interventionsstudie

G. Fink¹, R. Allen², N. Zimmermann², E. Farin-Glattacker², G. Först¹, G. Fink¹, S. Rieg¹, ID Roll Out Studiengruppe

¹Universitätsklinikum Freiburg, Infektiologie /Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Freiburg, Sektion Versorgungsforschung und Rehabilitationsforschung, Freiburg, Deutschland

Fragestellung

Hintergrund: An deutschen Krankenhäusern gibt es außerhalb von Universitätsklinika nur selten eine konsiliarärztliche Versorgung durch klinische Infektiologen. Antibiotic Stewardship (ABS)-Programmen sind in sehr unterschiedlichem Maße etabliert. Ziel der ID Roll out-Studie ist es, i.) eine Erhöhung der Versorgungsqualität durch Antibiotic Stewardship (ABS)-Aktivitäten in Kombination mit infektiologischer Beratung oder infektiologischer Konsiliarservice-Tätigkeit zu demonstrieren, und ii.) deren Implementierbarkeit und erforderliche Intensität zu untersuchen.

Methoden

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, geclusterte, zweiarmige Interventionsstudie mit Vorher-Nachher-Analyse an 10 nicht-universitären Krankenhäusern, die zusammen ~10% der Krankenhausbetten in Baden-Württemberg umfassen. Die Intervention beinhaltet die Implementierung von ABS-Tools (Schulungsmaßnahmen, Etablierung Antiinfektiva-Leitlinien und -Hausliste) und entweder einer infektiologischen Beratung (ABS+IB, Studienarm A) oder die Etablierung eines infektiologischen Konsiliarservice (ABS+IKS, Studienarm B).

Der primäre Studienendpunkt ist die infektiologische Versorgungsqualität erhoben als Veränderung des *S. aureus*-Bakteriämie-Scores (Indikator für schwierig zu behandelnde Infektion) und des CAP-Scores (ambulant erworbene Pneumonie, Indikator für häufige Infektion) im Vergleich zur Baselineerfassung. Die sekundären Endpunkte umfassen patienten- und krankenhausbegleitende Endpunkte wie Sterblichkeit, Verweildauer und Wiederaufnahmerate sowie die Antibiotika-Verordnungsqualität und -dichte.

Zusätzlich erfolgt eine Prozessevaluation zur Bewertung der Umsetzung der Intervention und Erfassung von Barrieren mittels halbstrukturierter, leitfadengestützter Einzelinterviews und Fokusgruppen. Die Studie wird als Kooperationsprojekt der Abteilung Infektiologie und der Sektion Versorgungsforschung und Rehabilitationsforschung (SEVERA) des Universitätsklinikums Freiburg sowie der AOK Baden-Württemberg durchgeführt und wird durch den Innovationsfond Versorgungsforschung des gemeinsamen Bundesausschusses gefördert (Förderkennzeichen 01NVF19026). Projektstart war der 01.01.2021.

Ergebnis

Diskussion: Die Studie kann für die erforderliche Weiterentwicklung der infektiologischen Versorgung in Deutschland wichtige Modelle und Kennzahlen liefern.

Schlussfolgerung

Diese können in künftige Empfehlungen einfließen und die Basis für die Etablierung einer in Deutschland bisher nicht vorhandenen Versorgungsform darstellen.

FV18

Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) program in a tertiary care hospital – The K-APAT study

V. Priesner¹, C. Lindemann¹, M. Günther¹, C. Horn¹, C. Leisse¹, N. Jung¹, I. Suarez¹, G. Paul², P. Schommers¹, M. Augustin¹, J. J. Malin¹, G. Fätkenheuer¹, N. Scholten³, C. Lehmann¹

¹Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, ²Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland, ³IMVR Köln, Köln, Deutschland

Question

Evidence supports the implementation of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) as standard of care. OPAT is defined as the intravenous administration of antibiotics outside the hospital. After patient training, antibiotics are administered at the patient's home. This form of treatment allows an early discharge of clinically stable patients from the ward. However, practical experience with OPAT in Germany is limited and systematic data is lacking so far. This is the first preliminary analysis of prospective observational data on OPAT in Germany.

Methods and Materials

As part of the ongoing prospective K-APAT study 55 patients treated with OPAT have been enrolled at the university hospital of Cologne since 2019. Inclusion criteria oblige suitability for OPAT and the capacity to give informed consent. Observational data is analyzed on patient characteristics, OPAT treatment duration, effectiveness and occurrence of catheter-related infections. This study is funded by the G-BA.

Results

The mean age of the patients was 50 years (SD 16.7 years). 39 of the patients were men (71%). Most patients were treated for solid organ infections (n=19, 34%), followed by bone and joint infections (n=13, 24%) and bloodstream infections (n=12, 22%). The most common pathogens were *Staphylococcus aureus* (MSSA) (n=15, 27%), *Staphylococcus epidermidis* (n=8, 14%) and *Treponema pallidum* (n=7, 13%). Accordingly, the most frequently used agent was flucloxacillin (n=14, 25%), followed by penicillin G (n=10, 18%) and vancomycin (n=6, 11%). Administration of parenteral antimicrobial therapy was mostly performed via a peripherally inserted central venous catheter (PICC line) (47, 85.5%). No catheter-related infections occurred. In median OPAT was performed for 14 days (IQR 11 - 27 days). 6 patients (11%) were re-admitted to the hospital during the study period, but without any suspected association with OPAT or baseline infection. Overall, 49 (89%) patients successfully completed the therapy. Two patients died during OPAT, but there was no suspected association with OPAT or baseline infection.

Conclusion

Among patients, OPAT was safe, effective, and safe to administer. This was demonstrated by a high successful completion rate, few readmissions, and no catheter-related infections. These preliminary analyses suggest that OPAT can be used as a standard treatment for infections requiring prolonged intravenous anti-infective treatment. However, more data and longer follow-up are needed to determine its full potential.

FV19

Projekt TuNDRA (Real-time Tracking of Neglected bacterial Diseases and Resistance patterns in Asia) zur Erfassung der Infektionskrankheiten und antimikrobieller Resistenzen bei Kindern < 5 Jahren in Bangladesch, Kambodscha und Vietnam

K. Kling, O. Wichmann, J. Im, F. Pozo-Martin, A. Haselbeck, D. T. Pham, M. A. Rabaa, S. Baker, P. Turner, S. Saha, S. Saha, F. Marks

Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Der Fokus des TuNDRA-Projekts liegt auf Pneumonien und ambulant erworbenen Bakteriämien, entsprechend werden Kinder mit respiratorischer Symptomatik und Fieber in die Studie aufgenommen. Ziel ist die Kombination traditioneller epidemiologischer Methoden, moderner Diagnostik und Genom-Sequenzierung.

Methoden

Bereits nach einer einjährigen Projektlaufzeit wurde 2018 mit Mirzapur (Bangladesch) ein zusätzlicher Standort etabliert, an dem ein klar definiertes demographisches Einzugsgebiet eine Abschätzung der Bevölkerungsinzidenz für die Zielkrankheiten in ländlicher Gegend ermöglicht. Ebenfalls seit 2018 wird die Surveillance mit Blutkulturdiagnostik durch PCR-basierte Diagnostik an allen Standorten ergänzt, um den Nachweis von viralen Atemwegsinfektionen zu ermöglichen, wie sie z. B. durch das Respiratory Syncytial Virus (RSV) verursacht werden.

Um die ökonomischen Konsequenzen enterischer und respiratorischer Infektionen zu ermitteln wird seit Juli 2020 eine Cost-of-illness-Studie zu den Krankheitskosten inkl. Antibiotikaverbrauch zur Abschätzung potenziell vermeidbarer Kosten durchgeführt.

Ergebnis

Bisherige Ergebnisse: In allen Projektstandorten wurden bis Ende 2020 insgesamt > 7.000 Kinder eingeschlossen. Von diesen wurden > 9.000 Blutkulturen abgenommen, von denen ca. 1.300 positiv waren (14 %). Die häufigsten Erreger waren *S. typhi*, *Staphylococcus sp.*, *Strep. pneumoniae*, *S. aureus* und *E. coli*. Die virale PCR-Diagnostik ergab in je 1.000 Fällen positive Nachweise von Influenza- bzw. RS-Viren.

Bei den bakteriellen Pathogenen erfolgt die Charakterisierung von Resistenzmustern mit Sequenzierung des gesamten Genoms sowie phylogenetischen Analysen zur Untersuchung von Übertragungswegen. Die Daten des Projekts werden in globale Datenbanken eingepflegt, die vom Wellcome Trust Sanger Institute und dem Big-Data-Institute (beide UK) betrieben werden.

Schlussfolgerung

Die COVID-19-Pandemie hatte an den Studienstandorten unterschiedliche Auswirkungen auf die Rekrutierung der Studienteilnehmer: Während in Kambodscha und Vietnam nach kurzer Zeit nur noch wenige Neuinfektionen erfasst wurden und die Surveillance fortgeführt werden konnte, war Bangladesch härter getroffen; das Studienlabor in Dhaka konnte durch Durchführung der COVID-19-Diagnostik in der Pandemie entscheidend unterstützen. Durch eine Fortführung der Datenerhebung zur Ätiologie von Erkrankungen, zur Krankheitslast und Grad der Antibiotikaresistenz kann längerfristig eine Kontrolle der Erkrankungen bzw. der Antibiotikaresistenzen erfolgen.

FV20

Vorbereitung auf biologische Lagen – Evaluation und Eindrücke eines Schulungs- und Trainingsprogramms für Krankenhäuser in Deutschland

F. Gundlach

Werner Forßmann Krankenhaus, Notfallzentrum, Eberswalde, Deutschland

Fragestellung

Ein adäquates Management von Patienten mit sog. „*high consequence infectious diseases*“ (HCID) ist unter klinischen, epidemiologischen und seuchenhygienischen Aspekten unabdingbar. Die in Deutschland verfügbaren sieben Behandlungszentren des STAKOB (Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz – und Behandlungszentren) sind hierfür gut ausgestattet. Eine Primärversorgung von HCID-Patienten erfolgt oftmals außerhalb dieser Behandlungszentren. Die Verbreiterung der Expertise in der Fläche ist eine Möglichkeit, hier eine Optimierung herbeizuführen.

Methoden

Im Rahmen des EKOS-Projektes am Robert Koch-Institut (RKI) wurde von zwei Behandlungszentren in Zusammenarbeit mit je einem regional angegliederten Schwerpunktkrankenhaus ein praxisorientiertes modulares Schulungs- und Trainingsprogramm entwickelt. Dieses wurde nach Abschluss der 2-jährigen Pilotphase nunmehr evaluiert.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren fanden insgesamt 14 Schulungen mit 138 Teilnehmern statt. Beide Module (Lern- und Praxisteil) wurden nach einem Jahr wiederholt. Die Teilnehmer wurden qualitativ zu den vermittelten theoretischen Inhalten und quantitativ zu Aspekten des praktischen Moduls vor Beginn und am Ende der Pilotphase schriftlich befragt.

Ergebnis

In der Evaluation zeigte sich im Lernmodul eine deutliche Verbesserung der theoretischen Kenntnisse (Steigerung der korrekten Antworten um 17-67%). Die Implementierung interaktiver Fallbeispiele im Verlauf erhöhte die Akzeptanz der Schulungen. Bei geplant durchgeführten Wiederholungen im Praxismodul sank hierbei die Fehlerrate um mehr als 50%. Sicherheit und Kompetenz in der Umsetzung des Gelernten stiegen im Verlauf subjektiv und objektivierbar an, erreichten jedoch nicht Werte wie bei Personal von Behandlungszentren (2,7-3,6/5 Punkten vs. > 4,5/5 Punkten auf einer semiquantitativen Skala). Probleme finden sich in der Bereitstellung der Personalressourcen und – Fluktuation sowie der Planung und Terminierung eines solchen Programms.

Schlussfolgerung

Ein modulares Programm zur erhöhten Vorbereitung hinsichtlich HCID-Patienten ist mit einem vertretbaren Zeitaufwand in Kliniken der Maximalversorgung implementierbar. Die Wiederholung innerhalb eines Jahres verfestigt Lernerfolge und erhöht die Nachhaltigkeit. Zur Verstetigung der Trainingsprogramme ist die Ausbildung von Multiplikatoren sinnvoll.

Predictive performance of rapid diagnostic tests for falciparum malaria and its modelled impact on integrated community case management of malaria in sub-Saharan African febrile children

J. Mischlinger, V. Dudek, M. Ramharter

Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Deutschland

Question

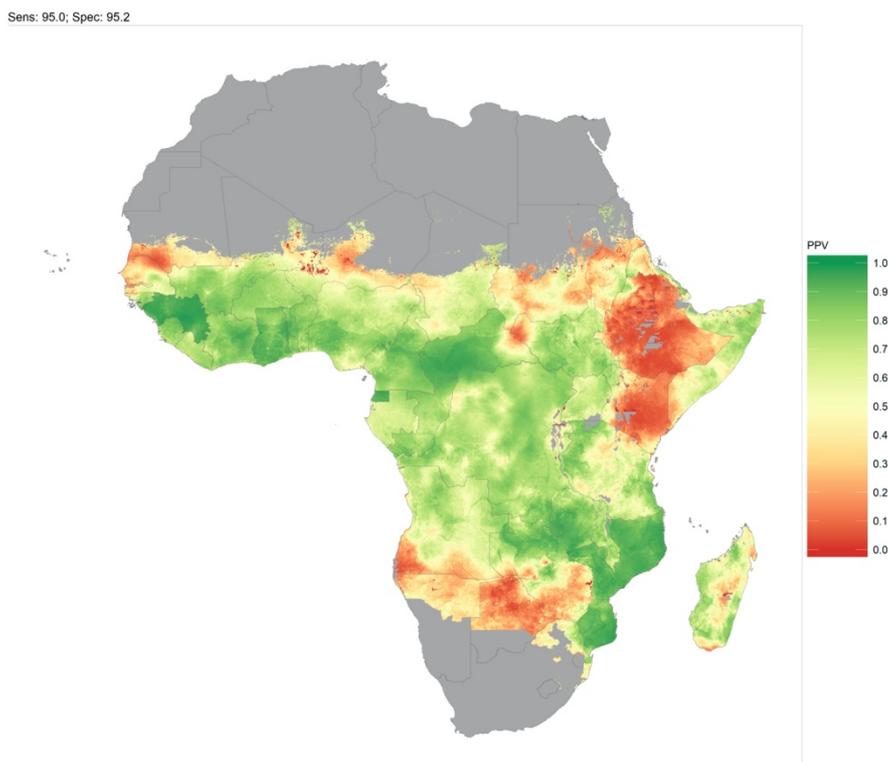
Integrated community case management (iCCM) of malaria complements and extends the reach of public health services to improve access to timely diagnosis and treatment of malaria. Such community-based programmes rely on standardised test-and-treat algorithms implemented by community health workers using malaria rapid diagnostic tests (RDTs). However, due to a changing epidemiology of fever causes, positive RDT results might not correctly reflect malaria-disease in all malaria-endemic settings in Africa. This study modelled diagnostic predictive values for all malaria-endemic African regions as an indicator of the programmatic usefulness of RDTs in iCCM campaigns on malaria.

Methods and Materials

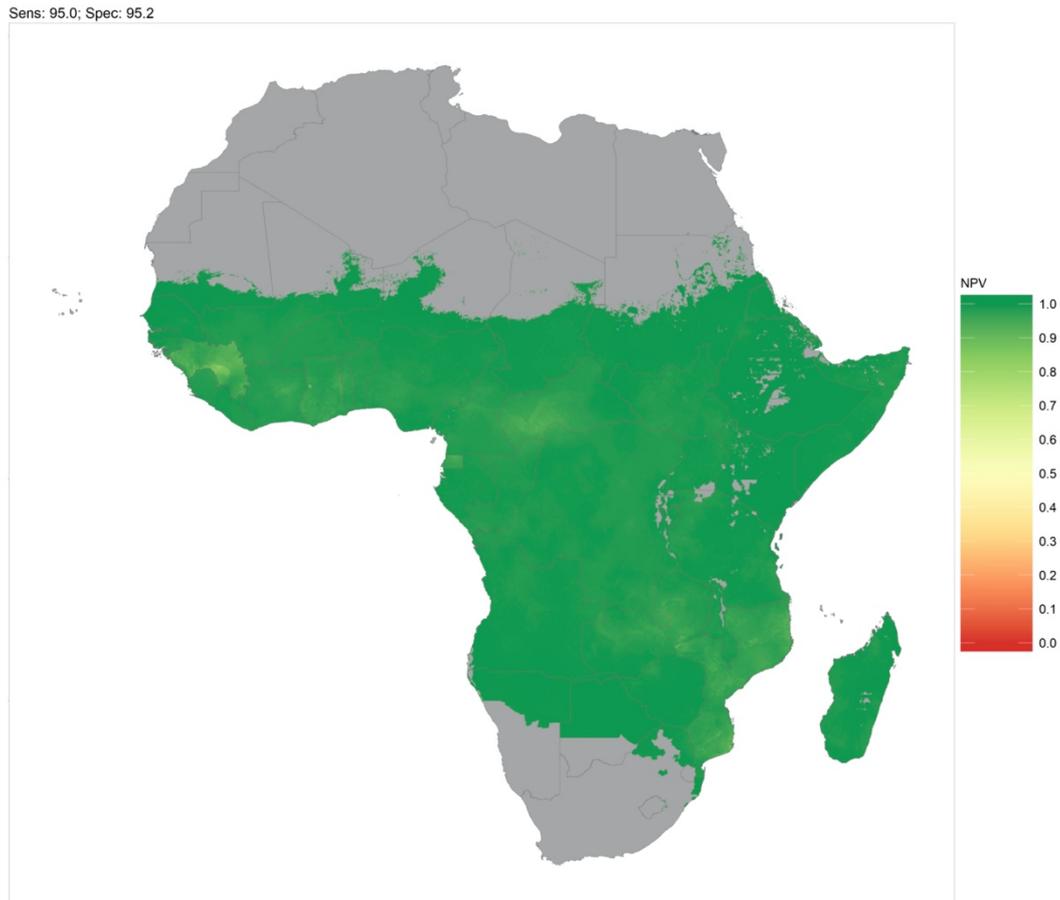
Positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) of RDTs for clinical malaria were modelled. Assay-specific performance characteristics stem from the Cochrane Library and publicly available data on the proportion of malaria-attributable fevers among African febrile children under five years of age were used as prevalence matrix.

Results

Average country-level PPVs vary considerably: Ethiopia had lowest PPVs (HRP2-assay: 17.35%; pLDH-assay: 39.73%) and Guinea the highest PPVs (HRP2-assay: 95.32%; pLDH-assay: 98.46%). On the contrary, NPVs were above 90% in all countries (HRP2-assay: $\geq 94.87\%$; pLDH-assay $\geq 93.36\%$).



HRP-2-based malaria rapid diagnostic tests (RDTs). Positive predictive values (PPVs) reflect the probability of malaria as causal reason for fever in the presence of a positive test result in children aged \leq five years.



HRP-2-based malaria rapid diagnostic tests (RDTs). Negative predictive values (NPVs) reflect the probability that malaria is not the causal reason for fever in the presence of a negative test result in children aged \leq five years.

Conclusion

PPVs differed considerably within Africa when used for screening of febrile children indicating unfavourable performance of RDT-based test-and-treat algorithms in low-PPV settings. This suggests that the administration of antimalarials alone may not constitute causal treatment in the presence of a positive RDT result for a substantial proportion of patients particularly in low-PPV settings. Therefore, current iCCM algorithms should be complemented by information on other setting-specific major causes of fever.

FV22

The first record of the invasive mosquito *Aedes albopictus* in the Republic of Moldova

T. Sulesco

Institute of Zoology, Research Center for Terrestrial Fauna, Laboratory of Entomology, Chisinau, Moldova

Question

Aedes albopictus, a known vector of several mosquito-borne disease pathogens including dengue, chikungunya and Zika viruses, is rapidly spreading across Europe. As part of AIM-COST project, *Aedes* invasive mosquito targeted surveillance was initiated in 2020 in Hancesti region and Chisinau municipality, Republic of Moldova.

Methods and Materials

Three locations, presenting the possible routes of entry for *Aedes* invasive mosquitoes have been selected for ovitraps positioning: border crossing to Romania in Leuseni, Hancesti region, Chisinau International Airport and Botanical Garden (known for introducing and growing the tropical plants) in Chisinau. Five ovitraps with tongue depressor, as a substrate for invasive *Aedes* female oviposition, were positioned in each location. Sampling period was between June and October 2020 in Leuseni and between July and October 2020 in International Airport and Botanical Garden. The tongue depressors and water were collected from the traps and replaced with clean water and new tongue depressor every two weeks. Sampled material was labeled and transported to the laboratory. Eggs were reared through to adult stage, and the species was confirmed with larval and adult morphology.

Results

In the present study, two ovitraps positioned in the Chisinau International Airport, collected 188 eggs belonged to *Aedes* genus. The first ovitrap collected 167 eggs during the season. The first positive tongue depressor, containing 72 eggs was collected on August 21. The last tongue depressor, containing 57 eggs, was collected on September 27. Twenty three individuals of *Ae. albopictus* were reared from the eggs. The second trap collected 21 eggs on September 27. In addition, one adult female of *Ae. albopictus* was caught by manual aspirator during ovitraps inspection in the airport on September 27.

Conclusion

This is the first record of *Ae. albopictus* in the Republic of Moldova. These findings suggest that the main route of introduction of *Ae. albopictus* in the Republic of Moldova is through air transportation. Subsequent surveillance is planned to find out if *Ae. albopictus* established in the Republic of Moldova.

Quantification of the proportion of unfavorable clinical outcomes among imported malaria patients according to the degree of semi-immunity on population level – an ecological study

T. Nordmann^{1,2}, S. Davi^{1,2}, M. Ramharter^{1,2}, J. Mischlinger^{1,2}

¹Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Forschung, Hamburg, Deutschland, ²German Centre for Infection Research (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel, Hamburg, Deutschland

Question

The protective effect of semi-immunity to alleviate clinical complications of malaria remains incompletely understood. This ecological study quantified the proportion of unfavorable clinical outcomes among patient populations with imported malaria as function of the reported proportion of absent semi-immunity in a patient population.

Methods and Materials

Group-level proportions were extracted from published studies on imported malaria. The exposure of interest was the proportion of absent semi-immunity in the respective patient population. Additionally, the proportions of following unfavorable clinical outcomes were extracted: A) severe malaria, B) admission to intensive care unit (ICU) and C) death. Linear multivariable regression models were applied to determine the association between absence of semi-immunity and either severe malaria, ICU admission and death.

Results

56 articles on imported malaria from 1987 to 2017 were included to the analysis. Results of univariable linear regression analysis indicated strong evidence for a positive correlation between proportion of absence of semi-immunity and the proportion of severe malaria in a population and similarly, the proportion of a fatal outcome on population level. No evidence for such a correlation was detected for ICU admission. After adjustment for age, *Plasmodium species* and self-reported adherence to chemoprophylaxis all positive correlations increased as indicated by an increase of all adjusted regression coefficients.

Outcomes	n	Restricted univariable regression equations*	p-value	n	Multivariable regression equations	p-value
severe malaria	27	$y = 0.36 (0.15 \text{ to } 0.58) * x + 0 (-0.13 \text{ to } 0.12)$	0.002	27	$y = 0.42 (0.18 \text{ to } 0.65) * x + 0.02 (-0.24 \text{ to } 0.27)$	0.001
ICU admission	12	$y = 0.06 (-0.22 \text{ to } 0.35) * x + 0.07 (-0.1 \text{ to } 0.35)$	0.64	12	$y = 0.15 (-0.17 \text{ to } 0.47) * x + 0.16 (-0.18 \text{ to } 0.5)$	0.31
death	28	$y = 0.027 (0.002 \text{ to } 0.056) * x + 0 (-0.02 \text{ to } 0.02)$	0.06	28	$y = 0.045 (0.016 \text{ to } 0.074) * x + 0.015 (-0.017 \text{ to } 0.046)$	0.004

Crude and adjusted linear regression equations between the proportion of absent semi-immunity and the proportion of unfavorable outcomes in populations with imported malaria *Restricted on studies with available data on all confounders.

Conclusion

This ecological study provides a first model to quantify the proportion of severe malaria and death as function of the proportion of absence of semi-immunity in populations of patients with imported malaria. Further research is needed to verify such results on individual patient-level. Furthermore, in order to overcome the difficulties to define semi-immunity further investigations on biomarkers are needed which would reflect both the degree of individual exposure to *Plasmodium spp.* as well as, the degree of protection from developing clinically-apparent disease.

Changing patterns in *Plasmodium falciparum* multidrug resistance-1 gene polymorphisms over the last decade in southern Rwanda

W. van Loon¹, C. Bergmann¹, F. Habarugira², C. Tacoli¹, D. Savelsberg¹, R. Santos de Oliveira¹, D. Mbarushimana², J. Ndoli², A. Sendegeya², C. Bayingana², F. Mockenhaupt¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland,

²University Teaching Hospital Butare, Huye, Ruanda

Question

Antimalarial drug resistance impedes malaria control worldwide. In Huye, Rwanda, we recently reported the emergence of a validated *Plasmodium falciparum* K13 artemisinin-resistance mutation, R561H, in 4.5% of isolates. As for the non-artemisinin partner drugs, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *P. falciparum* multidrug resistance 1 (*pfmdr1*) gene are associated with altered susceptibility to amodiaquine (AQ) and lumefantrine (LF). Already in 2010, the predominant *pfmdr1* pattern (N86, 184F, D1246, NFD) in Huye suggested intense AL pressure. Almost ten years later, we re-assessed the prevalence these SNPs in the *P. falciparum* population.

Methods and Materials

In March-June 2018 and September–December 2019, we recruited 295 patients with uncomplicated malaria at the Sovu Health Centre and Kabutare District Hospital, Huye district, Rwanda. All patients were examined by a physician, and venous blood was collected into EDTA. Following DNA extraction, *Plasmodium* species was confirmed by PCR. *Pfmdr1* was amplified by nested PCR assays and sequenced.

Results

Two hundred and thirty-four *P. falciparum* positive samples were collected. *Pfmdr1* 86Y occurred in 3.7% (8/216), 184F in 52.8% (114/216), and 1246Y in 2.3% (5/217). The dominant haplotype was NFD (50.0%, 106/212), followed by the wild-type haplotype (NYD, 44.3%, 94/212). As compared to our data from the same region in 2010, the *pfmdr1* allele pattern had changed by 2018/19: The prevalence of 86Y declined ten-fold and that of 1246Y five-fold, whereas 184F remained basically unchanged. The NFD haplotype was dominant in 2010 (38.5%, 40/104) and even more so in 2018/19 (50.0%). In contrast, the wild-type haplotype NYD more than doubled between 2010 and 2018/19, while a common haplotype in 2010, YYD, had declined by >90% in 2018/19. Other, less common haplotypes in 2010 had become rare or absent by 2018/19.

Conclusion

Other studies showed that *In vitro*, the wild-type *pfmdr1* N86 allele associates with reduced susceptibility to DHA and LF (the active components of AL), and *in vivo*, with an increased risk of AL treatment failure. Our study suggests the pattern in *pfmdr1* SNPs to shift towards AL resistance-associated genotypes in southern Rwanda. Reconsideration of current treatment policies and intense, high coverage surveillance of antimalarial resistance and its molecular markers, remain pressing.

Epidemiologie und klinisches Management von 87 Erwachsenen mit komplizierter Malaria tropica in einem tropenmedizinischen Zentrum in den Jahren 2009-2018

J. Jochum¹, D. Wichmann², S. Jordan¹, B. Kreuels¹, S. Schmiedel³, M. M. Addo³, M. Ramharter¹

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Medical Dep. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland, ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung

Malaria tropica kann sich innerhalb kurzer Zeit zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild entwickeln. Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt einen niedrigschweligen Einsatz von Breitspektrumantibiotika bei komplizierter Malaria, um eine möglicherweise gleichzeitig bestehende bakterielle Sepsis mitzubehandeln. Zur Häufigkeit von schweren bakteriellen Koinfektionen bei Erwachsenen mit komplizierter Malaria in Deutschland gibt es keine aktuellen Daten.

Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung wurden demographische Daten, Laborbefunde, Koinfektionen, Therapie und Verlauf aller im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelten Fälle von „komplizierter Malaria“ oder „zerebraler Malaria“ bei erwachsenen Patient*innen für den Zeitraum von 2009 bis 2018 analysiert.

Ergebnis

Die Fallserie umfasst insgesamt 87 Patient*innen mit einem medianen Alter von 47 Jahren (IQR 38-59, maximal 77). 69% waren männlich und bei 46% war von einer Semiimmunität auszugehen. Ghana (20 Fälle) und Nigeria (13 Fälle) waren die Länder, in denen die Krankheit am häufigsten erworben wurde. Die Parasitämie betrug im Median 8% (IQR 5-14%, maximal 48%). Bei 61% beinhaltete die Therapie Artesunat. Chinin wurde in 14% verabreicht, zuletzt im Jahr 2012. Zwei nicht-semiimmune Patienten (70 und 52 Jahre mit Parasitämien von 35% und 40%) verstarben trotz leitliniengerechter Therapie und maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen. Der Nachweis therapiebedürftiger bakterieller Koinfektionen war selten. In zwei Fällen (2,3%) lagen echte Blutstrominfektionen vor, beide Male durch methicillinsensible *Staphylococcus aureus* bei gleichzeitig bestehenden Haut-Weichteilinfekten mit demselben Erreger. Die höchsten CRP-Werte in den beiden Fällen betrugen 170 und 164 mg/L, etwas unterhalb des Medians der Gesamtgruppe (184 mg/L).

Schlussfolgerung

Die Fallserie zeigt, dass in einem Zentrum auch Fälle schwerer, komplizierter Malaria tropica in der Regel erfolgreich behandelt werden können. Chinin kam in den letzten Jahren bei uns nicht mehr zum Einsatz. Für eine initiale empirische antibakterielle Therapie lässt sich aus den analysierten Fällen keine Evidenz ableiten, auch wenn wir diese zumindest bei schwerstkranken Patient*innen im Schockzustand weiterhin durchführen würden. Die beiden Todesfälle ereigneten sich bei Patienten trotz umgehender Therapie mit Artesunat und Breitspektrumantibiotika.

Klinische Charakteristika von Malaria Patienten und epidemiologische Trends am Universitätsklinikum Bonn 2010-2020. Retrospektive, monozentrische Analyse und Vergleich mit nationalen Trends

S. Schlabe^{1,2,3}, I. Reiter-Owona⁴, C. Schwarze-Zander^{2,3}, C. Boesecke^{2,3}, U. Klarmann-Schulz^{3,4,5}, K. van Bremen^{2,3}, S. Nachtsheim⁴, T. Nordmann⁶, J. Bischoff^{2,3}, A. Schneidewind², U. Spengler^{2,3}, C. Strassburg^{2,3}, J.-C. Wasmuth^{2,3}, A. Hoerauf^{3,4}, J. Rockstroh^{2,3}

¹Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I / Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie (IMMIP), Bonn, Deutschland, ²Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Partnersite Köln-Bonn, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie (IMMIP), Bonn, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Bonn, Deutschland, ⁶Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland

Fragestellung

Wir stellen eine retrospektive Analyse der Malaria-Patienten am Universitätsklinikum Bonn (UKB) über 11 Jahre vor.

Methoden

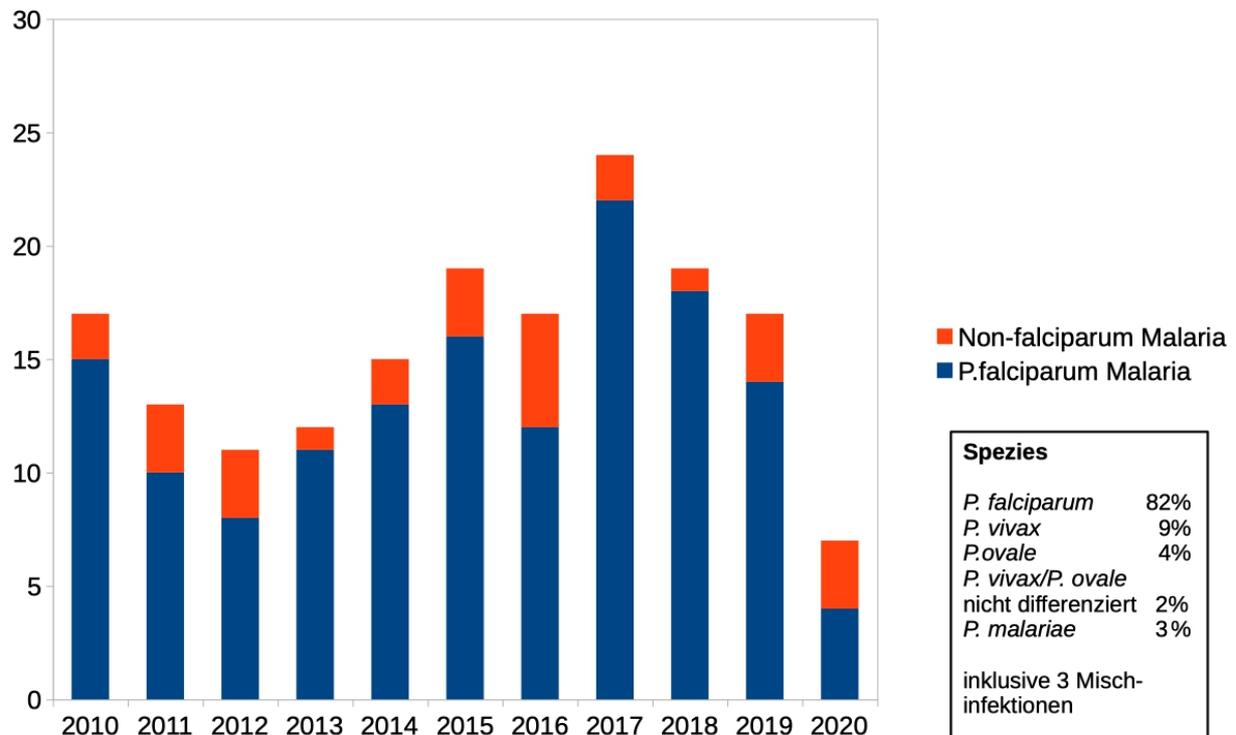
Alle Patienten mit Malaria am UKB zwischen 2010 und 2020 wurden mit ihren demographischen Daten, Krankheitsverlauf, Spezies, klinischen und laborchemischen Befunden und Therapie in diese retrospektive Erhebung eingeschlossen.

Ergebnis

171 Patienten (69.6% männlich, Altersmedian 39, 17-76) mit Malaria nach Aufenthalt meist in West- (48.8%), Zentral- (18.6%) und Ostafrika (18.2%) wurden eingeschlossen. Die mediane Aufenthaltsdauer betrug 28 Tage (13h - 2a), darunter sind 29 Kurzzeitaufenthalte bis zu 14d (17.7%). Die Rückkehr lag im Median 11 Tage zurück (0d–1a). Herkunftsländer und Trends reflektieren genau die nationalen Meldedaten des RKI. Reiseanlass war der Besuch von Freunden und Verwandten (VFR) (34.5%), Arbeit (14%), Tourismus (12.9%), humanitäre Arbeit (9.4%) und Migration/Flucht (8.2%). Nur 16 (86 verfügbare Angaben) Patienten gaben eine korrekte Chemoprophylaxe an. Die Symptomatik bestand im Median 3 Tage (0-105d): Fieber (97.7%), Kopfschmerzen (45.6%), Abgeschlagenheit (29.8%), Muskelschmerzen (20.5%), Übelkeit (15.2%) und Diarrhoe (15.2%). Die mediane Körpertemperatur war 37.9°C (35.2-41°C).

P. falciparum lag in 82% vor (

Abbildung 1 Patienten mit Malaria während des Beobachtungszeitraums



Patienten mit Malaria während des Beobachtungszeitraums

). Die mediane Parasitämie betrug 1% (<0.01%-50%). Die Mehrheit der Patienten wies eine Thrombozytopenie (n=139; Median 76G/L, 13–150), Bilirubinämie (n=90, Median 1.97mg/mL, 1.22-10.48), erhöhte Lactat-Dehydrogenase (n=119; Median 335U/L, 249-1542) und CRP-Erhöhung (n=168; Median 90.4 mg/L, 6-331) auf. Bei 44 Fällen lag nach WHO Kriterien eine komplizierte Malaria vor, am häufigsten Hyperparasitämie (n=33), Ikterus (n= 10), Nierenversagen (n=9) und zerebrale Malaria (n=7). 34 Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt.

In 91.2% war die Initialtherapie nach DTG Empfehlungen erfolgreich, 8.8% erhielten eine Therapieumstellung, es gab 2 Relapse. Eine Patientin starb infolge eines Hirnödems (32% Parasitämie).

Schlussfolgerung

Wir sahen ein breites Krankheitsspektrum der Malaria hinsichtlich Verlauf, Komplikationen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Therapieumstellung und supportiver Therapie. Zusatzinformationen aus aktuellen epidemiologischen Daten sollten regelhaft bei der Notfallversorgung von Reisenden überprüft werden.

IVERCURE: Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of *Plasmodium falciparum* infections in asymptomatic Gabonese adults

D. Ekoka Mbassi^{1,2}, G. Mombo-Ngoma^{1,2}, J. Held³, W. Ndzebe Ndoumba², D. G. Okwu², L. C. Kalkman², M. A. Akinosho², L. B. Dimessa Mbadinga², F.-A. Ekoka Mbassi^{1,2}, J. Inoue³, E. K. Yovo², B. Mordmüller^{3,4}, A. A. Adegnika^{3,5}, M. Ramharter¹, R. Zoleko Manego^{1,2}

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Klinische Forschung, Hamburg, Deutschland, ²Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Clinical Operations, Lambaréné, Gabun, ³University of Tübingen, Institute of Tropical Medicine, Tübingen, Deutschland, ⁴Radboud University Medical Centre, Department of Medical Microbiology, Nijmegen, Netherlands, ⁵Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Lambaréné, Gabun

Question

Malaria remains a relevant health hazard. The endectocide ivermectin is being considered as a complementary malaria vector tool for eliminating the disease by 2030.¹ Interestingly, ivermectin also has an effect against asexual blood stages in vitro.² Activities against parasite and vector could multiply the impact of ivermectin on malaria control. We have conducted a clinical trial evaluating safety and efficacy of different ivermectin dose regimens in adults with asymptomatic *P. falciparum* infection in Gabon.

Methods and Materials

In this phase 1 trial, 49 microfilaria-negative volunteers aged ≥ 18 years of both sexes, with an asymptomatic *P. falciparum* infection of 200-5000 parasites/ μ l were recruited and allocated to four cohorts. The first three cohorts of five subjects each were open-labelled and served to escalate dose and duration of the treatment with 1 to 3 days of 200 μ g/kg ivermectin. The 4th cohort of 34 subjects was the randomized, double blind, placebo-controlled part of the study in which subjects received placebo or ivermectin at 300 μ g/kg for 3 days. All participants were hospitalized for at least 3 days with a follow-up period of 14 days. *Plasmodium* parasitaemia was measured 8-hourly during hospitalisation and once daily until end of follow-up.

Results

In all cohorts, median age was at 25 years (18-64 years) and median baseline parasitaemia at 599 P/ μ l (190-4988 P/ μ l). There were 51 adverse events registered, of which none was serious, 14 (28%) were moderate and all others were mild. The most frequent AEs were headache (13 [26%]), allergic rash (9 [18%]) and fever (6 [12%]). All fevers ceased within 24h, 1 led to late screening failure, 2 to withdrawal of the study intervention after 1st dose and 3 occurred during follow-up. Of the latter, 2 participants recovered without treatment, all other fevers ceased under paracetamol administration. 4 participants received rescue treatment due to malaria: in cohort 2, 1 participant during follow-up, in cohort 4, 2 participants during intervention phase and 1 participant during follow-up. In all cohorts, parasitaemia levels decreased following the administration of ivermectin (median parasitaemia at screening, day 3 and day 7: 599, 74 and 0 P/ μ l, respectively).

Conclusion

This is the first in-human evaluation of the efficacy of ivermectin against *Plasmodium* spp. The study was conducted in a *Loa loa* endemic region, no fatal or serious adverse events were observed. The drug remains a promising candidate to accompany other elimination tools.

Literaturangaben

[1] Alout H, Foy BD, (2017), Ivermectin: a complimentary weapon against the spread of malaria?, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 15(3):231-240, doi:10.1080/14787210.2017.1271713

[2] Pessanha de Carvalho L, Sandri TL, José Tenório de Melo E, et al., (2019), Ivermectin impairs the development of sexual and asexual stages of *Plasmodium falciparum* in vitro, *Antimicrob Agents Chemother*, 2019;(May):AAC.00085-19, doi:10.1128/AAC.00085-19

Mahnende Beispiele – Analyse von zwei Fällen komplizierter Malaria tropica mit tödlichem Verlauf

J. Jochum¹, D. Wichmann², S. Schmiedel³, L. Veletzky¹, P. Shamsrizi³, B. Kreuels¹, S. Bühler^{1,4}, M. Ramharter¹, S. Jordan¹

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Medical Dep. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland, ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland, ⁴Institut für Hygiene und Umwelt, Hamburg, Deutschland

Hintergrund:

Malaria tropica ist eine potenziell tödlich verlaufende Erkrankung. Da eine ausreichend schnelle Therapie in der Regel erfolgreich ist, sind Todesfälle in Deutschland sehr selten geworden.

Fallpräsentationen:

Fall 1: Ein 69-jähriger Herr kollabiert am Hamburger Flughafen nach einmonatigem Aufenthalt in der D. R. Kongo ohne Malariaphylaxe. Er gibt an, seit einer Woche unter starken Diarrhöen zu leiden, Fieber sei nicht aufgefallen. Der Patient wird sofort in die Universitätsklinik (UK) gebracht, er erscheint verwirrt und massiv hypovoläm. Der Malariaschnelltest ist negativ. Bei Thrombozytopenie, Hämolyse und Laktatazidose erfolgt zeitgleich die Mikroskopie eines Blutausstriches, in der eine Malaria tropica mit 25% Parasitämie nachgewiesen wird. Trotz umgehend eingeleiteter Artesunate-Therapie und maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen verstirbt der Patient kurz darauf im progredienten Multiorganversagen.

Fall 2: Eine 56-jährige Dame besucht vor einer Togoreise eine reisemedizinische Ambulanz. Als Malaria-Chemoprophylaxe wird Atovaquon/Proguanil rezeptiert. Eine Woche nach Rückkehr treten grippale Beschwerden auf, es erfolgt eine hausärztliche Verschreibung von Cefuroxim. 5 Tage später wird die Patientin komatös aufgefunden. In der erstversorgenden Klinik fallen Hämolyse und Thrombozytopenie auf, eine Computertomographie (CT) zeigt ein Hirnödem. Nach positivem Malariaschnelltest wird die Patientin beatmet an die UK verlegt. Eine Artesunate-Therapie wird direkt begonnen. Die Blutmikroskopie ergibt eine Parasitämie von 7% mit vielen Schizonten. Bei zunehmender Laktatazidose und steigendem Noradrenalinbedarf erweckt eine CT den Verdacht auf eine Mesenterialischämie. Die chirurgische Exploration zeigt eine diffuse Ischämie von Magen, Dünn- und Dickdarm. Im kurzfristigen Verlauf kommt es zur disseminierten intravasalen Gerinnung und Kreislaufstillstand bei elektromechanischer Entkopplung. Im Gespräch mit dem Ehemann stellt sich heraus, dass die rezeptierte Malariaphylaxe aus Angst vor Nebenwirkungen nie eingenommen wurde und stattdessen eine „Prophylaxe“ mit Globuli durchgeführt worden war.

Fazit: Die dargestellten Verläufe illustrieren beispielhaft verschiedene kritische Punkte und Fallstricke, die in vergleichbaren Fällen entscheidend sein können.

	Wirksame Chemoprophylaxe (CP) vor Reise empfohlen	Wirksame CP eingenommen	Bei Erkrankung während der Reise an Malaria gedacht	Bei Erkrankung nach der Reise sofort an Malaria gedacht	Glaube, dass eine wirksame CP eingenommen worden ist	Malariaschnelltest falsch negativ
Pat. 1	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Pat. 2	Ja	Nein	(nicht zutreffend)	Nein	Ja	Nein

Tab. 1: Unterschiedliche kritische Punkte im Ablauf der beiden Fälle.

FV29

Scrub Typhus in Nepal: Phylogenetics and cytokine profiling of scrub typhus cases in Nepal

C. Münch¹, N. En-Nosse¹, A. Adhikari², B. P. Upadhaya², C. Keller¹

¹Institut für Virologie Marburg, Marburg, Deutschland, ²Kathmandu Research Institute for Biological Sciences, Kathmandu, Nepal

Question

Scrub typhus, a neglected, mite-borne infectious disease caused by the intracellular bacterium *Orientia tsutsugamushi*, has been emerging in Nepal since an earthquake in 2015. Aim of the study was to genetically characterise human-pathogenic *Orientia* strains in Nepal and the related systemic cytokine and chemokine responses.

Methods and Materials

A total of 238 serum samples of *Orientia* IgM positive patients were collected in different regions of Nepal. After quantification of *Orientia* bacteremia by two independent qPCRs (targets: 16S and 47kD genes), a partial sequence (355-396 bp) of the 56kD type specific antigen gene of *Orientia* was amplified and sequenced by Sanger sequencing. For phylogenetical analysis, a ClustalW multiple alignment was created and neighbor-joining tree was constructed using the Tamura-Nei model.

The concentrations of 12 T helper cell-mediated cytokines and 13 chemokines were measured with a bead-based multiplex assay (LEGENDplex, BioLegend) in serum samples from age- and sex-matched patients and correlated to bacteremia.

Results

In 86/238 samples (36.1%), a measurable bacterial load with a median (IQR) of 410.3 (55.31-2502) 16S gene copies/mL was detected by qPCR. In 24/86 of qPCR-positive samples, we successfully retrieved larger 56kD gene sequences. The phylogenetic analysis indicated that the detected *Orientia* strains belong to four main clusters: 15/24 (62.5%) were closely related to the Karp-strain, 5/24 (20.8%) to the Ikeda and 2/24 (8.3%) to the Kato strain of *Orientia*; 2/24 (8.3%) sequences did not fall into to any of the named prototype categories. Within each prototype group, our retrieved sequences clustered together (91.3-100% identity), despite their geographically distant origins. The serum cytokine/chemokine analysis showed a significantly higher concentration of IL-10 ($p=0.0327$), IFN- γ ($p=0.0029$) as well as a higher concentration of the chemokines IP-10 ($p=0.0156$) and MCP-1 ($p=0.0004$) in scrub typhus patients with a detectable bacterial load compared to patients without. In contrast, serum concentrations of e.g. TNF-alpha were not associated with bacteremia.

Conclusion

We detected a moderate genetic diversity of *Orientia tsutsugamushi* in Nepal that was not strictly related to geographical areas, with Karp-related strains having the highest prevalence. Our results also revealed higher levels of IL-10, IFN- γ , IP-10 and MCP-1 in scrub typhus patients with detectable bacteremia.

A Study of Risk Factors for Malaria Among Turkish Expatriates in Nigeria

S. Hosoglu¹, Z. Aktürk², L. Cam³, M. Gencer⁴, S. Dane⁵

¹Uniklinikum Köln, Innere Medizin I, Köln, Deutschland, ²München Technical University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, München, Deutschland, ³Nizamiye Hospital, Department of Pediatrics, Abuja, Nigeria, ⁴Nizamiye Hospital, Abuja, Nigeria, ⁵Nile University of Nigeria, Department of Physiology, Abuja, Nigeria

Question

Malaria is one of the important infectious risks for travelers and expatriates in endemic areas. Despite the increasing number of Turkish expatriates in Africa, their health risks have not been studied so far. This study aimed to describe the epidemiology and risk factors of malaria cases among Turkish expatriates in Nigeria.

Methods and Materials

Using a structured questionnaire, a cross-sectional study of the risk factors for acquiring malaria has been conducted among the approximately 350 adult Turkish population residing in Nigeria. The questionnaire comprised demographic and expatriation characteristics, self-reported malaria history, and prevention practices towards malaria.

Results

Responses of 111 participants (44 females and 67 males, mean age 37.6±8.1 years) were analyzed. They spent 6.1±3.7 years in Nigeria, and 82 of them (82.9%) reported at least one malaria episode (5.8±5.7 episodes per person). Only 46 participants (41.4%) were hospitalized due to malaria. Travel medicine counseling before coming to Nigeria was sought by only 18 participants (16.2%). People with a chemoprophylaxis before coming to Nigeria had significantly less malaria attacks (n=8 (61.5%) vs. n=5 (38.5%), p=0.045). The majority of the participants (105, 94.6%) were using preventive measures against malaria. Only time spent in Nigeria (p=0.033), isolation quality of the workplace against mosquitos (p=0.032), and malaria in cohabiting people (p=0.044) were significant risk factors in the multivariate analysis for catching malaria.

Conclusion

This study has shown that only a few of the Turkish expatriates had taken travel medicine counseling before coming to Nigeria. Additional measures concerning work and living places could be useful to prevent malaria episodes.

Präklinische Entwicklung des neuen Antibiotikums Corallopyronin A

A. Schiefer^{1,2}, M. Stadler³, K. Wagner^{2,4}, R. Jansen³, A. Krome^{2,4}, T. Becker^{2,4}, S. Kehraus⁵, M. P. Hübner^{1,2}, J. Rupp⁶, C. Keller⁷, W. Shafer⁸, S. Alt⁹, G. M. König⁵, R. Müller¹⁰, T. Hesterkamp⁹, K. Pfarr^{1,2}, A. Hoerauf^{1,2}

¹Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Bonn, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Bonn-Köln, Bonn, Deutschland, ³Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Abteilung Mikrobielle Wirkstoffe, Braunschweig, Deutschland, ⁴Universität Bonn, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Bonn, Deutschland, ⁵Universität Bonn, Institut für Pharmazeutische Biologie, Bonn, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum Lübeck, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Lübeck, Deutschland, ⁷Universität Marburg, Institut für Virologie, Marburg, Deutschland, ⁸Emory University, Department of Microbiology and Immunology, Atlanta, USA, ⁹Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Translational Project Management Office (TPMO), Braunschweig, Deutschland, ¹⁰Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, Abteilung Mikrobielle Naturstoffe, Saarland, Deutschland

Fragestellung

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 entwickeln CorA innerhalb des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung für die Behandlung von Filariosen, sexuell übertragbarer Krankheiten und Infektionen mit resistenten Bakterien.

Methoden

Es wurden *in vitro* und *in vivo* Effizienzstudien mit CorA sowie verschiedene ADMET Studien durchgeführt.

Ergebnis

Wir konnten die Effektivität von CorA gegen die intrazellulär gramnegativen *Chlamydia* spp., *Rickettsia typhi*, *Orientia tsutsugamushi*, *Wolbachia* spp. und zusätzlich *Neisseria gonorrhoeae* zeigen. 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 Doxycyclin. Da CorA einen geringeren Einfluss auf Cytochrome ausübt als Rifampicin, sind Arzneimittel-Wechselwirkungen wie mit Rifampicin nicht zu erwarten. Beim Mikronukleus- und AMES-Test wurden keine Hinweise auf Genotoxizität gefunden und die *in vitro* toxikologischen Studien (Cerep, hERG, Phototoxizität) sind ohne kritischen Befund, weshalb nun die *in vivo* toxikologischen Studien gestartet sind. In der Ratte ist mit 1000 mg/kg die maximal tolerierte Dosis (MTD) noch nicht erreicht. Für eine kosteffiziente Produktion wird CorA durch heterologe Expression und einen vereinfachten Fermentationsprozess hergestellt. Der optimierte Downstream-Prozess ermöglicht die Produktion von CorA mit einer Reinheit >90%, was formell durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte akzeptiert wurde. Der Produktionsprozess wurde erfolgreich zu zwei Lohnherstellern transferiert und eine Machbarkeitsstudie gestartet.

Schlussfolgerung

CorA ist ein vielversprechendes Antibiotikum, das gegen die verschiedenen WHO gelisteten Prioritätspathogene eingesetzt werden könnte. Mit Finanzierung über das DZIF, das BMBF und die EU können wir cGMP Material produzieren und die regulatorisch notwendigen Studien durchführen. Nach erfolgreicher Präklinik sind Phase 1 Studien für 2023 geplant.

Akzeptanz und Bedeutung eines übergeordneten, interdisziplinären infektiologischen Konsilservice in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung

P. Hartmann^{1,2,3}, A. Nowag^{1,2,3}, M. Platten¹, F. Mandraka¹, K. Fatouros¹, M. Mues¹, M. Ay¹, C. Golder¹, K. Ehren¹, H. Wisplinghoff^{1,4}

¹Labor Dr. Wisplinghoff, Klinische Infektiologie, Köln, Deutschland, ²Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (IMMIH), Köln, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Köln-Bonn, Köln, Deutschland, ⁴Universität Witten/Herdecke, Institut für Virologie und Medizinische Mikrobiologie, Witten, Deutschland

Fragestellung

Die Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten setzen eine ausgewiesene Expertise voraus. In Deutschland gibt es nur wenige Universitätskliniken mit einem infektiologischen Schwerpunkt. In Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung finden sich äußerst selten Spezialisten für Infektionskrankheiten. Wir haben auf der Basis der labormedizinischen Versorgung, einschließlich klinischer Mikrobiologie, in Krankenhäusern in und um Köln einen fachübergreifenden infektiologischen Konsilservice aufgebaut. Hier evaluieren wir nach 4 Jahren die Entwicklung dieser Einrichtung und ihre Bedeutung für die Versorgung von Patienten mit Infektionskrankheiten.

Methoden

Unsere Praxis versorgt die Partnerkrankenhäuser u.a. mit mikrobiologischer und labormedizinischer Diagnostik inklusive der telefonischen Facharztberatung. Infektiologische Konsile können unabhängig von Laborbefunden jederzeit elektronisch über das Krankenhaus-informationssystem angemeldet werden. Aktuell evaluieren sechs Internisten mit Zusatz-weiterbildung Infektiologie die Patienten in den jeweiligen Kliniken und beraten die Kollegen aller Fachdisziplinen hinsichtlich Diagnostik und Therapie. Immer wird ein schriftliches Konsil ins Informationssystem der Klinik eingestellt.

Ergebnis

In den Jahren 2017-2020 wurden insgesamt 8463 Konsile in elf Kliniken erstellt, 41% davon auf Intensivstationen. Die Zahl der Anforderungen stieg von 2017 (n=1574) bis 2019 (n=2538) kontinuierlich an bis zu einem Rückgang auf 2139 in 2020, bedingt durch die eingeschränkten Belegungszahlen während der Coronapandemie. 39,5% der Patienten wurden mindestens einmal im Rahmen eines Folgekonsils beurteilt. Bei 49,4% aller Konsile wurde eine Änderung der antibiotischen Therapie empfohlen. 55% der Konsile beinhalteten diagnostische Empfehlungen, wobei in ca. 32% der Konsile eine klinisch apparative Untersuchung zur Diagnosesicherung empfohlen wurde. Bei 40,4% der Konsile wurde mikrobiologische Diagnostik empfohlen. In 16 % der Fälle half das Konsil, die Diagnose einer nicht infektiologischen Grunderkrankung zu stellen. Eine detaillierte Analyse der Fallzahlen, spezifischen Diagnosen und der Interventionen wird im Rahmen des KIT vorgestellt werden.

Schlussfolgerung

Ein gut organisierter, strukturierter infektiologischer Konsilservice kann auch als externe Leistung in Krankenhäusern der Grund-und Regelversorgung in kurzer Zeit eine hohe fachübergreifende Akzeptanz finden und zur besseren Versorgung von Patienten mit Infektionskrankheiten beitragen.

Imported purulent skin infections in Berlin, 2011-2020: the need for regionally targeted antimicrobial stewardship

A. K. Lindner¹, O. Nikolai¹, F. Hommes¹, J. Bernhard¹, M. Wintel¹, G. Equihua Martinez¹, M. Gertler¹, J. Richter¹, P. Zanger^{2,3}, D. Nurjadi², F. Mockenhaupt¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland,

²Heidelberg University Hospital, Medical Microbiology and Hygiene, Department of Infectious Diseases,

Heidelberg, Deutschland, ³Heidelberg University Hospital, Institute of Global Health, Heidelberg, Deutschland

Question

Antimicrobial resistance (AMR) may complicate the treatment of imported skin and soft tissue infections (SSTIs). StaphTrav (www.staphtrav.eu) is the European surveillance network for *Staphylococcus aureus*, including the virulence factor Panton-Valentine leucocidin (PVL), imported by purulent SSTI in intercontinental travellers.

Methods and Materials

Data of all patients contributed to StaphTrav by Charité Institute of Tropical Medicine and International Health in Berlin was analysed over a 10-year period (2011-2020) and complemented with information on antimicrobial treatment and *Streptococcus pyogenes* from retrospectively reviewed charts [1].

Results

254 *S. aureus* (54% PVL-positive) and 139 *S. pyogenes* isolates were identified. AMR data by region of exposure are shown in Table 1. Amoxicillin/clavulanate (25%), amoxicillin (13%), ciprofloxacin (12%), cefuroxime (10%) and doxycycline (8%) were most frequently prescribed among 154 empirical antimicrobial prescriptions of pre-treating physicians. For amoxicillin/clavulanate treatment, oxacillin resistance (MRSA) ranging from 13-31% (highest in Latin America) has to be encountered. About 80% of *S. aureus* isolates were resistant to penicillin. Ciprofloxacin (last line antibiotic, serious side effects) and cefuroxime (poor oral bioavailability) are not recommended for SSTI; both are drivers of MRSA and *Clostridioides (C.) difficile*. Tetracycline resistance in *S. pyogenes* was abundant, particularly after exposure in South-East Asia (83%), South Asia (62%) and Africa (68%), but also remarkably for *S. aureus* in Africa (26%) and in Latin America (19%).

Conclusion

Based on these results, we adopted regionally targeted antimicrobial therapy of our patients with purulent SSTI. If antimicrobial treatment is required, we favor trimethoprim-sulfamethoxazole after exposure in Latin America (*S. aureus* R=6%) and South-East Asia (R=13%), but not in Africa (R=42%) and South Asia (R=36%). We favor clindamycin after exposure in Africa (R=5%), despite an increased risk of *C. difficile* infection. We favor amoxicillin/clavulanate after exposure in South Asia (R=15%), as we observed for clindamycin also considerable *S. pyogenes* resistance in this region. Future recommendations should take different AMR patterns in tropical regions into account.

Table 1. Imported *Staphylococcus aureus* (N=254) and *Streptococcus pyogenes* (N=139) mono- or co-infections at Charité Institute of Tropical Medicine and International Health in Berlin, over a 10-year period (2011-2020), with resistance to oral antimicrobials by region of exposure (preliminary data).

<i>S. aureus</i> resistance	Latin America N=32	Africa N=78	South Asia N=33	South-East Asia, N=87	Others^c N=24
Penicillin	26 (81.3%)	65 (83.3%)	29 (87.9%)	72 (82.8)	18 (75%)
Oxacillin ^a (MRSA)	10 (31.3%)	10 (12.8%)	5 (15.2%)	16 (18.4%)	6 (25%)
Erythromycin	7 (21.9%)	7 (9%)	17 (51.5%)	24 (27.6%)	3 (12.5%)
Clindamycin	3 (9.4%)	4 (5.1%)	5 (15.2%)	17 (19.5%)	3 (12.5%)
Tetracyclin	6 (18.8%)	20 (25.6%)	3 (9.1%)	11 (12.6%)	2 (8.3%)
Ciprofloxacin	1 (3.1%)	4 (5.1%)	14 (42.3%)	5 (5.7%)	1 (4.2%)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	2 (6.3%)	33 (42.3%)	12 (36.4%)	11 (12.6%)	0 (0%)
Linezolid	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>S. pyogenes</i> resistance	Latin America N=11	Africa N=31	South Asia N=26	South-East Asia, N=64	Others^d N=7
Penicillin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Erythromycin	0 (0%)	0 (0%)	8 (32.0%) ^b	2 (3.1%)	0 (0%)
Clindamycin	0 (0%)	0 (0%)	7 (26.9%)	1 (1.6%)	1 (14.3%)
Tetracyclin	2 (18.2%)	21 (67.7%)	16 (61.5%)	53 (82.8%)	2 (28.6%)
Levofloxacin	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	2 (3.1%)	0 (0%)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	1 (1.6%)	1 (14.3%)

^a all beta-lactams are resistant; ^b Data available on N-1

^c Europe (n=9), Middle East (n=5), Central Asia (n=2), Oceania (n=8); ^d Europe (n=1), Oceania (n=6);

Literaturangaben

[1] Zanger P, Nurjadi D, Schleucher R, et al., (2012), Import and spread of Panton-Valentine Leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* through nasal carriage and skin infections in travelers returning from the tropics and subtropics, *Clin Infect Dis*, 54(4), 483-92.

Akzeptanz und Auswirkungen unterschiedlicher Surveillance-Konzepte zur frühzeitigen Detektion von SARS-CoV-2 Infektionen in Kindertagesstätten (Wü-KiTa-CoV)

A. Streng¹, J. Forster², F. Pietsch², J. Wallstabe², K. Hartmann¹, V. Rücker³, J. Schmidt³, T. Ludwig³, M. Krauthausen⁴, T. Jans⁵, B. Weissbrich⁶, L. Dölken⁶, I. Gágyor⁴, P. Heuschmann³, M. Romanos⁵, C. Härtel¹, J. Liese¹, O. Kurzai²

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland, ²Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, Deutschland, ³Universität Würzburg, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Würzburg, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Allgemeinmedizin, Würzburg, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Würzburg, Deutschland, ⁶Universität Würzburg, Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg, Deutschland

Fragestellung

Als Maßnahme zur Eindämmung der SARS-CoV-2 Pandemie werden auch Kindertagesstätten (KiTas) immer wieder über längere Zeiträume geschlossen, mit erheblichen Nachteilen für Kinder und Eltern. Um zukünftig eine möglichst kontinuierliche KiTa-Betreuung in der Pandemie zu ermöglichen, untersuchen wir die Akzeptanz von längerfristigen Surveillance-Konzepten (SK) in KiTas.

Methoden

Seit KW 41 (2020) werden in 9 KiTas in Würzburg auf freiwilliger Basis Kinder (1-6 Jahre) und BetreuerInnen (BETR) mittels PCR aus respiratorischen Proben auf SARS-CoV-2 getestet: asymptomatische KiTa-Kinder/BETR mit wöchentlich 2x (SK1) bzw. 1x Nasenabstrich (SK2) bzw. 2x mit zu Hause gewonnenen Speichelproben (SK3); in SK4 wird KiTa-Kindern/BETR und deren Haushaltsangehörigen ein Rachenabstrich bei Vorliegen von Symptomen angeboten. Begleitend werden SARS-CoV-2 Seroprävalenztestungen und psychosoziale Befragungen durchgeführt.

Ergebnis

Die Eltern von 442 (57%) von 772 teilnahmeberechtigten KiTa-Kindern und 150 (82%) von 182 BETR willigten in die Surveillance ein, mit unterschiedlichen Akzeptanzraten pro SK (SK1/2/3/4: für Kinder 44%/41%/67%/60%, für BETR 100%/54%/86%/85%). Die Zustimmung zur Seroprävalenztestung lag bei 53% (Kinder) bzw. 82% (BETR). Eltern stimmten der Surveillance eher zu bei höherer Schulbildung ($p=0,010$), weniger stark empfundener Einschränkung des täglichen Lebens durch die Pandemie ($p=0,024$), positiver Einstellung zu Impfungen allgemein ($p=0,0014$) bzw. zur SARS-CoV-2-Impfung ($p<0,001$), sowie Zuordnung zu SK3 ($p<0,001$; multivariable Analysen). Häufigster Ablehnungsgrund war die Befürchtung einer negativen Erfahrung für das Kind (22%); nur 3% äußerten ‚Corona-Skepsis‘. Teilnehmende BETR äußerten die starke Sorge, andere Personen mit SARS-CoV-2 anzustecken (42%) bzw. selbst schwer zu erkranken (20%). Zwei Teilnehmer ($<0,5\%$; 1 Kind, 1 BETR) waren vor Beginn der Studie seropositiv. Infektionen in KiTas wurden bis KW 3 (2021) bei einem asymptomatischen Kind (SK3) und während 2 Ausbrüchen in SK4 detektiert.

Schlussfolgerung

Eltern und insbesondere BETR zeigten eine hohe Zustimmung zu Surveillance-Maßnahmen in KiTas. Für die kontinuierliche Testung bei asymptomatischen Kindern wurden Speichelprobenabgaben am besten akzeptiert. SARS-CoV-2 Infektionen waren bislang selten.

Mittels kontinuierlichen Testungen aus zu Hause gewonnenen Speichelproben lässt sich in KiTas eine praktikable SARS-CoV-2 Surveillance zur frühzeitigen Falldetektion durchführen.

Finanzielle Förderung: BMBF (CoVMon 03COV16A)

Longitudinale Erhebung der SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz in Kindergärten und Kindertagesstätten in Dresden (KiTaCoviDD19)

L. A. Haag¹, J. Grabietz¹, A. Dalpke², C. Lück², L. Büttner², R. Berner¹, J. P. Armann¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland, ²Institut für medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland

Fragestellung

Vorschulkinder sind in den offiziellen COVID19-Meldezahlen gemessen an ihrem Anteil in der Bevölkerung weltweit unterrepräsentiert. Dennoch sind Schließungen von Betreuungseinrichtungen Bestandteil der Corona-Schutzmaßnahmen fast aller Länder. Dies wird begründet mit der Sorge vor einer hohen Dunkelziffer an Infektionen, welche aufgrund der fehlenden Möglichkeit von Hygiene- und Distanzmaßnahmen in dieser Altersgruppe zu steigenden Infektionszahlen in der Gesamtbevölkerung führen können. Welchen Beitrag zum Infektionsgeschehen Vorschulkinder tatsächlich leisten, ist unklar.

Methoden

Kinder, deren Eltern und Pädagogen aus 14 Kindergärten und Kindertagesstätten in Dresden wurden zur Teilnahme an der KitaCoviDD19 Studie eingeladen. Der SARS-CoV-2 Antikörperstatus der Eltern und Erzieher wurde zu 3 definierten Zeitpunkten (07/20 - 01/21) bestimmt. Zusätzlich wurden Stuhlproben der Kinder 4-wöchentlich mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2 RNA untersucht.

Ergebnis

318 Kinder, 299 Eltern und 233 Pädagogen nahmen an dieser Studie teil. Dies entspricht etwa 20% der betreuten Kinder und 70% der Pädagogen der teilnehmenden Einrichtungen. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt konnte bei keinem Teilnehmer Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden, zum zweiten Zeitpunkt waren 2 Teilnehmer aus verschiedenen Einrichtungen positiv. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten bei 2 Kindern aus unterschiedlichen Einrichtungen SARS-CoV-2-positive Stuhlproben nachgewiesen werden. Zum dritten Untersuchungszeitpunkt, nach einer Phase mit starkem Anstieg der Fallzahlen in Sachsen (Nov./Dez. 2020) ließen sich bei 10,5% der Eltern und 12% der Pädagogen Antikörper nachweisen. In der Phase von November bis Januar konnte bei 16 weiteren Kindern (7%) SARS-CoV-2 RNA im Stuhl nachgewiesen werden.

In 6/14 (43%) der Einrichtungen traten Fälle mit epidemiologischem Zusammenhang auf, in 3/14 (21%) der Einrichtungen konnten mindestens 3 solcher Fälle detektiert werden. In 7/14 (50%) der Einrichtungen wurden isolierte Einzelfälle und in einer Einrichtung keine Fälle gefunden.

Schlussfolgerung

In einer Niedrigprävalenz-Situation scheinen Kindergärten und Kitas nicht überproportional zum Infektionsgeschehen beizutragen. Während des Anstiegs der Fallzahlen im Nov./ Dez. 2020 spiegelten Kindergärten und Kindertagesstätten die epidemiologische Entwicklung der Allgemeinbevölkerung wider. Die geringere SARS-CoV-2-Nachweisrate bei Kindern verglichen mit Eltern und Pädagogen spricht gegen die Annahme, dass Kinder die primären Treiber der Pandemie sind.

Infektionsprädiktion bei Nachweis von multiresistenten Erregern im neonatologischen Kolonisationsscreening – können Blutstrominfektionen vorhergesagt werden?

T. Artelt¹, M. Kaase¹, H. Küster², M. Lange², T. Paul², S. Unkel³, H. Eiffert⁴, D. Fenz¹, S. Poklekowski¹, T. Friede³, S. Scheithauer¹

¹Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Göttingen, Deutschland,

²Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie, Göttingen, Deutschland, ³Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Institut für Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland, ⁴Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Göttingen, Deutschland

Fragestellung

Seit 2012 empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) ein generelles mikrobielles Kolonisationsscreening bei Früh- und Neugeborenen. Unsere Studie **INSIST** (Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprävention/Senkung von Transmission) untersucht, ob die Zielsetzungen des Screenings, Ausbrüche zu verhindern und Infektionserreger vorherzusagen, erreicht werden. Primäre Fragestellung dabei ist, wie häufig nach dem vorhergehenden Nachweis eines Erregers im Screening eine Blutstrominfektion mit demselben Erreger folgt.

Methoden

Eingeschlossen wurden alle Neugeborenen aus der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) zwischen 2011 und 2019, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate stationär behandelt wurden sowie extern geborene Kinder, die innerhalb ihres 1. Lebensmonats stationär in der UMG behandelt wurden. Screening-Ergebnisse gemäß KRINKO-Empfehlung bis zum 6. Lebensmonat wurden analysiert. Die Erregernachweise erfolgten mit klassischen kulturellen Methoden inklusive Resistenztestung, Resistenzgenachweisen und für Q4/2017-Q2/2020 zusätzlich mittels molekularer Feintypisierung.

Hinsichtlich der Vorhersage von Blutstrominfektionen wurde die Anzahl der Patienten mit Nasen-Rachen- oder Analscreenings sowie die Anzahl der Patienten mit Blutkulturen ermittelt, die mindestens zwei Tage zuvor bereits denselben Erregernachweis in Nasen-Rachen- oder Analscreenings hatten.

Ergebnis

Die Auswertung erfolgte für insgesamt 4.295 Patienten, davon 1.285 Patienten mit 1.789 Blutkulturen in den Jahren 2011-2019. Der positive prädiktive Wert (PPV) für den vorausgehenden Nachweis eines Erregers in Nasen-Rachen- oder Analscreenings für nachfolgende Blutstrominfektionen mit demselben Erreger betrug für *Staphylococcus aureus* 1,78%, *Klebsiella aerogenes* 3,23%, *Klebsiella pneumoniae* 0,55%, *Escherichia coli* 0,09% und *Serratia marcescens* 2,86%. Der PPV für *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*-complex, *Enterobacter cloacae*-complex, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* betrug jeweils 0%.

Schlussfolgerung

Die PPV für einen nachfolgenden Nachweis desselben Erregers in Blutkulturen lagen für relevante Erreger unter 3%, sowohl für sensible als auch multiresistente Erreger und waren damit für den Outcome-Parameter einer späteren Blutstrominfektion durch denselben Erreger ohne relevanten Nutzen.

Charakterisierung der stationär aufgenommenen Kinder und Jugendlichen mit einer SARS-CoV-2 Infektion – COVID19-Survey der DGPI

J. Blankenburg¹, A. Simon², M. Hufnagel³, J. Hübner⁴, R. Berner¹, J. Armann¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland, ²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg/Saar, Deutschland, ³Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin/ Abteilung Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Deutschland, ⁴Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital (am Klinikum der Universität München), Abteilung für pädiatrische Infektiologie, München, Deutschland

Fragestellung

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie wurden in Deutschland mehr als 300.000 Kinder und Jugendliche mit einer SARS-CoV-2-Infektion gemeldet.

SARS-CoV-2-Infektionen verlaufen in diesem Alter meistens mild und gehen mit einer niedrigen Rate an Hospitalisierungen und Intensivtherapien einher. Umfassende nationale Daten zu hospitalisierten Kindern und Jugendlichen sind wichtig, um Informationen zur altersabhängigen Krankheitslast zu gewinnen.

Methoden

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) erhebt mit Unterstützung weiterer pädiatrischer Fachgesellschaften seit dem 18.03.2020 deutschlandweit die Daten aller hospitalisierter Kinder mit SARS-CoV-2-Infektion. Der COVID19-Survey umfasst Informationen bezüglich Alter, klinischer Symptomatik, Koinfektionen, Komorbiditäten, Therapiemaßnahmen und Outcome.

Ergebnis

An der Erfassung beteiligen sich bisher 159 Kinderkliniken, die insgesamt 1001 Kinder und Jugendliche eingeschlossen haben. Bei etwa einem Drittel der Patienten handelte es sich um Säuglinge, ein Drittel war zwischen 1 und 8 Jahren alt und ein Drittel älter als 8 Jahre. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. 70% der erfassten Patienten zeigte Symptome – am häufigsten Fieber und/oder Atemwegssymptome, gefolgt von gastrointestinalen Symptomen, 30% waren asymptomatisch bzgl. ihrer SARS-CoV-2-Infektion. Bei knapp 30% der Patienten lag eine Komorbidität vor. Eine COVID-19 assoziierte Therapie wurde in lediglich 20% der Fälle durchgeführt, eine intensivmedizinische Behandlung war bei 5% der Patienten notwendig. Diese Patienten waren im Median älter (2 Jahre vs. 8 Jahre, $p < 0.001$) und hatten häufiger Begleiterkrankungen (28% vs. 71%, $p < 0.001$) verglichen mit Patienten, die nicht intensivmedizinisch behandelt wurden; 3 COVID-19 assoziierte Todesfälle traten auf.

Schlussfolgerung

Schwere, stationär behandlungsbedürftige Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion im Kinder- und Jugendalter sind in Deutschland auch in der Zusammenschau eines ganzen Jahres extrem selten. Alter und pulmonologische, kardiovaskuläre und neurologische Vorerkrankungen konnten als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf identifiziert werden.

A host-response signature comprising TRAIL, IP-10, and CRP to differentiate COVID-19 in children from other viral diseases and bacterial infections – preliminary data from the DIRECTOR study

F. Fröhlich¹, J. Bay¹, B. Gronwald¹, A. Simon², M. Poryo³, K. Last⁴, J. Geisel⁵, S. Smola⁶, J. Rissland⁶, S. L. Becker⁴, M. Zemlin¹, S. Meyer¹, C. Papan⁴

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland,

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Homburg, Deutschland,

⁴Universitätsklinikum des Saarlandes. Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Homburg, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum des Saarlandes. Institut für Virologie, Homburg, Deutschland

Question

Host-response based signatures are increasingly leveraged to better judge infectious disease etiology, such as MeMed BV®, which integrates tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL), interferon-gamma induced protein-10 (IP-10), and C-reactive protein (CRP). We evaluated whether MeMed BV®, TRAIL, and IP-10 are differentially expressed in children with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methods and Materials

This is a preliminary subgroup analysis of the DIRECTOR study (NCT04655521). We included children aged ≥ 90 days presenting to the Saarland University Hospital, Germany, during the COVID-19 pandemic. All children underwent standard of care, including PCR testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). In addition, MeMed BV® and its analytes were measured. A MeMed BV® score of < 35 indicates a viral infection; a score > 65 is indicative of a bacterial infection. We compared SARS-CoV-2 positive children to those with a non-COVID-19 viral infection (control group 1) and those with bacterial infection (control group 2), according to discharge diagnoses.

Results

Between December 2020 and March 2021, 46 children were available for the preliminary analysis, with a median age of 2.8 (interquartile range, IQR, 1.3 – 7.2), and 27/46 (58.7%) being female. In total, 6/46 patients were SARS-CoV-2 positive (median age 5.3, 50% female). A non-COVID-19 viral infection was assigned in 12/46 (26.1%) and a bacterial infection in 11/46 (23.9%) patients, with the remainder having an indeterminate or non-infectious disease etiology. Median MeMed BV® score in COVID-19 patients was 15 (IQR 1 – 41), compared to 9 (1.8 – 23.5) and 66 (21 – 74.5) in the control groups 1 and 2, respectively. Median TRAIL levels were 86 pg/mL (IQR 43.3 – 176), compared to 106 (90.8 – 118.8) and 74 (38 – 91) in control group 1 and 2. and median IP-10 levels were 352 pg/mL (IQR 154.3- 640) compared to 286 (208.5 – 696.8) and 273 (135 – 282).

Conclusion

MeMed BV® in children with COVID-19 yields scores indicative of viral infections. TRAIL levels in children with COVID-19 are slightly lower than those in other viral infections, yet missing statistical significance due to the low case numbers.

Real world clinical value of MeMed BV®, a host-response signature comprising TRAIL, IP-10, and CRP in contributing to patient management and reducing unnecessary antibiotic treatment in children

F. Fröhlich¹, S. Meyer¹, B. Gronwald¹, J. Bay¹, M. Poryo², K. Last³, J. Geisel⁴, M. Zemlin¹, A. Simon⁵, C. Papan³

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Homburg, Deutschland,

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Homburg, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland

Question

MeMed BV®, combining TRAIL, IP-10 and CRP in a numeric value (0-100), is a new diagnostic tool to better differentiate bacterial from viral infection. The aim of this study was to assess the role of MeMed BV™ in the differentiation of bacterial from viral infections in children in a real life scenario.

Methods and Materials

This is a subgroup analysis performed within the DIRECTOR study (NCT04655521). We used MeMed BV® as an add-on diagnostic classification tool (0-35 viral, 36-64 indeterminate, 65-100 bacterial). According to discharge data, the cohort was divided into the groups “bacterial” (1), “viral” (2) and “others” (3) (indeterminate or non-infectious etiology), white blood cell count (WBC), C-reactive protein, and MeMed BV® were compared. Treating physicians were asked whether they considered MeMed BV® helpful in guiding their medical decision making and if they considered MeMed BV® a helpful diagnostic adjunct.

Results

We included 46 children (≥90 days of age), mostly demonstrating signs of respiratory tract infections or fever with unknown focus. The cohort, consisting of 27 female patients, showed a median age of 2.8 years (interquartile range, IQR, 1.3-7.2). The first group (bacterial; n=11; 23.9%) had a median age of 1.3 years (IQR 0.8-4.5). In this sub-group median MeMed BV® was 66 (IQR 21-74.5) and median CRP (mg/dL) level was 29.5 (IQR 8.4-58.7) while the median white blood count (WBC, $\times 10^9/L$) was 10.1 (IQR 9.2-14.5). In the second sub-group (viral; n=18; 39.1%) the patients had a median age of 3 years (IQR 1.8-4.1). Median MeMed BV® was 9 (IQR 1-39.5) while median CRP was 8.5 (IQR 1.0-41.7) and median WBC was 7.0 (IQR 5.1-11.5). The third group (indeterminate or non-infectious; n=17; 37 %) had a median age of 4.5 years (IQR 1.5-12.8). Median MeMed BV® was 36 (IQR 3-54) whereas median CRP level was 14.3 (IQR 2.4-50.6) and median WBC was 10.2 (IQR 8.7-12.5). In 22 of 46 cases, treating physicians described MeMed BV® as an important diagnostic tool, which confirmed (n=18; 39.1%), positively influenced (n=2; 4.3%) or changed (n=2; 4.3%) their treatment decision. 23.9 % (n=11) of the doctors decided to order further diagnostic tests because of the MeMed BV®.

Conclusion

MeMed BV® was regarded as a helpful tool by 47.8% of treating pediatricians in the differentiation between viral and bacterial infections. Based on our preliminary data, MeMed BV® was found beneficial for improving patient management and potentially reducing antibiotics.

Factors Associated with Timely and Targeted Response to Paediatric Febrile and Diarrhoeal Illnesses - Treatment Pathways in Rural Tanzania

M. Lamshöft^{1,2}, E. Liheluka³, G. Ginski¹, J. Lusingu³, D. Minja³, S. Gesase³, J. Mbwana³, G. Gesase³, J. May^{1,2,4}, D. Dekker^{1,2}, R. Krumkamp^{1,2}

¹Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Infektionsepidemiologie, Hamburg, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, DZIF, Hamburg - Lübeck - Borstel - Riems, Deutschland, ³National Institute for Medical Research, NIMR, Tanga, Tanzania, ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Question

Many children in Sub-Saharan Africa die from malaria, pneumonia, or diarrhoea – deaths that could be prevented by early diagnosis and targeted treatment. This study aimed at gaining insights into case management by mothers before they present their child to hospital.

Methods and Materials

We conducted a cross-sectional study among 332 parents attending Korogwe District Hospital with their under-fives between November 2019 and July 2020. Adequate and timely treatment was defined as seeking health care within 24 hours after onset of fever, and continued fluid intake for diarrhoea.

Results

Admission diagnoses included acute respiratory infections (62%), malaria (25%), diarrhoea (18%) and suspected sepsis (8%). Of all recruited children, 91% received treatment prior to admission, mostly antipyretics (76%), 'mvumbasha', a local herbal remedy (28%), and antibiotics (18%) - half of them without prescription. For diarrhoea, ORS use was rare (8%), although perceived as easily accessible and affordable. 54% of mothers restricted fluids, but 74% continued breastfeeding. 49% of the parents presented their child directly to hospital, whereas 24% went to a pharmacy and 15% to a primary health facility first. Malaria symptoms began 3-4 days before the hospital visit; and only 25% of febrile children visited any health facility within 24 hours of disease onset. Regression analysis revealed several risk factors for delayed treatment of fever: Visiting the pharmacy (AOR 5.2; 95% CI 1.6-15.4), the dispensary being the nearest accessible health facility (AOR 4.4; 95% CI 2.2-8.7), and 'mvumbasha' (OR 2.8; 95% CI 1.4-5.9). Higher socioeconomic status was protective (OR 0.5; 95% CI 0.2-0.9).

Conclusion

This study suggests that antipyretics and antibiotics dispensed at pharmacies, but also local herbal medicines delay the 'test and treat' for malaria, which can be life-threatening. Community pharmacies could be harnessed as key contact points for sensitizing community members on detection of febrile illnesses and preparation of ORS.

FV41

Immunamnesie nach Masern? – Analyse des Berliner Masernausbruchs 2014/2015

D. Bühl¹, S. Santibanez², V. Stephan³, B. Schmidt⁴, R. Rossi⁵, H. Girschick⁶, P. Hundsdörfer⁷, A. von Moers⁸, M. Lange⁹, M. Barker¹⁰, A. Mankertz², H. von Bernuth^{1, 11, 12}

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland, ²Robert-Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln, Berlin, Deutschland, ³Sana Klinikum Lichtenberg, Klinik für Pädiatrie, Berlin, Deutschland, ⁴St. Joseph Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ⁵Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ⁶Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ⁷Helios-Pädiatrie-Zentrum Berlin, Berlin, Deutschland, ⁸DRK Kliniken Berlin Westend, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ⁹Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ¹⁰Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ¹¹Labor Berlin GmbH, Fachbereich Immunologie, Berlin, Deutschland, ¹²Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Berlin, Deutschland

Fragestellung

An Masern starben nach Schätzungen der WHO für das Jahr 2019 bei weltweit knapp 10 Millionen Erkrankungsfällen 207.500 Menschen, darunter größtenteils Kinder unter fünf Jahren.(1) Während der Masern-Epidemie 2014/15 in Berlin erkrankten 1350 Menschen, darunter 720 Kinder, an Masern.(2) Morbidität und Mortalität sind nicht allein die unmittelbare Folge der Viruserkrankung. Noch Jahre nach der Maserninfektion sind das spezifische zelluläre und humorale Immunsystem supprimiert.(3-6) Diese „Immunamnesie“ an Masern Erkrankter könnte zu vermehrten und / oder schweren Infektionen in den Folgejahren führen. Die Immunamnesie könnte nicht nur zur hohen Sterblichkeit in Ländern südlich der Sahara nach Masernerkrankung beitragen(7), sondern auch eine klinische Immunschwäche von bis zu fünf Jahren nach Masernerkrankung in industrialisierten Ländern erklären.(8-10) Die vorgestellte Studie prüft die Hypothese, dass die „Immunamnesie nach Masern“ auch in Deutschland zu einer erhöhten Morbidität der an Masern erkrankten Kinder führt.

Methoden

Eingeschlossen wurden Kinder, die in Berliner Kinderkliniken im Rahmen der Masern-Epidemie in Berlin 2014/15 mit Masern diagnostiziert wurden, sowie für jeden an Masern erkrankten Patienten, zwei geschlechts- und altersgleiche Kontrollpatienten mit nichtinfektiösem bzw. infektiösem Behandlungsgrund innerhalb des Monats der Masern diagnose. Anzahl und Diagnosen weiterer Krankenhauskontakte wurden für Patienten und Kontrollpatienten über drei Jahre nachverfolgt.

Ergebnis

Insgesamt wurden 250 mit Masern diagnostizierte Kinder, sowie 502 Kinder mit nicht-infektiöser Diagnose und 498 Kinder mit infektiöser Diagnose zum Einschlusszeitpunkt berlinweit eingeschlossen. Aufgrund von aufgetretenen Infektionen wurden innerhalb der folgenden drei Jahre insgesamt 79 Patienten nach Masern, respektive 152 und 192 Kontrollen mit 212, respektive 311 und 464 Wiedervorstellungen erfasst. Über ein Zero-Inflated Poisson Modell wurde gezeigt, dass sich Kinder nach durchgemachter Maserninfektion signifikant häufiger mit Infektionen in der Notaufnahme vorstellen als die Kontrollgruppen. Außerdem wurde gezeigt, dass der Anteil der Patienten, welche sich aufgrund von Infektionen mehr als drei Mal wiedervorstellen, in der Gruppe der Kinder nach Masernerkrankung signifikant höher ist.

Schlussfolgerung

Unsere Studie untermauert die Hypothese, dass Masern auch in Ländern mit leistungsfähigem Gesundheitssystem wie Deutschland zu einer klinisch relevanten „Immunamnesie“ führen.

Literaturangaben

- [1] Patel MK, Goodson JL, Alexander JP, Jr., et al. , Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2019., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(45):1700-1705.
- [10] Behrens L, Cherry JD, Heininger U, and the Swiss Measles Immune Amnesia Study Group., The Susceptibility to Other Infectious Diseases Following Measles During a Three Year Observation Period in Switzerland. , *Pediatr Infect Dis J.* , 2020 Feb 14, Online First
- [2] RKI Epidemiologisches Bulletin 23. November 2015 / Nr. 47/48
- [3] Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, Ahearn JM, Cuomo PJ, Sherry B, Trinchieri G, Griffin DE., Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus., *Science*, 1996 Jul 12;273(5272):228-31.
- [4] Schneider-Schaulies S, Schneider-Schaulies J., . Measles virus-induced immunosuppression. , *Curr Top Microbiol Immunol.* , 2009;330:243-69.
- [5] Laksono BM, de Vries RD, Verburgh RJ, Visser EG, de Jong A, Fraaij PLA, Ruijs WLM, Nieuwenhuijse DF, van den Ham HJ, Koopmans MPG, van Zelm MC, Osterhaus ADME, de Swart RL., Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. , *Nat Commun.* , 2018 Nov 23;9(1):4944.
- [6] Mina MJ, Kula T, Leng Y, Li M, de Vries RD, Knip M, Siljander H, Rewers M, Choy DF, Wilson MS, Larman HB, Nelson AN, Griffin DE, de Swart RL, Elledge SJ., Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens., *Science.* , 2019 Nov 1;366(6465):599-606
- [7] <https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>
- [8] Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. , Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. , *Science.* , 2015 May 8;348(6235):694-9.
- [9] Gadroen K, Dodd CN, Masclee GMC, de Ridder MAJ, Weibel D, Mina MJ, Grenfell BT, Sturkenboom MCJM, van de Vijver DAMC, de Swart RL. , Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK., *BMJ Open.*, 2018 Nov 8;8(11):e021465.

Digital COVID-19 health information for and with homeless people

A. Specht^{1,2}, T. Hellmund¹, N. Sarma³, T. Linzbach¹, M. Hörig¹, M. Wintel¹, M. Hartmann², F. Mockenhaupt¹, J. Seybold⁴, A. K. Lindner¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland, ²Berlin University of the Arts, College of Architecture, Media and Design, Berlin, Deutschland, ³Robert Koch Institute, Department of Infectious Disease Epidemiology, Berlin, Deutschland, ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medical Directorate, Berlin, Deutschland

Question

Homeless people have limited access to digital media. Reasons include technical and socio-economic barriers in purchasing and maintaining a smartphone. Lack of digitalization within the shelters and social services are further impediments that homeless people face. The pandemic shows the important role of digital outreach to provide people with up-to-date information. The realities of life for homeless people are not reflected in recommendations, e.g. on distance rules or self-isolation. In the same way people experiencing homelessness are hardly ever directly addressed through digital communication channels.

Methods and Materials

The Charité COVID-19 project for and with homeless people is addressing both, the exclusion from health information as well as from digital media, and has created digital COVID-19 health information videos. For targeting the information on the needs and realities of life, participation of people with lived experience was indispensable. In a participatory process, the creation of the idea, script development, video shooting, translation and synchronisation into Romanian, Polish, Russian and English, as well as the distribution of the videos were discussed and implemented together within an interdisciplinary team.

Results

Two videos on general information and testing of COVID-19 were launched in different languages in February 2021. The production process, digital distribution channels, media usage and acceptance by the target group will be part of the presentation. The QR-Code and the weblink refers to the videos and further information:

https://tropeninstitut.charite.de/forschung/charite_covid_19_projekt_fuer_und_mit_obdachlosen_menschen/

Conclusion

Digital exclusion is an increasingly important part of the structural marginalization of homeless people. This as well as the non-consideration of the living situation of this population in health communication and the pandemic response have to be addressed. Tackling the digital gap allows improved access to health information for homeless people and promotes health-seeking behaviour. Empowerment of the community through participation and building up a network between community, service providers, politics and research are also crucial for improvement of homeless people’s health in the future.



The QR-Code refers to the videos and to further information about the project

Complaints and clinical findings seven months after COVID-19: outpatient follow-up at University Medical Center Freiburg

K. Stete¹, D. August¹, H. Hilger², V. Götz¹, P. Biever¹, D. Wagner¹, J. Seufert², K. Laubner², W. Kern¹, S. Rieg¹

¹Department of Medicine II, University Medical Center Freiburg, Division of Infectious Diseases, Freiburg, Deutschland, ²Department of Medicine II, University Medical Center Freiburg, Division of Endocrinology and Diabetology, Freiburg, Deutschland

Question

Increasing evidence suggests that some patients suffer from persistent symptoms for months after recovery from acute COVID-19. We here present data on complaints and diagnostic evaluation of patients presenting to the post-COVID clinic at University Medical Center Freiburg, which was installed in September 2020.

Methods and Materials

Patients were referred by their general practitioner or were invited to a follow up visit after inpatient treatment at University Medical Center. All patients were assessed by a doctor and routine laboratory analysis was carried out. Quality of life was assessed using SF-36 questionnaire. In case of specific persisting symptoms, further organ-specific diagnostic evaluation was performed and patients were referred to respective departments/specialists.

Results

202 Patients (90 male, 112 female) presented to our clinic between September 2020 and January 2021. 132 (65%) had been treated as outpatients and 70 (35%) as inpatients during acute COVID-19. Median time since acute infection was 30 weeks (interquartile range 24-35 weeks). Symptoms were highly variable, most common complaints were persistent fatigue (78%), dyspnea on exertion (57%), and cognitive problems such as impairments of concentration (54%) and memory disturbances (51%). Further common complaints were insomnia (40%), hair loss (31%), impairment of smell or taste (35%), sicca syndrome (34%), and headache (31%). Quality of life was reduced with limitations being most pronounced in physical/emotional role functions and energy/vitality. Of those who previously had been working, 21% were on sick leave at the time of presentation. No consistent laboratory abnormalities were detected, and detection of abnormalities in routine diagnostics by lung function, echocardiography and chest imaging was rare.

Conclusion

Patients presenting after recovery from acute COVID-19 suffer from a diverse spectrum of symptoms with impaired quality of life. Further research is needed to determine the frequency of these post-COVID syndromes and their pathogenesis, natural course and treatment options. Evaluation and management should be multi-disciplinary.

Repercussions of the COVID-19 response in Western Uganda: Knowledge, behavior and emotional state in pregnant women after the first lockdown in 2020

S. Theuring¹, A. Kengonzi², L. Hafermann³, C. Herrmann³, S. N. Kabwama⁴, J. Rubaihayo³

¹Charité - Universitätsmedizin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland,

²Mountains of the Moon University, School of Health Sciences, Fort Portal, Uganda, ³Charité – Universitätsmedizin, Institute of Biometrics and Clinical Epidemiology, Berlin, Deutschland, ⁴Makerere University, School of Public Health, Kampala, Uganda

Question

Pregnant women in Sub-Saharan Africa are vulnerable to direct and indirect physical, psychological and social consequences caused by the COVID-19 pandemic and its public health response. To date, there has been limited research on pregnant women's knowledge, attitudes and behaviors concerning COVID-19 in the Sub-Saharan African Region.

Methods and Materials

We performed a cross-sectional study among 648 pregnant women in and around Fort Portal, Uganda, after the first lockdown in June 2020. Data collection took place through structured interviews at three differing facilities during the women's routine antenatal care visits. Next to sociodemographic and economic background, we assessed knowledge on COVID-19, prevention behavior adherence, and psycho-emotional stress level as main outcome variables. We performed descriptive analyses of the three outcome variables and analyzed associated factors.

Results

Pregnant women in Fort Portal Region from different socioeconomic backgrounds were overall well-informed regarding the COVID-19 epidemic, with a majority recognizing common symptoms and stating to know how to protect themselves from infection. In contrast, self-reported compliance with hygiene behavior measures like physical distancing was rather low, and a majority of the pregnant women was clearly burdened by fears related to the pandemic. Clients from the urban, public hospital were less likely to be adherent to preventive behaviors as compared to clients of the rural health center and the private catholic hospital (AOR: 0.19; 95%CI: 0.09-0.41). The odds for high psycho-emotional stress were increased in women aged 21-30 years (2.22; 1.28-3.93), being married or in a relationship as compared to single, widowed or divorced (2.42; 1.28-4.73), having a higher educational level (5.07; 1.47- 19.75), a higher level of COVID-19 related knowledge (2.47; 1.64-3.73), and having experienced intimate partner threat or violence (2.02; 1.0-4.09).

Conclusion

Despite rather widespread knowledge on the epidemic, a large part of the pregnant women was not able to comply with hygiene behavior measures in their daily lives, and fears were ubiquitous, particularly in women with higher education and knowledge. Our study implies that hygiene measure campaigns for COVID-19 prevention should relate to the everyday realities of women in a given regional setting, and that community health care should keep track of the emotional state of pregnant women during the SARS-CoV-2 pandemic.

Rolle und Einfluss von Infektiolog*innen in der COVID-19-Pandemie

L. Tschamtker¹, N. Jung¹, S. Rieg², C. Spinner³, F. Hanses⁴, S. Borgmann⁵, K. Wille⁶, M. Rührich⁷, M. Hower⁸, M. Vehreschild⁹, M. von Bergwelt-Baildon¹⁰, U. Merle¹¹, S. Nadalin¹², J. Fürst¹³, H. Klinker¹⁴, K. Hellwig¹⁵, E. Ribel¹⁶, C. Raichle¹⁷, L. Eberwein¹⁸, A. Friedrichs¹⁹, D. Rauschnig²⁰, K. de With²¹, B. Schultheis²², M. Milovanovic²³, K. Rothfuss²⁴, C. Riedel²⁵, J. Schubert²⁶, M. Worm²⁷, T. Glück²⁸, G. Beutel²⁹, M. Bota³⁰, M. Schmid³¹, M. Doll³², M. Sprinzl³³, S. Steiner³⁴, T. Wintermantel³⁵, H. Peetz³⁶, C. Kann³⁷, H. Schäfer³⁸, I. Greiffendorf³⁹, M. Neufang⁴⁰, C. E. Jakob^{1, 41}, M. Schons¹, L. Pilgram⁴², M. Stecher^{1, 41}, J. J. Vehreschild^{1, 41, 42}

¹Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland, ²Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Infektionskrankheiten, Medizinische Klinik II, Freiburg, Deutschland, ³Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinikum rechts der Isar der TUM, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Regensburg, Notaufnahme, Regensburg, Deutschland, ⁵Klinikum Ingolstadt, Abteilung für Infektionskrankheiten und Infektionskontrolle, Ingolstadt, Deutschland, ⁶Universität Bochum, Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin, Minden, Deutschland, ⁷Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie & Medizinische Onkologie, Jena, Deutschland, ⁸Klinikum Dortmund gGmbH, Klinik für Pneumologie, Infektiologie und internistische Intensivmedizin, Dortmund, Deutschland, ⁹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Innere Medizin, Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland, ¹⁰LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland, ¹¹Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Gastroenterologie und Infektiologie, Heidelberg, Deutschland, ¹²Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland, ¹³Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland, ¹⁴Universität Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Infektiologie, Würzburg, Deutschland, ¹⁵Katholisches Klinikum Bochum, Klinik für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, ¹⁶Hunsrück Klinik Kreuznacher Diakonie, Simmern, Deutschland, ¹⁷Tropenklinik Paul-Lechler Krankenhaus Tübingen, Tübingen, Deutschland, ¹⁸Klinikum Leverkusen, Medizinische Klinik IV, Leverkusen, Deutschland, ¹⁹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Innere Medizin, Kiel, Deutschland, ²⁰Bundeswehrkrankenhaus Koblenz, Klinik für Innere Medizin, Koblenz, Deutschland, ²¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinische Infektiologie, Dresden, Deutschland, ²²Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland, ²³Malteser Krankenhaus St. Franziskus, Flensburg, Deutschland, ²⁴Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Klinik Schillerhöhe, Stuttgart, Deutschland, ²⁵Helios Klinikum Pirna, Pirna, Deutschland, ²⁶Elblandklinikum Riesa, Riesa, Deutschland, ²⁷Oberlausitz-Kliniken gGmbH, Bautzen, Deutschland, ²⁸Kliniken Südostbayern AG, Trostberg, Deutschland, ²⁹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland, ³⁰Bethesda Krankenhaus Bergedorf, Bergedorf, Deutschland, ³¹Hegau-Bodensee-Klinikum, Medizinische Klinik I, Singen, Deutschland, ³²St. Josefs-Krankenhaus Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland, ³³Universitätsmedizin Mainz der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz, Deutschland, ³⁴St. Vincenz-Krankenhaus Limburg, Limburg, Deutschland, ³⁵Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln, Deutschland, ³⁶Die Klinik in Preetz, Preetz, Deutschland, ³⁷St. Hildegardis-Krankenhaus, Köln, Deutschland, ³⁸SHG Kliniken Völklingen, Völklingen, Deutschland, ³⁹Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach GmbH, Mönchengladbach, Deutschland, ⁴⁰Evangelische Stadtkrankenhaus Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland, ⁴¹Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Köln, Deutschland, ⁴²Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Frankfurt am Main, Deutschland

Fragestellung

Die andauernde Pandemie stellt eine große Belastung für das öffentliche Gesundheitswesen dar und wirft Fragen zu den Strukturen des deutschen Gesundheitssystems auf. Da sich gezeigt hat, dass Patient*innen mit schweren Infektionen von der Behandlung durch Infektiolog*innen profitieren, sollte deren Einbezug in Entscheidungsprozesse in der aktuellen Pandemie evaluiert werden[1].

Methoden

Die Analysen basieren auf Daten der multizentrischen Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS)-Kohorte[2]. In einem ersten Schritt wurde die Beteiligung von Infektiolog*innen an der Versorgung von SARS-CoV-2-infizierten Patient*innen durch eine Umfrage ermittelt, die an 40 LEOSS-Studienstandorten durchgeführt wurde. In einem zweiten Schritt wurden die erhobenen Daten auf Krankenhausebene mit den Patient*innenendaten der LEOSS-Kohorte verglichen.

Ergebnis

Insgesamt nahmen 40 deutsche Krankenhäuser mit einer Größenordnung von 90-2100 Betten an der Umfrage teil. Unter den Krankenhäusern wiesen 15 Zentren eine externe infektiologische Zertifizierung (DGI-/STAKOB-Zentrum) auf. Infektiolog*innen waren signifikant häufiger an der Organisation der stationären COVID-19-Bereiche [80,0% (12/15) vs 36,0% (9/25), $p=0,010$], an Behandlungs- und Therapieempfehlungen [86,7% (13/15) vs 48,0% (12/25), $p=0,020$] und an Studienplanungen [73,3% (11/15) vs 16,0% (4/25), $p=0,001$] beteiligt.

An den 40 Studienstandorten wurden 2004 Patient*innen eingeschlossen. 58,3% (1169/2004) waren männlich und 39,9% (800/2004) in der Alterskategorie 66-85-jähriger. 63,6 % (1275/2004) der Patient*innen wurden in zertifizierten Zentren dokumentiert, von denen 25,8% (329/1275) ein schweres Krankheitsstadium aufwiesen, verglichen mit 36,4% (729/2004), die in nicht zertifizierten Zentren dokumentiert wurden und von denen 21,8% (159/729) ein schweres Krankheitsstadium aufwiesen.

	alle Patient*innen	zertifizierte Zentren	nicht zertifizierte Zentren	p-Wert*
Gesamt	2004	63,6% (1275/2004)	36,4% (729/2004)	--
Weiblich	41,7% (835/2004)	40,5% (516/1275)	43,8% (319/729)	--
Männlich	58,3% (1169/2004)	59,5% (759/1275)	56,2% (410/729)	--
Alterskategorie: 46-65 Jahre	36,0% (722/2004)	39,8% (508/1275)	29,4% (214/729)	--
Alterskategorie: 66-85 Jahre	39,9% (800/2004)	34,7% (442/1275)	49,1% (358/729)	--
Komorbidität: Kardiovaskuläre Erkrankung	56,1% (1096/1952)	51,3% (636/1239)	64,5% (460/713)	<0,001
Komorbidität: Neurologische Erkrankung	22,5% (391/1735)	19,1% (209/1092)	28,3% (182/643)	<0,001
Komorbidität: Diabetes mellitus	19,0% (373/1959)	17,5% (218/1244)	21,7% (155/715)	0,024
Schweres Krankheitsstadium	24,4% (488/2004)	25,8% (329/1275)	21,8% (159/729)	0,045

Patient*innencharakteristika der LEOSS-Kohorte in infektiologisch zertifizierten und nicht zertifizierten Zentren.
*Chi-Quadrat-Test

Schlussfolgerung

Die ersten Ergebnisse deuten auf eine stärkere Einbindung von Infektiolog*innen in die Versorgung von SARS-CoV-2-infizierten Patient*innen in zertifizierten Zentren hin. In weiteren Analysen soll der Einfluss infektiologischer Expertise auf die Prozess- und die Ergebnisqualität der Patient*innen unter Berücksichtigung der Daten auf Krankenhaus- und Patient*innenebene untersucht werden.

Literaturangaben

[1] Viale et al. , (2017), Management of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department, Clinical Infectious Diseases

[2] Jakob et al., (2020), First results of the “Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)”, Infection

Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR

I. Wagenhäuser¹, K. Knies², V. Rauschenberger³, M. Eisenmann³, M. Miriam⁴, N. Petri⁵, O. Andres⁶, S. Flemming⁷, M. Gawlik⁸, M. Papsdorf⁹, R. Taurines¹⁰, H. Böhm¹¹, J. Forster¹, D. Weismann⁵, B. Weißbrich², L. Dölken², J. Liese⁶, O. Kurzai¹, U. Vogel^{1,3}, M. Krone^{1,3,5}

¹Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, Deutschland, ²Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg, Deutschland, ³Universitätsklinikum Würzburg, Stabsstelle Krankenhaushygiene, Würzburg, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Würzburg, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland, ⁷Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland, ⁸Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland, ⁹Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland, ¹⁰Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland, ¹¹Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Würzburg, Deutschland

Question

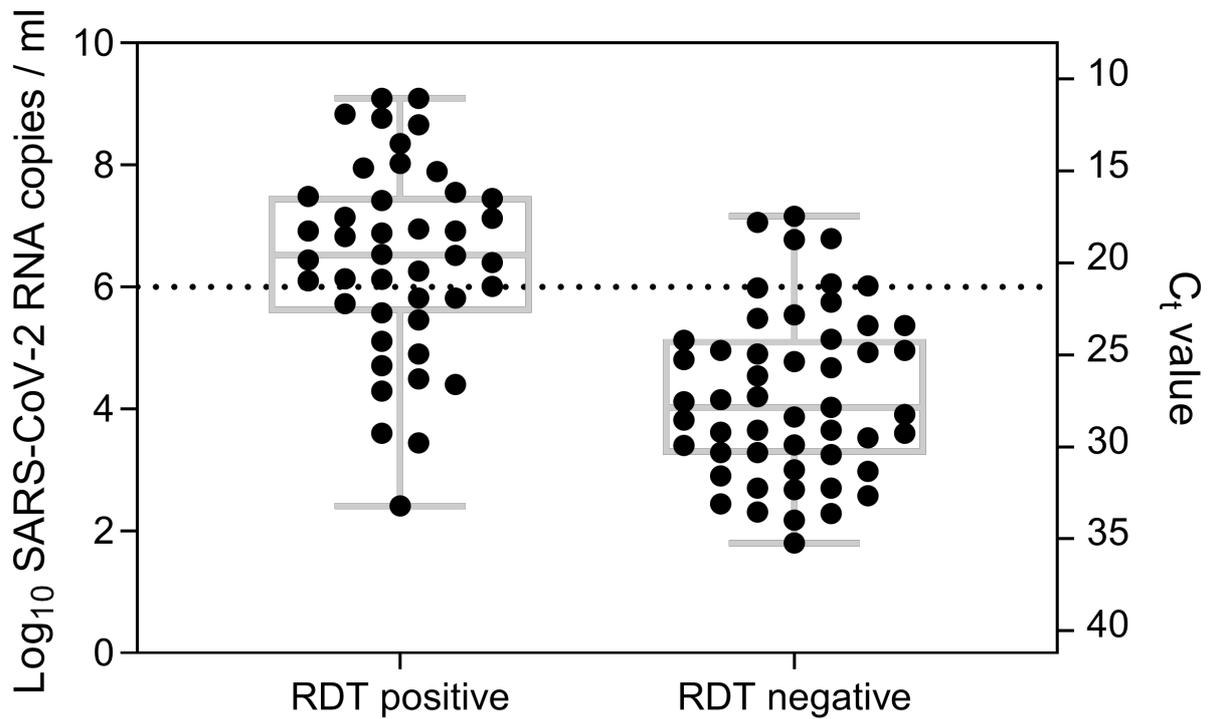
Rapid antigen tests for SARS-CoV-2 are fast, broadly available and inexpensive. Uncertainties remain regarding sensitivity and specificity. Furthermore, data on real life performance are lacking.

Methods and Materials

Three antigen rapid detection tests (RDT; nal von minden NADAL®, Abbott Panbio™, MEDsan®) were prospectively evaluated in the emergency department. Results were compared to quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR). In total, 4,866 oropharyngeal swabs taken from November 12, 2020 to February 25, 2021 were analyzed. Cycle threshold (C_t) values of RT-qPCR positive samples were determined.

Results

Overall, the sensitivity of RDTs was 42.45% (95%CI: 33.47%-51.96%) and the specificity 99.66% (95%CI: 99.45%-99.79%). Sensitivity negatively correlated with RT-qPCR derived C_t values. With considerable viral load ($C_t \leq 15$), sensitivity was 100.00% and decreased to 78.95% ($15 < C_t \leq 20$), 46.15% ($20 < C_t \leq 25$), 25.00% ($25 < C_t \leq 30$) to 6.25% in samples with a $C_t > 30$. No significant differences in sensitivity or specificity could be observed between the three manufacturers. The negative predictive value in the study cohort was 98.73% (95%CI: 98.37%-99.01%), the positive predictive value in patients with respiratory symptoms was 97.50%, in patients with atypical symptoms probably caused by COVID-19 (e.g. deterioration of general condition, fall, diarrhea) 50.00%, and in asymptomatic patients 26.32%.



Antigen rapid diagnostic test (RDT) result in comparison to viral load determined by RT-qPCR (n=94), dotted line: viral load of 10⁶ SARS-CoV-2 RNA copies per ml

Conclusion

RDTs are a reliable method to diagnose SARS-CoV-2 infection in patients with a presumable higher viral load as determined by lower C_t values. We assume that lower C_t values correlate with increasing infectiousness. RDTs may be a valuable addition to RT-qPCR testing as they may detect infectious patients before RT-qPCR results are available.

NEWS in COVID-19 risk scores – Validation and comparison of international risk scores in a German cohort

L. Häger¹, P. Beryl¹, S. Biergans², S. Lederer², M. Herr², C. Erhardt², K. Schmauder³, M. Bitzer¹, S. Göpel¹

¹University Hospital Tübingen, Department of Internal Medicine 1, Tübingen, Deutschland, ²University Hospital Tübingen, Medizinisches Datenintegrationszentrum (meDIC), Tübingen, Deutschland, ³University Hospital Tübingen, Institute of Medical Microbiology and Hospital Hygiene, Tübingen, Deutschland

Fragestellung

In COVID-19 pandemic, there's a need for an easy and objective clinical scoring model to identify patients at risk for critical illness. Several risk scores have been developed during the first wave; however, the generalizability of these scores in different populations and specific clinical settings is unclear.

Study objective: To compare common and COVID-19 specific clinical scoring models in predicting ICU-stay and in-hospital mortality in a German cohort with hospitalized COVID-19 patients.

Methoden

We conducted a multicentric retrospective cohort study in Tübingen including one primary care hospital and two tertiary care hospitals. All patients hospitalized because of COVID-19 (confirmed by positive PCR) during the first wave until April 30th 2020 were included. The *Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)-Score*, *National Early Warning Score (NEWS)*, *CRB-65 Score*, *COVID-GRAM* and *4C-Mortality-Score* at admission were calculated, and the discriminative ability of the scores were assessed and compared using area under the receiver operating characteristic curve (AU-ROC) and the Precision-Recall curve (AU-PRC). Equality of the areas was tested using DeLong's method with Bonferroni adjusted p-values for multiple comparison.

Ergebnis

Of 159 patients included, 38,36% (61) were transferred to the ICU, the in-hospital mortality was 17,61% (28). The NEWS-model performed best (p value= 0.0049) with regard to ICU stay (Fig. 1), confirmed by the AU-PRC. GRAM-score and 4C-Mortality score performed best with regard to in-hospital mortality as measured by both AU-ROC and AU-PRC (Fig. 1). However, the differences were not statistically significant (p value= 0.3253).

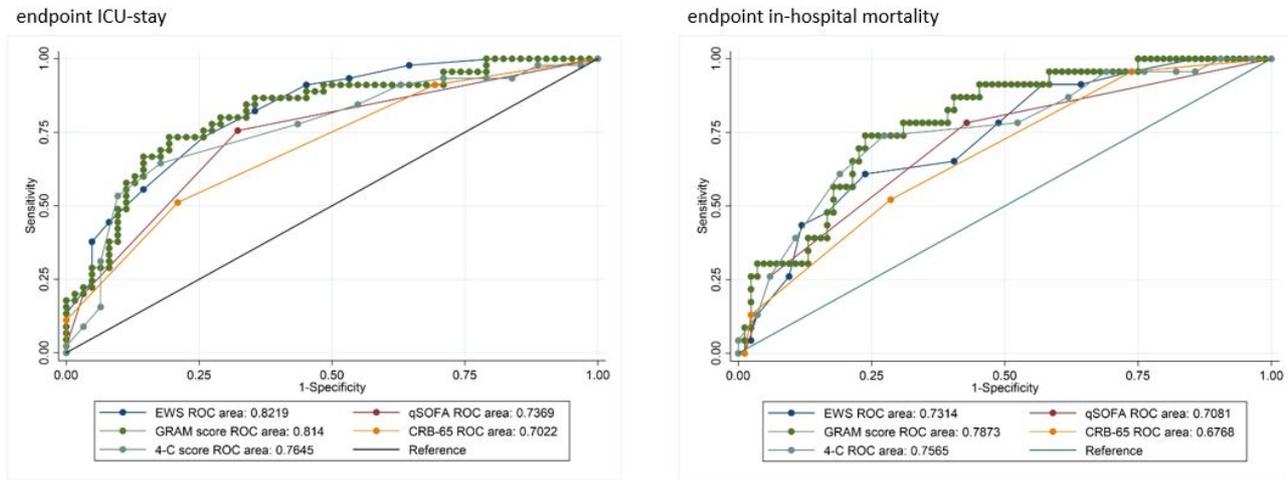


Fig. 1 Area under the receiver operating characteristics curve (AU-ROC) of scoring models

Area under the receiver operating characteristics curve (AU-ROC) of scoring models

Score (N)	endpoint ICU-stay		endpoint in-hospital-mortality	
	AU-ROC (CI 95%)	AU-PRC	AU-ROC (CI 95%)	AU-PRC
NEWS (127)	0,839 (0.77047-0.90731)	0,725	0,76 (0.65696-0.86268)	0.379
GRAM score (147)	0,743 (0.66036-0.82584)	0,659	0,785 (0.69902-0.87073)	0.415
4C score (112)	0,774 (0.68351-0.86474)	0,665	0,766 (0.65507-0.87644)	0.429
qSOFA (131)	0,714 (0.62978-0.79904)	0,605	0,681 (0.56959-0.79192)	0.356
CRB-65 (131)	0,685 (0.59590-0.77315)	0,621	0,655 (0.54654-0.76402)	0.36

Area under the receiver operating characteristics curve (AU-ROC) and Area under the precision recall curve (AU-PRC) characteristics of scoring models

Schlussfolgerung

NEWS, GRAM- and 4C-Score were shown to predict critical illness in COVID19 patients in our cohort. GRAM- and 4C-Score as COVID-specific-scores failed to show significant superiority compared to NEWS which is an easy-to-use score using bedside examination findings.

Literaturangaben

[1] Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J, (2020), Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19, JAMA Internal Medicine, 9, doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033, 2020-03-07

[2] Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, Dunning J, Fairfield CJ, Gamble C, Green CA, Gupta R, Halpin S, Hardwick HE, Holden KA, Horby PW, Jackson C, Mclean KA, Merson L, Nguyen-Van-Tam JS, Norman L, Noursadeghi M, Olliaro PL, Pritchard MG, Russell CD, Shaw CA, Sheikh A, Solomon T, Sudlow C, Swann OV, Turtle LCW, Openshaw PJM, Baillie JK, Semple MG, Docherty AB, Harrison EM, (2020), Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score, British Medical Journal, 13, doi: 10.1136/bmj.m3339, 2020-09-14

Seroprävalenz und Risikofaktoren für Hantavirus-Erkrankung und Leptospirose in einem niedersächsischen Hantavirus-Hochrisikogebiet, 2019

S. Schmitz¹, C. Princk¹, K. Meyer-Schlinkmann¹, M. Mylius¹, S. Rettenbacher-Riefler², A. Baillot², M. Monazahian³, J. Dreesman⁴

¹Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Infektionsepidemiologie, Hannover, Deutschland, ²Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Virologie, Infektionsserologie, Drogenscreening, Hannover, Deutschland,

³Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Molekularbiologie, Parasitologie, Diagnostik hochpathogener Erreger, Hannover, Deutschland, ⁴Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Mikrobiologie, Infektionsschutz, Krankenhaushygiene und Infektionsepidemiologie, Hannover, Deutschland

Fragestellung

Die Hantavirus(H)-Erkrankung und Leptospirose sind weltweit verbreitete, nagetierübertragene Zoonosen, die häufig milde, unspezifische Symptome verursachen, aber schwer verlaufen können. Ohne zugelassenen Humanimpfstoff in Europa ist Expositionsprophylaxe essentiell. Diese Studie untersucht Risikofaktoren v.a. im häuslichen Umfeld, sowie Informationsstand und -wege, um Handlungsempfehlungen und Kommunikationsbedarf zu formulieren.

Methoden

Patientenseren zweier Hausarztpraxen im Landkreis Osnabrück, einem H-Hochrisikogebiet, wurden mit kommerziellen ELISAS auf IgG-Antikörper (Ak) gegen in Deutschland verbreitete H- und Leptospiren(L)-Arten getestet. Zusätzlich wurden soziodemografische Daten und Daten zu Gesundheit, Verhalten und anderen potentiellen Risikofaktoren per Fragebogen erhoben. Adjustierte Odds Ratios (aOR) wurden mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse berechnet.

Ergebnis

Von 451 Teilnehmenden im Alter von 18-85 (Median: 59), waren 232 (51,4%) weiblich. Die Seroprävalenzen lagen bei 11,1% (8,4-14,4) für H- und 2,5% (1,4-4,5) für L-Ak. Häufige Sichtung toter Nager in Wohn- und Arbeitsumfeld (aOR: 3,1; 95%KI: 1,2-8,2) und Holzarbeiten (2,8; 1,4-5,8) erhöhten, Gewässer im Umkreis von 100 Metern um den Wohnort (0,3; 0,2-0,7) verringerten die Chance auf anti-H IgG. Mindestens zwei Stunden Aufenthalt pro Woche im Wald waren signifikant positiv (9,1; 1,9-44,0), die regelmäßige Lagerraumreinigung signifikant negativ (0,3; 0,1-0,95) mit anti-L IgG assoziiert. Deutlich mehr Teilnehmende kannten H als L (92% vs. 14%), aber nur ca. 22% die diesbezüglichen Pressemitteilungen des Gesundheitsamtes. Klinisch diagnostiziert waren 38% aller anti-H IgG Positiven, jedoch keiner der anti-L IgG Positiven.

Schlussfolgerung

Folgende Handlungsempfehlungen ergeben sich für die Bevölkerung und Behörden: Um H-Infektionen zu vermeiden, sollten Haus und Arbeitsplatz von Nagetieren freigehalten und Schutzausrüstung wie z.B. Handschuhe und FFP3-Atemschutzmasken bei Holzarbeiten getragen werden. Als Schutz vor L-Infektion sollten Lagerräume regelmäßig gereinigt und bei Waldaufenthalten potentiell Nagerurin-verunreinigtes Material nicht berührt werden. Die Informationen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sollten effektiver kommuniziert werden. Der Unterschied in Bekanntheit und Diagnoseanteil zwischen den Zoonosen suggeriert, dass eine Wahrnehmungssteigerung für Leptospirose die Detektionsrate zumindest für symptomatische Personen erhöhen und somit die sekundäre Prävention verbessern könnte.

FV49

IMS-TB: Aufbau einer integrierten molekularen Surveillance der Tuberkulose in Deutschland

S. Kröger¹, F. Maurer², L. Bös¹, L. Paulowski², T. A. Kohl², M. Diercke¹, M. Huska³, S. Niemann², W. Haas¹

¹Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie, Berlin, Deutschland, ²Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel, Deutschland, ³Robert Koch-Institut, Bioinformatik, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Für eine effektivere Bekämpfung von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose ist auch in Niedriginzidenzländern der Einsatz moderner Methoden zur Erregertypisierung, wie Next Generation Sequencing (NGS), und die Zusammenführung der Ergebnisse mit den Tuberkulose-Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz notwendig. Nur mit einem solchen zeitgemäßen und umfassenden Surveillance-Ansatz sind belastbare Aussagen zu Übertragungsraten und die Infektionsgefährdung in der Bevölkerung möglich.

Methoden

Für die Implementierung einer sogenannten „Integrierten Molekularen Surveillance (IMS)“ der Tuberkulose in Deutschland starten das Robert Koch-Institut (RKI) und das Forschungszentrum Borstel (FZB) ein gemeinsames Projekt – PHIMS-TB. PHIMS-TB hat zum Ziel die Umsetzbarkeit und den Public Health Mehrwert einer bundesweiten, integrierten molekularen Surveillance zu untersuchen. Es sollen grundlegende Abläufe und Werkzeuge für die Verknüpfung von molekularen Daten mit den Meldedaten etabliert und erprobt werden. Die flächendeckende Typisierung von möglichst vielen kulturell-positiven Fällen ermöglicht die schnelle und vollständige Detektion von molekularen Clustern, Ausbruchssignalen und erlaubt die Untersuchung rezenter Transmissionen und der aktiven Transmissionsnetzwerke.

Ergebnis

Im Rahmen des Projekts wird teilnehmenden Gesundheitsämtern und Laboren, bundesweit über einen Zeitraum von 2 Jahren angeboten Isolate kostenfrei an das FZB einzusenden und typisieren zu lassen. Am FZB wird durch das dort ansässige Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien die Erregercharakterisierung und Resistenztestung sowohl konventionell als auch mittels NGS-basierter Analyse des Erregergenoms durchgeführt. Die dafür notwendigen Methoden und Workflows der Genomanalyse werden am FZB entwickelt und in die Analyse der Meldedaten am RKI integriert. Generische Aspekte sollen dabei auch auf andere Erreger übertragen werden.

Schlussfolgerung

Für die Interpretation der integrierten Daten sollen die Ergebnisse aus den Analysen den teilnehmenden Gesundheitsämtern zeitnah zur Verfügung stehen. Dies erlaubt es Maßnahmen, wie Umgebungsuntersuchungen schnell und spezifisch zu initiieren oder bereits laufende anzupassen. Ein weiterer bisher nicht untersuchter Aspekt ist, inwieweit die kontinuierliche Erfassung von zusätzlichen klinisch-relevanten molekularen Informationen, bspw. von Resistenz- und Virulenzmarkern mit dem Ziel einer umfassendere Charakterisierung der Erreger, auch zur Unterstützung der Individualdiagnostik beitragen kann.

Increase in gut *Candida spp.* is associated with an increased risk of infectious and noninfectious adverse outcomes in hematopoietic stem cell recipients

T. Rolling^{1,2}, B. Zhai¹, M. Gjonbalaj¹, N. Tosini¹, L. A. Amoretti¹, E. Fontana¹, R. J. Wright¹, D. Ponce¹, M. A. Perales¹, J. U. Peled¹, K. Markey¹, M. R. M. van den Brink¹, Y. Taur¹, T. M. Hohl¹

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Infectious Disease Service, New York City, NY, USA,

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland

Question

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) is a curative treatment for certain hematological diseases. Disturbances in the gut bacterial flora have been shown to correlate with adverse outcomes in allo-HCT recipients. In contrast, the impact of intestinal fungi on patients outcomes remains poorly understood.

Methods and Materials

Here, we present the results from 129 allo-HCT patients at Memorial Sloan Kettering Cancer Center and their 1074 prospectively collected fecal samples. The samples were obtained between 10 days pre- and 30 days post-transplant. We characterized the mycobiota at high resolution using an ITS1-amplicon approach in parallel to a bacterial 16S profiling.

Results

Most patients presented with a diverse mycobiota at baseline prior to receipt of donor hematopoietic cells, and prior to the start of antibacterial and antifungal prophylaxis. On a day-to-day basis, the mycobiota in these patients was much less stable than the bacterial microbiota. However, during the pre-engraftment period, one-third of patients developed a stable mycobiota characterized by mono-domination of a fungal species belonging to the *Candida* genus (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. dubliniensis*, and *C. tropicalis*), with *C. parapsilosis* being the most prevalent species in this cohort. This high prevalence is most likely linked to an intrinsically lower susceptibility of *C. parapsilosis* to micafungin, which was used as routine antifungal prophylaxis. *Candida* mono-domination was also linked to exposure to antibiotics with activity against anaerobic bacteria (carbapenem use: HR 73.6 [6.7-553.3], $p=0.002$). In addition to an increased risk of *Candida* bloodstream infections, allo-HCT patients with *Candida* mono-domination showed a lower overall survival (even after adjusting for bloodstream infections and T-cell status of the graft, $p < 0.001$) and a higher cumulative incidence of GvH-related deaths in recipients of T-cell replete grafts ($p < 0.001$).

Conclusion

We can show that intestinal *Candida* expansion and mono-domination is linked to antibiotic and antifungal use and is associated with adverse infectious and non-infectious outcomes in allo-HCT patients. Longitudinal profiling of gut fungal communities may identify patients at increased risk for adverse clinical outcomes and may allow pre-emptive interventions and treatment strategies.

Cell-to-cell spread inhibiting antibodies constitute a correlate of protection against Herpes Simplex Virus Type 1 reactivations

M. Alt¹, S. Wolf², R. Dittrich³, L. Schipper¹, M. Dirks², L. van de Sand¹, U. Aufderhorst², K. Rainer⁴, B. Giebel³, M. Trilling², C. S. Heilingloh¹, R. Lotfi⁴, U. Dittmer², O. Witzke¹, M. Roggendorf⁵, A. Krawczyk¹

¹Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland, ²Institut für Virologie, Essen, Deutschland, ³Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Deutschland, ⁴Institut für Transfusionsmedizin, Ulm, Deutschland, ⁵Institut für Virologie, München, Deutschland

Question

HSV has evolved various strategies of evading the host immune defenses, such as the viral spread via tight cell-cell contacts (cell-to-cell spread). In prior studies, we have demonstrated that a humanized antibody mAb hu2c, which effectively blocks this cell-associated route of viral transmission, mediated complete protection from HSV-associated diseases in the corresponding murine models for immunosuppression or ocular HSV infections. The focus of our study was to investigate whether humans can produce cell-to-cell spread inhibiting antibodies against HSV upon infection and to clarify if such antibodies may protect from HSV reactivations.

Methods and Materials

We analyzed plasmas from 2496 blood donors for the presence of cell-to-cell spread inhibiting antibodies using an HSV-1 ΔgE GFP reporter virus based assay. Confluent Vero cells were infected with low amounts (MOI = 0.01) of HSV-1 ΔgE GFP for four hours and subsequently incubated with donor plasmas at a 1:40 dilution. After three days, the cultures were examined for plaque formation and the fluorescence signal was measured to quantify the cell-to-cell spread inhibiting effect.

Results

Roughly 5% of the tested plasmas showed complete inhibition of the cell-to-cell spread and were hence considered elite-neutralizer. Approximately 42% of the plasmas showed a moderate effect and 53% were ineffective in blocking plaque formation.

To address the question in how cell-to-cell spread inhibiting antibodies may protect from HSV-reactivation, we performed a retrospective study considering approximately 50 representative donors per group. Notably, there was a significantly reduced frequency of HSV-reactivation in the elite-donor group.

Conclusion

This study provides evidence that some humans actually can produce HSV cell-to-cell spread inhibiting antibodies upon infection, and that these antibodies mediate protection from HSV-reactivation. These elite-neutralizers provide promising starting material for the isolation of novel antiviral antibodies and the design of a vaccine against HSV.

FV52

Time course of antibody responses and neutralization capacity in longitudinal serum samples from PCR-confirmed COVID-19 patients and COVID-19 vaccinees

P. Emmerich^{1,2}, R. von Possel¹, C. Deschermeier³

¹*Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department for Virology, Hamburg, Deutschland*, ²*University of Rostock, Department of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Center of Internal Medicine II, Rostock, Deutschland*, ³*Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Infectious Disease Diagnostics, Hamburg, Deutschland*

Question

Time-course analyses of specific antibody titers induced by natural SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 vaccination are necessary to investigate the persistence of potentially protective humoral immune responses.

Methods and Materials

Longitudinal serum samples were collected from more than 30 individuals with a PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection as well as from individuals having received COVID-19 vaccines. Samples were analyzed using binding assays (in-house immunofluorescence testing, commercially available and in-house ELISAs, line blotting) and virus neutralization tests.

Results

Humoral immune responses in SARS-CoV-2 infected patients with mild COVID-19 disease were monitored up to more than 300 days post infection. IgG immunofluorescence antibody titers varied widely between individual patients, peaking at approximately 1 to 2 months post infection and then subsequently waning. Nevertheless, neutralizing antibodies were still detectable in most patients at 8-12 months post infection. ELISA testing using both spike- and nucleocapsid protein-based tests confirmed these results, although assay sensitivity significantly influences estimated antibody persistence time frames. High anti-spike IgG antibody titers with a strong neutralizing activity were induced in convalesced COVID-19 patients already after a single dose of the BioNTech/Pfizer vaccine.

Conclusion

Time-course analyses of specific antibody titers induced by natural SARS-CoV-2 infection revealed persistence of neutralizing humoral responses for more than 300 days post infection. Anti-spike IgG antibody titers in convalesced COVID-19 patients are strongly boosted by a spike-based mRNA vaccine.

FV53**Zerebrale Kryptokokkose in einem HIV-negativen Patienten mit Sarkoidose und Defizienz von Mannose-Binding-Lektin.**

T. Harrer¹, S. Günzelmann², T. Bollinger³, P. Oschmann⁴, T. Jess⁴

¹Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Erlangen, Deutschland, ²Klinikum Bayreuth, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Bayreuth, Deutschland, ³Klinikum Bayreuth, Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Bayreuth, Deutschland, ⁴Klinikum Bayreuth, Klinik für Neurologie, Bayreuth, Deutschland

Fragestellung:

Eine ZNS-Infektion durch *Cryptokokkus neoformans* tritt vorwiegend in immunsupprimierten Patienten auf, besonders in HIV-infizierten Patienten mit AIDS. Hier beschreiben wir einen Patienten mit einer unbehandelten Sarkoidose, der eine zerebrale Kryptokokkose entwickelte.

Fallbericht:

Der 46-jährige Patient war gesund, bis er 2010 erstmals Husten und Atemnot entwickelte. Es wurde aufgrund des radiologischen Befundes im Thorax-CT die Diagnose einer pulmonalen Sarkoidose gestellt. Aufgrund einer spontanen Besserung erfolgte keine Therapie der Sarkoidose. Fünf Jahre später wurde der Patient wegen Kopfschmerzen im Klinikum Bayreuth stationär aufgenommen. Im NMR stellte sich eine cerebelläre Meningoenzephalitis dar. Im Liquor zeigte sich eine Meningitis mit kulturellem Nachweis von *Cryptokokkus neoformans* var. *grubii*.

Der Patient wurde zunächst mit einer Kombination aus Amphotericin B, 5-Flucytosin und Fluconazol behandelt. Nach klinischer Besserung folgte eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol.

Bei der immunologischen Abklärung im Universitätsklinikum Erlangen zeigte sich eine Defizienz von Mannose-Binding-Lektin (MBL) mit einem Serumspiegel von < 50 ng/ml. Weiterhin fand sich eine starke Erniedrigung der T-Zellen mit niedrigen CD4⁺ T-Zellen (107/ μ l), niedrigen CD8⁺ T-Zellen (31/ μ l) und einer erhöhten CD4/CD8-Ratio von 8.7. Eine HIV-Infektion wurde serologisch und mittels PCR ausgeschlossen. Antikörper gegen GM-CSF waren nicht nachweisbar. Serumspiegel von IgG und IgA waren erhöht, IgM und IgE lagen in der Norm. Die Sequenzierung der Gene von STAT1, CARD9 und CLEC7a konnte keine pathogenen Mutationen nachweisen.

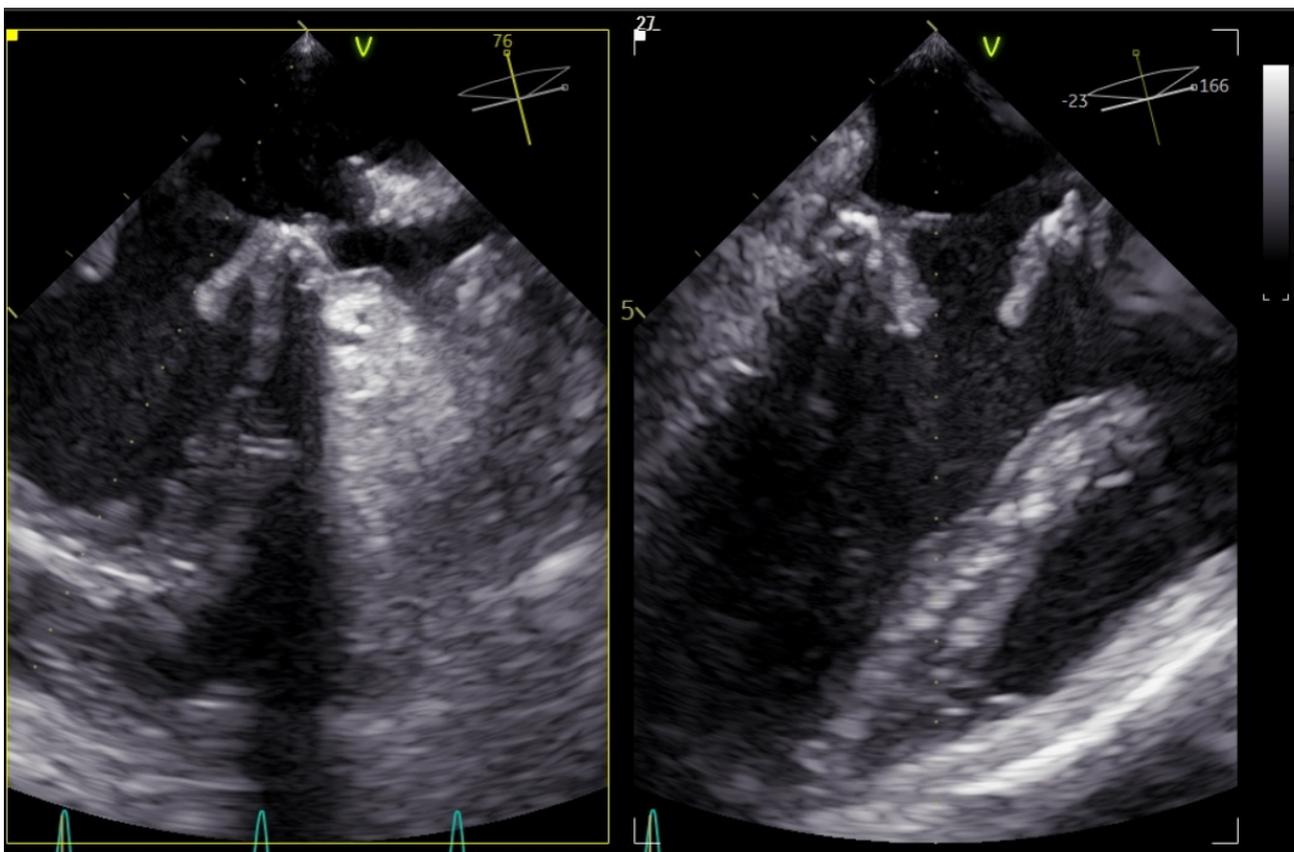
Schlussfolgerung: Bei einer Sarkoidose können auch ohne medikamentöse Immunsuppression schwere opportunistische Infektionen auftreten. Die Defizienz von MBL bei diesem Patienten könnte darauf hinweisen, dass MBL eine wichtige Rolle für die Kontrolle von Kryptokokken hat.

Mitralklappenendokarditis mit nicht-toxischem *Corynebacterium diphtheriae*

M. Rogacev¹, M. Plagge¹, C. Marquetand², E. Kramme¹, S. Hauswaldt¹, J. Rupp¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Lübeck, Deutschland, ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik II-Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Lübeck, Deutschland

Ein 43-jähriger Patient stellte sich mit seit kurzem bestehender AZ-Verschlechterung, Schmerzen in Rücken, Knien sowie Hand- und Fingergelenken vor. Vorbekannt waren ein Alkohol- und THC-Abusus, ein Bio-Mitralklappenersatz nach Endokarditis durch *Staphylococcus aureus* (MSSA) vor 2 Jahren. Ein i.v.-Drogenkonsum wurde verneint. Klinisch bestand ein septisches Krankheitsbild (qSOFA 2/SOFA 7). Am linken Unterschenkel zeigte sich eine handtellergroße Ulceration. Unter Volumengabe und kalkulierter Therapie mit Piperacillin/Tazobactam stabilisierte sich der Patient zunächst. In den Blutkulturen wurde *Corynebacterium diphtheriae* (Penicillin MHK 0,25 mg/L) mit negativer Diphtherietoxin-PCR gemäß NRZ nachgewiesen. In der TEE zeigte sich eine 4x4 mm große Vegetation an der Bio-Mitralklappe mit mittelgradiger Mitralklappenstenose.



TEE-Ansicht der deutlich verdickten Prothesen leaflets

Die antibiotische Therapie wurde auf Penicillin G und Gentamicin umgestellt.

Im Verlauf kam es zu septischer Milzembolisation sowie linkskardialer Dekompensation. Gemäß Heart-Team-Beschluss erfolgte ein erneuter Bio-Mitralklappenersatz. Am Explantat ließ sich *C. diphtheriae*-DNA mittels PCR nachweisen. Postoperativ wurde Gentamicin abgesetzt. Aktuell befindet sich der Patient in Rehabilitation. Während die Toxin-bedingte Diphtherie durch Impfungen rar geworden ist, häufen sich Berichte über schwere Infektionen mit nicht-toxischen (NT) *C. diphtheriae*. Beschrieben sind Fälle mit Endokarditis, Arthritis, Osteomyelitis, Pneumonie und Sepsis. Häufige Komplikationen sind septische Embolien und akutes Nierenversagen. Prädisponierende Faktoren stellen ein niedriger sozio-ökonomischer Status, strukturelle Herzerkrankungen, Immunsuppression, Karies, Alkoholismus und Drogenabusus dar.

Ausbruchsartige Endokarditiden unter i.v.-Drogenabhängigen durch gleiche Ribotypen des Bakteriums sind belegt. Die Letalität der NT *C. diphtheriae*-Endokarditis beträgt ca. 35 - 47%. Die antimikrobielle Therapie wird durch das Fehlen etablierter Grenzwerte erschwert, obgleich die meisten Stämme für Penicillin und Makrolide sensibel sind. Die gängigen Impfungen schützen nicht vor einer Infektion mit NT *C. diphtheriae*. Die NT *C. diphtheriae*-induzierte Endokarditis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert.

Literaturangaben

- [01] Antonio de Santis et al., (2020), Non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* infective endocarditis with embolic events: a case report, *BMC Infectious Diseases* , 907, 20,
<https://bmcinfctdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05652-w>, 2021-03-23
- [02] Gubler J et al., (1998), An outbreak of nontoxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* infection: single bacterial clone causing invasive infection among Swiss drug users, *Clin Infect Dis*, 1295-8, 5,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827285/>, 2021-03-23
- [03] Romney MG et al., (2006), Emergence of an Invasive Clone of Nontoxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* in the Urban Poor Population of Vancouver, Canada, *J Clin Microbiol*, 1625–1629, 44(5),
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1479180/>, 2021-03-23
- [04] Zasada AA, Baczewska-Rej M, Wardak S, (2010), An increase in non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* infections in Poland — molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of strains isolated from past outbreaks and those currently circulating in Poland, *International Journal of Infectious Diseases*, e907-e912, 10,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971210024355>, 2021-03-23
- [05] Fricchione MJ et al., (2013), Non-Toxicogenic Penicillin and Cephalosporin-Resistant *Corynebacterium diphtheriae* Endocarditis in a Child: A Case Report and Review of the Literature, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* , 251-254, 3, https://www.researchgate.net/publication/276314225_Non-Toxicogenic_Penicillin_and_Cephalosporin-Resistant_Corynebacterium_diphtheriae_Endocarditis_in_a_Child_A_Case_Report_and_Review_of_the_Literature, 2021-03-23
- [06] Menon T, Senthilkumar S, Pachaiyappan P, (2010), Native valve endocarditis caused by a non-toxicogenic strain of *Corynebacterium diphtheriae*, *Indian J Pathol Microbiol*, 899-900, 53,
<https://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2010;volume=53;issue=4;spage=899;epage=900;aulast=Menon>, 2021-03-23

FV55

Adulter Morbus Still mit Makrophagenaktivierungssyndrom als lebensbedrohliches Krankheitsbild – Schwierigkeiten in der Diagnostik bei einer Patientin mit unklarem Fieber

S. Schroth, S. Unger, N. Kellner, C. Lübbert

Klinikum St. Georg, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS-HLH) ist ein lebensbedrohliches Hyperinflammationssyndrom, bei dem es zu einer exzessiven Immunaktivierung mit Zytokinsturm, Hämophagozytose und Multiorganversagen kommt. Die Diagnostik ist erschwert, da sich die Symptome mit denen verschiedener Infektionen überschneiden. Im Erwachsenenalter ist das MAS häufig sekundärer Genese und kann u.a. bei verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen auftreten.

Methoden

Wir berichten in diesem Zusammenhang über eine deutsche Patientin (24 J.), welche zur Abklärung unklaren Fiebers (FUO) in unser Klinikum verlegt wurde. Neben Fieber, Myalgien, flüchtigem Exanthem und Pharyngitis imponierten in der apparativen und laborchemischen Diagnostik eine Splenomegalie, ausgeprägte Transaminasenerhöhung, Hyperferritinämie, Leukozytose, Anämie und Vegetationen an der Mitralklappe. Mikrobiologisch gelang extern lediglich der Nachweis von *Staphylococcus aureus* im pharyngealen Abstrich, sodass bei PCT-Erhöhung und Pharyngitis initial unter der Annahme einer bakteriellen Tonsillitis eine entsprechende antimikrobielle Therapie initiiert wurde.

Ergebnis

Bei fehlender klinischer Verbesserung erfolgte eine Ausweitung der Diagnostik. Letztendlich wurde bei dieser Symptomkonstellation ein Adulter Morbus Still (AOSD) postuliert. In der Knochenmarkzytologie gelang der Nachweis einer aktiven Hämophagozytose.

Bei schwerer Hepatitis, aseptischer Endokarditis und beginnendem MAS-HLH (H-Score: 190 Pkt.) bei AOSD zeichnete sich ein lebensbedrohliches Krankheitsbild ab, sodass umgehend eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist) initiiert wurde. Darunter zeigten sich die Symptome und abnormalen Laborwerte zügig und vollständig regredient. Die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung betrug 16 Tage. Eine weitere diagnostische Verzögerung wäre u.U. fatal gewesen.

Schlussfolgerung

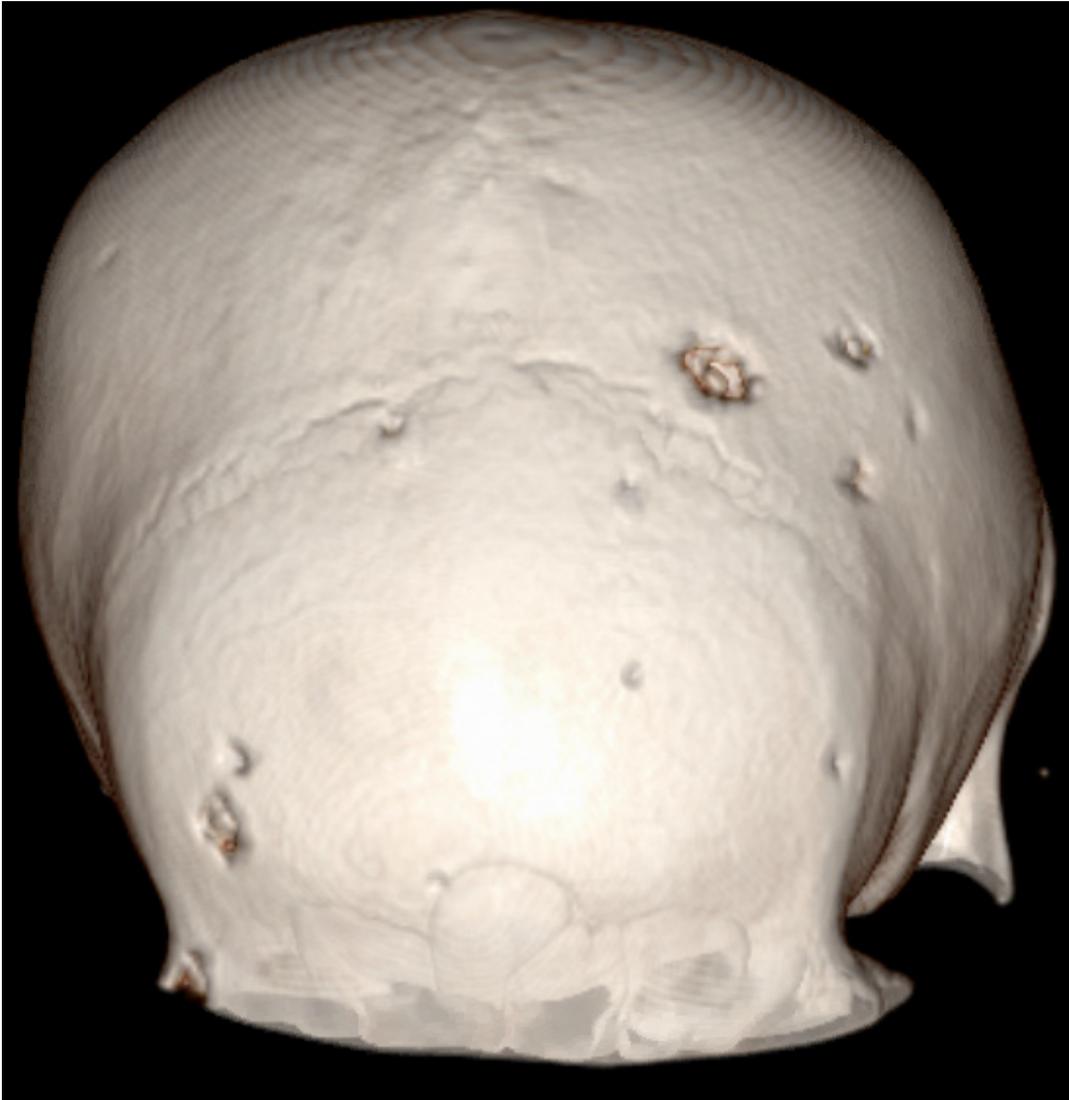
Eine schnelle und frühzeitige Evaluation der verschiedenen Differentialdiagnosen bei FUO ist notwendig. Rheumatologische Erkrankungen sind dabei häufige Ursachen (22% vs. 16% infektiologische Genese, *Bleeker-Rovers et al. 2007*) und benötigen somit eine besondere Beachtung.

„Incurable bone-ache“ oder Syphilis mit ossärem Befall

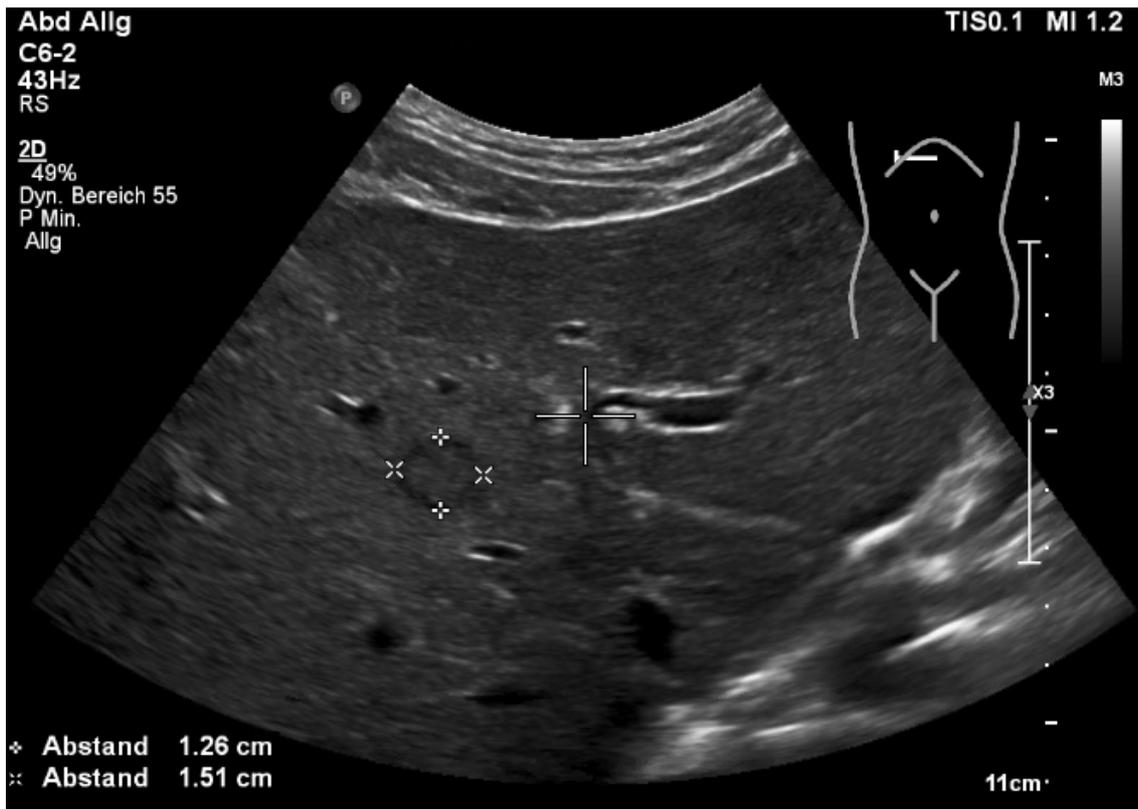
A. Schönfeld¹, S. Esser², S. Doff¹, O. Witzke¹

¹Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ²HPSTD-Ambulanz, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Trotz stark ansteigender Inzidenz mit einem Höchststand an Syphilis-Infektionen in Deutschland 2019 [1] stellen Fälle mit ossärem Befall angesichts der hocheffektiven Therapie mit Penicillin heute eine Seltenheit dar. Wir präsentieren den Fall eines 24-jährigen Mannes mit HIV unter antiretroviraler Therapie, bei welchem serologisch die Erstdiagnose einer latenten Syphilis gestellt wurde. Der Patient entzog sich einer Therapie und stellte sich erst sechs Wochen später mit massiven Kopfschmerzen sowie subfebrilen Temperaturen in der Notaufnahme vor. Zudem seien ihm subkutane Knoten an der Stirn aufgefallen. Laborchemisch imponierten eine Infektkonstellation sowie deutlich erhöhte Cholestaseparameter bei normwertigen Transaminasen. Serologisch bestätigte sich die bekannte floride Syphilis, Hinweise auf eine Neurosyphilis ergaben sich bei negativem TPHA-Liquor/Serum-Quotienten nicht. Computertomographisch imponierten jedoch multiple osteolytische Herde der Schädelkalotte. Sonographisch fanden sich mehrere echoarme Rundherde der Leber. Eine Biopsie am Schädel ergab exzessiv osteolytisch, entzündlich und desmoplastisch alteriertes Knochengewebe im Sinne einer destruierend sklerosierenden Osteomyelitis ohne Hinweise auf Malignität. Bei fehlenden Hinweisen auf eine alternative Genese der Befunde und exzellentem Ansprechen auf die eingeleitete Therapie mit Ceftriaxon wurde die Diagnose einer Sekundärsyphilis mit ausgeprägtem Befall des Schädelknochens und der Leber gestellt. Differentialdiagnostisch kam auch eine gummatöse Syphilis in Betracht, ein außergewöhnlich schnelles Fortschreiten zur Tertiärsyphilis bei Menschen mit HIV-Infektion wurde in der Literatur mehrfach beschrieben [2][3]. Nicht zuletzt aufgrund stetig steigender Infektionszahlen sollte die Syphilis bei Vorliegen metastasensusppekter Läsionen – vor allem bei Risikopatienten – in die Differentialdiagnose einbezogen werden.



Osteolysen des Schädels



Leberrundherd in Segment IV

Literaturangaben

- [1] Jansen K, (2020), Syphilis in Deutschland im Jahr 2019 – Neuer Höchststand von Infektionen, RKI, Epid Bull, 3-13, 49
- [2] Weinert LS, Scheffel RS, Zoratto G, Samios V, Jeffmann MW, Dora JM, Goldani LZ, (2008), Cerebral syphilitic gumma in HIV-infected patients: case report and review, Int J STD AIDS, 62-4, 19(1)
- [3] Charlton OA, Puri P, Davey L, Weatherall C, Konecny P, (2019), Rapid progression to gummatous tertiary syphilis in a patient with HIV, Australas J Dermatol, e48-e50, 60(1)

P-001**Die Tuberkulose der Kinder und Jugendlichen früher und heute**

O. Bock-Hensley

Tuberkulose-Museum Heidelberg, Dossenheim, Deutschland

Fragestellung

Das Leid der Kinder mit Tuberkulose war früher unermesslich und sollte nicht vergessen werden.

Zwei Highlights bestimmen die Wende in der Geschichte der Tuberkulose.

1. Robert Koch gibt am 24.3.1882 als Forschungsergebnis bekannt, dass die Tuberkulose-Erkrankung durch Bakterien verursacht wird.
2. Ab den 1940er Jahren arbeiten Forscher in Deutschland (Gerhard Domagk, 1895-1964) und USA (Selman Waksman, 1888-1973) an der Entwicklung von Antibiotika.

Der gravierende Unterschied zwischen einer Kindertuberkulose früher und heute besteht in der effektiven Therapie seit den 1950er Jahren. Sehr unterschiedlich zeigt sich die Tuberkulose-Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern. Die Kindertuberkulose, deren schwerste Form die tuberkulöse Meningitis ist, hat einen sehr schnellen und dramatischen Verlauf.

Methoden

Früher: Kinder-Moulagens aus dem Tuberkulose-Museum Heidelberg veranschaulichen die vielen Erkrankungsformen unter verschiedenen Bezeichnungen, da das Tuberkulose-Bakterium als einzige Ursache damals noch nicht bekannt war. Fotografien dokumentieren unterschiedliche Therapiemethoden (z.B. Heliotherapie, Heilstättenwesen) und demonstrieren die damaligen Versuche, die Erkrankung zu heilen. Statistiken beweisen die hohe Morbidität und Mortalität der damaligen Zeit. In der Kunst spielt die Kindertuberkulose eine wichtige Rolle.

Ergebnis

Heute: Die Kindertuberkulose ist in Deutschland heute selten. Allerdings zeigen Statistiken des Robert Koch Instituts (RKI), dass Kinder mit Migrationshintergrund ein erheblich höheres Erkrankungsrisiko haben. In vielen armen Ländern ist die Zahl der Kinder mit Tuberkulose sehr hoch. Daten der WHO belegen, in welchen Ländern Kinder am meisten gefährdet sind. Aktuelle Einzelfälle in Deutschland machen deutlich, dass Tuberkulose-Erkrankungen im Kindesalter auch hierzulande einen dramatischen Verlauf haben können und eine Herausforderung darstellen.

Schlussfolgerung



Moulage

Tuberkulose ist eine Erkrankung der Armut. Ca. 1 Mill. Todesfälle, ca. 1. Mill. Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene und Kinder), MDR und XDR sind Probleme, die gelöst werden müssen und manchmal eine Rückbesinnung auf historische Therapieformen erfordern. Erst mit der Entwicklung von neuen wirksamen Medikamenten und einem effektiven Impfstoff wird es in der Zukunft möglich sein, die Erkrankung auszurotten.

Post-tuberculosis Sequelae in Children and Adolescents – a Systematic Literature Review

V. Igbokwe¹, L. Ruby¹, S. Bélard^{1,2}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Deutschland, ²Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

Question

Tuberculosis (TB) still constitutes a major global health problem with over half of the world's population affected by its various consequences. Although defined as curable as per WHO guidelines, recent studies have shown significant TB sequelae in the adult population. Little is known about long-term outcomes in paediatric TB patients. Thus, this review aimed at identifying the spectrum and prevalence of post-TB sequelae in children and adolescents.

Methods and Materials

Pubmed, Ovid, Web of Science and Cochrane Library were searched on January 6th, 2021 for relevant literature using the key words *child, post-tuberculosis, long-term outcome, sequelae*. Screening of literature was conducted independently by two reviewers. Only original data from studies reporting long-term functional outcomes of any manifestation of active TB disease acquired during childhood were included. Data on study population and outcomes were analysed in a descriptive way.

Results

Out of 4625 identified publications, 45 citations met the inclusion criteria. The analysis comprised 13 prospective and 32 retrospective studies or case series, conducted across all continents between 1952 and 2015. Overall, we report on the long-term outcomes of 2055 paediatric patients with confirmed or clinical TB disease. Final follow-up time point ranged from 3 months to 20 years after treatment completion. Most studies (n=18) evaluated spinal TB reporting on residual kyphosis with mean angles ranging from -3.11° to 74.8° and lasting neurological impairment in up to 24% of the children. Prevalence of neurological sequelae was up to 92% in studies on tuberculous meningitis and central nervous TB (n=12), with cognitive and motor disabilities predominating. Studies assessing osteoarticular TB (n=9) reported on sequelae such as reduced mobility and deformity in up to 88% of the children. Sequelae in studies on pulmonary TB (n=3) were mainly of radiological nature, with fibrosis and calcifications found in up to 53% of the children. One study each reported on recurrent obstruction following abdominal TB and elevated renal parameters following genitourinary TB in 2% and 12% of patients respectively.

Conclusion

Identified literature on post-TB outcomes in children was limited, heterogeneous and mostly non-prospective. Disabling sequelae were shown in a relevant proportion of patients. Further data, particularly on functional pulmonary TB outcomes in children are needed in light of recently revealed prevalent post-TB lung disease in adults.

Indikationsstellung, Einleitung und Durchführung einer antituberkulostatischen Therapie außerhalb spezialisierter Zentren in Deutschland: eine retrospektive Analyse

S. Schneitler^{1,2}, S. B elard^{3,4}, U. Oesterlee², S. L. Becker¹, W. Randerath^{2,5}

¹Universit at des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland, ²Krankenhaus Bethanien gGmbH, Solingen, Deutschland, ³Charit -Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Berlin, Deutschland, ⁴Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland, ⁵Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Solingen, Deutschland

Fragestellung

Eine Tuberkulose (TBC) wird häufig außerhalb spezialisierter Abteilungen diagnostiziert. Die Indikationsstellung zum Therapiebeginn sowie deren adäquate Umsetzung bis zur Aufnahme in Fachkliniken wird in Deutschland nur unvollständig erfasst. Ziel dieser Analyse ist es, das therapeutische Management von Prim rbehandlern für TBC-Patienten vor Zuweisung in eine Fachklinik retrospektiv zu untersuchen.

Methoden

Bei Patienten, die zwischen Februar 2017 und August 2019 mit der Diagnose „TBC“ (Fallpauschalencode: E76) in das pneumologische Fachkrankenhaus Bethanien in Solingen aufgenommen wurden, wurde eine retrospektive Analyse der Einweisungsunterlagen durchgeführt. Folgeaufenthalte und nicht primäre TBC-Diagnosen wurden ausgeschlossen.

Ergebnis

Von insgesamt analysierten 155 Fällen wurden 92 (59%) Fälle mit TBC-Verdacht eingewiesen, bei 53 (34%) Fällen war bereits eine TBC-Erkrankung diagnostiziert worden, bei 10 Fällen lag keine primäre TBC-Einweisung vor. In 40 (25%) Fällen war eine Therapie vor Zuweisung begonnen worden. Bei nur 10 (6%) Fällen war vor Zuweisung eine Leitlinien konforme Therapie begonnen worden, wohingegen bei 62 (40%) Fällen mit TBC das Management hätte optimiert werden können: Am häufigsten wurde trotz sicherer diagnostischer Hinweise auf eine TBC keine TBC-Therapie eingeleitet (32/62). Darüber hinaus fanden sich bei 30/62 Patienten mit TBC-Therapieindikation und eingeleiteter Therapie Mängel in der Durchführung, wobei es sich am häufigsten um eine fehlende Gewichtsadaptation der Medikation (17/30) handelte, gefolgt von mindestens einem fehlenden Medikament in der Kombinationstherapie (14/30) und einer nicht korrekten Anwendung von Vitamin B6 (n=12). Bei 83/155 (53%) Fällen konnte bei Einweisung in die Fachklinik anhand des Verlegungsbriefes nicht über eine Therapie entschieden werden. Nach zusätzlicher Evaluation von Anamnese, Klinik und mitgebrachter Bildgebung wurde in 58/83 Fällen noch am Aufnahme- oder Folgetag eine Therapie begonnen; in 50/58 Fällen konnte die TBC diagnostisch bestätigt werden.

Schlussfolgerung

Diese Analyse weist darauf hin, dass die Indikationsstellung zur Einleitung einer TBC Therapie sowie deren Durchführung außerhalb von Fachkliniken Verbesserungspotential aufweist. Insbesondere die Therapieeinleitung erfolgt häufig verzögert. Für eine optimale Therapiestrategie sollten bereits Diagnostik und Einleitung einer TBC-Therapie unter Einbeziehung von in diesem Fachgebiet erfahrenen Kollegen erfolgen.

Evaluation von Biomarkern und klinische Charakteristika bei Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose: erste Ergebnisse der EX-TB Kohorte

I. Suárez¹, S. Rohr¹, M. Stecher¹, J.-J. Vehreschild², C. Lehmann¹, N. Jung¹, V. Priesner¹, P. Schommers¹, C. Horn¹, M. Augustin¹, F. Neuhann³, G. Plum¹, G. Fätkenheuer¹, J. Rybniker¹

¹Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, ²Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, ³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung

Trotz weltweiter Anstrengungen die Ausbreitung der Tuberkulose (TB) einzudämmen, ist diese mit 10 Millionen Fällen eine der relevantesten Infektionskrankheiten. Die Lungentuberkulose stellt zwar die häufigste Manifestationsform dar, jedoch nimmt die extrapulmonale TB anteilig zu. Im Jahr 2019 wiesen 28% aller gemeldeten TB-Fälle in Deutschland einen Befall außerhalb der Lunge auf. Trotz dieses relevanten Patientenanteils ist wissenschaftlich relativ wenig über die extrapulmonale TB bekannt.

Methoden

Im Rahmen der prospektiven EX-TB Studie wurden seit 2018 an der Uniklinik Köln 29 Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose eingeschlossen. An festgelegten Zeitpunkten (Monat 0, 1, 3, 6) wurden im Verlauf klinische Daten sowie Biomaterial (Blut, Urin) zur Evaluation des Therapieansprechens gesammelt. Der proinflammatorische Marker *Interferon-g inducible protein* (IP-10) sowie der QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT® Plus) wurden im Verlauf untersucht.

Ergebnis

Bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung war der IP-10-Spiegel signifikant höher, im Vergleich zu Patienten mit isolierter zervikaler Lymphknoten TB ($p=0,002$), bei denen sich die IP-10-Spiegel nicht von der gesunden Kontrolle unterschieden. Bei Patienten mit klinisch bestätigter paradoxer Reaktion (PR) wurde ein Anstieg von IP-10 beobachtet bzw. kein adäquater Abfall. Hinsichtlich der im QFT® Plus Test gemessenen Interferon-g (IFN-g) Werte, war im Laufe der Therapie keine signifikante Reduktion zu verzeichnen (Antigenröhrchen 1 $p=0,971$ vs. Antigenröhrchen 2 $p=0,470$). Auf dem KIT 2021 würden weiterhin klinische Charakteristika der Kohorte vorgestellt werden.

Schlussfolgerung

Die EX-TB Kohorte besteht aus einem heterogenen, klinischen Bild von Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose. Neben Patienten mit isolierter Lymphknotentuberkulose, leiden die meisten Patienten an ausgedehnteren Formen der TB. Unsere Daten zeigen, dass IP-10 zur Abschätzung der Krankheitsschwere bei der extrapulmonalen TB genutzt werden kann und bei Patienten mit ausgedehnterem Befall als Verlaufsmarker geeignet ist. Der QFT® Plus-Test scheint kein adäquater Marker für die Therapieüberwachung zu sein.

Severity and complications of 49 children with *Staphylococcus aureus* (35 MSSA / 14 MRSA) associated parapneumonic pleural effusion/empyema – results from a nationwide surveillance study (Germany 2010-2018)

S. Kenntner¹, A. Streng¹, G. Piazza¹, D. Kemmling¹, D. Goettler¹, J. Forster², C. Schoen², J. Liese¹

¹Universitätsklinik Würzburg, Kinder- und Jugendmedizin, Würzburg, Deutschland, ²Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, Deutschland

Question

Staphylococcus aureus (SA) is one of the pathogens frequently associated with community-acquired pneumonia complicated by pleural effusion/empyema (PPE/PE) in children. In a nationwide pediatric hospital surveillance study, we analyzed clinical characteristics and management of children with methicillin-sensitive (MSSA) or methicillin-resistant SA (MRSA) associated PPE/PE.

Methods and Materials

From October 2010 to June 2018, children < 18 years of age hospitalized with PPE/PE persisting >7 days or requiring pleural drainage were reported to the German Surveillance Unit for rare Diseases in Childhood (ESPED). All children with PPE/PE and detection of bacterial pathogens in blood culture (BC), pleural fluid culture (PC) or pleural fluid PCR (PPCR) were included in the analysis.

Results

In 596 of 1724 children reported with PPE/PE a bacterial pathogen was detected, including 49 children (8% of 596) with SA (35 MSSA, 14 MRSA). SA was detected in 39 children using PC and in either 12 children with BC or PPCR. The exotoxin Pantone-Valentine Leucocidin (PVL) was reported in five of 49 SA cases (10%, 1 MSSA, 4 MRSA). Between 2010 and 2018 there was an increase of the annual proportion of MRSA on all SA (0-14% until 2013/14, 27- 43% since 2014/15). Compared to children with other bacterial pathogens detected, children with SA associated PPE/PE had a lower median age (2.0 years vs. 4.1 years, $p<0.001$), a longer hospital stay (23 vs. 19 days, $p=0.003$) and longer intravenous antibiotic treatment (21 vs. 17 days, $p=0.007$). There was no significant difference in preexisting underlying diseases (24,5% vs. 28,9%, $p=0,62$), need of intensive care treatment (76 vs. 80%, $p= 0.465$), mechanical ventilation (21 vs. 25%, $p=0.58$), duration of intensive care treatment (8 days vs. 8 days, $p= 0.89$) as well as in the use of invasive procedures (pleural drainage 91 vs. 90%, $p=0.769$, video-assisted thoracoscopy 28 vs. 27%, $p=1.000$, thoracotomy 12 vs. 8%, $p=0.64$). Children with SA did not show significant differences in complication rate (77 vs. 84%, $p=0.37$) or potential sequelae at discharge (30 vs. 25%, $p=0.51$). No significant clinical differences were found between children with MSSA and MRSA associated PPE/PE.

Conclusion

Although SA associated PPE/PE occurred in younger children and required a slightly longer hospital stay, we found no difference in severity and complications compared to other bacterial pathogens. The increase in MRSA during the last years requires further surveillance

Predictors Associated with Longer Hospital Length of Stay and Intensive Care Unit Admissions in Children Aged ≤5 years Hospitalized with RSV Infection (INSPIRE)

K. Hartmann¹, D. Kemmling¹, C. Prifert², B. Weißbrich², P. Thilakarathne³, J. Diels³, A. Chéret⁴, K. Weber⁵, J. Liese¹, A. Streng¹

¹University Hospital Würzburg, Department of Pediatrics, Würzburg, Deutschland, ²Institute of Virology and Immunobiology at the University of Würzburg, Würzburg, Deutschland, ³Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium, ⁴Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, France, ⁵Janssen-Cilag, Vienna, Austria

Fragestellung

Respiratory syncytial virus (RSV) is a leading cause of hospitalization in children aged ≤5 years; however, data on predictors for longer hospital stay (>5 days) and intensive care unit (ICU) admission are scarce. This study evaluated the burden of RSV in hospitalized children, exploring predictors for increased medical resource utilization (MRU).

Methoden

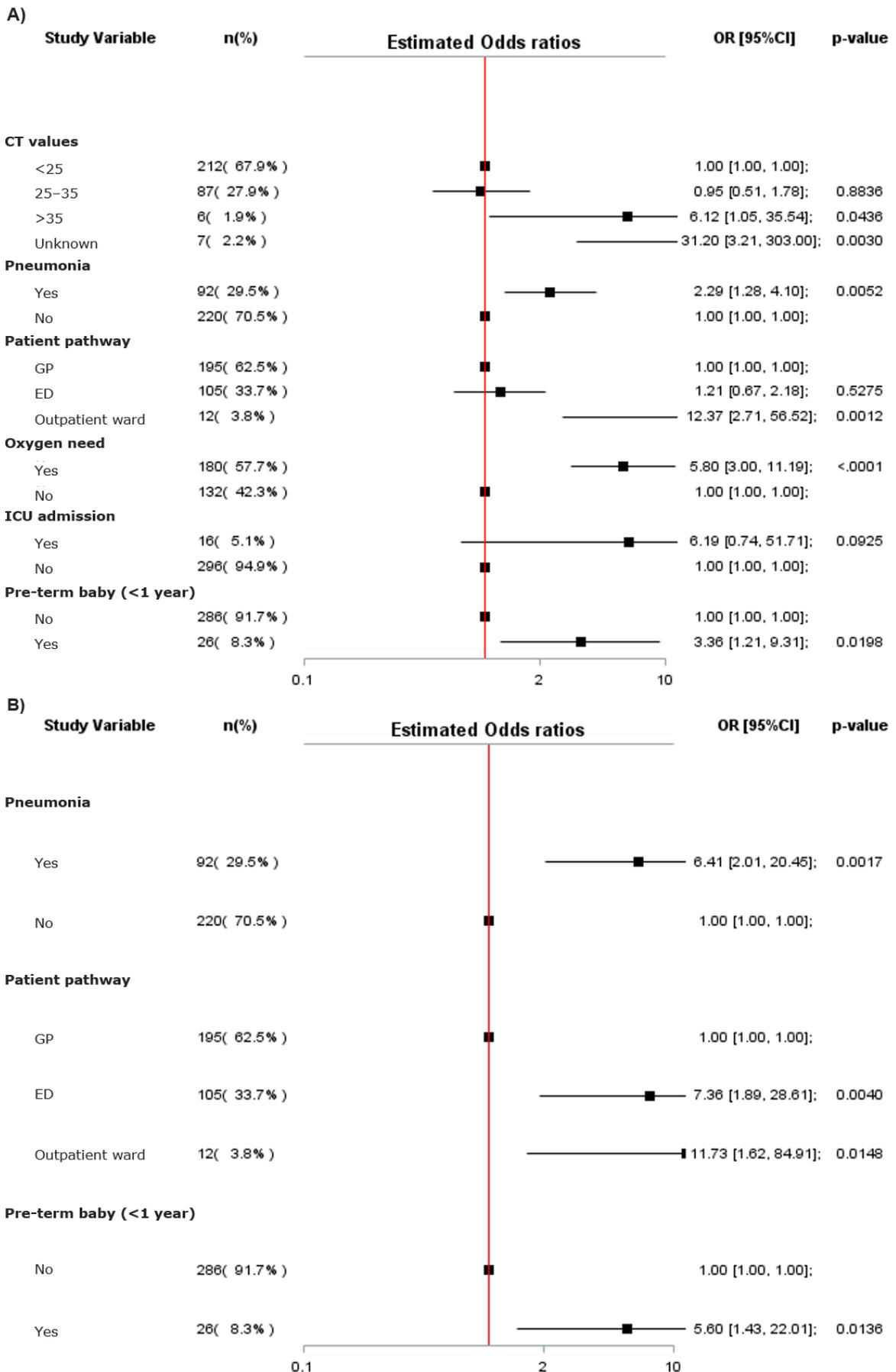
This retrospective data analysis included children aged ≤5 years hospitalized with PCR-confirmed RSV infection from 2015–2018. MRU was assessed by hospital length of stay (LoS) and ICU admissions. Multivariate logistic regression analyses were conducted to identify predictors of LoS and ICU admissions. Baseline patient characteristics, pre-defined comorbidities, vital signs and laboratory parameters at admission, complications, cycle threshold [Ct] categories (< 25; indicative of high viral load (VL), 25–35; moderate, >35; low), patient pathway (GP, emergency department, outpatient ward), pre-term status in patients aged <1 year (yes/no), oxygen need (yes/no), and ICU admission were evaluated as independent predictors.

Ergebnis

Overall, 312 patients were hospitalized with an RSV infection; 8.3% of patients were pre-term, 62.8% had a clinical diagnosis of bronchiolitis and 29.5% of pneumonia. Median hospital LoS was 5.0 days and 16 (5.1%) patients were admitted to the ICU (median LoS 5.0 days). Predictors significantly associated with longer hospital LoS (>5 days) included pneumonia (odds ratio [OR]=2.29), low VL (Ct >35) (OR=6.12), supplemental oxygen need (OR=5.80), and pre-term births (OR=3.36) (Figure 1A). Predictors associated with ICU admissions were pneumonia (OR=6.41), admission through the emergency department (OR=7.36) and pre-term births (OR=5.60) (Figure 1B).

Figure 1. Estimated OR for selected covariates based on multivariate logistic regression with stepwise selection

for A) length of hospital stay (>5 days) and B) ICU admission



A threshold of 15% for selecting criteria for stepwise approach in multivariate logistic regression modelling was applied to identify the most impactful predictors on the outcome of interest. The Ct value, defined as the number of cycles required for the fluorescent signal to cross the threshold of detection, is inversely proportional to the viral load; values of <25 are indicative of a high viral load; 25–35 a moderate viral load and >35 a low viral load).

CI, confidence interval; Ct, cycle threshold; ED, emergency department; GP, general practitioner; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio

Schlussfolgerung

RSV causes substantial burden in hospitalized children aged ≤ 5 years, and pneumonia at admission and pre-term births (in children aged < 1 year) are significant predictors of prolonged hospital LoS (> 5 days) and ICU admission.

Case Reports

P-007

Seltene Ursache einer pustulösen Läsion am Digitus III mit systemischen Infektzeichen

P. Schulze¹, B. Weißbrich², S. Wiebecke¹, H. Klinker¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Med. Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland, ²Institut für Virologie und Immunbiologie, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, Deutschland

Einleitung:

Pockenvirus-Infektionen beim Menschen sind sehr selten. Sie können durch verschiedene Gattungen ausgelöst werden. Zu den Orthopoxviren zählen neben dem ausgerotteten Variolavirus das Affenpockenvirus, das Vakzinia- sowie das Kuhpockenvirus. Kuhpockeninfektionen resultieren aus beruflicher oder privater Exposition mit Kühen und anderen Tieren wie Katzen oder Ratten.

Fall:

Ein auswärtiger Laborangestellter stellte sich eine Woche nach Stichverletzung am Digitus III vor. Eine Vorstellung beim D-Arzt war bereits am Tag der Stichverletzung erfolgt. Im Bereich des Stiches zeigte sich eine schmerzhafte pustulöse Läsion, welche sich im weiteren Verlauf zunehmend vergrößerte. Am Folgetag traten weitere kleinere Pusteln im Handbereich und den Fingerzwischenräumen sowie Schüttelfrost auf. Es zeigte sich eine ausgeprägte Lymphangitis bis in den Oberarmbereich (Fotodokumentation) mit Lymphknotenschwellung axillär und cervical. Daneben entwickelten sich hohes Fieber, starke Abgeschlagenheit und Konzentrationsstörungen. Bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion wurde für 5 Tage Amoxillin-Clavulansäure verschrieben. Darunter kam es innerhalb von 24 Stunden zur Entfieberung. Die Läsion heilte unter Verkrustung innerhalb von 4 Wochen ab.

Eine Probe der Läsion wurde positiv für Othopockenvirus mit 100% Sequenzidentität mit Vakziniavirus-Stämmen getestet (163 nt des Hämagglutinins). Der Patient arbeitete extern in einem Labor der Sicherheitsstufe S2.

Kuhpocken/Vakziniapocken:

Anders als bei Variola-Pocken und Affenpocken sind die Läsionen hauptsächlich an Fingern/Händen und Gesicht lokalisiert. Die Läsion beginnt fleckförmig und ist sehr schmerzhaft, später pustulös/hämorrhagisch mit umgebender Rötung und Schwellung. Begleitende Symptome sind Fieber, Abgeschlagenheit und Lymphknotenschwellungen. Schwerere Verläufe werden bei Kindern, Patienten mit Ekzemen und Immunsupprimierten berichtet. Weltweit werden Vakzinia-Viren z. B. in der Grundlagenforschung oder bei gentechnischen Arbeiten eingesetzt. Auch attenuierte Viren sind humanpathogen. Trotz vorgeschriebener Sicherheitsvorkehrungen und Möglichkeit der Impfung für Laborpersonal werden selten akzidentelle Laborinfektionen beschrieben.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit unklaren Erkrankungen und Tätigkeiten im Labor bzw. in medizinischen Bereichen sollte die Exposition zu infektiösem Material einschließlich exotischen Erregern eruiert werden.

Hirnabszess als Komplikation einer Gruppe A Streptokokken Infektion bei einem 34 Tage alten afebrilen Säugling

F. Dittgen¹, N. Etminan², E. Neumaier-Probst³, T. Tenenbaum¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland,

²Universitätsmedizin Mannheim, Neurochirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland, ³Universitätsmedizin Mannheim, Abteilung für Neuroradiologie, Mannheim, Deutschland

Fragestellung:

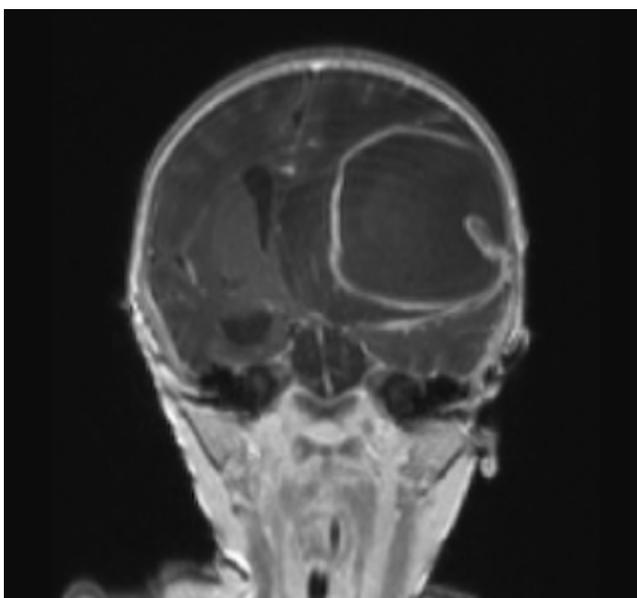
Hirnabszesse in der Neonatalzeit sind meist eine Komplikation einer late-onset Sepsis mit Meningitis.

Methode:

Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung einer schweren Verlaufsform einer Streptococcus pyogenes Infektion mit ZNS-Manifestation.

Fallbericht:

Ein 34 Tage alter weiblicher Säugling konsanguiner Eltern stellte sich mit seit 3 Tagen bestehender Trinkverweigerung, Erbrechen und Berührungsempfindlichkeit in unserer Notaufnahme vor. Die Körpertemperatur betrug bei Vorstellung 37,8°C. Die Vitalparameter waren stabil. Die Haut war marmoriert mit einer Rekapillarierungszeit von 3s. Die vordere Fontanelle war vorgewölbt ohne Anzeichen eines neurologischen Defizits. Die Leukozyten im peripheren Blut lagen bei 30.800/µl mit einer Differenzierung von 60% PMN. Das CRP betrug 86mg/l (Norm <2,9mg/l). Der Katheterurin war unauffällig. Bevor eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde, konnte in der Schädelsonographie eine gemischt echoreiche/echoarme Masse im linken fronto-parietalen Kortex von 55x50x60mm mit Zeichen einer Mittellinienverlagerung dargestellt werden. Daraufhin wurde zunächst eine kraniale MRT durchgeführt, welche einen polylobulierten Prozess fronto-temporo-parietal mit randständiger Kontrastmittelaufnahme und einer Mittellinienverlagerung von 13mm zeigte.



Coronare Magnetresonanztomographie mit Darstellung der randständig kontrastmittelaufnehmenden Abszesshöhle

Unter der Verdachtsdiagnose eines Hirnabszess leiteten wir eine sofortige neurochirurgische Intervention ein. Der Abszess wurde nach Bohrlochtrepanation für sechs Tage drainiert. In der mikrobiologischen Aufarbeitung konnte im Sekret *S. pyogenes* nachgewiesen werden. Der Säugling wurde für sechs Wochen systemisch mit hochdosiertem Penicillin behandelt. In zwei MRT-Untersuchungen zeigte sich noch keine vollständige resitutio ad integrum. Eine Immundefektdiagnostik wurde initiiert.

Schlussfolgerung:

Dieser Fall illustriert eine seltene Ursache einer schweren ZNS-Infektion bei einem Säugling und den Nutzen des Point-of-Care-Ultraschalls (POCUS) zur systematischen Untersuchung eines kritisch kranken Kindes. Mittels Sonographie können beim Säugling Anzeichen für eine Hirndrucksteigerung und damit eine Kontraindikation für eine Lumbalpunktion schnell und einfach dargestellt werden. Außerdem verdeutlicht der Fall, dass schwere Infektionen im frühen Säuglingsalter auch ohne Fieber verlaufen können.

P-009

Dirofilaria repens Infektion der Lunge: Eine seltene Differentialdiagnose eines pulmonalen Malignoms

P.-R. Tepassee¹, B. Heitplatz², I. Reiter-Owona³, F. Schaumburg⁴, K. Wiebe⁵

¹Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Klinische Infektiologie, Münster, Deutschland, ²Universitätsklinikum Münster, Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Münster, Deutschland, ³Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Bonn, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Münster, Institut für medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Münster, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Münster, Deutschland

Fragestellung

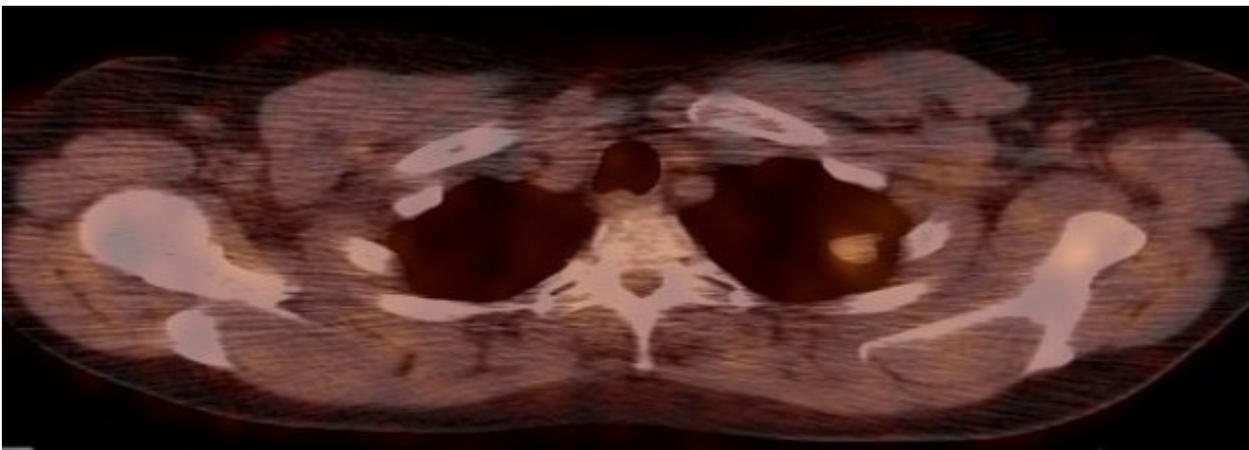
Dirofilariosen werden verursacht durch Fadenwürmer, welche den zoonotischen Nematoden zugeordnet werden. Sie sind hauptsächlich in Osteuropa, Zentralasien, den USA und im mediterranen Raum verbreitet. In Europa herrscht *Dirofilaria repens* vor, *Dirofililaria immitis* ist weltweit verbreitet. Hauptwirte sind Hunde, aber auch Katzen. Im Wirt überleben die Würmer bis zu 10 Jahre. Sie können Mikrofilarien bilden, welche durch Stechmücken auf den Menschen (Fehlwirt) übertragen werden. Nach Übertragung auf den Menschen wandert *D. immitis* meist in die Lunge, *D. repens* in das Subkutangewebe. Pulmonale Manifestationen durch *D. repens* sind sehr selten.

Methoden

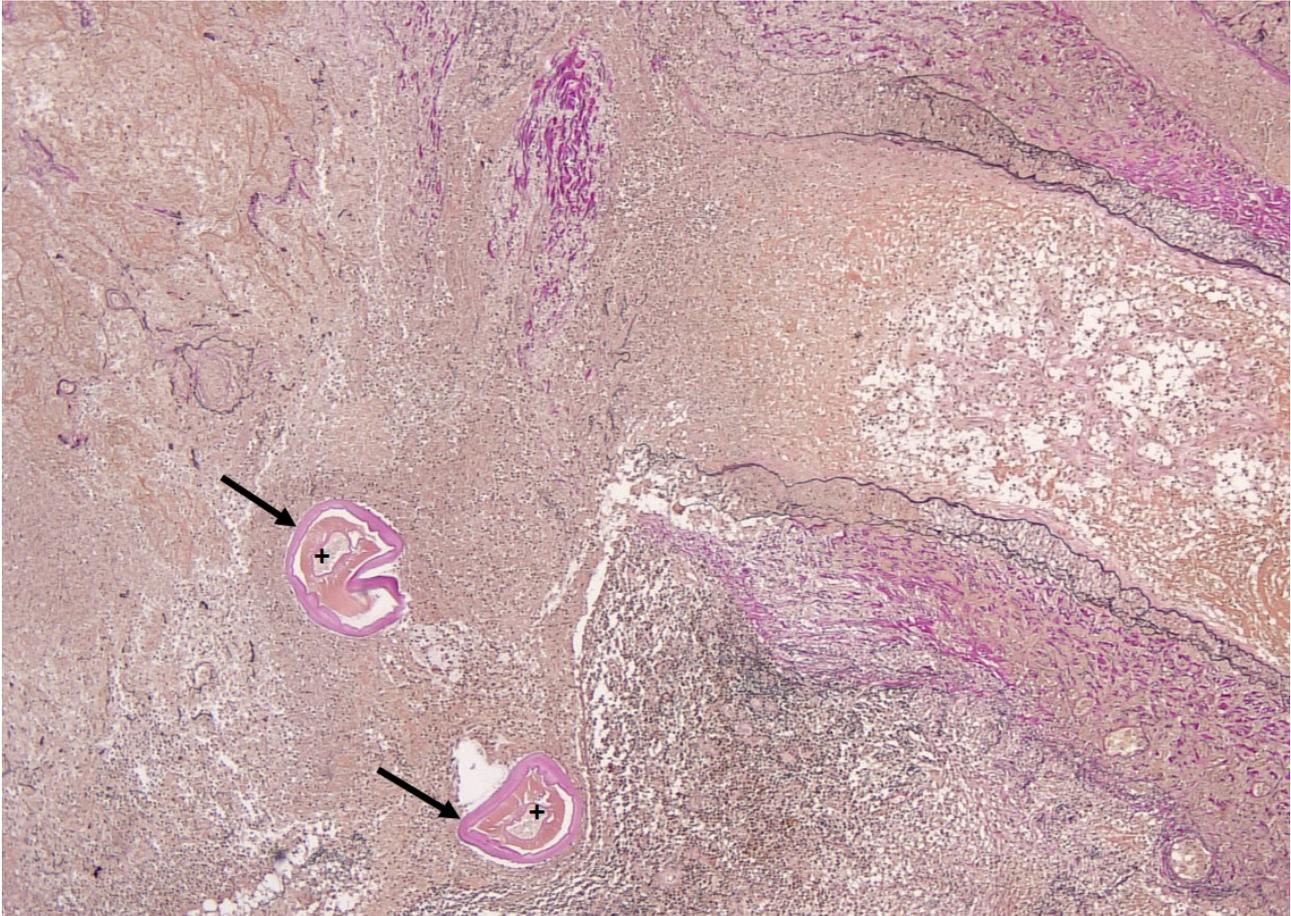
Dieser Case Report beschreibt den seltenen Fall einer pulmonalen Manifestation einer Infektion mit *Dirofilaria repens*.

Ergebnis

Ein 54-jähriger männlicher Patient erhält im Rahmen einer Bildgebung nach einem Arbeitsunfall den Befund eines Rundherdes des linken Lungen-Oberlappens. In der Abklärung mittels PET-CT stellt sich dieser stoffwechselaktiv dar (Abbildung 1). Bei Malignom-Verdacht erfolgt eine Keilresektion des linken Oberlappens. Histologisch gelingt der Nachweis eines Fadenwurms, welcher bei entsprechender Morphologie als *D. repens* identifiziert wird (Abbildung 2). Eine entsprechende Serologie (*Dirofilaria* IgG ELISA) war schwach positiv. Die Real-Time PCR aus EDTA-Blut war negativ und im GIEMSA-gefärbten Blutaussstrich ließen sich keine Mikrofilarien nachweisen. Die übrige Serumchemie und das Blutbild waren unauffällig, eine Eosinophilie, IgE und erhöhte Infektparameter lagen nicht vor. Zuletzt vor 10 Jahren erfolgten Aufenthalte in Vietnam, Sri-Lanka und Thailand. Hautveränderungen lagen nie vor.



FDG-PET-CT der Lunge mit Nachweis eines apikalen, stoffwechselaktiven Rundherdes.



Lunge mit großem, von rechts ins Bild kommenden arteriellen Gefäß in der Elastica van Gieson-Färbung und Nachweis von Wurmquerschnitten (Pfeile) mit typischer 3-lagiger Cuticula und Hohlorganen (+)

Schlussfolgerung

Die Infektion mit *D. repens* manifestiert sich meist kutan nach Übertragung durch Stechmücken. Dieser Case Report beschreibt eine pulmonale Manifestation als seltene Differentialdiagnose bei Verdacht auf Vorliegen eines Malignoms. Der Patient gilt nach Resektion als geheilt, da es keinen Anhalt für weitere Würmer bzw. eine Vermehrung des Parasiten (keine Mikrofilarien im Blut) gab. Eine medikamentöse Therapie war daher nicht erforderlich.

Cardiac cystic Echinococcosis – a case report

K. Lang¹, M. Furitsch², A. Imhoff³, B. Grüner⁴

¹Charite Berlin, Abteilung Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin, Deutschland, ²Uniklinik Ulm, Institut für Mikrobiologie, Ulm, Deutschland, ³Uniklinik Ulm, Kardiologie, Ulm, Deutschland, ⁴Uniklinik Ulm, Sektion Infektiologie, Ulm, Deutschland

Question

Echinococcosis is one of the 17 neglected tropical diseases (NTDs) recognized by the World Health Organisation (WHO) (1)(2). Most cases of clinical apparent Echinococcosis, as a zoonotic infection, are caused by two species – *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis*. Cystic Echinococcosis (CE) has a cosmopolitan distribution and represents a major public health problem in some regions (1). Different strains of *Echinococcus granulosus* cause CE. The liver is affected in 70% of all CE cases, followed by the lung with 20%. Other manifestations are rare, but cysts can localize in every other organ (3). Clinical symptoms occur with complications. Rupture with relevant infections or anaphylaxis, fistula development or mass effect on neighboring structures can cause clinical symptoms. Whereas cystic Echinococcosis is a rare disease in Western Europe, which almost exclusively could be found in travelers or migrants, in other parts of the world CE is a serious problem (4). CE typically occurs in poor pastoral regions in which sheep or other livestock are important for daily life. Treatment of CE is still expert-based, there are no data available for comparing the treatment options. Currently, there are three treatment options – surgery, PA(I)R technique and benzimidazole drugs.

PA(I)R technique is an interventional method which includes Punction, Aspiration, Injection of protoscolicidal and Reaspiration. Latest studies recommend a combination of surgery or PAIR with benzimidazole-based drug therapy (5). Furthermore, combined rug treatment with albendazole and praziquantel showed also a higher scolicial and anti-cyst activity and was more likely to result in cure or improvement relative to albendazole alone in this study (5).

Methods and Materials

Following we will report a case of a 42 years old man from Bulgaria with a CE located in the liver and the heart. Over a period of more than 3 years he complained no specific symptoms and the cyst were stable in ultrasound imaging without anthelmintic therapy.

Results

In 2018 he complained increasing cardiac symptoms and typical ECG alteration in sense of ST segment elevations, presumable because of fistulas or cyst leakage with increasing levels of IgE and Eosinophilia counts. Due to this he was treated with albendazole and for 1 week in addition with Praziquantel for a higher scolicial and anti-cyst activity.

Conclusion

18 months under albendazole therapy, he feels well, and the cysts are stable in ultrasound imaging in an inactive stage C4.

Literaturangaben

[1] Higuera NIA, et al, (2016), Cystic Echinococcosis, J Clin Microbiol , 518-523, 54

[2] <https://www.who.int/neglected-diseases/diseases/en>

[3] Butt A, et al, (2019), The Maverick Disease: Cystic Echinococcosis in Unusual Locations: A Ten Year Experience from an Endemic Region, Cureus, 10, 11

[4] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Echinokokkose

[5] Velasco-Tirado et al. , (2018), Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis, BMC Infectious Diseases

P-011**Eosinophile pustulöse Folliculitis Ofuji. Eine in Vergessenheit geratene Krankheit bei Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben**

T. Kanaki, S. Sammet, S. Esser

Universitätsklinikum Essen, Dermatologie, Essen, Deutschland

Fragestellung

In unserer Kasuistik stellen wir eine 51-jährige, HIV-positive Frau aus Ghana vor, um auf diese bekannte, aber in Vergessenheit geratene Hautkrankheit bei Patienten mit HIV-Infektion aufmerksam zu machen. Die Patientin litt besonders unter den stigmatisierenden, klinisch sichtbaren Hautveränderungen.

Methoden

Bei auffälligen Hautveränderungen und bekannter HIV-Infektion wurden Abstrichen abgenommen, die unauffällig waren. Zusätzlich wurden zwei Hautbiopsien entnommen, wo festgestellt wurde, wodurch die Diagnose der eosinophilen pustulösen Follikulitis Ofuji festgestellt wurde.

Ergebnis

Biopsische Sicherung einer eosinophilen pustulösen Follikulitis Ofuji

Schlussfolgerung

Die eosinophile pustulöse Follikulitis Ofuji als seltene allerdings gut sichtbare Markererkrankung der HIV-Infektion blieb auch bei dieser Patientin monatelang unerkannt, obwohl sie aus einem Land mit hoher HIV-Prävalenz stammt. Mit diesem Poster möchten wir die medizinische Gemeinschaft auf diesen bekannten Hautzustand bei Patienten mit HIV-Infektion aufmerksam machen, der in den letzten Jahren nicht oft zu sehen ist und möglicherweise mit anderen dermatologischen Erkrankungen, wie Akne vulgaris, Rosacea, bakterielle Follikulitis, Dermatomykose und seborrhoische Dermatitis verwechselt werden könnte.

Intracranial abscess with *Ureaplasma parvum* in a patient with granulomatosis with polyangiitis

M. Madlener¹, M. Breuninger², A. Meißner³, H. Stetefeld¹, S. Telentschak⁴, T. Wille⁵, T. van Eimeren^{1,6}, N. Jung²

¹University Hospital of Cologne, Department of Neurology, Cologne, Deutschland, ²University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ³University Hospital of Cologne, Department of Hospital Hygiene and Infection Control, Cologne, Deutschland, ⁴University Hospital of Cologne, Center for Neurosurgery, Cologne, Deutschland, ⁵University Hospital of Cologne, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Cologne, Deutschland, ⁶University Hospital of Cologne, Department of Nuclear Medicine, Cologne, Deutschland

Question

Ureaplasma species frequently colonize the genitourinary tract of asymptomatic women. Its presence has been linked to urogenital infections, infertility and adverse pregnancy outcomes as well as neonatal infection. Extragenital infections, which can manifest as postoperative infections or invasive infections of immunocompromised hosts are rare in adults. Involvement of the central nervous system (CNS) is extremely rare. Only few cases in adults have been described. However, the diagnosis is still challenging. *Ureaplasma* are fastidious bacteria, lacking cell-wall, that do not grow on routine media or appear on gram stain; therefore, a specialized culture or polymerase chain reaction (PCR) assay must be employed.

Methods and Materials

Here we present an unusual case of an intracranial abscess secondary to otitis media by *Ureaplasma parvum* in an adult patient with granulomatosis with polyangiitis (GPA) and fourfold immunosuppression.

Results

A 25-year-old female presented with progredient unilateral earache after ambulant diagnosis of otitis media. Due to a refractory status of GPA, she received immunosuppressive therapy consisting of prednisolone, azathioprine, methotrexate and rituximab. Despite different courses of broad-spectrum antibiotic therapy, she developed meningoencephalitis *per continuitatem* due to mastoiditis following temporal abscess formation.

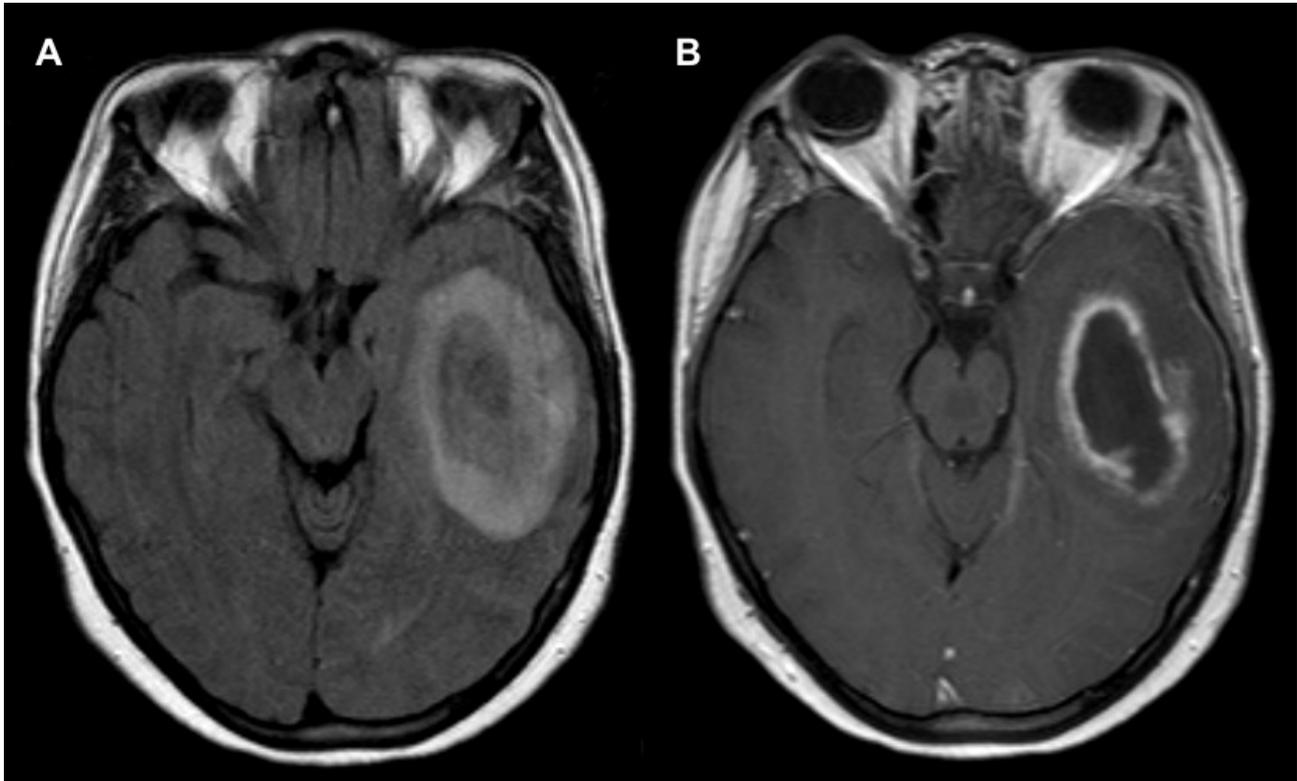


Fig 1. Temporal abscess formation. (A) Axial FLAIR-weighted MRI. (B) Axial contrast-enhanced T1-weighted MRI.

Mastectomy and twofold intracranial abscess surgery were performed. Standard cultures of cerebrospinal fluid, blood and intraoperative material, as well as PCR for common meningitis bacterial and virus remained negative repeatedly. Only eubacterial PCR of abscess material returned positive for *Ureaplasma parvum*. The patient finally improved under antibiotic combination therapy with moxifloxacin and doxycycline.

Conclusion

Ureaplasma parvum is a very rare causative pathogen responsible for invasive CNS infections even in immunocompromised patients. Eubacterial PCR should be performed in early states of infection in immunocompromised patients for early diagnosis and initiation of appropriate treatment to prevent adverse outcomes.

Eine Ursache für Metamizol-induzierte Agranulozytose

I. Radulovic¹, B. Dogan², C. Dohna-Schwake², M. M. Schündeln¹, W. Siffert³, B. Möhlendick³

¹Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Essen, Deutschland, ²Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Kinderheilkunde I, Pädiatrische Intensivmedizin, Perinatalzentrum, Neuropädiatrie, Essen, Deutschland, ³Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für Pharmakogenetik, Essen, Deutschland

Fragestellung

Metamizol ist ein gut etabliertes, nichtsteroidales, entzündungshemmendes Medikament mit hervorragenden analgetischen, fiebersenkenden und spasmolytischen Eigenschaften und wenig Nebenwirkungen. Dennoch entwickeln einige Patienten durch das Medikament eine lebensbedrohliche Agranulozytose, weswegen die Zulassung für Metamizol in einigen Ländern wieder entzogen wurde. Spezifische Risikofaktoren für die Entwicklung von schwerer Metamizol-induzierter Agranulozytose sind unbekannt.

Methoden

Wir analysierten die klinischen Verläufe der drei Patientinnen, die nach der Verabreichung von Metamizol eine schwere Agranulozytose entwickelt haben. Die zweite Patientin stellt die dizygote Zwillingsschwester der ersten Patientin dar. Von allen Patientinnen (bzw. deren Eltern) wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Eine Genotypisierung der Enzyme, die mit dem Metabolismus von Metamizol assoziiert sind (*CYP2C9*, *CYP2C19* und *NAT2*), wurde eingeleitet.

Ergebnis

Die erste Patientin ist ein 17-jähriges Mädchen, welches sich in septischem Schock durch den Erreger *Streptococcus pneumoniae* vorstellte. Sie entwickelte zuvor eine schwere Agranulozytose und Mandelentzündung mit Reaktivierung des *Epstein-Barr-Virus* (EBV). Im Alter von 15 Jahren entwickelte die zweite Patientin eine Neutropenie nach distaler Femurosteotomie mit Osteosynthese. Die dritte Patientin, ein 17-jähriges Mädchen, stellte sich mit Mandelentzündung, Fieber und Agranulozytose vor. Angesichts der Medikamentenanamnese wurde in allen drei Fällen ein Zusammenhang zwischen einer Metamizol-Behandlung und Agranulozytose vermutet. Bei allen drei Patienten ergab die Genotypisierung von *NAT2* den Genotyp *4/*5U, was zu einem Phänotyp eines langsamen Acetylierers (<http://nat2pred.rit.albany.edu/>) führt. Die zweite Patientin zeigte sich noch als intermediärer Metabolisierer für *CYP2C19* (*1/*2) und die dritte als ein schlechter Metabolisierer für *CYP2C9* (*3/*3).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend war die Metamizol-induzierte Agranulozytose höchstwahrscheinlich eine Folge der zugrunde liegenden genetischen Veranlagung aufgrund von Polymorphismen in den Genen *NAT2*, *CYP2C9* und *CYP2C19*. Die Hämolyse aufgrund einer Sepsis/Infektion oder durch den chirurgischen Eingriff könnte die Toxizität von Metamizolmetaboliten weiter erhöht haben. Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Metamizol-induzierten Agranulozytose könnten von einer Genotypisierung profitieren, um die Arzneimittelsicherheit durch Individualisierung der Therapie zu erhöhen.

A rare case of varicella zoster virus (VZV) vasculopathy

 H. Sy¹, J. Sheehan¹, S. Seo², M. Mauro³
¹Mount Sinai Morningside and Mount Sinai West Hospitals, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Internal Medicine, New York, USA, ²Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Infectious Diseases, New York, USA,

³Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Myeloproliferative Neoplasms Program, New York, USA

Case: A 65-year-old man with essential thrombocytosis that progressed to myelofibrosis, treated with ruxolitinib and hydroxyurea, presented with pyrexia, headache, and aphasia. Exam showed expressive aphasia and dysmetria. No skin findings were observed. The white blood cell count was 28 K/mcL and the platelet count 448 K/mcL. Computed tomography (CT) of head and magnetic resonance imaging (MRI) of brain with venogram were unremarkable. The patient was treated for bacterial meningitis. A lumbar puncture (LP) showed 223 nucleated cells/mcl, elevated protein to 239 mg/dl, and VZV viral load of 1,200,000 copies/ml. Intravenous (IV) acyclovir (10 mg/kg every 8 hours) was then started for VZV meningoencephalitis. Enoxaparin was later started for deep venous thrombosis. The platelet count increased to 1070 K/mcl despite ruxolitinib and hydroxyurea was resumed. On day 9, the patient developed back pain and paraplegia. Spine MRI showed subdural hemorrhages with cord compression at levels C6-T2 and T5-T7. A CT head showed subarachnoid hemorrhages. VZV vasculopathy, possibly exacerbated by leukostasis and anticoagulation, was suspected. Not being a candidate for neurosurgical intervention, he was treated with dexamethasone and a 2-week course of IV acyclovir, followed by 1 week of valacyclovir (1 gm three times daily), then prophylactic acyclovir (400 mg twice daily) on discharge to rehabilitation. He unfortunately died 1 month later due to progression of VZV meningoencephalitis.

Discussion: Manifestations of VZV vasculopathy involving large and small vessels, include ischemic and hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, and spinal cord infarction. After reactivation from ganglia, VZV travels transaxonally to arteries establishing productive infection and pathological vascular remodeling [1]. Varicella rash is absent in up to 40% of patients [2]. LP shows CSF pleocytosis in 2/3 of cases. Anti-VZV IgG antibody in the CSF is more sensitive than VZV DNA [2, 3]. Angiography can show narrowing or stenosis but is negative in up to 30% [2]. Diffusion-weighted MRI is the modality of choice [4]. Treatment involves IV acyclovir for at least 2 weeks with a short course of steroids, followed by a longer course of valacyclovir in case of delayed neurologic improvement [1].

Conclusion: This case highlights the varied presentation and impact of VZV vasculopathy including acute paraplegia due to spinal cord infarction or hemorrhage, and absence of dermatologic manifestation.

Literaturangaben

[1] Nagel, M.A. and D. Gilden, (2014), Update on varicella zoster virus vasculopathy, *Curr Infect Dis Rep*, 16(6): p. 407.

[2] Nagel, M.A., et al., (2008), The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features, *Neurology*, 70(11): p. 853-60.

[3] Nagel, M.A., et al., (2007), The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy, *Neurology*, 68(13): p. 1069-73.

[4] Orme, H.T., et al., (2007), VZV spinal cord infarction identified by diffusion-weighted MRI (DWI), *Neurology*, p. 398-400.

Die herausfordernde Diagnostik und Therapie eines seltenen multifokalen Eumyzetoms bei einer jungen, schwangeren Patientin aus Somalia

F. Zimmer, N. Kellner, C. Lübbert

Klinikum Sankt Georg, Klinik für Infektiologie, Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Eumycetome zählen zu den „neglected tropical diseases“ der WHO und betreffen vorrangig die ländliche Bevölkerung des „Transafrican Belts“. Die durch Inokulation eingebrachten Pilze führen zu einer chronisch-eitrigen, granulomatösen Entzündungsreaktion des Haut- und Subcutangewebes. Typischerweise tritt diese durch Mikroläsionen an den distalen Extremitäten während des Arbeitens und Barfußlaufen auf. Unbehandelt führt diese Erkrankung zur Infiltration tiefer liegender Gewebsschichten bis hin zur Knochendestruktion, welcher bis heute nicht selten als ultima ratio mit einer Amputation und damit einhergehender Stigmatisierung der Patienten begegnet wird.

Methoden

Wir berichten in diesem Zusammenhang über die in Europa selten gestellte Diagnose eines Eumyzetoms bei einer jungen, aus Somalia zugewanderten Patientin.

Ergebnis

Initial wurde eine indolente, nässende, progredient wachsende Schwellung am medialen Unterschenkel und knotige Veränderungen an den Phalangen beider Hände beobachtet. Aufgrund der zu dem Zeitpunkt vorliegenden Schwangerschaft gestaltete sich die Diagnostik, welche sich auf pathologische, mikrobiologische oder bildmorphologische Belege stützt, als schwierig. Die Diagnose gelang postpartal durch die Entfernung eines Fingernodus in toto mit molekulargenetischem Nachweis von *Nigrograna mackinnonii*, sowie mit histologischem Nachweis von Pilzhyphen in der Biopsie des Unterschenkels. Es erfolgte die Anbehandlung der Patientin mit Itraconazol für mindestens 9 Monate, welches den aktuellen Goldstandard repräsentiert. Die medikamentöse Therapie sollte operativ ergänzt werden, was initial aufgrund des fortgeschrittenen Unterschenkelbefundes mit tiefer und diffuser Infiltration nicht möglich war. Zur Beurteilung des Therapieerfolges und Diskussion des weiteren therapeutischen Vorgehens ist eine MRT- Bildgebung nach 6-monatiger Behandlung geplant.

Schlussfolgerung

Als neglected tropical diseases stellt das Mycetom eine wichtige Differentialdiagnose bei Weichteilveränderungen, insbesondere bei Patienten mit Herkunft aus Subsahara-Afrika dar. Für die Diagnose ist meist eine repräsentative Biopsie erforderlich.

Case Report: Die Mimikry der axillären Lymphadenopathie

B. Otto^{1,2}, D. Fischer³, J.-D. Thieß²

¹Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane (MHB), Institut für Mikrobiologie und Virologie, Potsdam, Deutschland, ²Praxis Dr. Jens Dirk Thieß, Potsdam, Deutschland, ³Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Potsdam, Deutschland

Einleitung

Die Zugehörigkeit von Patienten zu vulnerablen Gruppen gegenüber Infektionskrankheiten und die Einnahme einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) können, wie im vorliegenden von uns berichteten Fall zu einer einseitigen infektiologischen Diagnostik und Therapie führen. Dadurch besteht das Risiko, dass wichtige Differentialdiagnosen lange Zeit unbeachtet bleiben.

Falldarstellung

Ein 48-jähriger homosexueller Mann stellte sich mit einer seit einem halben Jahr bestehenden Lymphadenopathie der rechten Axilla vor. Anamnestisch bestanden keine Vorerkrankungen oder Begleitsymptome. Es zeigten sich keine Entzündungszeichen oder B-Symptomatik. Außer einer PrEP mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, die er seit sieben Monaten einnahm, bestand keine Dauermedikation. Die Sexual- und Reiseanamnese waren unauffällig. Tierkontakt bestand zur Hauskatze.

Die Laboruntersuchungen waren unauffällig. Sexuell übertragbare Erkrankungen und eine Tuberkulose konnten ausgeschlossen werden. Sonographisch zeigten sich die axillären Lymphknoten beidseits suspekt vergrößert. Bereits im Vorfeld gelang auswärts der Nachweis von Bartonella henselae IgM, weswegen der Verdacht auf eine Katzenkratzkrankheit (CSD) gestellt worden war. Die CSD eine Zoonose, die durch eine selbstlimitierende regionale Lymphadenopathie gekennzeichnet ist und durch B. henselae verursacht wird. Die Übertragung erfolgt durch Katzen, die das Reservoir bilden. Eine antibiotische Therapie war mit Ciprofloxacin erfolgt. Hierunter kam es zu keiner Befundveränderung, sodass zwei Monate nach Beschwerdebeginn eine CT-Thorax erfolgte, die neben der axillären Lymphadenopathie unauffällig war. Sechs Monate nach Beschwerdebeginn stellte sich der Patient bei uns vor. Es zeigten sich die Lymphknoten nun auch zervikal vergrößert und ohne Beschwerdebesserung, sodass die Exstirpation eines 6 cm großen Lymphknotens durch eine Senologin erfolgte und den histologischen Befund eines Hodgkin-Lymphoms im Stadium IIA erbrachte.

Schlussfolgerung

Eine persistierende Lymphadenopathie von über 1cm mit suspektem Ultraschallmuster sollte bioptisch abgeklärt werden. Unabhängig von einer Begleitsymptomatik gelten das Alter >40 Jahren, das Geschlecht und eine ausbleibende Normalisierung der Lymphknotengröße nach 8-12 Wochen als Risikofaktoren für eine Malignität. Um eine einseitige Diagnostik zu vermeiden, sollte eine Lymphadenopathie interdisziplinär in enger Abstimmung zwischen ambulanten und stationären Behandlern frühzeitig abgeklärt werden.

P-017**Urogenitale Infektionen während und nach einer medikamentös induzierten Glucosurie mit dem SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin**

N. Bradtke

St.-Marien-Hospital, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Diabetologie und Geriatrie, Marsberg, Deutschland

Fragestellung

Anamnese:

Ein bei Erstvorstellung 55-jähriger Mann mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte unter einer antidiabetischen Medikation mit 2000 mg Metformin und 100 mg Sitagliptin täglich eine unzureichende Blutzuckerregulation (HbA1c 8,7%). Bei Ablehnung einer injektionsbasierten Therapie erhielt der Patient additiv zu der bestehenden Medikation 10 mg Empagliflozin mit einer konsekutiven HbA1c-Absenkung auf 6,9%. Bis zu diesem Zeitpunkt bestanden bei dem Patienten keinerlei Urogenitalinfektionen in der Anamnese.

Methoden

Klinischer Verlauf:

Nach einem über 2-jährigen unauffälligen Behandlungsverlauf und stabiler Stoffwechsellage (HbA1c 6,5 -7,5%) entwickelte der Patient einen erstmaligen fieberhaften Harnwegsinfekt mit Nachweis eines gegen Gyrasehemmer resistenten E. coli-Stammes in der Urinkultur (CRP 20,1 mg/dl (Norm <0,5 mg/dl), Procalcitonin 0,73 ng/ml). Unter einer Antibiose mit Meropenem 3 x 1000 mg i.v. kam es zu einer Entfieberung und klinischen Besserung (CRP 0,66 mg/dl). Die Therapie mit Empagliflozin wurde mit der stationären Aufnahme beendet.

2 Monate nach stationärer Entlassung klagte der Patient plötzlich über eine erneute Algurie und eine schmerzhaft Defäkation. Nach Diagnose einer bakteriellen Prostatitis mit kulturellem Nachweis von Enterococcus faecalis in der Spermakultur erfolgte eine antibiogrammgerechte Antibiose mit Amoxicillin / Clavulansäure bei symptomatisch langwierigem Verlauf. Nachfolgend ist es ohne erneute SGLT-2-Medikation zu keiner weiteren Urogenitalinfektion mehr gekommen.

Ergebnis

Gliflozine führen über eine Inhibition des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2) mit verringerter renaler Glukosereabsorption zu einer pharmazeutisch induzierten Glukosurie und konsekutiven Senkung des Blutglucosespiegels. Mehrere Studien (z. B. EMPA-REG OUTCOME) zeigten zudem eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität, Prävalenz an Herzinsuffizienz und eine nephroprotektive Wirkung [1]. Dennoch zählen wie die vorliegende Fallbeschreibung exemplarisch unterstützt Urogenitalinfektionen zu den häufigen Komplikationen.

Schlussfolgerung

Die Fallbeschreibung zeigt, dass entgegen der bisherigen Risikoeinschätzung [2] auch ohne anamnestisch bekannte Urogenitalinfekte selbst nach einer über 2-jährigen komplikationslosen Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren mit Urogenitalinfektionen zu rechnen ist. Zudem können auch 2 Monate nach Absetzen der Medikation durch Gliflozine möglicherweise angebahnte urogenitale Infektionen wie eine bakterielle Prostatitis auftreten.

Literaturangaben

[1] Zinman B., Wanner C., Lachin J. et al., (2015), Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, N Engl J Med, 2117 - 2128, 373, 2021-03-05, www.nejm.org

[2] Benjamin T., Schumacher C., (2020), Characterization of risk factors for genitourinary infections with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors., Pharmacotherapy, 1002-1011, 40 (10), 2021-03-05, www.pharmacy.umn.edu

Multiple pulmonale Infiltrate bei einem 16-Jährigen nach Chemotherapie eines Hodgkin-Lymphoms

M. Rech¹, K. Rentz², P. Fries³, C. Papan⁴, M. Sester⁵, A. Simon¹, N. Graf¹, D. Schöndorf¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin V - Pneumologie, Homburg, Deutschland,

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Homburg, Deutschland,

⁴Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland,

⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Transplantations- und Infektionsimmunologie, Homburg, Deutschland

Fragestellung

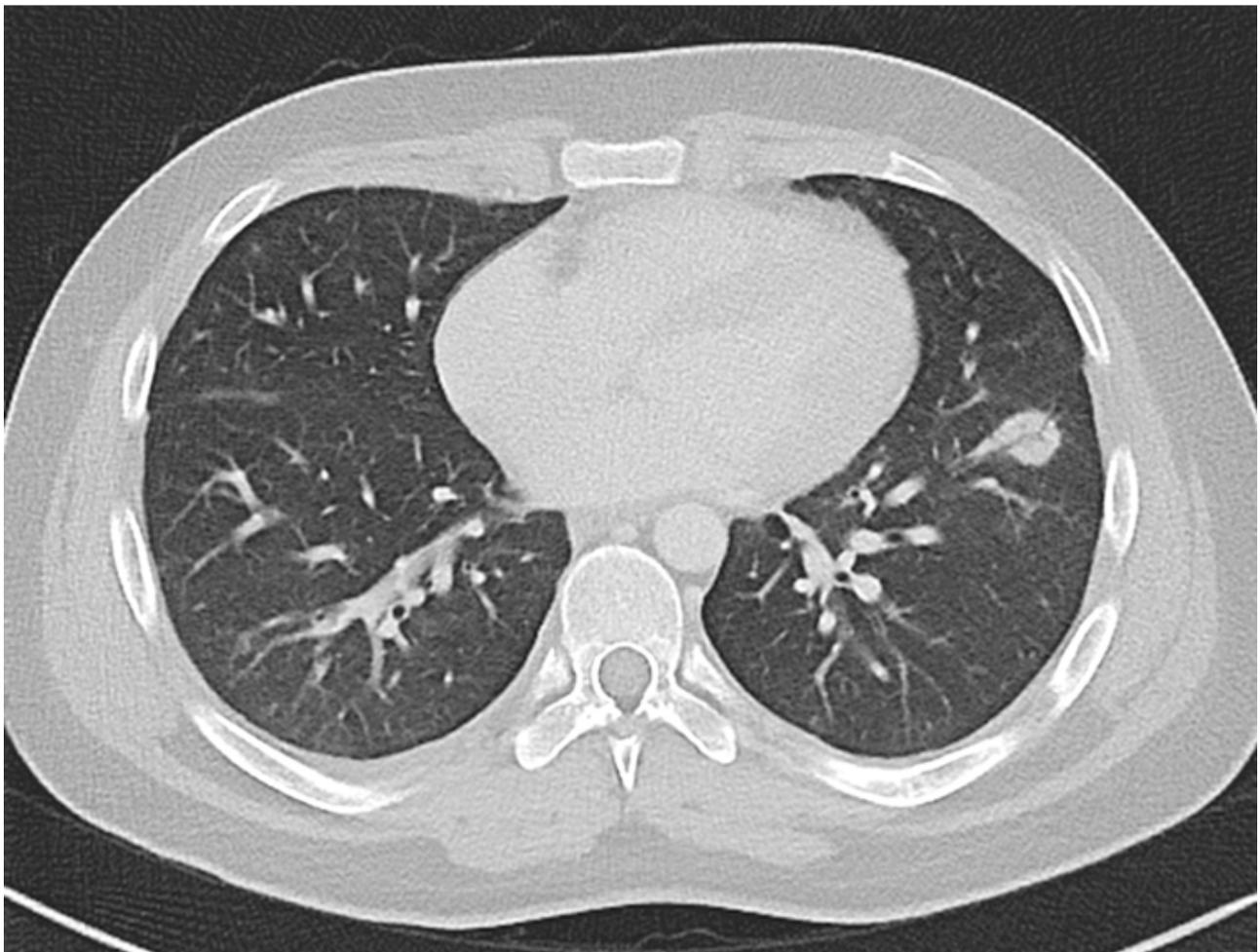
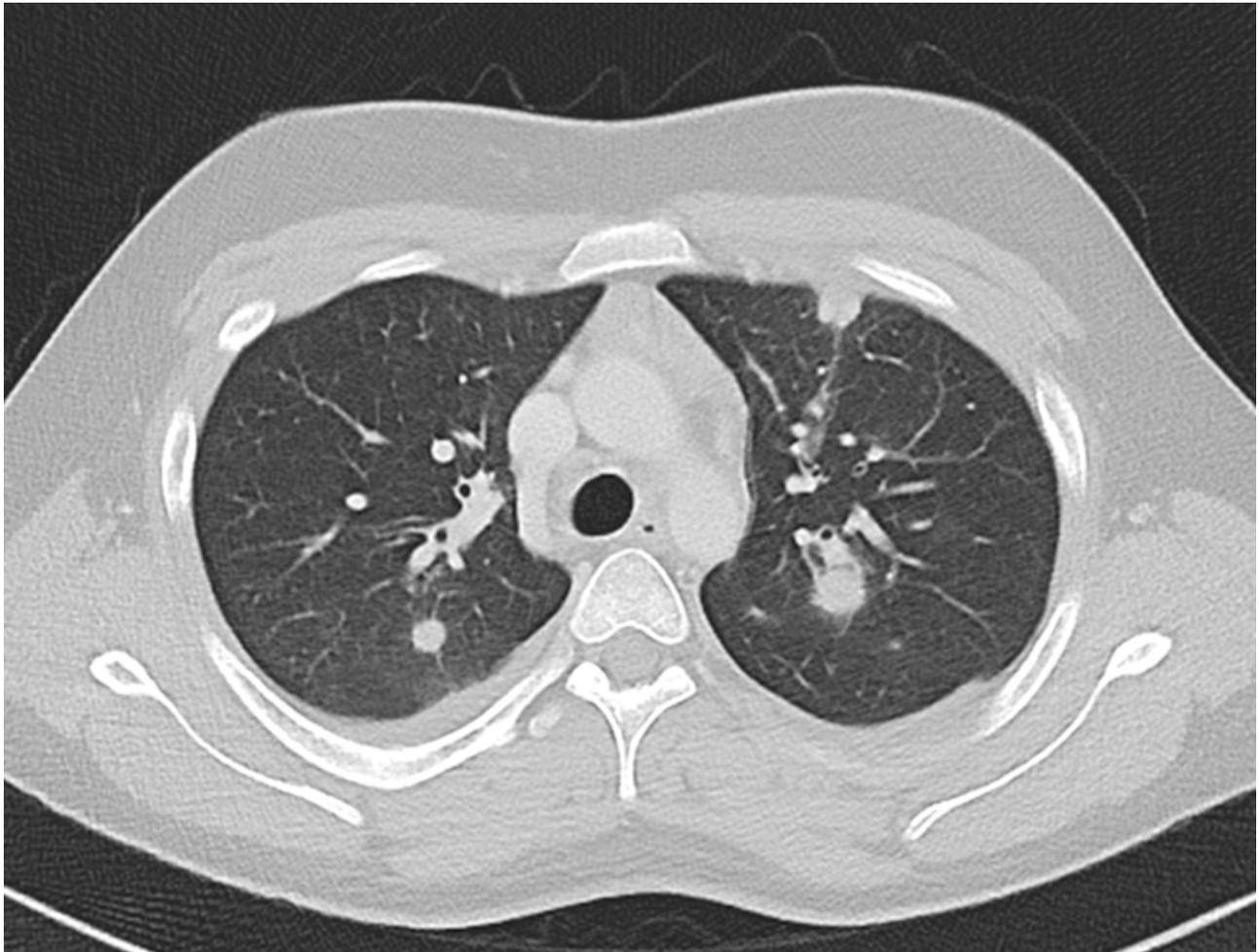
Katheter-assoziierte Infektionen bleiben trotz umfassender Präventivbündel eine typische Komplikation in der Kinderonkologie.[1][2] Assoziierte septische Lungenembolien sind hierbei jedoch eine Rarität.[3][4]

Methoden

Fallbericht

Ergebnis

Nach 6 Zyklen Chemotherapie über einen getunnelten zentralvenösen Venenverweilkatheter vom Typ Broviac befand sich das Hodgkin-Lymphom eines 16-Jährigen in Remission. Nachdem der Patient mehrere ambulante Kontrollen versäumt hatte, wurde der Katheter aufgrund eines stark geröteten und grünlich belegten Eintritts ohne Fieber unter perioperativer Prophylaxe mit Cefuroxim entfernt. Die weitere klinische Untersuchung war unauffällig. Die semiquantitative Untersuchung der Katheterspitze ergab kein Wachstum. 10 Tage danach fanden sich in einer CT des Thorax multiple bilaterale noduläre Läsionen.



CT Thorax axial, Lungenfenster, Ober- und Unterlappen

Auf Nachfrage berichtete der Patient nun erstmals über morgendlichen produktiven Husten und Inappetenz. Ausschließlich im Sputum wurde Mycobacterium avium-intracellulare Komplex nachgewiesen, eine BAL war negativ. Unter empirischer i.v.-Therapie mit Ampicillin-Sulbactam und Caspofungin sowie Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid oral bildeten sich die Infiltrate über einen Zeitraum von 8 Wochen zurück. Der mykobakterielle Nachweis wurde retrospektiv als Kontamination gewertet.

Schlussfolgerung

Katheter-assoziierte Infektionen können mit Latenz und ohne systemische Zeichen verlaufen. Retrospektiv dürfte die Manipulation am Katheter (Blutentnahme und Spülung mit sterilem NaCl 0,9 %) bei der Wiedervorstellung nach Absentismus die Embolisierung begünstigt haben. Der kausale Erreger wurde nicht nachgewiesen. Eine therapiebedingte Immundefizienz erschwert die Differenzierung von Kontamination/Infektion. Solange ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht, sind engmaschige Kontrollen und aktives Kontaktieren im Fall von Terminversäumnissen auch nach Beendigung einer Chemotherapie und Erreichen einer Remission wesentlich.

Literaturangaben

- [1] Simon A, Furtwängler R, Laws HJ, Greiner J, Lehrnbecher T, Ammann RA, et al., (2018), Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie, mhp Verlag GmbH, Wiesbaden, 5. überarbeitete Auflage, <https://boris.unibe.ch/id/eprint/123834>
- [2] Furtwängler R, Laux C, Graf N, Simon A., (2015), Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients, GMS Hygiene and Infection Control, Doc15, Vol. 10, <https://doi.org/10.3205/dgkh000258>
- [3] Rossi SE, Goodman PC, Franquet T., (2000), Nonthrombotic pulmonary emboli, American Journal of Roentgenology, 1499-1508, 174, <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.174.6.1741499>
- [4] Septic embolism in the intensive care unit, (2013), Stawicki SP, Firstenberg MS, Lyaker MR, Russell SB, Evans DC, Bergese SD, Papadimos TJ., International journal of critical illness and injury science, 58–63, 3, <https://doi.org/10.4103/2229-5151.109423>

A case of cerebral *Hormographiella aspergillata* in a post-allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patient

S. Burkert¹, L. Peters¹, T. Stephan², B. Hagemann³, B. Grüner¹

¹Uniklinikum Ulm, Infektiologie, Ulm, Deutschland, ²Uniklinikum Ulm, Kardiologie, Ulm, Deutschland, ³Uniklinikum Ulm, Mikrobiologie, Ulm, Deutschland

Background: A 41-year-old woman with a history of hematopoietic stem cell transplantation two years previously due to chronic myeloid leukaemia presented with diarrhoea and acute graft versus host disease (GvHD) manifesting as mucositis and keratitis. A chronic norovirus infection was diagnosed, as well as chronic urinary tract infection with polyomavirus and EBV and CMV reaction. The patient received immunosuppressive treatment with ibrutinib, prednisolone (up to 2mg/kg body weight (BW)) and tacrolimus, in addition to valganciclovir or cidofovir, single-dose rituximab, prophylactic aciclovir, posaconazole and cotrimoxazole.

Clinical course: After three months, the patient developed acute confusion and disorientation in time and space. An MRI showed bihemispheric supratentorial and cerebellar lesions with marginal haemorrhage and significant perifocal oedema. Lumbar puncture showed an inflammatory pattern (185 cells/ μ l, primarily granulocytes and mononuclear cells) without identification of a pathogen. Ultimately, a panfungal PCR of a cerebral biopsy revealed *Hormographiella aspergillata*, which eventually could be cultivated. Liposomal amphotericin B was started with up to 10mg/kg BW in combination with isavuconazole. A chest X-ray revealed an asymptomatic 35mm mass in the right lung suggestive of pulmonary involvement. Later antibiogram showed the lowest minimal inhibition concentration (MIC) for amphotericin (1 μ g/ml). Other antifungals had significantly higher MICs. However, treatment response was poor. As a last resort, a Rickham reservoir was installed, 10mg amphotericin were administered intrathecally daily, and isavuconazole dose was increased. Ultimately, the patient died from gram-negative sepsis after four months of admission.

Discussion: *Hormographiella aspergillata*, a non-aspergillus mould, is an emerging fungus causing severe infection in immunosuppressed patients. It is frequently found in manure, enters the body through the respiratory tract and is associated with high fatality rates. Ibrutinib is known to increase the risk for fungal infection; however, in this case, potent immunosuppression was required for severe GvHD. Although resistance testing was available to guide pharmacotherapy and amphotericin was identified as the most promising drug, treatment failed, as did prophylaxis with posaconazole.

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. Koldehoff¹, L. Kordelas¹, R. Trenchel¹, J. Buer², P. Rath²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen, Deutschland,

²Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Essen, Deutschland

Question

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).

Methods and Materials

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.

Results

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, thiotepa, and TBI (8Gy). In vivo T cell depletion was performed using ATG (cumulatively 60 mg/kgBW). The patient received 12.3×10^6 /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

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. Koldehoff¹, R. Trenchel¹, J. Buer², P. Rath²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen, Deutschland,

²Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Essen, Deutschland

Question

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).

Methods and Materials

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.

Results

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®) 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

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.

Low-grade ist nicht harmlos

M. Huber¹, K.-P. Hunfeld², U. Müller-Ladner¹, I. H. Tarner¹

¹Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klin. Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Campus Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Deutschland, ²Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main, Deutschland

Fragestellung

Eine 52-jährige Patientin stellte sich wegen einer chronischen Monarthritis des rechten Kniegelenks vor, die progressiv nach einer Meniskus-OP mit nachfolgender Kreuzbandplastik aufgetreten sei.

Methoden

Im Verlauf erfolgten mehrfache Gelenkpunktionen durch verschiedene Untersucher, zwei Radiosynoviorthesen und eine Synovektomie. Bei Verdachtsdiagnose einer septischen Arthritis mit postoperativem Fieber und Nachweis von Staphylokokkus capitis erfolgte eine zweiwöchige intravenöse Antibiose ohne orale Fortsetzung. Aufgrund persistierender Gelenkschwellung folgten prolongierte Steroidgaben und ein erfolgloser Therapieversuch mit Methotrexat. Bei Nachweis von Finegoldia magna in einem Gelenkpunktat erfolgte eine 14-tägige orale Amoxicillintherapie. Ein erneuter Nachweis von Finegoldia blieb ohne Therapiekonsequenz. Aufgrund wechselnder Knieschwellungen und Entzündungsparameter (CRP max. 1,6 mg/dl) lag die Prednisolondosis über Monate bei 10 - 20 mg/d.

Ergebnis

Bei Erstvorstellung lag eine Gonitis rechts mit humoraler Entzündungskonstellation (CRP max. 3,9 mg/dl) vor. Eine auswärtige Skelettszintigraphie markierte nur die Gonitis. Sonographisch zeigten sich diffuse Synovialproliferate bei nur geringem Gelenkerguss. Unter dem Verdacht auf eine chronische septische Monarthritis mit wiederholtem Nachweis von Finegoldia erfolgte eine arthroskopische Probengewinnung für die mikrobiologische Aufarbeitung. Intraoperativ zeigte sich eine Schraubenlockerung der Kreuzbandplastik mit Eiteraustritt aus dem Bohrkanaal, woraus kulturell Finegoldia magna nachgewiesen wurde.

Schlussfolgerung

Gelenk- und Knocheninfektionen sind meist durch aerobe Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Enterobakterien verursacht. Anaerobe Infektionen bedingen ca. 20% der Protheseninfektionen und werden v.a. durch Propionibacterium acnes hervorgerufen. Über andere Anaerobier wie Finegoldia, Bacteroides und Fusobacterium liegen nur Einzelfallberichte vor. Finegoldia magna gehört zur Normalflora von Haut, Darm und Urogenitaltrakt und ist ein Biofilmbildner, der sog. low-grade Gelenkinfektionen hervorrufen kann. Ein Nachweis im Gelenk ist stets als relevant anzusehen, insbesondere - wie in diesem Fall - bei zweifachem Nachweis, potentiellen Infektionswegen, Biofilm-begünstigendem Fremdmaterial und Nachweis einer chronischen Entzündung geringer Intensität. Neue mikrobiologische Techniken unterstützen die Diagnostik.

***Dialister pneumosintes* als Ursache einer schweren Pneumonie und Sepsis bei einer Jugendlichen**

M. Kaiser^{1,2}, M. Weis³, K. Kehr⁴, V. Varnholt⁵, H. Schroten¹, T. Tenenbaum¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland,

²Universitätsmedizin Mannheim, Kinderchirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland, ³Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Mannheim, Deutschland, ⁴Universitätsmedizin Mannheim, Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Mannheim, Deutschland, ⁵Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Neonatologie, Mannheim, Deutschland

Einleitung:

Dialister pneumosintes (*D. pneumosintes*) ist ein seltener Erreger von Infektionen des Mund-Nasen-Rachen-Raums (MNR-Raum) und wird insbesondere bei Periodontitiden und Sinusitiden beschrieben [1], [2]. Systemische Krankheitsverläufe durch *D. pneumosintes* sind bislang wenig bekannt, können aber mitunter zu gravierenden Infektionen wie Gehirn- oder Leberabszessen [3], [4] oder Pneumonie [5] führen.

Methoden:

In diesem Case Report präsentieren wir eine jugendliche Patientin, die im Rahmen einer systemischen Infektion mit *D. pneumosintes* eine abszedierende Pneumonie mit schwerer Sepsis und begleitendem ARDS entwickelt hat. Des Weiteren führen wir einen Literaturreview durch und fassten systemische Infektionen (Bakteriämie, Pneumonie) mit *D. pneumosintes* zusammen.

Results:

Wir beschreiben den Fall eines 13-jährigen, übergewichtigen Mädchens, die sich mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz notfallmäßig vorstellte. Der kritische Zustand der Patientin machte eine frühe maschinelle Beatmung für 8 Tage notwendig. Eine CT Thorax bei Aufnahme zeigte ausgedehnte bipulmonale fleckförmige subpleurale sowie peribronchovaskuläre Konsolidierungen mit umgebenden Milchglastrübungen sowie flächige Konsolidierungen der Unterlappen beidseits, passend zu einer schweren Pneumonie und beginnendem ARDS. Außerdem bestand eine ausgedehnte rechtsseitige Sinusitis der Sinus frontalis, maxillaris und ethmoidalis. Als Ursache konnte *D. pneumosintes* in einer bei stationärer Aufnahme entnommenen, anaeroben Blutkultur identifiziert werden. Die klinische Stabilisierung der Patientin war erst unter anhaltender intensivmedizinischer Therapie möglich. Die antibiotische Therapie umfasste Piperacillin/Tazobactam und konnte im Verlauf auf Ampicillin/Sulbactam plus Ciprofloxacin oralisiert werden. In der Literaturanalyse finden sich lediglich 5 publizierte Fälle einer Bakteriämie, 2 Fälle einer Pneumonie und 3 Fälle komplizierter Organabszesse.

Schlussfolgerung:

Wir beschreiben den ersten Fall eines Kindes mit schwerer systemischer Infektion durch *D. pneumosintes*. Dabei soll die klinische Relevanz einer möglichen systemischen Streuung der oftmals banalen Infektion des Mund-Nasen-Rachen-Raums verdeutlicht werden. Allerdings bleibt aufgrund der erschwerten Nachweisbarkeit von *D. pneumosintes* unklar, welche Virulenz von dem Erreger letztlich ausgeht.

Literaturangaben

- [1] Contreras A, Doan N, Chen C, Rusitanonta T, Flynn MJ, Slots J., (2000), Importance of Dialister pneumosintes in human periodontitis, Munksgaard, Oral Microbiology and Immunology, 269–272, 15, <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/1399302x/2000/15/4>, 2021-02-25, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11154414/>
- [2] N. Doan, A. Contreras, J. Flynn, J. Slots, C. Chen, (2000), Molecular Identification of Dialister pneumosintes in Subgingival Plaque of Humans, American Society for Microbiology, Journal of Clinical Microbiology, 3043-3047, Vol. 38, No. 8, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC87182/>, 2021-01-01, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10921975/>
- [3] J. M. Rousée, D. Bermond, Y. Piémont, C. Tournoud, R. Heller, P. Kehrli, M. L. Harlay, H. Monteil, B. Jaulhac, (2002), Dialister pneumosintes associated with human brain abscesses, American Society for Microbiology, Journal of Clinical Microbiology, 3871-3873, Vol. 40, No. 10, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12354905/>, 2021-01-01, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC130909/>
- [4] C. Soeiro, I. R. Quilici, A. Legoff, M. B. Oussalah, M. Morin, C. Alauzet, A. Charmillon, (2019), Hepatic abscess due to Dialister pneumosintes - A case report, Elsevier Ltd., Anaerobe, 35-37, Vol. 59, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1075996419300903?via%3Dihub>, 2021-02-25, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103532/>
- [5] J. J. Castellanos Monedero, E. Prieto Gómez, R. Carranza González, (2010), Pneumonia due to Dialister pneumosintes in a patient with chronic obstructive pulmonary disease, Spanish Respiratory Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR), Archivos de bronconeumologia, 663-664, Vol. 46, No. 12, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19552995/>, 2021-01-18, <https://www.archbronconeumol.org/en-linkresolver-neumonia-por-dialister-pneumosintes-un-S0300289609002506>

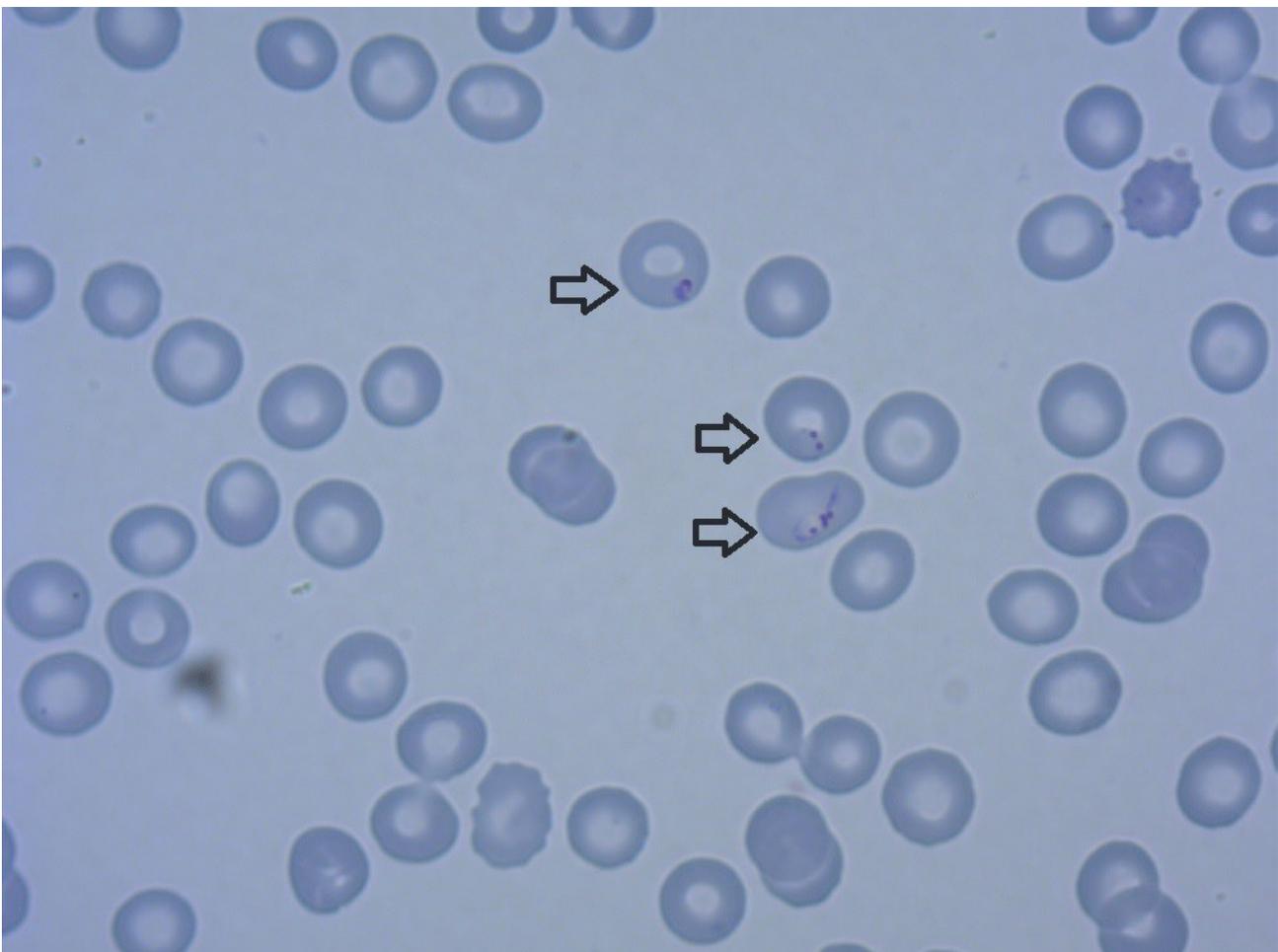
Flughafenmalaria bei zwei Beschäftigten am internationalen Flughafen Frankfurt am Main im Oktober 2019 - Fallbericht und Analyse -

I. Wieters¹, J. Schork², F. Borgans¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik II - Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland,

²Gesundheitsamt Frankfurt am Main, Infektiologie und Hygiene, Frankfurt/Main, Deutschland

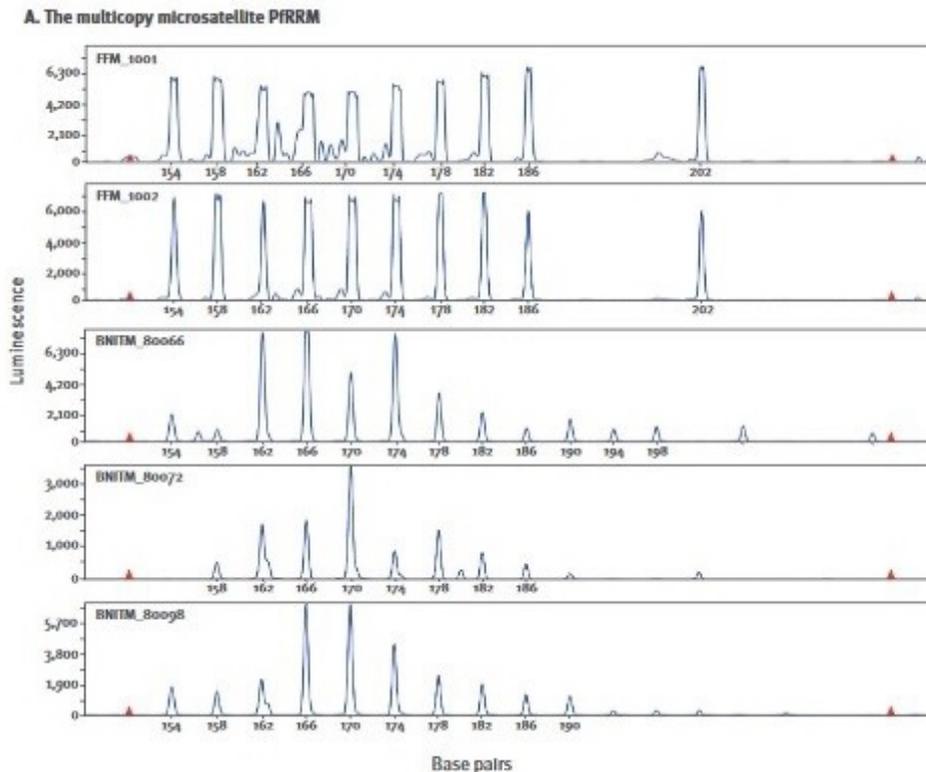
Im Oktober 2019 traten 2 Malaria tropica-Infektionen bei 2 männlichen Beschäftigten am Flughafen Frankfurt am Main auf. Der 1. Patient, ein 38-jähriger Mann aus Frankfurt marokkanischer Abstammung war am 5. Oktober 2019 aus einer anderen Klinik verlegt worden und hatte schon seit dem 27. September 2019 über Fieber/Schwäche geklagt. Nach positivem Schnelltest wurde die Diagnose einer Malaria tropica mikroskopisch und per PCR bestätigt.



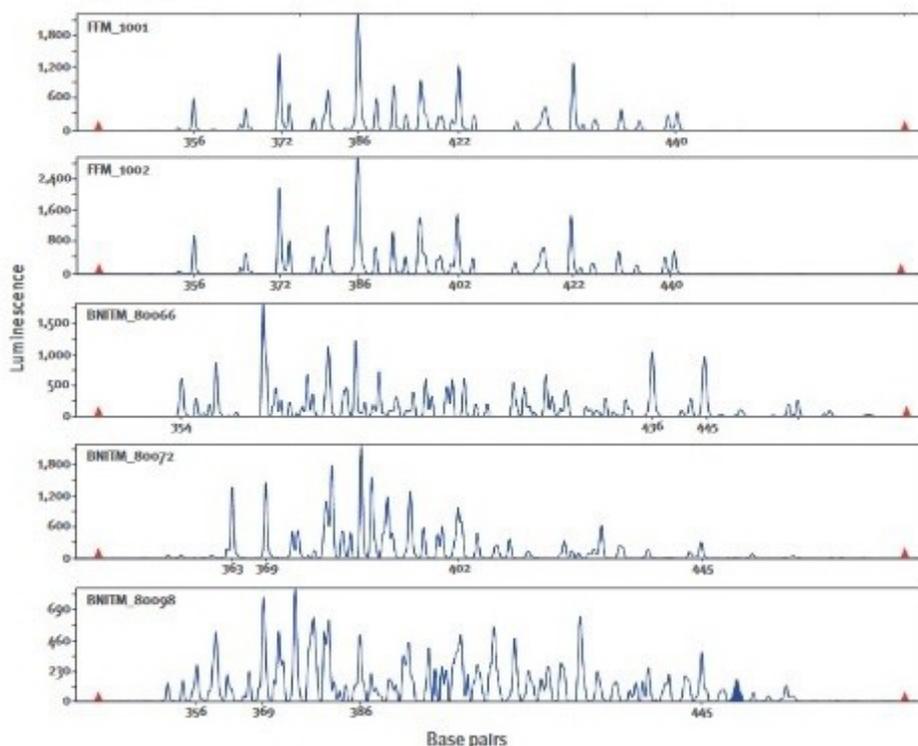
Giemsa Färbung von Plasmodium falciparum Trophozoiten mit Parasitendichte von 7%, Fall von Flughafenmalaria, Frankfurt am Main, Oktober 2019 (Pat.1 , Vergrößerung x 1,000)

Beim 2. Patienten handelt es sich um einen 51-jährigen Mann aus Frankfurt algerischer Herkunft, der am 27. September 2019 schon mit Kopfschmerzen/Myalgien nach Algerien in Urlaub gefahren war und dort bei Fieber und Schocksymptomatik mit Diagnose einer M. tropica behandelt wurde. Nach Verlegung per Luft in ein Frankfurter Krankenhaus wurde er mit zerebraler Malaria (Parasitämie 25%) ab 9. Oktober 2019 wie Patient 1 in der Infektiologie des Universitätsklinikums Frankfurt behandelt. Reisen in typische Endemiegebiete wurden von beiden Patienten verneint. Eine erweiterte Anamnese ergab, dass beide Patienten für die selbe Service-Firma am Flughafen gemeinsam in Nachtschichten zur Wartung der Flugzeuge eingesetzt werden. Patient 1 gab an im Expositionszeitraum zahlreiche Mückenstiche bemerkt zu haben. Die Analyse des parasitären Genotyps am Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg bestätigte die Annahme, dass beide Patienten vom selben

Stamm *P. falciparum* infiziert waren[2].



B. The Duffy-Binding-Like domain α (DBL α)



Die Analyse wurde mit Vollblutproben beider Patienten (FFM_1001; FFM_11002) und drei Proben von anderen Patienten mit *P. falciparum* Infektion aus dem Archiv durchgeführt

In der Umgebungsuntersuchung wurden keine weiteren Malaria-Fälle auffindig gemacht. In den Wartungshallen wurde kein stehendes Wasser gesehen. Zudem erfolgte eine aktive Fallsuche, wobei keine weiteren autochthonen Malaria tropica-Fälle gefunden wurden. Es handelt sich bei Flughafenmalaria um ein seltenes Ereignis, das etwa einmal jährlich weltweit auftritt, weshalb diese Häufung von zwei Fällen ungewöhnlich ist. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Beschreibung einer *P. falciparum*-Infektion bei zwei Flughafenbeschäftigten in einem nicht-endemischen Land, bei der genetisch identische Parasitenstämme identifiziert wurden. Eine epidemiologisch-parasitologische Aufklärung ist wichtig [3].

Literaturangaben

[1] Su XZ, Carucci DJ, Wellems TE , (1998), Plasmodium falciparum: parasite typing by using a multicopy microsatellite marker, PfRRM,, Experimental Parasitology, Vol. 82, Issue 2,, <https://doi.org/10.1006/expr.1998.4299> PMID: 9635451

[2] Queyriaux B, Pradines B, Housseine L, Coste S, Rodriguez P, Coffinet T, et al. , (2009), Airport malaria, Elsevier, La Presse Médicale, 38(7- 8):1106-9., <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.11.014> PMID: 19282131

[3] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), (2017), Epidemiological update - indigenous Plasmodium falciparum malaria cases in the Apulia region, Italy., ECDC, Issue 6th of October 2017, Stockholm, <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-indigenousplasmodium-falciparum-malaria-cases-apulia-region>, ECDC

Acute abdominal pain: Always a simple gastroenteritis?

L. Birzele¹, J. Hübner^{1,2}, B. Kammer³, M. Paolini³, M. Wildgruber⁴, S. Deniz⁴, J. Hubertus⁵, E. Lurz⁶, K. Brehm⁷, E. Jaszowski¹, U. von Both¹, C. S. Crowell¹

¹Dr. von Haunersches Kinderspital LMU München, Pädiatrische Infektiologie, München, Deutschland, ²Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Infektiologie, München, Deutschland, ³Dr. von Haunersches Kinderspital LMU München, Pädiatrische Radiologie, München, Deutschland, ⁴Klinikum der Universität, LMU, Klinik und Poliklinik für Radiologie, München, Deutschland, ⁵Dr. von Haunersches Kinderspital LMU München, Kinderchirurgie, München, Deutschland, ⁶Dr. von Haunersches Kinderspital LMU München, Pädiatrische Gastroenterologie, München, Deutschland, ⁷Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Konsiliarlabor für Echinokokkose, Würzburg, Deutschland

Background: Cystic hydatid disease is a rare diagnosis in Germany, especially in children with no migration background. Here we describe a case of multicystic hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus* to highlight the diagnosis and management of this uncommon, yet potentially life-threatening, infection.

Objective: To describe an unusual presentation of cystic *Echinococcus* and highlight the diagnostic and therapeutic challenges of this disease.

Presentation: A six year-old boy presented with 2 days of severe abdominal pain. He denied fevers, nausea, vomiting and diarrhea. Ultrasound performed at his pediatrician's office revealed two liver cysts and he was subsequently transferred to our institution for further work-up.

Detailed medical history was negative for risk factors including migration background and longer stays abroad. However, he did report past brief trips to Croatia and Italy and contact with his grandmother's dog. Blood examination revealed a normal complete blood count without eosinophilia, a slightly elevated CrP (1,6 mg/dl) and normal kidney and liver parameters. *Echinococcus* IgG and IgM (ELISA and hydatid antigen) were negative. Mebendazole and piperacillin/tazobactam were initiated empirically pending a definitive diagnostic procedure. A repeat abdominal ultrasound (Image01)

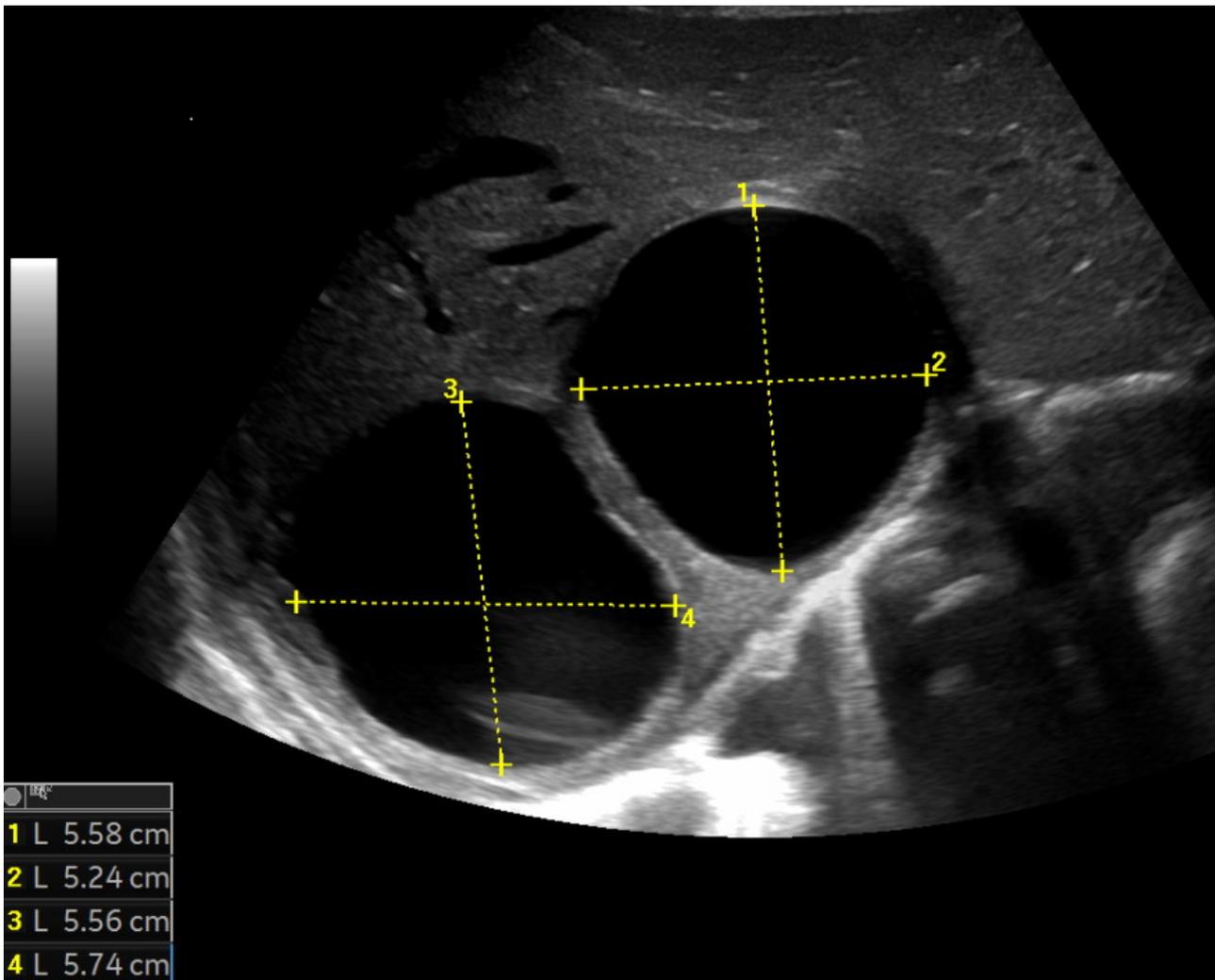


Image01: ultrasound of the liver

and MRI confirmed the presence of two liver cysts and one pulmonary cyst, of which one showed signs of perforation, consistent with cystic *Echinococcus*. A brain MRI was normal. The child subsequently underwent percutaneous aspiration with introduction of scolicide and reaspiration (PAIR) of the two liver cysts and complete excision of the pulmonary cyst. No protoscolices were seen on histopathology, although a hyaline membrane (laminated layer) consistent with *Echinococcus* was found. Fluid from the cyst was positive for *Echinococcus granulosus* by PCR. The child's therapy was switched to albendazole and he was discharged home to complete a minimum 3-month course with planned follow-up imaging.

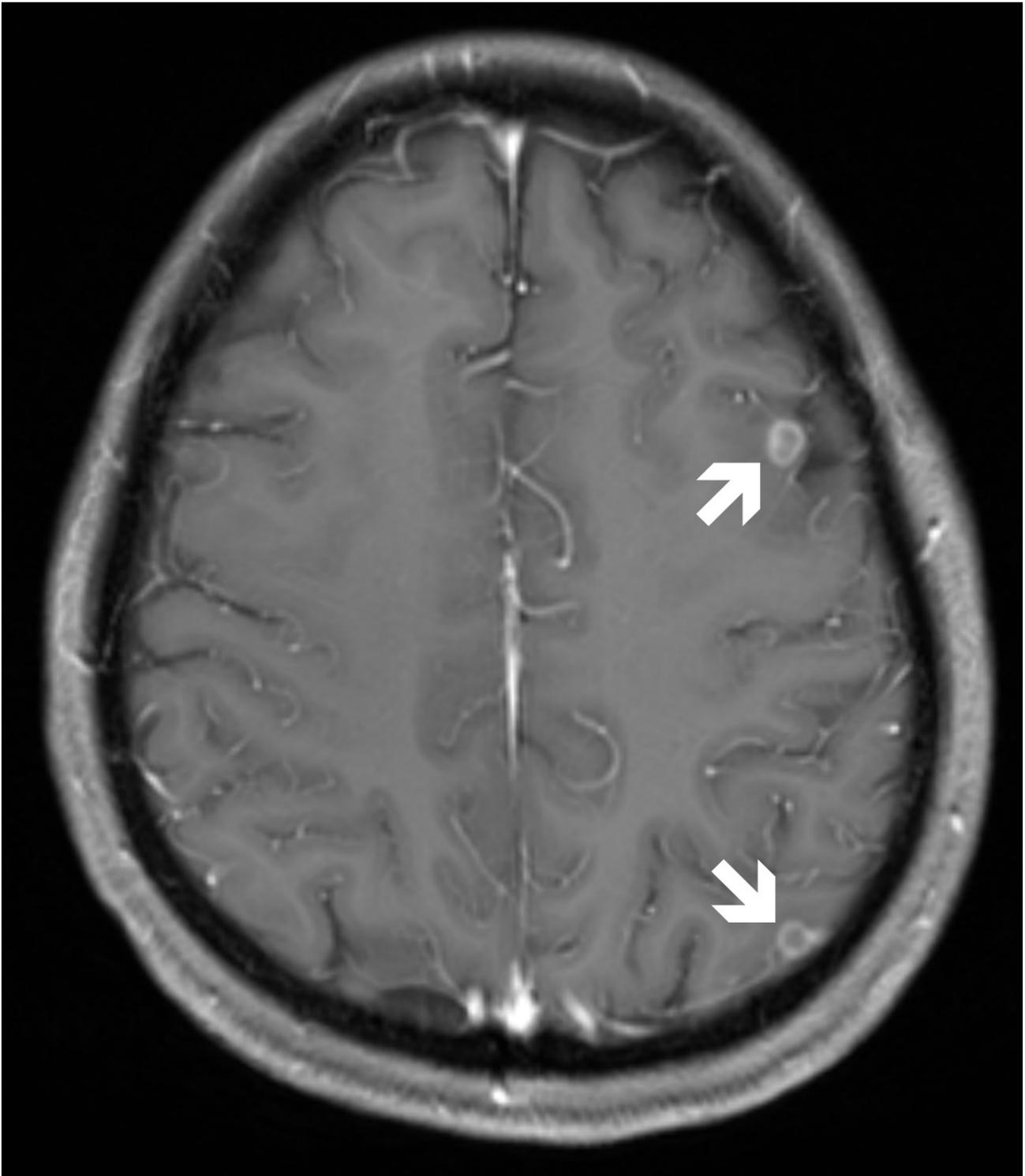
Conclusion: *Echinococcus* cysts, especially in children, are a rare occurrence in Germany. However, it is important to include in the differential diagnosis when encountering liver cysts even in the absence of significant risk factors and positive serology.

P-026**Cerebrale Läsionen bei HIV**

S. Knorz¹, T. Gassenmaier², P. Schulze¹, H. Klinker¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Infektiologie, Würzburg, Deutschland, ²Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Eine 38-jährige Patientin wurde mit der Erstdiagnose einer HIV-Erkrankung mit fortgeschrittener CD4-Zelldepletion (108/ μ l) zugewiesen. In der weiterführenden Diagnostik konnte die Diagnose einer Miliartuberkulose mit Lungen-, Lymphknoten- und Knochenmarkbeteiligung gestellt und eine tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol begonnen werden. Zum Screening auf weitere opportunistische Infektionen wurde auch eine Schädel-MRT-Bildgebung durchgeführt. Hier zeigten sich mehrere schrankengestörte Läsionen, radiologisch passend zu einer cerebralen Toxoplasmose. Eine klinische, zentralnervöse Symptomatik bestand nicht. Die Toxoplasmose-Serologie war hochpositiv. Es wurde eine Toxoplasmose-spezifische Therapie mit Clindamycin, Pyrimethamin, Folsäure und Prednisolon eingeleitet. Darunter zeigte sich in der Verlaufsbildgebung eine Größenabnahme der Herde als Zeichen des Therapieansprechens. Ein erneutes Schädel-MRT nach vierwöchiger Toxoplasmose-Therapie ergab allerdings ein heterogenes Bild mit partiell weiterer Befundregredienz, aber auch größenprogredienten Läsionen. Deshalb wurde die Durchführung einer Hirnbiopsie entschieden. Hier konnte histopathologisch ein Tuberkulom nachgewiesen werden. Dies stellt einen eher seltenen Befund dar. Bei cerebralen Läsionen bei HIV-Patienten sind die häufigsten Entitäten maligne Lymphome oder eine Toxoplasmose. Unter antiretroviraler Therapie mit Dolutegravir und Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin wurde die Toxoplasmose-Behandlung über 8 Wochen mit anschließender Sekundärprophylaxe fortgeführt. Die tuberkulostatische Therapie konnte nach 8 Wochen bei fehlender Resistenz von der initialen 4-fach Kombination auf eine konsolidierende 2-fach Kombination mit Isoniazid und Rifampicin reduziert werden. Es ist eine Gesamttherapiedauer von 12 Monaten geplant. Der weitere Verlauf gestaltete sich letztlich unkompliziert. Im Januar 2021 zeigten sich die schrankengestörten Läsionen in der cerebralen Bildgebung nahezu vollständig regredient, die CD4-Zellzahl war auf 343/ μ l angestiegen bei negativer HI-Viruslast.



Repräsentatives MRT-Bild der cerebralen Läsionen (markiert mit Pfeilen) in axialer Schichtung. Die frontal liegende Läsion wurde biopsiert.

P-027**Oculäre Syphilis - seltene, aber wichtige Manifestation der sekundären Lues**

S. Prescher¹, P. Straßburger², K. Engelmann², M. Roch³, T. Grünwald¹

¹Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Infektions- und Tropenmedizin, Chemnitz, Deutschland, ²Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Augenheilkunde, Chemnitz, Deutschland, ³Zentrum für Diagnostik GmbH, Mikrobiologie / Infektionsimmunologie, Chemnitz, Deutschland

Fragestellung**Einleitung**

Die Lues als klassische Geschlechtskrankheit hat in den letzten Jahren bei steigenden Fallzahlen in Deutschland wieder an Bedeutung zugenommen. Das klinische Bild kann bunt und sehr variabel sein, was die klinische Verdachtsdiagnose manchmal erschwert. Es wird über zwei Patienten berichtet, bei denen oculäre Manifestationen das klinische Bild bestimmte.

Methoden**Patienten**

Fall 1: 40-jährige Patientin, in der Vorgeschichte u.a. eine Neurodermitis. Seit Oktober 2020 lag eine Verschlechterung des Hautbefundes vor, der als Exazerbation der Neurodermitis gedeutet wurde. Im Januar 2021 retrobulbärer Druck und Sehstörungen. Ophthalmologisch bei inhomogener Netzhautperfusion mit Gefäßleckagen und Papillitis v.a. bilaterale Chorioiditis. Klinisch syphilitische Folliculitis neben einer mäßig aktiven Neurodermitis. Lues-Serologie positiv (Tabelle). Liquor blieb unauffällig. Unter Therapie mit Penicillin für 14 d, dann 14 d Doxycyclin bei gleichzeitiger Ureaplasmen-Urethritis und Kortikosteroiden zügige Besserung des Augenbefundes sowie der Folliculitis. Keine weiteren STI im Screening.

Fall 2: 45-jähriger Patient, Vorstellung im November 2020 wegen Schmerzen im Analbereich. Bei v.a. Analfissur Lokalthherapie. Damals bestanden auch nicht schmerzhafte noduläre, spontan regredierende Läsionen an Glans penis und Skrotum. Im Januar 2021 Schmerzen, Rötung und Photophobie des linken Auges. Ambulante Lokalthherapie unter dem v.a. eine Iritis. Bei Verschlechterung stationäre Aufnahme mit Uveitis anterior links. Zudem jetzt neu aufgetreten typische Hautveränderungen auch palmoplantar, so dass klinisch die Diagnose einer Lues gestellt wurde, die sich serologisch bestätigen ließ (Tabelle). Fluoreszenzangiographisch zeigten sich am linken Auge vaskulitische Veränderungen sowie eine Papillitis. Eine Liquorpleozytose bestand ebenso. Alle Befunde besserten sich im Verlauf unter Therapie (Ceftriaxon und im Verlauf Doxycyclin, Prednisolon systemisch). Im STI-Screening keine weiteren Nachweise.

Ergebnis

	Normalwert	Fall 1	Fall 2
TPPA	< 1:80	1:40960	1:40960
Rapid Plasma Reagin-Test Norm < 1:1)	< 1:1	1:256	1:16
T. pallidum-IgG-IB	negativ	positiv	positiv
T. pallidum-IgM IB	negativ	positiv	positiv
Antikörper-Index Liquor / Serum	0,5 - 4,0	0,6	0,7
Liquorzellzahl	< 5 Mpt/l	3	21

Serologische und Liquorbefunde der beiden Patienten

Schlussfolgerung

Zusammenfassung

Oculäre Befunde bei der Syphilis sind selten. Eine hohe Vigilanz für die das Vorhandensein einer Lues sowie indikative anamnestische Angaben der Patienten erleichtern die frühe Diagnose und Therapie.

Recurrent swelling and microfilariaemia caused by *Dirofilaria repens* after travel to India

L. Huebl¹, D. Tappe², M. Giese³, S. Mempel⁴, E. Tannich², B. Kreuels¹, M. Ramharter¹, L. Veletzky^{1,5}, J. Jochum¹

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, National Reference Centre for Tropical Pathogens, Hamburg, Deutschland, ³German Armed Forces Hospital, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamburg, Deutschland, ⁴Radiologische Allianz, Hamburg, Deutschland, ⁵German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Deutschland

We report a case of *Dirofilaria* infection initially presenting as recurrent swelling with concomitant microfilariaemia in a traveler returning from India. Molecular analysis revealed an Asian genotype of *Dirofilaria repens*. Blood filtration of 5ml venous blood sampled four times daily for three consecutive days detected microfilariae in all samples with fluctuation during the day but showed no clear periodicity. PCR detecting the *ftsZ* clade of *Wolbachia* was positive on microfilariae and adult worm samples. Aiming at curative treatment, doxycycline 200mg daily for 4 weeks with a subsequent single dose of 15mg ivermectin was administered, leading to a full clinical recovery.

Human subcutaneous dirofilariasis is an emerging mosquito-borne zoonosis with increasing endemic areas probably due to climate change and host mobility. As humans are aberrant hosts, larval stages usually develop into immature, non-fertile worms unable to produce microfilariae. Thus, microfilaricemic *D. repens* infection has been rarely described in humans and information is lacking on periodicity of microfilariaemia in aberrant hosts. Doxycycline targeting the bacterial *Wolbachia* endosymbiont might be a treatment option similar to other filarial species but up to now *Wolbachia* has not been described in the Asian genotype.

The detection of the *Wolbachia* endosymbiont in our samples indicates that treatment with doxycycline is possible. Microfilariaemia showed no clear periodicity thus no timepoint was favorable for detection of microfilariae. In conclusion, in-depth history taking, a high clinical suspicion and targeted laboratory evaluation are paramount for establishing the diagnosis of *D. repens* in individual patients.

Posttraumatische Osteomyelitis durch *Clostridium celerecrescens* nach Motocross-Unfall

K. Last¹, B. Braun², P. Mörsdorf², P. Winter², T. Pohlemann², F. Berger¹, A. Simon³, S. Becker¹, C. Papan¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Homburg,

Deutschland, ³Universitätsklinik des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland

Hintergrund:

Clostridium celerecrescens ist ein obligat anaerobes Gram-positives Stäbchenbakterium, das ubiquitär u.a. im Boden vorkommt. Bislang wurde dieser Erreger nur sehr selten bei Infektionen nachgewiesen. Durch seine Eigenschaft als Sporenbildner kann *Clostridium celerecrescens* Rezidive nach längeren Intervallen verursachen.

Klinischer Verlauf:

Der 15-jährige Patient wurde mit einer II°ig offenen Unterarmfraktur links nach Motocrossunfall stationär aufgenommen und mittels ECMES-Osteosynthese unfallchirurgisch versorgt. Die empirisch angesetzte antibiotische Therapie mit Cefuroxim wurde bei Nachweis von *Bacillus thuringiensis* und *Pseudomonas koreensis* resistenzgerecht auf Meropenem umgesetzt und für insgesamt 7 Tage fortgeführt. Fünf Wochen nach Entlassung wurde bei anhaltendem Rotationsschmerz und dezenter Wundsekretion mittels MRT eine Osteomyelitis des mittleren Radiusdrittels mit subperiostalem Abszess festgestellt. Nach erneuter Aufnahme erfolgte die Entfernung der ECMES-Drähte, ein Débridement sowie der Wiederbeginn der antibiotischen Therapie mit Cefuroxim, welches bei Nachweis von *Clostridium celerecrescens*, *Clostridium sphenoides* und *Paenibacillus macerans* durch Clindamycin ergänzt wurde. Bei nachgewiesener Clindamycin-Resistenz und auch im Hinblick auf die orale Sequenztherapie wurde das antibiotische Regime auf Ampicillin-Sulbactam und Metronidazol umgestellt. Bei mikrobiologischer Befundpersistenz mit wiederholtem Nachweis von *Clostridium celerecrescens* sowie dem Verdacht auf ein Sequester im MRT erfolgte eine weitere Operation, bei der zwei kleine, ca. 0,3 cm messende avitale Knochenstücke entfernt wurden. In den in allen folgenden Wundrevisionen gewonnenen Proben wurde kein Erreger mehr nachgewiesen. Die orale Sequenztherapie mit Sultamicillin und Metronidazol wurde nach Entlassung für insgesamt 4 Wochen fortgeführt. Zwei Monate nach Entlassung befindet sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand ohne Verdacht auf Rekrudeszenz.

Schlussfolgerung:

Dieser Fallbericht illustriert den klinischen Verlauf einer posttraumatischen Osteomyelitis durch u.a. *Clostridium celerecrescens* und die notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurg*innen, Mikrobiolog*innen und Infektiolog*innen für eine erfolgreiche Behandlung. Die antibiotische Therapie muss in jedem Fall durch eine operativ-chirurgische Sanierung des Infektionsfokus ergänzt werden.

P-030
Spontaner M.iliopsoas-Abszeß rechts durch Ochrobactrum intermedium

W. Köster, D. Büttgen, M. Herwig

Johanna Etienne Krankenhaus, Antibiotic Stewardship Team, Neuss, Deutschland
Fragestellung

Einleitung: Ochrobactrum intermedium ist ein Gram-negatives Bakterium aus der Gattung Ochrobactrum, verwandt mit Brucella spp. und wurde erstmals 1998 von Velasco et al (Ref01) beschrieben.

Insgesamt sind weltweit nur sehr wenige klinische Verläufe beim Menschen bekannt; u.a. bei einem Patienten mit Cholangitis nach Lebertransplantation, Bakteriämie bei Urothelkarzinom, postoperativem Beckenabszess, Pneumonie, Endokarditis oder Endophthalmitis.

Methoden

Kasuistik: Wir berichten über einen 80-jährigen Patienten der wegen eines chronischen hip-spine-Syndroms zur Schmerztherapie stationär aufgenommen werden musste. Eine bildgebende Diagnostik zeigte szintigraphisch eine deutlich ausgeprägte, entzündlich aktivierte Koxarthrose rechts sowie computertomographisch bei bekannter Spinalkanalstenose L4/5 eine Abszessformation im rechten Musculus iliopsoas mit kranio-kaudaler Ausdehnung von 14 cm. Arthroskopisch war eine Probe aus dem Hüftgelenk rechts steril; nach Anlage einer Saug-Spüldrainage in den M. iliopsoas-Abszess konnte nach 7-tägiger Bebrütung ursächlich ein Ochrobactrum intermedium nachgewiesen werden.

Wegen einer bestehenden Niereninsuffizienz entschieden wir uns gegen den Einsatz des Aminoglykosides und stellten die eingeleitete Piperacillin/Tazobactam Medikation auf eine Dosis angepasste Behandlung mit Meropenem um, worunter sich der weitere klinische Verlauf als unkompliziert darstellte.

Ergebnis

Piperacillin	R	Imipenem	I
Piperacillin/Tazobactam	R	Meropenem	S
Ceftazidim	R	Ciprofloxacin	I
Cefepim	R	Amikacin	S
		Tobramycin	R
Antibiogramm			

Schlussfolgerung

Kasuistisch berichten wir über den klinischen Verlauf eines Patienten mit einem spontan aufgetretenem M.iliopsoas-Abszeß rechts verursacht durch Ochrobactrum intermedium. Unter Spül-Saug-Drainage und Antibiogramm gerechter Therapie mit Meropenem zeigte sich ein unkomplizierter klinischer Verlauf.

Literaturangaben

[Ref01] Julián Velasco, Conchi Romero, Ignacio López-Goñi, José Leiva, Ramón Díaz and Ignacio Moriyón, (1998), Evaluation of the relatedness of *Brucella* spp. and *Ochrobactrum anthropi* and description of *Ochrobactrum intermedium* sp. nov., a new species with a closer relationship to *Brucella* spp. , *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 759-768, Volume 48, Issue 3

Rare case of an invasive fungal rhinosinusitis and orbital cellulitis caused by *Curvularia* spp. in an immunocompetent patient

M. Zettler¹, B. Wilde², R. Pfortner³, F. Grabellus⁴, H.-L. Verhasselt⁵, P.-M. Rath⁵, O. Witzke¹, S. Dolff¹

¹University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Germany, Department of Infectious Diseases, West German Centre of Infectious Diseases, Essen, Deutschland, ²University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Germany, Department of Nephrology, Essen, Deutschland, ³Kliniken Essen Mitte, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Essen, Deutschland, ⁴Center of Pathology Essen-Mitte, Essen, Deutschland, ⁵University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Germany, Institute of Medical Microbiology, Essen, Deutschland

Question

Dematiaceous fungi comprise a large and heterogeneous group of yeasts and molds with a worldwide distribution. Their ubiquitous appearance in soil and on plants poses humans at risk for infections ranging from allergic fungal rhinosinusitis to more serious diseases including cerebral abscesses and disseminated fungal disease.

Methods and Materials

Herein we report the case of a 27 y/o male patient with past medical history remarkable for a chronic rhinitis and nasal polyposis undergoing polypectomy in the past. At presentation he complained of a watery right eye for 18-month duration without any accompanying symptoms. MRI scan of the nasal and sinus cavities revealed a mass lesion filling the right nasal cavity with extension into the orbital cavity.

Results

Surgical debridement and local excision was performed with the histopathological specimen showing granulomatous inflammation with septated hyphae suggestive of an *Aspergillus* infection. (1→3)-β-D-glucan was highly elevated in serial blood tests and microbiological culture could isolate *Curvularia* species from the surgical specimen. The diagnosis of invasive fungal rhinosinusitis and orbital cellulitis caused by *Curvularia* in an immunocompetent patient was made and he was started on intravenous antifungal therapy with voriconazole.

Conclusion

Currently no clinical guidelines exist in the treatment of fungal rhinosinusitis caused by dematiaceous fungi like *Curvularia* spp. The optimal treatment strategy to cure these dematiaceous fungal infections still needs to be defined though case reports with a beneficial outcome can be found in the literature. Serial testing for (1→3)-β-D-glucan in serum may be helpful in clinical practice in monitoring response to antifungal therapy and guiding treatment duration.

Infection in a young immunocompetent male caused by *Streptobacillus felis*, a putative zoonotic microorganism transmitted by cats

 U. Matt^{1,2}, J. Schmiedel³, A. Fawzy^{4,5}, J. Trauth², K. Schmidt⁶, K. Vogel⁶, S. Herold^{1,2}, T. Karrasch⁷, C. Imirzalioglu³, T. Eisenberg⁵

¹Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Justus Liebig University, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany, Department of Internal Medicine, Giessen, Deutschland, ²Justus Liebig University, University Hospital of Giessen and Marburg, Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases, Giessen, Deutschland, ³Justus Liebig University Giessen, and German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Giessen-Marburg-Langen, Institute of Medical Microbiology, Giessen, Deutschland, ⁴Cairo University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Medicine and Infectious Diseases, Cairo, Egypt, ⁵Hessian State Laboratory, Giessen, Deutschland, ⁶Center for Preclinical Research, German Cancer Research Center, Heidelberg, Microbiological Diagnostics, Heidelberg, Deutschland, ⁷Department of Internal Medicine III, Giessen, Deutschland

Rat bite fever (RBF) is a rare disease, which causes fever, rash and polyarthralgias or arthritis. Possible complications are abscess formation, endocarditis, and death if left untreated. Typical transmission occurs by – but is not limited to – a rat bite (*Rattus norvegicus*), which is therefore an important clue for diagnosis. The genus *Streptobacillus* contained for almost a century only the monotypic species *S. moniliformis*. Recently, *Pseudostreptobacillus hongkongensis*, *S. felis*, *S. notomytis*, *S. rattii* and *S. canis* have been described as novel species. *S. felis* and *S. canis* have yet only been found and caused disease in a cat and a dog, respectively. We report a human infection with *Streptobacillus felis*. An 18-year old previously healthy male presented initially with a two-week history of fever and generalized immobilizing muscle-aches, as well as transient swelling of the right knee. The pain was aggravated by moving, and was of enormous, “unimaginable” intensity. Clinical presentation was consistent with RBF, but serologic testing was negative for *S. moniliformis*. Extensive diagnostic work-up for other infectious diseases and autoimmune diseases was negative. Histopathologic examination of the skin biopsy suggested panarteritis nodosa, which led to the initiation of immunosuppressive therapy. Subsequently, clinical symptoms did only slowly improve with persistence of muskuloskeletal pain. Eventually, *S. felis* specific sequences were detected in skin lesions of the patient and in the oropharynx of local cats. Our patient reported to have a pet dog, and was in regular close contact with several cats, with whom he cuddled. He denied scratches, bites or licking from the cats and the dog. Besides, he could not recall any exposure to rodents. Interestingly, oral samples from the patient’s dog revealed the presence of *S. canis* phylotypes that were clearly deviant in their sequence from that of the patient. His contact cats were not available for testing. However, we analyzed oropharyngeal swabs of 16 randomly selected unrelated cats from the same geographic region, and, indeed, found *S. felis* specific phylotypes in 7/16 (44%) of these companion animals by the above-mentioned *S. felis* specific gyrB gene sequencing. Our report underlines the diagnostic difficulties of RBF in particular, as serologic testing for *S. moniliformis* is not readily available, and the in-house testing for *S. moniliformis* antibodies remained negative even months after symptom onset

Disseminated tuberculosis with spleen involvement leading to persisting hypersplenism in a patient from Eritrea

K. Stete¹, B. Lange^{1,2}, J. Camp¹, C. Hess³, H. Füllgraf⁴, S. Rieg¹, W. Kern¹, D. Wagner¹

¹Department of Medicine II, University Medical Center Freiburg, Division of Infectious Diseases, Freiburg, Deutschland, ²Helmholtz Centre for Infection Research, Department of Epidemiology, Braunschweig, Deutschland, ³Center for Medical Microbiology, Virology and Hygiene, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Deutschland, ⁴Department of Pathology, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Deutschland

Question

Splenic tuberculosis is a rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis (TB), especially in immunocompetent patients. Hypersplenism can be caused by several splenic pathologies, but is rarely reported in patients with splenic involvement of TB. Management is challenging due to limited data on necessity of prolonged treatment or splenectomy.

Methods and Materials

Case report

Results

A 28-year old HIV-negative patient from Eritrea without previous illnesses presented with fever, abdominal pain, weight loss and pancytopenia (leucocytes 1.8 tsd/ μ l, hemoglobin 10.8 g/dl, thrombocytes 64 tsd/ μ l). Radiology showed disseminated lymphadenopathy, atypical pneumonic infiltrations and splenomegaly (21x 7 cm) with multiple hypodense splenic lesions (maximal diameter 2 cm). Transbronchial lymph node needle aspiration and biopsy of a supraclavicular lymph node showed typical histology, PCR for *M. tuberculosis* (MTB) complex was positive. Sputum, microscopically negative for acid fast bacilli, cultured a fully susceptible strain of MTB. Standardized antituberculous treatment was initiated with fast conversion of sputum culture, while the size of splenic lesions and abdominal lymph nodes fluctuated during therapy. Abdominal pain and pancytopenia persisted, bone marrow aspiration and serology excluded lymphoma or leishmaniasis, respectively. Treatment was prolonged since treatment response could not be assessed objectively. After 12 months of treatment, MRI showed increasing splenomegaly and intraabdominal lymphadenopathy (Image). Hypersplenism was still present (leucocytes 1.9 tsd/ μ l, hemoglobin 9,9 g/dl, thrombocytes 46 tsd/ μ l), finally – after sixteen months of treatment - the patient underwent splenectomy to exclude splenic lymphoma, to document treatment effectivity and to treat hypersplenism. Pathological examination revealed an enlarged spleen (30x21x10 cm) with multiple abscesses and granulomatous necrosis. PCR was positive for MTB, while culture returned negative, and TB treatment was finally stopped. After splenectomy, abdominal pain and pancytopenia resolved gradually with normalization of the blood count after one year.

Conclusion

Splenic TB should be considered in patients with splenomegaly and focal splenic lesions, even in immunocompetent individuals. Splenic TB can lead to severe hypersplenism that may not resolve during antibiotic treatment. More data is needed to assess indication of splenectomy in patients with splenic tubercular lesions and to define duration of treatment.

P-034**The DZIF LIMS / BIMS tool HEnRY: Collection and Documentation of Biosamples with a special focus on Multi-Centre Studies and Colaboration**

S. Heinen^{1,2}, N. Schulze¹, B. Franke¹, F. Klein³, C. Lehmann^{1,4}, M. J. G. T. Vehreschild^{2,5,6}, M. Stecher^{1,2}, J. J. Vehreschild^{1,2,7}

¹University Hospital of Cologne, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ²German Centre for Infection Research, German Centre for Infection Research, Cologne, Deutschland, ³University Hospital of Cologne, Institute for Virology, Cologne, Deutschland, ⁴Medizinisches Versorgungszentrum der Uniklinik Köln, Fachbereich Infektiologie, Cologne, Deutschland, ⁵Goethe University Frankfurt, Head of Clinical Microbiome Research Group, Department I for Internal Medicine, Frankfurt, Deutschland, ⁶Goethe University Frankfurt, Head of Infectious Diseases, Department II of Internal Medicine, Frankfurt, Deutschland, ⁷Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Frankfurt, Deutschland

Question

Well-described and high-quality 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 and Materials

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). It uses Microsoft Visual C #, Microsoft SQL Server, .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 tool for managing the storage and processing of biosamples. Storage locations are 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. Via query tools and SQL data can be selected. 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. User-generated study scheme are a key feature and can be used to centrally create specific drawing schemes for biomaterial. Processing steps and chemicals can be added to the study. Study templates can be forwarded via XML to study participants. A shipping module supports the preparation of aliquots for shipment and generation of packaging notes.

In January 2021, 2,332 active patients, 97 cell lines, 14,737 samples, 111,259 aliquots are managed in HEnRY for 37 ongoing studies at the UHC.

Conclusion

The free MIT-licensed tool HEnRY provides essential features of commercial and free LIMS on the market and can be downloaded from tp-hiv.de. It owns particular strengths in the field of study delivery and focuses on study management. It is used by working groups in seven university hospitals in the research areas of infectious diseases, virology, oncology, nephrology, dermatology and basic research using animals or cell lines. Future development will expand application to more scientific areas.

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

C. D. Spinner¹, J. Benzler², S. Lang³, C. Boesecke⁴, A. Baumgarten⁵, C. Kollan², D. Ammon⁶, B. Tenckhoff⁷, J. J. Vehreschild^{8,9}, German HL7 FHIR HIV Implementation guide group

¹Technical University of Munich, University hospital rechts der Isar, Department of Internal Medicine II, Munich, Deutschland, ²Robert-Koch-Institute, Berlin, Deutschland, ³HL 7 Deutschland, Berlin, Deutschland, ⁴Bonn University Hospital, Department of Medicine I, Bonn, Deutschland, ⁵Zentrum für Infektiologie Prenzlauer Berg, Berlin, Deutschland, ⁶University Hospital Jena, Data Integration Center, Jena, Deutschland, ⁷Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin, , ⁸University Hospital of Frankfurt, Medical Department 2, Hematology and Oncology, Frankfurt, Deutschland, ⁹University Hospital of Cologne, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland

Question

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 and Materials

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 11th, 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. Virtual meetings continued drafting the implementation guide during the pandemic in 2020. As a next step, a formal consensus meeting to confirm required data items for clinical care of HIV will be held in near future.

Conclusion

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 clinicians to increase data quality of routine data documentations.

Infectious Diseases Training across Europe in 2021 - A Survey on Training Delivery, Content and Assessment

R. Brockhoff^{1, 2, 3}, S. R. Hicks⁴, J. Salmanton-García^{2, 3, 5}, D. Dušek⁶, J.-P. Stahl⁷, N. J. Beeching^{4, 8}, O. A. Cornely^{2, 3, 5}

¹University Hospital of Cologne, Infectious Diseases, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ²University of Cologne, Faculty of Medicine, Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, ⁴Tropical and Infectious Disease Unit, Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom, ⁵University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Deutschland, ⁶Medical School University of Zagreb and Zagreb University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia (Hrvatska), ⁷Infectious Diseases Department, University and Hospital Grenoble Alpes, Grenoble Cedex, France, ⁸Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom

Question

To define the status of Infectious Diseases (ID) as a specialty in Europe; to enumerate numbers of specialists and trainees and to describe the content, delivery, and evaluation of postgraduate training in ID in different countries.

Methods and Materials

Structured web-based questionnaire surveys in March 2021 of responsible national authorities and of individual country representatives to the Section of Infectious Diseases of the European Union for Medical Specialties (UEMS-ID). Descriptive analysis of quantitative and qualitative responses.

Results

In responses received from 30/35 (86%) countries, ID is recognised as a specialty in 20 and a subspecialty of general internal medicine (GIM) in 9. The number of ID specialists in a country varies from <5 per million inhabitants to 78 per million. Median length of training is 5 (usual range 4-6) years with variable amounts of preceding and/or concurrent GIM. Only 20% of countries provide the minimum recommended training for 6 months in microbiology and less than a third cover competencies such as palliative care, team working and leadership, audit, and quality control. Training is monitored by logbook in 80% and assessed by final exams in 66% of countries, but yearly reviews with trainees only occur in 50% of countries.

Conclusion

There are substantial gaps in modernisation of ID training in many countries to match current European Training Requirements. Joint training with clinical microbiology and in multidisciplinary team working should be extended. Training/monitoring trainers should find greater focus, as well as the provision of regular feedback to trainees within many national ID training programmes.

Willingness to switch to novel HIV treatments among people living with HIV in Germany: the intersections between treatment needs, patient involvement, and provider communication.

A. Wigger¹, A. Appiah², R. Allmann¹, P. de los Rios³, C. Okoli²

¹ViiV Healthcare, Medical Affairs, München, Deutschland, ²ViiV Healthcare, Medical Affairs, London, United Kingdom, ³ViiV Healthcare ULC, Global Medical Affairs, Quebec, Canada

Question

Novel treatments offer opportunities for people living with HIV (PLHIV); awareness, interest, evaluation, trial, and adoption are key steps preceding uptake. Patient-healthcare provider (HCP) communication may create awareness and stir patients' interest in evaluating the treatment's benefits and utilizing it. We examined these aspects among PLHIV in Germany.

Methods and Materials

Using the 2019 Germany "Positive Perspectives 2" survey of 120 PLHIV on antiretroviral therapy (ART) with a mean age of 42.7y [SD=9.9], we compared ART-related perceptions/behaviors by various clinical/demographic characteristics.

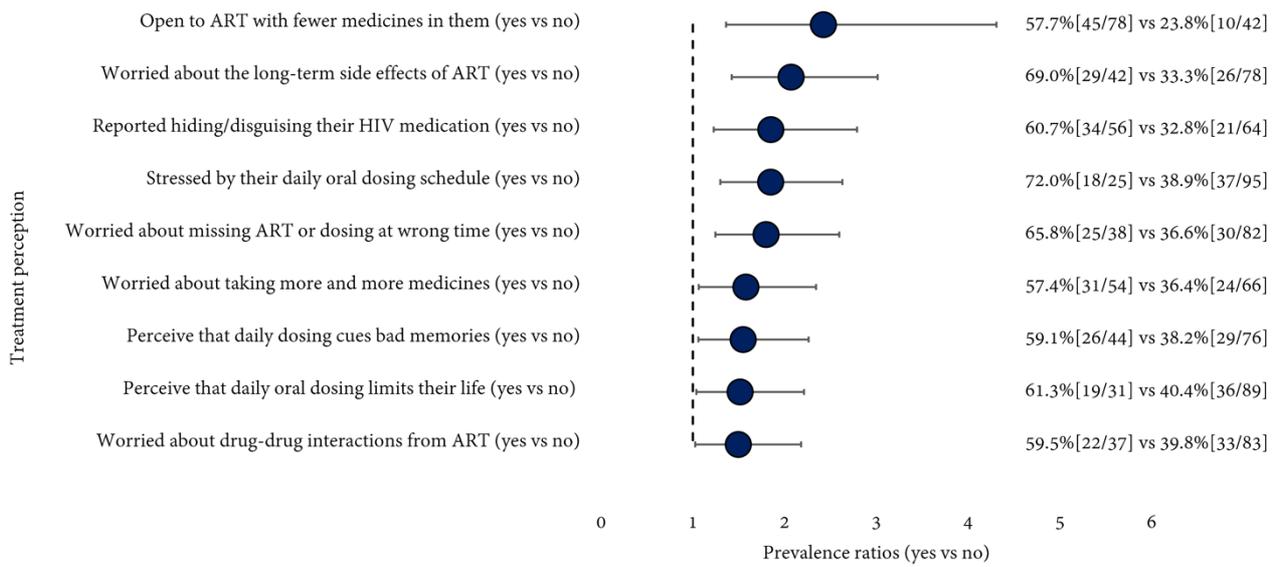
Results

Regarding propensity for awareness, 68.3%[82/120] reported their HCP informed them whenever new treatments became available; 33.3%[40/120] had ever told their HCP about a new treatment they preferred. After adjusting for age, gender, and HIV duration, awareness of the number of medicines in their current regimen was associated with higher odds of reporting their viewpoint was sought by their HCP before prescribing treatment (adjusted prevalence ratio [APR]=3.57, CI=1.69-7.56), being informed of newer treatments (APR=2.38, CI=1.23-4.61), and ever informing their HCP about a preferred treatment (APR=5.09, CI=1.13-22.91). Compared to participants in rural areas, those in metropolitan areas were more likely to understand their treatment (78.6%[33/42] vs 52.6%[41/78], p=0.005), or have their viewpoint sought by their HCP before prescribing (83.3%[35/42] vs 65.4%[51/78], p=0.037). Overall, 65.0%[78/120] were open to ART with fewer medicines, and 45.8%[55/120] to longer-acting regimens (LAR); 75.8%[91/120] believed HIV advances would improve their health. The same factors predisposing toward LAR interest, in Fig 1, were also considered key treatment considerations. For example, among those diagnosed ≥ 1 year, current ART-related goals included reducing: side-effects (50.9%[58/114]), transmission risk (44.7%[51/114]), long-term impacts (43.9%[50/114]), drug-drug interactions (35.1%[40/114]), and number of medicines (29.8%[34/114]).

Conclusion

Flexible regimens supporting PLHIV with diverse needs are required for effective and equitable care. Educating PLHIV about innovative treatments can empower them, contributing to informed/involved decision-making.

Figure 1. Prevalence ratios along with the corresponding percentages, for interest in a long-acting HIV regimen, when comparing those reporting vs not reporting various perceptions, experiences and challenges with their antiretroviral therapy (ART), Germany



P-038
Dynamik und Funktionalität von folliculären CD8- Zellen in der akuten HIV-Infektion

S. Rüger^{1,2}, M. Münchhoff^{2,3}, K. Held^{2,4}, R. Stirner¹, L. Rogers^{2,4}, N. Postel⁵, E. Gersbacher⁶, J. Eger⁷, J. Eberle^{2,3}, J. Bogner^{1,2}, R. Draenert⁸, C. Geldmacher^{2,4}, J. Roeder^{1,2}

¹Ludwig-Maximilians-University Munich, Department for Infectious Diseases, Internal Medicine Hospital and Clinic IV, Munich, Germany, Munich, Deutschland, ²German Center for Infection Research (DZIF), partner site Munich, Munich, Deutschland, ³Gene Center - Max von Pettenkofer-Institute of Virology, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Deutschland, ⁴Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University Hospital, LMU Munich, Munich, Deutschland, ⁵Prinzmed, Munich, Deutschland, ⁶MUC Research, Clinical Research, Munich, Deutschland, ⁷Zentrum für Innere Medizin und Infektiologie, Munich, Deutschland, ⁸Ludwig-Maximilians-University Munich, Antibiotic Stewardship Team, Munich, Deutschland

Fragestellung

Ein Großteil des viralen Reservoirs befindet sich im Lymphgewebe[1]. Für eine effektive Behandlung bzw. Heilung muß in diesem Bereich angesetzt werden. CD8 T-Zellen, die den Chemokin- Rezeptor CXCR5 exprimieren, können sowohl in das Lymphgewebe eindringen als auch im Blutkreislauf zirkulieren[2][3].

In diesem Projekt untersuchen wir Phänotyp und Funktionalität folliculärer CD8 T-Zellen sowie deren mögliche Assoziation mit dem viralen HIV Reservoir in Patienten mit akuter und chronischer HIV Infektion.

Methoden

PBMC-Proben von 27 akut HIV-infizierten Personen (TopHIVFUTURE), wurden zu Beginn (therapienaiv) und in Woche 12 und 48 unter Therapie mittels Durchflusszytometrie analysiert und mit Kontrollen (10 weitere akut (TopHIVPAST) und 10 chronisch infizierte Personen vor und nach Beginn der ART sowie 5 Proben von gesunden Probanden) verglichen.

		n	%male	age ^a (y)	CD4-Count ^a (cells/ μ l)	VL ^a (copies/ μ l)
acute.infect	TopHIVFUTURE ^b	27	96%	42 [29-47]	418 [316,5-612,0]	5.340.000 [1.000.000-10.000.000]
	TopHIVPAST ^c	10	100%	36 [31-45]	991,5 [666,8-1164]	0
chron.infect. ^b		10	90%	41 [34-45]	351 [304,5-511,5]	36.021 [11.562-57.372]
uninfected		5	40%	48 [41-57]	n.a.	n.a.

Table: Cohorte characteristics

^areported as median values; IQR shown in brackets; ^bdata from the first sample (untreated); ^cdata as blood samples drawn

Zur funktionellen Charakterisierung der HIV-spezifischen CXCR5⁺CD8-T-Zellen wurden PBMCs über Nacht mit HIV-Peptiden stimuliert und mittels intracellular cytokine staining assays untersucht. Die Quantifizierung des viralen Reservoirs erfolgte mittels digital droplet PCR.

Ergebnis

Die CXCR5-Expression auf CD8-T-Zellen nahm bei akut infizierten Personen zwischen Baseline und Woche 12 signifikant zu. Initial zeigten chronisch infizierte Patienten einen signifikant höheren Anteil an CXCR5⁺CD8-T-Zellen als akut infizierte Personen. Bei akut infizierten Patienten wurde eine inverse Korrelation zwischen der Viruslast und dem CXCR5⁺CD8-T-Zellanteil beobachtet. Eine Querschnittsanalyse zeigte, dass im Verlauf der Erkrankung/Behandlung CXCR5⁺CD8 T-Zellen, im Gegensatz zu überwiegend terminal differenzierten CXCR5-CD8 T-Zellen, bevorzugt einen weniger differenzierten Effektor-Memory-Phänotyp exprimieren. Die Erschöpfungsmarker TIM-3 und PD-1 waren auf follikulären CD8 T-Zellen signifikant stärker exprimiert als auf nicht-follikulären CD8 T-Zellen. Das virale Reservoir nahm in der TopHIVFUTURE-Gruppe im Verlauf der Behandlung signifikant ab. Die gezeigten Ergebnisse sind vorläufig, da die Datenauswertung noch nicht abgeschlossen ist.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit soll Aufschluss darüber geben, ob und in wie weit follikuläre CD8 T-Zellen Teil zukünftiger HIV-Heilungsstrategien sein können.

Literaturangaben

[1] Matthieu Perreau et al, (2013), Follicular helper T cells serve as the major CD4 T cell compartment for HIV-1 infection, replication, and production, *The Journal of Experimental Medicine*

[2] Maire F. Quigley et al, (2007), CXCR5⁺ CCR7⁻ CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles, *European Journal of Immunology*

[3] Ran He et al, (2016), Follicular CXCR5-expressing CD8⁺ T cells curtail chronic viral infection, *Nature*

***Cryptococcus gattii* infections in Germany: Retrospective analysis of cases between 2004 and 2019**

C. Stephan¹, T. Harrer², B. Becke³, M. Bauer⁴, T. Katrin⁵, V. Rickerts⁵

¹Universitätsklinik Frankfurt, Med. Klinik 2, Infektiologie, Frankfurt/Main, Deutschland, ²Universitätsklinikum Erlangen, Infectious Diseases and Immunodeficiency Section, Erlangen, Deutschland, ³Johanniter KH, Treuenbrietzen, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Halle, Institut für Pathologie, Halle, Deutschland, ⁵RKI, FG16, Berlin, Deutschland

Question

Cryptococcosis is a systemic fungal infection typically manifesting as meningoencephalitis in immunocompromised hosts. Infections are mostly caused by *C. neoformans* and occur worldwide. The sister species *C. gattii* was thought to be restricted to the tropics until an outbreak of lung and central nervous system infections in animals and non-immunocompromised humans created awareness for a potential change in the epidemiology of cryptococcosis.

Methods and Materials

We review cases of *C. gattii* infections in Germany documented between 2004 and 2020 in the German reference laboratory. We present instructive case reports gathered in a nested retrospective cohort study on cryptococcosis in Germany and highlight current knowledge on environmental niches of *C. gattii*.

Results

C. gattii was identified in 4 of 297 (1,3%) single patient isolates. In addition, *C. gattii* was identified in 2 human and 1 animal infection from pathology blocks by molecular tests. Environmental sampling in the animal environment yielded the first cultivation of *C. gattii* in Germany, while sampling of random environmental samples (soil-, tree-, pigeondroppings n=25 sites, bat droppings (n=1 site) did not identify *C. gattii* by culture or molecular tests. Cases presented with CNS (n= 2) or respiratory tract infections (n=2) or both (n=3). Lethal outcomes were documented in 3 humans. Travel history for North America (n=3) and Africa (n=1) was documented. Molecular typing demonstrated VG II (n=2), VG I (n=2), VG III (n=1) and one Hybrid (*C. gattii*-*C. neoformans*) and was not available in one case.

Conclusion

Conclusion: *C. gattii* remains rarely identified among cryptococcosis cases in Germany. However, as identification to the species level may not be performed in all cases, additional cases might be not diagnosed. As *C. gattii* has been cultivated from the environment in Germany, physicians should be aware travel related and autochthonous cryptococcosis cases including cases in non HIV infected subjects and pulmonary involvement. Identification of the agents of cryptococcosis to the species level, environmental sampling and subsequent molecular typing are needed to understand the environmental niches and epidemiology of *C. gattii* in Germany.

Effectiveness and tolerability of bictegrovir/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. Stephan¹, C. Spinner², M. Waizmann³, H. Hillenbrand⁴, P. Khaykin⁵, T. Heuchel⁶, P. Bilbao⁷, S. Schreiber⁸, D. Thorpe⁷, H. Ramroth⁷, R. Haubrich⁹, M. Heinzkill⁸, S. Esser¹⁰

¹University hospital Frankfurt, Medical clinic II, Frankfurt, Deutschland, ²Technical University of Munich, School of Medicine, University Hospital Rechts der Isar, Department of Medicine II, Munich, Deutschland, ³Praxis Waizmann, Leipzig, Deutschland, ⁴MVZ Praxis City Ost, Berlin, Deutschland, ⁵MainFachArzt, Frankfurt, Deutschland, ⁶Praxis Heuchel, Chemnitz, Deutschland, ⁷Gilead Sciences Europe Ltd, Epidemiology, Stockley Park, United Kindom, ⁸Gilead Sciences GmbH, Medical Affairs, Martinsried, Deutschland, ⁹Gilead Sciences Inc., Foster City, USA, ¹⁰University Hospital Essen, Clinic of Dermatology, Department of Venerology, Essen, Deutschland

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 and Materials

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. Comorbidities at baseline included neuropsychiatric disorders (27%), arterial hypertension (21%), hyperlipidemia (19%) and cardiovascular disorders (12%). Main reasons for starting B/F/TAF were “early treatment according to guidelines” (58%, TN) and “simplification” (60%, TE).

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: 33/36 TN and 187/223 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 89% with 25 (4 TN and 26 TE) participants discontinuing B/F/TAF prior to month 12 (17 due to AEs, 2 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.

Long-term follow-up after switch to Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide from Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine

A. Baumgarten¹, I. Brar², P. Ruane³, D. Ward⁴, J.-M. Molina⁵, M. Berhe⁶, C. Brinson⁷, M. Ramgopal⁸, P. Benson⁹, K. Henry¹⁰, H. Huang¹¹, K. Andreatta¹¹, H. Martin¹¹

¹Zentrum für Infektiologie Prenzlauer Berg, Berlin, Deutschland, ²Henry Ford Hospital, Detroit, USA, ³Peter J Ruane, MD Inc, Los Angeles, USA, ⁴Dupont Circle Physicians, Washington, USA, ⁵Hopital Saint Louis, Paris, France, ⁶North Texas Infectious Diseases Consultants, Dallas, USA, ⁷Central Texas Clinical Research, Austin, USA, ⁸Midway Research, Fort Pierce, USA, ⁹Be Well Medical Center, Berkeley, USA, ¹⁰Hennepin County Medical Center, Minneapolis, USA, ¹¹Gilead Sciences Inc., Foster City, USA

Question

Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) is a guidelines-recommended single-tablet regimen (STR) for people living with HIV-1 (PLWH). Week (W) 48 primary endpoint results of this phase 3 study switching to B/F/TAF from dolutegravir (DTG), abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) established the safety and efficacy of B/F/TAF. Here we report outcomes from an open-label (OL) extension of B/F/TAF.

Methods and Materials

Adults virologically suppressed on DTG, ABC, and 3TC were randomized 1:1 to switch to B/F/TAF once daily or continue their current regimen as a STR in a double blind (DB) manner. Unblinding occurred after the W48 primary endpoint, then participants received B/F/TAF in an OL extension while transitioning off the study. All participants who received B/F/TAF in the DB or OL phases are included in analyses. Efficacy was assessed as the proportion with HIV-1 RNA <50 copies/mL at each study visit using missing=excluded (M=E) analysis, efficacy in subgroups with pre-existing resistance was assessed using last observation carried forward. Safety was assessed by adverse events (AEs) and laboratory results.

Results

Table 1. Changes from baseline after switching to B/F/TAF

	All B/F/TAF (n=547)	DTG/ABC/3TC* (n=281)
Median (Q1, Q3) change in eGFR, mL/min		
Week 48 (n=482)	2 (-5, 10)	-2 (-9, 5)
Week 96 (n=281)	2 (-5, 9)	--
Median (Q1, Q3) change in fasting lipids Week 48 (n=468)		
Total cholesterol, mg/dL	-3 (-18, 13)	2 (-17, 18)
LDL cholesterol, mg/dL	2 (-12, 18)	2 (-14, 14)
HDL cholesterol, mg/dL	-1 (-6, 3)	0 (-4, 6)
Total Cholesterol:HDL ratio	0.0 (-0.4, 0.4)	0.0 (-0.5, 0.4)
Triglycerides, mg/dL	-3 (-31, 24)	3 (-21, 30)
Median (Q1, Q3) change in fasting lipids Week 96 (n=269)		
Total cholesterol, mg/dL	2 (-13, 17)	--
LDL cholesterol, mg/dL	12 (-4, 27)	--
HDL cholesterol, mg/dL	-1 (-7, 4)	--
Total Cholesterol:HDL ratio	0.1 (-0.3, 0.6)	--
Triglycerides, mg/dL	1 (-31, 29)	--
Median (Q1, Q3) change in body weight, kg		
Week 48 (n=482)	1.5 (-0.4, 3.8)	0.8 (-1.5, 2.7)
Week 96 (n=282)	2.3 (0.0, 5.1)	--

*Data from participants randomized to DTG/ABC/3TC is from the double-blind phase

563 participants were randomized and treated (282 B/F/TAF, 281 ABC/DTG/3TC); 524 (93%) completed the DB phase and received OL B/F/TAF; a total of 547 participants received B/F/TAF in DB and/or OL phases: 11% women, 21% Black, median age 47 yrs (range 21, 71). The median duration of B/F/TAF was 96 weeks (IQR 49-119). HIV-1 RNA <50 c/mL was maintained in 99-100% at all timepoints (M=E) through a maximum of 168 weeks, including high efficacy in those with archived resistance. No participant developed resistance to B/F/TAF. Study drug-related AEs occurred in 7% on B/F/TAF; most were grade 1; the most common was headache (1.6%). 7 (1%) participants had an AE leading to premature study drug discontinuation, only 1, headache, occurred in the OL phase. Estimated GFR and lipids were mostly stable with slightly increased LDL at W96; weight changes are noted at W48 and W96. (Table 1).

Conclusion

Extended follow-up to the study of switching to B/F/TAF from DTG/ABC/3TC, demonstrates continued high rates of virologic suppression with no resistance and excellent safety and tolerability of B/F/TAF through a maximum of 168 weeks for treatment of PLWH.

Long-term follow-up after a switch to Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide from a boosted protease inhibitor-based regimen

J. Rockstroh¹, J.-M. Molina², F. Post³, J. Fox⁴, E. Koenig⁵, E. S. Daar⁶, P. Ruane⁷, G. Crofoot⁸, G. Oguchi⁹, C. Creticos¹⁰, A. S. Liu¹¹, K. Andreatta¹¹, H. Hiba Graham¹¹, D. Brainard¹¹, H. Martin¹¹

¹University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland, ²Hopital Saint Louis, Paris, France, ³King's College Hospital NHS Foundation Trust, Kings College London, London, United Kindom, ⁴Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kindom, ⁵Instituto Dominicano de Estudios Virologicos IDEV, Santo Domingo, Dominican republic, ⁶Lundquist Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, USA, ⁷Peter J Ruane, MD Inc, Los Angeles, USA, ⁸The Crofoot Research Center, Houston, USA, ⁹Midland Florida Clinical Research Center, LLC, Deland, USA, ¹⁰Howard Brown Health Center, Chicago, USA, ¹¹Gilead Sciences Inc., Foster City, USA

Question

Bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide (B/F/TAF) is a guideline-recommended single-tablet regimen for people living with HIV-1 (PLWH). Week (W) 48 primary endpoint results of the phase 3 non-inferiority study of switching to B/F/TAF from an atazanavir (ATV) or darunavir (DRV) protease inhibitor (PI)-based regimen established the safety and efficacy of switching to B/F/TAF. Outcomes from an open-label extension (OLE) on B/F/TAF are reported here.

Methods and Materials

Virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) PLWH on boosted ATV or DRV plus either F/tenofovir disoproxil fumarate or abacavir/lamivudine for ≥ 6 months prior to screening were randomized 1:1 to B/F/TAF or to stay on baseline PI regimen (SBR). After the W48 primary endpoint, all participants received B/F/TAF in the OLE. All participants who received B/F/TAF initially or switched in the OLE are included in analyses. Efficacy was assessed as the proportion with HIV-1 RNA <50 c/mL at each study visit using missing=excluded (M=E) analysis. Safety was assessed by adverse events (AEs) and laboratory results.

Results

Table 1. Changes from baseline after switching to B/F/TAF

Median (Q1, Q3)	All B/F/TAF (N= 534)		
	Week 48	Week 72	Week 96
eGFR, change, mL/min;	(n=502)	(n=430)	(n=308)
	-4.2 (-12.6, 5.0)	-6.3 (-15.2, 2.9)	-3.4 (-11.2, 4.5)
Fasting lipids change, mg/dL	(n=491)	(n=399)	(n=291)
Total cholesterol	-1 (-22, 20)	-2 (-24, 18)	-1 (-20, 18)
LDL cholesterol, (n=490 W48; n=398 W72; n=290 W96)	-3 (-21, 13)	-4 (-23, 12)	-7 (-25, 10)
HDL cholesterol	1 (-4, 7)	1 (-4, 6)	1 (-4, 7)
Total:HDL cholesterol ratio	-0.1 (-0.6, 0.3)	-0.2 (-0.6, 0.3)	-0.2 (-0.6, 0.4)
Triglycerides, (n=490 W48; n=398 W72; n=289 W96)	-12 (-48, 20)	-9 (-44, 25)	-11 (-44, 19)
Body weight change, kg	(n= 502)	(n= 428)	(n= 306)
	2.0 (-0.4, 4.6)	2.0 (-0.9, 5.0)	2.2 (-0.5, 5.8)

577 participants were randomized and treated (290 B/F/TAF, 287 SBR); 272 (93.8%) of participants randomized to B/F/TAF and 244 (85.0%) randomized to SBR entered the OLE and received B/F/TAF (n= 516): 17% women, 26% Black, median age 48yrs (range 20-79). The median duration of B/F/TAF treatment was 101 weeks. In the OLE HIV-1 RNA <50 c/mL was maintained in 97-100% of participants at all timepoints through 156 weeks. No participant developed resistance to B/F/TAF or discontinued due to lack of efficacy in the OLE. Study drug-related AEs occurred in 14.2% on B/F/TAF; most of which were grade 1; the most common was headache (2%). Six (1%) participants had an AE leading to premature study drug discontinuation, 4 during the OLE. Estimated GFR, lipids, and weight were relatively stable with minimal changes for most participants through 96 weeks after switching to B/F/TAF (Table 1).

Conclusion

Long-term follow-up of PLWH switching to B/F/TAF from a boosted PI regimen demonstrates continued high rates of virologic suppression with no emergent resistance and was safe and well tolerated through a maximum of 156 weeks.

P-043**Migration- ein Störfaktor bei der Nachsorge HIV-Exponierter Säuglinge?**

B. Buchholz, S. Hien, G. Sieben, T. Tenenbaum

Universitätsmedizin Mannheim, Universitätskinderklinik, Mannheim, Deutschland

Fragestellung

In der HIV-Ambulanz der Universitätskinderklinik Mannheim werden HIV-exponierte Säuglinge aus 3 Landeserstaufnahmestellen (Mannheim, Heidelberg und Karlsruhe) betreut, die oft kurzfristig, ohne Rückmeldung an die betreuenden Ärzte Gemeinden in ganz Baden-Württemberg zugewiesen werden. Zum Ausschluss einer HIV-Infektion sollen bei ungestillten HIV-exponierten Säuglingen mindestens zwei Tests (RNA oder DNA) mit negativem Resultat von zwei unabhängigen Proben vorliegen, eine davon im Alter von ≥ 1 Monaten und eine im Alter von ≥ 4 Monaten. Die HIV-PCR erlaubt den Nachweis oder Ausschluss der kindlichen Infektion bei ungestillten, HIV-exponierten Kindern im Alter von 4-6 Wochen mit einer Sicherheit um 90% und im Alter von 3-4 Monaten mit 99-100%. Werden Flüchtlinge leitliniengerecht einer entsprechenden Diagnostik zugeführt?

Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurde untersucht bei wieviel HIV-exponierten Kindern die notwendigen Untersuchungen leitliniengerecht durchgeführt werden konnten. Bei der ersten Untersuchung im Alter von einem Monat wurden die Eltern ausführlich über die Notwendigkeit von 2 Blutuntersuchungen/HIV-PCR aufgeklärt und erhielten einen schriftlichen fixierten Termin für die 2. Untersuchung in Mannheim sowie angeheftet eine Visitenkarte der HIV-Ambulanz Mannheim mit dem Hinweis diese Schriftstücke bei Verlegung ihrem dann betreuendem Kinderarzt vorzulegen.

Ergebnis

In den Jahren 2018 bis 2020 wurden insgesamt 91 HIV-exponierte Säuglinge betreut. Bis dato hätte bei allen die erste HIV-PCR erfolgen können. 7 Säuglinge sind derzeit noch jünger als 4 Monate und stehen noch zur Vorstellung zur 2. PCR aus.

Zur ersten HIV-PCR erschienen 97,8% (89/91) der Säuglinge; 2,2%(2/91) waren loss of follow up(LFU).

Entsprechend konnte bei 97,8% mit 90% Sicherheit eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.

Zur zweiten PCR mit 4 Monaten wurden bisher nur noch 85,7% (72/84) Kinder (davon 68 in Mannheim und 4 bei anderen Ärzten) vorgestellt. Dies bedeutet, dass bei 14,3% (12/84) der HIV-exponierten Kinder der HIV-Status nicht endgültig geklärt ist. Alle 12 nicht vorgestellten Kinder waren afrikanischen Ursprungs und waren von den Erstaufnahmestellen in andere Regionen verlegt worden.

Schlussfolgerung

Migration und ihre Folgen sind ein Hindernis beim Ausschluss/ Diagnose HIV-exponierter Säuglinge in Deutschland und führen dazu, dass bis zu 15% der Kinder, alle von Migranten, nicht leitliniengerecht diagnostiziert werden können.

Switching to Bictegavir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Adults Aged >65 or Older: Week 72 Results from an International, Phase 3b, Open-Label Trial

F. Maggiolo¹, G. Rizzardini², J.-M. Molina³, F. Pulido⁴, J. Berenguer⁵, M. D'Antoni⁶, S. Chuck⁶, D. Piontkowsky⁶, H. Martin⁶, R. Haubrich⁶, I. McNicholl⁶, A. Zahn⁷, J. Gallant⁶

¹ASST Papa Giovanni XXIII, Division of Infectious Diseases, Bergamo, Italy, ²Luigi Sacco Hospital, ASST Fatebenefratelli Sacco, Division of Infectious Diseases, Milan, Italy, ³Hopital Saint Louis, Paris, France, ⁴Unidad VIH, Hospital Universitario 12 de Octubre, imas12, UCM, Madrid, Spain, ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón (IiSGM), Infectious Diseases, Madrid, Spain, ⁶Gilead Sciences Inc., Foster City, USA, ⁷Gilead Sciences GmbH, Medical Affairs, Martinsried, Deutschland

Question

As the age of people living with HIV (PLWH) increases, studies are needed to assess the safety and efficacy of antiretroviral therapy (ART) in this population. Older individuals are at increased risk of co-morbidities and polypharmacy, so ensuring the safety and tolerability of ART in older PLWH is critical. B/F/TAF is a single-tablet regimen with few drug-drug interactions, a high barrier to resistance, no food restrictions, and small tablet size. In this ongoing 96-week study, we evaluated the efficacy and safety of switching participants ≥ 65 years to B/F/TAF.

Methods and Materials

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 FDA Snapshot algorithm. Here we report efficacy and safety outcomes at W72.

Results

86 participants were enrolled at sites from 5 European countries; median age was 69 years (range 65-80); 13% were female, and 99% were White; 92% were receiving E/C/F/TAF at baseline.

At W72, HIV RNA <50 copies/mL was 93% (80/86); 6 (7%) had no virologic data in window (4 discontinued study drug due to AE but had last available HIV-1 RNA <50 copies/mL and 2 had no data within the window but were still on study drug). Using the missing=excluded analysis, HIV RNA < 50 copies/mL was 100% at W72. There were no virologic failures or emergent resistance. Median change in CD4 count was 53 cells/mm³ (IQR: -49, 120). There were 2 (2%) Grade 3-4 study drug-related adverse events (AEs). Four AEs led to premature study drug discontinuation; 1) abdominal discomfort (grade 2, drug-related), 2) alcohol withdrawal, 3) benzodiazepine withdrawal, 4) suicide. There were no serious AEs that were study drug-related. There were 7 Grade 3 and 1 Grade 4 laboratory-related AEs reported, with the Grade 4 being hyperkalemia. There were no discontinuations for renal, bone or hepatic AEs.

Conclusion

Through W72, high rates of virologic suppression were maintained in PLWH 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 ≥ 65 years.

Preexisting Resistance and Week 48 Virologic Outcomes after Switching to B/F/TAF in African American Adults with HIV

K. Andreatta¹, M. D’Antoni¹, S. Chang¹, A. Parvangada¹, R. Martin¹, C. Blair¹, S. Collins¹, B. Albuquerque², K. White¹

¹Gilead Sciences Inc., Foster City, USA, ²Gilead Sciences GmbH, Medical Affairs, Martinsried, Deutschland

Question

The BRAAVE 2020 study is evaluating the safety and efficacy of switching to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) among virologically suppressed Black adults with HIV. At Week (W) 24, 0.6% (2/328) on B/F/TAF vs 1.8% (3/165) who stayed on their baseline 3 drug regimen (SBR) had HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL demonstrating noninferiority of B/F/TAF. Here, resistance analyses and virologic outcomes at W48 are described.

Methods and Materials

Enrollment criteria permitted prior treatment failure, except on an INSTI-containing regimen, and allowed documented resistance to NNRTIs, PIs and/or NRTIs, except for K65R/E/N, ≥ 3 thymidine analog mutations (TAMs), or T69-insertions; primary INSTI resistance (-R) was excluded. Preexisting drug resistance was assessed with historical genotypes and proviral DNA genotyping. B/F/TAF outcomes were determined by last on-treatment HIV-1 RNA through W48.

Results

Table. BRAAVE 2020 Preexisting Resistance and Virologic Suppression at Week 48 (Last On-treatment Observation Carried Forward)

% (n/N)	B/F/TAF		SBR to B/F/TAF	
	Total	HIV-1 RNA < 50 copies/mL	Total	HIV-1 RNA < 50 copies/mL
≥1 HIV-1 RNA measurement post switch	N=327	99% (324/327)	N=162	100% (162/162)
No primary resistance (PR, RT, IN)	66% (217/327)	99% (215/217)	65% (105/162)	100% (105/105)
Any primary resistance (PR, RT, IN)	34% (110/327)	99% (109/110)	35% (57/162)	100% (57/57)
NRTI-R	13% (43/327)	100% (43/43)	15% (25/162)	100% (25/25)
M184V/I	9% (30/327)	100% (30/30)	12% (20/162)	100% (20/20)
TAMs	6% (20/327)	100% (20/20)	8% (13/162)	100% (13/13)
NNRTI-R	21% (69/327)	99% (68/69)	20% (32/162)	100% (32/32)
RPV-R ¹	9% (28/327)	100% (28/28)	7% (12/162)	100% (12/12)
PI-R	11% (35/327)	100% (35/35)	16% (26/162)	100% (26/26)
INSTI-R ²	2% (8/327)	100% (8/8)	2% (3/162)	100% (3/3)

1. Rilpivirine associated resistance (RPV-R) defined as having ≥1 of the following substitutions in RT: L100I, K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188L, H221Y, F227C, or M320I/L
2. INSTI-R substitutions observed: E92G (n=3), T66A (n=1), Y143C/H (n=4), Q148H/K/R (n=3)

IN = integrase; INSTI = IN strand transfer inhibitor; NNRTI = nonnucleoside RT inhibitor; NRTI = nucleos(t)ide RT inhibitor; PI = PR inhibitor; PR = protease; -R = resistance; RT = reverse transcriptase; TAMs = thymidine analog mutations

Altogether, 495 participants enrolled (B/F/TAF n=330, SBR n=165). Preexisting primary NRTI-R, NNRTI-R, and PI-R substitutions were observed in 14% (70/495), 21% (102/495), and 13% (62/495), respectively. M184V/I and TAMs were detected in 10% (51/495) and 7% (34/495), respectively. Primary INSTI-R was detected post-randomization in 2% (11/495); all continued on study and were included in efficacy analyses. At W24, 163 in the SBR group switched to B/F/TAF (SBR to B/F/TAF). W48 outcomes were determined for 489 participants who had ≥ 1 post-switch HIV-1 RNA measurement: 99% (324/327) in the B/F/TAF and 100% (162/162) in the SBR to B/F/TAF groups had HIV-1 RNA < 50 copies/mL at their last study visit, including 100% (68/68) with NRTI-R (50 of whom had archived M184V/I and post-switch data), and 100% (11/11) with INSTI-R (Table). No participant had treatment emergent resistance to study drugs.

Conclusion

Preexisting resistance was common among virologically suppressed Black adults in BRAAVE 2020, notably M184V/I, TAMs, and NNRTI-R. High rates of virologic suppression were maintained through 48 weeks of B/F/TAF treatment and there were no failures with de novo resistance, indicating that B/F/TAF is an effective treatment option for virologically suppressed people with HIV with or without preexisting resistance to NNRTIs, PIs, or non-tenofovir NRTIs.

12-Month outcomes of dolutegravir/rilpivirine in virologically suppressed HIV-infected patients: real-world data from the German JUNGLE cohort

S. Noe¹, K. Ummard-Berger², H. Hillenbrand³, D. Beer⁴, C. Wyen⁵, R. Pauli⁶, N. Postel⁷, K. M. Dymek⁸, S. Noe⁹, B. Westermayer¹⁰, J. Scherzer⁸

¹MVZ Karlsplatz, Munich, Deutschland, ²UBN Praxis, Berlin, Deutschland, ³MVZ PraxisCityOst, Berlin, Deutschland, ⁴Praxis Dr. Knechten, Aachen, Deutschland, ⁵Praxis Ebertplatz, Köln, Deutschland, ⁶Isarpraxis, München, Deutschland, ⁷Prinzmed, München, Deutschland, ⁸ViiV Healthcare, München, Deutschland, ⁹MVZ Karlsplatz, München, Deutschland, ¹⁰GlaxoSmithKline, München, Deutschland

Question

In the SWORD-1&2 studies, dolutegravir + rilpivirine (DTG+RPV) maintained viral suppression for 148 weeks with low rates of virologic failure. The German JUNGLE cohort, providing real-world data on DTG/RPV, is more extensively pretreated than in SWORD with more prevalent advanced HIV. Here we present 12-month outcomes.

Methods and Materials

JUNGLE is a non-interventional, prospective cohort study in virologically suppressed patients (pts) switched to DTG/RPV per label. Month-12 (M12) viral suppression was defined as HIV-RNA <50 c/mL in data window (9-15 months) or 50-200 c/mL with subsequent HIV-RNA <50 c/mL (excluding missing/loss to follow-up); ART persistence was estimated using Kaplan-Meier analysis. Pt-reported outcomes were assessed by HIV Symptom Distress Module (HIV-SDM) and Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ).

Results

At data-cut, 183 pts were eligible for analysis (90% men, median age 49, median 8 years on ART, 18% CDC C, median 709 CD4 cells/ μ L). Primary reasons for switch to DTG/RPV were prior ART side effects (25%), use of single-tablet regimen (23%) and to reduce drug exposure (21%). Most common comorbidities were hypertension (30%), lipid disorders (17%), depression (16%), insomnia (14%) and chronic kidney disease (13%). Persistence on study through M12 was 86%. 26 pts (14%) discontinued: adverse drug reactions (ADRs; 10%), pt wish (2%), doctor's decision (2%) and withdrawal of consent (<1%). M12 viral suppression rate was 84% (n=144/171; n=12 excluded for missing data; Figure). In 94% of pts with virologic data during follow-up, HIV-RNA was continuously <50 c/mL (n=165/175; median 4 HIV-RNA measures per pt, range 1-7). Until data-cut, 31 ADRs (grades 1-2, 1 \times grade 3) were documented in 22 pts (12%). In pts with baseline and M12 data, mean changes in HIV-SDM and HIVTSQ were +1.1 (p=0.4793) and +2.7 (p<0.001), respectively (Table).

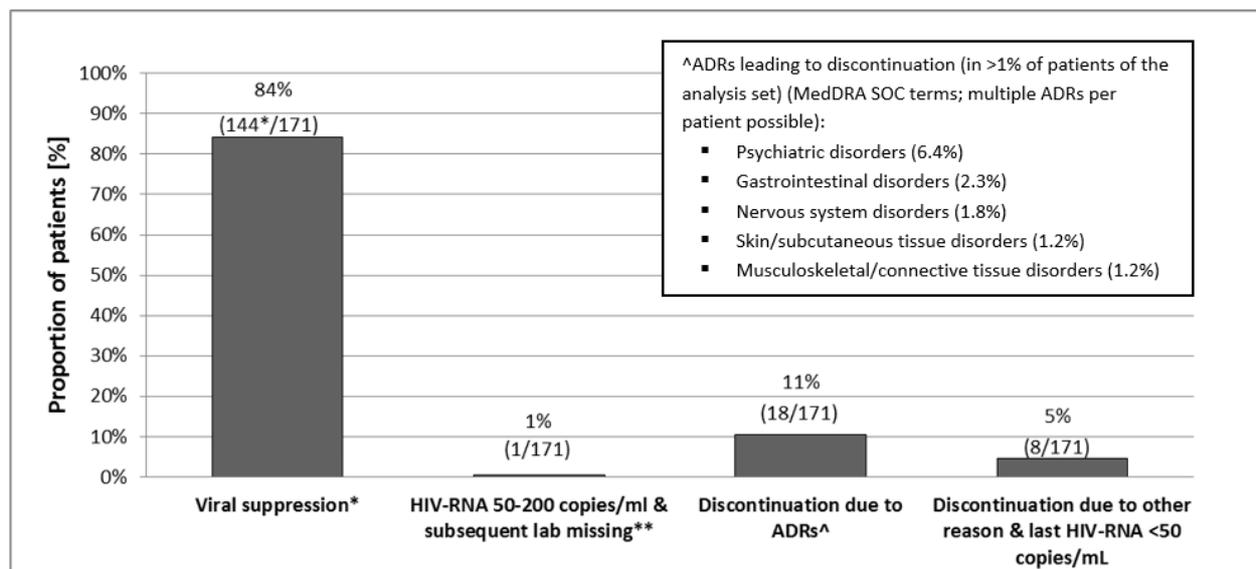


Figure 1. Virologic outcomes at month 12 (M12). *n=2/144 with M12 HIV-RNA 50-200 c/mL and subsequent HIV-RNA <50 c/mL. **Subsequent HIV-RNA level within 120 days was missing.

Table 1. Patient-Reported Outcomes: HIV Symptom Distress Module (HIV-SDM) and Treatment Satisfaction (HIVTSQ) in Patients Completing Baseline and Month 12 (M12) Questionnaires

	N	Baseline total score; mean/median (IQR)	M12 total score; mean/median (IQR)	Change from baseline mean/median (IQR)	p-value (Wilcoxon sign-rank test)
HIV-SDM [^]	81	12.4/8.0 (4.0-18.0)	13.5/9.0 (4.0-21.0)	+1.1/±0.0 (-5.0, +6.0)	0.4793
HIVTSQ*	76	53.4/55.5 (51.0-59.0)	56.1/58.0 (55.0-60.0)	+2.7/+1.0 (-0.5, +4.5)	<0.001

[^]HIV-SDM: 20 items, range of total score 0-80; negative changes indicate improvement.

*HIVTSQ: range of total score 0-60; positive changes indicate improvement.

Data included in this abstract have been previously presented in full at HIV Drug Therapy Glasgow 2020; October 5-8, 2020; Virtual; Poster P039.

Conclusion

Real-world DTG/RPV use showed high virologic suppression rates over 1 year with no discontinuation due to virologic failure. Although 10% discontinued DTG/RPV for ADRs, treatment satisfaction increased in pts remaining on DTG/RPV for 1 year.

Real-world data from the prospective URBAN cohort study on the use of dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC) in ART-naive and pretreated people living with HIV in Germany

N. Postel¹, S. Schneeweiss², C. Wyen³, F. Schabaz⁴, O. Degen⁵, G. Weinberg⁶, M. Sabranski⁷, K. Ummard-Berger⁸, K. M. Dymek⁹, B. Westermayer¹⁰, J. Scherzer⁹

¹Prinzmed, München, Deutschland, ²Praxis Hohenstaufenring, Köln, Deutschland, ³Praxis Ebertplatz, Köln, Deutschland, ⁴MVZ Karlsplatz, München, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ⁶Infektiologisches Zentrum Steglitz, Berlin, Deutschland, ⁷Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH), Hamburg, Deutschland, ⁸UBN Praxis, Berlin, Deutschland, ⁹ViiV Healthcare, München, Deutschland, ¹⁰GlaxoSmithKline, München, Deutschland

Question

The URBAN cohort study started in 11/2018 provides prospective real-world data on effectiveness, patient-reported outcomes (PROs) and tolerability of DTG+3TC in people with HIV either as 2 tablets (DTG+3TC) or, after 7/2019, as a single-tablet regimen (DTG/3TC). Here we present the study population and month 6 (M6) outcomes.

Methods and Materials

URBAN is a prospective, non-interventional, 3-year German cohort study in ART-naive and pretreated patients (pts) taking DTG+3TC per label. Inclusion criteria for M6 full analysis set (FAS) were documented M6 follow-up (visit window 4.5-9 months) or premature discontinuation. Viral suppression was defined as HIV-RNA <50 or 50-200 c/mL with subsequent HIV-RNA <50 in the effectiveness set (missing excluded). PRO measures at baseline and M3 were HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ) and HIV Symptom Distress Module (HIV-SDM).

Results

M6 FAS included 307 pts (92% pretreated, 93% men, median age 48 years). Of pretreated pts, 33% had ≥3 prior ART changes. Baseline HIV-RNA was < 50 c/mL in 96% of pretreated pts; median HIV-RNA in ART-naive pts was 37,100 c/mL (IQR, 5100-66,550). Primary reasons for use of DTG+3TC (>15%) were preference of 2-drug regimen (2DR; 29%) and side effects of previous ART (23%) in pretreated pts and preference of 2DR (48%) and easiness to take (16%) in ART-naive pts. Persistence on study through M6 was 95% (Kaplan-Meier estimate). 5% of pts (15/307) discontinued; reasons were adverse drug reactions (ADRs; 3.3%), virologic failure (0.7%; n=2 with <200 c/mL), pt decision (0.7%) and doctor's decision (0.3%). Until M6, 22 ADRs (grades 1-2) were documented in 17 pts (6%). Viral suppression rates are shown in the Figure. In 94% of pretreated pts with ≥1 HIV-RNA follow-up, HIV-RNA was continuously <50 c/mL. In pretreated pts with PRO data at both time points, mean changes in HIV-SDM and HIVTSQ were -3.1 (p<0.001) and +2.5 (p<0.001), respectively.

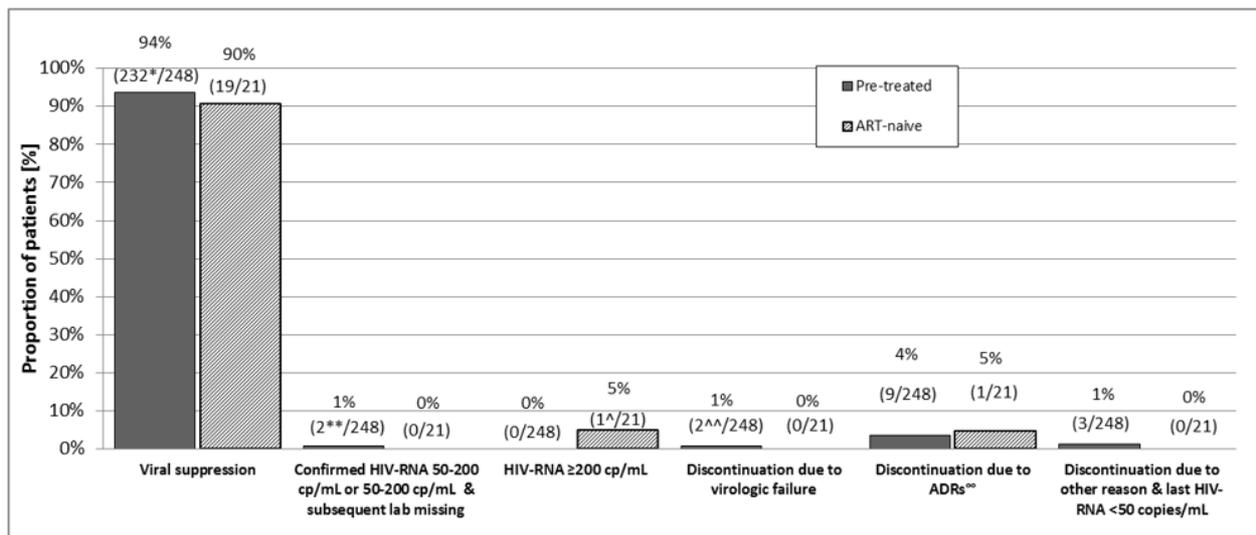


Figure 1. Virologic outcomes at month 6 (effectiveness set: N=269; n=38/307 with missing data). *Including n=4 with 50-200 c/mL and subsequent HIV-RNA level <50 c/mL. **n=1 with confirmed 50-200 c/mL. ^n=1 with 360 c/mL at M6 and 1,100,000 c/mL at baseline. ^^n=2 with a single HIV-RNA measurement of 128 and 89 c/mL. °°ADRs (adverse drug reactions). (MedDRA SOC terms; multiple ADRs per patient possible) leading to discontinuation in >1% of the analysis set (N=269): psychiatric disorders (3%), skin and subcutaneous tissue disorders (1%).

Conclusion

DTG/3TC had high acceptance in ART-naive and pretreated pts with a persistence of 95% until M6. Pts reported significant improvements in symptom distress and treatment satisfaction.

Data included in this abstract have been previously presented in full at HIV Drug Therapy Glasgow 2020; October 5-8, 2020; Virtual; Poster P044.

Blood borne virus testing in people who experience homelessness (PWEH) during the COVID-19 pandemic

B. Sultan¹, I. Ghosh², J. Surey³, J. Gibbons¹, M. Francis¹, S. Flanagan², N. Vora³, A. Story¹

¹University College London Hospitals NHS Trust, Infectious Diseases / Find & Treat, London, United Kingdom,

²Mortimer Market Centre / CNWL NHS, GUM/HIV/Hepatitis, London, United Kingdom, ³University College London, London, United Kingdom

Question

PWEH are at higher risk of HIV, with global estimates of prevalence between 0.3%-21%^{1,2}. The Find&Treat, UCLH homeless health service, with support from Fast-Track Cities London, initiated a project providing bloodborne virus (BBV) point of care testing (POCT) and linkage to care for people accommodated in hotels, homeless hostels and women's shelters in London. Much of the testing was undertaken by peers (people with lived experience of exclusion) with clinical support. Individuals who were diagnosed with HIV or HCV were linked directly with specialised teams.

Methods and Materials

Individuals were offered POCT for HIV, syphilis, HCV antibody & hepatitis B surface antigen. Those who were HCV Ab positive were offered POCT HCV RNA, using the Cepheid GeneXpert platform. Data was collected about demographics, housing status and BBV risk factors.

Results

From May to October 2020, 1108 individuals agreed to an HIV test. Characteristics see table 01 (provided separately). The median age was 42 years, mean length of homelessness was 2.3 years with 41% becoming homeless in the last 6 months. Of note, 52% were from black and minority ethnic groups, 45% of people reported never being tested for HIV. 3% (35/1040) were identified as living with HIV, 24% (9/35) were newly diagnosed, 20% (7/35) were co-infected with HCV. 15% (5/35) were women, 29% (10/35) were men who have sex with men (MSM), 14/35 (40%) reported a history of injecting drug use, 77% non-UK born. 77% (26/35) were previously diagnosed with HIV, 20/26 (74%) were engaged with HIV treatment services, 5/20 (20%) had experienced treatment interruption due to inability to access medications during the pandemic. Follow-up data shows 31/35 (90%) now on anti-retroviral treatment, 35/35 (100%) engaged with the Find&Treat service and receiving peer support. The analysis is ongoing.

Conclusion

PWEH in London have a high prevalence of HIV infection, 3.2%, with conventional services failing to engage people in care. The HIV cascade of care for this group falls far below the UNAIDS 95:95:95. People who are vulnerable to HIV acquisition are disproportionately affected by homelessness, including vulnerable migrants, MSM and people who use drugs. This data shows that factors which improve testing and follow-up engagement for PWEH include: involvement of peer support, integrated outreach services which can provide BBV testing and treatment, and engagement with PWEH at their places of accommodation.

Literaturangaben

[1] Prof Seena Fazel, MD, Prof John R Geddes, MD, and Prof Margot Kushel, MD, (2014), The health of homeless people in high-income countries: descriptive epidemiology, health consequences, and clinical and policy recommendations, *Lancet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520328/>, *Lancet*. 2014 Oct 25; 384(9953): 1529–1540.

[2] Ulla Beijer, Achim Wolf and Seena Fazel, (2012), Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis, *Lancet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3494003/>, *Lancet Infect Dis*. 2012 Nov; 12(11): 859–870.

Week 96 Efficacy and Safety of Cabotegravir + Rilpivirine Every 2 Months: ATLAS-2M

H. Jäger¹, E. T. Overton², G. Richmond³, G. Rizzardini⁴, J. F. Andrade-Villanueva⁵, R. Mngqibisa⁶, A. Ocampo Hermida⁷, A. Thalme⁸, P. D. Benn⁹, Y. Wang¹⁰, K. J. Hudson¹¹, D. Margolis¹¹, C. Talarico¹¹, K. Vandermeulen¹², W. Spreen¹¹, K. Bernhardt¹³

¹MVZ Karlsplatz, München, Deutschland, ²University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA, ³Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, USA, ⁴Fatebenefratelli Sacco Hospital, Milan, Italy, ⁵Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Mexico, ⁶Durban International Clinical Research Site, Enhancing Care Foundation, Durban, South Africa, ⁷Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Department of Internal Medicine, Vigo, Spain, ⁸Karolinska University Hospital, Department of Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, ⁹ViiV Healthcare, Brentford, United Kingdom, ¹⁰GlaxoSmithKline, Collegeville, USA, ¹¹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, USA, ¹²Janssen Research & Development, Beerse, Belgium, ¹³ViiV Healthcare, München, Deutschland

Question

Dosing frequency of cabotegravir (CAB) + rilpivirine (RPV) long-acting (LA) administered every 1 or 2 months may address challenges associated with daily oral ART, such as pill fatigue and stigma. Week (W) 48 results from ATLAS-2M (NCT03299049) demonstrated noninferiority of CAB+RPV LA dosed every 8 weeks (Q8W) vs every 4 weeks (Q4W). Here we report W96 results.

Methods and Materials

ATLAS-2M is an ongoing Phase 3b, randomized, multicenter, open-label study assessing efficacy and safety of CAB+RPV LA Q8W vs Q4W. Virologically suppressed participants (pts) receiving CAB+RPV LA Q4W (ATLAS [NCT02951052] study rollover) or oral SOC were randomized 1:1 to receive CAB+RPV LA Q8W or Q4W. W48 primary endpoint was proportion of pts with plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (FDA Snapshot, ITT-E; 4% noninferiority margin). W96 endpoints included proportion of pts with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL and < 50 c/mL, incidence of confirmed virologic failure (CVF; 2 consecutive HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL), safety, and tolerability.

Results

1045 pts received CAB+RPV LA (Q8W, n=522; Q4W, n=523). Median (range) age was 42 y (19–83); 27% were female (sex at birth) and 73% white. At W96, CAB+RPV LA Q8W confirmed noninferior efficacy to Q4W, with 2.1% (n=11) and 1.1% (n=6) of pts having HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL in each arm, respectively (Table). High rates of virologic suppression were observed in both arms, with 90–91% of pts maintaining HIV-1 RNA < 50 c/mL at W96. Through W96, 9 (1.7%) and 2 pts (0.4%) in the Q8W and Q4W arms had CVF, respectively; 1 occurred between W48 and W96 (pt in Q8W arm with baseline RPV resistance-associated mutation [RAM] Y181C and no INSTI RAMs). Safety profiles were comparable between arms, with no new safety signals identified since the W48 analysis. Injection site reactions (ISRs) were the most common adverse event and led to 1 withdrawal between W48 and W96 (Q8W arm); most were mild or moderate in severity (98.6%), with a median duration of 3 days. Frequency of ISRs decreased over time (W48: Q8W, 115/493 [23%]; Q4W, 100/488 [20%]; W96: Q8W, 74/473 [16%]; Q4W, 54/468 [12%]).

Conclusion

Efficacy of CAB+RPV LA Q8W continued to be noninferior to Q4W at W96, with both regimens maintaining high rates of virologic suppression. Longer-term efficacy, safety, and tolerability data further support the therapeutic potential of CAB+RPV LA.

Table. ATLAS-2M Key Results at Week 48 and Week 96 Analysis Time Points

n (%)	Week 48		Week 96*	
	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
Primary endpoint (Snapshot based on the ITT-E population)				
HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (FDA Snapshot)	9 (1.7)	5 (1.0)	11 (2.1)	6 (1.1)
Adjusted difference (95% CI)	0.8 (-0.6, 2.2)		1.0 (-0.6, 2.5)	
Data in window not < 50 c/mL	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
Discontinued for lack of efficacy	6 (1.1)	2 (0.4)	8 (1.5)	3 (0.6)
Discontinued for other reason while not < 50 c/mL	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
No virologic data	21 (4.0)	29 (5.5)	36 (6.9)	45 (8.6)
Discontinued study for AE or death	9 (1.7)	13 (2.5)	17 (3.3)	17 (3.3)
Discontinued study for other reason	12 (2.3)	16 (3.1)	16 (3.1)	27 (5.2)
On study but missing data in window	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)
Key secondary efficacy endpoint	492 (94.3)	489 (93.5)	475 (91.0)	472 (90.2)
HIV-1 RNA < 50 c/mL (Snapshot based on the ITT-E population)				
Adjusted [†] difference (95% CI)	0.8 (-2.1, 3.7)		0.8 (-2.8, 4.3)	
Safety summary (Maintenance Phase)[‡]				
All AEs	473 (90.6)	482 (92.2)	488 (93.5)	499 (95.4)
Grade 2–5 drug-related AEs	156 (29.9)	164 (31.4)	178 (34.1)	187 (35.8)
Serious AEs	27 (5.2)	19 (3.6)	33 (6.3)	28 (5.4)
AEs leading to discontinuation	12 (2.3)	13 (2.5)	18 (3.4)	19 (3.6)
Discontinued for injection-related reason	6 (1.1)	11 (2.1)	7 (1.3)	11 (2.1)
Number of ISR events, n (% of injections)	2507 (29.6)	3152 (20.1)	3400 (26.5)	4157 (17.4)
Median ISR duration, days	3	3	3	3

AE, adverse event; CAB, cabotegravir; CI, confidence interval; ISR, injection site reaction; ITT-E, intention-to-treat exposed; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; RPV, rilpivirine.

*No discontinuations were attributed to COVID-19, though missing virologic data for 4 on-study participants were deemed to be COVID-19 related. COVID-19 introduced negligible impact on efficacy and no impact on the conclusions drawn at Week 96.

[†]Adjusted for prior exposure to CAB+RPV.

[‡]Day 1 to Week 100.

Data included in this abstract have been previously presented in full at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 6-10, 2021; Virtual.

P-050

Übertragung antiretroviraler Medikamente auf gestillte Säuglinge HIV-positiver Mütter

B. Spielberger¹, S. Usadel², P. Henneke^{1,3}, M. Hufnagel¹, J. Rohr^{1,3}

¹Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, ²Fachabteilung Infektionsmedizin, MVZ Clotten, Freiburg, Deutschland, ³Institut für Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Fragestellung

Durch regelmäßige Einnahme einer anti-retroviralen Therapie (ART) und nicht nachweisbarer mütterlicher HIV-Plasmaviruslast wird die intrauterine und postnatale vertikale Transmission von HIV verhindert. Daten zum Übergang von ART in die Muttermilch legen nahe, dass relevante Mengen von Nevirapin, Lamivudin und Zidovudin in die Muttermilch übergehen. Zur Übertragung neuerer Therapeutika wie Integrase-Inhibitoren (INI) über die Muttermilch, sowie möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen liegen bislang keine aussagekräftigen Daten vor.

Methoden

Bei 3 stillenden Mutter-Kind-Paaren untersuchten wir die Konzentration der von der Mutter eingenommenen antiretroviralen Medikamente im mütterlichen und kindlichen Plasma sowie in der Muttermilch. Zusätzlich wurden die Kinder klinisch und laborchemisch bezüglich möglicher Toxizitätszeichen der Medikamente verfolgt. Wir verglichen objektivierbare Laborwerte mit Daten einer retrospektiven Kohorte unserer Klinik.

Ergebnis

Bei allen 3 gestillten Säuglingen konnte die mütterliche ART im Plasma der Kinder nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den bei Erwachsenen angestrebten Wirkspiegeln, lagen die Spiegel in den Säuglingen für Rilpivirin (NNRTI) teilweise deutlich über, für Nevirapin (NNRTI) knapp unter und für Dolutegravir (INI) im adulten Zielbereich. Bei 2 der 3 Kindern trat eine Neutropenie auf, woraufhin Säugling 1 abgestillt und bei Säugling 2 jede zweite Mahlzeit durch Formelnahrung ersetzt wurde. Im Verlauf waren die Neutrophilen ansteigend und bei Säugling 2 die Konzentration der mütterlichen ART abgefallen. In der retrospektiven Kohorte bestand jedoch bei ca. 30% der HIV-exponierten, nicht gestillten Säuglinge auch nach Beenden der kindlichen peripartalen Post-Expositions-Prophylaxe mit Zidovudin eine Neutropenie. Ein kausaler Zusammenhang einer kindlichen Neutropenie mit Stillen durch HIV-positive Mütter ist demnach nicht sicher ableitbar.

Schlussfolgerung

Unsere exemplarischen Daten zeigen, dass mütterliche ART teilweise in sehr hoher Konzentration beim Säugling nachweisbar sind. Eine Überwachung des Kindes hinsichtlich medikamentöser Toxizitätszeichen ist daher geboten. Da HIV-infizierte Mütter mit vielen verschiedenen antiretroviralen Medikamenten behandelt werden, ist die Etablierung eines multizentrischen Registers für gestillte Säuglinge HIV-positiver Mütter notwendig, um möglichst rasch eine solide Datenbasis zur Sicherheit bzw. Toxizität antiretroviraler Medikamente bei gestillten Säuglingen zu generieren.

P-051**Erhöhte Transaminasen und deren Bedeutung bei Nutzern einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) - Ergebnisse einer real life Kohorte.**

G. Schäfer, S. Jordan, A. Hüfner, S. Schmiedel, H. Matthews, T. Koch, O. Degen

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Ambulanzzentrum - Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung

Die HIV-Präexpositionsprophylaxe mit einer antiviralen Kombination aus Tenofovir-disoproxilfumarat und Emtricitabin (TDF/FTC) ist seit dem 1.9.2019 in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen übernommene Leistung. In einer S2k Leitlinie (Federführung deutsche AIDS-Gesellschaft) wird u.a. eine regelmäßige (alle 3 Monate) Bestimmung des Kreatinins wegen bekannter nephrotoxischer Effekte von TDF empfohlen.

Nach der Fachinformation von TDF/FTC gehören erhöhte Leberwerte /Transaminasen zu den häufigen (>1/100 und <1/10) Nebenwirkungen. Es besteht die Frage, wie oft interventionspflichtige Transaminasenerhöhungen bei PrEP-Nutzern 'in real life' gesehen werden und ob dies zu einer Änderung der Empfehlungen der Leitlinie führen sollte.

Methoden

Wir zeigen erste Ergebnisse einer systematischen, monozentrischen Erhebung unter Nutzern der PrEP.

164 Probanden wurden seit 01/2020 prospektiv in die Erhebung eingeschlossen und deren Daten und Laborwerte systematisch analysiert.

Die Auswertung erfolgte mittels einer Datenbankanalyse (Redcap).

Ergebnis

Stand 03/2021:

11/164 PrEP-Nutzern (6,7%) zeigten mindestens zu einem Zeitpunkt > 2fach erhöhte Transaminasen, über >10 aller Nutzer hatten zu mindestens einem Zeitpunkt Transaminasen oberhalb der Norm.

Die Nutzer mit >2fach erhöhten Transaminasen wurden weiter analysiert und bewertet. Hierbei zeigten sich folgende Diagnosen und Konstellationen:

- akute HCV-Infektion
- Autoimmunhepatitis
- CMV-Infektion
- Hepatotoxizität durch TDF/FTC oder andere Medikamente oder Drogen.
- NASH / Adipositas

In praktisch allen Fällen führte dies zu einer Intervention (Kontrollen, weitere Diagnostik und/oder spezifische Therapien).

Schlussfolgerung

Die von uns präsentierten Daten sollen einen Diskussionsbeitrag liefern, ob die - in vielen Praxen bereits gelebte Routine regelmäßiger Bestimmungen der Leberwerte - nicht auch eine Leitlinienempfehlung werden sollte. Bei sehr häufig erhöhten Leberwerten zeigen wir einige Verläufe, die nicht oder nicht zeitnah entdeckt worden wären und bei denen eine Intervention notwendig war.

De novo development of hepatic steatosis and clinically significant weight gain in HIV mono-infected individuals-who do we need to watch out for?

J. Bischoff¹, W. Gu², C. Boesecke^{3,4}, K. van Bremen³, C. Schwarze-Zander^{3,4}, R. Mohr⁵, J.-C. Wasmuth³, J. Trebicka², J. Rockstroh^{3,4}

¹Universitätsklinikum Bonn, Innere Medizin 1, Bonn, Deutschland, ²Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Frankfurt, Deutschland, ³Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland, ⁴Deutsches Zentrum für Infektionsforschung DZIF, Köln-Bonn, Deutschland, ⁵Charité Berlin, Berlin, Deutschland

Question

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming a clinically relevant problem in the care of HIV-infected patients. With HIV itself and the need for longterm antiretroviral therapy, HIV infected patients have individual risk constellations that need to be considered with regard to prevention and monitoring. We aimed to identify risk factors for NAFLD and weight gain in an HIV monoinfected cohort.

Methods and Materials

We analysed data derived from our single center longitudinal observational study enrolling HIV monoinfected individuals treated in our outpatient clinic beginning August 2013 until December 2018. Liver stiffness and Hepatic steatosis (HS; defined as CAP >237 dB/m) were assessed annually by transient elastography using an M-probe of FibroScan. Risk factors for de novo development of HS and clinically significant weight gain of ≥5%-<10% and ≥10% were investigated in uni-and multivariable analyses.

Results

301 and 259 monoinfected HIV+ patients were considered for assessment of risk factors for HS and weight gain, respectively. 155/301 (51.5%) patients did not have HS at baseline of which 69/155 (46%) developed HS during observations. Gender, BMI>23kg/m², nadir CD4 cell count <200cp/μl, HDL, yGT and ALT were associated with de novo HS in univariable analysis but only BMI (per point) remained significant in multivariable analysis. Clinically significant weight gain ≥5%-<10% and ≥10% was present in 11.6% (30/259) and 13.1% (34/259) of patients and was associated with CAP values and liver stiffness at baseline. We observed a trend towards a more frequent treatment with integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) in the context of de novo HS as well as weight gain.

Conclusion

NAFLD has to be suspected independently of an overweight BMI in patients with HIV monoinfection especially if concomitant risk factors or a sudden weight gain are present. Prevention strategies and patient education have to be initiated before overweight occurs.

P-053***Stenotrophomonas maltophilia* infections in pediatric patients with cancer or hematopoietic cell transplantation - experience at a European cancer center**

S. K. Zöllner^{1,2}, S. Kampmeier³, H. Herbrüggen², N. J. Froböse⁴, K. Masjosthusmann⁵, A. van den Heuvel⁵, C. Reicherts⁶, A. H. Groll²

¹University Hospital Essen, Pediatrics III, Essen, Deutschland, ²University Children's Hospital Münster, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology and Oncology, Münster, Deutschland, ³University of Münster, Institute of Hygiene, Münster, Deutschland, ⁴University of Münster, Institute of Medical Microbiology, Münster, Deutschland, ⁵University Children's Hospital Münster, Intensive Care Medicine Department of General Pediatrics, Münster, Deutschland, ⁶University Hospital Münster, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Medicine A, Münster, Deutschland

Question

The Gram-negative opportunistic bacterium *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) has emerged as important nosocomial pathogen exhibiting intrinsic resistance to many currently available broad-spectrum antibiotics. Limited data exist on its clinical relevance in pediatric cancer patients.

Methods and Materials

We retrospectively analyzed the incidence, genetic relatedness by whole genome sequencing (WGS), clinical course and outcomes of invasive *S.maltophilia* infections occurring during the past ten years at our institution, a high volume European pediatric cancer center with an active allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) program.

Results

Ten cases of invasive *S.maltophilia* infections (blood stream infections, 9; pneumonia, 1) were identified. Five patients had lymphoblastic leukemia and six were post allogeneic HCT. Invasive *S.maltophilia* infections occurred in a setting of defective mucocutaneous barriers, indwelling central venous catheters, admission to the intensive care unit and treatment with broad-spectrum antibacterial agents. WGS-based typing revealed no genetic relationship among individual *S.maltophilia* isolates. The case-fatality rate was 50% and three patients died from pulmonary hemorrhage.

Conclusion

Invasive *S.maltophilia* infections are an emerging cause of infectious morbidity in pediatric patients with cancer or allogeneic HCT and carry a high case fatality rate.

First Experience with Letemovir for Prevention of Cytomegalovirus-Reactivation in CMV-seropositive Pediatric Patients post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

M. A. Füller¹, M. T. Hennies², K. Körholz¹, M. Meyer¹, S. A. Hagedorn¹, M. Ahlmann¹, H. Thorer¹, B. Burkhardt¹, A. H. Groll¹

¹Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, Deutschland,

²Universitätsklinikum Münster, Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland

Question

Cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease remain major causes for morbidity and mortality in patients undergoing allogeneic cell transplantation (HCT). The CMV DNA terminase complex inhibitor letermovir has been approved for prophylaxis of CMV reactivation and disease in CMV-seropositive adult subjects following allogeneic HCT, and pediatric dose-finding studies are currently under way.

Methods and Materials

In a retrospective single-center observational study we evaluated data from all CMV-seropositive pediatric HCT recipients receiving letermovir outside of clinical trials. The primary endpoint was CMV reactivation during treatment requiring a change of medication. Further endpoints included adverse events leading to discontinuation of medication, the influence of graft-versus-host-disease (GVHD) and its therapy on CMV viral load in blood and the value of CD4+ lymphocyte counts as marker for treatment discontinuation.

Results

A total of 11 patients (median age 12 years, range, 6-19; median weight 40,4 kg, range 18- 63 kg) were identified who were started on oral (10) or intravenous (1) letermovir (adult doses in subjects \geq 30 kg; 50% dose reduction in subjects weighing 18 - < 30 kg; dose reduction with concomitant cyclosporine A according to the SPC) shortly after neutrophil engraftment; 5 of the 11 patients are still on treatment. No CMV disease has been observed. Six patients developed a transient increase of CMV-copy numbers, but none required a change of medication. There were no adverse effects leading to discontinuation of letermovir. Three patients developed grade I/II GVHD that responded well to short-term steroid administration, and two of these patients also showed a brief increase in CMV copy numbers. Letermovir treatment was stopped in 6 patients after reaching a CD4 count of > 200/ml after a median duration of 173 days, and is ongoing in the remaining 5 patients. Thus far, no CMV reactivation was observed after end of treatment (median follow-up: 278 days, range 43 to 609 days).

Conclusion

Letermovir was well tolerated by all patients. No relevant CMV-reactivation leading to alternative treatment and no CMV disease was observed. Pediatric dose-finding and safety studies are ongoing and will hopefully lead to the timely approval of the compound for pediatric patients.

Disseminated *Mycobacterium genavense* infection one year prior to Hodgkin's lymphoma in an otherwise healthy patient

J. Trauth¹, U. Matt¹, T. Arnold², E. Richter³, S. Herold¹

¹University Hospital Gießen and Marburg, Justus-Liebig-University, Department of Medicine II, Section of Infectious Diseases, Gießen, Deutschland, ²University Hospital Gießen and Marburg, Justus-Liebig-University, Department of Medicine IV/V, Gießen, Deutschland, ³MVZ Labor Dr. Limbach, Heidelberg, Deutschland

Question

Mycobacterium genavense (*M. genavense*) infection is a very rare NTM infection known to occur in patients with advanced HIV disease, genetic or acquired immunological disorders, or immunosuppressive therapy. Here we report a case of an otherwise healthy 23-year-old animal keeper with disseminated *Mycobacterium genavense* infection one year before Hodgkin's lymphoma was diagnosed.

Methods and Materials

She was referred to our tertiary care hospital with cervical and mediastinal lymphadenopathy, fever and weight loss. After an extensive workup ruling out other causes of her symptoms, *M. genavense* was detected in several tissue samples. Known genetic defects causing susceptibility to mycobacterial disease and IFN γ -autoantibodies were excluded. She received at least four to five antimycobacterial drugs at once (in total for 12 months, among them RMP, EMB, LVX, AZ, AK, CFZ, BDQ), under which a tracheoesophageal fistula and inflammation markers improved. In contrast, PET-CT revealed progression of lesions in the liver, spleen and lymph nodes eleven months after the initial diagnosis. At this time point, Hodgkin's lymphoma stage IV was diagnosed histologically in biopsies from mediastinal lymph nodes.

Results

After first- and second-line chemotherapy the lymphoma is now in remission, and one year after cessation of antimycobacterial therapy there is no sign of persisting infection.

Conclusion

We hypothesize that in our patient the developing Hodgkin's lymphoma caused severe immunological imbalance and mimicked a state of severe immune deficiency comparable to HIV late presenters long before the malignancy had been diagnosed.

Infectious Morbidity in Pediatric Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Sarcoma

D. Willmer¹, S. Zöllner¹, F. Schaumburg², H. Jürgens¹, T. Lehrnbecher³, A. H. Groll¹

¹University Children's Hospital Münster, Department of Paediatric Haematology/Oncology, Münster, Deutschland, ²University Hospital Münster, Institute of Medical Microbiology, Münster, Deutschland, ³Hospital for Children and Adolescents, Johann Wolfgang Goethe-University, Pediatric Hematology and Oncology, Frankfurt am Main, Deutschland

Question

Infections are an important cause of morbidity in children and adolescents receiving treatment for cancer. Little is known, however, about the infectious burden and its impact on outcome in pediatric sarcoma patients.

Methods and Materials

In a retrospective, single-center, observational cohort study, all patients with a new diagnosis of Ewing sarcoma, osteosarcoma, and soft tissue sarcoma between September 2009 and December 2018 were analyzed. The primary endpoints were the occurrence of febrile neutropenia (FN) and microbiologically documented infections (MDI) during neoadjuvant chemotherapy. Secondary endpoints included clinically documented infections (CDI), fever of unknown origin (FUO), intensive care unit admissions, treatment delay, and survival through January 2020. Parameters of potential impact on FN and MDI were also analyzed.

Results

170 consecutive sarcoma patients (median age: 13 years; 96 m/74 f) enrolled on *EWING 2008* (58), *CWS SoTiSaR* (50), and *EURAMOS* (62) clinical trial or registry and receiving a total of 948 chemotherapy courses (median: 6; range 2-8) were identified. The majority of patients (58.8%) experienced at least one FN episode, and 20.6% had at least one MDI. Febrile neutropenia occurred in 272 (28.7%) of the 948 courses with FUO as the final diagnosis in 84.9% and there were a total of 45 MDI and 19 CDI occurring in 57 courses. Significant differences between treatment protocols were observed for febrile neutropenia ($p < 0.001$), infections ($p = 0.02$) and MDI ($p = 0.035$) with highest rates in *EWING 2008*, followed by *CWS SoTiSaR* and *EURAMOS*. No infection-related deaths occurred during neoadjuvant chemotherapy. Younger age, tumor type and –localization, and higher median and maximum mucositis grade were all associated with a higher number of FN episodes ($p < 0.001$), and younger age ($p = 0.024$), and higher median mucositis grade ($p = 0.017$) with MDI. Overall and event-free survival rates at a median follow up of 4.22 years (range 0.3 – 10.5) were 68.8% and 66.6%. Patients with \geq one MDI episode had significantly worse event-free survival relative to those without MDI ($p = 0.020$).

Conclusion

The study shows substantial infectious morbidity in sarcoma patients during neoadjuvant treatment and a significantly compromised event-free survival in patients with MDI. Prevention and appropriate management of FN and infections are essential to maintain quality of life, cost control, and optimum outcomes of anticancer treatment.

Schlechte Prognose, Gefahr von Rezidiven - brauchen wir ein strukturiertes Management von Enterococcus-Bakteriämien?

V. Leshchinskiy, D. Friedrich, F. Wortmann, J. Rupp, E. Kramme

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, LÜBECK, Deutschland

Fragestellung

Enterococcus sp. verursachen Bakteriämien mit einem steigenden Anteil von E. faecium mit Vancomycin-Resistenz (VRE). Bislang erfolgt kein strukturiertes Management der komplexen Erkrankung mit schlechter Prognose.

Methoden

In einer retrospektiven Single-Center-Analyse wurden von Januar 2019 bis Dezember 2020 insgesamt 255 Patienten mit Enterokokken-Bakteriämien am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck ausgewertet.

Ergebnis

In 49,4% wurde E. faecalis, in 47,8% E. faecium (davon 36,1% VRE), in 2,7% wurden E. faecalis und E. faecium in Blutkulturen nachgewiesen. Der Altersmedian der Patienten betrug 69,7, die Fälle waren mit einer hohen Liegedauer assoziiert (43,1 Tage). Bei 54,1% erfolgte eine Intensivbehandlung, 32,9% sind verstorben. Ein infektiologisches Konsil wurde bei 26,8% der Fälle angefordert. Eine Echokardiographie wurde bei 37,6% durchgeführt, bei 5,9% mit Endokarditis-Nachweis.

Bei 19 Patienten (7,5%) kam es innerhalb von 6 Monaten zu wiederholter Bakteriämie. Patienten aus dieser Gruppe hatten meist prädisponierende Faktoren, alle Patienten waren immunsupprimiert. Liegedauer in dieser Gruppe war deutlich länger (81,5 Tage), 31,6% der Fälle verliefen letal. Patienten mit 4 Bakteriämien (21%) erhielten kein infektiologisches Konsil.

Schlussfolgerung

In der retrospektiven Analyse ließen sich Enterokokken-Bakteriämien bei Patienten mit dem bekannten Risikoprofil meist als nosokomiale Infektion mit hoher Mortalität nachweisen. Eine Echokardiographie wurde in weniger als der Hälfte der Fälle durchgeführt. Ein infektiologisches Konsil erfolgte trotz Komplexität des Krankheitsbildes nur bei ca. einem Drittel der Bakteriämieepisoden, in jedem Fall wurde eine Optimierung des Managements empfohlen. In einer Studie war durch Sequenzierung von Bakteriämie-Isolaten bei wiederholten Nachweisen gezeigt worden, dass es sich um Rezidive oder Neuinfektionen handeln kann. Ob Rezidive durch infektiologische Betreuung verhindert werden können, ist bisher nicht untersucht.

*

Obwohl die Enterokokken-Bakteriämie eine wichtige nosokomiale Infektion darstellt, liegen bisher keine Empfehlungen für ein strukturiertes Management entsprechend dem bei Staph.aureus Bakteriämie vor, sowie wenig Evidenz für das optimale Therapieregime. Eine infektiologische Mitbetreuung kann die Behandlung dieser Patienten optimieren. Zur Verbesserung der Prognose und zur Vorhinderung von Rezidiven sollte – vor allem angesichts der steigenden Bakteriämieraten - ein Behandlungsalgorithmus entwickelt werden.

Multisensibel und doch so tückisch

M. Huber¹, K. Bress², K.-P. Hunfeld³, U. Müller-Ladner¹, I. H. Tarner¹

¹Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klin. Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Campus Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Deutschland, ²Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, Leiterin des Antibiotic Stewardship, Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Deutschland, ³Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main, Deutschland

Fragestellung

Ein 52-jähriger Patient wurde aufgrund eines Overlap-Syndroms aus ANCA-negativer Kleingefäßvaskulitis und rheumatoider Arthritis mit einem Biologikum und low-dose Prednisolon behandelt. Während einer Umstellung von Rituximab (B-Zell-Depletion) auf subkutanes Tocilizumab (IL-6-Hemmung) aufgrund rezidivierender Arthritis zeigte sich ein progredienter CRP-Anstieg von 1,4 mg/dl auf max. 4,9 mg/dl innerhalb mehrerer Monate. Fünf Wochen vor Aufnahme beklagte der Patient eine zunehmende Minderung des Allgemeinzustands, Fatigue, Leistungsknick und persistierende polymyalgiforme Beschwerden, zuletzt mit intermittierenden subfebrilen Temperaturen.

Methoden

Trotz eigenständiger Tocilizumab-Pause und Prednisolonstoß zeigte sich der CRP-Spiegel initial bei entzündlicher Laborkonstellation nur gering erhöht (1,4 mg/dl). Eindeutige Infektsymptomatik gab der Patient nicht an, dennoch wies ein CT mehrere Milzläsionen ohne weitere Hinweise auf einen Infektfokus nach. Bei Verdacht auf eine embolische Genese bestätigte sich eine 37 mm große, hochmobile Vegetation an der Aortenklappe. Nach Materialgewinnung für die Mikrobiologie erfolgte eine empirische Antibiose mit Ampicillin/Sulbactam und Gentamicin. Aufgrund der Vegetationsgröße und hochgradiger Klappeninsuffizienz erfolgte eine notfallmäßige mechanische Klappenersatz-OP mit gutem Ergebnis.

Ergebnis

Nach zunächst komplikationslosem Verlauf kam es am dritten postoperativen Tag zu einem Subileus mit progredienter Symptomatik. Während einer notfallmäßigen Laparoskopie kam es zu einem schweren septischen Schock mit disseminierter Gerinnungsstörung, nachfolgend hämorrhagischen Tamponadezeichen mit wiederholten herzchirurgischen Operationen und letztendlich einem therapierefraktärem Multiorganversagen mit letalem Ausgang.

Schlussfolgerung

Fünf Blutkulturen sowie die mikrobiologische Aufarbeitung des OP-Präparates bestätigen einen Nachweis von Abiotrophia defectiva. Hierbei handelt es sich um einen selten nachweisbaren, in vitro multisensiblen, in vivo gelegentlich therapieresistenten Keim der Streptokokkengruppe, der verschiedene Infektionen (z.B. Endokarditis, Osteomyelitis) verursachen kann. Bei Endokarditis führt dieser trotz früher Diagnostik und adäquater Therapie häufig zu schweren Klappendestruktionen, die mit einer erhöhten Mortalität und Notwendigkeit der operativen Sanierung assoziiert sind. In der Obduktion des Patienten bestätigen sich unterschiedlich alte septische Embolien in Milz, Niere und Darm sowie eine Rezidivendokarditis der Mitralklappe.

A series of 147 invasive trichosporonosis cases from two registries: the French Society for Medical Mycology Registry and the Trichosporon Registry within FungiScope®

R. Brockhoff^{1,2,3}, S. Schumacher¹, R. Sprute¹, D. Seidel¹, U. Binder⁴, L. Durán Graeff⁵, J. Salmanton-García^{2,3,6}, M. Lackner⁷, P. Köhler^{8,9}, A. Pasqualotto¹⁰, H. Wisplinghoff¹¹, P. Vergidis¹², J.-P. Gangneux¹³, C. Hennequin¹⁴, O. A. Cornely^{2,3,6}

¹University Hospital of Cologne, Infectious Diseases, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ²University of Cologne, Faculty of Medicine, Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, ⁴Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, ⁵Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, ⁶University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Deutschland, ⁷Department of Hygiene, Microbiology and Public Health, Medical University Innsbruck, Division of Hygiene and Medical Microbiology, Innsbruck, Austria, ⁸Medical Faculty and University Hospital Cologne, University of Cologne, Department I of Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ⁹Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Deutschland, ¹⁰Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Hospital Dom Vicente Scherer, Porto Alegre, Brasil, ¹¹Wisplinghoff Laboratories, Cologne, Germany; Institute for Virology and Medical Microbiology, University Witten/Herdecke, Witten, Germany; University of Cologne, Faculty of Medicine, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, ¹²Department of Medicine, Mayo Clinic Rochester, Division of Infectious Diseases, Rochester, MN, USA, ¹³Université de Rennes, CHU de Rennes, EHESP, Institut de Recherche en Santé, Environnement et travail, Inserm UMR_S 1085, Rennes, France, ¹⁴Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Question

Trichosporon is the second most common cause of opportunistic invasive yeast infection after *Candida* species. Trichosporonosis is associated with poor outcome and high mortality rate. Amphotericin B shows limited efficacy against Trichosporon and species are intrinsically resistant to echinocandins. Even though triazoles are the preferred antifungal agents, studies evaluating improved outcome are scarce. Here, clinical data of Trichosporon infections and antifungal susceptibility patterns of clinical isolates were collected for comprehensive analysis.

Methods and Materials

Clinical data were collected in the FungiScope® registry. Collaborators retrospectively provided anonymized clinical data. Additionally, cases identified through the national lead investigator of the French Society of Medical Mycology (SFMM) were included. All cases were reviewed by FungiScope® infectious diseases experts. Clinical isolates were collected for standardized pathogen identification and susceptibility testing.

Results

In total, 150 cases of invasive trichosporonosis were documented from 22 countries with 59 included through SFMM. Most of the isolated species were *T. asahii* (n=98, 65%), followed by *T. inkin* (n=14, 9%). Main predisposing factors observed were malignancy (n=81, 54%), chemotherapy (n=66, 44%), and neutropenia (n=59, 40%). Other predisposing factors included treatment with immunosuppressants (n=23, 15%), stem cell transplantation (n=20, 13%), solid organ transplantation (n=16, 11%), and abdominal surgery (n=15, 10%). A third of patients (n=49, 32%) were treated in intensive care units prior to first signs of infection. The majority of patients presented with disseminated disease (n=121, 81%), mostly confirmed by blood culture (n=115, 77%). Breakthrough invasive fungal infection was reported in 42 cases (28%). Overall, amphotericin B was the most frequently used antifungal agent (n=73, 48%), followed by voriconazole (n=63, 42%). Voriconazole and/or posaconazole-based treatment was associated with improved survival compared to amphotericin B alone or no antifungal treatment. All-cause mortality rate was 54%, with 90% of deaths attributable to fungal infection.

Conclusion

Invasive trichosporonosis is most commonly caused by *T. asahii* with malignancy presenting as the most frequent predisposing factor. Voriconazole and/or posaconazole-based treatment is associated with improved outcome compared to amphotericin B alone.

ARDS durch Pneumocystis jirovecii mit DRESS-Syndrom infolge Cotrimoxazol bei einem 6-jährigen nierentransplantierten Jungen

D. Focke¹, N. Händel¹, D. Härtig¹, M. Zurek¹, T. Wallborn^{1,2}, M. Pohl^{1,2}, S. Wygoda^{1,2}, C. Geyer¹, M. Borte^{1,3}

¹Klinikum St. Georg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland, ²KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche am Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland, ³Klinikum St. Georg, ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PjP) ist eine gefürchtete opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten mit einer hohen Inzidenz (bis 14%) nach Nierentransplantation, vor allem in den ersten 6 Monaten post transplantationem[1].

Methoden

Wir berichten über einen 6-jährigen Jungen mit angeborener Nierendysplasie beidseits und Nierentransplantation im Alter von 5 4/12 Jahren. Eine Infektion mit Clostridium difficile unter Immunsuppression mit Tacrolimus, Everolimus sowie Prednisolon führte zur initialen stationären Aufnahme. Unter Therapie mit oral verabreichtem Vancomycin kam es im stationären Verlauf erneut zu Fieber und akutem Lungenversagen mit invasiver Beatmungspflichtigkeit.

Ergebnis

Bei isoliertem Nachweis von Pneumocystis jirovecii in Sputum und Trachealsekret in hoher Kopienzahl wurde die Diagnose einer PjP gestellt. Wir behandelten antiinfektiv mit Cotrimoxazol iv und ferner Meropenem und Caspofungin.

Ab dem 11. Behandlungstag traten bei fehlender klinischer Besserung zusätzlich ein generalisiertes Exanthem, Eosinophilie, Fieberkontinua und ein Anstieg der Transaminasen auf. Aufgrund des dringenden Verdachts auf ein DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-Syndrom wurde Cotrimoxazol als vermeintlicher Auslöser abgesetzt. Unter Methylprednisolon und intravenösen Immunglobulinen (IVIG) kam es zur klinischen Besserung.

Nach Wechsel der antiinfektiven Therapie auf Primaquin und Clindamycin trat eine ausgeprägte Methämoglobinämie auf, woraufhin eine Therapieumstellung auf Dapson notwendig wurde. Bei guter Verträglichkeit konnte nach Beendigung der Akuttherapie eine Prophylaxe mit Dapson beibehalten werden. Vor Entlassung reduzierten wir die Immunsuppression auf Everolimus und Prednisolon bei anhaltend guter Transplantatfunktion.

Schlussfolgerung

Der geschilderte Fall einer PjP zeigt eine seltene Ursache eines ARDS im Kindesalter, welche bei Vorliegen einer Immunsuppression differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muss. Neben intensivmedizinischen und supportiven Maßnahmen ist die Therapie der 1. Wahl die kausale Behandlung mit Cotrimoxazol, worunter es in seltenen Fällen zum Auftreten eines DRESS-Syndroms kommen kann[2]. Die Konsequenz ist das Absetzen des auslösenden Agens sowie hochdosierte i.v. Immunglobulinsubstitution und Corticosteroidgabe. Die Mortalität im Kindesalter liegt bei adäquater Therapie bei unter 10%[3].

Literaturangaben

[1] Iriart X, Bouar ML, Kamar N, Berry A, (2015), Pneumocystis Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients., J Fungi, Basel, 293-331, 1(3), doi:10.3390/jof1030293

[2] Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S, (2021), Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review, Eur J Clin Pharmacol, 275-289, 77(3), doi:10.1007/s00228-020-03005-9

[3] Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, (2019), Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children, Acta Biomed, 66-79, 90(3-S), doi:10.23750/abm.v90i3-S.8167

P-061**Stationsschließungen bei nosokomialen Ausbrüchen in der Pädiatrie und Neonatologie**

R. Edler¹, P. Chhatwal¹, U.-V. Albrecht², R.-P. Vonberg¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland, ²Medizinische Hochschule Hannover, Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, Hannover, Deutschland

Fragestellung

Die vollständige Schließung einer Station ist meist die letzte Maßnahme im Rahmen der Untersuchung nosokomialer Ausbrüche (NA). Es ist jedoch unklar, bei welchen NA Schließungen unvermeidbar sind. Die Pädiatrie und Neonatologie sind besonders häufig von Schließungen betroffen. Gibt es Besonderheiten in NA, bei denen Schließungen besonders häufig durchgeführt werden?

Methoden

Systematische Literaturrecherche am 22.10.2019 in der Outbreak Database (www.outbreak-database.com) und PubMed. Schlagworte: NOSOCOMIAL + (OUTBREAK / EPIDEMIC) + (CLOSURE / SHUT / STOP / ADMISSION(S)). Datenerfassung: Ausbruchsdauer, Fallzahl, Erreger, Land, Stationsart, Fachrichtung, Ursachen, Transmissionsweg, Zeitpunkt sowie Dauer der Schließung, Hygienemaßnahmen, Kosten.

Ergebnis

Es wurden 198 NA der Pädiatrie und 444 NA der Neonatologie eingeschlossen. Zur Schließung der Station kam es davon bei 25 NA der Pädiatrie und 52 NA der Neonatologie. Sofern durchgeführt, erfolgten Stationsschließungen in der Neonatologie im Mittel nach einer Ausbruchsdauer von 59 Tagen (Median: 30) und in der Pädiatrie im Mittel nach 27 Tagen (Median: 10). Die Schließungsdauer betrug in der Neonatologie dann im Mittel 37 Tage (Median: 14) und in der Pädiatrie im Mittel 22 Tage (Median: 25). In der Neonatologie war am häufigsten eine Schließung beim Nachweis von Serratien (8 NA) sowie Klebsiellen und Enterobacter (je 6 NA) erforderlich. In der Pädiatrie waren die bei Schließungen am häufigsten nachgewiesenen Erreger Serratien (3 NA) sowie Klebsiellen, Staphylokokken, Salmonellen und Rotaviren (je 2 NA). Die zugehörige Tabelle zeigt die übrigen Charakteristika der NA in der Neonatologie und Pädiatrie und den Vergleich zu NA ohne Schließungen.

	Ausbrüche in der Pädiatrie		Ausbrüche in der Neonatologie	
	mit Schließung (n=25)	ohne Schließung (n=173)	mit Schließung (n=52)	ohne Schließung (n=392)
Setting				
Ausbruchsdauer: Range, Mittelwert, Median (Tage)	5–730, 158, 30	7–210, 108, 150	4–4.380, 208, 77	2–1.460, 122, 60
Patienten, davon infiziert, davon verstorben (#)	717, 504, 72	5.006, 586, 509	1.271, 603, 97	9.113, 1.462, 864
Infektionsrate (Infizierte/Gesamtzahl; %)	70,3%	11,7%	47,4%	16,0%
Letalität (Verstorbene/Infizierte; %)	14,3%	86,9%	16,1%	59,1%
Beteiligung einer Intensivstation (#; %)	9 (36,0%)	68 (39,3%)	45 (86,5%)	324 (82,7%)
Ausbruchsort				
Medizinprodukte (#; %)	2 (8,0%)	15 (8,7%)	2 (3,8%)	33 (8,4%)
Medikamente (#; %)	1 (4,0%)	11 (6,4%)	1 (1,9%)	21 (5,4%)
Umgebung (#; %)	2 (8,0%)	15 (8,7%)	7 (13,5%)	29 (7,4%)
Nahrung (#; %)	0 (0,0%)	5 (2,9%)	0 (0,0%)	12 (3,1%)
Pflegebedarf (#; %)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	11 (2,8%)
Indexpatient (#; %)	9 (36,0%)	50 (28,9%)	10 (19,2%)	77 (19,6%)
Personal (#; %)	1 (4,0%)	8 (4,6%)	2 (3,8%)	51 (13,0%)
Quelle nicht ermittelt (#; %)	11 (44,0%)	70 (40,5)	29 (55,8%)	189 (48,2%)
Transmissionsweg				
Kontakt (#; %)	18 (72,0%)	87 (50,3%)	35 (67,3%)	213 (54,3%)
Inhalation (#; %)	8 (32,0%)	4 (2,3%)	3 (5,8%)	9 (2,3%)
invasive Maßnahme (#; %)	3 (12,0%)	28 (16,2%)	2 (3,8%)	39 (9,9%)
orale Aufnahme (#; %)	0 (0,0%)	6 (3,5%)	0 (0,0%)	11 (2,8%)
Transmissionsweg nicht ermittelt (#; %)	3 (12,0%)	56 (32,4%)	13 (25,0%)	138 (35,2%)
Hygienemaßnahmen				
Isolation im Einzelzimmer oder Kohortierung (#; %)	13 (52,%)	50 (28,9%)	45 (86,5%)	162 (41,3%)
Verwendung von Schutzkleidung (#; %)	9 (36,0%)	37 (21,4%)	25 (48,1%)	104 (26,5%)
Dekolonisationsversuch lokal (#; %)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	5 (9,6%)	0 (0,0%)
Personalschulung (#; %)	6 (24,0%)	22 (12,7%)	12 (23,1%)	85 (21,7%)
Verbesserung der Händehygiene (#; %)	17 (68,0%)	50 (28,9%)	46 (88,5%)	189 (48,2%)
Änderungen bei Desinfektion/Sterilisation (#; %)	14 (56,0%)	36 (20,8%)	31 (59,6%)	113 (28,8%)
Umgebungsuntersuchungen (#; %)	9 (36,0%)	9 (5,2%)	35 (67,5%)	26 (6,6%)
Screening von Patienten (#; %)	18 (72,0%)	83 (48,0%)	40 (76,9%)	246 (62,8%)
Screening von Mitarbeitern (#; %)	15 (60,0%)	62 (35,8%)	33 (63,5%)	181 (46,2%)
Austausch von Medizinprodukten (#; %)	3 (12,0%)	61 (35,3%)	4 (7,7%)	141 (36,0%)
Impfungen (#; %)	1 (4,0%)	6 (3,5%)	2 (3,8%)	8 (2,0%)
Wechsel der Antibiotikatherapie (#; %)	4 (16,0%)	57 (32,9%)	15 (28,8%)	173 (44,1%)
keine Maßnahmen (#; %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
keine Angaben (#; %)	1 (4,0%)	22 (12,7%)	1 (1,9%)	31 (7,9%)

Charakteristika von Ausbrüchen in der Pädiatrie und Neonatologie

Schlussfolgerung

Die von der KRINKO für das Screening von Neonaten benannten Erregerspezies entsprechen den weltweit am häufigsten nachgewiesenen Erregern in NA mit Notwendigkeit zur Stationsschließung in dieser Altersgruppe. Beim Ausbruch solcher Erreger sollte eine Schließung daher zeitnah erwogen werden. Auch wenn die Quelle solcher Ausbrüche häufig nicht ermittelt werden kann, ist unbedingt auf eine konsequente Händehygiene zu achten, um den am häufigsten nachgewiesene Übertragungsweg (direkter Kontakt) zu unterbrechen.

Erfahrungen in der routinemäßigen Anwendung des ImmunoXpert™ bei Kindern mit Fieber unklarer Ursache oder Atemwegsinfektionen

C. Savas¹, C. Hahn¹, L. Shani², T. Ilan-Ber², E. Eden², R. Leiblein³, S. Schneider⁴, T. Tenenbaum¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, Pädiatrische Infektiologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland, ²MeMed Diagnostics LTD, Haifa, Israel,

³Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, Institut für Klinische Chemie, Mannheim, Deutschland, ⁴Klinikum Passau, Eigenbetrieb der Stadt Passau und Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg, Labormedizin, Passau, Deutschland

Fragestellung

Die Differenzierung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen bleibt eine klinische Herausforderung. Der ImmunoXpert™ ermöglicht als diagnostischer Test diese Differenzierung und wurde bereits in zahlreichen pädiatrischen Studien validiert. Er beruht auf der neuartigen Biomarkerkombination aus TNF-related- apoptosis-induced-ligand, Interferon-gamma-induced-protein-10 und C-reaktivem Protein. Wie hilfreich der ImmunoXpert™ in der Routineanwendung ist, wurde bislang nicht untersucht.

Methoden

Für den Zeitraum 02/2019 - 01/2020 analysierten wir den klinischen Nutzen des ImmunoXpert™ im routinemäßigen Einsatz bei Kindern mit Fieber unklarer Ursache oder Atemwegsinfektionen. Dafür wurde die ärztliche Einschätzung der Infektionen als bakteriell oder viral mit den Ergebnissen des ImmunoXpert™ verglichen. Inklusionskriterien waren Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ und Alter ≥ 3 Monate. Exkludiert wurden Patienten mit Diagnose einer Gastroenteritis, sowie nicht infektiologische, immunsupprimierte und onkologische Patienten. Der ImmunoXpert™ wurde mittels ELISA- Verfahren auf einer Tecan EVO75 Plattform gemessen und ein Score-Wert zwischen 0 und 100 ermittelt.

Ergebnis

Es wurden 122 Patienten rekrutiert, von denen 96 inkludiert wurden. Davon waren 56% männlich und 44% weiblich. Der Altersmedian betrug 23 Monate. Die Diagnosen umfassten Infektionen der unteren Atemwege (44%), Infektionen der oberen Atemwege (41%), sonstige Infektionen (11%) und Pyelonephritiden (4%). Ärztlich wurden 55% als virale, 39% als bakterielle und 6% als gemischte Infektionen bewertet. Der ImmunoXpert™ – Score klassifizierte 69% als virale, 19% als bakterielle und 12% als uneindeutige Infektionen. Die Einzelfallanalyse ergab eine Konkordanz zwischen ärztlicher Einschätzung und ImmunoXpert™-Klassifikation von 60%. In 18% der Fälle war der ImmunoXpert-Score viral, während die Ärzte die Infektion als bakteriell einschätzten, wobei mit 4% die akute Otitis media darunter vertreten war. In 4% der Fälle war der ImmunoXpert-Score bakteriell, jedoch wurden keine Antibiotika eingesetzt.

Schlussfolgerung

Die klinische Routineanwendung des ImmunoXpert™ könnte den rationalen Antibiotikaeinsatz steigern.

Afebrile Präsentation einer symptomatischen Denguevirus-Infektion: Fallbericht und Literaturüberblick

J. Leinert, S. Weichert, M. Karremann, T. Tenenbaum

Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung eines Falls einer afebrilen, symptomatischen Denguevirus-Infektion sowie die Analyse einer Literaturrecherche bezüglich der Häufigkeit von afebrilem Denguefieber und der Bedeutung von Fieber als (Haupt-)Symptom des Denguefiebers.

Methoden

Der Fall eines Patienten mit afebrilem Verlauf einer symptomatischen Denguevirus-Infektion wird beschrieben. Es erfolgte zudem eine Literaturrecherche mit Hilfe der MEDLINE-Datenbank zur Untersuchung der Häufigkeit und der Bedeutung der afebrilen symptomatischen Denguevirus-Infektion.

Ergebnis

Ein 14-jähriger Junge präsentierte sich nach einem Urlaub in Thailand mit Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie einer Makrohämaturie und Epistaxis. Der Patient war allzeit afebril. Laborchemisch zeigten sich eine Leuko- (3.750/ μ l) und Thrombopenie (36.000/ μ l), erhöhte Transaminasen (ALAT: 40 U/l, ASAT: 218 U/l) sowie eine Erhöhung der Creatinkinase (387 U/l). Serologisch waren sowohl anti-Denguevirus IgG und IgM, als auch Denguevirus NS1-Antigen und Denguevirus-RNA positiv. Der Zustand des Patienten besserte sich unter supportiver Infusionstherapie und Analgesie. Er konnte 4 Tage nach der stationären Aufnahme in subjektivem Wohlbefinden nach Hause entlassen werden.

Die aktuelle Analyse der Literatur im Januar 2021 ergab, dass in einem Großteil der Studien die Häufigkeit des afebrilen symptomatischen Verlaufs nicht berichtet wurde und Fieber meist als notwendiges Symptom zur Diagnosestellung galt. Bei einigen Studien jedoch wurde mit sehr variabler Häufigkeit ein afebriler symptomatischer Verlauf angegeben.

Schlussfolgerung

Der vorliegende Fall verdeutlicht, dass sich bei sonst passender Anamnese und Klinik eine Denguevirus-Infektion auch ohne Fieber präsentieren kann. Die Häufigkeit des afebrilen Verlaufs ist jedoch bislang unzureichend untersucht. In Endemiegebieten und bei passender Reiseanamnese sollte eine Denguevirus-Infektion unabhängig von Fieber als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Prospektive Untersuchung der enteroviralen Meningitis - Korrelation klinischer und laborchemischer Parameter sowie Effekte auf die Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke (BLS) in vitro mit dem auslösenden Enterovirus Genotyp

C. Hahn¹, H. Rudolph², T. Tenenbaum³

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland,

²Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland,

³Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland

Fragestellung**Fragestellung**

Die aseptische Meningitis kommt bei Kindern dreimal so häufig wie eine bakterielle Meningitis vor. Dabei sind Enteroviren in unseren Breitengraden die häufigsten Erreger. Im Rahmen einer retrospektiven Studie konnten wir die klinischen und laborchemischen Parameter von Patienten mit Enterovirus-positiver Meningitis im Rahmen von zwei Ausbrüchen in den Jahren 2008 und 2013 untersuchen. Parallel zeigten drei Ausbruchstämme von 2013 in einem humanen in vitro Modell der Blut-Liquor-Schranke (BLS) unterschiedliche Auswirkungen auf die Barriere.

Methoden**Methode**

Von 2018 bis 2019 führten wir eine prospektive Studie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Mannheim durch. Ziel war die Verifizierung der Daten der retrospektiven Studie sowie die Korrelation der in vitro Befunde mit dem klinischen Verlauf bei Patienten mit Meningitis und Nachweis von Echovirus Typ 30 (E30).

Ergebnis**Ergebnis**

Vergleichbar zu den Ergebnissen der retrospektiven Studie zeigten die Patienten mit E30-positiver Meningitis einen akutereren aber auch kürzeren Krankheitsverlauf. Sie erhielten bis zum Erregernachweis meist eine antibiotische Therapie. Alle Patienten präsentierten sich mit Fieber bei der stationären Aufnahme und die meisten hatten zudem gastroenteritische Symptome gefolgt von Kopfschmerzen.

Schlussfolgerung**Schlussfolgerung**

Obwohl es immer wieder Jahre mit einer größeren Erkrankungswelle von Enterovirusinfektionen gibt, konnten im Erhebungszeitraum aufgrund moderater Enteroviruszirkulation und daher geringer Patientenzahlen nur 8 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Als nächsten Schritt möchten wir im in vitro Modell der BLS untersuchen, ob auch im Zellkulturmodell eine unterschiedliche Virulenz der Viren nachweisbar ist.

Endokarditis bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Pulmonalklappen-Bioprothese

M. Sigler, K. Eildermann, T. Paul

Georg-August-Universität Göttingen, Päd. Kardiologie und Intensivmedizin, Göttingen, Deutschland

Fragestellung

Pulmonalklappen-Bioprothesen haben eine hohe Inzidenz für die Entwicklung einer Endokarditis. Wir untersuchten eine Serie von klappentragenden Pulmonalis-Conduits histopathologisch, die aufgrund einer Endokarditis explantiert worden waren. Unser Ziel war die Überprüfung der Annahme, dass häufig die Klappenränder wegen der flussbedingten Endotheldefekte Ausgangspunkt für die Entwicklung endokarditischer Läsionen sind.

Methoden

Alle Herzklappen-Präparate wurden nach operativer Entfernung in Formalin fixiert. Aufgrund von enthaltenen Metall- und Kalkanteilen erfolgte die Herstellung histologischer Präparate mittels Kunstharzeinbettung und Anwendung der Säge-Schleif-Technik. Es wurden histologische und immunhistochemische Färbungen angefertigt und ausgewertet.

Ergebnis

19 Bioprothesen (Perkutane Melody-Herzklappe n=12, Hancock-Conduit n=3, Homograft n=2, Contegra-Conduit n=2) wurden ausgewertet. Das Zeitintervall zwischen Implantation und Explantation hatte 5 bis 231 Monate (im Mittel 66 Monate) betragen. Endokarditische Läsionen waren bei 18 von 19 Präparaten an der Basis der Taschenklappen lokalisiert, bei 15 von 19 an der Conduit-Wand und bei 10 von 19 im Bereich der Klappenränder. Alle identifizierten Läsionen bestanden aus Fibrinkondensationen mit enthaltenen Granulozyten und Lymphozyten.

Schlussfolgerung

In einer vergleichsweise großen Serie von explantierten Pulmonalklappen-Bioprothesen nach Endokarditis können wir histologisch typische endokarditische Läsionen identifizieren. Fast alle Conduits wiesen Läsionen an der Basis der Taschenklappen auf, während die Ränder nur in etwa der Hälfte der Fälle betroffen waren. Wir vermuten, dass möglicherweise eher vorbestehende subklinische Thrombus-Ablagerungen, die kürzlich an Pulmonalis-Conduits ohne Endokarditis beschrieben worden waren¹, Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Pulmonalklappen-Endokarditis sind als Endothel-Läsionen der Klappenränder. Aufgrund der Ergebnisse sollte eine grundsätzliche Antikoagulation von Patienten mit Herzklappen-Bioprothesen diskutiert werden.

¹ Jewgenow et al.: Subclinical thrombus formation in bioprosthetic pulmonary valve conduits. Int J Cardiol 2019;281:113-8

Bedeutung respiratorischer Viren bei Kindern bis 15 Jahre mit akuter respiratorischer Erkrankung (ARE) und/oder Fieber in der Kinder- und Jugendarztpraxis zu Zeiten der SARS-CoV-2 Pandemie

J. Sack¹, K. Hartmann¹, K. Knies², B. Weissbrich², A. Streng¹, J. G. Liese¹

¹Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Deutschland,

²Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg, Deutschland

Fragestellung

Während der Corona-Pandemie werden Untersuchungen zu viralen Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen vorwiegend im stationären Sektor durchgeführt. Die Bedeutung von SARS-CoV-2 in Relation zu anderen respiratorischen Viren bei Kindern, die sich mit einer ARE in der Kinder- und Jugendarztpraxis vorstellen, ist bisher unklar.

Methoden

Diese prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie wird seit dem 9.11.2020 in fünf Kinder- und Jugendarztpraxen im Raum Würzburg stichprobenartig (zweiwöchentlich, je eine Praxis pro Wochentag) durchgeführt. Eingeschlossen werden am Studientag der jeweiligen Praxis maximal 8 Kinder (0 bis einschließlich 14 Jahre), die sich mit einer ARE und/oder Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) vorstellen. Bei diesen wird ein oropharyngealer Abstrich mittels PCR Analyse auf SARS-CoV-2 und weitere 20 respiratorische Viren mittels Multiplex-PCR (FTD-21) analysiert. Demographische und klinische Daten werden fragebogenbasiert am Vorstellungstag und nach 7 bzw. 14 Tagen erhoben.

Ergebnis

Im Zeitraum vom 9.11.20 - 05.02.21 wurden 94 Kinder und Jugendliche (Altersmedian 2,0 Jahre; IQR 1,0-6,0) eingeschlossen. Eine Grunderkrankung lag bei 52 Kindern (55,3%) vor: am häufigsten pulmonale 15 (16,0%) und kardiale 11 (11,7%). Ehemalige Frühgeborene machten 7,4% der Kinder aus. Die häufigsten Diagnosen waren obere oder untere Atemwegsinfektion (52,1%), fieberhafter Infekt (23,4%) und Bronchitis/Bronchiolitis (18,1%). Im Verlauf wurden 4 (4,3%) Patienten stationär behandelt. Bei insgesamt 52/94 Patienten (55,3%) konnte ein respiratorisches Virus nachgewiesen werden: SARS-CoV-2 (n=1/1,1%); Rhino- (42/44,7%), Adeno- (15/16,0%), Corona-NL-63- (2/2,1%), Influenza- (1/1,1%), Boca- (1/1,1%) und Parechovirus (1/1,1%) (siehe Abb.1).

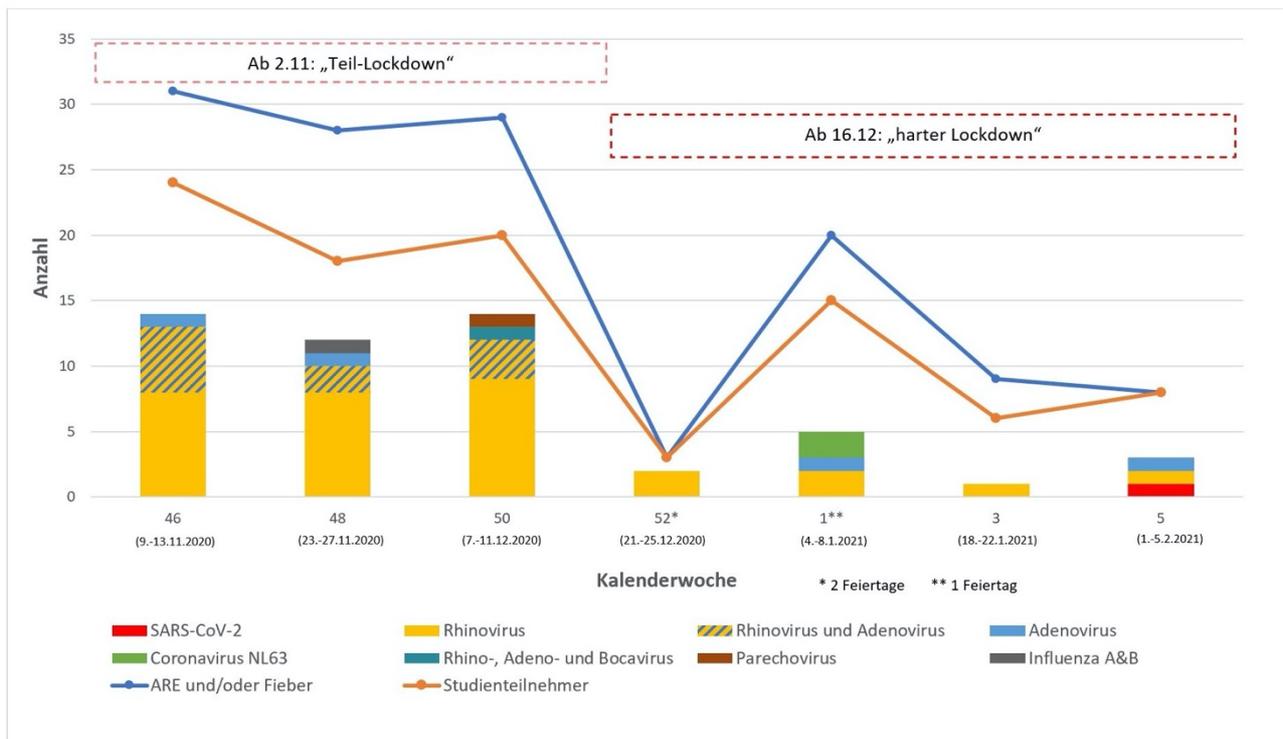


Abb. 1: Zahl der Patienten (0 bis einschließlich 14 J.) mit ARE und/oder Fieber (n=128) sowie Studienteilnehmer (n=94) mit Virusnachweis in fünf Kinderarztpraxen im Raum Würzburg (November 2020 - Februar 2021)

Schlussfolgerung

In einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen mit ARE und/oder Fieber waren zwischen November 2020 und Februar 2021 unter den bestehenden Hygiene- und Lockdown-Maßnahmen v.a. Rhino- und Adenoviren die dominierenden viralen Erreger. Demgegenüber konnte SARS-CoV-2 nur einmal nachgewiesen werden. Dies weist für diesen Beobachtungszeitraum auf eine geringe Inzidenz und Übertragung von SARS-CoV-2 in der Kinder- und Jugendpopulation hin, wohingegen sich dort v.a. Rhino- und Adenoviren weiterhin effektiv verbreiten können.

Ist ein erhöhter CXCL13 - Wert im Liquor ein hilfreicher diagnostischer Marker für die Diagnose einer Neuroborreliose bei Kindern?

L. Jung¹, T.-T. Lâm², K. Seeger¹, S. Kenntner¹, A. Streng¹, V. Fingerle³, J. Liese¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland, ²Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, Deutschland, ³Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Nationales Referenzzentrum für Borrelien, Oberschleißheim, Deutschland

Fragestellung

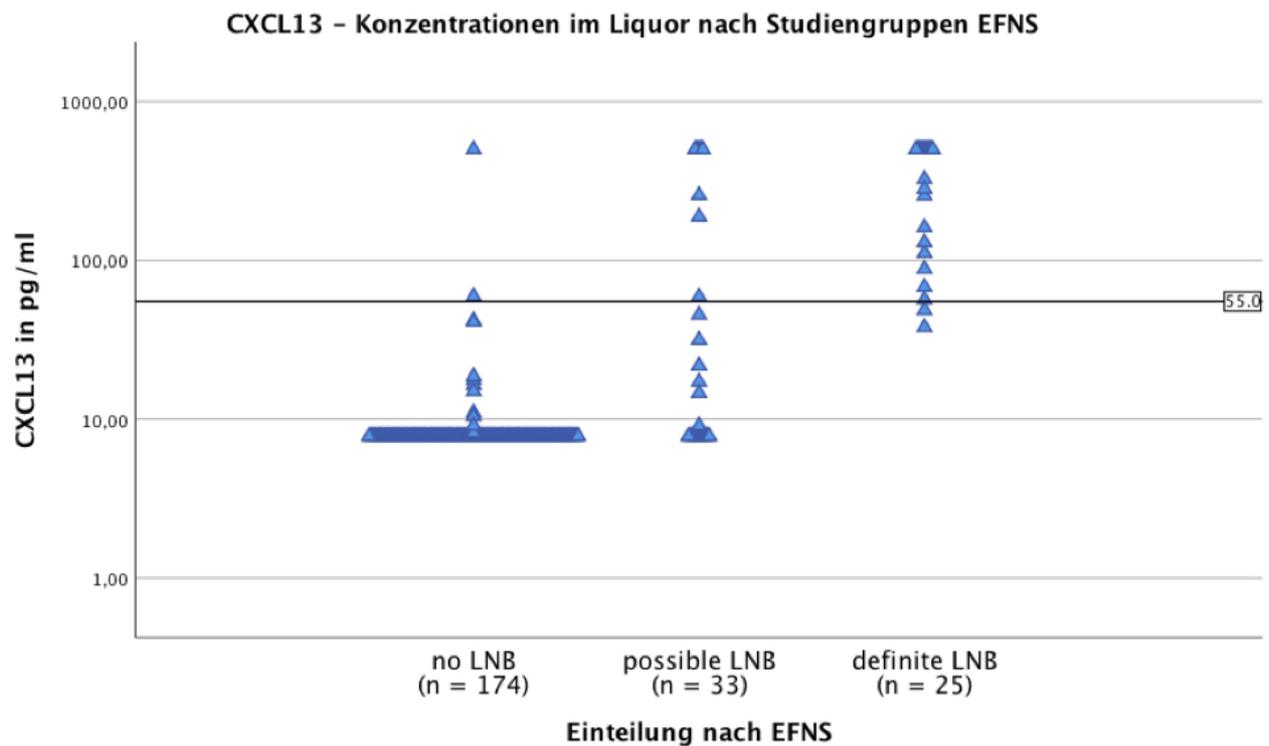
Lyme - Neuroborreliose (LNB) ist eine häufige Manifestation der Lyme - Borreliose bei Kindern und ist trotz etablierter serologischer- und Liquor- Diagnostik, insbesondere im Frühstadium, nicht immer eindeutig zu diagnostizieren. Das im Liquor bestimmte Chemokin CXCL13 hat bei Erwachsenen eine hohe Spezifität und Sensitivität für LNB gezeigt[1]. Wir haben CXCL13 als möglichen diagnostischen Marker für LNB bei Kindern untersucht.

Methoden

Asservierte Liquorproben von 232 Kindern unter 18 Jahren wurden mit dem Human CXCL13/BLC/BCA ELISA (R&D Systems, assay range: 7,8 – 500 pg/ml) auf CXCL13 getestet. Nach den von Mygland et.al. definierten diagnostischen Kriterien der EFNS wurden die Patienten retrospektiv drei Gruppen zugeordnet: no LNB (nLNB, n = 174), possible LNB (pLNB, n = 33) und definite LNB (dLNB, n = 25).

Ergebnis

Bei 160 von 174 (92,0%) Patienten der Gruppe nLNB lag der CXCL13 - Wert unterhalb der Nachweisgrenze (<7,8 pg/ml); bei einem Patienten (Ureaplasmeninfektion des ZNS) über der oberen Grenze von 500 pg/ml. Bei den restlichen 13 Patienten (7,5%) nahm CXCL13 Werte zwischen 7,8 und 59,3 pg/ml an (Median 15,0 pg/ml). In der Gruppe pLNB lag der CXCL13 Wert bei 17 von 33 (51,5%) Patienten < 7,8 pg/ml, bei 7 (21,2%) ≥ 500 pg/ml. Bei den übrigen 9 pLNB Patienten (27,3%) war der Wert zwischen 9,1 und 257,1 pg/ml (Median 31,5 pg/ml). 14 der 25 Patienten der Gruppe dLNB (56,0%) hatten CXCL13 Werte ≥ 500 pg/ml; bei den restlichen 11 (44,0%) nahm CXCL13 Werte zwischen 37,9 und 325,0 an (Median 111,2 pg/ml). Mit einem Cut-off-Wert von 55 pg/ml (vgl. Remy et.al.) ergab sich bei einem Vergleich von „pLNB & dLNB“ vs. „no LNB“ eine Spezifität von 98,9% (95%-CI = (97,1%; 100,0%)) bei einer Sensitivität von 56,9% (95%-CI = (44,8%; 69,0%)). Bezogen auf die alleinige Betrachtung der Gruppe „dLNB“ betrug die Sensitivität 92,0% (95%-CI = (80,0%; 100,0%)).



Streudiagramm - CXCL13 Konzentrationen im Liquor nach Studiengruppen (EFNS)

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass die CXCL13-Liquor-Bestimmung das Potential hat, v.a. die Spezifität der Diagnosestellung einer LNB bei Kindern zu verbessern. Damit könnte sie dazu beitragen, unnötige und aufwändige systemische antibiotische Therapien zu vermeiden. Weitere Auswertungen und prospektive Studien mit pädiatrischen Patienten sind notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen und einen Cut-off-Wert festzulegen.

Literaturangaben

[1] Remy MM, Schöbi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenhaler A, Suter-Riniker F, (2017), Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study, Journal of Neuroinflammation

[2] Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies, (2010), EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis, European journal of neurology

Aortenklappenendokarditis durch Streptokokkus Mitis und Klebsiella Pneumoniae mit tiefer Beinvenenthrombose als Komplikation bei einem Schulkind – sowohl eine Rarität als auch eine Herausforderung an die antiinfektive Therapie.

F. Reichert¹, V. Ocker², S. Wang¹

¹*Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrie 2 - Allgemeine und Spezielle Pädiatrie mit Diabetologie, Endokrinologie, Gastroenterologie, Infektiologie, Nephrologie, Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und interdisziplinärer Notaufnahme, Stuttgart, Deutschland, ²Klinikum Stuttgart, Pädiatrie 3 - Zentrum für Angeborene Herzfehler Stuttgart, Pädiatrische Intensivmedizin, Pneumologie und Allergologie, Stuttgart, Deutschland*

Anamnese: Ein 6-jähriger Junge wird mit seit 4 Wochen anhaltendem Fieber, Schlappeheit, sowie Wadenschmerzen seit 3 Tagen vorgestellt. In der körperlichen Untersuchung zeigen sich an pathologischen Befunden ein leicht reduzierter Allgemeinzustand, Blässe, eine Splenomegalie, Druckschmerz am rechten Unterschenkel ohne Schwellung und ein bisher nicht bekanntes Systolikum.

Echokardiographisch ergibt sich der hochgradige Verdacht auf eine Endokarditis der Aortenklappe, sonographisch zeigten sich Thrombosen der Vv. poplitea, tib. post. und tib. ant.

Therapie und Verlauf:

Wir begannen die leitliniengerechte empirische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam, Gentamicin und Flucloxacillin, sowie eine Antokoagulation mit niedermolekularem Heparin. In 5 vor Therapiebeginn abgenommenen Blutkulturen konnte Streptococcus Oralis nachgewiesen werden, so dass wir die Therapie auf Penicillin und Gentamicin verschmälerten. Nach 7 Tagen kam es zu einer zunehmenden Aortenklappeninsuffizienz die zum Klappenerhalt eine frühzeitige Aortenklappenrekonstruktion erforderlich machte. In mehreren intraoperativ von der Aortenklappe entnommenen Abstrichen wuchs überraschenderweise, auch in mehrfachen Kontrollen, Klebsiella Pneumoniae. Wir passten die Therapie auf Piperacillin / Tazobactam und Gentamicin an. 13 Tage postoperativ kam es zur AZ-Verschlechterung mit klinischem Bild einer Sepsis, im Labor zeigten sich eine Agranulozytose und ein Transaminasenanstieg. Da beides durch Piperacillin/Tazobactam verursacht sein kann, und es im Rahmen einer Agranulozytose bei liegendem ZVK zu Sekundärinfektionen u.a. mit KNS kommen kann, wechselten wir die Therapie auf Cefotaxim und Vancomycin. Aufgrund des schlechten Outcomes der sehr selten beschriebenden Klebsiellen-Endokarditiden therapierten wir insgesamt für 6 Wochen. Als Fokus zeigte sich ein deutlich kariöser Zahnstatus, der noch während des Aufenthaltes saniert wurde. Die Thrombose war seit der Herz-OP unter Vollantikoagulation nicht mehr nachweisbar. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Thrombophilie oder eine Immundefizienz.

Fazit: Der Fall ist es unseres Wissens nach der erste beschriebene Fall einer Endokarditis durch eine Mischinfektion mit Streptococcus Oralis und Klebsiella Pneumoniae in der Pädiatrie. Hierzu existieren keine Leitlinien, und die Therapie bedarf intensiver interdisziplinärer Zusammenarbeit.

Sowohl durch die komplexe invasive Infektion selbst als auch durch die Therapie kann es zu multiplen Komplikationen kommen.

Zwei Fallberichte zur Ophthalmia Neonatorum: 1. durch HSV als Ausdruck einer disseminierten neonatalen HSV-Infektion; 2. durch Chlamydia Trachomatis.

S. Wang, F. Reichert

Olgahospital, Stuttgart, Deutschland
Fall 1:

Ein 21 Tage altes Neugeborenes wird mit gerötetem Auge links, periorbitaler Schwellung sowie eitrigem Ausfluss seit 5 Tagen von der Augenklinik in die Pädiatrie überwiesen. Schwangerschaft und Geburt waren unauffällig. Es erfolgte eine empirische Therapie mit Azithromycin und Ceftriaxon sowie Aciclovir zur Abdeckung der Erreger einer Ophthalmia Neonatorum (Chlamydien, Gonokokken und HSV). Der Bindehautabstrich für HSV-PCR fiel positiv aus. Klinische Zeichen einer disseminierten HSV-Infektion beim Neugeborenen können insbesondere im Frühstadium noch fehlen. Um zwischen einer isolierten Herpes-Keratokonjunktivitis und einer disseminierten Infektion zu unterscheiden wurden eine Lumbalpunktion sowie eine HSV-PCR im Serum durchgeführt. Hier zeigte sich eine ZNS-Beteiligung durch Pleozytose im Liquor. Es folgten eine dreiwöchige Behandlung mit Aciclovir i.v. (hochdosiert 60mg/kg/d in 3 Einzeldosen) und im Anschluss eine Behandlung mit oralem Aciclovir (200mg/ m²/d in 3 Einzeldosen, Dosisanpassung mit dem Wachstum) über sechs Monate.

Fall 2: Ein 20 Tage altes Neugeborenes wird mit anhaltender Bindehautrötung, blutig-eitrigem Sekretionen und Oberlidenschwellung beidseits vorgestellt. Bereits seit dem 3. Lebenstag waren zunächst das linke Auge und im Verlauf auch das rechte Auge gerötet. Es seien mehrfache ärztliche Vorstellungen erfolgt und mit diversen Augentropfen erfolglos behandelt worden. Schwangerschaft und Geburt waren unauffällig; es wurde in der Schwangerschaft keine Chlamydien-PCR bei der Mutter durchgeführt. Wir begannen eine empirische Therapie mit Azithromycin, Ceftriaxon und Aciclovir. Der Bindehautabstrich zeigte eine positive Chlamydia trachomatis-PCR.

Fazit: Bei einer Ophthalmia Neonatorum kann weder klinisch noch durch ophthalmologische Untersuchung zwischen HSV-, Gonokokken- oder Chlamydien- Infektionen differenziert werden, sodass bis zum Vorliegen der Abstrichergebnisse eine breite empirische Therapie mit Aciclovir, Ceftriaxon und Makrolid notwendig ist. Eine Besonderheit bei HSV-Nachweis im neonatalen Alter besteht in der Notwendigkeit einer Lumbalpunktion um eine ZNS-Beteiligung auszuschließen. Bei ZNS-Beteiligung ist zusätzlich zur i.v. Behandlung über 3 Wochen eine orale Prophylaxe mit Aciclovir über sechs Monate empfohlen. Patienten mit Prophylaxe zeigen ein besseres neurologisches Outcome[1].

Literaturangaben

[1] Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, Palmer A, Sánchez PJ, Jacobs RF, Bradley JS, Robinson JL, Shelton M, Dennehy PH, Leach C, Rathore M, Abughali N, Wright P, Frenkel LM, Brady RC, Van Dyke R, Weiner LB, Guzman-Cottrill J, McCarthy CA, Griffin J, Jester P, Parker M, Lakeman FD, Kuo H, Lee CH, Cloud GA, (2011), Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. , National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. , N Engl J Med. , 365(14):1284-92

Retrospektives Audit der stationär behandelten Mastoiditis Fälle bei Kindern und Jugendlichen im Saarland 2014-2019

R. Brockhaus¹, A. Simon¹, B. Gärtner², S. Becker², G. Wenzel³

¹Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, ²Institute für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, ³Klinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Fragestellung

Die akute Mastoiditis (AM) ist eine seltene, teilweise folgenschwere Komplikation der akuten Otitis media (AOM). Infektionen der Atemwege stellen die Hauptindikation für eine ambulante antibiotische Therapie im Kindes- und Jugendalter dar. Das Saarland gehört in den Statistiken von 2010 bis 2019 durchgängig zu den Bundesländern mit der höchsten Antibiotika-Verordnungsdichte. In den letzten Jahren hat diese jedoch v.a. bei Säuglingen und Kleinkindern deutlich abgenommen [1]. Das Ziel des retrospektiven Mastoiditis-Audits im Paedine^{Saar} Netzwerk ist die Untersuchung der Inzidenz der stationär behandelten AM im Saarland (2014-2019), sowie die Zusammenstellung von anonymisierten klinischen Verlaufsdaten.

Methoden

Alle stationär behandelten AM-Fälle von 2014 bis 2019 wurden aus 6 Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde im Saarland sowie der angrenzenden Region erfasst. In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche (0-17 Jahre) mit Wohnsitz im Saarland.

Ergebnis

Es handelte sich um 53 Kinder und Jugendliche. Die mittlere Inzidenz der AM lag bei 6,1/100.000 Kinder und Jugendliche (min. 2016 mit 2,8; max. 2018 mit 8,2/100.000 Kinder und Jugendliche). 34% wurden in den 6 Wochen vor der Aufnahme mit Antibiotika behandelt. Ein höherer Anteil der antibiotisch vorbehandelten Kinder (94,4% vs. 54,3%, P=0,003) hatte zuvor eine AOM. Neurologische Komplikationen der AM wurden häufiger ohne antibiotische Vorbehandlung beobachtet (20% vs. 0 %, P=0,042). In 32 % der Fälle trat mindestens eine gravierende Komplikation der AM auf (Weichteilabszess, Hörminderung, Fazialisparese oder Sinusvenenthrombose). In 34% der Fälle erfolgte eine Operation. Ein höherer Anteil der operativ behandelten Kinder mit AM hatte eine Leukozytose bei stationärer Aufnahme (61,1% vs. 45,7% P=0,043) und zeigte in der Nachsorge ein vermindertes Hörvermögen (5,6% vs. 2,9% P=0,038).

Schlussfolgerung

Die Inzidenz der stationär behandelten AM im Saarland ist bei Kindern und Jugendlichen trotz allgemein abnehmender Antibiotika-Verordnungsdichte nicht angestiegen. 66% der Kinder wurden mit i.v. Antibiotika (stationär) konservativ behandelt. Das Audit liefert wichtige Informationen zum klinischen Verlauf der AM, welche zur weiteren Optimierung der antibiotischen Therapie in dieser Altersgruppe dienen.

Literaturangaben

[1] Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J, (2019), Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie, Versorgungsatlas-Bericht , Berlin, <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert?tab=6&uid=104&cHash=c5d7dd4f96c2cd9c2dbb88398bf3b024>, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)

Scabies Management in children in Switzerland

A. Stebler¹, M. Pfister², M. Buettcher³

¹Medizinische Fakultät Universität Basel, Basel, Switzerland, ²Universitäts-Kinderspital beider Basel, Pädiatrische klinische Pharmakologie, Basel, Switzerland, ³Kinderspital Luzern, Pädiatrische Infektiologie, Luzern, Switzerland

Question

Scabies is a neglected disease with major global health concern, particularly in young children. Highest incidences occur in developing countries, however scabies is encountered globally. Management guidelines are rare and availability of therapeutic agents differ by region. Ivermectin is not licensed in children (<15kg). We reviewed management in Switzerland among different specialties (paediatricians (P), general practitioners (GP), dermatologists (D), paediatric dermatologists (PD), tropical medicine (TM), paediatric ID (PID)).

Methods and Materials

A total of 237 physicians including P (n = 141), GP (n = 28), D (n = 45), PD (n = 6), TM (n = 7), PID (n = 10) completed the national online survey (05 to 08/2020; 36 questions; 15 minutes) asking management, approximate cases seen and research priorities.

Results

Reported cases see Figure. Distribution Swiss vs. migrant were equal. Diagnostic criteria were diverse: 84% of P and 65% of GP rely on history and visual skin examination alone. 83% of PD use at least dermoscopy. D (47%) use laboratory diagnostics. 37%, 44%, 40% and 30% of P, D, PD and TM respectively will not use Ivermectin in <15kg as it is off-label. GP (53%) fear adverse reactions. Improved diagnostic tools are important research priorities for 68% and 47% of the P (incl. PID) and GP respectively. Reviewing Ivermectin in <15kg would be priority for 83% of PD, 64% of D and 42% of GPs. 54%, 58% of D (incl. PD) and P (incl. PID) respectively prioritize optimized dosing and treatment protocols.

Reported scabies cases in children <5 y (01.2019-04.2020)						
	<5 cases	6-10 cases	11-25 cases	26-35 cases	35-50 cases	>50 cases
GP	30	1	1	1	3	0
P (incl. PID)	430	49	9	0	0	0
D (incl. PD)	140	13	7	5	0	0
Reported scabies cases in children <12 y (01.2019-04.2020)						
	<5 cases	6-10 cases	11-25 cases	26-35 cases	35-50 cases	>50 cases
GP	24	1	1	0	1	4
P (incl. PID)	183	22	5	0	0	0
D (incl. PD)	81	15	3	3	0	0

Scabies cases in Switzerland

Conclusion

Relevant scabies cases occur in migrant and Swiss populations equally. Management is heterogeneous as non-dermatologists use Ivermectin reluctantly. Research priorities include convenient diagnostic tools, a child-appropriate, oral Ivermectin formulation and optimized dosing and treatment protocols.

Streptococcal sepsis with recurrence and in multiples: Learning from errors in neonatal host-commensal adaptation

M. Freudenhammer¹, K. Karampatsas², K. Le Doare², P. T. Heath², P. Henneke¹

¹Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Uniklinik Freiburg, Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Deutschland, ²St. George's, University of London, Institute of Infection and Immunity, Paediatric Infectious Diseases Research Group, London, United Kingdom

Question

Group B Streptococcus (GBS) is a common intestinal coloniser during the neonatal period but also may cause late-onset sepsis or meningitis in up to 0.5% of otherwise healthy colonised infants after day 3 of life. Transmission routes and risk factors of this late-onset form of GBS disease are not fully understood.

Methods and Materials

Cases of invasive GBS disease (iGBS) with recurrence (n = 25) and those occurring in parallel in twins/triplets (n = 32) from the UK and Ireland (national surveillance study 2014/15) and from Germany and Switzerland (retrospective case collection) were analysed to unravel shared (in affected multiples) or fixed (in recurrent disease) risk factors for GBS disease.

Results

The risk of iGBS among infants from multiple births was high (17%), if one infant had already developed GBS disease. The interval of onset of iGBS between siblings was significantly shorter compared to recurrent cases (4.5 vs 12.5 days, $P = 0.01$) indicating differences in mode of infection and pathogenesis. Disturbances of the individual microbiome, including persistence of infectious foci are suggested e.g. by high usage of perinatal antibiotics in mothers of affected multiples, and by the association of an increased risk of recurrence with a short term of antibiotics (OR 4.2 (1.3-14.2), $P = 0.02$). Identical GBS strains in both recurrent infections and concurrently infected multiples might indicate a failed microbiome integration of GBS strains that are generally regarded as commensals in healthy infants.

Conclusion

The dynamics of recurrent GBS infections or concurrent infections in multiples suggest individual patterns of exposure and fluctuations in host immunity, causing failure of natural niche occupation.

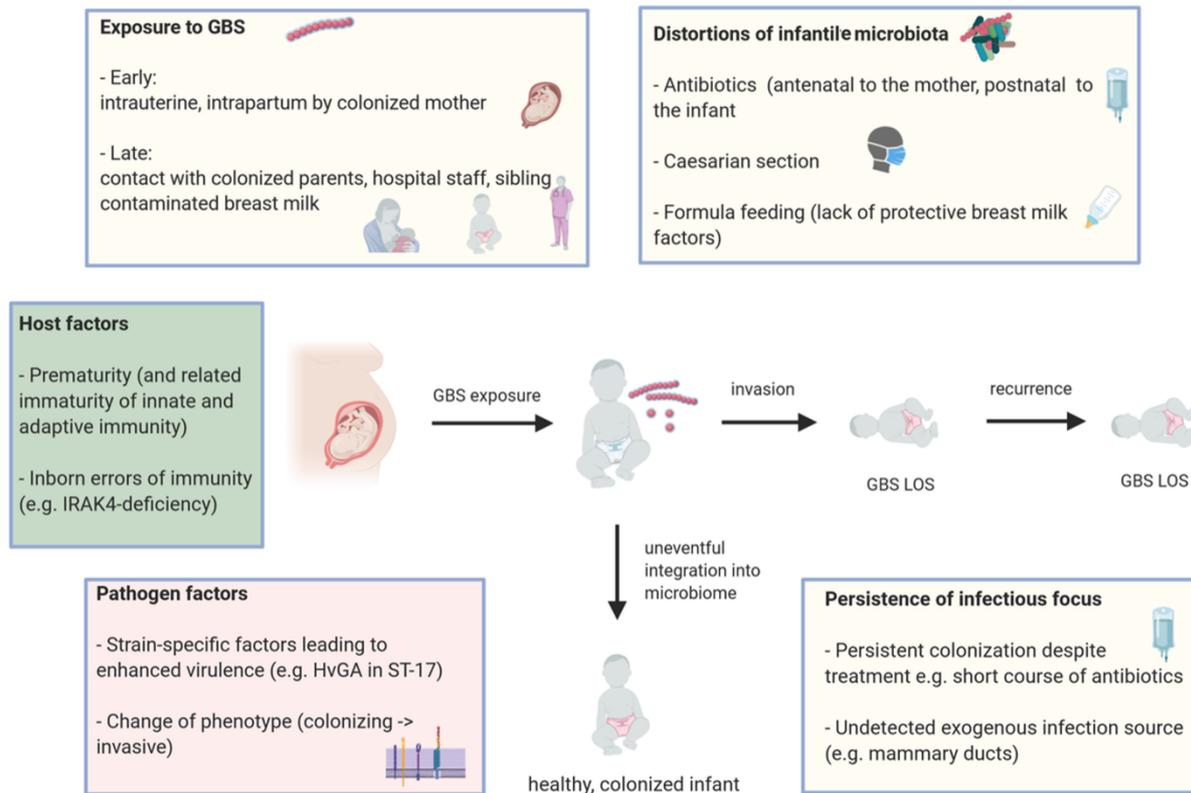


Figure 1: Model of pathogenesis of (recurrent) Group B streptococcus late-onset disease

P-073

Evaluation des invasivem Erregernachweises von Helicobacter pylorii

J. Greive¹, L. Freiherr von Müller², R. U. Steimann³

¹Christophorus-Kliniken, Innere Medizin, Coesfeld, Deutschland, ²Christophorus-Kliniken, Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Hygiene, Coesfeld, Deutschland, ³Christophorus-Kliniken, Medizinische Klinik 1, Coesfeld, Deutschland

Fragestellung

Der Beweis einer Helicobacter pylori (Hp)-Infektion erfordert die gastroscopische Gewinnung von Magenbiopsien (Corpus/Antrum). Der Erregernachweis erfolgt häufig allein durch Bestimmung der Urease Aktivität (HUT). PCR, Histologie und Kultur können den Urease-Test ergänzen. Ihre diagnostische Wertigkeit für die Routinediagnostik wird aber weiterhin diskutiert. In dieser retrospektiven Analyse werden die diagnostischen Maßnahmen aus Magenbiopsien verglichen, um eine rationale, moderne Diagnostikstrategie für die Routinediagnostik abzuleiten.

Methoden

Innerhalb von 4 Monaten wurde in einem Haus der gastroenterologischen Schwerpunktversorgung alle Patienten retrospektiv analysiert bei denen z.A. einer Hp-Infektion Magenbiopsien entnommen und diagnostisch untersucht wurden. Parallel erfolgte die Untersuchung mit HUT, PCR und genotypischer Clarithromycin (CLA) Resistenztestung (r-biopharm), mit mikroaerophiler Kultur (BD) und Histologie.

Ergebnis

Insgesamt wurden 142 Patienten (Alter MW: 62,4 Jahre) eingeschlossen. Bei insgesamt 31 Patienten war mindestens ein Hp-Nachweisverfahren positiv und bei diesen Patienten konnte zu 96,8% (n=30) nach Definition in der aktuellen S2k-Leitlinie [[1]] der sichere Nachweis einer Hp-Infektion erbracht werden. Bezogen auf die Leitlinien Definition ergaben sich für die einzelnen Methoden eine Sensitivität von: 73,3% (HUT), 86,7% (PCR), 76,7% (Kultur) und 63,3% (Histologie) (Tab. 1).

	PCR		Kultur		HUT		Histologie	
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
Hp-Infektion (Leitliniendefinition)								
positiv	26	4	23	7	22	8	19	11
negativ	1	111	0	112	0	112	0	111
Sensitivität	86,7 %		76,7 %		73,3 %		63,3 %	
Spezifität	99,1 %		100 %		100 %		100 %	
PPV	96,3 %		100 %		100 %		100 %	
NPV	96,5 %		94,1 %		93,3 %		91 %	

Tab. 1: Helicobacter pylori Nachweise in Bezug auf die Leitliniendefinition der Hp-Infektion

Bezogen auf die PCR als Referenzmethode war die Sensitivität der übrigen Verfahren niedrig (Tab. 2).

	Histologie		Kultur		HUT	
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
PCR						
positiv	15	12	22	5	22	5
negativ	4	110	1	114	0	115
Sensitivität	55,5 %		81,5 %		81,5 %	
Spezifität	96,5 %		99,1 %		100 %	
PPV	78,9 %		95,7 %		100 %	
NPV	90,2 %		95,8 %		93,3 %	

Tab. 2: Helicobacter pylori Nachweise bezogen auf die PCR als standardisierte Referenzmethode

Schlussfolgerung

Die Nachweise von Hp mit HUT, Kultur und Histologie sind spezifisch aber im Vergleich zur PCR wenig sensitiv. Die PCR sollte auch deshalb als Standardtest für Hp eingesetzt werden, weil Patienten mit CLA-Wildtyp sicher mit der weniger toxischen Tripple-Therapie behandelt werden können. Die Kultur ist eine Spezialdiagnostik, die nicht überall verfügbar ist und gezielt bei Rezidiv Untersuchungen eingesetzt werden soll.

Literaturangaben

[1] W. Fischbach, P. Malfertheiner, P. Lynen Jansen, W. Bolten, J. Bornschein, S. Buderus, E. Glocker, J. C. Hoffmann, S. Koletzko, J. Labenz, J. Mayerle, S. Miehke, J. Mössner, U. Peitz, C. Prinz, M. Selgrad, S. Suerbaum, M. Venerito, M. Vieth, (2016), S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit, Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771, [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0042-102967](http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102967) , https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001I_S2k_Helicobacter-pylori-gastroduodenale_Ulkuskrankheit_2018-08.pdf, AWMF

P-075

Entwicklung eines murinen neonatalen Sepsismodells mit *Escherichia coli*

J. Schwarz, S. Dietz, M. Ginzel, C. F. Poets, N. Köstlin-Gille, C. Gille

Universitätsklinikum Tübingen- Kinderklinik, Neonatologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung

Die erhöhte Infektanfälligkeit von Neugeborenen und das Risiko, bei einer einfachen bakteriellen Infektion eine fulminante Sepsis zu entwickeln stellen auch heute noch große Herausforderungen in der Neonatologie dar. Einer der wichtigsten Erreger der neonatalen Sepsis ist *Escherichia coli* (*E.coli*). *In vitro* lässt sich das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Bestandteile des neonatalen Immunsystems nicht suffizient untersuchen. In der Literatur findet man nur wenig etablierte Modelle einer murinen neonatalen Sepsis. Unser Ziel war es, ein neonatales semi-letales (mit einer letalen Dosis (LD) von circa 30 %-50 % Mortalität = LD30-LD50) murines Sepsismodell mit *E.coli* zu etablieren.

Methoden

Neonatalen Mäusen (C57BL6/J) wurde entweder zu Beginn der Neonatalperiode (an Lebenstag 2 = P2) oder am Ende der Neonatalperiode (an Lebenstag 8 = P8) verschiedene Dosen *E.coli* subkutan injiziert. Nach Induktion der Sepsis wurden die neonatalen Mäuse engmaschig klinisch kontrolliert. Entweder bei Erreichen der Abbruchkriterien oder aber spätestens nach 48 Stunden wurden die Tiere euthanisiert. Es wurden Blut, Milz, Leber, Lunge und peritoneale Lavage entnommen und daraus die Bakterienlast quantifiziert.

Ergebnis

An P2 zeigte sich bei gleicher Dosis *E.coli*/g Körpergewicht eine signifikant höhere Mortalität als an P8 (P2:LD35 vs. P8:LD0). Bei einer Dosis von 100.000 Koloniebildenden Einheiten (CFU) *E.coli* zeigte sich an P8 eine LD0 und an P2 eine LD100. Mit einer Dosis von 30.000 CFU *E.coli* wurde an P2 eine LD55 und mit einer Dosis von 10.000 CFU *E.coli* eine LD30 erreicht.

Bei größeren Wurfgrößen (=WG) zeigte sich im Vergleich zu kleineren WG eine erhöhte Mortalität an P2 (30.000 CFU *E.coli*: WG 8-9: LD100 vs. WG 5-6: LD35, 10.000 CFU *E.coli* : WG 8-9: LD50 vs. WG5-6: LD10). Die verschiedenen Mortalitätsraten entsprachen jeweils den Ergebnissen für die bakterielle Last der einzelnen Organe. Um eine LD35 nach 48 Stunden zu erreichen war eine subkutane Injektion von 30.000 CFU *E.coli* an P2 bei einer Wurfgröße von 5-6 Tieren (C57BL6/J) notwendig.

Schlussfolgerung

Durch die Etablierung eines murinen neonatalen Sepsismodells ist es uns gelungen, einen wichtigen Grundstein im Bereich der neonatalen Immunologie zu legen. Mithilfe des Modells kann die Infektanfälligkeit von Neonaten weiter untersucht werden

Identification of immunodominant *Bartonella bacilliformis* proteins for serodiagnostics and vaccine development

A. Dichter¹, V. Kempf¹, T. Schultze¹, A. Wenigmann¹, W. Ballhorn¹, A. Latz², E. Schlüfter², P. Tsukayama³, P. Ventosilla³, H. Guerra Allison³, C. Ugarte-Gil³

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, Deutschland, ²NovaTec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Deutschland, ³Universidad Peruana Cayetano Heredia, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Lima, Peru

Question

Bartonella bacilliformis is the causative agent of Carrión's disease, a vector-borne biphasic illness restricted to the South American Andes. In the acute phase, the bacteria infect erythrocytes causing severe hemolytic anaemia and transient immunosuppression with high fatality rates (40-90%). *B. bacilliformis* is transmitted by the bite of sandflies (*Lutzomyia* spp.) and asymptomatic infections are assumed to represent the source of new outbreaks. For disease prevention and surveillance strategies, the identification of those asymptomatic carriers is of particular significance especially in the light of climate change and potential expansion of the vector. Therefore, a reliable serodiagnostic tool and a vaccine are urgently needed. However, with only limited knowledge of the immune response to *B. bacilliformis* infections, antigen candidates for a vaccine are also widely unknown.

This study aims to identify immunodominant proteins of *B. bacilliformis* for serodiagnostic use and vaccine development.

Methods and Materials

Based on the genomes of *B. bacilliformis* strains KC583 and KC584, a reverse vaccinology approach in combination with heterologous genomic expression libraries was used to identify immunodominant proteins. Antigen candidates were recombinantly expressed and their reactivity was systematically assessed by Western blotting, line blotting and ELISAs with a serum collection of Peruvian patients suffering from *B. bacilliformis* infections.

Results

In total, 21 potentially immunodominant proteins were identified, recombinantly expressed and analysed by Western blotting using a pool of patient sera. Fourteen antigens were found to be immunoreactive with patient sera and were further analysed by line blotting using sera of 26 Carrión's disease patients and 96 healthy German blood donors. Results indicated the use of three antigens as sero-markers to detect IgG antibodies against *B. bacilliformis*. Based on these findings a diagnostic ELISA with a sensitivity of 81% and a specificity of 95% was developed.

Conclusion

The combination of reverse vaccinology and heterologous genomic expression libraries has been proven to be effective for the identification of immunodominant proteins. The herein developed line blot assay and ELISA represent useful serodiagnostic tools for future epidemiological studies in endemic areas and provide a solid basis for future vaccine development to prevent the highly lethal Carrión's disease.

Übersicht über die Bedeutung und Pathogenese der bakteriellen Translokation von *Staphylococcus aureus* vom Blut in den Urin bei invasiven Infektionen

F. Schuler¹, S. Niemann¹, P. Barth², F. Schaumburg¹

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, ²Universitätsklinikum Münster, Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Münster, Deutschland

Fragestellung

Der Nachweis von *Staphylococcus aureus* im Urin ist nur selten mit einer Harnwegsinfektion assoziiert (0,5%-1%) und häufig Ausdruck einer asymptomatischen Kolonisation. Außerdem kann eine *S. aureus* Bakteriurie (SABU) sekundär im Rahmen einer *S. aureus* Bakteriämie (SAB) auftreten. Ziele dieser Übersichtsarbeit sind die Beschreibung der (i) Epidemiologie der SABU bei Patienten mit SAB, (ii) der renalen Pathogenese, (iii) der potentiellen Virulenzfaktoren und (iv) die Identifizierung von Wissenslücken.

Methoden

Die Literaturrecherche wurde in PubMed auf die englische Sprache beschränkt.

Ergebnis

In Studien lag die Prävalenz der SABU bei Patienten mit SAB bei 7,8%-39% (gepoolte Prävalenz: 13%). Technische und methodologische Unterschiede (Studiendesign, Definition von SABU, Urinkulturdiagnostik) führen zu einer großen Varianz der Ergebnisse. Der wichtigste Risikofaktor für SABU ist die Katheterisierung der Harnwege (63%-82%). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass SABU mit klinischen Komplikationen (z. B. septischer Schock, Aufnahme auf die Intensivstation) und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit SAB verbunden ist. Folgende Pathomechanismen werden für den Übergang von *S. aureus* in den Urin diskutiert: renale Gewebeerstörung mit Abszessbildung und Transzytose. Darüberhinaus könnten die Parazytose und die Internalisierung in Leukozyten und Makrophagen ("Trojanische Pferde") bei der Translokation eine Rolle spielen. Eine Kombination der verschiedenen Wege ist wahrscheinlich. In Tiermodellen wurden *S. aureus*-spezifische Virulenzfaktoren (z.B. Sortase A, Adhäsionsfaktoren, Koagulase) charakterisiert, die für die Translokation beim Menschen relevant sein könnten. Für die systematische Untersuchung der Wissenslücken müssen Erreger (z.B. Typisierung von Stämmen, Immunevasionsmechanismen), Wirt (z.B. Komorbiditäten, Untersuchung von Leukozyten im Urinsediment, renale Bildgebung) und Umwelt (z.B. Einfluss von Medikamenten und Nährstoffen) in Betracht gezogen werden.

Schlussfolgerung

Ein hoher Anteil der Patienten mit SAB entwickelt eine SABU (7,8%-39%). SABU bei SAB ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden. Die (molekulare) Pathogenese des Übergangs von *S. aureus* in den Urin bei invasiven Infektionen ist nicht geklärt. Weitere Studien mit Blick auf den Erreger, den Wirt und die Umwelt sind notwendig, um diese Wissenslücken zu schließen.

P-078

Cellular immunity against BK virus in hematopoietic stem cell transplant recipients

M. Koldehoff¹, P. A. Horn², M. Lindemann²

¹*Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen, Deutschland,*

²*Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Deutschland*

Question

The BK virus (BKV), a DNA virus of the polyomavirus family, is a cause of severe hemorrhagic cystitis and nephropathy in hematopoietic stem cell transplant recipients.

Methods and Materials

Symptomatic patients can be treated by the antiviral drug cidofovir, a nucleotide analogue which inhibits the DNA polymerase of various DNA viruses. However, treatment with cidofovir can lead to nephrotoxicity and neutropenia. Alternatively, immunosuppression can be reduced.

Results

Virus-specific T cells play a key role in the elimination of reactivated BKV infection. In the current study, we optimized the conditions of an interferon-gamma ELISpot assay to sensitively assess cellular BKV specific immunity. We titrated two pools of viral peptides and compared different numbers of PBMC and varied the cell culture duration. A concentration of 1 µg/mL per peptide (PepMix™ BKV, large T antigen, JPT, Berlin, Germany), 400,000 PBMC per culture and 1d of incubation could be defined as optimal. Using these conditions, ten patients after hematopoietic stem cell transplantation were analyzed. We observed that after treatment with cidofovir cellular responses against BKV remained overall very low, whereas in patients with a reduction of their immunosuppressive drugs BKV immunity increased substantially. Cellular BKV specific immunity could be determined already 34 days after hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusion

In conclusion, the ELISpot appears as an excellent method to sensitively detect cellular immunity against BKV and to assess the effect of various treatment options.

Cellular immune response after vaccination against varicella zoster virus in hematopoietic stem cell transplantation recipients

M. Koldehoff¹, P. A. Horn², M. Lindemann²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen, Deutschland,

²Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Deutschland

Question

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients have a high risk of developing primary varicella infection and varicella zoster virus (VZV) reactivation.

Methods and Materials

VZV infections can be fatal and VZV reactivation can be complicated by shingles, postherpetic neuralgia or other complications, which reduces the quality of life after HSCT. Although VZV vaccination may prevent infection, the optimal prophylaxis of VZV disease or postherpetic neuralgia has not been established.

Results

In the current study, HSCT recipients (88% with myeloablative preparative regimen) were vaccinated against VZV reactivation using ShingrixTM, which contains a recombinant, adjuvant VZV 1 glycoprotein E antigen. Cellular immunity against VZV was analysed by ELISpot method. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of recipients with vs. without prior shingles (n=23 and n=22, respectively) showed significantly higher VZV-specific responses prior to vaccination (p=0.03, 236.0 vs. 9.5 spots increment, data represent median interferon gamma spots per 200,000 PBMC). In recipients with prior shingles VZV immunity increased after the second vaccination (n=8) and in recipients without prior shingles already after the first vaccination (n=6).

Conclusion

These preliminary data indicate that vaccination with ShingrixTM augmented cellular immunity in stem cell transplant recipients. Follow-up examinations have to show whether this immunity is also protective.

Impaired anti-fungal MAIT cells response in patients after hematopoietic stem cell transplantation

S. Jahreis^{1,2}, S. Böttcher^{1,2}, S. Hartung^{1,2}, M. von Lillienfeld-Toal^{1,2}

¹Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ²Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Jena, Deutschland

Question

Invasive mycoses are the main cause for mortality and morbidity in immuno-suppressed patients, e.g., patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Moulds are effectively killed by the innate immune system in healthy individuals while these mechanisms are impaired in HSCT patients due to therapy or the underlying disease. Recently, we observed that also Mucosal-associated invariant T cells (MAIT), an innate-like T cell subtype, are activated by moulds from the order *Aspergillus* and *Mucorales*. Thus, we aimed to investigate whether the antifungal MAIT cell response might be defective in HSCT patients.

Methods and Materials

Peripheral blood mononuclear cells were isolated from healthy donors or HSCT patients and were stimulated with conidia of *A. fumigatus* or *R. arrhizus*. The MAIT cell response was analyzed by flow cytometry.

Results

The analysis of 22 HSCT patients revealed a reduced frequency of MAIT cells in comparison to healthy donors. Furthermore, unstimulated patient MAIT cells displayed a preactivated phenotype characterised by an increased expression of the activation marker CD69 and CD25, the degranulation marker CD107a and a higher amount of intracellular granzyme B but reduced amount of granzyme A. Stimulation with conidia from *A. fumigatus* or *R. arrhizus* induced an antifungal response in MAIT cells from HSCT patients marked by induction of CD69, CD25, CD107a, granzyme B and IFN- γ as well as a decrease of intracellular granzyme A and perforin. However, the response was less distinct compared to MAIT cells from healthy. Interestingly, the occurrence of Graft-versus-Host Disease did not influence the antifungal MAIT cell response in HSCT patients.

Conclusion

Taking together, MAIT cells from HSCT patients are able to respond to fungal stimulation. However, the response is less distinct and thus may be less effective as in healthy individuals thereby contributing to the susceptibility of HSCT patients to fungal infections.

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

M. T. N. Hoang^{1,2}, Z. Cseresnyes³, S. Hartung^{1,2}, K. Rennert⁴, A. S. Mosig^{5,6}, M. T. Figge^{3,7}, M. von Lilienfeld-Toal^{1,2}

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II / Hämatologie und Onkologie, Jena, Deutschland, ²Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, Jena, Deutschland, ³Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Angewandte Systembiologie, Jena, Deutschland, ⁴Dynamic42 GmbH, Jena, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Jena, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen / AG INSPIRE, Jena, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum Jena, Institut für Biochemie II, Jena, Deutschland, ⁷Friedrich Schiller Universität, Fakultät für Biowissenschaften, Jena, Deutschland

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 eine 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.

Methoden

Im mikrofluidischen Lung-on-a-Chip Modell werden Lungenepithelzellen an einem air-liquid interface (Lungenseite) sowie Endothelzellen in einer perfundierten Flüssigkeitsphase (Blutseite), 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 ko-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 $1230 \pm 311 \mu\text{m}$ in Kontrollen auf $334 \mu\text{m} \pm 278 \mu\text{m}$ 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.

Association of a non-synonymous *TfR1* polymorphism with malaria among pregnant Ghanaian women

 R. Oliveira¹, W. van Loon¹, G. Bedu-Addo², B. McMorran³, F. P. Mockenhaupt¹
¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland,

²Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST), Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi,

³Australian National University, Department of Immunology and Infectious Disease, The John Curtin School of Medical Research, Canberra, Australia

Question

Malaria in pregnancy (MiP) has major consequences for mother and child, ranging from asymptomatic anaemia, low birthweight, and premature delivery to stillbirth and severe maternal disease.

Malaria and iron metabolism share an important and complex relationship. Recently, the membrane-located Transferrin receptor 1 (TfR1) has been identified as an erythrocyte invasion receptor for *Plasmodium vivax* but it is also responsible for iron transport into host cells. We hypothesized that a non-synonymous single nucleotide polymorphism (SNP) in the *TfR1* gene, rs3817672, which is common in Europe but comparatively rare in Africa, influences susceptibility to MiP and its manifestation.

Methods and Materials

We genotyped *TfR1* rs3817672 using DNA samples from 530 pregnant women attending antenatal care (1998) and from 893 delivering women (2000) recruited at the Presbyterian Mission Hospital in Agogo, Ghana.

Plasmodium infection was ascertained by thick blood film microscopy and PCR assays.

Associations between genotype and MiP were assessed using Fisher's exact test, Mann Whitney-U test and Student's t-Test as applicable, as well as by logistic regression models including age

Results

TfR1 rs3817672 was successfully genotyped in 84% of all enrolled women. The genotype distribution was CC, 941/1196; CT, 226/1196; and T/T, 32/1196. *Plasmodium* infection was present in approximately 59% (706/1199) of all women, with *P. falciparum* predominating (99.6%, 703/706).

Homozygosity for the T allele differed significantly between infected and uninfected women; it was associated with increased odds of malaria (aOR, 2.32; 95%CI, 1.02 – 5.29) and maternal anaemia (aOR, 2.51; 95%CI, 1.19 – 5.26) as well with reduced haemoglobin levels.

Additionally, T allele carriage was found to predispose to low birth weight among infected primiparae (aOR, 2.1; 95%CI, 1.1 – 4.3).

Conclusion

The present study is the first to report an association between *TfR1* rs3817672 and malaria.

The T allele appears to increase susceptibility to *Plasmodium* infection in pregnant Ghanaian women and to influence clinical and pregnancy outcomes.

Future studies are required to disentangle the functional mechanisms that drive these associations and to investigate if the polymorphism's effect is specific to malaria in pregnancy or to malaria *per se*.

STD complete - Point-of-care Multiplex-Testung für sexuell übertragbare Erkrankungen

E. T. Esitgen, J. Hafner, U. Seybold, G. Ibarra, F. E. Gottwald, J. R. Bogner

LMU Klinikum, Klinische Infektiologie, München, Deutschland

Fragestellung

Point-of-care-Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) bieten die Möglichkeit einer Testung auch für sexuell übertragbare Erkrankungen. Die kurze Zeit bis zum Vorliegen eines Ergebnisses bietet die Möglichkeit der für die Unterbrechung der Infektionskette essentiellen sofortigen Einleitung von Therapie und Beratungsmaßnahmen. Die eazyplex-STD-complete Plattform (Amplex Diagnostics, Gars-Bahnhof) testet Proben von 2 Patienten bzgl. mehrerer Erreger gleichzeitig, ein Ergebnis ist nach ca. 30 min verfügbar. Ziel dieser Studie war die Analyse der Sensitivität und Spezifität dieser Testung im Vergleich zur Standard-Diagnostik eines universitären mikrobiologischen Routine-Labors.

Methoden

Bei V.a. STD erfolgte die Gewinnung von Abstrichproben. Der verwendete Tupfer (ESwab, Copan S.P.A, Brescia, Italy) wurde im mit Transportmedium befüllten Röhrchen für ≥5 min inkubiert. 100 µl Medium wurden für die Testung mittels eazyplex-STD-complete entnommen. Diese Plattform verwendet eine isothermale Amplifikationstechnik (loop mediated amplification, LAMP) auf einem portablen, batteriebetriebenen Analysegerät (Genie II), die Präanalytik beschränkt sich auf den Transfer von 25 µl Probenflüssigkeit in 100 µl RALF-Puffer, die Inkubation bei 99°C für 2 min im Heizblock des Geräts und schließlich den Transfer von jeweils 25 µl Lysat auf die Kartusche (6 Testnäpfe, 2 Kontroll-Näpfe).

Die ersten 149 Proben wurden bei Amplex Diagnostics getestet, weitere 150 Proben schließlich als POC-Test in der Infektionsambulanz. Gleichzeitig erfolgte im Mikrobiologischen Routinelabor die Standardtestung der übrigen 900 µl bzw. einer Serumprobe als Goldstandard für die Errechnung von Sensitivität und Spezifität der jeweiligen eazyplex-STD-complete Analysen.

Ergebnis

Bei klinischem Verdacht auf eine STD wurden insgesamt 299 Abstrichproben (48 Pharynx, 124 Anus, 100 Urethra, 20 gepoolt, 4 Penis, 2 Auge, 1 Erststrahlurin) ausgewertet.

Erreger	Getestete Proben	Goldstandard	Sensitivität	Spezifität
N. gonorrhoeae	294	PCR, Kultur	88%	98,51%
C. trachomatis	281	PCR	80%	100%
U. urealyticum	297	PCR	69,23%	99,59%
M. hominis	296	PCR	79,31%	97,38%

Schlussfolgerung

Die eazyplex-STD-complete Plattform bietet die Möglichkeit einer schnellen (30 min) POC-Testung bzgl. 4 Erregern bei sehr guter Sensitivität und Spezifität. Dies ermöglicht die umgehende Therapie und damit Unterbrechung möglicher Infektionsketten. Eingehende Analysen der wenigen Fälle zwischen eazyplex-STD-complete und Routinelabor diskrepanter Ergebnisse dauern noch an.

ADAR1 is a negative regulator of EBOV RNA innate sensing

J. Wildemann¹, L. Rivière¹, C. Helmer¹, T. Hoenen², C. Pfaller³, R. König¹

¹Paul-Ehrlich Institut, Host-Pathogen-Interaktionen, Langen, Deutschland, ²Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für molekulare Virologie und Zellbiologie, Greifswald, Deutschland, ³Paul-Ehrlich Institut, Veterinärmedizin, Langen, Deutschland

Question

The early immune response to EBOV is a crucial determinant for disease outcome. Adenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1) is an RNA editing enzyme, which modifies double-stranded RNA (dsRNA) by Adenosine-to-Inosine (A-to-I) editing, essential for discrimination between self and foreign RNA. This crucial negative regulator of the interferon (IFN) response is expressed in two isoforms: the IFN-inducible p150 present in both cytoplasm and nucleus and the constitutively expressed p110 predominantly active in the nucleus. Potential A-to-I editing of EBOV genomes in *in silico* approaches or in samples from EBOV disease survivors was shown recently. Our goal is to confirm EBOV RNA editing in a cell-based assay and to establish a link to altered innate sensing depending on the editing-status of the EBOV RNA.

Methods and Materials

ADAR1 knock-out (KO) 293T cells, and KO cells stably expressing ADAR1 p150, catalytically inactive p150, and p110 isoform were generated. Transcription- and replication-competent virus-like particles (trVLPs) were produced in respective cells and wild type (WT) cells followed by EBOV RNA extraction. Target cells were transfected with respective EBOV RNA and innate sensing was measured in qRT-PCR by monitoring expression of IRF-3 target gene *ISG54* and by Western Blots for IRF-3 and PKR. Ongoing work will determine the sensors recognizing EBOV RNA and A-to-I editing status of RNA by RNAseq.

Results

EBOV RNA extracted from particles produced in WT cells induce an IRF-3-dependent response after transfection in primary myeloid cells. EBOV RNA produced in ADAR1 KO cells induce a higher ISG54 response after transfection in A549 cells than EBOV RNA produced in WT cells. This suggests that ADAR1 is a negative regulator for sensing. Interestingly, the innate response to particle-associated EBOV RNA derived from cells overexpressing ADAR1 p150 is significantly diminished in comparison to RNA derived from ADAR1 KO cells or cells overexpressing the catalytically inactive form of p150 or the nuclear isoform p110. This suggests that strong RNA editing activity by the active IFN-stimulated p150, but not p110 might influence the capacity for EBOV RNA sensing.

Conclusion

This work established ADAR1 as a proviral factor during EBOV infection and as a negative regulator of innate sensing of EBOV RNA. A better understanding of the first interactions between EBOV and innate regulators might help to advance therapeutic strategies.

Effect of *H. pylori* infection and eradication therapy on T cell activation markers and regulatory T cells in HIV positive and HIV negative individuals in Central Ethiopia

M. G. Mesfun^{1,2}, A. Fuchs^{1,2}, E. O. Kuffour¹, P. Lang³, D. Häussinger^{1,2}, T. Lüdde^{1,2}, T. Feldt^{1,2}

¹Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland, ²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, Ethiopia, ³Institute of Molekular Medicine II, University Hosital Heknrich Heine University, Düsseldorf, Deutschland

Question

The immunomodulatory effect of microbiota has important clinical implications. In previous studies, we could show that chronic infection with *Helicobacter pylori* associated with decreased markers of immune activation and favourable virological and immunological parameters in HIV-infected patients. The objective of this study was to characterise the immunomodulatory effect of *H. pylori* infection.

Methods and Materials

A prospective, randomized interventional study was conducted at the Asella Teaching and Referral Hospital in Ethiopia. T-cell markers of 244 individuals with (n=121) and without (n=123) HIV-infection were analysed using flow cytometry performed with the BD FACSCanto II (BD Bioscience, USA). *H. pylori* status was determined with Serazym *H.pylori* 2nd Generation ELISA for stool antigen test (Seramun Diagnostica, Germany). Of those, 61% (n=148) were *H. pylori* positive. Each 24 randomly selected *H. pylori* positive individuals with and without HIV-infection received *H. pylori* eradication treatment (Clarithromycin/Metronidazole/Pantoprazole) for 14 days. T cell profiles were analysed at baseline and six months after *H. pylori* eradication therapy.

Results

At baseline, *H. pylori* infection was associated with higher expression of regulatory T cell (Treg) markers (CD25+Foxp3+CD4+) in HIV negative [1.08% vs 2.0%, p<0.001] and HIV positive [1.62% vs 2.9%, p=0.009] individuals. An association of *H. pylori* infection with reduced expression of markers for T cell activation (HLA-DR+CD38+CD4+ [2.24% vs 1.52%, p=0.003]) and exhaustion (PD1+CD4+ [16.05% vs 12.70%, p=0.030]), TIM3+CD4+[2.39% vs 1.28% p=0.002], TIM3+CD8+[5.61% vs 3.13%, p=0.007]) was observed in HIV-negative individuals only. The overall *H. Pylori* eradication rate was 50% (24/48) and successful eradication of *H. pylori* was associated with increased proliferation (Ki67+CD4+) and decreased Treg frequency (Figure 1).

Conclusion

H. pylori infection is associated with reduced T cell activation and higher proportions of regulatory T cells. Six months after *H. pylori* eradication, a significant decrease in Treg frequency and an increase in marker of T cell proliferation were observed. However, a decrease in Treg frequency was also observed after unsuccessful *H. pylori* eradication therapy. [Ref1]

Literaturangaben

[Ref1] Sarfo, F. S., K. A. Eberhardt, A. Dompok, E. O. Kuffour, M. Soltau, M. Schachscheider, J. F. Drexler, A. M. Eis-Hübinger, D. Häussinger, E. E. Oteng-Seifah, G. Bedu-Addo, R. O. Phillips, B. Norman, G. Burchard and T. Feldt, (2015), *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Higher CD4 T Cell Counts and Lower HIV-1 Viral Loads in ART-Naïve HIV-Positive Patients in Ghana., PLOS ONE 10(11), e0143388

P-087

Leptin signaling in PBMC is differentially altered in Infectious Diseases

L. Andrade, Z. Hejazi, J. Stemler, J. Fischer

Uniklinik Köln, Klinik 1 für Innere Medizin/Infektiologie, Köln, Deutschland

Question

Recently, we identified an important crosstalk between leptin signaling and macrophage functions in the context of bacterial infections. We found that upon infection with Gram-negative pathogens, such as *Salmonella* Typhimurium, leptin receptor (Lepr) expression increased in mouse macrophages. Unexpectedly, our mouse study revealed that both genetic Lepr ablation in macrophages and global pharmacologic leptin antagonization augmented lysosomal functions, reduced *S. Typhimurium* burden, and diminished inflammation in vitro and in vivo. Finally, we were able to show that inhibition of leptin signaling modulates innate immunity to combat Gram-negative bacterial infections, which could be a novel, adjunctive strategy to treat infections caused by multiresistant pathogens. Since this study was conducted in several mouse models we are aiming to study leptin signaling in the context of infections in humans in order to evaluate leptin signaling as a therapeutic target.

Methods and Materials

In this project we isolated PBMCs from patients with differential bloodstream and SARS-CoV2 infections and study leptin signaling cascade using qPCR and westernblot compared to healthy controls.

Results

Our preliminary results indicate that leptin signaling is induced in PBMCs from patients with bloodstream infections compared to healthy controls. Interestingly, leptin signaling in PBMCs from COVID-19 patients was downregulated compared to healthy controls.

Conclusion

Taken together our results indicate that induction of leptin signaling in PBMCs is highly dependent on the type of infection. The results confirm our findings from our previous studies in mice indicating that leptin signaling could be a relevant target for treating multiresistant infections.

P-088**Variabilität von Antibigrammen - Wie häufig treten Änderungen im antimikrobiellen Empfindlichkeitsmuster bei Isolaten eines Patienten auf?**

F. Schuler¹, E. Idelevich², F. Schaumburg¹, R. Köck³

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland, ²Universitätsmedizin Greifswald, Friedrich Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie, Greifswald, Deutschland, ³DRK Kliniken Berlin, Institut für Hygiene, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Viele mikrobiologische Laboratorien führen die antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung (*engl.* antimicrobial susceptibility testing, kurz: AST) nicht für alle konsekutiven Isolate der gleichen Spezies von einem Patienten durch. Ziel dieser Studie war es, zu beurteilen, in welchen Zeitintervallen die AST wiederholt werden sollte, um Änderungen der antimikrobiellen Empfindlichkeit (*engl.* change in antimicrobial susceptibility pattern, kurz: cASP) zu erkennen.

Methoden

AST wurde für alle Isolate definierter Spezies durchgeführt, die im Rahmen der klinischen Routinediagnostik am Universitätsklinikum Münster in den Jahren 2015-2018 gewonnen wurden, ohne Einschränkungen für konsekutive Isolate eines Patienten. Das Auftreten von cASP und die Zeit zwischen dem Entnahmedatum der ersten Probe und dem ersten cASP wurden durch die Kombination von Antibigrammen aus allen Proben und nach Stratifizierung in Spezies und Proben bestimmt. Die Auswertung erfolgte bei Fällen (= eine Krankenhausaufnahme), bei denen mindestens zwei Antibigramme für eine dieser Spezies vorlag.

Ergebnis

Insgesamt wurden 35.473 AST-Ergebnisse in die retrospektive Analyse einbezogen [2-71 pro Fall]. Bei der Kombination von Erregern und Probenmaterial traten 1.991 cASP in 1.269/8.502 (14,9%) aller Fälle nach einer medianen Zeit bis zum cASP von 5d [0-364] auf. Davon traten 628/1.991 (31,5 %) am Tag der ersten Probenentnahme auf (überwiegend aufgrund von phänotypischen Varianten in derselben Probe). Unter Ausschluss von Isolaten mit abweichendem AST-Muster bereits am Tag der ersten Probenentnahme betrug die mediane Zeit bis zur cASP 12d [1-364]. Eine Stratifizierung nach Spezies [und Probe] ergab eine große Varianz der medianen Zeit bis zum cASP (z. B. bei *E. coli*: 5d [1-48] für Blutkulturen oder 16d [1-364] für Urin).

Schlussfolgerung

Unter Verwendung mikrobiologischer Routinedaten in einem großen Tertiärkrankenhaus tritt cASP gelegentlich auf. Die Zeit für die Durchführung eines nachfolgenden AST zum Nachweis von cASP hängt von der Spezies und der Art der Probe ab. Es sind weitere Studien erforderlich, um zu bewerten, ob ideale Zeitintervalle definiert werden können, die über lokale Gegebenheiten hinaus anwendbar sind.

Epidemiologie von Leberabszessen in Deutschland

L. Zimmermann¹, C. Lübbert¹, S. Wendt¹, T. Karlas²

¹Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik II, Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, Deutschland,

²Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik II, Bereich Gastroenterologie, Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Leberabszesse (LA) gehören zu den seltenen, aber potentiell lebensbedrohlichen abdominalen Erkrankungen, die schnell diagnostiziert und therapiert werden müssen. Angaben zur Inzidenz schwanken zwischen 1-15/100.000 in Europa und Nordamerika [1], [2]. Strukturierte epidemiologische Daten liegen für Deutschland nicht vor, weshalb hier eine systematische Analyse auf Basis repräsentativer Diagnosedaten der GKV durchgeführt wurde.

Methoden

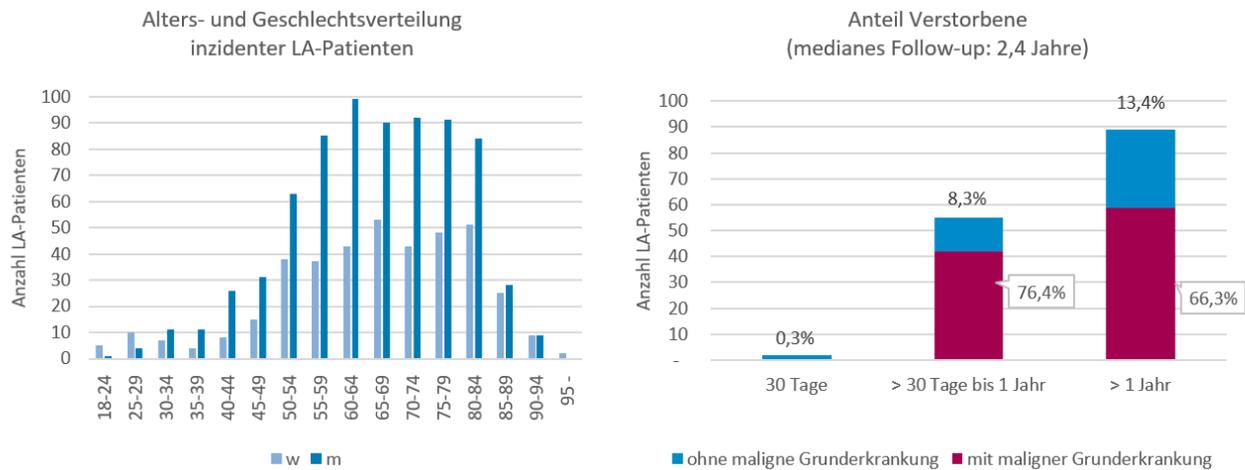
In Abrechnungsdaten der Jahre 2013-2019 von ca. 4 Mio. volljährigen GKV-Versicherten (Deutsche Analysedatenbank der Gesundheitsforen Leipzig) wurden Prävalenz und Inzidenz von pyogenen LA mit stationär codierter Diagnose (ICD-10, K75.0 ohne Echinokokkose, B67) ermittelt (N=1.118). Weiterhin wurden demographische und morbiditätsbezogene Charakteristika der Betroffenen ermittelt, potentielle Ursachen des LA sowie Hospitalisierungsstatus, Tod und Komplikationen innerhalb eines Jahres bestimmt.

Ergebnis

Die Inzidenz von bakteriellen LA beträgt ca. 8/100.000. Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt liegt bei 66 Jahren. 65% der Erkrankten sind Männer ($p < 0,001$). Über 60% der LA-Patienten haben biliäre Vorerkrankungen, 57% eine nichtinfektiöse Kolitis und 46% maligne Neubildungen. In 50% der Fälle wurden vor der LA-Diagnose Protonenpumpen-Inhibitoren verschrieben.

LA-Patienten weisen einen hohen Komorbiditätsindex nach Charlson (CCI 4,65 [3]) auf. Im Vergleich zur Gesamt-GKV-Kohorte liegt häufiger ein Zustand nach Lebertransplantation vor (OR 45). Auch Neubildungen in Leber und Gallensystem, Leberzirrhose und Pankreatitis werden häufiger als Komorbidität zu LA dokumentiert (OR 21, 12 bzw. 10).

In 27% der LA-Fälle ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die Rehospitalisierungsrate beträgt 21% im ersten Jahr nach Diagnose eines LA. 9% der Betroffenen versterben innerhalb von 12 Monaten, die Mehrheit davon mit maligner Grunderkrankung.



Figur 1, A: Alters- und Geschlechtsverteilung; B: Verstorbene

Schlussfolgerung

Pyogene Leberabszesse sind eine seltene Erkrankung mit relevanter Morbidität und Mortalität. Prädisponierende Faktoren sind Krankheiten des Darms, der Gallenwege sowie Malignome. Die Versorgungsforschung sollte sich auf weitere Ursachenermittlung und Prävention von LA sowie klinische Studien zur Therapie konzentrieren.

Literaturangaben

- [1] Jepsen P, Vilstrup H, Schönheyder HC, Sørensen HT, (2005), A nationwide study of the incidence and 30-day mortality rate of pyogenic liver abscess in Denmark, 1977-2002, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Aarhus, Denmark, 1185-1188, Volume 21, Issue 10, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02487.x> , 2021-01-26, Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital
- [2] Lübbert C, Wiegand J, Karlas T, (2014), Therapy of Liver Abscesses, *Viszeralmedizin*, 334–341, 30, <https://doi.org/10.1159/000366579>, 2021-01-26, Universitätsklinikum Leipzig
- [3] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR, (1987), A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *Journal of Chronic Diseases*, 373-383, 40, [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8), 2021-01-26

Prospective Surveillance of Colonization and Disease by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a European Pediatric Cancer Center

M. A. Füller¹, S. Kampmeier², A. Wübbolding¹, J. Grönefeld¹, A. Kremer³, A. H. Groll¹

¹Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, Deutschland,

²Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene, Münster, Deutschland, ³Universitätsklinikum Münster, Medizincontrolling, Münster, Deutschland

Question

Children and adolescents undergoing treatment for cancer or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are at increased risk for colonization and infection by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and control of MRSA in this setting is of particular importance. We therefore examined the occurrence and outcome of MRSA colonization and infection in children and adolescents with cancer or allogeneic HSCT in a large European pediatric cancer center with an established management bundle.

Methods and Materials

In a prospective single-center observational cohort study conducted between 2007 and 2018, nasopharyngeal swabs for culture of MRSA were obtained from all inpatient admissions to the pediatric Oncology and HSCT wards. The primary endpoint of the study was the colonization rate over time. Secondary endpoints included antibiotic resistance patterns, clonal relationships tested by genotyping technologies, time burden of isolation measures, implementation and results of decolonization efforts. Occurrence of invasive MRSA infections was also assessed.

Results

MRSA-screening identified 34 colonized patients (median age: 11 years; range: 0-21 years) without trends over time. MRSA colonization was associated with the presence of central venous catheters (76 %), immigration background (32 %), antibacterial treatment in the previous 4 weeks (53 %), status post surgery (41 %) and previous allogeneic HSCT (32 %). There was no molecular evidence of patient-to-patient transmission. Standard MRSA eradication regimen led to a lasting eradication of the organism in 24 of 34 patients. There was a total of two patients with MRSA infection during the 12 years observation period and no mortality from MRSA.

Conclusion

Prospective monitoring revealed low rates of MRSA colonization and infection at our center. These low rates and the absence of patient-to-patient transmission support the effectiveness of the management bundle of MRSA identification, isolation, and decolonization.

***Mycobacterium chimaera* infection with encephalitis and multi-organ involvement after cardiac surgery – two case reports**

J. Trauth¹, V. Kantelhardt¹, U. Matt¹, B. Niemann², T. A. Kohl^{3,4}, S. Niemann^{3,4}, M. Arvand⁵, A. Böning², S. Herold¹

¹University Hospital Gießen and Marburg, Justus-Liebig-University, Department of Medicine II, Section of Infectious Diseases, Gießen, Deutschland, ²University Hospital Gießen and Marburg, Justus-Liebig-University, Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, Gießen, Deutschland, ³Research Center Borstel, Molecular and Experimental Mycobacteriology, Priority Area Infections, Borstel, Deutschland, ⁴German Center for Infection Research, Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Borstel, Deutschland, ⁵Robert-Koch Institute, Unit for Nosocomial Infections, Surveillance of Antimicrobial Resistance and Consumption, Department for Infectious Disease Epidemiology, Berlin, Deutschland

Question

Mycobacterium chimaera (*M. chimaera*) prosthetic valve endocarditis is a rare NTM infection attributed to contaminated heater-cooler-units (HCU) used during cardiopulmonary bypass. We report two cases of disseminated disease, complicated by latency of diagnosis and cerebral involvement.

Methods and Materials

In 2009, a 41-year-old woman had cardiac surgery after Stanford A dissection, followed by a revision due to valve prosthesis dysfunction in 2012. During 2012-2019, fever and bone lesions were interpreted as extraintestinal manifestations of colitis ulcerosa (diagnosed in 1986) and treated with steroids and TNF α -blockers. In 2019, we diagnosed disseminated *M. chimaera* infection by positive blood cultures and histopathologic evidence of epithelioid granulomas in kidney, liver and bone. In retrospect, *M. chimaera* was detected in aortic tissue samples from 2012. After twelve months of therapy (azithromycin, ethambutol, rifabutin, clofazimine), PET scan showed partial response and blood cultures turned negative, but cognitive decline and brain scan pointed to advanced mycobacterial encephalitis. The patient died in palliative care shortly after.

A 57-year-old woman with biological aortic valve prosthesis presented six years after cardiac surgery (2019) due to fever of unknown origin for more than six months. *M. chimaera* disseminated disease were diagnosed by positive blood cultures and PET scan (foci in aortic valve prosthesis, sternum and liver). After seven months on clarithromycin, ethambutol, rifabutin and clofazimine, ongoing dissemination became apparent as blood cultures remained positive, renal function worsened, and scans revealed progressive hepatosplenomegaly and brain lesions. To attain source control, change of the prosthetic valve was performed. Despite intensive care treatment, the patient died two weeks after surgery due to multi-organ failure.

Results

WGS confirmed that both isolates are part of a worldwide outbreak related to contaminated HCU (LivaNova, Germany), suggesting infection occurred at the site where both patients had their initial open-heart surgery.

Conclusion

Our cases highlight that *M. chimaera* infection presents up to many years after cardiac surgery. Disseminated infection can be misdiagnosed as rheumatoid or granulomatous disease. Organ involvement other than prosthesis infection and especially encephalitis have a poor outcome even after conversion of blood cultures under extensive antimycobacterial therapy. Early exchange of the prosthetic material seems mandatory.

Risk Factors and Outcomes Associated with the Carriage of Tigecycline-non-susceptible Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

J. Kessel¹, J. Bender², G. Werner³, M. Griskaitis⁴, E. Herrmann⁵, A. Lehn⁶, H. Serve⁷, K. Zacharowski⁸, S. Zeuzem⁹, M. J. Vehreschild¹⁰, T. A. Wichelhaus¹¹, V. A. Kempf¹¹, M. Hogardt¹¹

¹University Hospital Frankfurt, Department of Medicine 2, Infectious diseases, Frankfurt, Deutschland, ²Robert Koch-Institute, Wernigerode Branch,, National Reference Center for Staphylococci and Enterococci, Unit FG13 Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances, 38855 Wernigerode, Deutschland, ³Robert Koch-Institute, Wernigerode Branch, Unit FG13 Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances, National Reference Center for Staphylococci and Enterococci, Wernigerode, Deutschland, ⁴University Hospital Mainz, Institute of Biostatistics, Epidemiology and Informatics, Mainz, Deutschland, ⁵e Institute of Biostatistics and Mathematical Modelling, Goethe University, Frankfurt, Deutschland, ⁶Institute of Biostatistics and Mathematical Modelling, Goethe University, Frankfurt, Dominica, ⁷University Hospital Frankfurt, Department of Medicine 2, Hematology/Oncology, Frankfurt, Deutschland, ⁸University Hospital Frankfurt, Goethe University, Department for Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Frankfurt, Deutschland, ⁹University Hospital Frankfurt, Department of Internal Medicine 1, Gastroenterology, Frankfurt, Deutschland, ¹⁰University Hospital Frankfurt, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland, ¹¹Institute for Medical Microbiology and Infection Control, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Question

Vancomycin-resistant *E. faecium* (VRE) is a common cause of healthcare-associated infections, particularly in severely ill and immunocompromised patients. The emergence of VRE with tigecycline resistance (TVRE) is increasing but its impact on patient outcome is still not well defined. This study aimed to assess risk factors for the acquisition of TVRE and of patient outcomes associated with TVRE carriage/infection.

Methods and Materials

At the University Hospital Frankfurt, we conducted a matched pair TVRE-VRE analysis to identify risk factors for TVRE carriage. Clinical events like bloodstream infections (BSI), *Clostridioides difficile* detection, and death were recorded. Bed-to-bed contacts and potential transmission routes were reconstructed. TVRE were sequenced to confirm suspected transmission events and to identify tigecycline resistance mechanisms.

Results

76 TVRE cases were identified between 02/2014-04/2017 and compared to VRE colonized or infected controls. TVRE carriage was associated with exposure to tigecycline, an increased rate of bloodstream infections (BSI) with VRE or *Candida* spp., and higher mortality. Whole genome sequencing-based analysis of 24 TVRE provided evidence for transmissions of TVRE, also across different wards.

Conclusion

Tigecycline exposure is the main risk factor for TVRE carriage. VRE/TVRE- and *Candida*-BSI are associated with worse clinical outcome. Hospital transmission of TVRE may occur despite strict contact precautions, whereas both antimicrobial stewardship and infection control interventions are of high importance to prevent emergence and spread of TVRE.

P-093**Resistenzlage von *Campylobacter* spp. in Thüringen 2018-2020**

J. Fornefett, S. Schroeder, D. Rimek

Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz, Gesundheitsschutz, Bad Langensalza, Deutschland

Fragestellung

Campylobacter spp. sind die häufigsten meldepflichtigen bakteriellen Durchfallerreger in Deutschland mit rund 61.500 Meldungen im Jahr 2019¹, davon 2.100 Fällen in Thüringen. Der Verzehr tierischer Lebensmittel und Tierkontakte stellen die Hauptinfektionsquellen für Menschen dar². Aufgrund zunehmender Antibiotikaresistenzen werden im Rahmen des amtlichen Zoonosenmonitorings jährlich Daten zur Resistenzsituation in Tierisolaten erhoben³. Eine systematische Erfassung von Resistenzdaten aus Humanisolaten erfolgt dagegen in Deutschland nicht.

Methoden

Die Anzucht von *Campylobacter* spp. aus Stuhlproben erfolgte auf *Campylobacter* Selektiv Agar (nach Karmali, Oxoid) für 2 Tage bei 42 °C mikroaerophil. Die Speziesidentifizierung wurde mittels MALDI TOF MS (Bruker) durchgeführt, die Empfindlichkeitsprüfung jedes Erstisolates mittels Agardiffusion auf Müller-Hinton-Agar mit Pferdeblut (Oxoid) nach EUCAST für Erythromycin (ERY), Ciprofloxacin (CIP) und Oxytetracyclin (OTC).

Ergebnis

In den Jahren 2018 bis 2020 wurden 163 *C. jejuni* (Cj) und 38 *C. coli* (Cc)-Isolate untersucht. Die Resistenzraten betragen in Cj für ERY 0 %, CIP 72 % und OTC 42 %, in Cc entsprechend 5 %, 74 % und 66 %. 25% von Cj und 13 % von Cc waren vollständig sensibel. Zweifachresistenzen (CIP + OTC) wiesen 39 % der Cj- und 50 % der Cc-Stämme auf, eine Dreifachresistenz dagegen nur ein Cc Isolat.

Schlussfolgerung

Zur Behandlung schwerer humaner *Campylobacter*-Erkrankungen wird Azithromycin, alternativ Ciprofloxacin nach vorheriger Resistenztestung empfohlen⁴. 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 Auswertung der Resistenzdaten von deutschen Geflügel- und Schweineisolaten im Rahmen des Zoonosenmonitorings liefert Ergebnisse³ analog zu Thüringer Humanisolaten und beweisen die Erfordernis eines One Health-Lösungsansatzes.

¹Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2019. Berlin, 2020.

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

³Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. BVL-Report 15.2, Berichte zur Lebensmittelsicherheit - Zoonosen-Monitoring 2019. Berlin, 2020

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

Anti-Hantavirus- und anti-Leptospiren IgG bei niedersächsischen Forstbediensteten: Mögliche Risikofaktoren und Strategien zur Kommunikation

C. Klier, C. Princk, K. Meyer-Schlinkmann, M. Mylius, S. Schmitz, M. Monazahian, A. Baillot, S. Rettenbacher-Riefler, J. Dreesman

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Infektionsepidemiologie, Hannover, Deutschland

Fragestellung

Hantavirus (H)- und Leptospiren (L) Infektionen sind als Zoonosen wieder auf dem Vormarsch. In einer Kohorte von Forstbediensteten (FB) in Niedersachsen wurde der H- und L- spezifische Serostatus bezüglich Risikofaktoren aus dem beruflichen und privaten Umfeld untersucht. Eine zielorientierte Entwicklung von Präventionsmaßnahmen und Strategien zur Kommunikation an die Zielgruppe wird angestrebt.

Methoden

Serumproben von Forstbediensteten (FB) aus dem Jahr 2016 wurden mittels ELISA auf anti-Hantavirus IgG (H) und anti-Leptospiren IgG (L) untersucht. Über einen standardisierten Fragebogen wurden neben demographischen Daten Informationen zu potentiellen Risikofaktoren (u.a. Freizeit, Beruf, Schutzmaßnahmen) erhoben. Mittels multivariater Regressionsanalyse wurden Risikofaktoren, die mit einem positivem Serostatus assoziiert waren, identifiziert und adjusted Odd (aOR) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) geschätzt.

Ergebnis

Von 601 FB (89,4% Männer, Median 53 Jahre) waren 8,8% H- und 4,9% L-seropositiv. Männer waren häufiger H-seropositiv als Frauen ($p=0,04$). Lediglich ein H-positiver FB ($n=53$) hatte eine klinische Diagnose; keinem der L-positiven FB ($n=27$) war eine Leptospirosediagnose erinnerlich.

Arbeiten im Büro (aOR: 0,4; 95% KI: 0,2 – 0,8), Spaziergänge (0,3; 0,1 – 0,9) und das Halten von Katzen (0,5; 0,3 – 0,9) waren mit einer niedrigeren Odds eines positiven H-Serostatus assoziiert. Reptilienhaltung, (3,1; 1,2 – 8,5), Dachbödenreinigung (2,4; 1,1 – 5,4), Kanufahren (2,4; 1,2 – 4,6) und Sichten von Nagerspuren (1,7; 0,9 – 3,2) waren mit einer erhöhten Odds eines positiven H-Serostatus assoziiert. Baden in Süßgewässern (2,7; 1,4 – 5,4) erhöhte die Odds; ein höherer Schulabschluss (0,6; 0,5 – 0,9) und Gartenarbeit > 10 Jahre (0,3; 0,1 – 0,99) verringerte die Odds eines positiven L-Serostatus. FB nannten den Arbeitgeber als häufigste Informationsquelle hinsichtlich der untersuchten Erreger (81,2 % Hantavirus; 55,2% Leptospiren).

Schlussfolgerung

Die gefundene H- und L-Seroprävalenz der untersuchten FB gleicht anderen FB-Studien in Europa. Die Ergebnisse weisen daraufhin, dass sowohl die FB als auch die Bevölkerung gegenüber diesen seltenen Erkrankungen sensibilisiert werden sollten. Hierfür ist es notwendig, sowohl zielgruppenorientierte Präventionsmaßnahmen als auch Kommunikationsstrategien zu entwickeln, Dabei fällt neben den Arbeitgebern dem Öffentlichen Gesundheitsdienst eine Schlüsselrolle für die Kommunikation und Dissemination der Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen zu.

Heatwave-associated *Vibrio* infections in Germany 2018 and 2019

T. T. Brehm¹, L. Berneking², M. Sena Martins³, S. Dupke⁴, D. Jacob⁴, O. Drechsel⁵, J. Bohnert⁶, K. Becker⁶, A. Kramer⁷, M. Christner⁸, M. Aepfelbacher², S. Schmiedel¹, H. Rohde⁸, German Vibrio Study Group

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, I. Department of Internal Medicine, Hamburg, Deutschland, ²Institute of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ³University Hamburg, Institut für Meereskunde, Centrum für Erdsystemwissenschaften und Nachhaltigkeit, Hamburg, Deutschland, ⁴Robert Koch Institute, ZBS 2: Centre for Biological Threats and Special Pathogens, Highly Pathogenic Microorganisms, Berlin, Deutschland, ⁵Robert Koch Institute, MF1: Bioinformatics, Deutschland, Deutschland, ⁶University Medicine Greifswald, Friedrich Loeffler-Institute of Medical Microbiology, Greifswald, Deutschland, ⁷University Medicine Greifswald, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald, Deutschland, ⁸University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Institute of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, Hamburg, Deutschland

Question

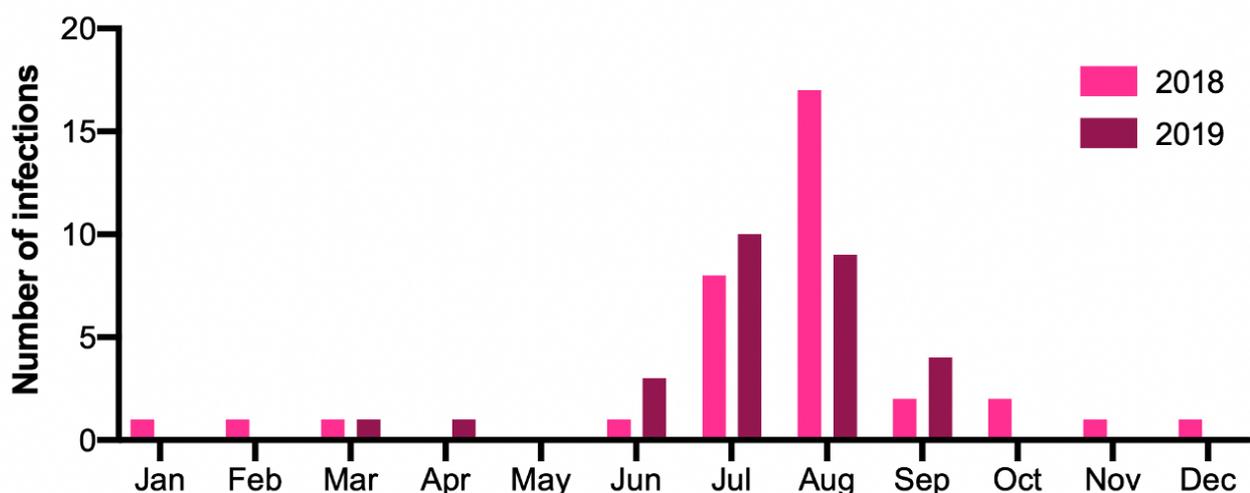
Vibrio spp. are aquatic bacteria that preferentially grow in warm seawater with moderate salinity. Several species have been recognized as human pathogens causing wound infections, gastroenteritis and ear infections. During the summer months of 2018 and 2019, unprecedented high sea surface temperatures were recorded in the German Baltic Sea, leading to a large number of human *Vibrio* infections.

Methods and Materials

We performed an observational retrospective multi-center cohort study of patients diagnosed with domestically acquired *Vibrio* infections in Germany in 2018 and 2019. Demographic, clinical, and microbiological data were assessed. Available isolates were subjected to whole-genome sequencing and antimicrobial susceptibility testing.

Results

We identified 63 patients with *Vibrio* infections, the majority of which were contracted between June and September, primarily in the Baltic Sea.



Temporal distribution of patients with *Vibrio* infections. Monthly domestically acquired *Vibrio* infections in Germany 2018 and 2019. In the summer months of those years, infections spiked, corresponding with heat waves in the Baltic Sea area.

Thirty-eight patients (60%) presented with wound infections, 16 (25%) with ear infections, six (10%) with gastroenteritis, two (3%) with primary septicemia, and one (2%) with pneumonia after seawater aspiration.

	Total		Wound infections		Ear infections		Gastro-enteritis		Primary septicemia		Pneumonia	
Total, n	63		38		16		6		2		1	
Age, Median (range)	65 (2-93)		69 (7-93)		13 (3-78)		60 (2-88)		78 (68-88)		78	
Sex	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Male	44	70	26	68	10	63	5	83	2	100	1	100
Female	19	30	12	32	6	38	1	17	-	-	-	-
Vibrio spp.	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>V. cholerae</i> (non-O1/non-O139)	30	48	9	24	15	94	5	83	1	50	-	-
<i>V. vulnificus</i> *	24	38	22	58	-	-	-	-	1	50	1	100
<i>V. parahaemolyticus</i> *	5	8	4	11	1	6	-	-	-	-	-	-
<i>V. fluvialis</i>	3	5	2	5	-	-	1	17	-	-	-	-
<i>V. alginolyticus</i>	2	3	2	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Course of disease	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Information available	41	65	33	87	5	31	1	14	1	50	1	100
Antibiotic treatment	37	90	32	97	2	40	1	100	1	100	1	100
Hospital admission	35	85	31	94	1	20	1	100	1	100	1	100
Intensive care unit	21	51	18	55	-	-	1	100	1	100	1	100
Death	8	20	6	18	-	-	1	100	1	100	-	-

Characteristics of patients with *Vibrio* infections acquired in Germany in 2018 and 2019. * One patient had a co-infection with *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus*, which were both detected in the wound as well as in blood cultures

The majority of infections were attributed to *V. cholerae* (non-O1/non-O139) (n=30; 48%) or *V. vulnificus* (n=22; 38%). Phylogenetic analyses showed clusters of three identical strains of *V. vulnificus* that caused wound infections in different geographic locations, suggesting that certain clonal lines could spread across the Baltic Sea.

Conclusion

Severe heatwaves during the summer months of 2018 and 2019 have facilitated a large number of *Vibrio* infections contracted in Germany. Since the ongoing climate change is likely to favor the proliferation of these bacteria, a further increase in *Vibrio*-associated diseases may be expected in the future.

High infection rates in a BBV/STI screening pilot with Street Sex Workers during the COVID pandemic

I. Ghosh¹, B. Sultan², M. Francis², T. Edwards¹, S. Lincoln¹, A. Gifford³, A. Story²

¹Mortimer Market Centre / CNWL NHS, GUM/HIV/Hepatitis, London, United Kindom, ²University College London Hospitals NHS Trust, Infectious Diseases / Finf & Treat, London, United Kindom, ³Salvation Army, Sex workers project, London, United Kindom

Question

The COVID-19 pandemic has amplified existing inequalities with homelessness, food poverty, mental health problems, and stalling life expectancy, especially for women in the poorest areas and cities[1]. Some have taken up sex work for the first time, while others who had left the trade have returned, all facing increasing experience of violence and hardship[2]. BBV (0.2-0.6%) and STI (0.1-10%) prevalence were relatively low pre-COVID. We initiated a pilot of collaborative screening sessions for street-based sex workers in London.

Methods and Materials

We joined our Find&Treat mobile health unit (MHU) to local outreach teams for housing, sex work and drug services enabling an infection control safe and confidential space. Clients with symptoms for COVID were offered a rapid antigen test and PCR. All clients were offered pregnancy testing, point of care HIV, syphilis and hepatitis C, Neisseria gonorrhoea and Chlamydia trachomatis using NAAT triple site testing, chest radiography with immediate reporting. In addition, emergency contraception and referral for HIV PrEP was offered as per need. Warm drinks and food were provided to clients along with a convenience pack.

Results

Results of two night out sessions: 23 clients were screened, two male, one trans-female and 20 females. 17/23 reported homelessness (insecure housing or rough sleeping), 8/23 were born in the UK. 13/23 reported current drug use, 14/23 reported current injecting. All reported engagement in transactional sex. One client reported inter-menstrual bleeding, 21/23 clients reported no symptoms at time of screening.

STI and BBV results (TAB01): 21/21 clients had infection at more than one anatomical site.

INFECTION	Number of infections (total 45)
CT	19
Vaginal/Rectal/Pharyngeal	7/8/4
NG	16
Vaginal/Rectal/Pharyngeal	7/5/4
Syphilis	6
Hepatitis C	4

Summary Infections

Conclusion

This pilot session has demonstrated a clear unmet need. We demonstrated a high risk for STIs and bloodborne viruses (BBVs), with 91% of people tested having infection. Follow-up attendance in clinic is low, due to working hours of the clients, difficulty travelling to clinic and difficulty contacting the clients over the phone.

Urgent interventions are needed to increase access to testing, treatment and HIV PrEP but also secure housing (75% reported homelessness) and financial support to support this vulnerable group of women who are at high risk of exploitation.

Literaturangaben

[1] Margaret Whitehead, David Taylor-Robinson, Ben Barr, (2021), Poverty, health, and covid-19, BMJ, British Medical Journal, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n376>, BMJ 2021;372:n376

[2] Sarah Johnson, (2021), UK sex workers face rising violence and hardship during pandemic, The Guardian, The Guardian, <https://www.theguardian.com/society/2021/jan/29/uk-sex-workers-rising-violence-hardship-pandemic>

[3] Louise Mc Grath-Lone, Kimberly Marsh, Gwenda Hughes, Helen Ward, (2014), The sexual health of female sex workers compared with other women in England: analysis of cross-sectional data from genitourinary medicine clinics, BMJ, STI BMJ, <https://sti.bmj.com/content/sextrans/90/4/344.full.pdf>, : Mc Grath-Lone L, Marsh K, Hughes G, et al. Sex Transm Infect 2014;90:344–350

Clinical presentation and outcome of invasive *Trichoderma* spp. infection: analysis of 49 cases from the literature and FungiScope® registry

E. Sal^{1,2,3}, D. Seidel^{1,2,3}, J. Salmanton-García^{1,2,3}, L. Kredics⁴, I. Falces-Romero⁵, E. Meyer⁶, H. Wisplinghoff⁷, P. Koehler^{1,2,8}, O. A. Cornely^{1,2,3,8,9}, The FungiScope® working group

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Deutschland, ²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, ⁴Department of Microbiology, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Szeged, Hungary, ⁵Clinical Microbiology and Parasitology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain, ⁶Klinikhygiene, Klinikum München, München, Deutschland, ⁷Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, ⁸University of Cologne, Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Cologne, Deutschland, ⁹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Deutschland

Question

Trichoderma spp. comprise filamentous fungi causing invasive fungal diseases in neutropenic patients with haematologic malignancy, and occasionally in peritoneal dialysis patients. The objective of the study was to analyse clinical presentation, predisposing factors and outcome of the *Trichoderma* infections.

Methods and Materials

A systematic literature review was conducted for all reported cases of invasive *Trichoderma* infections in PubMed since database inception and by reviewing the reference lists of the included studies. Cases from the FungiScope® registry were added.

Results

We identified 49 invasive infections due to *Trichoderma* spp., eleven (22.4%) in the FungiScope® registry. Main predisposing factors were haematological and oncological diseases in 19 cases (38.8%), steroid treatment in 19 cases (38.8%), neutropenia in 14 cases (28.6%), immunosuppressive treatment in 12 cases (24.5%), and peritoneal dialysis in 10 cases (20.4%). Fever, pain in the area of involvement and pulmonary symptoms were frequent (n=28 (57.1%), n=21 (42.9%) and n=11 (22.4%), respectively). The most prevalent infection sites were lungs (n=20, 40.8%), peritoneum (n=11, 22.4%) and CNS (n=8, 16.3%). Dissemination and adjacent organ involvement occurred in 11 cases (22.4%) and 3 cases (6.1%), respectively. Diagnosis was established by culture in 48 cases (98.0%) and sequencing/PCR in 23 cases (46.9%). Systemic antifungal therapy was administered in 41 cases (83.7%), mostly amphotericin B (n=26 and frequently lipid based amphotericin B [n=13]), voriconazole (n=15) and caspofungin (n=7). Surgical interventions were performed in 13 cases (26.5%). Clinical isolates demonstrated in vitro susceptibility to caspofungin and voriconazole, whereas they were frequently resistant to amphotericin B, fluconazole, itraconazole, and posaconazole. Overall mortality was 49% (n=24) and solid organ transplant recipients had a higher mortality rate 77.7% (n=7/9). Death was attributed to *Trichoderma* infection in 66.6% (n=16/24).

Conclusion

Invasive *Trichoderma* infections are life-threatening, especially in patients with haemato-oncological diseases and those undergoing solid organ transplantation. Although most patients received treatment with antifungals and/or surgery, the associated mortality rate remained high. Voriconazole alone or combined with caspofungin may be considered as treatment of choice.

P-098**Einfluss der unmittelbaren Patientenumgebung (Inkubator) auf die Kolonisation Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht < 1500g**

I. Lange¹, K. Dawczynski², H. Proquitté³, B. Edel⁴, A. Knabe¹, N.-L. Schwerdtner¹, M. Pletz¹, F. Kipp¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, ²Sophien- und Hufeland Klinikum Weimar, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Weimar, Deutschland, ³Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena, Deutschland

Fragestellung

Die bakterielle Besiedlung bei Frühgeborenen (FG) findet postnatal zwar physiologisch statt, wird zusätzlich aber durch die Krankenhausumgebung beeinflusst. FG sind bezüglich der Kolonisation mit nosokomialen Erregern äußerst vulnerabel. Durch die lange Liegezeit im Inkubator und die fehlende Möglichkeit den Innerraum während der Benutzung zu desinfizieren, können kontaminierte Inkubatorinnenseiten ein Reservoir für rekurrende Fehlbesiedlungen mit pathogenen Erregern bei FG sein. Vorgestellt wird ein Vergleich von Erregern von FG und deren Inkubatoren mittels Ganzgenomsequenzierung (WGS).

Methoden

Von Januar 2019 bis Januar 2020 wurden auf einer neonatologischen Intensivstation (NICU) Level 1 bei allen FG die Ergebnisse des Kolonisationsscreenings (vgl. Empfehlung der Kommission der Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [KRINKO]) mit Proben via Polywipes™ (Medical Wire, UK) der Inkubatorinnenseiten verglichen. Bei positivem Matching in der konventionellen Kultur, wurden diese Isolate mittels MiSeq-Plattform (Illumina®, San Diego) ganzgenomsequenziert. Die Sequenzen wurden anschließend mit der SeqSphere+-Software (Ridom®, Münster) ausgewertet.

Ergebnis

17 FG konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bei 10 FG lagen vollständige Probenpaare (Screening und Inkubator) vor. Alle Paare zeigten in der konventionellen Kultur die gleiche Erregerspezies, welche insgesamt *E. faecalis* (n=3), *S. aureus* (n=5), *E. coli* (n=1) und *K. pneumoniae* (n= 1) umfassten.

Die Sequenzierung ergab bei 9 Paaren eine genotypisch identische Erregerspezies. Alle Kinder wiesen ein Geburtsgewicht (GG) <1000 g auf.

Schlussfolgerung

FG, insbesondere mit sehr geringem GG, werden nicht physiologisch kolonisiert, sondern durch die unmittelbare Krankenhausumgebung, mit dem Risiko konsekutiver Infektionen. Insbesondere die Inkubatorinnenseite kann ein Reservoir für rekurrende Kolonisationen sein, da diese während der Betreuung im Inkubator mit üblichen Verfahren nicht desinfiziert werden kann. Aus diesem Grund scheint die Infektionsprävention und Kontrolle der Kolonisation der unmittelbaren Umgebung von entscheidender Bedeutung zu sein. Durch die Ganzgenomsequenzierung können Erregerreservoirs durch die Detektion der klonalen Übereinstimmungen der Erreger von FG und Inkubatoren dargestellt werden. Sie liefert damit einen erheblichen Beitrag für eine effiziente und zielgerichtete Infektionsprävention.

The WHO Hand Hygiene Improvement Strategy in the University Hospital Bouaké, Republic of Côte d'Ivoire

S. Müller¹, M. N'Guessan², R. Wood¹, L. Landsmann¹, B. Kouame², D. Djadji², T. Eckmanns¹, M. Arvand¹, M. Borchert¹

¹Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland, ²University Hospital Bouaké, Bouaké, Côte d'Ivoire

Question

What is the effectiveness of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy in a low-resource setting like the university hospital of Bouaké, is local production feasible?

Methods and Materials

A baseline assessment of HH knowledge, perception and compliance was performed 12 months before the intervention. The intervention consisted of a training adapted to the needs identified in the baseline assessment, and the introduction of local production of alcohol-based hand-rub (ABHR). In the absence of a control group, the effectiveness of the intervention was assessed by a before-and-after comparison: A first follow-up assessment was conducted directly after the intervention, while a second planned at the six month interval.

Results

Baseline knowledge score was 14/25 and increased significantly to 17/25 upon first follow up. Compliance showed a significant increase from 12.7% in baseline to 36.7% in follow-up. Lowest compliance was observed for the HH indication "before aseptic procedure" (1.8%), which increased significantly in follow-up (15.5%). ABHR production was introduced with a monthly production of 240L. Consumption of locally produced ABHR was hesitant, since many healthcare workers opted for hand washing rather than disinfection, as observed in a third of HH actions.

Conclusion

This study suggests that the WHO HH strategy is an effective method to improve HH knowledge. Local production is a feasible method for providing self-sufficient supply of ABHR in hospitals in Côte d'Ivoire. However, low confidence in the locally produced ABHR limited its hospital-wide use. To overcome this obstacle a qualitative study is planned to understand and identify additional measures to strengthen healthcare worker confidence in the effectiveness of the WHO Hand Hygiene Strategy.

Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) in Immunocompromised Populations: an Overview of 6 Trials

R. Weller¹, M. Lopez Fauqued², M. Co², A. Bastidas², P. Beukelaers², A. Dagneu³, J. J. Fernandez Garcia⁴, A. Schuind⁵, F. Tavares da Silva²

¹GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Medizinischer Fachbereich Impfstoffe, Tropen- und Reisemedizin, München, Deutschland, ²GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Wavre, Belgium, ³GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Rockville, USA, ⁴GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Rixensart, Belgium, ⁵PATH, Washington, USA

Question

Immunocompromised (IC) populations are at increased risk of herpes zoster (HZ) and its related complications. RZV demonstrated > 68% efficacy against HZ in autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients \geq 18 years of age (YOA). Here we present the safety data across 6 clinical trials in IC populations: autologous HSCT recipients, HIV-infected adults, renal transplant recipients, patients with solid tumor and patients with hematological malignancies.

Methods and Materials

All 6 studies enrolled IC adults \geq 18 YOA in RZV and Placebo groups. Safety was evaluated in the total vaccinated cohort (TVC). Solicited adverse events (AEs) were collected for 7 days and unsolicited AEs for 30 days after each dose. Serious AEs (SAEs), and potential immune-mediated diseases (pIMDs) were collected from dose 1 until 1 year post-last dose or study end (for causally related [assessed by investigator] and fatal SAEs). Data are presented by age group: 18–49 YOA and \geq 50 YOA. Reactogenicity data are pooled across the 6 studies and other safety data are presented by study.

Results

1587 (RZV) and 1529 (Placebo) adults were included in the pooled TVC. Solicited AEs were more frequently reported in the RZV than Placebo group. Pain, fatigue, headache, myalgia, shivering and fever were reported more frequently in the RZV 18–49 YOA than in the RZV \geq 50 YOA (Figure 1a). Solicited AEs were mostly mild/moderate and lasted \leq 3 days and grade 3 solicited AEs lasted \leq 2 days (median duration). Across studies, the percentage of adults reporting \geq 1 unsolicited AE was similar between RZV (18–49 YOA: 37.4–80.6%; \geq 50 YOA: 36.9–87.2%) and Placebo (18–49 YOA: 31.4–90.0%; \geq 50 YOA: 30.1–89.4%) (Figure 1b). Overall, the percentage of adults with \geq 1 SAE (Figure 1c), causally related SAEs, fatal SAEs and pIMDs was similar between RZV and Placebo and between age groups. Overall, no safety concern was identified.

Conclusion

Reactogenicity symptoms were more frequent after RZV than placebo, and in younger age groups but no safety concern was identified. Most of the reported AEs and SAEs were in the context of underlying diseases and therapies. Overall our data support a favorable benefit-risk profile of vaccination with RZV in IC adults.

Erhalten Kinder und Jugendliche in Deutschland die erste Impfung gegen Hepatitis B zeitgerecht? – Ergebnisse der nationalen populationsbasierten Studie KiGGS (2014-2017)

S. Gillesberg Raiser¹, T. Harder¹, S. Dudareva¹, K. Stark¹, C. Poethko-Müller²

¹Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Berlin, Deutschland, ²Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Die Impfung von Säuglingen, Kindern bzw. Jugendlichen gegen Hepatitis B ist seit 1995 von der STIKO empfohlen. Seit 2001 gilt die Empfehlung, dass die erste Dosis im Alter von zwei Monate gegeben werden soll und die letzte Dosis vor Beendigung des 15. Lebensmonats. Ziel unserer Studie ist es zu ermitteln, wie hoch der Anteil der zeitgerecht gegen Hepatitis B geimpften Kinder und Jugendlichen (3-17 Jahre) in Deutschland ist.

Methoden

Wir werteten die Daten der zweiten Welle der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) aus. Impfangaben wurden den Impfausweisen der Teilnehmenden entnommen. Als Geburtsdosis wurde eine erste monovalente Impfdosis im Zeitraum des ersten Tags des Geburtsmonats bis zum ersten Tag des folgenden Monats definiert. Eine erste Dosis im Alter von zwei Monaten wurde als zeitgerecht definiert. Eine erste Impfung galt als verspätet, wenn der Zeitpunkt der ersten Dosis rechnerisch keine rechtzeitige Gabe der letzten Dosis (vor Beendigung des 15. Lebensmonats) erlaubte. War die erste Dosis nach dem 15. Lebensmonat gegeben worden, wurde die Impfserie als Nachholimpfung definiert. Bei einer ersten Dosis nach dem Alter von 4 Jahren wurde die Impfung als länger verschoben ‚postponed‘ definiert. Die gewichteten Quoten und deren 95% Konfidenzintervalle (95%-KI) wurden für Teilnehmende berechnet, die vollständige lesbare Impfausweise vorgelegt hatten.

Ergebnis

Von 3.165 eingeschlossenen Teilnehmenden hatten 93% (95%-KI: 92%-95%) mindestens eine Hepatitis B-Impfung erhalten. Eine Geburtsdosis hatten 1,5% (95%-KI: 1,0%-2,1%) erhalten und 48% (95%-KI:45%-51%) hatten eine zeitgerechte erste Dosis erhalten. Ein Anteil von 1,3% (95%-KI: 0,80%-2,2%) hatte die erste Dosis vor dem Alter von zwei Monaten - aber nicht als Geburtsdosis- erhalten, und 42% (95%-KI: 39%-45%) erhielten die erste Dosis nach dem Alter von zwei Monaten; 6,6% (95%-KI: 5,4%-8,0%) hat einen verspäteten Beginn der Impfung, 4,6% (95%-KI: 3,6%-5,9%) erhielten die erste Impfdosis als Nachholimpfung und bei 2,5% (95%-KI: 1,7%-3,7%) war die erste Dosis längere Zeit verschoben worden.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass nur ein kleiner Anteil der 3- bis 17-Jährigen keine Impfdosis gegen Hepatitis B erhalten hatte. Bei mehr als der Hälfte der Kinder und Jugendlichen wurde die Impfung gegen Hepatitis B vor Beendigung des 15. Lebensmonats begonnen. Ob die Impfserien auch abgeschlossen werden, werden weitere Analysen untersuchen.

Gefördert im Rahmen der Promotionsförderung des RKI.

Safety and Efficacy of F/TAF and F/TDF for PrEP in DISCOVER Participants Taking F/TDF for PrEP at Baseline

G. Knecht¹, A. Clarke², B. Trottier³, C. C. Carter⁴, Y. Shao⁴, R. Ebrahimi⁴, M. Das⁴, D. Brainard⁴

¹*Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland*, ²*Brighton an Sussex University Hospitals, Brighton, United Kindom*, ³*Clinique Méicale Urbaine du Quartier Latin, Montréal, Canada*, ⁴*Gilead Sciences Inc., Foster City, USA*

Question

DISCOVER is an ongoing trial comparing emtricitabine plus tenofovir alafenamide (F/TAF) or tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF) for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). DISCOVER included some participants already taking F/TDF for PrEP at baseline (BL) creating a unique opportunity to study outcomes after switching from F/TDF to F/TAF.

Methods and Materials

Men who have sex with men and transgender women at risk of HIV were randomized to receive blinded daily F/TAF or F/TDF and followed for at least 96 weeks; participants taking BL F/TDF for PrEP could enroll without a washout period. Laboratory assessments included estimated glomerular filtration rate (eGFR), markers of renal proximal tubular function (RBP and β2M to creatinine ratios), and fasting cholesterol levels; these were analyzed by 2-sided Wilcoxon rank sum test. Bone mineral density (BMD) was assessed in a subset of participants and analyzed by ANOVA.

Results

Table 1. Efficacy and safety results

	Baseline PrEP			No Baseline PrEP		
	F/TAF (N=465)	F/TDF (N=437)	P value	F/TAF (N=2229)	F/TDF (N=2253)	P value
Duration of PrEP, median days (IQR)	383 (141, 764)	406 (166, 763)	-	-	-	-
HIV infection						
HIV infections, N	0	1	-	8	14	-
HIV rate per 100 PY (95% CI)	0 (-, 0.413)	0.119 (0.003, 0.662)	-	0.193 (0.084, 0.381)	0.333 (0.182, 0.558)	-
Renal biomarkers						
eGFR*	3 (-7.1, 12.8)	-2.6 (-12.6, 6.6)	<0.001	-1.2 (-11.4, 8.9)	-4.4 (-13.7, 5)	<0.001
β2M:Cr ratio [†]	-35.5 (-65.5, -1.3)	-11.4 (-46.3, 53.2)	<0.0001	-10.8 (-39.5, 28.8)	17.3 (-22.8, 108.3)	<0.0001
RBP:Cr ratio [†]	-10.3 (-38.1, 18.6)	5.5 (-25.2, 64.6)	<0.0001	2.9 (-24.8, 39.4)	24.5 (-11.5, 76.1)	<0.0001
Bone mineral density						
N (BMD analysis subset)	20	16	-	124	122	-
BMD Spine [†]	1.682 (0.252, 3.756)	0.446 (-5.284, 1.847)	0.1295	0.729 (-1.493, 2.735)	-1.434 (-3.465, 0.636)	<0.0001
BMD Hip [†]	1.561 (-0.924, 5.125)	0.573 (-0.368, 2.67)	0.7457	0.15 (-1.296, 1.733)	-1.109 (-2.913, 0.404)	<0.0001
Cholesterol[‡]						
LDL*	6 (-9, 19)	0 (-11, 9)	0.011	-2 (-16, 12)	-8 (-22, 5)	<0.001
HDL*	1 (-5, 6)	-1 (-5, 6)	0.65	-2 (-8, 4)	-5 (-11, 1)	<0.001
Total:HDL ratio	0.1 (-0.3, 0.5)	0 (-0.4, 0.4)	0.12	0.1 (-0.3, 0.5)	0 (-0.4, 0.4)	0.29
LMA initiation (%)	3.0	0.9	0.03	1.3	1.0	0.27

*median change (interquartile range). Units are mL/min for eGFR and mg/dL for cholesterol.

[†]median percent change (interquartile range)

[‡]Cholesterol laboratory data include participants with both baseline and week 96 fasting levels, and excludes participants on LMAs.

PrEP, pre-exposure prophylaxis; F/TAF, emtricitabine/tenofovir alafenamide; F/TDF, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate; IQR, interquartile range; PY, person-years; DBS, dried blood spot tenofovir diphosphate concentration; eGFR, estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault; β2M, β-2-microglobulin; Cr, creatinine; RBP, retinol binding protein; BMD, bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; LMA, lipid modifying agent.

905 of 5387 (16.8%) participants were on BL F/TDF for PrEP for a median duration of 399 days. There was one HIV infection among BL PrEP users, in a participant randomized to F/TDF who had intermittent low adherence. Participants on BL PrEP randomized to F/TAF had improvements in eGFR and markers of proximal tubular function compared to F/TDF. Median change in BMD was not statistically different for BL PrEP users assigned to F/TAF vs F/TDF, however *de novo* F/TAF participants had improved BMD profiles compared to F/TDF. BL PrEP users in the F/TAF arm had increases in LDL cholesterol (median +6mg/dL) compared to F/TDF, while changes in HDL and total:HDL ratio were similar. Lipid-modifying agent (LMA) initiation in BL PrEP users was more frequent in the F/TAF arm, while LMA initiation in *de novo* PrEP participants was similar between arms (Table 1).

Conclusion

HIV incidence was low in participants taking BL PrEP. Participants who switched from F/TDF to F/TAF had improvements in renal biomarkers. There was no statistical difference in BMD among BL PrEP users, although numbers were small. The observed lipid changes in BL PrEP users are consistent with the LDL and HDL suppressive effect of TDF, and the small but higher rate of LMA initiation with F/TAF is likely related to withdrawal of this effect.

Entwicklung und Validierung eines klinischen Scores zur Prädiktion einer VRE-Persistenz bei VRE kolonisierten Patienten

C. Böing, C. L. Correa Martinez, A. Mellmann, S. Kampmeier

Institut für Hygiene des Universitätsklinikums Münster, Münster, Deutschland

Fragestellung

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sind nosokomiale Erreger mit einer weltweit zunehmenden Prävalenz. Um Transmissionen von VRE im Krankenhaus zu verhindern, werden unterschiedliche Bündelstrategien genutzt, die sehr ressourcenintensiv sind und zu einer schlechteren Versorgung der Patienten führen. In dieser Studie stellen wir einen prädiktiven Score vor, der bei Wiederaufnahme von Patienten mit bekannter VRE-Kolonisation genutzt werden kann, um auf Grundlage existierender Risikofaktoren den aktuellen Kolonisationsstatus bei Aufnahme im Krankenhaus vorherzusagen und so unnötige Hygienemaßnahmen zu vermeiden.

Methoden

Über einen Zeitraum von etwa drei Jahren wurden am Universitätsklinikum Münster stationäre Patienten mit positivem VRE-Kolonisationsstatus in der Vorgeschichte in die Studie aufgenommen. Potentielle Risikofaktoren für eine Persistenz der VRE-Kolonisation wurden zunächst in einer univariaten Analyse untersucht und bei einem p-Wert von $< 0,2$ in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Nach einer Rückwärtsselektion erfolgte die Entwicklung des Scores auf Grundlage der Beta-Koeffizienten des finalen logistischen Regressionsmodells. Im Rahmen einer Kreuzvalidierung zur internen Validierung wurde der prädiktive Score auf einen Teil des Gesamtdatensatzes (Validierungsdatensatz) angewendet. Die Diskriminationsfähigkeit wurde mittels Fläche unter der Kurve (AUC) und Grenzwertoptimierungskurve (ROC) bestimmt.

Ergebnis

In den Trainingsdatensatz zur Modellentwicklung gingen 448 (79 %) und in den Validierungsdatensatz 119 (21 %) Patienten ein. In das finale logistische Regressionsmodell wurden folgende Risikofaktoren aufgenommen: Alter ≥ 60 Jahre, hämato-onkologische Grunderkrankung, Antibiotikabehandlung über > 4 Wochen im vergangenen Jahr und eine zurückliegende VRE-Infektion. Das Modell wies eine akzeptable AUC von 0,81 auf. Bei einer balancierten Treffergenauigkeit von 79 % ergaben sich eine Sensitivität von 82 %, eine Spezifität von 77 %, ein positiver prädiktiver Wert von 57 % und ein negativer prädiktiver Wert von 92 %.

Schlussfolgerung

Der von uns entwickelte Score kann genutzt werden, den aktuellen VRE-Kolonisationsstatus bei Patienten mit einer VRE-Anamnese vorherzusagen. Unnötige prophylaktische Isolationen und die daraus folgenden negativen Konsequenzen für den Patienten können so vermieden und ökonomische Nachteile auf ein Minimum reduziert werden.

Effektivität einer antimikrobiellen, photodynamisch aktiven Oberflächenbeschichtung auf Handkontaktflächen in Fahrzeugen des Öffentlichen Personennahverkehrs unter Alltagsbedingungen

R. Eicker, W. Salomon

Alfried Krupp Krankenhaus, Krankenhaushygiene, Essen, Deutschland

Fragestellung

In der COVID19-Pandemie ist Infektionsprävention auch beim Personentransport in Fahrzeugen des öffentlichen Personennahverkehrs ein relevantes Thema. Da Maßnahmen wie Abstandsvergrößerung oder Fensterlüftung hier nicht zum Einsatz kommen können, wurde eine photodynamisch wirksame Oberflächenbeschichtung als Schutzmaßnahme in Fahrzeugen auf ihre Wirksamkeit untersucht. Entsprechende Beschichtungen sind im Krankenhausbereich bereits im Einsatz. Geprüft wurde, ob auch unter Alltagsbedingungen in Fahrzeugen eine solche Maßnahme einen infektionspräventiven Effekt erwarten lässt.

Methoden

Handkontaktflächen wie Haltestangen und Bedienknöpfe wurden in jeweils einem Fahrzeug der Klasse Bus, Straßenbahn und U-Bahn mit einem unter Lichteinfluss photodynamisch aktiven, antimikrobiell wirksamen Lack beschichtet. Als Kontrollgruppe dienten identische unbeschichtete Fahrzeuge. Alle Fahrzeuge waren unter identischen Bedingungen im Einsatz. An sechs Flächen im Fahrgastbereich und einer Fläche im Fahrerbereich jedes Fahrzeugs wurden nach Dienstende am Abend über mehrere Wochen täglich Abklatschproben mit RODAC-Platten genommen. Die Anzahl koloniebildender Einheiten wurde bestimmt. Zusätzlich wurden die gefundenen bakteriellen Kolonien auf Speziesebene differenziert.

Erfasst wurden außerdem Fahrgastnutzung, Tageslichtstunden und Temperatur. Es wurde versucht, weitere beeinflussende Effekte auszuschließen oder sicherzustellen, dass diese in beiden Gruppen gleich auftraten.

Ergebnis

Es zeigte sich im Mann Whitney Test mit $p=0,879$ keine statistisch signifikante ($p<0,05$) Differenz in der Anzahl koloniebildender Einheiten zwischen beschichteten (Mean: 2,113 KBE/cm²) und unbeschichteten Fahrzeugen (Mean: 2,171 KBE/cm²). Auch das Auftreten von Proben mit besonders hoher Bakteriendichte in zwei verschiedenen Stufen ($>2,5$ bzw. >5 KBE/cm²) als Zeichen eines erhöhten Infektionsrisikos war nicht signifikant verschieden (Mann Whitney Test $p=0,879$). Auch die Art der gefundenen Bakterien war vergleichbar. Die insgesamt gefundene Bakteriendichte war gering.

Schlussfolgerung

Unter Alltagsbedingungen in Fahrzeugen des öffentlichen Nahverkehrs mit wechselnder Lichtintensität kann nicht auf einen infektionspräventiven Effekt durch eine antimikrobiell wirksame photokatalytische Oberflächenbeschichtung geschlossen werden. Dies steht im Gegensatz zu der unter Krankenhausbedingungen nachgewiesenen Wirksamkeit. Limitierender Faktor war die zum Zeitpunkt der Untersuchung vorgefundene allgemein niedrige bakterielle Belastung.

Evaluation of enterococcal antigens against *Staphylococcus aureus* for the development of novel immunotherapies against Gram-positive ESKAPE pathogens

F. Romero-Saavedra¹, D. Laverde¹, C. Lincetto¹, E. Kramarsk², R. Berisio², J. Hübner¹

¹Dr von Hauner Children Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Division of Pediatric Infectious Diseases, München, Deutschland, ²Institute of Biostructures and Bioimaging, IBB, CNR,, Naples, Italy

Question

The ESKAPE bacteria are pathogens of great clinical concern. These bacteria are major causes of nosocomial infections worldwide being able to escape the activity of many antimicrobial agents. Despite efforts to develop new treatments against these organisms, few novel antimicrobials are available, and therapeutic options remain limited. Therefore, non-antibiotic treatments such as vaccines and monoclonal antibodies are valuable approaches to fight these diseases. Gram-positive ESKAPE pathogens (i.e. *E. faecium* and *S. aureus*) possess similar components in their cell wall envelope that could be targeted by immunotherapies. We have previously described cell-wall associated *E. faecium* proteins able to raise opsonic and protective antibodies against enterococci¹⁻³. In this study, we evaluated these antibodies for their ability to cross-react with *S. aureus* and elucidate the main epitopes responsible for this cross-reactivity.

Methods and Materials

Opsonic and protective rabbit sera raised against *E. faecium* AdcA_{fm} were tested against several *S. aureus* strains. We performed *in silico* analysis to determine whether these immunogenically characterized *E. faecium* proteins have homologies in *S. aureus* and which are the most important epitopes shared between the two species. In addition, we performed *in vitro* assays to determine if antibodies elicited by these proteins mediate the opsonophagocytosis of *S. aureus* and if the observed activity is due to the predicted epitopes. To this end, sera before and after immunizations with the proteins were compared in opsonophagocytic assays (OPA)

Results

Bioinformatic analysis showed that the zinc ABC transporter substrate-binding lipoprotein (AdcA_{fm}) previously characterized as an enterococcal antigen³ has a homology of 79% in *S. aureus*. A deeper analysis of the AdcA_{fm} sequence predicted two immunodominant epitopes that are shared between the two bacterial species. Sera raised against AdcA_{fm} showed in OPA more than 60% killing activity against different *S. aureus* strains. Moreover, the predicted epitopes as well as the recombinant AdcA_{fm} were able to inhibit 80% of the opsonic activity.

Conclusion

AdcA_{fm} and the identified immunodominant epitopes are promising antigens that could be used alone or conjugated to bacterial polysaccharides to develop a vaccine against Gram-positive ESKAPE pathogens. Moreover, the identification of the specific cross-reactive epitopes could lead to a more potent formulation or the development of broad-spectrum monoclonal antibodies.

Literaturangaben

[1] Romero-Saavedra F, Laverde D, Budin-Verneuil A, Muller C, Bernay B, Benachour A, Hartke A, and Huebner J, (2015), Characterization of Two Metal Binding Lipoproteins as Vaccine Candidates for Enterococcal Infections, PLOS ONE, 10, e0136625

[2] Romero-Saavedra F, Laverde D, Wobser D, Michaux C, Budin-Verneuil A, Bernay B, Benachour A, Hartke A, and Huebner J, (2014), Identification of Peptidoglycan-Associated Proteins as Vaccine Candidates for Enterococcal Infections, 9, e111880

[3] Kropec A, Sava I G, Vonend C, Sakinc T, Grohmann E, and Huebner J, (2011), Identification of SagA as a novel vaccine target for the prevention of Enterococcus faecium infections, Microbiology, 3429-3434, 12

WIN - Wann impfen nach i.v. IgG

D. Bühl¹, S. Santibanez², A. Mankertz², H. von Bernuth^{1, 3, 4}

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland, ²Robert-Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln, Berlin, Deutschland, ³Labor Berlin GmbH, Fachbereich Immunologie, Berlin, Deutschland, ⁴Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Das Ziel der WHO, die Masern zu eliminieren ist weiter unerreicht: 2019 starben weltweit bei etwa 10 Millionen Infektionen 207.500 Menschen an Masern, davon größtenteils Kinder unter fünf Jahren.[1]

Die erste Impfung gegen Masern mit Masern-Mumps-Röteln-Lebendvakzine wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat, bzw. bei Besuch einer Kindertagesstätte ab dem 9. Lebensmonat, empfohlen. Gegenüber Masern exponierte Kinder können nach dem vollendeten 6. Lebensmonat geimpft werden.

Für Säuglinge, die jünger als 6 Monate alt sind und Masern exponiert wurden empfiehlt die STIKO die intravenöse (i.v.) Gabe von 400mg Immunglobulinen (IVIG) pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) als Postexpositionsprophylaxe (PEP). Um die Wirksamkeit einer nachfolgenden MMR-Lebendimpfung sicherzustellen, wird diese von der STIKO bisher erst 8 Monate nach IVIG-Gabe empfohlen.

Methoden

Da die Notwendigkeit mit der Lebendimpfung 8 Monate nach IVIG-Gabe zu warten nie empirisch belegt wurde, soll in der Studie „WIN – Wann Impfung Nach IVIG ?“ geprüft werden, ob Kinder bereits vier Monate nach IVIG-Gabe aktiv mit MMR-Vakzine geimpft werden können. Wir vermuten, dass bei einer Halbwertszeit i.v. verabreichter Immunglobuline von etwa 3 Wochen ein Abfall der IgG-Konzentration in den Bereich des insuffizienten Schutzes von 0,2 IU/ml IgG-Antikörper gegen Masern nach etwa 4 Monaten auftritt. Zu diesem Zeitpunkt wären die Kinder nicht mehr gegen Masern geschützt und die Lebendimpfung mit MMR-Vakzine sollte dann einen aktiven Impfschutz vermitteln.

Ergebnis

Die Studie soll ausgehend von der Charité Berlin und mit Unterstützung durch das Robert-Koch-Institut (RKI) in mehreren deutschsprachigen Kooperationszentren durchgeführt werden.

Masern-exponierten Säuglingen, die jünger als 6 Monate alt sind, wird vor intravenöser Immunglobulingabe (IVIG) Blut für die Masernerologie (ELISA und Focus Reduction Neutralisation Test (FRNT) (Referenzdiagnostik des Robert- Koch-Instituts)) entnommen. Speichel und Urin werden mit RT-PCR auf Masernviren untersucht. Bei einem Kontrolltermin nach 4 Monaten werden die spezifischen IgG-Konzentrationen gegen Masern erneut bestimmt (ELISA und FRNT). Sofern diese unter 0,2 IU/ml gefallen sind, werden die Patienten mit MMR-Lebendvakzine geimpft. Der Impferfolg wird 6 Wochen später durch erneute Bestimmung der spezifischen IgG-Konzentrationen überprüft.

Schlussfolgerung

Die Initiative soll vorgestellt werden

Literaturangaben

[1] Patel MK, Goodson JL, Alexander JP, Jr., et al. , Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2019. , MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 2020;69(45):1700-1705.

Poliovirus Containment in Deutschland: Was Labore wissen müssen

K. Keeren¹, S. Böttcher², F. Feil³, K. Beyrer³, S. Reiter⁴, S. Diedrich²

¹Robert Koch- Institut, Geschäftsstelle der Nationalen Kommission für die Polioeradikation/ FG 15, Berlin, Deutschland, ²Robert Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren/FG 15, Berlin, Deutschland, ³Nationale Kommission für die Polioeradikation, Hannover, Deutschland, ⁴Bundesministerium für Gesundheit, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Deutschland ist 1997 der Globalen Eradikationsinitiative (GPEI) der WHO beigetreten und hat sich verpflichtet, alle Maßnahmen zur Erhaltung der Poliofreiheit zu unterstützen. Das Laborcontainment von Polioviren und potenziell infektiösem Material (PIM) ist dabei eine wichtige Maßnahme, die der Minimierung des Risikos einer Freisetzung von Polioviren (PV) aus Laborbeständen dient. Hierfür entwickelte die WHO eine detaillierte Strategie, festgehalten im Globalen Aktionsplan III (GAPIII). Polioerkrankungen Typ 2 wurden im September 2015 für eradiziert erklärt.

Methoden

2016 erfolgte die weltweite Umstellung der Impfstrategie vom trivalenten auf den bivalenten oralen Lebendimpfstoff (OPV). Seitdem sind Tätigkeiten mit allen PV2 (Impfviren, OPV; Impfstoff abgeleitete Viren, VDPV und Polioerkrankungen Typ 2) außerhalb sogenannter Poliovirus Essential Facilities (PEF) unzulässig. Im Jahr 2019 wurden auch Polioerkrankungen Typ 3 für eradiziert erklärt. Das Laborcontainment von PV3 umfasst zunächst WPV3/VDPV3, da die Impfviren noch Teil der bivalenten OPV Impfung bleiben. Im Gegensatz zu Material, von dem bekannt ist, dass es PV enthält, ist PIM eine große Herausforderung. Es umfasst Stuhl-, Atemwegs- oder Abwasserproben sowie Isolate aus diesen Proben, wenn das Material zu einem Zeitpunkt und an einem Ort gesammelt wurde, an dem WPV zirkulierten und/oder OPV2 im Einsatz war. Daher können alle Labore, die mit enteralen oder respiratorischen Erregern arbeiten (Rotaviren, Bakterien, Parasiten, Influenza usw.) aber auch Ernährungs- und Umweltlabors ein PIM-Risiko aufweisen.

Ergebnis

Um einen gesetzlichen Rahmen zu schaffen, wurde das Laborcontainment 2017 in das Infektionsschutzgesetz (IfSG) aufgenommen. Der §50a verpflichtet alle Labore PV2-haltiges Material zu vernichten. Ab Mitte 2021 wird voraussichtlich auch die Vernichtung von PV3-haltigem Material (außer OPV3) per Rechtsverordnung verpflichtend. Dem örtlichen Gesundheitsamt ist darüber hinaus jegliche Art von PV-Material oder PIM anzuzeigen. Damit ist jedoch nicht zwangsläufig eine Vernichtung der PIM Proben verbunden. Primär muss eine Risikoanalyse erfolgen.

Schlussfolgerung

Die Anzeigepflicht dient der Sensibilisierung und der Identifizierung relevanter Labore. Aus diesem Grund sollten alle Labore, ihr Risiko potenziell infektiöses Poliovirus-Material zu lagern, abschätzen und ggf. der Anzeigepflicht nachkommen.

Evaluation von Vektorimmunität im Rahmen einer Phase 1 Studie mit dem Vakzinkandidaten MVA-MERS-S gegen das MERS-Coronavirus

H.-M. Weichel^{1,2,3}, A. Fathi^{1,2,3}, C. Dahlke^{1,2,3}, M. L. Ly^{1,2,3}, A. Tscherne^{4,5}, S. Lassen^{1,2,3}, A. Kupke⁶, V. Krähling⁶, A. Volz⁷, MVA-MERS-S Study Group, S. Becker⁶, G. Sutter^{4,5}, M. M. Addo^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland, ²Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Infektionsimmunologie, Hamburg, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Deutschland, ⁴Ludwig Maximilians Universität München, Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen, München, Deutschland, ⁵Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort München, Deutschland, ⁶Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Gießen-Marburg-Langen, Deutschland, ⁷Tierärztliche Hochschule Hannover, Zentrum für Infektionsmedizin, Hannover, Deutschland

Fragestellung

Das Middle East Respiratory Syndrome (MERS) wird durch das MERS-Coronavirus (MERS-CoV) verursacht und ist assoziiert mit einem hohen Fall-Verstobenen-Anteil von bis zu 35 %. Da aktuell keine spezifische Therapiemöglichkeiten verfügbar sind und MERS-CoV ein hohes epidemisches Potenzial besitzt, ist eine schnelle und effiziente Impfstoffentwicklung von großem Interesse.

Der Vakzinkandidat MVA-MERS-S war sicher und immunogen in kleinen und großen Tiermodellen. Dies konnte ebenfalls in einer anschließenden first-in-human Phase 1 Studie, die in dieser Arbeitsgruppe durchgeführt wurde, gezeigt werden.

MVA-MERS-S ist ein Vektorimpfstoff, der das attenuierte Modifizierte Vacciniavirus Ankara (MVA) nutzt und für das MERS-CoV-S-Protein kodiert. Ein Vorteil viraler Vakzinvektoren sind ihre robusten zellulären und humoralen Immunantworten. Allerdings kann eine bereits vorhandene Immunantwort gegen den Vektor eine verminderte Immunantwort gegen das Zielantigen hervorrufen. Vektorimmunität kann Einfluss auf die Immunogenität haben und somit ein Hindernis für die Wirksamkeit von Vakzinen darstellen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation von Vektorimmunität im Rahmen einer Phase 1 Studie mit dem Vakzinkandidaten MVA-MERS-S.

Methoden

Zelluläre und humorale Immunantworten gegen den MVA-Vektor wurden in Blutproben von 10 Proband:Innen zu 5 festgelegten Zeitpunkten nach Impfung untersucht. Die Proband:Innen erhielten drei Impfungen. Um MVA-spezifische T-Zellantworten zu messen wurde ein Interferon- γ (IFN- γ) ELISpot-Assay etabliert. Vektor-spezifische Antikörper wurden mittels eines indirekten Immunfluoreszenztests (IFT) detektiert. Abschließend wurden die vektorspezifischen Immunantworten mit den gegen das MERS-CoV-S-Antigen gerichteten Immunantworten korreliert.

Ergebnis

Alle Proband:Innen hatten detektierbare vektor-spezifische humorale und zelluläre Immunantworten 14 Tage nach der zweiten Impfung. MVA-spezifische und MERS-CoV-S-spezifische T-Zellantworten zeigten eine positive Korrelation 14 – 28 Tage nach der dritten Impfung ($r = 0.7333$, $p = 0.0202$). MERS-CoV-S-spezifische Immunantworten konnten nach mehrmaliger MVA-MERS-S-Impfung geboostet werden.

Schlussfolgerung

In dieser Studie war kein großer Einfluss von Vektorimmunität auf die Immunogenität zu MERS-CoV-S zu beobachten. Ein detailliertes Wissen über die Bildung von Vektorimmunität und deren Effekt auf antigenspezifische Immunantworten kann helfen, zukünftige Vektorimpfstoff-Strategien und deren Wirksamkeit zu verbessern.

Identifikation von Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis-B-Impfung bei Menschen mit HIV-Infektion

G. Ibarra, U. Seybold, J. Bogner, F. Gottwald, E. Esitgen

Klinikum LMU, Klinische Infektiologie, München, Deutschland

Fragestellung

Die Hepatitis B Infektion erhöht das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Trotz der Wirksamkeit des HBV-Impfstoffs entwickeln immunsupprimierte Patienten häufig keine Immunität. Mehrere Strategien erfolgen zur Verbesserung der Immunogenität des HBV-Impfstoffs, darunter höhere Impfstoffdosen oder die Kombination mit anderen Impfstoffen. Ziel der Studie ist die Identifikation von Prädiktoren für die HBs-Serokonversion nach HBV-Impfung bei Erwachsenen mit HIV-Infektion.

Methoden

Alle Patienten mit HIV-Infektion der Infektionsambulanz am Klinikum der Universität München, die zwischen 29.07.2000 und 26.02.2020 geimpft wurden, wurden in eine Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Für die Analyse bei initial antiHBs-/antiHBc-negativen Patienten nach 3 Dosen HBV-Vakzine wurden „Responder“ (antiHBs ≥ 100 IE/l) mit „Low- und Non-Respondern“ (antiHBs < 100 IE/l) verglichen.

Ergebnis

Die Analyse umfasst 231 Patienten mit HIV-Infektion, die ≥ 3 HBV-Impfdosen erhielten. Die Mehrheit war kaukasisch (75%) männlich (74%) und kam aus Deutschland (62%), das Durchschnittsalter betrug 44 Jahre. 73% der Patienten hatten CD4+T-Zellen $> 350/\mu\text{l}$, 89% erhielten eine antiretrovirale Therapie (ART), die Plasmaviruslast (VL) war bei 84% < 50 cp/ml. 34% waren Raucher, 49% hatten positiven Anti-HAV, darunter erhielten 45% mindestens eine kombinierte Hepatitis A/B Impfung (Twinrix®). Mind. 4 Wochen nach der dritten Dosis zeigten 87 (38%) Patienten einen antiHBs-Titer von ≥ 100 IU/l (Responder). Mit dem Impferfolg waren univariat assoziiert: weibliches Geschlecht (OR 1,919; $p=0,03$), non-kaukasische Ethnizität (OR 1,803; $p=0,054$), CD4+T-Zellen $> 350/\mu\text{l}$ (OR: 1,567; $p=0,044$), VL < 50 cp/ml (OR: 3,521; $p<0,001$), die Einnahme einer ART (OR: 2,217; $p=0,004$), nicht rauchen (OR: 1,703; $p=0,002$) und die Applikation von nicht-kombinierter Hepatitis A/B Impfung (OR: 1,389; $p=0,038$). Von 144 initialen Low- oder Non-Respondern wurden 124 (86%) erneut geimpft. Durch weitere Boosterdosen erreichten 89 Patienten (72%) eine antiHBs-Serokonversion > 100 IE/l.

Schlussfolgerung

Die Prädiktoren, die mit einer antiHBs-Serokonversion assoziiert sind: weibliches Geschlecht, Ethnizität, guter Immunstatus, die Einnahme einer ART, supprimierte VL, nicht rauchen und die Applikation von nicht-kombinierter Hepatitis A/B Impfung. Weitere Impfungen bei höherer CD4+T-Zellzahl bzw. nicht nachweisbarer VL sind bei initialer Non-/Low-Response sinnvoll.

Einfluss von Isolationsmaßnahmen auf die Händehygiene und Rate nosokomialer Infektionen

M. Fischer¹, C. Freytag², D. Kececioglu³, N. Haas¹

¹Klinikum der Universität München, Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin, München, Deutschland, ²Herz u. Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Mikrobiologie, Hygiene, Bad Oeynhausen, Deutschland, ³Herz u. Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Zentrum für Angeborene Herzfehler, Bad Oeynhausen, Deutschland

Fragestellung

Einfluss von Isolationsmaßnahmen auf den Händedesinfektionsmittelverbrauch und der Rate an Nosokomialen Infektionen bei Kinderkardiologischen Patienten nach der Operation auf der Intensivstation.

Methoden

Auf einer kinderkardiologischen Intensivstation (12 Betten/ 500 Aufnahmen/Jahr) wurde mittels OPHARDT Hygiene Monitoring System per WLAN der Händedesinfektionsmittelverbrauch eines Isolationszimmer (2 Spender im Patientenzimmer/ 1 im Vorraum) erfasst.

Die Händedesinfektionsrate wurde vor und während des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren mehrfach erfasst und lag bei 76% (min 67%, max 82%)

Es wurde der Verbrauch bei drei Gruppen analysiert (Keine Isolation (Gruppe N, n=46)/ Umkehrisolation nach Transplantation (Gruppe U, n= 21)/ Isolation bei MRSA/MRGN (Gruppe I, n=31). Die Isolation erfolgte durch Kittel, Mundschutz, Handschuhe und Haube bei MRSA.

Ergebnis

Die Gruppen unterschieden sich in Größe, Gewicht, Alter, Beatmungsdauer, Liegedauer. Alle hatten bei Aufnahme einen zentralen Venenkatheter, Arterie, Blasenkatheter und waren beatmet. Postoperative Antibiotikaphylaxe mit Cefazolin.

Allgemeine Daten: Alter 4.3; 6.9; 4.1 Jahre; Liegedauer 6.9; 4.3; 7.2 Tage, Beatmungsdauer 1.7; 1.9; 2.1 Tage (Gruppe N/U/I).

Der durchschnittliche Desinfektionsmittelverbrauch der Station lag bei 160 ml/Pflegetag. Im Isolationszimmer (alle drei Spender zusammen) 139 ml/d; 89; 111 (Gruppe N/U/I).

Am Auffälligsten war der Rückgang der des Desinfektionsmittelrückganges im Patientenzimmer bei Isolationsmaßnahmen und fast gleichen Verbrauch im Vorzimmer.

Die Rate der nosokomialen Infektionen (nach KISS-Definitionen) lag bei der Gruppe U und I bei 0.

Schlussfolgerung

Bei Isolationsmassnahmen findet im Wesentlichen unverändert eine Händedesinfektion beim Betreten/ Verlassen des Zimmer statt, bei Patientennahentätigkeiten kommt zu einer deutlichen Abnahme. Wobei bei Umkehrisolation die Händedesinfektion am niedrigsten war. Ein daraus resultierendes erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen konnte bei der kleinen Gruppe nicht festgestellt werden.

Immunity to Measles, Mumps and Rubella in Liver and Kidney Transplanted Children

A. Ottow¹, A. Mankertz², A. Büscher¹, S. Kathemann¹, O. Anastasiou³, M. Cetiner¹, E. Lainka¹, M. Fiedler³

¹University Hospital Essen, Paediatric Hospital II, Essen, Deutschland, ²Robert Koch-Institute, Division of Viral Infections; National Reference Center MMR and RRL WHO EURO, Berlin, Deutschland, ³Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, Deutschland

Question

Combined live vaccine for measles, mumps and rubella (MMR) is recommended twice for the immunization of children by the „Ständige Impfkommission“ (STIKO). Children with the need for liver or kidney transplantation (LTX, KTX) in early life time cannot always be vaccinated as recommended. Vaccination after LTX/KTX is often not possible because of immunosuppression. Especially in these children it would be beneficial to determine immunity against MMR reliably.

The aims of this study are to evaluate two assays used for the prediction of immunity against MMR and to analyse the number of vaccinations necessary to convey immunity.

Methods and Materials

Liver and kidney transplanted children, 49 and 64 respectively, were evaluated for their antibody status against MMR between July 2014 and May 2015 using two assays: the focus reduction neutralisation test (FRNT, performed at the National Reference Center MMR and RRL WHO EURO, Robert Koch-Institute, Berlin, Germany) as gold standard for measuring functional neutralizing antibodies and chemiluminescence microparticle immunoassays (CLIA) using the LIAISON XL platform (both DiaSorin, Saluggia, Italy). The number of vaccinations was correlated with the test results.

Results

The sensitivities and specificities using the FRNT as gold standard are 81% and 91% for the measles CLIA (113 samples), 89% and 65% for the mumps CLIA (101 samples) and 88% and 86% for the rubella CLIA (108 samples), respectively. In the group of 49 LTX children 30 patients were vaccinated 2 to 5 times, 11 once, 6 were unvaccinated and for two data is missing. Children with one immunisation presented with immunity to measles, mumps or rubella in 8/11 (73%), 5/10 (50%) and 5/11 (45%) patients using the FRNT, respectively. After 2 or more immunisations the rates of immunity were 30/30 (100%) for measles, 17/24 (71%) for mumps and 13/27 (48%) for rubella.

Conclusion

In children with LTX/KTX determination of immunity to measles, mumps and rubella is necessary.

Measuring neutralizing antibodies is superior to measuring IgG antibodies.

The mumps and rubella vaccines need to be re-engineered.

Hospital acquired infections before and after an intervention to strengthen hospital hygiene at a tertiary hospital in central Ethiopia

A. Fuchs^{1,2}, S. Abdissa^{1,3,4,5}, M. Schneider^{1,3}, T. B. Tufa^{1,3,4,5}, Z. Hurissa⁴, A. Sorsa⁴, H. M. Orth^{1,3}, C. Mackenzie⁵, A. Kaasch⁶, K. Pfeffer⁵, D. Häussinger^{1,3}, T. Luedde^{1,3}, T. Feldt^{1,3}

¹Hirsch Institut für Tropenmedizin, Asella, Ethiopia, ²Universitätsklinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, Deutschland, ³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland, ⁴Arsi University, College of Health Sciences, Asella, Ethiopia, ⁵Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Düsseldorf, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum Magdeburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Magdeburg, Deutschland

Question

The rate of hospital acquired infections (HAI) in sub-Saharan Africa (SSA) is comparably high, ranging from 2.5%-14.8% (Bagheri et al., 2011). With the additional possibility of in-hospital transmission of multi-resistant bacteria, the number of HAIs caused by multi-resistant pathogens and therefore the risk of adverse outcome and treatment costs are increased. This leads to an additional burden on overstrained health care systems (OECD, 2019). This interventional study assesses incidence and risk factors of HAI at the Asella Teaching and Referral Hospital (ATRH) in Ethiopia and evaluates the impact of a hospital hygiene intervention on the incidence of HAI.

Methods and Materials

During this two-phased prospective observational study, all patients admitted to the study center were offered participation. Throughout each observation period of 4 weeks, socioeconomic and clinical data were recorded and the patients were evaluated daily for occurrence of HAI, following CDC guidelines (Horan et al., 2008). After the 1st phase, a bundle approach (infrastructure improvements, ongoing hospital and hand hygiene training and comprehensive education measures) was implemented to strengthen hospital hygiene. The incidence of HAI was compared between the two phases.

Results

Overall, 1219 patients (median age 24 [IQR 4-33] years, 63.0% female) were included. Between the two phases, the HAI incidence did not differ significantly (4.6% [28/607] versus 2.9% [18/612], p=0.126, see Table 1 for comparison of HAI foci). No risk factors for HAI were identified among socioeconomic factors and past medical history, but major surgery was significantly associated with HAI incidence (4.3% [2/46] versus 0.4% [5/1173], p=0.001). The HAI incidence was highest in surgery (6.8%, 14/206) and neonatology (6.7%, 11/165), and lowest in obstetrics (1.2%, 3/246, p=0.006).

Focus of infection	Phase A (n=607) in % (n)	Phase B (n=612) in % (n)	p-value
Overall (n=46)	4.6 (28)	2.9 (18)	0.126
Blood stream (n=16)	1.6 (10)	1.0 (6)	0.306
Surgical site (n=11)	1.2 (7)	0.7 (4)	0.356
Urinary tract (n=8)	0.5 (3)	0.8 (5)	0.485
Skin and soft tissue (n=4)	0.5 (3)	(1)	0.313
Gastrointestinal (n=3)	0.3 (2)	(1)	0.558
Pneumonia (n=2)	(1)	(1)	0.995
Respiratory tract (other than pneumonia) (n=1)	(1)	(0)	

Incidence of the different types of hospital-acquired infections during the two study phases

Conclusion

The overall incidence of HAI at the ATRH was rather low compared, but variation between the various departments of the clinic was high. Major surgery was identified as significant risk factor for occurrence of HAI. No statistically significant decrease in the incidence of HAI after the intervention was observed. Further evaluation of different measures of infection prevention are needed to identify effective approaches for reduction of HAI incidence in SSA.

P-113

ECMO-assoziierte Blutstrom Infektionen. Eine gefürchtete Komplikation der Therapie mit extrakorporalen Gasaustauschverfahren.

T. Schrauzer¹, R. Ziegler¹, A. Himmler¹, M. Baumgärtel², J. Steinmann¹

¹Klinikum Nürnberg, Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland, ²Klinikum Nürnberg, Klinik für Innere Medizin 3; Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

Fragestellung

Bei ausgewählten Patienten mit schwerem Lungenversagen (ARDS) oder Herz-Kreislauf-Stillstand stellen veno-venöse bzw. veno-arterielle extrakorporale Gasaustauschverfahren (extracorporale Membranoxygenierung, vv/va ECMO) eine bedeutende Therapieergänzung dar.

Neben Blutungen und Thrombosen sind Infektionen gefürchtete Komplikationen der Therapie.

In einer retrospektiven Analyse über einen Zeitraum von 36 Monaten (2017–2019) wurden auf einer internistischen Intensivstation mit 40 Betten eines Hauses der Maximalversorgung alle Patienten mit vvECMO (N=66) bzw. vaECMO (N=16; 2 Patienten benötigten beide Verfahren) auf das Auftreten von ECMO-assoziierten Blutstrominfektionen (BSI) gescreent.

Methoden

Es konnten 66 von 80 ECMO-Patienten in die Analyse eingeschlossen werden (bei 14 der 80 Patienten waren keine Blutkulturen abgenommen worden; 65% Männer, 35% Frauen, Durchschnittsalter 53,5 Jahre (18-81), 57 vvECMO, 11 vaECMO, darunter 2 Patienten mit beiden Verfahren). Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten mit vvECMO hatten eine septische Pneumonie mit Multiorganversagen als Grunderkrankung (Influenza N=11); eine maligne hamatologische Grunderkrankung lag in 12 Fällen vor. Die vaECMO kam überwiegend im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (N=7) mit konsekutivem Herz-Kreislauf-Stillstand zum Einsatz. Die mittlere Device-Liegedauer lag bei 11,25d (vvECMO, Median 9,0) bzw. 4,27 (vaECMO, Median 3,0).

Ab Start der ECMO-Therapie wurden in regelmäßigen Abständen aerobe, anaerobe und Pilz-Blutkulturen abgenommen. Eine ECMO-assoziierte BSI wurde diagnostiziert, wenn innerhalb von 4 Wochen ab Beginn der ECMO-Therapie ≥ 1 Blutkultur positiv getestet wurde. Bei den analysierten Patienten wurden insgesamt 991 BK-Flaschen abgenommen (1-55, darunter Pilz-BK: 242 (0-24)).

Ergebnis

Bei 12 Patienten wurde im genannten Zeitraum eine Device-assoziierte BSI diagnostiziert (18%). Als Erreger konnten nachgewiesen werden bei 8 Patienten *E. faecium* (VRE bei 3 Patienten), *E. faecalis* bei 1 Patienten (1 BK-Flasche), *Staphylococcus epidermidis* bei 1 Patienten (4 Flaschen, gleiche Resistenz), bei 1 Patienten *Stenotrophomonas maltophilia* (1 BK-Flasche), bei 5 Patienten *C. albicans*, sowie bei je 1 Patienten *C. krusei*, und *C. kevyr*. Eine Doppelinfektion mit Nachweis von *Candida* und Enterokokken gab es bei 5 Patienten.

Schlussfolgerung

ECMO-assoziierte Infektionen stellen damit auch in unserem Kollektiv eine relevante Komplikation dar.

Frühes Therapieansprechen bei Blutstrominfektionen durch SPICE-Erreger (*Serratia*, Indol-positive *Proteus* Gruppe, *Citrobacter* und *Enterobacter*) im klinischen Alltag mit dem Fokus auf Piperacillin/Tazobactam

L. Herrmann¹, A. Kimmig¹, J. Rödel², S. Hagel¹, M. W. Pletz¹, C. Bahrs^{1,3}

¹Universitätsklinikum Jena/Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland, ²Universitätsklinikum Jena/Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena, Deutschland, ³Medizinische Universität Wien, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinikum für Innere Medizin I, Wien, Austria

Fragestellung

"SPICE"-Erreger sind gramnegative bakterielle Erreger einschließlich *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Citrobacter spp.* und *Enterobacter spp.*, die induzierbare chromosomale AmpC-Beta-Lactamase Gene aufweisen können.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, das klinische Outcome empirischer Antibiotika-Regime bei Patienten mit SPICE-Blutstrominfektionen (SPICE-BSI) zu bewerten und unabhängige Prädiktoren für ein frühzeitiges Therapieansprechen zu identifizieren.

Methoden

Diese monozentrische retrospektive Kohortenstudie schloss erwachsene Patienten des Universitätsklinikum Jena mit SPICE-BSI zwischen 01/2011 und 02/2019 ein. Das primäre Outcome der Studie war frühes Therapieansprechen 72 Stunden nach positiver SPICE-BSI und Start einer adäquaten antibiotischen Therapie. Frühes klinisches Therapieansprechen war definiert durch Überleben, hämodynamische Stabilität, verbesserten oder stabilen SOFA-Score, Sistieren des Fiebers und der Leukozytose und Sterilität der Verlaufsblutkulturen. Unabhängige Prädiktoren für ein frühes Therapieansprechen wurden mittels logistischer Regressionsanalyse bestimmt.

Ergebnis

Von 297 eingeschlossenen Patienten hatten die meisten eine Pneumonie (27,6%), eine primäre Bakteriämie (21,9%), eine Harnwegsinfektion (18,5%) oder eine akute Cholangitis (12,5%) als klinischen Fokus. *Enterobacter spp.* (n=164) war der häufigste Erreger, gefolgt von *Serratia spp.* (n=78). Beim Vergleich der beiden am häufigsten empirischen Therapieregime zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate (p=0,006) für ein frühes Therapieansprechen in der Piperacillin/Tazobactam Gruppe (17 von 81 Patienten, 21,0%) als in der Carbapenem Gruppe (40 von 82 Patienten, 48,8%). Ein hoher SOFA-Score bei Aufnahme (adjusted odds ratio (AOR) 0,83, 95% Konfidenzintervall (CI) 0,77-0,91), eine Lebererkrankung (AOR 0,33, 95% CI 0,13-0,84) und eine empirische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (AOR 0,26, 95% CI 0,12-0,56) waren negative Prädiktoren und das Vorliegen einer Cholangitis (AOR 3.48, 95% CI 1.36-8.90) war ein positiver Prädiktor für ein frühes Therapieansprechen. Eine *in vitro*-Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam bzw. Ceftazidim wurde bei 3 Patienten mit einer Rezidiv-BSI durch *Enterobacter spp.* und initialer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam nachgewiesen.

Schlussfolgerung

Nicht nur die Schwere der Erkrankung, sondern auch die empirische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam war mit fehlendem frühem Therapieansprechen bei SPICE-BSI assoziiert.

Einfluss der angepassten periinterventionellen Antibiose auf die postinterventionelle Cholangitisrate nach ERCP bei Patienten mit PSC

L. Ruhberg¹, M. Kirchner², P. Sauer¹, C. Rupp¹, U. Merle¹, J. Seeßle¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Gastroenterologie, Heidelberg, Deutschland, ²Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung

Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) erhalten regelmäßig routinemäßige endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP).[1] Die postinterventionelle Cholangitis stellt eine der Hauptkomplikationen dar. Eine klare Empfehlung zur Dauer der periinterventionellen Antibiose liegt bislang nicht vor.[2] Aufgrund steigender Resistenzraten gegenüber Antibiotika ist ein gezielter Einsatz wichtiger denn je.[3] Ziel der Studie war es, die Dauer der periinterventionellen Antibiose zu reduzieren und die Häufigkeit und den Schweregrad der postinterventionellen Cholangitiden zu erfassen.

Methoden

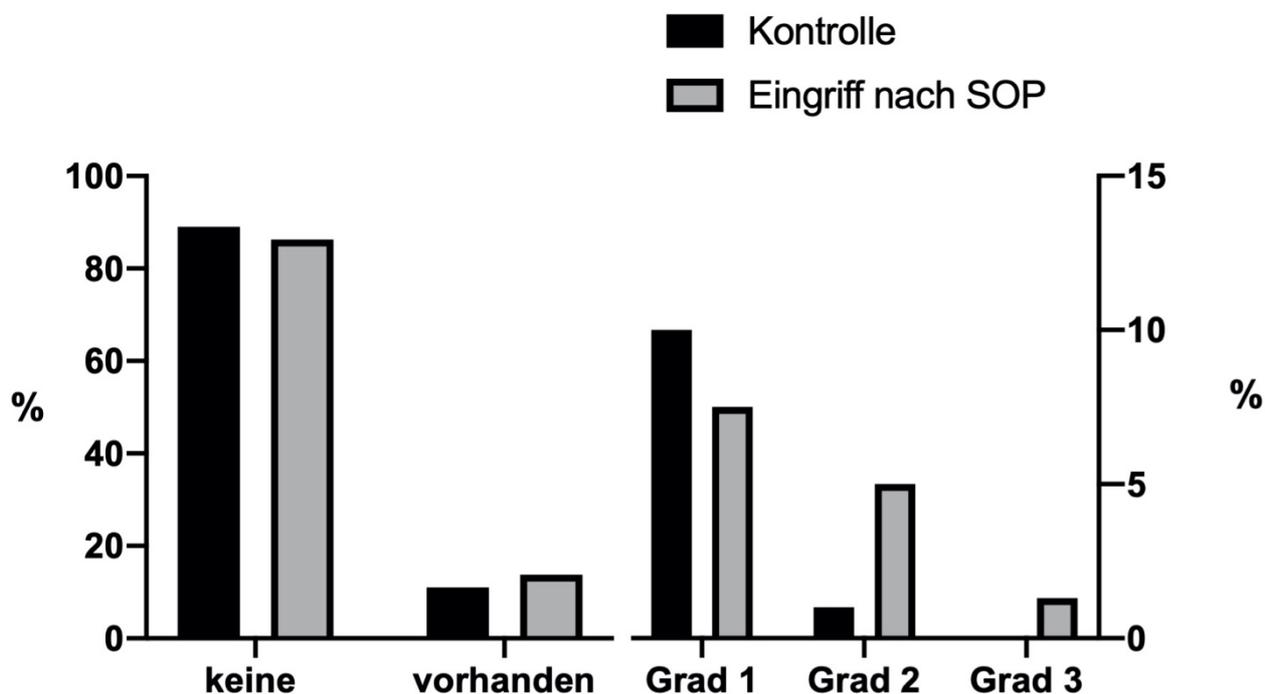
Daher wurde eine Interventionsgruppe, die eine periinterventionelle Single Shot Antibiose zur ERCP erhielt, mit einer historischen Kontrollgruppe, die überwiegend eine verlängerte Antibiose erhielt, verglichen. Die Interventionsgruppe wurde prospektiv von 01/2019-05/2020 erfasst und retrospektiv mit einer Kontrollgruppe zwischen 03/2015-08/2017 verglichen, wobei 80 bzw. 100 Eingriffe in den jeweiligen Gruppen analysiert wurden. Die Einteilung des Schweregrads der postinterventionellen Cholangitis erfolgte adaptiert gemäß der Tokyo Guidelines. Bei Auftreten einer postinterventionellen Cholangitis in der Interventionsgruppe wurde die antibiotische Therapie je nach Schweregrad für 3 (Grad 1) bzw. 5 Tage (Grad 2) fortgeführt.

Ergebnis

Die Interventionsgruppe erhielt signifikant häufiger eine Single Shot Antibiose (80% vs. 28%, $p < 0.001$) und signifikant seltener eine Verlängerung der Antibiose (13.8% vs. 60%, $p < 0.001$) als die Kontrollgruppe, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied in der Cholangitisrate zwischen den beiden Gruppen zeigte (OR: 0.784, CI: 0.28-2.20, $p = 0.64$). Im Falle einer Verlängerung der Antibiose war die Therapiedauer mit den Kontrolleingriffen vergleichbar ($p = 0.52$).

	Kontrolle (n=100)	Interventionsgruppe (n=80)	p-Wert
Alter (Jahre)	42 (20)	43 (18)	0.21 (b)
Dauer der Erkrankung PSC (Monate)	102 (129)	117 (117)	0.58 (b)
Anzahl Patienten	52	48	
Durchschn. Eingriffe pro Pat.	1.92 (\pm 1.06)	1.67 (\pm 0.83)	
Dilatation beim Eingriff	47 (47%)	40 (50%)	0.69 (a)
Single Shot Antibiose (AB)	28 (28%)	64 (80%)	<0.001 (a)
AB-Gabe verlängert	60 (60%)	11 (13.8%)	<0.001 (a)
keine AB erhalten	12 (12%)	5 (6.2%)	<0.001 (a)
verlängerte Antibiotikagabe (Tage)	5 (2), min.-max.:1-10.5	5 (1), min.-max.: 1.5-7	0.52 (b)

Demographie der Studienpopulation. Median (IQR), Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder n (%) fasst die Merkmale der Patienten zusammen. Der p-Wert für den Vergleich beider Gruppen basiert auf dem Chi-Quadrat (a) oder Mann-Whitney-U-Test (b).



Postinterventionelle Cholangitisrate der Kontroll- und Interventionsgruppe ($p=0.58$) aufgeteilt nach Schweregrad (Grad 1-3, $p=0.15$).

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine periinterventionelle Single Shot Antibiose bei Patienten mit PSC, die eine routinemäßige ERCP erhalten, sicher ist und mit keiner höheren Cholangitisrate assoziiert ist.

Literaturangaben

- [1] Rupp, C., Hippchen, T., Bruckner, T., Klöters-Plachky, P., Schaible, A., Koschny, R., Stiehl, A., Gotthardt, D., Sauer, P., (2019), Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis., *Gut*, 2170-2178, 68
- [2] Strassburg, C. P., Beckebaum, S., Geier, A., Gotthardt, D., Klein, R., Melter, M., Schott, E., Spengler, U., Tacke, F., Trauner, M., Weiler-Normann, C., Weismüller, T. J., Tannapfel, A., Tischendorf, J. J., Schramm, C., (2017), S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen., Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), *Z Gastroenterol*, 1135-1226, 55, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-027I_S2k_Autoimmune_Lebererkrankungen_2017-11.pdf, 2020-01-16
- [3] Levy, S. B. und Marshall, B., (2004), Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses., *Nature Medicine*, 122-129, 10

Pyogener Leberabszess – wo liegt die Ursache?

K. van Bremen^{1,2}, J. Rose¹, S. Manekeller³, E. Molitor⁴, C. Boesecke^{1,2}, J.-C. Wasmuth^{1,2}, J. K. Rockstroh^{1,2}, C. Schwarze-Zander^{1,2}

¹Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Bonn, Deutschland, ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Bonn, Deutschland

Fragestellung

Pyogene Leberabszesse sind eine seltene aber potentiell tödliche Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 3,6/100.000 Einwohner in der westlichen Welt. Ziel der Studie ist die Evaluation der Genese, Diagnostik, Therapie und des Outcomes von Leberabszessen am Universitätsklinikum Bonn (UKB).

Methoden

Im Zeitraum 2014 bis 2019 wurden unizentrisch elektronische Patientenakten mit Diagnose eines Leberabszesses hinsichtlich Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Outcome retrospektiv ausgewertet. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Version 26.

Ergebnis

Zwischen 2014 und 2019 wurden 123 Patienten mit einem Leberabszess am UKB behandelt. 55 % (n=68) waren männlich, 45% (n=55) weiblich, medianes Erkrankungsalter betrug 64 Jahre. Bei 40% (n= 49) der Patienten war zuvor eine Intervention wie z.B. endoskopische retrograde Cholangiographie, Operation im Gebiet Leber/Gallengänge oder eine transarterielle Chemotherapie erfolgt (postinterventioneller Abszess (PIA)). 60% (n=74) entstanden ohne vorangegangene Intervention (non-PIA), häufigste Ursache war hier eine Cholezystitis, in 48% (n=36/74) konnte kein Infektfokus nachgewiesen werden. In 7% (n=5) wurde eine Echinokokkose, in 4% (n=3) eine Ämbiasis diagnostiziert. Fieber trat bei 45% (n=22) der PIAs, und in 67% (n=49) der non-PIAs auf. Ein Diabetes mellitus lag bei 25% (n=12) bzw. 20% (n=15) der PIAs bzw. non-PIAs vor. Enterococcus faecium (33%, n=16) war der häufigste Erreger der PIAs, eine Mischinfektion lag in 43% (n=21) der Fälle vor, in 20% der Fälle gelang kein Erregernachweis. In der Gruppe der non-PIAs gelang der Erregernachweis in 76%, häufigster Erreger war Escherichia coli (18%, n=13). Die Computertomographie galt in beiden Gruppen als wegweisendes Diagnostikum. 69% (n=34) der PIAs bzw. 65% (n=48) der non-PIAs erhielten eine therapeutische Drainage. Die Sterberate lag bei 14% (n=7, PIA) bzw. 5% (n=4, non-PIA).

Schlussfolgerung

Die hohe Rate an vorausgegangenen Interventionen unterstreicht die unbedingte Beachtung dieser Entität als Risikofaktor für einen Leberabszess. Durch eine hohe Rate an nachgewiesenen Erregern ist eine zielgerichtete Therapie möglich. Die hohe Sterberate von bis zu 14% macht eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik sowie effektive Therapie notwendig. Weitere Studien müssen zeigen, inwieweit eine Modifikation post-interventioneller Therapien PIAs beeinflussen können

Fallserie zur Tularämie: 10 Jahre Erfahrung eines infektiologischen Zentrums in Leipzig mit dieser seltenen Zoonose

B. Arnold¹, M. Sasse², H. Trawinski^{2,3}, M. Macholz¹, N. Kellner¹, A. Fuchs^{1,4}, C. Lübbert^{1,2,3}

¹Klinikum St. Georg, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Infektiologie, Bereich Infektions- und Tropenmedizin, Leipzig, Deutschland, ³Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Leipzig, Deutschland, ⁴Uniklinikum Augsburg, III Medizinische Klinik, Augsburg, Deutschland

Fragestellung

Bei der Tularämie handelt es sich trotz steigender Inzidenz in Deutschland (2019: 72 gemeldete Fälle) um eine seltene Zoonose, die unbehandelt eine Mortalitätsrate von bis zu 30% aufweist. Bei korrekter Diagnosestellung und adäquater Therapie ist die Prognose gut, aber nur an wenigen Zentren steht hinreichende Behandlungserfahrung zur Verfügung. In dieser Fallserie wird ein Überblick über die Behandlung von Patienten mit Tularämie während der vergangenen 10 Jahre am Klinikum St. Georg in Leipzig gegeben.

Methoden

Die Behandlungsdaten aller Patienten, die sich aufgrund einer Tularämie zwischen 2010 und 2021 vorstellten, wurden hinsichtlich Symptomatik, Diagnose, Therapie, Verlauf und Zeit bis zur klinischen Erholung retrospektiv analysiert. Entlassene Patienten wurden kontaktiert und standardisiert nach Anschlusstherapien und möglicherweise persistierenden Symptomen befragt.

Ergebnis

Von den insgesamt 9 behandelten Patienten mit Tularämie bestand bei 44% (n=4) eine berufliche Risikoexposition. Die Zeit bis zur Diagnosestellung war sehr variabel (1-6 Monate). Alle Patienten erhielten antibiotische Therapien; jeweils 78% (n=7) vor und nach korrekter Diagnosestellung. Chirurgische Interventionen wie z.B. eine Lymphadenektomie wurden jeweils bei 33% (n=3) vor und nach Diagnosestellung durchgeführt. Bei 56% (n=5) der Patienten wurde eine persistierende bzw. rezidivierende Lymphadenopathie nach antibiotischer Therapie verzeichnet. Bei 22% (n=2) wurde im Rahmen eines individuellen Heilversuchs eine immunsuppressive bzw. immunmodulierende Therapie (1 x Prednisolon, 1 x Hydroxychloroquin) eingesetzt, jedoch ohne erkennbaren therapeutischen Effekt. Eine *restitutio ad integrum* wurde nach 1-18 Monaten erreicht.

Schlussfolgerung

Die Diagnosestellung erfolgte häufig verzögert, da die klinische Manifestation der Tularämie andere Krankheitsbilder zu imitieren vermag. Hieraus resultieren fehlgeleitete Therapieentscheidungen wie der Einsatz von Beta-Laktam-Antibiotika, die klinisch ineffektiv sind. Prolongierte Verläufe werden trotz adäquater antibiotischer Therapie beobachtet. Aus unseren Daten lässt sich kein Benefit immunsuppressiver bzw. immunmodulierender Therapieansätze ableiten. Therapeutisch zielführend erscheint ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einbeziehung chirurgischer Fachdisziplinen. Die Tularämie sollte insbesondere bei Risiko-Patienten (z.B. Jäger) frühzeitig in die Differentialdiagnose bei fieberhaften Erkrankungen und unklarer Lymphadenopathie einbezogen werden.

Vorläufige Daten der randomisierten klinischen Pilotstudie „UVC – You Will See“

S. Hess¹, M. Poryo², C. Papan³, D. Ebrahimi-Fakhari⁴, A. Ehrlich⁵, J. Bay¹, A. Simon⁶, M. Zemlin¹, S. Meyer¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Homburg, Deutschland,

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland,

⁴Universitätskinderklinik Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Münster,

Deutschland, ⁵Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Studien (IZKS), Mainz, Deutschland, ⁶Universitätsklinikum

des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Homburg, Deutschland

Hintergrund:

Im Rahmen der Versorgung und Behandlung von sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm (sog. VLBW infants) ist sehr häufig die Anlage eines Nabelvenenkatheters (NVK) zur parenteralen Ernährung bzw. zur Medikamentengabe erforderlich. Bisher besteht kein Konsens bzgl. der optimalen NVK-Liegedauer. Im Rahmen der randomisierten „UVC – You Will See“ Pilotstudie (DRKS-ID: DRKS00022262) wird diese Fragestellung aktuell bei 64 VLBW-Neonaten untersucht.

Fragestellung/Hypothese:

Das Belassen des Nabelvenenkatheters über einen längeren Zeitraum (8-14 vs. ≤ 7 Tage) führt:

1. zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtzahl von verwendeten zentralen Venenkathetern (ZVEK/PICC),
2. zu einer signifikanten Kostenreduktion,
3. nicht zu einer erhöhten Rate an Thrombosen, Katheterinfektionen oder Katheter-assoziierten Organverletzungen bis zum Zeitpunkt des vollständigen enteralen Nahrungsaufbaus (140-160 ml/kg/Tag).

Methoden:

Kontrollgruppe (≤ 7 Tage NKV-Liegedauer) versus Interventionsgruppe (8-14 Tage NVK-Liegedauer).

Primärer Outcome-Parameter:

Anzahl (gesamt) der verwendeten zentralen Venenkatheter (ZVEK/PICC) bis zum Zeitpunkt des vollständigen enteralen Nahrungsaufbaus (140-160 ml/kg/Tag) einschließlich NVK.

Sekundäre Outcome Parameter:

Katheter-assoziierte Infektionen,

Katheter-assoziierte Thrombosen,

Katheter-assoziierte mechanische Komplikationen

Weitere Outcome-Parameter:

Atemnotsyndrom (ANS) und Bronchopulmonale Dysplasie (BPD),

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC),

Frühgeborenenretinopathie (ROP),

Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH),

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL),

Mortalität bis zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung.

Ergebnisse:

Wir werden aktuelle Daten der „UVC – You Will See“ Studie – soweit vorliegend – präsentieren. Zum Zeitpunkt der Abstract-Einreichung wurden 26 VLBW-Neonaten eingeschlossen.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie werden wichtige Erkenntnisse zur NVK-Liegedauer und der Komplikationsrate (insbesondere Katheter-assoziierte Blutstrominfektionen) liefern. Die Daten dieser Pilotstudie dienen dann als Ausgangsbasis für eine weitere, multizentrische Studie zu dieser Thematik.

P-119**Diagnostik und Therapie von Infektionen mit *Candida* spp. - aktuelle Leitlinie der DMykG und der PEG-SAC 2020**

M. Ruhnke, Leitliniengruppe Candida-Infektionen der DMykG und der PEG-SAC

Helios Klinikum Aue, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Aue, Deutschland

Fragestellung

Pilzinfektionen durch *Candida* Spezies sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Letalität abwehrgeschwächter und hospitalisierter Patienten.

Methoden

Es wurden Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Experten der DMykG und der Sektion Antimykotische Chemotherapie der PEG unter Federführung der Vorsitzenden in einem iterativen Prozess erstellt und basieren auf publizierten klinischen Studien, Fallserien und Expertenbeurteilung in Anlehnung an die bei der Erstellung gültigen Bewertungs-Kriterien der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).

Ergebnis

Die Epidemiologie von Candidosen ist durch das Auftreten einer neuen, multiresistenten *Candida* spp. in Bewegung gekommen, hängt aber erheblich von lokalen Bedingungen ab. Die diagnostischen Möglichkeiten werden zunehmend um nicht-kulturelle Techniken erweitert, wohingegen die Therapieoptionen mit den zur Verfügung stehenden Antimykotika sich in den letzten fünf Jahren nur wenig verändert haben. Mit der Zulassung von Isavuconazol ist zwar ein neues, hochpotentes Antimykotikum verfügbar, es stellt aber die einzige Neuzulassung seit der letzten Überarbeitung dieser Leitlinie dar. Andererseits gab es im Bereich der nicht-kulturellen Diagnostik und molekularen Typisierung Fortschritte, so dass es notwendig erscheint, eine kritische Bestandsaufnahme der aktuellen Daten zu Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen durch *Candida*-Arten vorzunehmen.

Schlussfolgerung

Die Empfehlungen sind als S1-Leitlinie mit dem Thema Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen als Leitlinie im AWMF-Register Nr. 082/005 publiziert und stellen den aktuellen Stand der Wissenschaft mit Empfehlungen einer interdisziplinären Expertengruppe von Mykologen dar.

P-120

***Aerococcus urinae*: ein „Emerging Uropathogen“ mit Hang zur Herzklappe**

T. Göke, L. Eberwein, M. Kochen, S. Reuter

Klinikum Leverkusen, Medizinische Klinik 4, Leverkusen, Deutschland

Fragestellung

Aerococcus urinae ist ein grampositives, alpha-hämolisierendes Bakterium, welches zuletzt vermehrt als Erreger von Harnwegsinfekten (HWIs) beschrieben und als „Emerging Uropathogen“ bezeichnet wurde¹. Neben HWIs kommen auch invasive Verläufe wie Bakteriämien, Knochen- und Weichteilinfektionen sowie infektiöse Endokarditiden (IE) vor. Zudem ist der Erreger zur Biofilmbildung befähigt².

Methoden

Über die Häufigkeit und Komplikationen invasiver *A. urinae* Infektionen in Deutschland ist wenig bekannt. Es erfolgte eine retrospektive Analyse (Zeitraum 2016-2021) der kulturellen Nachweise von *A. urinae* in einem Krankenhaus der Maximalversorgung.

Ergebnis

A. urinae wurde bei 26 Patienten nachgewiesen, dabei fanden sich 15 invasive Verläufe (Altersmittel 72,5, alle männlich). Urologische Vorerkrankungen (11/15) lagen häufig vor. Zweimalig fanden sich perivesikale Abszesse, bei zwei weiteren eine IE – letztere werden näher beschrieben.

Fall 1:

Ein 83-jähriger Patient mit Dauerkatheter nach Prostatektomie wurde mit Fieber und pelvinen Schmerzen stationär aufgenommen. In den Blutkulturen fand sich *A. urinae*, im MRT zeigte sich eine Symphistitis. Mittels TEE wurde eine IE der Aortenklappe festgestellt, es erfolgte eine Therapie mit Penicillin V und Gentamicin.

Fall 2:

Infolge einer Harnwegsinfektion durch *A. urinae* wurde bei einem 75-jährigen Patienten eine Doppelklappenendokarditis mit *A. urinae*-Bakteriämie diagnostiziert und mit Penicillin G behandelt. Es erfolgte eine kardiochirurgische Versorgung in einem externen Zentrum. Postoperativ kam es zu einem Mediainfarkt. Bei erschwertem Weaning wurde der Patient in eine Beatmungsklinik verlegt.

Schlussfolgerung

In unserer Analyse fanden wir unter 26 Nachweisen 15 invasive Infektionen, darunter ein Patient mit Doppelklappen-IE und ein Patient mit IE und Symphistitis. Das Risiko des Vorliegens einer IE bei *A. urinae* Blutstrominfektionen in Schweden wurde mit 5,9% beschrieben³. In unserer Erhebung lag das Risiko etwas höher bei 15%. Einschränkungen sind das monozentrische Design und die geringe Fallzahl. Möglicherweise wird die IE-Prävalenz bei selten durchgeführter echokardiographischer Diagnostik unterschätzt.

Invasive Infektionen durch *U. urinae* sind zwar selten, werden aber vermehrt beschrieben und können mit schweren Verläufen wie einer IE vergesellschaftet sein.

Harnwegsinfektionen in der Geriatrie: Assoziation von Multiresistenz und Hirninfarkt

A.-S. Endres¹, M. Blank², N. Lahmann³, U. Müller-Werdan⁴

¹Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland, ²Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland, ³AG Pflegeforschung, Berlin, Curaçao, ⁴Charité, Geriatrie, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Infektionen nach einem Schlaganfall sind häufig und ernstzunehmend. Unter der resultierenden Annahme einer vermehrten poststroke Antibiotikatherapie, besteht der Verdacht, dass multiresistente Erreger bei Harnwegsinfektionen (HWI) bei Patient*innen mit postakutem Schlaganfall im rehabilitativen, geriatrischen Setting häufiger auftreten als bei Patient*innen ohne postakuten Schlaganfall

Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden Patient*innen mit mikrobiologisch nachgewiesener signifikanter Bakteriurie, die zwischen Dezember 2015 und Januar 2017 im Evangelischen Geriatriezentrum Berlin behandelt wurden, aufgenommen. Die Patient*innen wurden anhand der kodierten Diagnosen (I60.x – I63.x ICD-10-CM) in die Gruppen N (Patient*innen ohne postakuten Schlaganfall) und S (Patient*innen mit postakutem Schlaganfall) aufgeteilt. Die Prävalenz multiresistenter Erreger im Urin wurde untersucht. Der Einfluss der Schwere des Schlaganfalls, gemessen mittels National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), auf die Prävalenz geprüft. Eine logistische Regression mit Einberechnung weiterer möglicher Störfaktoren wurde durchgeführt.

Ergebnis

507 Patient*innen wurden in die Studie aufgenommen, 461 (90,93%) in Gruppe N und 46 (9,07%) in Gruppe S. Die Prävalenz multiresistenter Erreger war in Gruppe N höher als in Gruppe S (31,5% (145) respektive 23,9% (11)), aber ohne das erzielte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ($p = 0,291$). Auch für die Stärke des Schlaganfalls konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden (OR 1,056; 95%-KI 0,940 – 1,187; $p = 0,360$). In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich eine Antibiotikaeinnahme 30 Tage vor Urinkultur (OR 2,223; 95%-KI 1,342 – 3,683; $p = 0,002$), ein Nierenschaden (OR 1,967; 95%-KI 1,290 – 2,999; $p = 0,002$) sowie das individuelle Patient*innenalter (OR 0,968; 95%-KI 0,941 – 0,997; $p = 0,029$) als signifikante, unabhängige Prädiktoren. Eine Häufung multiresistenter Erreger im Urin bei HWI von geriatrischen Patient*innen mit postakutem Schlaganfall in der Rehabilitationsklinik konnte nicht nachgewiesen werden. Die Schwere des Schlaganfalls hatte hierbei keinen signifikanten Einfluss

Schlussfolgerung

Eine kalkulierte Antibiose bei Verdacht auf HWI bei Patient*innen mit postakutem Schlaganfall kann mit Aminopenicillinen + Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporinen (Gruppe 2 und 3) erfolgen. Zum sicheren Ausschluss einer Korrelation bedarf es jedoch weiterer, möglichst multizentrischer, prospektiver Studien

Harnwegsinfektionen in der Geriatrie – Assoziation zu dem Barthel-Index und zu Inkontinenz

A.-S. Endres¹, N. Lahmann², U. Müller-Werdan³, N. Scholtz⁴, J. Kruppa⁵

¹Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland, ²AG Pflegeforschung, Berlin, Curaçao, ³Charité, Geriatrie, Berlin, Deutschland, ⁴Forschungsgruppe Geriatrie, Geriatrie, Berlin, Deutschland, ⁵Josephine.kruppa@charite.de, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den am häufigsten diagnostizierten Infektionen bei alten Menschen, für die es keine Therapiestandards gibt.

Methoden

In einer retrospektiven Arbeit aus dem Evangelischen Geriatriezentrum Berlin (EGZB), einem städtischen universitären geriatrischen Krankenhaus wurden in einem Zeitraum von Januar bis Dezember 2016 Patienten mit Harnwegsinfektionen identifiziert und das Auftreten von Multiresistenz festgehalten.

Ergebnis

2016 hatte das EGZB 2800 Patienten versorgt. Davon erhielten 1120 eine mikrobiologische Urinuntersuchung. 641 davon hatten eine positive Urinkultur. Von denen konnte bei 578 Patienten klinische (Medley-Skala und den Barthel-Index) und laborchemische Parameter aus Patientenakten analysiert werden.

Escherichia coli war von den insgesamt 733 Isolaten am häufigsten (253 = 34,5%), gefolgt von Enterococcus faecalis (126 = 17,2%). Der durchschnittliche Barthel-Index betrug bei Aufnahme 35,02, bei Entlassung 46,75 Punkte. Die durchschnittliche Punktzahl der Medley-Skala betrug bei Aufnahme 16,01 und bei Entlassung 13,7. 651 Keime wurden auf Ciprofloxacinsensibilität getestet. Darunter waren 273 (41,9%) resistent, 366 (56,2%) sensibel und 12 (1,8%) intermediär sensibel. Ein niedriger Barthel Index (0 – 35 Punkte) ist kein eindeutiger Risikofaktor für einen HWI mit einer Ciprofloxacinresistenz (RR 1,11; OR 1,14). 364 Keime hatten eine Cefpodoximanalyse. Es lag kein statistischer Zusammenhang zwischen einem niedrigen Barthel-Index und Cefpodoximresistenz vor ($p = 0,553$; OR = 1,157; KI: 0,715 – 1,874). Bei 396 Patienten mit Ceftriaxon-Analyse war ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorhanden ($p = 0,02$; OR = 1,795; KI: 1,092 – 2,953). 581 Patienten hatten eine signifikante Bakteriurie. Das Erregerspektrum war bei den Kontinenten, Inkontinenten und Katheterträgern gleich. Multiresistenzen waren bei Kontinenten mit 22,7% (35) am geringsten. Bei den katheterassoziierten HWI waren 35,5% (55), bei Inkontinenten waren 30,8% (53) multiresistent. Ein signifikanter Unterschied war zwischen den Kontinenten und den Katheterträgern mit einem $p=0,014$. Im Chi-Quadrat-Test. Die Inkontinenten im Vergleich zu den Kontinenten hatten ein $p=0,101$ und zu den Katheterträgern ein $p=0,370$.

Schlussfolgerung

Ciprofloxacinresistenz im Urin ist häufig bei alten Menschen, ein niedriger Barthelindex ist ein Risikofaktor für eine Ceftriaxon-Reststanz, aber nicht für eine Ciprofloxacin- und Cefpodoximresistenz. Bei Inkontinenz steigt die Multiresistenzrate.

COVID-19

P-123

Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection In An Outpatient Setting: A Retrospective Cohort Study

L. Steigert¹, F. Trübner¹, F. Echterdiek², N. Jung³, K. Schmidt-Hellerau³, W. G. Zoller¹, J.-S. Frick⁴, Y.-S. Feng⁵, G. Paul^{1,3}

¹Katharinenhospital Stuttgart, Department of Gastroenterology, Hepatology, Pneumology and Infectious diseases, Stuttgart, Deutschland, ²Klinikum Stuttgart, Nephrology, Stuttgart, Deutschland, ³University of Cologne, Department I of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Köln, Deutschland, ⁴University of Tübingen, Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Tübingen, Deutschland, ⁵University of Tübingen, Institute for Clinical Epidemiology and Applied Biometry, Tübingen, Deutschland

Question

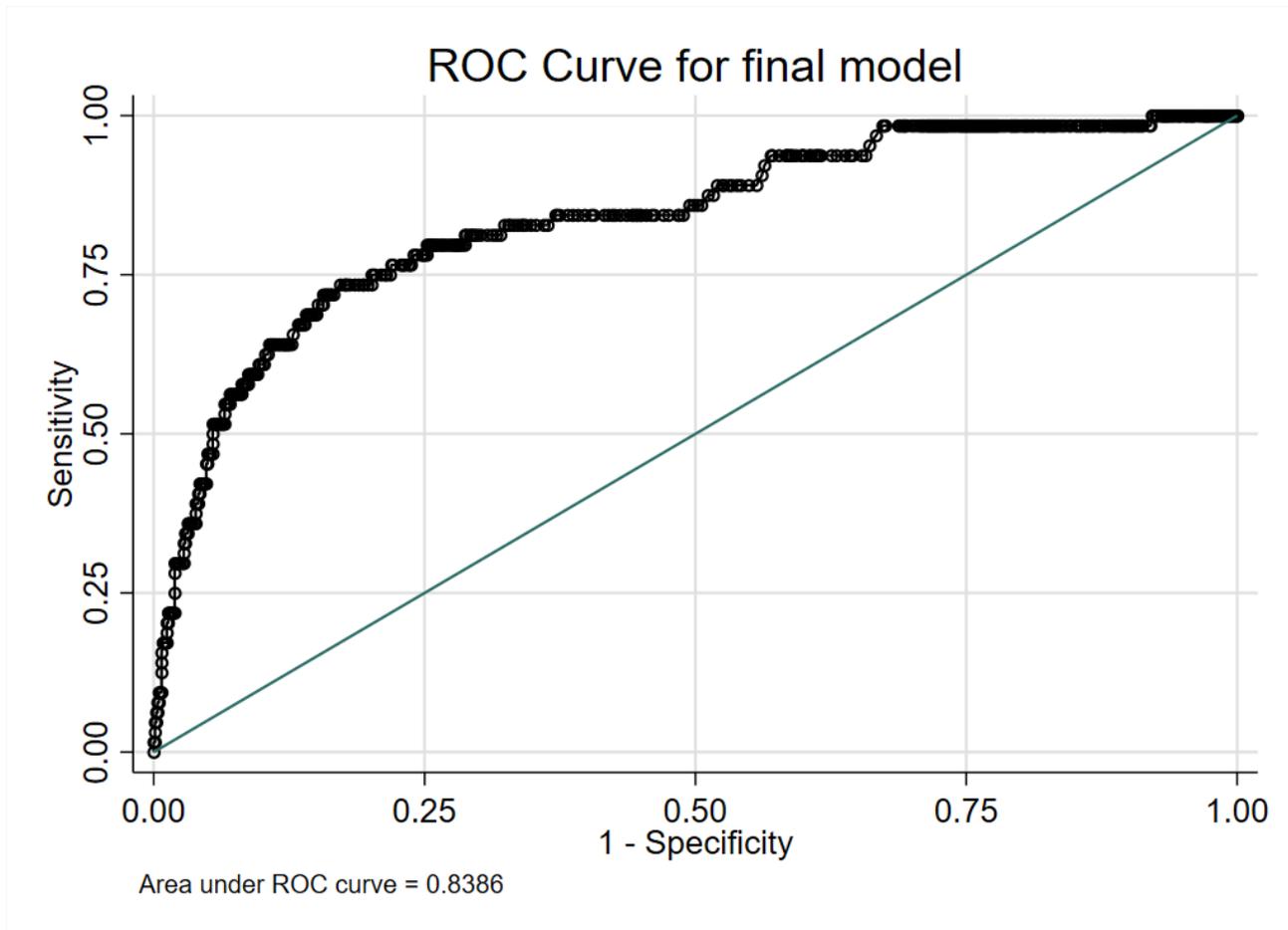
The objective of this study was to identify clinical risk factors for COVID-19 in a German outpatient fever clinic that allow distinction of SARS-CoV-2 infected patients from other patients with flu-like symptoms.

Methods and Materials

This is a retrospective, single-centre cohort study. Patients were included visiting the fever clinic from 4th of April 2020 to 15th of May 2020. Symptoms, comorbidities, and socio-demographic factors were recorded in a standardized fashion. Multivariate logistic regression was used to identify risk factors of COVID-19, on the bases of those a model discrimination was assessed using area under the receiver operation curves (AUROC).

Results

The final analysis included 930 patients, of which 74 (8%) had COVID-19. Anosmia (OR 10.71; CI 6.07-18.9) and ageusia (OR 9.3; CI 5.36-16.12) were strongly associated with COVID-19. High-risk exposure (OR 12.20; CI 6.80-21.90), especially in the same household (OR 4.14; CI 1.28-13.33), was also correlated; the more household members, especially with flu-like symptoms, the higher the risk of COVID-19. Working in an essential workplace was also associated with COVID-19 (OR 2.35; CI 1.40 - 3.96), whereas smoking was inversely correlated (OR 0.19; CI 0.08-0.44). A model that considered risk factors like anosmia, ageusia, concomitant of symptomatic household members and smoking well discriminated COVID-19 patients from other patients with flu-like symptoms (AUROC 0.84).



Performance of the multivariable prediction model for COVID-19 including the variables age, gender, anosmia, ageusia, symptomatic household members and smoking using an area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve.

Conclusion

We report a set of four readily available clinical parameters that allow the identification of high-risk individuals of COVID-19. Our study will not replace molecular testing but will help guide containment efforts while waiting for test results.

Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Hospitalisation von SARS-CoV-2 infizierten Kindern während der "ersten Welle" der Pandemie in Nord-Italy

R. F. Schumacher¹, J. Ruggiero^{1,2}, L. Savare^{1,2}, B. Crotti^{1,2}, R. Baronio^{1,2}, A. Mazza³, G. Marseglia⁴, I. Dodi⁵, C. Cavalli⁶, B. Saccani⁷, R. Badolato^{1,2}

¹Spedali Civili, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy, ²University of Brescia, Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia, Italy, ³Papa Giovanni XXIII Hospital, Pediatria, Bergamo, Italy, ⁴Fondazione Ospedale San Matteo, Pediatria, Pavia, Italy, ⁵Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Pediatria Generale e d'Urgenza, Parma, Italy, ⁶Ospedale Maggiore, Pediatria, Cremona, Italy, ⁷Spedali Civili, Dipartimento di Malattie Infettive, Brescia, Italy

Fragestellung

In der gegenwärtigen COVID-19 Pandemie fällt vor allem in Europa und Amerika zunehmend eine Häufung von gerade auch schweren Fällen bei Patienten afrikanischer Ethnie und anderer Minderheiten auf. Bei Kindern, die insgesamt weniger betroffen sind, gibt es dazu nur wenige Angaben und keine Populations-basierten Untersuchungen. In unserer multizentrischen retrospektiven Studie haben wir deshalb den Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Hospitalisation von Kindern mit SARS-CoV-2 Infektion in den 5 schwer betroffenen Provinzzentren Norditalys während der „ersten Welle“ untersucht.

Methoden

Wir sammelten die Daten aller 111 zwischen dem 24. Februar und 10. Juli 2020 in diesen Provinzen stationär aufgenommenen Kinder mit COVID-19, die dort jeweils in nur einem HUB-Zentrum zentralisiert wurden. Die Herkunft wurde als Proxy für die Staatsbürgerschaft erhoben (in Italy gilt das Jus sanguinis), die zum 31.12. aktualisierten Populationsdaten (die ebenfalls nur die Staatsbürgerschaft enthalten) stammen vom nationalen Statistikinstitut (ISTAT). Zum Vergleich mit der Adultenprävalenz dienten die offiziellen Daten der Regionalregierung.

Ergebnis

Insgesamt leben in den 5 Provinzen 550 180 Kinder unter 16 Jahren. Von den 451053 Italyischen Staatsbürgern wurden 80 stationär behandelt, während es bei den 99127 Kindern mit Migrationshintergrund 31 waren, also hatten diese ein um den Faktor 1,76 (95%CI: 1,16 – 2,66) erhöhtes Risiko. Am höchsten war das Risiko für Kinder aus Afrika: 2.76 (95% CI: 1.56–4.87). Zwischen den Ethnien gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Vorerkrankungen (insbesondere Übergewicht und Diabetes), Alter, Geschlecht und der Schwere der Infektion (Hospitalisationsdauer); keines der Kinder verstarb. Doch zeigte sich in allen Ethnien ein 10-fach erhöhtes Risiko für Säuglinge <1 Jahr (95% CI 6.84-14.92).

Bei einer Hospitalisationsrate von ca 5% der infizierten Kinder, lag die cumulative Prävalenz in der untersuchten Population bis Juli 2020 bei knapp 0,5%, also 1/3 derer der Erwachsenen in den untersuchten Provinzen.

Schlussfolgerung

Da bürokratische, kulturelle und Informations-Hindernisse überwiegend Präventionsmaßnahmen und die Erwachsenenmedizin betreffen, und in Italy im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten von Amerika die stationäre Kinderheilkunde auch in den dicht gesäten Krankenhäusern für alle Kinder nutzerkostenfrei angeboten wird, sollten konstitutionelle und (im weitesten Sinne) Umweltfaktoren zum Verständnis der beschriebenen Unterschiede mitberücksichtigt werden.

SARS-CoV-2 outbreak in a long-term care facility after vaccination with BNT162b2

D. Westhölter, C. Taube

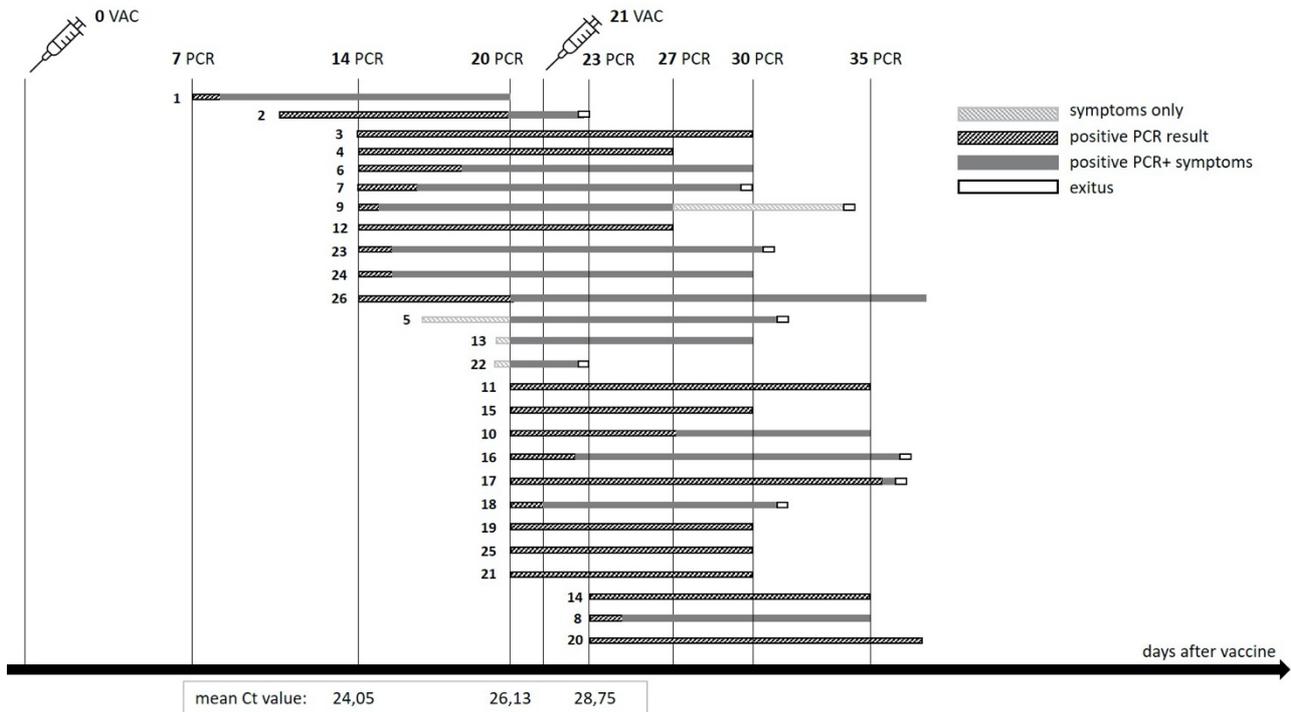
Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Essen, Deutschland

The recently approved BNT162b2 vaccine has demonstrated a 95% protection against Covid-19 after administration of a prime and a boosting dose. It has been proposed to delay the boosting dose of BNT162b2 in order to provide more individuals with at least single doses of the vaccine. The efficacy of a single dose beyond 21 days remains uncertain. Here we report a SARS-CoV-2 outbreak after application of the first dose of BNT162b2 vaccine in an elderly care home in North-Rhine Westfalia.

In early January 2021 73/76 (96%) residents and about 90% of the employees received a first dose of BNT162b2. However, a member of the mobile vaccination team as well as an employee tested positive for SARS-CoV-2 by PCR one and four days after vaccination, respectively. Thereupon, local health authorities ordered serial PCR testings of all residents 7, 14, 20, 23, 27, 30 and 35 days after the first vaccination. A boosting dose of BNT162b2 was offered to all asymptomatic residents 21 days after the first vaccination.

The median age of all residents was 88 years and 61/76 (80%) were female. Serial PCR testings identified SARS-CoV-2 infections in 26/76 (34%) residents. Positive cases were detected 7 days (1), 14 days (10), 20 days (12) and 23 days (3) after the first vaccination (Figure1). Only 3/26 (12%) residents were symptomatic at the time of diagnosis while 12/26 (46%) positively tested residents developed symptoms in the further course. Overall case fatality rate was 9/26 (35%). Of note, 5 of the 9 patients with fatal outcome were diagnosed on day 20 after vaccination. One resident was diagnosed on day 23 and developed symptomatic disease. The outbreak was stopped 27 days after the first and 6 days after the boosting dose administration. Cycle threshold (Ct) values as an approximate measure of SARS-CoV-2 viral load were analyzed at time of diagnosis and were increasing over time indicating a lower viral loads in those diagnosed on day 20 and day 23.

Our analysis of a SARS-CoV-2 outbreak revealed a vulnerable phase after administration of the first dose of BNT162b2 in a long-term care facility. A single dose of BNT162b2 did not prevent symptomatic and fatal outcomes of SARS-CoV-2 infections in this high-risk population up to 23 days after the initial vaccination.



Outbreak overview. BNT162b2 (VAC) was administered on day 0 and day 21. SARS-CoV-2 infections were confirmed by positive PCR tests in 26 residents.

P-126**IL-24-Serumspiegel bei COVID-19 Patienten mit kritischem Erkrankungsverlauf sind signifikant reduziert**

R. Vollenberg¹, C. Kessel², K. Schütte-Nütgen³, M. Strauß^{4, 5}, H. Schmidt¹, P.-R. Tepas¹

¹Medizinische Klinik B für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ²Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Münster, 48149 Münster, Deutschland, ³Medizinische Klinik D für Allgemeine Innere Medizin, Notaufnahme, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster, 48149 Münster, Deutschland, ⁴Klinik für Kardiologie I - Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ⁵Medizinische Klinik für Kardiologie, Universität Witten/Herdecke, Hagen, Deutschland, Witten/Herdecke, Deutschland

Fragestellung

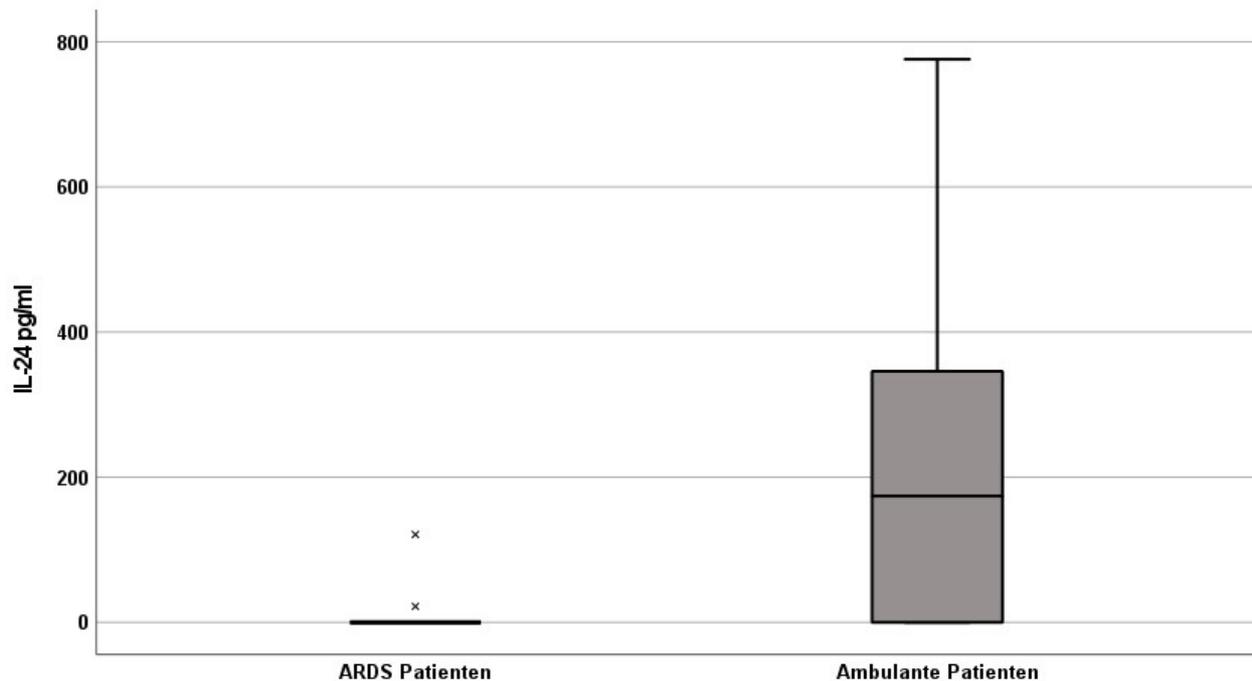
Das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist Pathogen der weltweiten Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemie. Die Apoptose virusinfizierter Zellen könnte eine Strategie zur Begrenzung der viralen Infektion sein. Interleukin-24 (IL-24) ist ein Protein der Interleukin-10-Familie und hat eine antivirale Wirkung auf Influenzavirus-infizierte Zellen, die durch Toll-like Rezeptor 3 (TLR3) vermittelte Apoptosewege induziert wird.[PMID26367324] Eine IL-24 vermittelte Apoptose von infizierten Zellen könnte auch bei COVID-19 Patienten auftreten[PMID27687232]. Ziel dieser Studie war einen Zusammenhang zwischen der IL-24 Expression in Abhängigkeit des Erkrankungsverlaufes von COVID-19 Patienten zu untersuchen.

Methoden

In dieser multizentrischen (Universitätsklinikum Münster, Marienhospital Steinfurt), prospektiven Studie quantifizierten wir die IL-24-Spiegel in Serumproben (SP) von COVID-19-Patienten (n = 25). Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: ohne Sauerstofftherapie und ohne erfolgte stationäre Aufnahme (n = 13) und mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS, n = 12). Die Blutentnahme der ambulanten Patienten erfolgte unmittelbar nach Rekonvaleszenz. IL-24 wurde mit dem Human IL-24 DuoSet ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers gemessen (pg/ml). Die Studienteilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab (2020-210-s-S).

Ergebnis

COVID-19-Patienten mit ARDS zeigten signifikant niedrigere IL-24-Spiegel im Serum (ARDS median 0, Bereich 0 - 0 vs. KO2 median 174, Bereich 0 - 561; p < 0,01). Die Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter oder Geschlecht (p > 0,05).



Interleukin 24 (IL-24) bei Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Patienten: Hospitalisierte mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und ohne Hospitalisierung unmittelbar nach Rekonvaleszenz.

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt eine Assoziation von erniedrigten IL-24-Spiegeln mit einem schweren Erkrankungsverlauf bei COVID-19. IL-24 wirkt als Sensibilisator für Influenza-A-Virus-vermittelte TLR3-Apoptose. Die Ergebnisse dieser Studie liefern einen Hinweis darauf, dass bei SARS-CoV-2 Infektionen die IL-24-vermittelte Apoptose von infizierten Zellen bei Patienten mit einem schweren Erkrankungsverlauf durch reduzierte IL-24 Expression inhibiert sein könnte. Die Mechanismen der IL-24 vermittelten Apoptose bei viralen Infektionen müssen durch weitere Studien untersucht werden.

Literaturangaben

[PMID26367324]

[PMID27687232]

SARS-CoV-2 Exposition und Seroprävalenz bei Medizinstudierenden (Universitätsklinikum Würzburg, Stand Juli 2020)

P. Landmesser¹, K. Hartmann¹, B. Weißbrich², M. Peter-Kern¹, A. Streng¹, J. Professor Dr. Liese¹

¹Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, ²Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg, Deutschland

Fragestellung

Medizinstudierende können während der klinischen Ausbildung, bei Nebentätigkeiten in der Klinik, sowie privat potentielle Risikokontakte zu SARS-CoV-2 infizierten Personen haben. Wir untersuchten daher die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 Antikörpern bei Medizinstudierenden 5 Monate nach Beginn der Pandemie.

Methoden

Während einer Pflichtveranstaltung im 6. Fachsemester im Juli 2020 wurde 144 Medizinstudierenden am Universitätsklinikum Würzburg die Bestimmung ihres SARS-CoV-2 Serostatus angeboten. Die Blutproben wurden im Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg, mittels Immunoassay (Roche, Elcysys®) auf IgG/IgM/IgA Antikörper gegen SARS-CoV-2 getestet. Demographische Daten sowie mögliche SARS-CoV-2 Expositionen wurden anhand eines Fragebogens erfasst.

Ergebnis

Von 100 Studierenden lagen sowohl Blutentnahmen als auch Fragebögen zur Exposition vor (66% von 100 weiblich; Altersmedian 22 Jahre, IQR 22-24). 12% führten keine patientennahen Tätigkeiten aus, je 2% arbeiteten als „COVID-19-Lotsen“ im Krankenhaus bzw. in der SARS-CoV-2 Labordiagnostik, 7% waren als Stationshelfer tätig, 68% famulierten in Krankenhaus/Arztpraxis, und 9% unterstützen die Versorgung von COVID-19-Patienten. 31% der Studierenden gaben einen gesicherten Kontakt zu einem COVID-19-Patienten an (2 privat, 29 im medizinischen Bereich). Hiervon hatten 3 (9,7%) einen positiven SARS-CoV-2 Antikörper-Titer; zwei gaben einen ungeschützten Kontakt während ihrer Famulatur an, sowie eine auf einer Reise ins Skigebiet Ischgl. Alle drei hatten über 7 bis 10 Tage grippeähnliche Symptome. Einer von 69 Studierenden (1,4%) ohne gesicherten Kontakt hatte einen Nachweis von SARS-CoV-2 Antikörpern.

Schlussfolgerung

Mit 4% liegt die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 Antikörpern bei Medizinstudierenden höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Allerdings ließen sich 3 von 4 der Infektionen auf ungeschützte Kontakte in der Anfangsphase der Pandemie zurückführen.

Medizinstudierende, die unter Einhaltung entsprechender Hygienemaßnahmen in medizinischen (Risiko-) Bereichen tätig waren, zeigten keinen Hinweis auf eine erhöhte SARS-CoV-2 Infektionsrate.

Differentiation of SARS-CoV-2, human coronavirus-NL63, and influenza A virus H1N1 *in vitro* cultures using ion mobility spectrometry

M. Feuerherd^{1,2}, A.-K. Sippel³, J. Erber⁴, J. I. Baumbach³, R. M. Schmid⁴, U. Protzer^{1,2,5}, F. M. Voit⁴, C. D. Spinner^{4,5}

¹*Institut für Virologie, Technische Universität München, München, Deutschland*, ²*Institut für Virologie, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland*, ³*B. Braun Melsungen AG, Zweigniederlassung Dortmund Center of Competence Breath Analysis, Dortmund, Deutschland*, ⁴*Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Innere Medizin II, München, Deutschland*, ⁵*German Center for Infection Research (DZIF), Munich Partner Site, Munich, Deutschland*

Question

Rapid, high-throughput diagnostic tests are essential to decelerate the spread of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. While RT-PCR tests performed in centralized laboratories remain the gold standard, point-of-care antigen tests might provide faster results. However, they are associated with markedly reduced sensitivity. Bedside breath gas analysis of volatile organic compounds detected by ion mobility spectrometry (IMS) may enable a quick and sensitive point-of-care testing alternative.

Methods and Materials

In this proof-of-concept study, we investigated whether gas analysis by IMS can discriminate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from other respiratory viruses in an experimental set-up. Repeated gas analyses of air samples collected from the headspace of virus-infected *in vitro* cultures were performed for five days.

Results

The intensities of four peaks allowed the correct classification of SARS-CoV-2, human coronavirus-NL63, and influenza A virus H1N1 without misassignment using a three-step decision tree calculated with data gathered on day 3. The forward selection assignment model allowed the identification of SARS-CoV-2 with high sensitivity and specificity, with only one of 231 measurements being misclassified.

Conclusion

Volatile organic compound analysis by IMS allows highly accurate differentiation of SARS-CoV-2 from other respiratory viruses in an experimental set-up, supporting further research and evaluation in clinical studies.

Ein milderer Krankheitsverlauf bei COVID-19 Patienten ist assoziiert mit erhöhten Antikörpertitern gegen saisonale humane Coronaviren (HCoV OC43, HCoV HKU1)

R. Vollenberg¹, T. Grote-Westrick², E. Lorentzen², T. Brix³, I. M. Schrempf¹, K. Ochs¹, H. Schmidt¹, M. Dugas³, J. Kühn², P.-R. Tepas¹

¹Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Klinische Infektiologie, Münster, Deutschland, ²Universitätsklinikum Münster, Institut für Virologie, Münster, Deutschland, ³Universität Münster, Institut für medizinische Informatik, Münster, Deutschland

Fragestellung

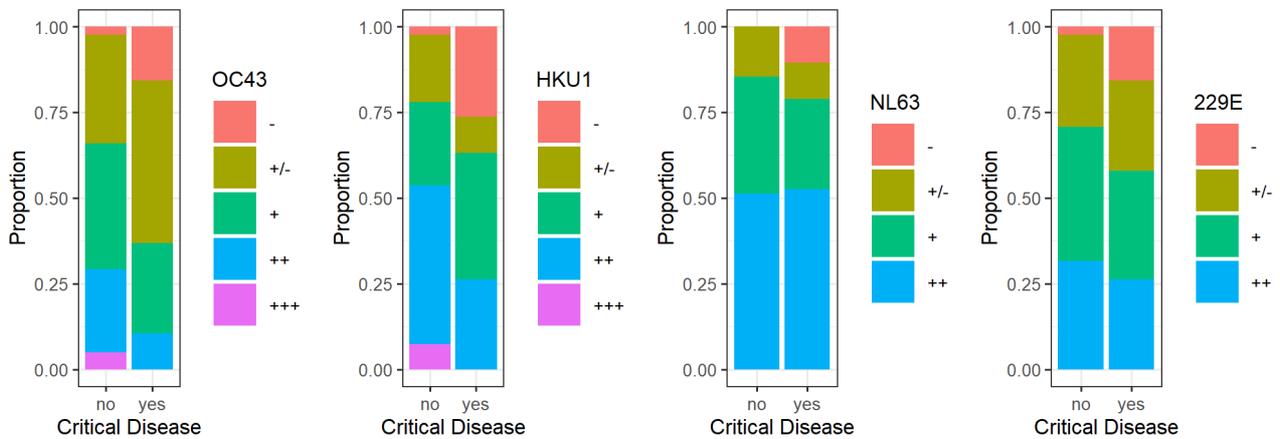
Der Schweregrad des Krankheitsverlaufes bei COVID-19 steigt mit dem Alter der Patienten. Kinder entwickeln selten schwere Verläufe. Insbesondere Kinder im Vorschulalter weisen gehäufte Infektionen mit saisonalen humanen Coronaviren (HCoV) auf und entwickeln Antikörper gegen diese Erreger. Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, ob eine humorale Immunität gegen saisonale Coronaviren mit einem mildereren Krankheitsverlauf bei COVID-19 Patienten assoziiert ist.

Methoden

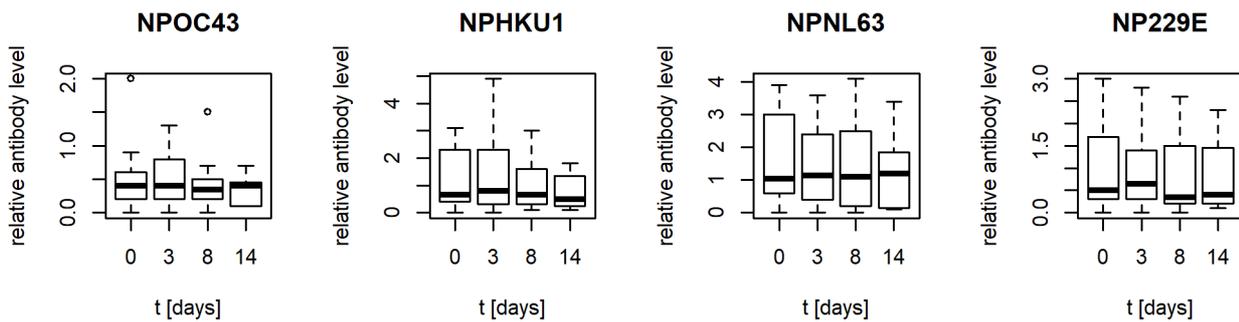
Serumproben von 60 COVID-19 Patienten (bestätigt durch einen RT-PCR-Test) wurden gesammelt (19 Patienten mit kritischer Erkrankung, 16 Patienten mit schwerer oder moderater Erkrankung, 25 ambulante Patienten ohne Hospitalisierung). Kritische Erkrankung wurde definiert als ARDS mit invasiver Beatmung, schwere Erkrankung als ARDS mit nicht invasiver Beatmung/Sauerstofftherapie, moderate Erkrankung als nicht Sauerstofftherapiebedürftig. Antikörper gegen das Nukleokapsidprotein (NP) der humanen Coronaviren HCoV OC43, HKU1, 229E und NL63 wurden mittels ImmunoStrip Assay (Mikrogen GmbH, Deutschland) bestimmt und entsprechend der Herstellerangaben visuell quantifiziert: (-) nicht detektierbar, (+/-) unterhalb des Cutoff, (+) im Bereich des Cutoff, (++) mäßige Intensität, (+++) starke Intensität.

Ergebnis

OC43- und HKU-1-Antikörper Spiegel waren in Patienten mit kritischem Krankheitsverlauf im Vergleich zu hospitalisierten Patienten ohne Intensivtherapie (moderater und schwerer Verlauf) und ambulanten Patienten signifikant reduziert (p=0.016 für OC43, p=0.023 für HKU-1, Abbildung 1). Ein Effekt der SARS-CoV-2 Infektion auf die Höhe der Antikörperspiegel gegen saisonale HCoV konnte durch Analysen an longitudinalen Proben ausgeschlossen werden (Abbildung 2). Erhöhte Antikörper-Level korrelierten außerdem mit einer reduzierten Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (OC43: r=-0.237, p=0.068; HKU1: r=-0.225, p=0.083).



Anteil der jeweiligen HCoV-Antikörperspiegel in COVID-19 Patienten mit und ohne kritischen Krankheitsverlauf



Die HCoV-Antikörperspiegel werden durch eine akute SARS-CoV-2 Infektion zwischen Tag 0 und 14 nicht beeinflusst

Schlussfolgerung

Präexistente, erhöhte Antikörper-Level gegen die saisonalen HCoV OC43 und HKU1 sind assoziiert mit milderem Krankheitsverlauf bei COVID-19 Patienten.

Longitudinale Erhebung der SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei Schülern und Lehrern in Sachsen (SchoolCoviDD19)

E. Kahre¹, C. Kirsten¹, A. H. Dalpke², C. Lück², R. Berner¹, J. Armann¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Fragestellung

Kinder und Jugendliche sind weltweit in den offiziellen Meldezahlen gemessen an ihrem Anteil in der Bevölkerung unterrepräsentiert. Dennoch sind Schulschließungen Bestandteil der Corona-Schutzmaßnahmen fast aller Länder und begründet in der Sorge vor einer hohen Dunkelziffer an Infektionen in dieser Altersgruppe, die dann zu steigenden Infektionszahlen in der Gesamtbevölkerung führen könnten.

Methoden

Schüler*innen in den Klassen 8 bis 11 und deren Lehrer*innen aus 13 Schulen in Ostsachsen wurden zur Teilnahme an der SchoolCoviDD19 Studie eingeladen. Nach Ende des Lockdowns im März 2020 und vor den Herbstferien erfolgte die Bestimmung der SARS-CoV-2 Antikörperprävalenz mittels Diasorin LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG Assay.

Ergebnis

Insgesamt 1538 Schüler*innen im medianen Alter von 15 Jahren und 507 Lehrer*innen wurden untersucht. Bei 12 Studienteilnehmern (11 identisch) konnten zu beiden Untersuchungszeitpunkten Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden; 5 der seropositiven Probanden waren bereits über eine PCR diagnostiziert worden, 7 Personen die anamnestisch keinen Hinweis für Infektion zeigten, wurde erst durch die Antikörperanalyse erkannt; 24 Studienteilnehmer berichteten von positiven SARS-CoV-2 Fällen in ihrem Haushalt, 23 dieser Probanden hatten keine SARS-CoV-2-Antikörper.

Schlussfolgerung

In einer Niedrigprävalenz-Situation ist auch bei Adoleszenten die Seroprävalenz niedrig. Schulen scheinen auch in dieser Altersgruppe nicht überproportional zum Infektionsgeschehen beizutragen. Die Dunkelziffer an Infektionen ist niedriger als angenommen. Die weitere Entwicklung der Seroprävalenz an Schulen in einer Situation mit höherer Prävalenz wie in der 2. Infektionswelle im Herbst/Winter 2020/21 wird durch eine erneute Beprobung bei Wiedereröffnung der Schulen voraussichtlich im März 2021 nach Ende des aktuellen Lockdowns erfasst und die vorliegenden Daten ergänzen.

Disinfection of SARS-CoV-2 contaminated surfaces of personal items with UVC-LED disinfection boxes

M. Bormann¹, M. Alt¹, L. Schipper¹, L. van de Sand¹, M. Otte¹, T. L. Meister², U. Dittmer³, O. Witzke¹, E. Steinmann², A. Krawczyk^{1,3}

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland, ²Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Molekulare & Medizinische Virologie, Bochum, Deutschland, ³Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, Deutschland

Question

Are UVC LED disinfection boxes effective in disinfecting surfaces contaminated with SARS-CoV-2 such as glass, metal and plastic?

Methods and Materials

We first investigated the susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. UV treatment was performed by irradiation with UVC (254 nm) and/or UVA (365 nm) on 600 µl aliquots of a SARS-CoV-2 stock with a high infectious titer of 5×10^6 TCID₅₀/mL in 24-well plates. The UV light source was placed at a distance of 3 cm above the bottom of the plate. Viral loads were determined by end point dilution after combined UVA/UVC exposure or separate exposure to UVA or UVC light. Next, we investigated the effectiveness of two commercial UVC-LED disinfection boxes in inactivating SARS-CoV-2 contaminated surfaces of personal items. We contaminated glass, metal and plastic samples representing the surfaces of personal items such as smartphones, coins or credit cards with SARS-CoV-2 formulated in an organic matrix mimicking human respiratory secretions. For disinfection, the samples were placed at different distances from UVC emitting LEDs inside the UVC-LED disinfection boxes and irradiated for different time periods (up to 10 minutes). Subsequently, infectious virus was recovered from the samples and viral loads were determined by endpoint dilution.

Results

We showed that a SARS-CoV-2 stock with a high infectious titer of 5×10^6 TCID₅₀/mL was completely inactivated by UVC irradiation after 9 minutes of exposure, corresponding to a dose of 1,048 mJ/cm². Both UVC-LED disinfection boxes effectively inactivated high viral loads of SARS-CoV-2 on glass, metal and plastic after 3 minutes of irradiation. Even 10 seconds of UVC-exposure strongly reduced viral loads.

Conclusion

We demonstrated that SARS-CoV-2, even at high viral titers, could be inactivated rapidly by UVC irradiation, revealing that this method is reliable for disinfection purposes. UVC-LED boxes proved to be a highly effective method for disinfecting SARS-CoV-2 contaminated surfaces that are typically found on personal items. These encouraging results make the UVC-LED boxes an affordable option for the public to disinfect a variety of items, including phones, watches, headphones, masks, makeup utensils, as long as the item size fits the device.

Impact and feasibility of mobile PCR-based surveillance for SARS-CoV-2 to prevent transmission and improve living conditions in nursing homes during the COVID-19 pandemic: a prospective, regional real-life pilot study

J. Stemler^{1,2,3}, T. Kramer^{1,2}, V. Dimitriou^{1,2}, S. Schumacher^{1,2}, R. Sprute^{1,2}, U. Wieland⁴, M. Oberste-Frielinghaus⁵, G. Wiesmüller⁶, H. Rau⁷, C. Lehmann¹, M. Hellmich⁵, G. Langebartels⁸, O. Cornely^{1,2,3,9}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Köln, Deutschland, ²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Köln, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland, ⁴University of Cologne, Institute of Virology, Köln, Deutschland, ⁵University of Cologne, Institute of Medical Statistics and Bioinformatics, Köln, Deutschland, ⁶Department of Public Health, City Council of Cologne, Köln, Deutschland, ⁷Department of Social Affairs, Integration and Environment, City Council of Cologne, Köln, Deutschland, ⁸University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department for Clinical affairs and Crisis management, Köln, Deutschland, ⁹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Köln, Deutschland

Question

The Covid-19 pandemic is a global threat, while the elderly population and residents of long-term care facilities (LTCF) are particularly affected by high morbidity and mortality. Adequate protection must be provided for this risk group, while at the same time attending to their mental health. The aim of the project is to reduce visit precautions and improve social contacts and mental health through frequent screening of LTCF staff and visitors.

Methods and Materials

A prospective, interventional regional pilot study was conducted under real-life conditions during the period from Oct 15th, until Dec. 19th, 2020. Two “interventional” LTCF whose staff/visitors were tested on a voluntary basis for SARS-CoV-2 via PCR from a nasopharyngeal swab and two non-interventional LTCF without surveillance testing with similar baseline characteristics regarding size, employees and localization were included. A mobile testing station with smartphone-based test result delivery was utilized and PCR analyses were pooled, making results available quickly. Visitors who received a negative test result were eligible for facilitated visiting arrangements up to 72 hrs. Statistical analysis included comparative assessment on occurrence of SARS-CoV-2 infection in residents of LTCF.

Results

A total of 1783 tests were carried out. After subtracting tests from external persons, 1587 tests were included in the evaluation. Of these, 26 tests were positive, 23 employees and 3 visitors. SARS-CoV-2 infections among residents were 76 in the interventional LTCF and 20 in the non-interventional ($p>0.05$) The Ct value was above 27 in half (50 %) of the positive tests suggesting early or late detection of SARS-COV-2 infected persons. Up to a Ct value of 27, rapid antigen tests reliably detect infection with SARS-CoV-2. Overall, only a small proportion of staff and visitors had been tested. Of the 3150 visitors during the period, 722 were tested. On the 335 staff in the interventional LCTFs, 865 tests were performed.

Conclusion

Despite PCR-based surveillance testing, it has not been possible to prevent occurrence of SARS-CoV-2 outbreaks. It is likely that testing on a voluntary basis is not sufficient. It appears that mainly staff is introducing SARS-CoV-2 infections in LTCF. Therefore, a general ban on visits does not seem reasonable. Rapid tests may not always reliably detect infections, especially as part of screening of asymptomatic persons.

Establishment and State of Affairs of the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON)

M. Schons¹, P. Heuschmann², T. Illig³, M. Witzenrath^{4,5}, S. Schreiber⁶, C. Von Kalle⁷, S. Thun⁷, M. Hummel^{8,9}, M. Krawczak¹⁰, A. Zeiher¹¹, R. Berner¹², L. Pilgram¹³, M. Stecher^{1,14}, C. Pley¹⁵, J.-P. Reese¹⁶, T. Bahmer^{17,18}, G. Anton^{19,20}, F. Kurth²¹, C. Thibeault²¹, C. Brünn¹, R. Geisler¹³, K. Appel¹³, T. Haese²², A. Bartschke²³, C. Stellmach²³, O. Miljukov¹⁶, A.-L. Hofmann¹⁶, K. Ungethüm¹⁶, C. Fiessler¹⁶, S. Rudolph⁷, J. Sass⁷, J. Schaller^{24,25,26}, M. Kraus^{19,27}, J. Hoffmann²⁸, B. Lorenz-Depiereux^{19,20}, R. Lorbeer^{27,29,30}, S. Hans^{31,32}, S. Chaplinskaya^{31,32}, A. Geiger²⁸, I. Wallrabenstein²⁸, S. Cordes²⁸, C. Schäfer^{33,34}, M. Schattschneider^{33,34}, D. Stahl^{34,35}, L. Fiedler-Lacombe^{34,35}, L. Germans^{34,35}, T. Bahls^{34,36}, A. Blumentritt^{34,35}, F. Steinbeis⁴, S. Hopff¹, W. Lieb³⁷, T. Zoller⁴, O. Witzke³⁸, S. Wiedmann³⁹, D. Krefting^{31,32,40}, M. Nauck^{34,41}, W. Hoffmann⁴², M. Von Lilienfeld-Toal⁴³, S. Herold⁴⁴, H. Neuhauser⁴⁵, R. Heyder⁴⁶, J. J. Vehreschild^{1,13,14}, NAPKON Study Group

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ²University of Würzburg, Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, Würzburg, Deutschland, ³Hanover Medical School, Hanover Unified Biobank, Hanover, Deutschland, ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Division of Pulmonary Inflammation, and Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Berlin, Deutschland, ⁵German Center for Lung Research (DZL), Gießen, Deutschland, ⁶University Hospital Schleswig-Holstein, Department medicine I, Kiel, Deutschland, ⁷Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland, ⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Central Biobank (ZeBanC), Berlin, Deutschland, ⁹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health - Central Biobank, Berlin, Deutschland, ¹⁰University Hospital Schleswig-Holstein, Institute for Epidemiology, Kiel, Deutschland, ¹¹University Hospital of Frankfurt, Medical Department 3, Cardiology, Frankfurt, Deutschland, ¹²University Hospital and Medical Faculty Carl Gustav Carus, TU Dresden, Department of Pediatrics, Dresden, Deutschland, ¹³University Hospital of Frankfurt, Medical Department 2, Hematology/Oncology and Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland, ¹⁴German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne,, Cologne, Deutschland, ¹⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Clinical Trial Office, Berlin, Deutschland, ¹⁶University of Würzburg, Institute of Clinical Epidemiology and Biometry,, Würzburg, Deutschland, ¹⁷University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Internal Medicine Department I, Member of the DZL, Kiel, Deutschland, ¹⁸German Center for Lung Research (DZL), Airway Research Center North (ARCN), Grosshansdorf, Deutschland, ¹⁹Helmholtz Center Munich, Institute of Epidemiology, Munich, Deutschland, ²⁰German Center for Infection Research, Partner Site Munich, Munich, Deutschland, ²¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Berlin, Deutschland, ²²Universitätsmedizin Berlin, Core Facility eHealth and Interoperabilität, Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland, ²³Universitätsmedizin Berlin, Core Facility eHealth and Interoperabilität, Berlin Institute of Health at Charité, Berlin, Deutschland, ²⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt- Universität zu Berlin, Institute for Imaging Science and Computational Modelling in Cardiovascular Medicine, Berlin, Deutschland, ²⁵Deutsches Herzzentrum der Charité – Medical Heart Center of Charité and German Heart Institute Berlin, Berlin, Deutschland, ²⁶DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner site Berlin, Berlin, Deutschland, ²⁷DZHK e.V. (German Centre for Cardiovascular Research),, Partner site Munich, Munich, Deutschland, ²⁸DZHK e.V. (German Centre for Cardiovascular Research), Main Office Berlin, Berlin, Deutschland, ²⁹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiology, Munich, Deutschland, ³⁰Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt- Universität zu Berlin,, Institute for Imaging Science and Computational Modelling in Cardiovascular Medicine, Berlin, Deutschland, ³¹University Medical Center Göttingen, Department of Medical Informatics, Göttingen, Deutschland, ³²DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner site Göttingen, Göttingen, Deutschland, ³³University Medicine Greifswald, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, Deutschland, ³⁴DZHK e.V. (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Greifswald, Greifswald, Deutschland, ³⁵Independent Trusted Third Party at the University Medicine Greifswald, Greifswald, Deutschland, ³⁶University Medicine Greifswald, Institute for Community Medicine, Greifswald, Deutschland, ³⁷Kiel University, Institute of Epidemiology, Kiel, Deutschland, ³⁸University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Department of Infectious Diseases, West German Centre of Infectious Diseases, Essen, Deutschland, ³⁹Charité- Universitätsmedizin, corporate member of Freie Universität und Humboldt Universität zu Berlin, Coordination Office Network of University Medicine (NUM), Berlin, Deutschland, ⁴⁰University of Applied Sciences Berlin, Berlin, Deutschland, ⁴¹Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Deutschland, ⁴²Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Deutschland, ⁴³University Hospital Jena, Department of Hematology and Medical Oncology, Jena, Deutschland, ⁴⁴Universities Giessen & Marburg Lung Center (UGMLC), Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM),, Department of Medicine II, Giessen, Deutschland, ⁴⁵Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland, ⁴⁶Charité- Universitätsmedizin, corporate member of Freie Universität und Humboldt Universität zu Berlin,, Coordination Office Network of University Medicine (NUM), Berlin, Deutschland

Question

The ongoing COVID-19 pandemic has emphasized the need for robust pathogen agnostic research infrastructures that allow rapid development and validation of research hypotheses in a prospective and representative patient cohort. The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON) of the newly founded German Network University Medicine (NUM) is a large-scale effort to provide a harmonized, expandable and interoperable platform for the collection of high-quality data and biosamples in different health care settings.

Methods and Materials

Thirty-three university hospitals take part in patient recruitment for NAPKON, with ongoing inclusion of non-university hospitals and outpatient sites. Nationwide approvals of institutional review boards enable rapid admission of study centres in hotspot regions. This prospective COVID-19 case study in three subcohorts with different foci collects a comprehensive dataset on the clinical, including diagnostics imaging data, quality of life indicators, long-term sequelae, and comprehensive biosamples and is based on successful prior studies of the involved institutions (Pa-COVID, COVIDOM, LEOSS) and established questionnaires, e.g. GECCO-83 and ISARIC. Syntactic and semantic interoperability are achieved by international terminologies (SNOMED CT, LOINC, ATC, ICD) and HL7 FHIR profiles. Biosample collection includes respiratory specimen, serum, plasma, PBMCs, buffy coat for DNA isolation and stabilized RNA. Follow-up is intended for at least 12 months and up to 10 years. The currently used technical infrastructure of the German Centre for Cardiovascular Research (DZHK) will later be transferred into the COVID-19 Data Exchange Platform (CoDEX) of the NUM.

Results

As of March 23rd, 2021, 982 patients have been enrolled by 22 study sites. All government bodies, including Use & Access Committee have been established. Quality audits, data management and establishment of national and international collaborations, including ORCHESTRA, are ongoing. Working groups from 25 medical specialties with more than 500 scientists are continuously revising and extending the NAPKON study platform.

Conclusion

NAPKON has established a national network of essential infrastructures and cohort platforms for pandemic research activities by rallying the vast majority of Germany's university hospitals behind a shared goal. This year, data and biosamples of more than 8,000 individuals will be collected and all scientists are cordially invited for shared usage and collaboration.

Pediatric inflammatory multisystem syndrome - Erfahrungen aus einer Berliner Kinderklinik

M. Boeckelmann¹, N. Glaser¹, I. Östreicher¹, J. Grüner¹, A. Höche¹, F. Dejas¹, S. Akanbi¹, D. Thiemig², R. Rossi¹

¹Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ²Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin - Pneumologie und Infektiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie häufen sich Fälle des neuartigen Hyperinflammationssyndroms „Pediatric inflammatory multisystem Syndrom“ (PIMS). Die Klinik ist variabel, wobei 59%-80% intensivmedizinisch betreut werden müssen. Es tritt circa 2-6 Wochen nach einer, häufig auch asymptomatischen, Infektion mit SARS-CoV-2 auf. Aktuell kommen Immunglobuline und/oder Steroide, sowie ASS zum Einsatz. [1][2][3]

Methode

In unserer Klinik präsentierten sich zwischen 06/2020 und 05/2021 10 Patient*innen mit PIMS, deren Daten retrospektiv in einer Aktenstudie erhoben und ausgewertet wurden.

Ergebnis

Von den 10 Patient*innen waren 6 männlich, die Altersverteilung reichte von 5 bis 18 Jahren. 6 waren übergewichtig oder adipös, der BMI lag bei 13,1-37,2 (2.->99.Perzentile). Fast alle Patient*innen zeigten eine gastrointestinale und kardiovaskuläre Beteiligung, 3 Patient*innen hatten respiratorische Symptome, 5 Patient*innen Zeichen einer Nephritis. Alle zeigten Blutbildveränderungen mit Anämie oder Leukozytose und eine Koagulopathie. Der CRP-Wert lag zwischen 95,20-409,8 mg/l, Ferritin und löslicher IL-2-Rezeptor waren bei allen deutlich erhöht. Nur 2 Patient*innen hatten weder eine Troponin-T noch NT-pro-BNP-Erhöhung. Bei 9 Patient*innen fand sich eine positive SARS-CoV-2-Serologie, bei 2 Patient*innen eine pos. SARS-CoV-2-PCR im Nasenrachenabstrich. 6 Patient*innen hatten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion unterschiedlicher Ausprägung. Alle wurden zunächst antibiotisch behandelt, die mikrobiologische Diagnostik war bis auf den Nachweis von *Mycoplasma-pneumoniae*-IgM-AK bei einer Patientin bei allen negativ. 2 Patient*innen benötigten eine O₂-Supplementation, 5 mussten intensivmedizinisch behandelt werden, bei 4 bestand Katecholaminbedarf. Bis auf eine Patientin, deren Zustand sich spontan besserte, erhielten alle Immunglobuline und ASS, 4 erhielten zusätzlich Prednisolon. Bei 7 Patient*innen bestanden bei einer Liegedauer zwischen 4 und 51 Tagen bei Entlassung noch Restsymptome.

Schlussfolgerung

PIMS ist eine schwere akute hyperinflammatorische Erkrankung nach einer SARS-CoV-2-Infektion, die in unserer Klinik zuletzt mehrfach auftrat. Teilweise bestand intensivmedizinischer Handlungsbedarf. Unter antiinflammatorischer Therapie zeigte sich ein gutes Ansprechen, tlw. bestanden bei Entlassung noch Restsymptome.

Literaturangaben

[1] World Health Organization, (2020), Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 - Scientific brief, World Health Organization, <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>, 2021-03-18

[2] DGPI: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, (2021), PIMS Survey Update: 2021, Kalenderwoche 10, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, <https://dgpi.de/pims-survey-update/>, 2021-03-19

[3] Feldstein, Leora R.; Rose, Erica B.; Horwitz, Steven M.; Collins, Jennifer P.; Newhams, Margaret M.; Son, Mary Beth F.; Newburger, Jane W.; Kleinman, Lawrence C.; Heidemann, Sabrina M.; Martin, Amarilis A.; Singh, Aalok R.; Li, Simon; Tarquinio, Keiko M.; Jaggi, Preeti; Oster, Matthew E.; Zackai, Sheemon P.; Gillen, Jennifer; Ratner, Adam J.; Walsh, Rowan F.; Fitzgerald, Julie C.; Keenaghan, Michael A.; Alharash, Hussam; Doymaz, Sule; Clouser, Katharine N.; Giuliano, John S.; Gupta, Anjali; Park, (2020), Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents, The New England Journal of Medicine, DOI: 10.1056/NEJMoa2021680

Frühe Prädiktion des Krankheitsverlaufs von COVID-19 durch ein spezifisches proteomisches Profil im Urin von SARS-CoV-2 infizierten Patienten

S. Kalbitz¹, R. Wendt¹, L. Thijs², H. Mischak³, J. Siwy³, B. Peters^{4,5}, A. Mebazaa^{6,7,8}, G. Spasovski⁹, B. Neuhaus¹⁰, H. von der Leyen¹⁰, J. Raad¹¹, J. Metzger³, E. Dudoignon⁶, M. Milenkova⁹, A. Canevska-Tanevska⁹, B. Czerwieńska¹², A. Wiecek¹², Å. Nilsson¹³, M. Schwab^{14,15}, K. Rothfuß¹⁴, J. Staessen^{16,17}, J. Beige^{1,18,19}, C. Lübbert^{1,20,21}

¹Klinikum Sankt Georg, Infektiologie, Tropenmedizin, Nephrologie, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ²KU Leuven Department of Cardiovascular Diseases, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, Leuven, Belgium, ³Mosaiques diagnostics GmbH, Hannover, Deutschland, ⁴Department of Nephrology, Skaraborg Hospital, Skövde, Sweden, ⁵Institute of Medicine, the Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Department of Molecular and Clinical Medicine, Gothenburg, Sweden, ⁶Saint Louis-Lariboisière, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Paris, France, ⁷Université de Paris, Paris, France, ⁸INSERM UMR-S 942 - MASCOT, Paris, France, ⁹University St.Cyril and Methodius, Department of Nephrology, Medical Faculty, Skopje, Makedonien, ¹⁰Medizinische Hochschule, Hannover, Hannover Clinical Trial Center, Hannover, Deutschland, ¹¹Mosaiques-Diagnostics GmbH, Hannover, Deutschland, ¹²Medical University of Silesia, Department of Nephrology, Transplantation and Internal Medicine, Katowice, Poland, ¹³Skaraborg Hospital, Research and Development Centre (FoU), Skövde, Sweden, ¹⁴Robert Bosch Hospital, Margarete-Fischer-Bosch Institute for Clinical Pharmacology and Department for Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Stuttgart, Deutschland, ¹⁵University of Tuebingen, Departments of Clinical Pharmacology, and of Biochemistry and Pharmacy, Tuebingen, Deutschland, ¹⁶University of Leuven, Biomedical Sciences Group, Faculty of Medicine, Leuven, Belgium, ¹⁷Non-Profit Research Institute Alliance for the Promotion of Preventive Medicine, Mechelen, Belgium, ¹⁸Klinikum Sankt Georg, Kuratorium für Dialysis und Transplantation (KfH) Renal Unit, Leipzig, Deutschland, ¹⁹Martin-Luther-University Halle/Wittenberg, Halle/Saale, Deutschland, ²⁰Leipzig University Hospital, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Oncology, Gastroenterology, Hepatology, Pneumology and Infectious Diseases, Leipzig, Deutschland, ²¹Leipzig University Hospital, Interdisciplinary Center for Infectious Diseases, Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Für die Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) wurden klinische Vorhersagemodelle entwickelt, die auf klinische Parameter und Labordaten zurückgreifen. Bislang gibt es keine Prädiktionsmodelle, die auf proteomischen Signaturen basieren, die die molekulare Pathophysiologie der Erkrankung reflektieren.

Methoden

Die "Prospective Validation of a Proteomic Urine Test for Early and Accurate Prognosis of Critical Course Complications in Patients with SARS-CoV-2 Infection" Studie (Crit-CoV-U) rekrutiert Patienten (≥18 Jahre) mit PCR-bestätigter SARS-CoV-2 Infektion an 6 europäischen Standorten. Mittels Kapillarelektrophorese-Massenspektrometrie (CE-MS) Technologie wurde ein urinspezifischer proteomischer Biomarker (COV50), bestehend aus 50 sequenzierten Peptiden, entwickelt und in 228 Patienten mit Replikation in weiteren 99 Patienten untersucht. Mortalität und Krankheitsprogression (WHO-Skala) wurden bis zu 21 Tage nach PCR-Test oder Beginn der Hospitalisation bewertet. Die statistischen Methoden umfassten logistische Regression, Receiver-Operating-Curve (ROC)-Analyse mit Vergleich der Fläche unter der Kurve (AUC) zwischen nested-factor-Modellen.

Ergebnis

In der initialen Kohorte starben 23 Patienten, 48 zeigten eine Verschlechterung entlang der WHO Skala. Das Odds Ratio (OR) für Tod pro 1-SD Zunahme des COV50 Score lag nicht-adjustiert bei 3,52 (95% CI; 2,02-6,13, $p < 0,0001$) und bei 2,73 (1,25-5,95, $p = 0,012$), adjustiert für Alter, Geschlecht, baseline WHO-Schweregrad, BMI und Komorbiditäten. Das OR für Krankheitsprogression entlang der WHO Skala lag nicht-adjustiert bei 2,63 (1,8-3,85, $p < 0,0001$) und adjustiert bei 3,38 (1,85-6,17; $p < 0,0001$). Die AUC für COV50 als kontinuierlich verteilte Variable war 0,8 (0,72- 0,88) für Mortalität und 0,74 (0,66-0,81) für eine Verschlechterung der WHO-Skala. Der optimierte COV50-Schwellenwert zur Vorhersage von Tod und klinischer Verschlechterung betrug 0,47 und 0,04 mit einer Sensitivität und Spezifität von 87,0/74,6% und 77,1/63,9%. Verglichen mit einem baseline Modell aus Alter, Geschlecht, BMI und Komorbiditäten konnte COV50 die AUC von 0,78 auf 0,82 ($p = 0,11$) und 0,84 ($p = 0,052$) für Mortalität und von 0,68 auf 0,78 ($p = 0,0097$) und 0,75 ($p = 0,021$) für Verschlechterung der WHO-Skala verbessern. Diese Ergebnisse konnten in der Validierungskohorte bestätigt werden.

Schlussfolgerung

Diese ersten CRIT-COV-U Ergebnisse belegen, dass die Erstellung von Urin-Proteom-Profilen Biomarker generiert, die prädiktiv und signifikant auf ungünstige COVID-19-Verläufe hinweisen können.

Molekularer Vergleich kritisch an COVID-19 Erkrankter mit chronischen Nierenerkrankungen

S. Kalbitz¹, J. Siwy², R. Wendt¹, L. Thijs³, H. Mischak², T. He², A. Albalat⁴, W. Mullen⁵, A. Latosinska², A. Mebazaa^{6, 7, 8}, B. Peters^{9, 10}, B. Stegmeyr¹¹, G. Spasovski¹², T. Wiech¹³, J. Staessen^{14, 15}, J. Wolf^{16, 17}, J. Beige^{1, 18, 19}, C. Lübbert^{1, 20, 21}

¹Klinikum Sankt Georg, Infektiologie, Tropenmedizin, Nephrologie, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ²Mosaiques diagnostics GmbH, Hannover, Deutschland, ³KU Leuven Department of Cardiovascular Diseases, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, Leuven, Belgium, ⁴University of Stirling, School of Natural Sciences, Stirling, United Kingdom, ⁵University of Glasgow, Institute of Cardiovascular and Medical Science, Glasgow, United Kingdom, ⁶Saint Louis-Lariboisière, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Paris, France, ⁷Université de Paris, Paris, France, ⁸INSERM UMR-S 942 - MASCOT, Paris, France, ⁹Department of Nephrology, Skaraborg Hospital, Skövde, Sweden, ¹⁰Institute of Medicine, the Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Department of Molecular and Clinical Medicine, Gothenburg, Sweden, ¹¹Umeå University, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå, Sweden, ¹²University St. Cyril and Methodius, Department of Nephrology, Medical Faculty, Skopje, Makedonien, ¹³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Section Nephropathology, Institute for Pathology, Hamburg, Deutschland, ¹⁴University of Leuven, Biomedical Sciences Group, Faculty of Medicine, Leuven, Belgium, ¹⁵Non-Profit Research Institute Alliance for the Promotion of Preventive Medicine, Mechelen, Belgium, ¹⁶Klinikum Sankt Georg, Zentrum für Klinische Chemie, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin, Leipzig, Deutschland, ¹⁷Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiency Diseases, ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland, ¹⁸Klinikum Sankt Georg, Kuratorium für Dialysis und Transplantation (KfH) Renal Unit, Leipzig, Deutschland, ¹⁹Martin-Luther-University Halle/Wittenberg, Halle/Saale, Deutschland, ²⁰Leipzig University Hospital, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Oncology, Gastroenterology, Hepatology, Pneumology and Infectious Diseases, Leipzig, Deutschland, ²¹Leipzig University Hospital, Interdisciplinary Center for Infectious Diseases, Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Die Pathogenese der Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) ist noch nicht vollständig geklärt. Rezente Daten deuten darauf hin, dass eine Endothelschädigung und anschließende Kapillarleckage mit Zytokinfreisetzung und pathologischen Folgeerscheinungen Schlüsselfaktoren der Erkrankung sein könnten. Aufgrund dieser und weiterer Befunde stellten wir die Hypothese auf, dass es sich bei schwerer COVID-19 um eine mikrovaskuläre Erkrankung handeln könnte.

Methoden

Urinproben von 119 mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten wurden im Rahmen der prospektiven multizentrischen internationalen Crit-CoV-U Studie gesammelt und mittels Kapillarelektrophorese-Massenspektrometrie (CE-MS) untersucht. Die Proben wurden innerhalb von 2 Tagen nach einer positiven SARS-CoV-2-PCR analysiert. Der Schweregrad der Erkrankung wurde basierend auf der Skala der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert. FACS-Analysen und zelluläre Immunstatus wurden zusätzlich durchgeführt und mit Kontrollpatienten verglichen.

Ergebnis

Bei Patienten mit kritischem oder mildem Verlauf wurden 593 Urinpeptide identifiziert, welche auf molekularer Ebene das Ausmaß der Infektion widerspiegeln. Die Peptidprofile ähneln denen, welche bei Nierenerkrankungen mit ausgedehntem mikrovaskulärem Schädigungsmuster identifiziert wurden und unterscheiden sich deutlich vom Peptidmuster bei Herzinsuffizienz (heat maps). Eine signifikante Abnahme von CD99 exprimierenden Lymphozyten war bei Patienten mit kritischem COVID-19 nachweisbar, jedoch nicht bei HIV-infizierten Kontrollpatienten.

Schlussfolgerung

Kritische Verläufe von COVID-19 sind mit molekularen Veränderungen verbunden, die typischerweise bei Nierenerkrankungen auftreten. Diese beobachteten Veränderungen spiegeln möglicherweise eine endotheliale Schädigung wider, die Ähnlichkeiten mit chronischen Nieren-/Mikrogefäßerkrankungen aufweisen. Die Daten weisen außerdem darauf hin, dass therapeutische Ansätze, die auf die Verbesserung der Endothelintegrität und Verhinderung einer progressiven Endothelschädigung abzielen, bei der Behandlung von COVID-19 nützlich sein könnten.

Beitrag zur aktiven Fallfindung von asymptomatischen stationären Patienten mittels eines wöchentlichen PCR-Screenings in einem Universitätsklinikum während der 2. SARS-CoV-2 Welle in Sachsen

S. Kolbe-Busch, Pamela Schipper, Ina Hartlep, Iris F. Chaberny

Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin, Leipzig, Deutschland

Fragestellung

Nicht erkannte SARS-CoV-2-Infektion stellen in der stationären Patientenversorgung ein Risiko für Mitpatienten und Mitarbeiter dar. Das Transmissionspotential von asymptomatisch Infizierten ist bereits anhand von Fallserien beschrieben worden. Im Zeitraum vom 14.12.2020 bis zum 14.02.2021 wurde der Nutzen einer regelmäßigen Testung von stationären Patienten untersucht.

Methoden

Auf dem Höhepunkt der zweiten Pandemiewelle, in der die wöchentliche Inzidenz zwischen 73 und 364 Fällen / 100.000 Einwohner in der Gebietseinheit Leipzig lag, wurde im Universitätsklinikum Leipzig ein wöchentliches Screening bei allen stationären Patienten durchgeführt. Dazu wurde Material der oberen bzw. der tiefen Atemwege mittels SARS-CoV-2-PCR untersucht. Diese Untersuchungen erfolgten zusätzlich zu den seitens des Robert Koch-Instituts empfohlenen Indikationen.

Ergebnis

Im Untersuchungszeitraum wurden 467 Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion stationär versorgt. Bei 395 Fällen wurde die Infektion am Aufnahmetag oder am nächsten Tag mittels einer SARS-CoV-2-PCR nachgewiesen oder es lag bereits eine gesicherte COVID-19-Diagnose vor. Bei 72 Patienten erfolgte der Nachweis erst nach 2 - 96 Tagen. Die Indikation zur Durchführung einer erneuten Untersuchung war bei 23 Patienten (31,9 %) ein gehäuftes Auftreten von Infektionen auf derselben Station und wurde als Maßnahme des Ausbruchsmanagements durchgeführt, in 17 (23,6 %) Fällen handelte es sich um Kontaktpatienten der Kategorie 1 zu zuvor positiv getesteten Patienten oder Mitarbeitern. Vier (5,6 %) Patienten wurden vor Verlegung in eine stationäre Gesundheitseinrichtung als infiziert erkannt, in einem Fall war der Untersuchungsanlass nicht zu ermitteln. Im Rahmen des wöchentlichen Screenings wurden 27 (37,5 %) der nicht im Aufnahmescreening nachgewiesenen Fälle identifiziert.

Schlussfolgerung

Durch das wöchentliche Screening während des stationären Aufenthaltes wurden mehr Fälle entdeckt als durch die einzelnen empfohlenen Indikationen zum anlassbezogenen Screening bei Ausbrüchen oder von Kontaktpatienten der Kategorie 1 oder vor Verlegung. Damit konnte ein relevanter Beitrag zur aktiven Fallfindung und damit zur Infektionsprävention geleistet werden.

COVID-19 Inflammation Score (CIS) predicts severe course in COVID-19

M. M. Rüttrich^{1,2}, M. von Lilienfeld-Toal^{1,2}, A. Stallmach³, J. Hammersen¹, O. Jezek³, A. Hochhaus¹, P. La Rosée⁴, F. La Rosée⁵, P. A. Reuken³

¹University Hospital Jena, Department of Internal Medicine II, Hematology and Medical Oncology, Jena, Deutschland, ²Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Hans-Knöll Institute, Jena, Deutschland, ³University Hospital Jena, Department of Internal Medicine IV, Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Jena, Deutschland, ⁴Schwarzwald-Baar Klinikum, Department of Medicine II, Villingen-Schwenningen, Deutschland, ⁵Technical University Dresden, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

Question

Since its first emergence in December 2019, SARS CoV-2, the causative agent of COVID-19, has spread all over the world. While most patients (pts) experience a mild disease, some pts develop a life-threatening hyperinflammatory syndrome. In order to assess systemic hyperinflammation, the COVID Inflammation Score (CIS) (Table 1). was established integrating clinical and laboratory parameters. A monocentric COVID-19 cohort was used to evaluate the prognostic potential of the CIS.

Typical radiological signs (Chest-X-ray/Chest CT)	3
Fever >38.5°C	2
CRP >20xULN	2
Ferritin >2xULN	2
Triglyceride >1.5xULN	1
IL-6 >3xULN	1
Fibrinogen >ULN	1
White Blood Count >ULN	1
Lymphocytes <1,100/ µl	2
D-Dimer / PTT >ULN	1

Table 1 COVID Inflammation Score

Methods and Materials

We retrospectively assessed 272 hospitalized pts with a PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, treated between September 2020 and February 2021 at the University Hospital Jena. Baseline data were collected on socio-demographics, the presence of comorbidity (Charlson Comorbidity Index, CCI) and vital parameters at baseline. Systemic inflammation was assessed using CIS (Table1). The score was assessed at baseline and day 5. Predefined endpoints were admission to ICU, COVID-19 related mortality and the composite endpoint ICU/COVID-19 related mortality. Outcome was evaluated for CIS threshold ≥ 10 by univariate logistic regression. The level of significance was set at 0.05.

Results

A total of 272 pts were included. Median age was 71 (IQR 61 – 82) years, 121/272 (44.5%) were female. Median length of inpatients stay was 8 (IQR 5 – 15) days. The majority of pts had a least one pre-existing comorbid condition (200/272, 73.5%). Mean CCI was 4.85 (+/-2.77). One hundred ninety pts (70%) required oxygen supply, while ICU admission rate was 15% (41/272). Forty-four (16%) pts died attributable to COVID-19. Mean CIS at baseline and at day 5 were 8.81 (+/- 3.15) and 6.21 (+/- 2.38), respectively ($p < 0.001$). In univariate analysis a CIS threshold ≥ 10 at baseline was predictive for all of our predefined endpoints: ICU admission (HR 2.28, 95%-CI 1.15 – 4.53, $p=0.019$), COVID-19 related mortality (HR 1.98, 95%-CI 1,02 – 3,85, $p=0.045$) and the composite endpoint ICU/COVID-19 related mortality (HR 1.85, 95%-CI 1.04 – 3.29, $p=0.036$).

Conclusion

A COVID Inflammation Score of ≥ 10 points at hospital admission identifies pts at high risk of a severe course of COVID-19, who may benefit from immunosuppressive therapy.

Male sex is associated with higher inflammatory parameters and worse outcome in COVID-19

M. M. Rührich^{1,2}, M. von Lilienfeld-Toal^{1,2}, K. Heinrich³, C. D. Spinner⁴, S. Borgmann⁵, S. Rieg⁶, M. Hower⁷, M. Haselberger⁸, K. Wille⁹, M. J. G. T. Vehreschild¹⁰, C. Wien^{11,12}, C. Römmele¹³, C. Piepel¹⁴, L. Pilgram¹⁵, M. Stecher^{16,17}, M. Stecher^{16,17}, C. Jakob^{16,17}, F. Hanses¹⁸, M. M. Rührich¹⁹

¹University Hospital Jena, Department of Internal Medicine II, Hematology and Medical Oncology, Jena, Deutschland, ²Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Hans-Knöll Institute, Jena, Deutschland, ³Ludwig Maximilian University, Department of Internal Medicine III, Munich, Deutschland, ⁴Technical University of Munich, School of Medicine, University Hospital rechts der Isar, Department of Internal Medicine II, Munich, Deutschland, ⁵Ingolstadt Hospital, Department of Infectious Diseases and Infection Control, Ingolstadt, Deutschland, ⁶University of Freiburg, Faculty of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Center, Freiburg, Deutschland, ⁷Klinikum Dortmund gGmbH, Department of Pneumology, Infectious Diseases and Internal Medicine, Dortmund, Deutschland, ⁸Passau Hospital, Department of Internal Medicine II, Passau, Deutschland, ⁹University of Bochum, University Clinic for Hematology, Oncology, Hemostaseology and Palliative Care, Minden, Deutschland, ¹⁰University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Frankfurt am Main, Deutschland, ¹¹Praxis am Ebertplatz, Köln, Deutschland, ¹²University Hospital of Cologne, University of Cologne, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ¹³University Hospital Augsburg, Clinic for Internal Medicine III - Gastroenterology and Infectious Diseases, Augsburg, Deutschland, ¹⁴Klinikum Bremen-Mitte, Department of Internal Medicine I, Bremen, Deutschland, ¹⁵Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Frankfurt, Deutschland, ¹⁶University of Cologne, Department I for Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, ¹⁷German Center for Infection Research (DZIF), Brunswick, Deutschland, ¹⁸University Hospital Regensburg, Emergency Department, Regensburg, Deutschland, ¹⁹Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie/Internistische Onkologie, Jena, Deutschland

Question

Increasing evidence suggests a sex bias in COVID-19. In most cohorts, men are overrepresented and published data show more severe courses of COVID-19 in men than in women. The international multicenter Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS) registry was established in March 2020. Here, we present an analysis of the impact of sex in the LEOSS dataset of mainly hospitalized patients infected with SARS-CoV-2.

Methods and Materials

We retrospectively assessed 4,762 adult SARS-CoV-2 infected patients, enrolled between March and November 2020. Baseline characteristics include socio-demographics and comorbidities according to the Charlson Comorbidity Index (CCI). Clinical manifestation was described in four phases: uncomplicated (asymptomatic/mild symptoms), complicated (i.e. need for oxygen supplementation), critical (need for critical care) and recovery. Symptoms, vital signs and inflammatory markers were analyzed over all phases as was outcome of COVID-19.

Results

In total, 4,762 SARS-CoV-2 infected patients were included in our analysis. The male:female ratio was 1.71 ($p < 0.001$). Median CCI did not differ significantly, although cardiovascular diseases and risk factors were more common in males. Comparing laboratory findings, significantly more men fell into categories with higher inflammatory markers (IL-6, CRP, PCT, ferritin). In line, higher body temperatures were observed in men. Progression to a critical phase was seen more often in males than in females (26% vs 14%, $p < 0.001$), and both crude mortality and COVID-19 related mortality were higher in men ($p < 0.001$, respectively). Factors independently associated with death included male sex (Hazard ratio (HR) 1.60, CI95% 1.11 -2.3, $p = 0.011$), advanced age (in patients > 75 years of age: HR 10.71 vs 55 years or less, CI95% 5.73 -20, $p < 0.001$) and diabetes (HR 1.51, CI95% 1.02 -2.2, $p = 0.027$).

Conclusion

Male patients with COVID-19 had a higher degree of inflammation, a more severe disease course and higher mortality compared to female patients.

Time course of antibody responses and neutralization capacity in longitudinal serum samples from PCR-confirmed COVID-19 patients and COVID-19 vaccinees

P. Emmerich^{1,2}, R. von Possel¹, C. Deschermeier³

¹*Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department for Virology, Hamburg, Deutschland*, ²*University of Rostock, Department of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Center of Internal Medicine II, Rostock, Deutschland*, ³*Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Infectious Disease Diagnostics, Hamburg, Deutschland*

Question

Time-course analyses of specific antibody titers induced by natural SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 vaccination are necessary to investigate the persistence of potentially protective humoral immune responses.

Methods and Materials

Longitudinal serum samples were collected from more than 30 individuals with a PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection as well as from individuals having received COVID-19 vaccines. Samples were analyzed using binding assays (in-house immunofluorescence testing, commercially available and in-house ELISAs, line blotting) and virus neutralization tests.

Results

Humoral immune responses in SARS-CoV-2 infected patients with mild COVID-19 disease were monitored up to more than 300 days post infection. IgG immunofluorescence antibody titers varied widely between individual patients, peaking at approximately 1 to 2 months post infection and then subsequently waning. Nevertheless, neutralizing antibodies were still detectable in most patients at 8-12 months post infection. ELISA testing using both spike- and nucleocapsid protein-based tests confirmed these results, although assay sensitivity significantly influences estimated antibody persistence time frames. High anti-spike IgG antibody titers with a strong neutralizing activity were induced in convalesced COVID-19 patients already after a single dose of the BioNTech/Pfizer vaccine.

Conclusion

Time-course analyses of specific antibody titers induced by natural SARS-CoV-2 infection revealed persistence of neutralizing humoral responses for more than 300 days post infection. Anti-spike IgG antibody titers in convalesced COVID-19 patients are strongly boosted by a spike-based mRNA vaccine.

Nosokomiale Superinfektionen bei COVID-19 Erkrankten mit intensivmedizinischem Verlauf

F. Timmen^{1,2}, I. Nachtigall³, A. Meier-Hellmann⁴, S. Tasci⁵, K. Wirtz⁶

¹Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, ²Helios Kliniken GmbH, Infektiologie, Berlin, Deutschland, ³Helios Kliniken GmbH, Infektiologie und ABS, Berlin, Deutschland, ⁴Helios Kliniken GmbH, Medizinischer Geschäftsführer, Berlin, Deutschland, ⁵Helios Kliniken GmbH, Pneumologie, Siegburg, Deutschland, ⁶Helios Kliniken GmbH, Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Wuppertal, Deutschland

Fragestellung

Wie hoch ist die Nachweisrate bakterieller (BAK) und fungaler (FUN) Erreger bei COVID-19 Erkrankten mit intensivmedizinischem Verlauf?

Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung prospektiv erhobener Daten. Diese werden in einer eigenen Datenbank (iNOK) gesammelt und zur Auswertung in anonymisierter Form weitergeleitet. Eingeschlossen wurden Patient*innen (Pat.) ≥ 18 Jahre, die im Rahmen ihrer COVID-19-Erkrankung zwischen dem 28.02.2020 und 15.02.2021 auf einer von 15 ausgewählten Intensivstationen der Helios Gruppe Deutschlands behandelt wurden. Die Standortwahl wurde unter infektionsepidemiologischem Aspekt getroffen und umfasst Häuser der Maximal-, Regel- und Schwerpunktversorgung.

Folgende Daten wurden unter anderem erfasst: Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Intensivaufenthaltsdauer, Vorhandensein von Fremdmaterial (invasives (inv.) Katheter- oder Beatmungsmaterial), mikrobiologischer Nachweis (NW) BAK oder FUN Erreger in einer Blutkultur (BK) oder ein respiratorischer (resp.) NW, antibakterielle Therapie (AB-TH) und Mortalität.

Ergebnis

Es handelt sich um eine vorläufige Ergebnisdarstellung bei noch laufender Datenerhebung.

Eingeschlossen wurden 1091 Pat. (706♂;385♀).

Von diesen hatten 360/1091 (33%) einen mikrobiologischen NW. Resp. NW fanden sich in 271 Fällen (25%), positive BK-NW fanden sich bei 225 Pat. (21%).

Unter den 515 inv.- beatmeten Pat. gab es 244 (47%) resp. NW. Die häufigsten Erreger waren Candida spp., Klebsiella pneumoniae und Pseudomonas aeruginosa.

Bei 33% lag gleichzeitig inv. Kathetermaterial und BK-NW vor.

Die häufigsten Erreger waren Staphylokokken spp., S. aureus und Enterobacter spp..

Eine AB-TH wurde insgesamt in 79% der Fälle verabreicht mit Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz), Ampicillin/Sulbactam und Azithromycin als häufigste Mittel.

Die Mortalitätsrate lag bei 45%. Von den 487 Verstorbenen hatten 40% einen mikrobiologischen NW, 81% erhielten eine AB-TH.

Die Sterblichkeit derjenigen mit positivem BK-NW und inv. Kathetermaterial lag bei 59%.

Unter den inv. beatmeten P. mit resp. NW starben 57%.

Die Mortalitätsrate von Erkrankten ohne mikrobiologischen NW und ohne AB-TH lag bei 37%, bei Patienten ohne mikrobiologischen NW, aber mit AB-TH bei 42%.

Schlussfolgerung

Die vorläufige Auswertung hebt deutlich das Risiko von Superinfektionen bei intensivpflichtigen COVID-19 Erkrankten hervor. Weitere Schlussfolgerungen bedürfen einer tieferen Analyse nach Studienabschluss.

Vergleich von Nasopharynx-Abstrich, Oropharynx-Abstrich und Rachenspülwasser zur Detektion einer Infektion mit SARS-CoV-2

F. Hitzenbichler¹, S. Bauernfeind¹, B. Salzberger¹, B. Schmidt², J. J. Wenzel²

¹Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, Deutschland,

²Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg, Deutschland

Fragestellung

Zur Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion mittels PCR wird in der Regel ein Nasopharynx- oder ein Oropharynx-Abstrich empfohlen. Alternative Untersuchungsmaterialien wie Rachenspülwasser könnten Vorteile hinsichtlich Patienten-Compliance und Infektionsschutz für das medizinische Personal bieten. Allerdings fehlen bislang systematische Daten zur diagnostischen Leistungsfähigkeit des Verfahrens. In dieser Studie wurden Nasopharynx-Abstriche (NA), Oropharynx-Abstriche (OA) und Rachenspülwasser (RW) für den SARS-CoV-2 RNA-Nachweis mittels quantitativer RT-qPCR verglichen.

Methoden

102 Proben (jeweils NA, OA und RW) von 34 Patienten mit COVID-19 wurden mittels quantitativer RT-qPCR analysiert. Von 21 Patienten wurden zusätzlich Speichelproben (SP) gewonnen. Die Probengewinnung erfolgte standardisiert durch denselben Untersucher in der Reihenfolge: SP, OA, NA und RW.

Ergebnis

Alle eingeschlossenen Patienten befanden sich in stationärer Therapie (Normalstation), bei moderater SARS-CoV-2-Infektion (0 % Krankenhausmortalität). Die medianen SARS-CoV-2 RNA-Konzentrationen betragen $5,8 \times 10^4$ (NA), $1,4 \times 10^4$ (OA) und $4,3 \times 10^3$ (RW) Kopien/ml. Der Unterschied war signifikant zwischen NA und RW ($p = 0.019$). Die Sensitivitäten waren für NA 85 %, für OA bei 79 % und für RW bei 85 %.

Schlussfolgerung

Nasopharynxabstrich kann als die sensitivste Methode angesehen werden. Zwischen Oropharynxabstrich und Rachenspülwasser besteht jedoch kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der hohen Sensitivitäts-Reserve der RT-qPCR-Methode können die Vorteile von Rachenspülwasser (z.B. einfache Selbstbeprobung durch Patienten, höhere Compliance, Personalschutz) gegen die moderat reduzierte Sensitivität abgewogen werden.

COVID-19 in-hospital mortality, mode of death and comparison of first vs. second wave outcomes at the University Medical Center Freiburg

S. Rieg¹, M. von Cube², J. Kalbhenn³, D. August¹, S. Utzolino⁴, K. Pernice⁵, L. Bechet¹, J. Baur⁶, C. Lang⁷, D. Wagner¹, M. Wolkewitz², W. Kern¹, P. Biever⁷

¹Department of Medicine II, Medical Center – University of Freiburg, Division of Infectious Diseases, Freiburg, Deutschland, ²Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Institute of Medical Biometry and Statistics, Freiburg, Deutschland, ³Medical Center – University of Freiburg, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Freiburg, Deutschland, ⁴Medical Center – University of Freiburg, Department of General and Visceral Surgery, Freiburg, Deutschland, ⁵Heart Center, Medical Center – University of Freiburg, Department of Cardiovascular Surgery, Freiburg, Deutschland, ⁶Department of Medicine III, Medical Center – University of Freiburg, Interdisciplinary Medical Intensive Care, Freiburg, Deutschland, ⁷Heart Center Freiburg University, Medical Center – University of Freiburg, Department of Cardiology and Angiology I, Freiburg, Deutschland

Question

Reported mortality of hospitalised Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients varies substantially, particularly in critically ill patients. COVID-19 in-hospital mortality and modes of death are incompletely understood. Moreover, better patient outcomes due to improved management strategies in the ‘second wave’ have been postulated but not yet systematically studied.

Methods and Materials

This retrospective observational study was performed after implementation of a non-restricted, dynamic tertiary care model at the University Medical Center Freiburg. All hospitalised patients with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection were included. The primary endpoint was in-hospital mortality, secondary endpoints included major complications and modes of death. A multistate analysis and a Cox regression analysis for competing risk models were performed. In ongoing analyses, the course, management and outcome of the first and the second wave COVID-19 patients are being compared.

Results

Between February 25, and May 8, 213 patients were included (first wave). The dataset of the second wave patients includes ~280 patients. The median age of first wave patients was 65 years, 129 patients (61%) were male. 70 patients (33%) were admitted to the intensive care unit (ICU), of which 57 patients (81%) received mechanical ventilation and 23 patients (33%) ECMO support. Using multistate methodology, the estimated probability to die within 90 days after COVID-19 onset was 24% in first wave patients. If the levels of care at time of study entry were accounted for, the probabilities to die were 16% if the patient was initially on a regular ward, 47% if in the intensive care unit (ICU) and 57% if mechanical ventilation was required at study entry. Age ≥ 65 years and male sex were predictors for in-hospital death. Predominant complications – as judged by two independent reviewers – determining modes of death were multi-organ failure, septic shock and thromboembolic and hemorrhagic complications. The comparative analysis between first and second wave patients will be presented at the workshop.

Conclusion

In a dynamic care model COVID-19-related in-hospital mortality remained very high. In the absence of potent antiviral agents, strategies to alleviate or prevent the identified complications should be investigated. In this context, multistate analyses enable comparison of models-of-care and treatment strategies and allow estimation and allocation of health care resources.

A COVID-19 outbreak in a Berlin daycare center in winter 2020

S. Ruf¹, S. Theuring¹, F. Hommes¹, W. van Loon¹, A. von der Haar¹, J. Körner¹, J. Seybold², T. Kurth³, M. A. Mall⁴, F. P. Mockenhaupt¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland,

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatrics, Division of Pneumology, Immunology and Intensive Medicine, Berlin, Deutschland, ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medical Directorate, Berlin, Deutschland, ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute of Public Health, Berlin, Deutschland

Background:

While SARS-CoV-2 infection activity in daycare centers during the first year of the pandemic appeared to be overall low, single outbreaks still occurred. Systematic descriptions of such outbreaks are scarce in the German context, and infection dynamics in those settings frequently remain obscure. We retrospectively investigated an outbreak in a Berlin daycare center occurring at the onset of the second COVID-19 wave.

Method:

In November 2020, an outbreak occurred in one daycare facility participating in the longitudinal Berlin Corona School and Kindergarten Study (BECOSS). We conducted individual, standardized interviews with educators and families affected by at least one RT-PCR confirmed infection, in order to describe onset and nature of symptoms, contacts and possible sources of infection. In collaboration with the management of the facility, a chronology of the outbreak was elaborated and relevant information on the conditions on-site, group sizes and hygiene concept were collected. Results of interviews and related laboratory findings were collated in a timeline to show the most likely chains of infection.

Results:

Overall, 24 individuals including ten educators, seven children, and seven household members (parents/partners) became infected with SARS-CoV-2 in a four weeks-time interval between mid-November and mid-December 2020. Courses of infection ranged from asymptomatic to severe, including cardiac complications in one case. Children were less affected by severe symptoms and were also less likely to be contagious according to our analysis of the infection dynamic. The assumed transmission chains are visualized in Figure 1.

Conclusion:

Our investigation suggests that viral spread within the daycare center occurred mainly through caretakers, while children primarily transmitted infections among their relatives. The hygiene concept of the daycare center included group separation, distancing and masks for all adults on the premises, and frequent hand disinfection. Strict compliance to these rules and further methods for interrupting possible chains of infection, such as immediate reaction to suspected cases by quarantining affected groups and the use of rapid tests especially among educators are recommended to prevent outbreaks in daycare centers.

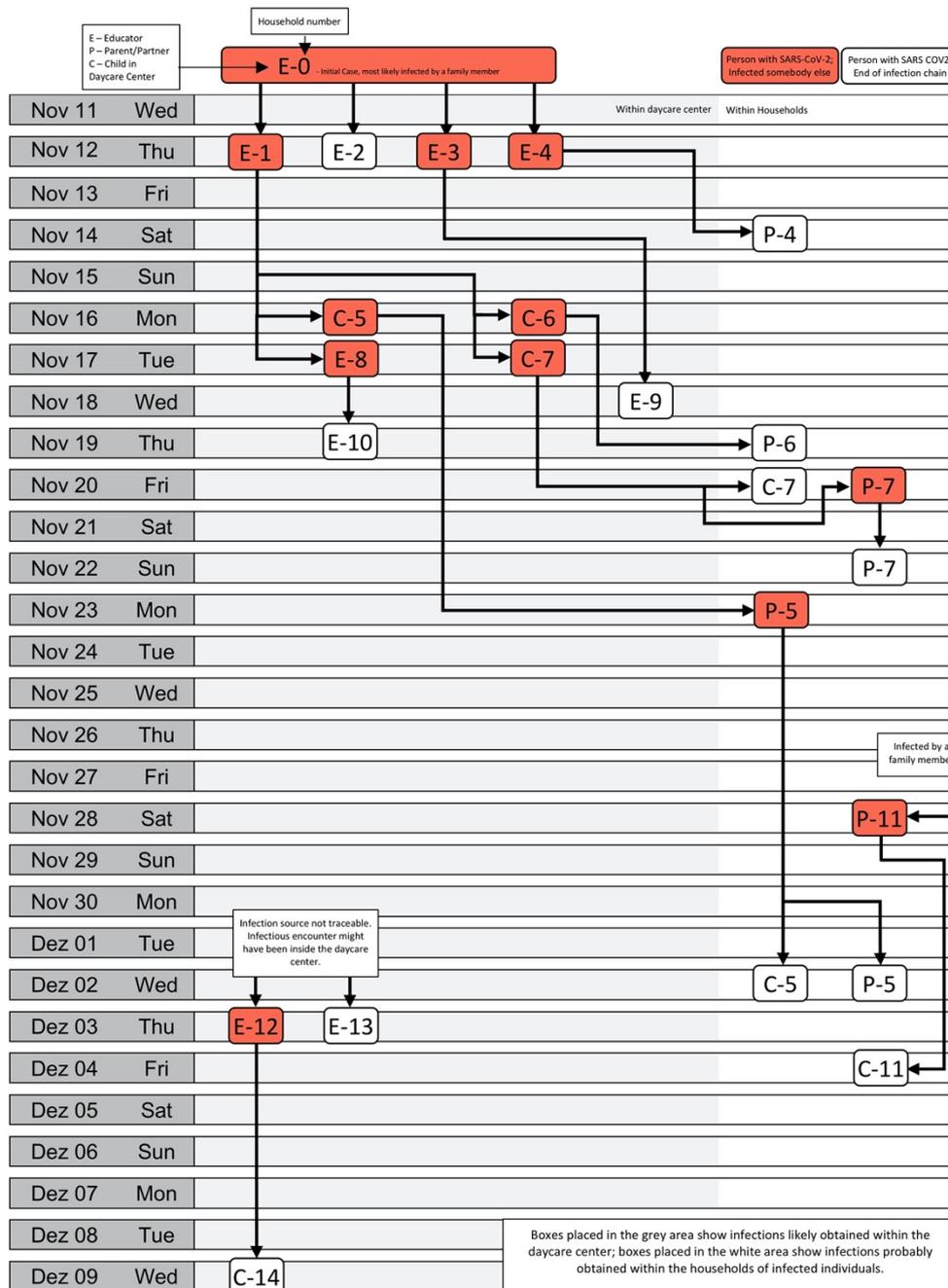


Figure 1: Infection chain of a COVID-19 outbreak in a day care center in November/December 2020 in Berlin, Germany

The impact of COVID-19 on children and clinical paediatric care in Munich: an observational study during the first wave of the 2020 pandemic

C. Kaltenhauser, S. Kim-Hellmuth, A.-L. Lanz, D. Petersheim, J. Hübner

Dr. von Haunersches Kinderspital und Kinderkrankenhaus - Ludwig-Maximilians-Universität, pädiatrische Infektiologie, München, Deutschland

Question

While significant research has been conducted to examine the impact of COVID-19 on adults during the early phases of the ongoing SARS-CoV-2 pandemic, the extent to which children were affected remains largely unexplored. Here we present data on how the clinical care at the children's hospital of the Ludwig-Maximilians-University (LMU) in Munich was affected during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic (March to May 2020).

Methods and Materials

These data also provide a qualitative description of how COVID-19 manifested in children. Additionally, a preliminary quantitative analysis of clinical parameters as predictors for the development of severe COVID-19 in children is presented. To do so, operational statistics from the clinical course were collected, and a cohort of 12 hospitalised children with COVID-19 was recruited and observed.

Results

During the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic in 2020, the overall number of children admitted to paediatric care in our hospital decreased by approximately 40% in comparison to the same time period in 2019, and the number of children admitted due to common infectious diseases (such as respiratory or gastrointestinal infections other than COVID-19) decreased by 74%. Of the children that were admitted to hospital due to a SARS-CoV-2 infection, the majority (58%) presented with mild symptoms such as fever, cough and rhinitis. Two children within the cohort developed life-threatening severe hyperinflammation syndromes as MIS-C and sHLH with ARDS, while three children remained asymptomatic during the entire period of infection. The following clinical parameters were common within the cohort of children that developed severe COVID-19: younger age (mean: 2 years, $p=0.03$), approximately 2 weeks of fever, use of antibiotics for extended periods of time (>10 days) and the occurrence of emesis ($p=0.03$).

Conclusion

In the context of a nationally overrun and exhausted health care system, these findings indicate that children were less impacted by the first wave of the pandemic in comparison to older age groups. However, COVID-19 can also manifest as severe and critical courses in children, that require intensive medical care and should be taken seriously. The small cohort size ($n=12$) makes it difficult to identify more generally valid clinical parameters as predictors for severe COVID-19 in children. This remains subject of ongoing research within the Institute following an immunological and genetic approach.

Implementierung einer krankenhausesinternen Kontaktpersonennachverfolgung (Contact Tracing) – Ein Standortbericht

S. Götter¹, N. Welcker², I. Greiffendorf¹, S. Ropertz³, D. Effenberger³, U. Graeven¹

¹Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie, Infektiologie, Mönchengladbach, Deutschland, ²Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Mönchengladbach, Deutschland, ³Kliniken Maria Hilf GmbH, Geschäftsbereich Betriebsorganisation und Qualitätsmanagement, Mönchengladbach, Deutschland

Fragestellung

Als Reaktion auf den ersten SARS-CoV-2 positiv getesteten Mitarbeiter (MA) im Feb 20 und den sich daraus ergebenden personellen Konsequenzen (Isolation, Quarantäne für Kontaktpersonen, Erstellung von Kontaktlisten) wurde eine strukturierte krankenhausesinterne Kontaktpersonennachverfolgung ins Leben gerufen. Daraus entstand in kurzer Zeit die eigenständig arbeitende Organisationseinheit Contact Tracing (ConTra), die der Klinik-Task-Force Coronavirus und dem Personal- und Pflege-Management zuarbeitete. Vorrangiges Ziel des ConTra war die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit der Klinik.

Methoden

Das ConTra führte die Kontaktkategorisierung, die Kontaktpersonennachverfolgung und SARS-COV-2-Tests streng nach Kriterien des Robert-Koch-Instituts durch (*Quelle 1*). In enger Absprache mit dem Gesundheitsamt wurden Quarantäne und Isolation ausgesprochen und das Management bedarfsgerecht nach den Regeln der zeitlichen Verkürzung bei Personalnotstand vor Ort übernommen (*Quelle 2*). Bei Häufung positiver SARS-CoV-2-Fälle auf einer Station wurden im Sinne eines Ausbruchsmanagements Maßnahmen zur Eindämmung (z.Bsp. MA-Reihentestung, Aufnahmestopp) der Infektion durchgeführt. Die Daten wurden in einer Access-Datenbank erfasst und ausgewertet.

Ergebnis

Von 03/2020 bis 03/2021 wurden 1628 MA in der Datenbank dokumentiert. Dies entspricht ca. 65% der im Hause tätigen MA. Mittels RT-PCR wurden 266 MA SARS-CoV-2-RNA positiv getestet. Durch Kontaktnachverfolgung konnten 1408 1er-Kontakte und 2111 3er-Kontakte akquiriert werden. Dies ergab 4833 Isolationstage und 3679 Quarantänestage. Im gleichen Zeitraum konnten 7 Ausbrüche identifiziert werden. Insgesamt wurden 8269 RT-PCR-Tests veranlasst.

Schlussfolgerung

Das klinikinterne ConTra konnte Infektionsketten im Frühstadium schnell erkennen, effektiv unterbrechen und so größere Ausbrüche verhindern. Dies wäre, nach unserer Einschätzung, durch externe MA des Gesundheitsamtes (ÖGD) nicht in dem erforderlichen Maße möglich gewesen. So konnten wir auch zur Entlastung des ÖGD beigetragen. Zur Unterstützung einer effektiven Personalplanung lieferte das ConTra tgl. aktuelle Zahlen für SARS-CoV-2 positive und über die in Quarantäne und Isolation befindlichen MA. Regelmäßige Testungen in hochvulnerablen Abteilungen identifizierten SARS-CoV-2 positive MA frühzeitig und dämmten eine Verbreitung des Virus zusätzlich ein. Die Patientenversorgung konnte, nicht zuletzt durch unser ConTra, während der Pandemie sichergestellt werden.

VACCELERATE: European Corona Vaccine Trial Accelerator Platform

S. Schumacher^{1,2,3}, P. Bruijning Verhagen⁴, M. Cohen-Kandli⁵, R. J. Cox⁶, J. Dèmotès⁷, H. Goossens⁸, J. Frías Iniesta^{9,10}, J.-D. Lelièvre^{11,12,13}, O. F. Olesen^{14,15}, Z.-D. Pana^{16,17}, M. Akova¹⁸, M. Bonten^{19,20}, R. Flisiak²¹, L. Jancoriene²², A. Koscalova²³, O. Launay^{24,25,26}, J. Lundgren²⁷, P. W. Mallon^{28,29}, L. Markovic-Denic³⁰, L. Marques³¹, S. C. Mellinghoff^{1,2,3}, P. Naucleur^{32,33}, J. Ochando³⁴, E. Tacconelli³⁵, S. Trelle³⁶, P. van Damme³⁷, T. E. Zaoutis³⁸, M. Zeitlinger³⁹, K. Albus^{1,2,3}, U. Bethe^{1,2,3}, R. A. Brockhoff^{1,2,3}, J. Salmanton-García^{1,2,3}, D. Seidel^{1,2,3}, A. Steinbach^{1,2,3}, F. A. Stewart^{1,2,3}, O. A. Cornely^{1,2,3,40,41}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Köln, Deutschland, ²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Köln, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland, ⁴Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, ⁵Ministry of Health, Jerusalem, Israel, ⁶University of Bergen, Influenza Centre, Department of Clinical Science, Bergen, Norway, ⁷European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN), Paris, France, ⁸University of Antwerp, Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine and Infectious Disease Institute, Faculty of Medicine and Health Science, Antwerp, Belgium, ⁹La Paz University Hospital, Clinical Pharmacology Service, Idipaz, Madrid, Spain, ¹⁰Universidad Autonoma de Madrid, Department of Pharmacology, School of Medicine, Madrid, Spain, ¹¹Vaccine Research Institute, Creteil, France, ¹²Inserm, Créteil, France, ¹³AP-HP, Hôpital Henri-Mondor Albert-Chenevier, Service d'Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Créteil, France, ¹⁴European Vaccine Initiative (EVI), Heidelberg, Deutschland, ¹⁵University of Copenhagen, Dept of Public Health, Copenhagen, Denmark, ¹⁶European University of Cyprus, Medical School, Nicosia, Cyprus, ¹⁷Ministry of Health, Nicosia, Cyprus, ¹⁸Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey, ¹⁹Utrecht University, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, ²⁰Utrecht University, Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, ²¹Medical University of Białystok, Department of Infectious Diseases and Hepatology, Białystok, Poland, ²²Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Centre of Infectious diseases, Vilnius, Lithuania, ²³Department of Virus Ecology, The Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences, Department of Virus Ecology, Bratislava, Slovakia, ²⁴Inserm, F-CRIN, Innovative Clinical Research Network in VACCinology (I-REIVAC), Paris, France, ²⁵Université de Paris, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France, ²⁶Hôpital Cochin, Inserm, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France, ²⁷Rigshospitalet, University of Copenhagen CHIP, Department of Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, ²⁸St. Vincent's University Hospital, Department of Infectious Disease, Dublin, Ireland, ²⁹School of Medicine, University College Dublin, Centre for Experimental Pathogen Host Research, Dublin, Ireland, ³⁰School of Medicine, University of Belgrade, Institute of Epidemiology, Belgrade, Serbia, ³¹Porto Hospital Center, Department of Pediatrics, Porto, Portugal, ³²Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Division of Infectious Disease, Stockholm, Sweden, ³³Karolinska University Hospital, Department of Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, ³⁴Instituto de Salud Carlos III, Immunology Reference Laboratory, Madrid, Spain, ³⁵University of Verona, Department of Diagnostics and Public Health, Infectious Diseases Section, Verona, Italy, ³⁶University of Bern, CTU Bern, Bern, Switzerland, ³⁷University of Antwerp, Centre for the Evaluation of Vaccination, Antwerp, Belgium, ³⁸Collaborative Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research (CLEO), Athens, Greece, ³⁹Medical University of Vienna, University Department of Clinical Pharmacology, Vienna, Austria, ⁴⁰University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Köln, Deutschland, ⁴¹University of Cologne, Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Köln, Deutschland

Question

The COVID-19 pandemic presents an unprecedented challenge to health systems worldwide. Mass immunization is the only sustainable and feasible solution. Especially regarding emerging SARS-CoV-2 variants, further phase 2 & 3 vaccine trials are needed to achieve long-term, large-scale immunity.

Methods and Materials

As a pan-European network, VACCELERATE boosts phase 2 & 3 COVID-19 vaccine trials. VACCELERATE provides a single entry-point with rapid response to vaccine developers to run vaccine trials using the platform. VACCELERATE also acts as a sponsor to conduct phase 2 & 3 COVID-19 vaccine trials. VACCELERATE organizes the Stakeholder Working Group, an open forum which includes EC, ECDC and EMA to discuss public health needs and strategies regarding vaccine development. VACCELERATE is connected to research infrastructures, such as CLIN-Net, DisCoVeRy trial, ECRAID, ECRIN, EU-RESPONSE, EVI, LAB-Net, ORCHESTRA, RECOVER, REMAP-CAP and TRANSVAC 1 and 2.

Via the European Vaccine Trial Accelerator Platform (EUVAP.eu), VACCELERATE conducts capacity mapping of clinical trial and laboratory sites to identify suitable sites. Capacity building is accomplished by providing GCP, GLP and Study Nurse training across European sites. Volunteer registries to identify eligible study participants as well as master and specialised trial protocol templates to facilitate trial preparation are provided. Access to laboratory sites and standardised sets of assays for phase 2 & 3 vaccine trials are offered. Through open data sharing, data generated by VACCELERATE are accessible.

Results

VACCELERATE constitutes a network of 26 partners in 16 EU-member states as well as 5 EU-associated countries. Over 260 clinical trial sites have registered in EUVAP. Over 21 000 individuals interested in participating in COVID-19 vaccine trials have registered in the volunteer registry in Germany. Out of these, over 3 400 were referred to vaccine trials. Currently, the registry is being extended to include volunteers from Austria, Belgium, Cyprus, Greece, Ireland, Israel, Italy, Lithuania, Norway, Poland, Portugal, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. Aligning educational standards, providing standardised assays and trial protocols, and the coordination of laboratory support enables a harmonised European approach to vaccine trials.

Conclusion

A pan-European approach accelerating phase 2 & 3 COVID-19 vaccine trials increases pandemic preparedness for future emerging diseases.

Remdesivir - use in the real-world context depicted by the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected patient (LEOSS)

K. S. Appel¹, B.-E. Jensen², L. Pilgram¹, M. Vehreschild³, C. E. M. Jakob^{4,5}, M. M. Ruethrich⁶, A. Y. Classen^{4,5}, M. Hower⁷, F. Hanses⁸, J. J. Vehreschild^{1,4,5}, K. Wille⁹, J. Lanznaster¹⁰, C. Spinner¹¹, C. Piepel¹², K. Hellwig¹³, N. Käding¹⁴, M. Stecher^{4,5}

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, ²Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Düsseldorf, ³Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, ⁴Department I for Internal Medicine, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Köln, ⁵German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland, ⁶Department of Internal Medicine II, University Hospital Jena, Jena, Deutschland, ⁷Department of Pneumology, Infectiology, Internal Medicine and Intensive Care, Klinikum Dortmund GmbH, Dortmund, Deutschland, ⁸Emergency Department, University Hospital Regensburg, Regensburg, Deutschland, ⁹University of Bochum, University Clinic for Hematology, Oncology, Hemostaseology and Palliative Care, Minden, Deutschland, ¹⁰Department of Internal Medicine II, Hospital Passau, Passau, ¹¹Department of Internal Medicine II, School of Medicine, Technical University of Munich, University Hospital Rechts Der Isar, Munich, München, Deutschland, ¹²Department of Internal Medicine I, Hospital Bremen-Mitte, Bremen, Deutschland, ¹³Department of Neurology, St. Josef-Hospital Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, ¹⁴Department of Infectiology and Microbiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Lübeck, Deutschland

Question

Several treatment strategies for COVID-19 have been developed. So far, only remdesivir has been approved as an antiviral against SARS-CoV-2 in Europe, though its use remains controversial.

Methods and Materials

The analyses are based on patients with laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection enrolled in the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected patients (LEOSS) between March 2020 and February 2021. Anonymous retrospective case documentation was performed with data aggregation over time in an uncomplicated, complicated and critical clinical disease stage according to study criteria. Cases without information on the use of remdesivir have been excluded.

Results

We have included 5,833 LEOSS cases in our analyses, of whom 646/5,833 (11.1%) patients have received remdesivir as a treatment option. An additional treatment with steroids >0.5 mg/kg prednisolone equivalents during course of disease has been present in 204/646 (31.6%).

Patient characteristics and treatment context are shown in table 1. Start of treatment has been predominantly in the complicated phase of disease (61.5%, 397/646), in 18.6% (120/646) in the uncomplicated phase (no respiratory support) with the majority of administrations after July 2020 (105/120, 87.5%), and in 20.0% (129/646) in the critical phase, typically defined by need for invasive ventilation (81/129, 62.8%) with 123/129 (95.3%) cases before December 2020.

At least once during the course of disease oxygen supplementation was indicated for 75.7% (488/645), invasive mechanical ventilation for 19.0% (123/646) and ECMO for 5.0% (32/645) of the patients receiving remdesivir. Death was reported in 15.5% (100/645) cases.

Conclusion

According to LEOSS data, while remdesivir was mostly used in line with the approval by the European Medicines Agency (EMA) and further (inter)national guidelines, there was a substantial share of early (patients with no need for oxygen supplementation) and late (in mechanically ventilated patients) treatment.

This analysis is work in progress. On the KIT, we would like to present results from a case-matched effectiveness analysis for remdesivir vs. no remdesivir stratified by steroid co-treatment.

	All	No Remdesivir	Remdesivir
Included cases	5833	88.9 % (5187/5833)	11.1 % (646/5833)
Age			
< 18 years	1.1 % (62/5806)	1.2 % (61/5163)	0.2 % (1/643)
18 - 45 years	19.9 % (1158/5806)	20.7 % (1069/5163)	13.8 % (89/643)
46 - 65 years	34.3 % (1991/5806)	33.6 % (1733/5163)	40.1 % (258/643)
66 - 85 years	36.8 % (2138/5806)	36.4 % (1878/5163)	40.4 % (260/643)
> 85 years	7.9 % (457/5806)	8.2 % (422/5163)	5.4 % (35/643)
Gender			
Female	42.5 % (2475/5817)	43.6 % (2257/5171)	33.7 % (218/646)
Male	57.5 % (3342/5817)	56.4 % (2914/5171)	66.3 % (428/646)
Body Mass Index			
< 18.5 kg/m ²	3.0 % (106/3549)	3.2 % (101/3121)	1.2 % (5/428)
18.5 - 24.9 kg/m ²	33.1 % (1174/3549)	34.6 % (1079/3121)	22.2 % (95/428)
25 - 29.9 kg/m ²	35.0 % (1241/3549)	34.9 % (1090/3121)	35.3 % (151/428)
30 - 34.9 kg/m ²	18.7 % (663/3549)	17.6 % (548/3121)	26.9 % (115/428)
≥ 35 kg/m ²	10.3 % (365/3549)	9.7 % (303/3121)	14.5 % (62/428)
Country of diagnosis			
Germany	95.7 % (5582/5832)	95.4 % (4949/5186)	98.0 % (633/646)
Other European countries	2.8 % (162/5832)	3.0 % (154/5186)	1.2 % (8/646)
Countries beyond Europe	1.5 % (88/5832)	1.6 % (83/5186)	0.8 % (5/646)
Month of first diagnosis			
< July 2020	55.9 % (3261/5833)	61.1 % (3170/5187)	14.1 % (91/646)
≥ July 2020	44.1 % (2572/5833)	38.9 % (2017/5187)	85.9 % (555/646)
Stage at diagnosis*			
Uncomplicated phase	69.1 % (4007/5799)	71.7 % (3698/5158)	48.2 % (309/641)
Complicated phase	24.0 % (1394/5799)	21.6 % (1115/5158)	43.5 % (279/641)
Critical phase	6.2 % (362/5799)	6.0 % (309/5158)	8.3 % (53/641)
Recovery phase	0.4 % (21/5799)	0.4 % (21/5158)	0.0 % (0/641)
Dead	0.2 % (15/5799)	0.3 % (15/5158)	0.0 % (0/641)
Mortality			
Fatal outcome	14.3 % (827/5803)	14.1 % (727/5158)	15.5 % (100/645)
Start of remdesivir therapy*			
Uncomplicated phase			18.6 % (120/646)
Complicated phase			61.5 % (397/646)
Critical phase			20.0 % (129/646)
Respiratory support			
Oxygen supplementation	41.7 % (2387/5730)	37.3 % (1899/5085)	75.7 % (488/645)
Non-invasive ventilation	8.3 % (485/5811)	6.5 % (334/5168)	23.5 % (151/643)
Invasive ventilation	12.2 % (711/5829)	11.3 % (588/5085)	19.0 % (123/646)
ECMO	2.3 % (132/5825)	1.9 % (100/5180)	5.0 % (32/645)
Comorbidities			
Hypertension	47.8 % (2745/5741)	47.2 % (2408/5103)	52.8 % (337/638)
Chronic heart failure	8.5 % (484/5663)	8.9 % (449/5040)	5.6 % (35/623)
Coronary artery disease	14.5 % (822/5651)	14.7 % (739/5024)	13.2 % (83/627)
Chronic kidney disease	13.6 % (778/5713)	14.1 % (715/5088)	10.1 % (63/625)
Chronic liver disease	1.8 % (103/5703)	1.8 % (90/5078)	2.1 % (13/632)
Diabetes mellitus	20.2 % (1159/5725)	19.3 % (985/5096)	27.7 % (174/629)
Chronic pulmonary disease	14.1 % (801/5694)	13.8 % (700/5072)	16.2 % (101/622)
Oncological disease	12.8 % (727/5697)	12.8 % (651/5075)	12.2 % (76/622)
Pre-existing immunosuppressive therapy			
Pre-existing immunosuppressive therapy	8.8 % (484/5491)	9.1 % (441/4872)	6.9 % (43/619)

Legend:

Continuous parameters were collected in categories. All variables are expressed as numbers (no.) and percentages (%) referred to the numbers excluding missing data. Coronary artery disease includes post myocardial infarction; chronic pulmonary disease COPD, Asthma and other chronic pulmonary diseases; oncological disease solid tumors and hematological diseases. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

* Uncomplicated phase defined as asymptomatic or symptoms of upper respiratory tract infection, nausea, emesis, diarrhea or fever, complicated phase as new need for oxygen supplementation or clinically relevant increase of prior oxygen home therapy, PaO₂ at room air < 70 mmHg, SO₂ at room air < 90%, increase of AST or ALT > 5x ULN (upper limit of normal), new cardiac arrhythmia, new pericardial effusion > 1 cm, new heart failure with pulmonary edema, congestive hepatopathy or peripheral edema, critical phase as need for catecholamines, life-threatening cardiac arrhythmia, new need for mechanical ventilation (invasive or non-invasive), prolongation (> 24 h) of prior mechanical ventilation, liver failure with an INR > 3.5 (quick < 50%), qSOFA score of ≥ 2, or acute renal failure with need of dialysis.

Patients' characteristics and treatment context recruited in the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected patients (LEOSS) between March 2020 and February 2021 by remdesivir treatment.

P-150**SARS COV2 Testung in der Allgemeinpraxis**

M. Karwat¹, C. Birk²

¹Praxis Untersending, München, Deutschland, ²Allgemeinpraxis, München, Deutschland

Fragestellung

Welche Ergebnisse zeigt die Abstrichtestung auf SARS CoV2 in der Allgemeinpraxis?

Methoden

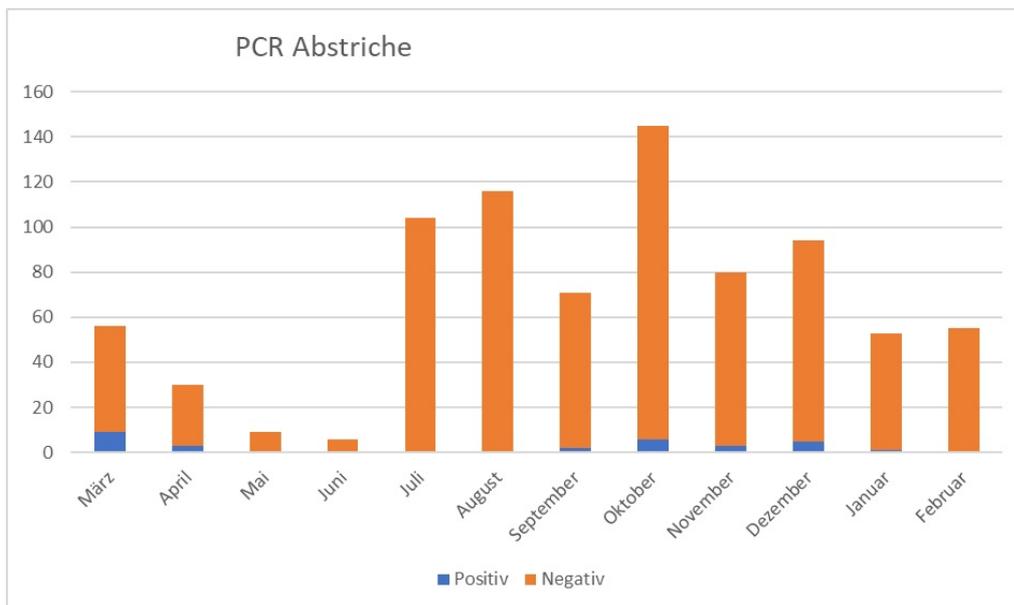
Die PCR Abstriche wurden gemäß Anweisungen des Labors sowohl nasopharygeal und von der Rachenhinterwand durchgeführt. Bei Testungen wegen Erkrankungsverdachts oder nach Kontakt mit infizierten Personen erfassten wir die Symptome der Patienten mittels eines Fragebogens.

Die Proben wurden innerhalb von 4 Stunden ins Labor verschickt. Für die Antigentestung in unserer Praxis führten wir, nach Herstelleranweisung, einen tiefen Nasenabstrich durch.

Ergebnis

Eine PCR Testung machten wir bis Ende Februar 2021 bei 819 Patienten. 29 der 510 symptomatischen oder nach positiv getestetem Kontakt untersuchten Patienten (5,69%) waren positiv. Testungen asymptomatischer Patienten (bayerisches Testmodell 149 Patienten, Reihentestung im Münchner Schlachthof 131 Patienten) waren allesamt negativ.

Alle 41 Antigen-Schnelltests, welche bei asymptomatischen Patienten durchgeführt wurden, waren negativ.



Ergebnisse der PCR Abstriche

Schlussfolgerung

Die Positivrate der Testungen in unserer Praxis entsprach den Positivraten auf der Website des LGL Bayerns. Sie erscheint plausibel. Die Ergebnisse bei ungezielt getesteten Patienten waren allesamt, sowohl in der PCR als auch im Antigentest, negativ. Es stellt sich die Frage ob bei diesen Patienten der hohe Testaufwand sinnvoll war. Eine diesbezügliche Auswertung der Daten aus den Testzentren und Laboren halten wir für wichtig. Diese sollte klären ob man insbesondere die Testungen bei asymptomatischen Patienten nicht rationeller einsetzen könnte.

SARS-CoV-2-Antikörpermuster von COVID-19 Erkrankten und -Kontaktpersonen mittels eines neuen Luminex® basierter Multiplex-Assay

C. Lehmann¹, N. Lakowa², R. Landgraf¹, C. Jassoy¹, S. Müller², R. Henschler¹, I. Doxiadis¹, T. Grünwald²

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland, ²Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Deutschland

Fragestellung

Die klinischen Manifestationen der SARS-CoV-2-Infektion sind hochvariabel. Sie reichen von asymptomatischen Infektionen bis hin zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern. Unklar ist, ob infolge der Infektion gebildete Antikörper (Ak) Aussagen zur Immunität zulassen. Es wurde ein Multiplex-Assay, der den gleichzeitigen Nachweis von Ak gegen multiple SARS-CoV-2 Antigene (Ag) und epidemischer und endemischer Coronaviren erlaubt, an Patientenseren getestet.

Methoden

Es wurden Seren von 308 Probanden (w=175; m=133, Altersmedian 52 Jahre, Range 1-88 Jahre) analysiert. COVID-19 lag bei 264 (84,1%) vor, die anderen Proben (n=44) stammten von asymptomatischen Kontaktpersonen. Der LAB Screen™ COVID Plus Test ist ein Luminex-basierter Multiplex-Assay, der Ak gegen fünf SARS-CoV-2 Ag (Spike-, S1-, S2-Protein, RBD und Nukleokapsid-Protein) sowie gegen die S1-Proteine aller epidemischen und endemischen Coronaviren nachweist. Er zeigt eine gute Übereinstimmung mit kommerziellen Antikörper-Assays. Fluoreszierende Beads dienen als Festphase für die Nachweisreaktionen. Analysen erfolgten im Luminex LX200. Die mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) wurde gegen einen Leerwert gemessen, so dass über einen Cut-off-Wert die Diskrimination erfolgte.

Ergebnis

Bei 219/264 (83,0%) Patienten mit COVID-19 konnten SARS-CoV-2-Ak gegen mindestens ein SARS-CoV-2-Antigen nachgewiesen werden (alle Ag: 61,0%), auch bei 12/44 (27,3%) der Kontaktpersonen waren Ak gegen mindestens ein Antigen detektierbar (alle Ag: 11,4%). Antigen-Muster oder Höhe der relativen MFI waren nicht mit Erkrankungsschwere oder zeitlichem Abstand der Probenahme zur Erkrankung korreliert. Alter der Patienten und Zahl der reaktiven SARS-CoV-2-Ag waren positiv mit der Höhe der relativen MFI (alle $p < 0,01$) assoziiert. Signifikante Kreuzreaktionen waren gegen SARS-CoV-1 bei gesicherten Infektionen nachweisbar (Risk Ratio 10,0; 95% CI 4,69-21,33; $p=0,001$), während dies für epidemische Coronaviren und MERS-CoV nicht der Fall war (alle $p > 0,10$). Ak waren gegen HCoV-229E (98,7%), HCoV-HKU1 (89,3%), HCoV-NL63 (97,7%) und HCoV-OC43 (95,5%) nachweisbar.

Schlussfolgerung

In den Testungen mit dem LAB Screen™ COVID Plus wurden auch bei asymptomatischen Kontaktpersonen hohe SARS-CoV-2-Infektionsraten dokumentiert. Kreuzreaktionen wurden gegen SARS-CoV-1 beobachtet, eine hohe Durchseuchung für die epidemischen Coronaviren gefunden. Bei fast jedem Sechsten COVID-19-Erkrankten waren keine Antikörper nachweisbar.

Altersverteilung und COVID-19-assoziierte Mortalität in Deutschland: Weiterhin große regionale Unterschiede

C. Hoffmann¹, E. Wolf²

¹ICH Stadtmitte, Hamburg, Deutschland, ²MUC Research GmbH, München, Deutschland

Fragestellung

Für die weltweit großen Unterschiede in der COVID-19-Fallsterblichkeit werden sehr heterogene Gründe diskutiert, darunter virale, medizinische, genetische, sozioökonomische sowie Umweltfaktoren.

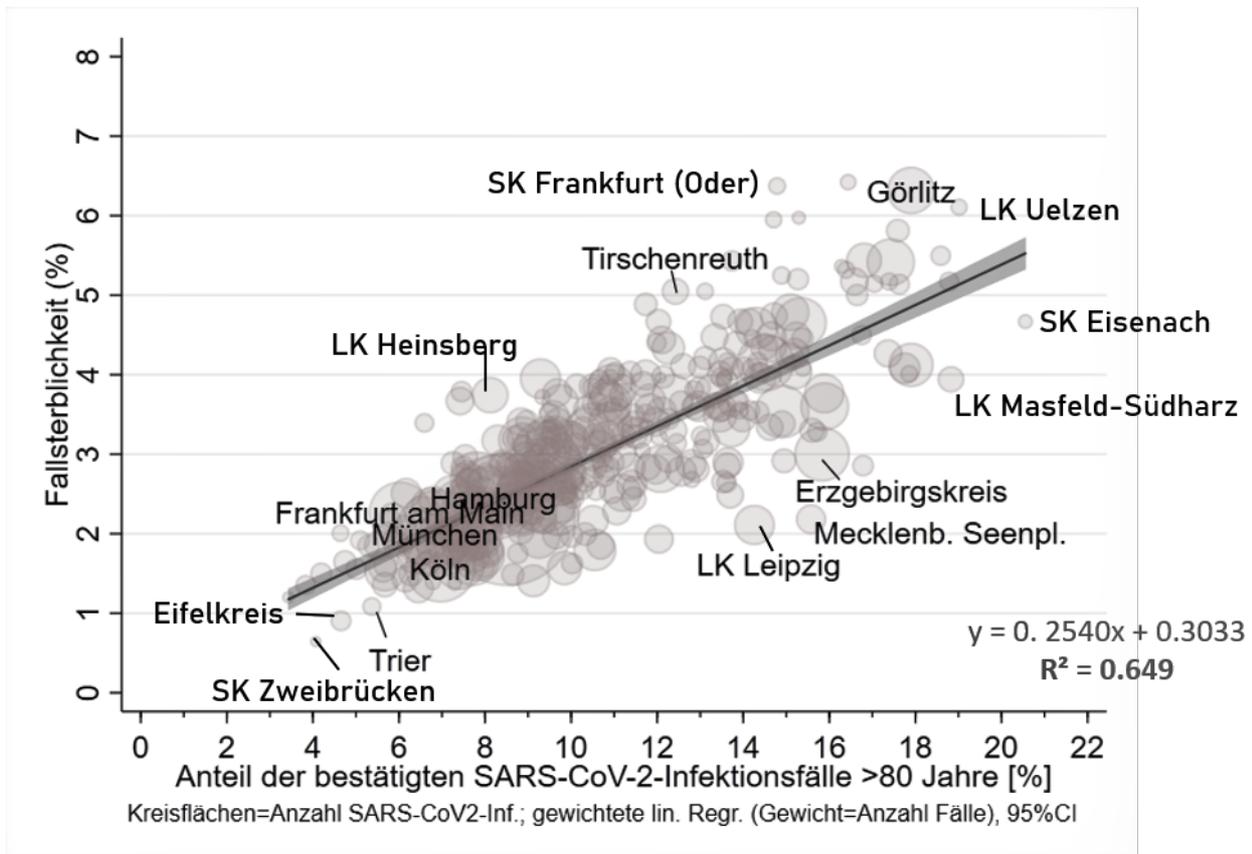
Methoden

Analyse der alters- und geschlechtsspezifischen Daten des Robert-Koch-Instituts in Deutschland. Mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells wurden die COVID-19-Fallsterblichkeit und der Anteil über 80jähriger an den SARS-CoV-2-Fällen dargestellt (jeweils für die 16 Bundesländer und für > 400 Kreise/Städte). Berücksichtigt wurden auch demographische sowie sozioökonomische Faktoren (Daten u.a. aus Bundesamt für Ernährung und Landwirtschaft).

Ergebnis

Bis Ende Februar 2021 (SARS-CoV-2-Fälle: 2,4 Mio.) waren weiterhin große Unterschiede evident: Auf Landkreisebene unterschied sich die Fallsterblichkeit um das bis zu 10,0-fache (Bundesländer: 2,1-fach), der Anteil der über 80jährigen SARS-CoV-2-Fälle um das bis zu 6,0-fache (Bundesländer: 2,2-fach). Im linearen Modell wurden auf Landkreis- und Bundesländer-Ebene 65 % bzw. 91 % der Varianz in der Fallsterblichkeit durch den Anteil älterer Infektionsfälle erklärt (für Landkreise siehe Abbildung).

Der Zusammenhang zeigte sich dabei sowohl in Ost-/West-Deutschland als in den Städten oder auf dem Land. Die Fallsterblichkeit in den Landkreisen war auch mit dem Anteil der über 80jährigen an der Gesamtbevölkerung assoziiert. Dagegen gab keine offensichtliche Korrelation mit Indikatoren der medizinischen Versorgung (z.B. Krankenhausbetten- oder Hausarztichte) sowie anderen Faktoren (wie Bevölkerungsdichte, Einkommen oder Ausländeranteil).



Fallsterblichkeit und Anteil Ü80 an den Infektionen, 27. Februar 2021, Landkreise und Städte

Schlussfolgerung

Am Ende der zweiten Welle ist SARS-CoV-2 in Deutschland weit von einer homogenen Diffusion durch die Altersgruppen entfernt. Fallsterblichkeit und Anteil älterer Menschen an den SARS-CoV-2-Infektionsfällen variieren erheblich und zeigen einen starken linearen Zusammenhang. Etwa 65-90% der Varianz der Fallsterblichkeit kann nur durch den Anteil der über 80jährigen an den Infektionsfällen erklärt werden. Viele der postulierten Einflussfaktoren auf die COVID-19-Fallsterblichkeit dürften durch regional unterschiedliche Altersstrukturen überlagert werden.

Glycyrrhizin effectively inhibits SARS-CoV-2 replication by inhibiting the viral main protease

L. van de Sand¹, M. Bormann¹, M. Alt¹, L. Schipper¹, C. S. Heilingloh¹, E. Steinmann², D. Todt², U. Dittmer³, C. Elsner³, O. Witzke¹, A. Krawczyk¹

¹Uniklinik Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, Deutschland, ²Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland,

³Uniklinik Essen, Institut für Virologie, Essen, Deutschland

Question

Does herbal medicine substances effectively neutralizes SARS-CoV-2 and what is the underlying mechanism?

Methods and Materials

Glycyrrhizic acid is a triterpene saponin and found in high concentrations in the root of the *Glycyrrhiza glabra* plant. It was described as an antiviral active ingredient of the licorice root and exhibits antiviral activity against herpes simplex viruses, the human immunodeficiency virus as well as human and animal coronaviruses. In the present study, we investigated aqueous licorice root extract for its neutralizing activity against SARS-CoV-2 *in vitro*, identified the active compound glycyrrhizin and uncovered the respective mechanism of viral blocking.

Results

We investigated aqueous licorice root extract for its neutralizing activity against SARS-CoV-2 *in vitro*, identified the active compound glycyrrhizin and uncovered the respective mechanism of viral neutralization. We demonstrated that glycyrrhizin, the primary active ingredient of the licorice root, potently neutralizes SARS-CoV-2 *in vitro*. Subsequently, we examined the underlying mechanism of viral neutralization and demonstrated that glycyrrhizin neutralizes the virus by inhibiting the viral main protease.

Conclusion

Besides compounds that were initially approved for the treatment of other viral infections such as remdesivir, traditional herbal medicine substances were discussed as promising candidates for the complementary treatment of viral diseases and recently suggested for the treatment of COVID-19. Our experiments highlight glycyrrhizin as a potential antiviral compound that should be further investigated for the treatment of COVID-19.

Long-COVID - Nachwirkungen einer COVID-19 Infektion

M. J. Konik¹, L. Meller^{1,2}, M. Zettler¹, M. Lindemann³, S. Dolff¹, A. Krawczyk¹, S. Eva-Maria⁴, M. Berger⁵, K. Schmidt⁴, S. Schwarzkopf³, L. Thuemmler¹, T. Brenner⁵, U. Dittmer⁶, P. Horn³, C. Taube⁷, M. Teufel⁴, O. Witzke¹, H. Rohn¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Essen, Deutschland, ²Universitätsmedizin Essen, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Essen, Deutschland, ³Universitätsmedizin Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, ⁴Universitätsmedizin Essen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der LVR - Klinik, Essen, Deutschland, ⁵Universitätsmedizin Essen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Essen, Deutschland, ⁶Universitätsmedizin Essen, Klinik für Virologie, Essen, Deutschland, ⁷Universitätsmedizin Essen, Klinik für Pneumologie der Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland

Fragestellung

„Long-COVID“ bezeichnet die anhaltenden Symptombelastungen nach einer SARS-CoV-2 Infektion. Bisher sind diese nicht ursächlich verstanden. Eine systematische Bewertung der Genesung oder Erkennung von Komplikationen erfolgt bei der Mehrzahl von Patienten nicht. Ziel dieser Studie ist es, Patienten nach einer COVID-19 Erkrankung in einer strukturierten klinischen und immunologischen Nachsorge auf das Vorliegen von „Long-COVID“ zu untersuchen. Gleichzeitig soll die Dauer der Immunität nach COVID-19 Erkrankung überprüft werden.

Methoden

Die ersten 200 Patienten (53% Männer (m), 51,6 ± 1,0 Jahre (J)) wurden bisher ausgewertet. Neben einer strukturierten Anamnese, erfolgt die Erhebung der Vitalwerte, Labordiagnostik und eine Lungenfunktionsmessung. Zudem erfolgt eine psychologische Evaluation mit standardisiertem Fragebogen. Ein PCR-Abstrich auf SARS-CoV2 wird durchgeführt und die SARS-CoV-2 spezifische Immunantwort bestimmt.

Ergebnis

42% der Patienten (65% m, 56,6 ± 1,6 J) waren aufgrund einer COVID-19 Erkrankung in stationärer Behandlung, 25% davon auf der Intensivstation (85,7% m, 56,7 ± 3,8 J). Bei Erstvorstellung in der Ambulanz gaben 70 % der Patienten noch anhaltende Symptome an. Führende Symptome (die bis zu 300 Tage nach Infektion bestanden) waren Müdigkeit (32%), Leistungsminderung (35%) und Dyspnoe (33%). Während das Geschlecht und das Alter keinen Einfluss auf die Symptompersistenz hatten, klagten interessanter Weise die stationär behandelten Patienten seltener über anhaltenden Beschwerden (p=0,009). Eine depressive Symptomatik oder Angststörung zeigten sowohl die stationären als auch die ambulant behandelten Patienten. Posttraumatisch belastet waren v.a. die Patienten nach stationärem Aufenthalt (p=0,116). Statistisch signifikant war das Auftreten von Intrusionen (p=0,024). Hinweise für Organschäden ließen sich in der Basiserhebung nicht nachweisen. Bezüglich der Immunität nach COVID-19 Erkrankung war die Höhe und das Vorhandensein der SARS-CoV-2-IgG-Antikörper signifikant mit der Schwere der Erkrankung assoziiert (p=<0,0001). Der Abstand zur Erstdiagnose der COVID-19 Erkrankung bestimmte dabei nicht die Höhe der IgG-Antikörper.

Schlussfolgerung

Die Erkenntnisse dieser Sprechstunde dienen dem besseren Verständnis der COVID-19 Erkrankung und damit einer verbesserten Patientenversorgung. Die strukturierte Erfassung von Langzeitkomplikationen ist der Grundbaustein möglicher Interventionen des Long-COVID Syndroms.

Berlin Corona School Study (BECOSS): SARS-CoV-2 infection among school students, staff and household members after ten weeks of lockdown in February 2021

S. Theuring¹, F. Hommes¹, W. van Loon¹, A. von der Haar¹, J. Körner¹, M. A. Mall², J. Seybold³, T. Kurth⁴, F. P. Mockenhaupt¹

¹Charité - Universitätsmedizin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland, ²Charité - Universitätsmedizin, Department of Pediatrics, Division of Pneumonology, Immunology and Intensive Medicine, Berlin, Deutschland, ³Charité - Universitätsmedizin, Medical Directorate, Berlin, Deutschland, ⁴Charité - Universitätsmedizin, Institute of Public Health, Berlin, Deutschland

Question

The SARS-CoV-2 pandemic has been disrupting school education routine in Germany for more than one year. During the first pandemic wave in March 2020, schools closed for six weeks, resumed operation at a reduced level until December 2020, when a nationwide *lockdown* was introduced, and started successive re-opening in March 2021. Infection activity in schools and preventive measures for safe schooling are subject to intense public debate.

Methods and Materials

Between June 2020 and March 2021, we conducted a longitudinal assessment on SARS-CoV-2 prevalence among students, school staff and connected household members at 24 randomly selected primary and secondary schools in Berlin, during different operating modes of schools. Here, we report on our third (of four) testing time point in February 2021. During this assessment, schools were closed, and study participants were delivered test kits for self-swabs (nasopharynx *plus* both nostrils) to their homes, which were re-collected the next day. SARS-CoV-2 infection was detected by RT-PCR.

Results

In this test round during lockdown, we examined a total of 1120 participants, including 158 primary and 187 secondary school students, 143 staff, and 632 household members. Only once case of acute SARS-CoV-2 infection was detected, a primary school child's parent. No secondary infections were observed.

Conclusion

We appraise these findings against the background of the preceding test round in November 2020 during open schools, where we found one third of tested classes affected by at least one case of SARS-CoV-2 infection, an overall 2.7% prevalence in students and 2.3% in household members. Our current data shows that after ten weeks of lockdown, no infection clusters were present among students, teachers and their families. We identified one single case, an adult household member. These findings imply that closing schools during high incidence periods can contribute to reducing infection activity in the target group. In the light of the future course of the pandemic, further research is needed on how emerging variants of SARS-CoV-2 combined with the re-opening of schools might change the overall dynamics of infection in educational settings.

Lung Ultrasound Predicts Persistent Gas Exchange Impairment in COVID-19 Survivors

L. Kimmig^{1,2}, Z. Rako¹, M. Richter¹, A. Tolou¹, F. Grimminger^{1,3}, W. Seeger^{1,3,4}, S. Herold^{1,5}, K. Tello¹, U. Matt^{1,5}

¹Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Justus Liebig University, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany, Department of Internal Medicine, Giessen, Deutschland, ²The University of Chicago, Section of Pulmonary and Critical Care, Chicago, USA, ³Justus Liebig University Giessen, Institute for Lung Health (ILH), Giessen, Deutschland, ⁴Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Deutschland, ⁵Justus Liebig University, University Hospital of Giessen and Marburg, Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases, Giessen, Deutschland

Question

More than one year since the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, reports that coronavirus disease 2019 (COVID-19) survivorship may be associated with long-term sequelae are increasingly emerging. After the acute phase of the infection, many patients report various symptoms such as fatigue, dyspnoea and chest pain. Some reports suggest impaired diffusion capacity after COVID-19, but functional data are still missing. Thus, strategies to effectively and efficiently assess recovered patients for persistent lung abnormalities such as gas exchange impairment are required. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) offers a comprehensive assessment of cardiopulmonary function and is sensitive to detect residual gas exchange impairment. However, CPET is time-intensive and restricted to centers, which impedes its use for routine testing for COVID-19 survivors.

Methods and Materials

We report our experience using CPET and lung ultrasound as part of a comprehensive follow-up assessment in a cohort of 40 recovered COVID-19 patients.

Results

We discovered that findings on lung ultrasound correlate strongly with impaired gas exchange (as measured by the alveolar-arterial oxygen gradient on exertion) on CPET. In particular, the absence of an abnormal lung ultrasound signature had a very high negative predictive value for gas exchange impairment on CPET. Lung ultrasound is inexpensive, readily available in various practice settings, and easy to learn.

Conclusion

Our data indicate, that lung ultrasonography may be a useful surrogate marker for persistent gas exchange impairment. We therefore suggest that lung ultrasonography should be included in the routine assessment of COVID-19 survivors, in particular those with persistent dyspnea, to help identify patients with persistent pulmonary impairment, objectively follow findings over time, and guide the need for further work-up.

Persistence of humoral and cellular responses in convalescent patients 6 months after mild SARS-CoV-2 infection

H. Jury¹, S. Lamprecht^{2,3}, J. Block¹, G. Almanzar¹, E. Psota¹, G. Walder², M. Prelog¹

¹Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Rheumatologie/Spezielle Immunologie, Würzburg, Deutschland, ²Dr. Gernot Walder GmbH, Ausservillgraten, Austria, ³Medizinische Universität Innsbruck, Division für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Innsbruck, Austria

Question

SARS-CoV-2 has been shown to induce humoral and cellular immunity after severe COVID-19 disease. Within the scientific community, it is controversially discussed whether asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection establishes a robust and long-lasting cellular immune response. In order to understand the immune reaction after asymptomatic or mild symptomatic PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, we investigated the specific cellular response in a cohort of 47 convalescent patients 6 months after asymptomatic or mild primary infection in the first wave of the pandemic in spring 2020.

Methods and Materials

The specific cellular immune response was investigated by stimulation of peripheral blood mononuclear cells with whole spike S1 and S2 protein, phytohemagglutinin (PHA) as an unspecific positive and medium as a negative control in an IFN γ ELISPOT assay. Results were expressed in spot forming units (sfu)/10⁶ cells after background subtraction and by stimulation index (SI). IgG antibody responses were tested using quantitative ELISA (Virion/Serion) and an adapted avidity assay.

Results

All patients (mean age 38.8 \pm 14.9 years) were treated in an outpatient setting. Four patients were asymptomatic (8.5%). A post-COVID-syndrome was present in 9 patients at time point of investigation. 36 patients (76.6%) (mean age 40.9 \pm 15.2 years) showed positive responses against spike proteins (mean 207 sfu) and a mean SI of 36 compared to PHA (mean 980 sfu and SI 86, respectively). Three asymptomatic patients (75.0% of 4 patients) did not respond. IgG were positive in 42 patients (89.4%) and in 32 patients (88.9%) of 36 responders in cellular assays. The mean IgG concentration was 36.5 U/ml. The mean relative avidity index was 63%. Two asymptomatic patients did not show positive antibody values.

Conclusion

The findings indicate the maintenance of specific cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 over 6 months in the majority of patients with mild infections. Although PCR-confirmed, asymptomatic patients tended to have negative cellular and humoral responses. In conclusion, the findings contribute to the observation that cellular and humoral immune responses are likely to persist also in mildly SARS-CoV-2-afflicted patients and may provide prospects of long-term immunity after SARS-CoV-2 infection.

Erhöhte Syndecan-1 Spiegel bei rekonvaleszenten COVID-19 Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf

R. Vollenberg¹, K. Ochs¹, M. Strauß^{2,3}, T. Nowacki⁴, H. Schmidt¹, M. Floer⁵, P.-R. Tepas¹

¹Medizinische Klinik B für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ²Klinik für Kardiologie I - Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ³Medizinische Klinik für Kardiologie, Universität Witten/Herdecke, Hagen, Deutschland, ⁴Medizinische Klinik B für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, DE, ⁵Medizinische Klinik 1, Klinikum Ibbenbüren, Ibbenbüren, Deutschland, Ibbenbüren, Deutschland

Fragestellung

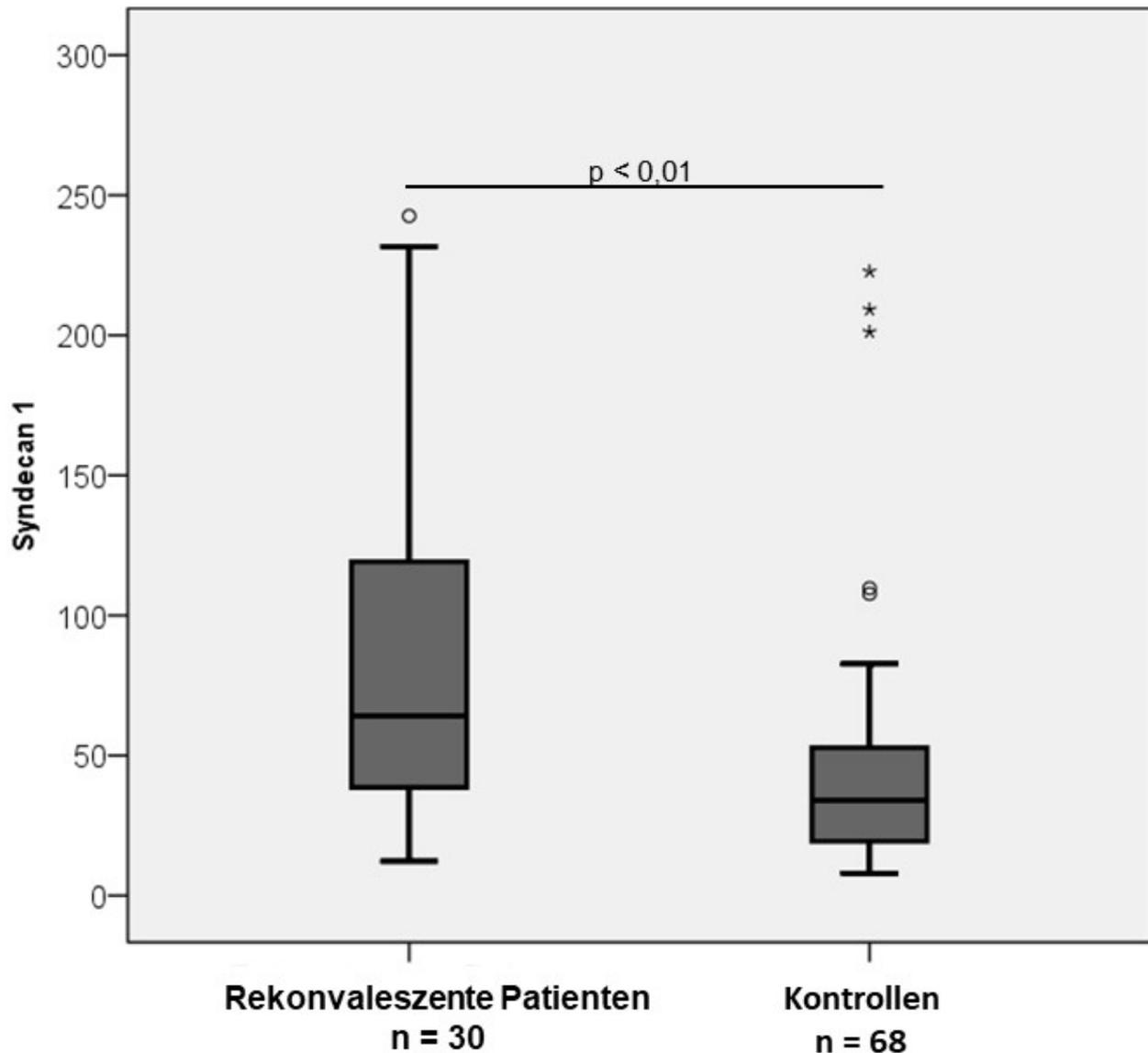
Das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist Pathogen der weltweiten Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemie. Es konnte gezeigt werden, dass der Erkrankungsverlauf von stationären COVID-19 Patienten von einer Endothelaktivierung, einer Glykokalyxschädigung und einer schweren Kapillarstörung begleitet ist [PMC7556767][PMC33021572]. Ziel dieser Studie ist es rekonvaleszente Patienten auf eine Syndecan-1 Spiegelerrhöhung als Zeichen für eine persistierende Glykokalyx-Schädigung zu untersuchen.

Methoden

In dieser unizentrischen, prospektiven Studie quantifizierten wir die Syndecan-1 Spiegel in Serumproben von COVID-19-Patienten mit einem milden Erkrankungsverlauf ohne stationäre Behandlung nach Rekonvaleszenz (RP, n = 30) und von gesunden Kontrollprobanden (K, n = 68). In beiden Patientengruppen wurden nur Patienten ohne Vorerkrankungen und ohne aktuelle Medikamenteneinnahme eingeschlossen. Syndecan-1 wurde mit dem Diaclone CD138 ELISA-Kit (Diaclone Research, Besancon, France) gemäß den Anweisungen des Herstellers gemessen (ng/ml). Die Studienteilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab (Ethikkommission 2020-210-s-S).

Ergebnis

Im Median erfolgte die Blutentnahme bei den RP 108 Tage nach COVID-19 Symptombeginn. Rekonvaleszente COVID-19 Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant erhöhte Syndecan-1 Werte (RP Median 64,3 [34,4 – 122,3] vs. K Median 33,97 [19,3 – 53,7]; p < 0,01).



Syndecan-1 Messwerte (in pg/ml) bei COVID-19 Patienten in Rekonvaleszenz zeigen sich im Vergleich zu gesunden Patienten (Kontrollen) signifikant erhöht.

Schlussfolgerung

Diese Studie konnte bei COVID-19 Patienten mit einem milden Erkrankungsverlauf und ohne Vorerkrankungen nach Rekonvaleszenz im Vergleich zum nicht erkrankten Kontrollkollektiv signifikant erhöhte Syndecan-1 Werte als mögliches Zeichen einer persistierenden Glykokalyschädigung nachweisen. Die Ergebnisse der Studie zeigen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen des endothelialen Glycocalyx-Schadens bei COVID-19 auf. Zukünftige therapeutische Ansätze sollten die Bedeutung des Gefäßendothels und der Glykokalyx berücksichtigen.

Literaturangaben

[PMC33021572]

[PMC7556767]

Antibacterial Treatment in complicated COVID-19: no beneficial effect on clinical outcome or course of disease

M. Schons¹, A. Y. Classen^{1,2}, C. Spinner^{3,4}, A. Caliebe⁵, C. Jakob^{1,2}, B. Jensen⁶, K. Käding⁷, M. Hower⁸, C. Römmele⁹, M. Rührich¹⁰, M. Vehreschild¹¹, C. Degenhardt¹², H. Haake¹³, J. J. Vehreschild^{1,2,11}, F. Hanses¹⁴, J. Lanznaster¹⁵, A. Friedrichs¹⁶

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital, Department I for Internal Medicine, Cologne, Deutschland, ²German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne,, Cologne, Deutschland, ³Technical University of Munich, University Hospital Rechts Der Isar, Department of Internal Medicine II, School of Medicine, Munich, Deutschland, ⁴German Center for Infection Research (DZIF), Munich, Deutschland, ⁵Kiel University, University Hospital Schleswig-Holstein, Institute of Medical Informatics and Statistics, Kiel, Deutschland, ⁶University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, ⁷University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland, ⁸Klinikum Dortmund gGmbH, Department for Pneumology, Infectiology, Internal Medicine and Intensive Care, Dortmund, Deutschland, ⁹University Hospital Augsburg, Augsburg, Deutschland, ¹⁰University Hospital Jena, epartment of Internal Medicine II, Jena, Deutschland, ¹¹University Hospital of Frankfurt, Medical Department 2, Hematology/Oncology and Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland, ¹²Municipal Hospital Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland, ¹³Cardiology and Intensive Care Medicine, Mönchengladbach, Deutschland, ¹⁴University Hospital Regensburg, Emergency Department, Regensburg, Deutschland, ¹⁵Passau Hospital, Department of Internal Medicine II, Passau, Deutschland, ¹⁶University Hospital Schleswig-Holstein, Department of Internal Medicine, Kiel, Deutschland

Question

Antimicrobial resistances are currently increasing worldwide and rational usage of antibiotics is of utmost importance to avoid further resistance development. Initiation of antibiotic treatment in COVID-19 patients is recommended in moderate to severe cases with a clinical suspicion for bacterial infection. As symptoms of bacterial superinfections and advanced stages of COVID-19 are often similar, antibiotic use in COVID-19 has been much higher than reported superinfection rates would imply. Thus there is an urgent need to define reliable and widely available criteria to identify those patients with indication for antibacterial treatment. Using procalcitonin (PCT) as a parameter for decision guidance in complicated COVID-19 could be an important tool to support appropriate use of antibiotic drugs.

Methods and Materials

Data of the multicenter Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS) cohort covering March 2020 until October 2020 were analysed. Clinical phases of COVID-19 were defined according to study protocol. Patients above 18 years with available data on antibiotic treatment and PCT levels were included into the analysis. The effect of antibiotic usage in patients with complicated COVID-19 disease and a PCT-level below cutoff ($\leq 0,5 \mu\text{g/l}$) on mortality and progression to the critical phase was analyzed using a multiple regression model that corrected for established COVID-19 risk factors such as age, sex and comorbidities.

Results

Of the patients in the complicated phase of disease with $\text{PCT} \leq 0.5 \mu\text{g/l}$ ($n=312$), 197 (63%) patients received antibiotic therapy and 115 (37%) did not. There was no significant difference in both groups for mortality due to COVID-19 (16% vs 10%, $P=0.18$) and overall mortality (20% vs 12%, $P=0.09$). Equally, there was no difference between patients receiving antibiotic therapy or not for entry into the critical phase of the disease (22% in both subgroups, $P=0.97$).

Conclusion

Antibiotic treatment of patients with complicated COVID-19 disease had no significant effect on mortality or progress when PCT was $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$ in this multicenter population. A follow up including larger patient number will follow soon. Physicians and antibiotic stewardship personnel ought to monitor PCT levels when antibiotics are considered.

P-160**Effektivität von Antibiotic stewardship im kommunalen Krankenhaus bei Staphylococcus aureus Blutstrominfektionen**

D. Tominski¹, D. Driesch², H. Slevgot³, H. Stocker⁴

¹Auguste Viktoria Klinikum, Infektiologie, Berlin, Deutschland, ²Biocontrol Jena, Bioinformatik, Statistik, Jena, Deutschland, ³Universitätsklinikum Jena, Septomics, Jena, Deutschland, ⁴St. Joseph Krankenhaus Berlin, Infektiologie, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Staphylococcus aureus Blutstrominfektionen verursachen ein schweres Krankheitsbild und sind mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert.

Methoden

Retrospektive Datenanalyse basierend auf 225 Patientenakten zu Diagnostik und Therapie bei S. aureus Blutstrominfektionen in vier Zeiträumen (2008, 2011, 2014 und 2017). Im Jahre 2012 wurde die automatische Benachrichtigung der klinischen Infektiologen bei Nachweis von S. aureus in Blutkulturen eingeführt. Das auf die Benachrichtigung folgende standardisierte Konsil beinhaltete eine klinische Untersuchung des Patienten, und Empfehlungen zur adäquaten Diagnostik, Antibiotikatherapie und –dauer. Qualitätsindikatoren für ein adäquates Management der Erkrankung waren i) Abnahme einer Folgeblutkultur, ii) Nachweis von Kulturnegativität in den Folgeblutkulturen, iii) Durchführung einer transoesophagealen Echokardiographie und iv) adäquate Therapie (Substanzauswahl, Dosierung und Dauer). Die Untersuchung erfolgte im Auguste Viktoria Klinikum Berlin, einem kommunalem Krankenhaus mit 692 Betten und zwölf Fachabteilungen.

Ergebnis

In den Zeitperioden 2014/2017 wurden die Patient_innen signifikant häufiger gemäß den Qualitätsindikatoren diagnostiziert und therapiert ($p < 0,001$). Die Einhaltung der Behandlungsstandards war signifikant mit der Durchführung eines Konsils assoziiert. Durch das Konsil konnte eine Reduktion der Mortalität von 30% auf 20% erreicht werden ($p = 0,03$). Auch Patienten ohne Konsil erhielten in der zweiten Studienperiode häufiger eine adäquate Diagnostik und Therapie.

Schlussfolgerung

Die standardisierte infektiologische Mitbehandlung von Patient_innen mit S. aureus Blutstrominfektionen führt zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsqualität und zur Reduktion der Mortalität dieses Krankheitsbildes. Die Einführung eines Konsils zieht krankenhausesweit eine Verbesserung des Managements im Sinne eines Herdeneffekts nach sich.

An antibiotic stewardship intervention in the emergency department leads to improved antibiotic prescription especially during normal working hours and among younger faculty

M. DeMichel¹, S. Horster², A. Weber¹, J. Jung³, A. Lechner⁴, R. Draenert¹

¹LMU Klinikum, Stabsstelle ABS, München, Deutschland, ²LMU Klinikum, Zentrale Notaufnahme Großhadern, München, Deutschland, ³Max von Pettenkofer Institut, München, Deutschland, ⁴LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik 4, München, Deutschland

Question

Antibiotics are among the most commonly prescribed classes of drugs in emergency departments (ED). In most EDs, high patient numbers and time pressure in combination with often seriously ill patients lead to an overprescribing of broad-spectrum antibiotics. However, the decision of the type of antibiotic in the ED is crucial as it is usually continued on the wards and is not re-evaluated when patients are discharged from the ED. Here we analysed the effect of an antibiotic stewardship intervention in our main ED.

Methods and Materials

The antibiotic stewardship intervention consisted of the development of local treatment guidelines for common infections in the ED, training sessions and distribution as posters and pocket cards. Retrospective evaluation of the antibiotic prescription behaviour was performed for periods before and after the intervention. Overall 585 patients were included with one of the following diagnoses: community acquired pneumonia (CAP), pyelonephritis and cystitis. Parameters assessed were (among others): choice of drug, timepoint of treatment in the ED, status of medical training, medical specialty and Charlston Comorbidity index for disease severity. In addition, antibiotic consumption (expressed as DDD/100 patient days) was assessed for both study periods.

Results

The antibiotic stewardship intervention led to a statistically significant improvement of choice of antibiotic drug in the ED. This was shown for all patients (correct antibiotic in 47% of cases before the intervention and in 58.6% of cases after the intervention; $p=0.011$) and especially for the entity of CAP (30% compared to 64.6%; $p=0.0002$). Prescribing improved significantly during normal working hours (Monday to Friday 8 a.m. till 5 p.m.) (39.1% compared to 59.8%; $p=0.006$), in the group of interns and residents (47.6% versus 60%; $p=0.036$) and for internists (47.7% versus 62.7%; $p=0.0015$) and neurologists (10% compared to 41.2%; $p=0.027$). Overall antibiotic consumption decreased by 9%. The use of narrow spectrum penicillins increased (by 34%) whereas the consumption of broad-spectrum penicillins, cephalosporins and fluorquinolones decreased.

Conclusion

The antibiotic stewardship intervention was successful, especially with regard to CAP, antibiotic prescription within normal working hours and among younger faculty. However, implementation and sustainability of behaviour change remain a constant challenge.

Evaluating the implementation of local antimicrobial guidelines at a university hospital and their impact on antimicrobial consumption and resistance

S. G. Schönherr¹, D. Ranft², B. Schock³, N. Lippmann⁴, C. Lübbert¹

¹Leipzig University Hospital, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department for Internal Medicine, Leipzig, Deutschland, ²Leipzig University Hospital, Hospital Pharmacy, Leipzig, Deutschland, ³Leipzig University Hospital, Institute of Hygiene, Hospital Epidemiology and Environmental Medicine, Leipzig, Deutschland, ⁴Leipzig University Hospital, Department for Medical Microbiology and Infection Epidemiology, Leipzig, Deutschland

Question

Local antimicrobial guidelines are considered an important part of Antibiotic Stewardship (ABS) programs.¹ They offer locally tailored and up to date decision support for physicians and can thereby help to optimize antimicrobial prescribing. 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 long-term effect on resistance rates.

Methods and Materials

An online survey was used to assess physicians use of the guidelines and the perceived effect on their prescribing behavior.² We analyzed routinely documented data of the hospital pharmacy and the microbiology department between 2012 and 2020 to assess the impact of the intervention on antibiotic consumption and resistance rates. Segmented regression models of interrupted time series were used to analyze level and trend changes due to the intervention.

Results

The guidelines were successfully implemented and used regularly by physicians. 94% (238/254) of participants had used them and 55% (140/254) stated using them at least weekly. Rates of acceptance and adherence were high throughout the disciplines and age groups. The analysis of the overall antibiotic consumption showed no reductions due to the intervention, but we found significant level and trend changes among a range of substance groups that can be attributed to guideline recommendations. The impact on resistance rates of key pathogens is currently being analyzed.

Conclusion

The guidelines influenced physicians prescribing behavior in intended ways and subsequently changed antibiotic consumption in our hospital.

¹ Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003543. pmid:28178770

² Schönherr SG, Wendt S, Ranft D, Schock B, Lübbert C (2020) Assessing the impact of institution-specific guidelines for antimicrobials on doctors' prescribing behavior at a German tertiary-care center and the additional benefits of providing a mobile application. *PLoS ONE* 15(11): e0241642.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241642>

Empiric in-hospital antibiotic treatment in 1402 children with parapneumonic pleural effusion/empyema in Germany

J. Forster¹, G. Piazza², D. Göttler², A. Streng², D. Kemmling², M. Rose³, J. Liese²

¹University of Würzburg, Institute of Hygiene and Microbiology, Würzburg, Deutschland, ²University Hospital of Würzburg, Department of Paediatrics, Würzburg, Deutschland, ³Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Pediatric Pulmonology, Stuttgart, Deutschland

Question

Parapneumonic effusion and pleural empyema (PPE/PE) are complications of community-acquired pneumonia (CAP) in children. Although causing bacterial pathogens are well known and antibiotic resistances are rare, treatment often remains controversial and challenging.

The purpose of the study was to analyse the empirical in-hospital antibiotic therapy (EIH-ABT) of children with PPE/PE in Germany.

Methods and Materials

Between 2010 and 2018, patients < 18 years of age hospitalised with pneumonia-associated PPE/PE (>7 days or requiring drainage) were reported to the German Surveillance Unit for Rare Diseases in Childhood (ESPED) and clinical data was collected by questionnaire. Antibiotics for EIH-ABT were defined either as backbone therapy (BT) or as add-on therapy (AT).

Results

A total of 1402 hospitalised children with PPE/PE were included. In 64% of children, BT was started according to the German pCAP guideline with cefuroxime (46.6%) or aminopenicillin/beta-lactamase inhibitor (18.3%). In 36% of patients, BT differed from the guideline: Aminopenicillin (8.3%), combination of ≥ 2 beta-lactams (11.8%), beta-lactams with enhanced gram-negative activity (cefotaxime or ceftriaxone 5.8%) or activity against *Pseudomonas spp.* (piperacillin/tazobactam 2.6%, imipenem or meropenem 1.3%). The use of BT was mostly similar between children with and without underlying condition, besides an increased use of piperacillin/tazobactam, imipenem and meropenem.

Although combination therapy is not recommended, the rate of children with AT was high (58%). Intention might have been to cover *M. pneumoniae* (macrolides, 24.5%), multi-drug resistant bacteria (aminoglycosides, 11.3%, glycopeptides, 2.9%) or a favorable tissue penetration (clindamycin, 7.4%).

Conclusion

Guideline adherence regarding antibiotic therapy was low, assumably due to the severe clinical presentation of children with PPE/PE. Antibiotic stewardship programs are necessary to increase guideline adherence and reduce unnecessary antibiotic combination therapy.

KIMBA App und KIMBA eLearning - ein Smartphone-basiertes System zur Verbesserung von ABS-Maßnahmen

M. Sueifan

Ubbo-Emmius-Klinik Aurich, Anästhesie, Aurich, Deutschland

Fragestellung

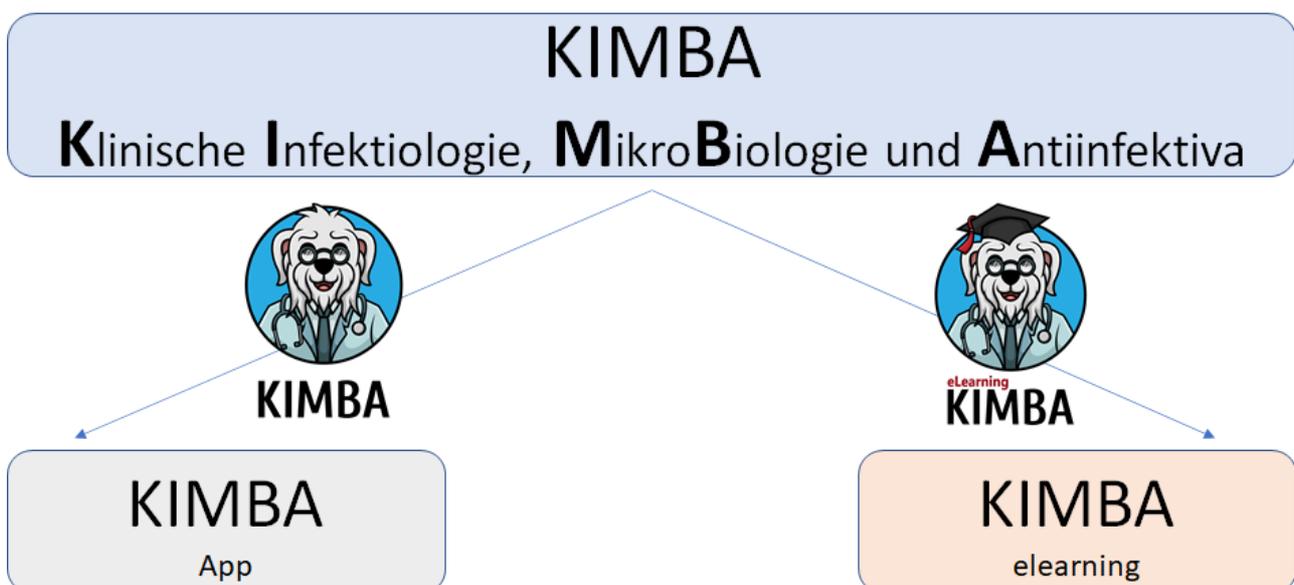
Maßnahmen, wie zum Beispiel der Einsatz klinikinterner Hausleitlinien zum rationalen Einsatz von Antiinfektiva, führen bereits nach kurzer Zeit zu einer Senkung des Antibiotika-Verbrauchs [1]. Voraussetzung hierfür ist, dass diese Leitlinien bekannt und auch genutzt werden. Eine Punkt-Prävalenz-Analyse in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe ergab unter den Befragten (n=13), dass 71% die Hausleitlinie zwar kennen, aber nur von 42% gelegentlich zu Rate gezogen werden. Hingegen fühlten sich 57% bei der Verordnung von Antibiotika nicht immer sicher. Auf die Frage, ob ein ABS-Team in der täglichen Routine als Unterstützung begrüßt werden würde, gaben lediglich 42% ihre Zustimmung.

Dies spiegelt sich in den Ergebnissen der ABS Surveillance der letzten Jahre wider. So liegt der Gesamt-Antibiotika-Verbrauch der Klinik ca. 20% über dem nationalen Durchschnitt.

Kann eine Smartphone-App und ein eLearning Angebot die Akzeptanz von ABS Maßnahmen erhöhen?

Methoden

Die Smartphone App KIMBA stellt die klinikinternen Leitlinien dem Benutzer offline zur Verfügung, wobei Aktualisierungen jederzeit eingespielt werden können. Neben diesem Kernsegment verfügt die App über eine Antibiotikadatenbank mit wichtigen Anwendungshinweisen der im Haus gelisteten Substanzen. Weitere Funktionen der App sind die perioperative Antibiotika-Prophylaxe sowie alltagsrelevante Fakten zur mikrobiellen Diagnostik. Gleichzeitig wurde eine innerbetriebliche Fortbildung zur Vermittlung der Grundlagen des Antibiotic Stewardships in Form eines eLearning Angebots entwickelt. Der Online-Kurs ist für jeden ärztlichen Mitarbeiter jederzeit besuchbar und schließt mit dem klinikinternen Zertifikat „ABS-Grundlagen-Kurs“ ab.



KIMBA System - Schema

Ergebnis

Die Entwicklung der Smartphone App und Bereitstellung der eLearning Plattform hat dazu geführt, dass die Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe als erste Abteilung des Krankenhauses ein ABS Team eingeführt hat. Derzeit durchlaufen alle ärztlichen Mitarbeiter den eLearning-Kurs.

Schlussfolgerung

Smartphone-Apps können ein geeignetes Mittel sein, um ABS Maßnahmen weiter in den Fokus der ärztlichen Mitarbeiter einer Klinik zu rücken. Dies wiederum kann die Leitlinienadhärenz erhöhen und somit durch einen rationalen Antibiotikaeinsatz die Resistenzlage zusätzlich verbessern.

Literaturangaben

[1] Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S, (2017), Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev., doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4

Retrospektive Analyse von Meropenem-Serumspiegeln bei pädiatrischen Intensivpatienten

E. Jaszkowski^{1,2,3}, A. Pecar¹, K. Reiter⁴, M. Paal⁵, J. Hübner¹

¹Abteilung für pädiatrische Infektiologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland, ²Apotheke, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland, ³Promotionsprogramm Klinische Pharmazie, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland, ⁴Abteilung für pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland, ⁵Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

Fragestellung

Die Pharmakokinetik von Antibiotika kann bei pädiatrischen Intensivpatienten durch komplexe pathophysiologische Vorgänge wesentlich verändert sein, was zu inadäquaten Konzentrationen in der Blutbahn führen kann [1]. Aktuell wird empfohlen, bei kritisch kranken Patienten Meropenem-Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) bis hin zu einem Vielfachen der MHK des Erregers für das gesamte Dosierungsintervall anzustreben (100% $fT > 1-8xMHK$) [2][3]. In diesem Projekt wird durch eine retrospektive Analyse von Meropenemspiegeln pädiatrischer Intensivpatienten untersucht, ob dieses Ziel mit den bislang üblichen Dosierungen erreicht werden kann.

Methoden

Alle zwischen 11/2018 und 03/2021 in der klinischen Routine gemessenen Meropenem-Serumkonzentrationen (Talspiegel) bei pädiatrischen Intensivpatienten wurden retrospektiv ausgewertet. Die Erreichung des Zielbereiches wurde für verschiedene Referenzwerte untersucht: Talspiegel > 2 mg/l und Talspiegel > 8 mg/l (100% $fT > MHK$ bzw. 100% $fT > 4xMHK$ für sensible Erreger nach EUCAST). Meropenem wurde als Kurzinfusion über 30 Minuten verabreicht, mit Ausnahme dreier Patienten (1 x kontinuierliche, 2 x prolongierte Infusion).

Ergebnis

Insgesamt wurden 24 auswertbare Meropenemspiegel bei 17 Patienten gemessen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 2,3 Jahren (0,5-19 Jahre), die mediane Dosierung betrug 61,25 mg/kg/d (20,5-120 mg/kg/d) in 1-3 Einzeldosen, inklusive Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz. Fünf Patienten erhielten eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration, ein Patient zusätzlich eine extrakorporale Membranoxygenierung. Es wurden Serumspiegel zwischen $< 0,25$ mg/l und 27,1 mg/l (Median 4,96 mg/l) gemessen. Die Zielwerte von > 2 mg/l bzw. > 8 mg/l konnten bei 11/24 (45,8%) bzw. 18/24 (75,0%) der gemessenen Meropenem-Konzentrationen nicht erreicht werden. Bei Patienten ohne Nierenersatzverfahren konnte eine starke Korrelation ($r = -0,63$) der Meropenemspiegel mit der eGFR festgestellt werden.

Schlussfolgerung

Ein großer Teil der gemessenen Meropenemspiegel war inadäquat. Eine Applikation von Meropenem als Kurzinfusion ist nicht für alle pädiatrischen Intensivpatienten optimal. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den Effekt prolongierter (3-4 h) oder kontinuierlicher Infusionen auf den Anteil der Meropenemspiegel im Zielbereich und auf das klinische Outcome zu beurteilen.

Literaturangaben

[1] Hartman SJF, et al. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59:173-205.

[2] Saito J, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(2):e01909-20.

[3] Guilhaumou R, et al. Optimization of the treatment with betalactam antibiotics in critically ill patients - guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation - SFAR). *Critical Care*. 2019;23:104.

One Health-Ansatz bei Antibiotic Stewardship (ABS) im regionalen ABS-Netzwerk Bielefeld - Ostwestfalen-Lippe: Möglichkeiten und Modell einer fach-, sektor- und institutionsübergreifende Kooperation

R. Tillmann¹, J. Hartmann², R. Bornemann³

¹Ärztenez Bielefeld, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bielefeld, Deutschland, ²Ärztenez Bielefeld, Hausärztlicher Internist, Bielefeld, Deutschland, ³Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Klinikum Bielefeld, Innere Medizin, Bielefeld, Deutschland

Fragestellung

"One Health" zur Reduzierung von Antibiotika(AB)-Resistenzen wird im Bereich ABS bisher kaum praktiziert. Regional stark variierender AB-Gebrauch wird durch unspezifische "lokale Kulturen" erklärt. Lokale Unterschiede zwischen Praxen, Kliniken u.a. erschweren die rationale AB-Therapie, bieten aber auch einen Ansatz für ABS-Interventionen.

Wie lässt sich auch angesichts des politisch favorisierten Wettbewerbs zwischen "Anbietern von Gesundheitsleistungen" eine regionale ABS-Kooperationskultur entwickeln?

Methoden

Ausgehend von der ambulanten Kinder- und Jugendmedizin[1] bildete sich unter dem Dach des Ärztenetzes Bielefeld stufenweise ein umfassendes ABS-Netzwerk lokal und regional aus ambulanten Fachrichtungen (Pädiatrie, Frauenheilkunde, Hausarztmedizin, Urologie, HNO), Kliniken, Laboren, der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Univ. Bielefeld, Apothekerkammer und KVWL, welches kontinuierlich erweitert wird[2].

Ergebnis

In fast allen Fachbereichen und Institutionen besteht ein Interesse an ABS, welches durch eine formalisierte Kooperation aktiviert und auch intrainstitutionell gestärkt werden kann. Es wurden fachgruppenintern, -übergreifend und sektorübergreifend lokale ABS-Leitlinien erarbeitet, konsentiert und implementiert. Hindernisse für eine rationale AB-Therapie, Differenzen im AB-Verordnungsverhalten und Schnittstellenprobleme wurden ermittelt und bearbeitet. Ein Projekt ABS im Pflegeheim wurde gestartet wie auch der bundesweite Transfer von Konzeption und Inhalten mit BVKJ und DGPI. Zusammen mit der KVWL wurde ein jährlicher AB-Verordnungsreport für ambulante Praxen entwickelt. Es zeigten sich kurzfristig substanzielle Verbesserungen:

	2015 - 2017	2019	Veränderung
System. Antibiotika (J01)	41217	32092	- 22%
Cefuroxim	6745	3015	- 55%
Azithromycin	4672	3192	- 32%
Ciprofloxacin	4107	2114	- 49%

Hausärztliche Antibiotika-Verordnungen (in Packungen), Bezirksstelle Bielefeld (Stadt) 2019 vs. Durchschnitt 2015-2017, jeweils 1.+2. Quartal (Quelle KVWL Verordnungsmanagement)

Schlussfolgerung

Als zentrale Bedingung für erfolgreiche ABS-Maßnahmen gilt die Berücksichtigung des "kulturellen Kontextes"[3], der besonders durch die Interaktion auf lokaler Ebene geprägt wird. Ein lokales sektorübergreifendes ABS-Netzwerk ist ein geeignetes, leicht umsetzbares und (kosten-)effektives Instrument. Es ermöglicht einzigartige praxisnahe und gezielte problemorientierte Interventionen. Funktionale Strukturen und Kooperationsfähigkeit sind Voraussetzung. Eine strukturelle, finanzielle und ideelle Förderung zur breiten Etablierung ist sinnvoll.

Literaturangaben

[1] Bornemann R & Tillmann R, (2019), Antibiotische Therapie in Bielefeld (AnTiB), Bundesgesundheitsblatt, 952-959, 62 (8)

[2] Projekt AnTiB, ABS-Netzwerk Bielefeld - Ostwestfalen-Lippe, www.antib.de, 2021-03-07, Ärztenetz Bielefeld

[3] Ledingham, Katie et al, (2019), (2019), Antibiotic resistance: using a cultural contexts of health approach to address a global health challenge, WHO Europe

Antibiotic Stewardship im Pflegeheim

J. Podlogar¹, R. Bornemann^{2,3}, J. Hartmann⁴

¹Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Arzneimittelinformation und Medikationsmanagement, Münster, Deutschland, ²Klinikum Bielefeld, Innere Klinik, Bielefeld, Deutschland, ³Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Deutschland, ⁴ABS-Netzwerk Bielefeld-OWL, Ärztenetz Bielefeld, Hausärztlicher Internist, Bielefeld, Deutschland

Fragestellung

Maßnahmen zur Sicherstellung einer rationalen Antibiotikatherapie sind im stationären Sektor mittlerweile vielerorts etabliert. Auch im niedergelassenen Bereich gibt es erste richtungweisende Projekte, wie z.B. die Initiative AnTiB (Antibiotische Therapie in Bielefeld, [1]). Bisher kaum Beachtung findet jedoch der Antibiotikaeinsatz in Einrichtungen der Langzeitpflege.

Gegenüber dem stationären und dem ambulanten Bereich ist die Verfügbarkeit der behandelnden Ärzte in Pflegeheimen eingeschränkt, sodass hier den Pflegekräften bei der Beurteilung von Infektionszeichen, der Probengewinnung sowie der Beobachtung des Krankheitsverlaufs eine besondere Bedeutung zukommt [2]. Da die kontinuierliche Fortbildung aller Beteiligten ein essenzieller Bestandteil jedes ABS-Programms ist, stellt sich die Frage, inwieweit auch das Pflegeheimpersonal durch entsprechende Schulungen in ABS-Bemühungen eingebunden werden kann.

Methoden

Im Rahmen eines von der Apothekerstiftung Westfalen-Lippe geförderten Projekts wurde in Kooperation mit dem Projekt AnTiB ein Schulungsprogramm für Pflegekräfte in Pflegeheimen entwickelt, das aus einer Präsenzfortbildung sowie schriftlichen Schulungsmaterialien besteht.

Antibiotic Stewardship im Pflegeheim
 Merkblatt 3

Asymptomatische Bakteriurie

Was ist das?

Bakterien im Urin, die keine Beschwerden hervorrufen (= asymptomatisch)

v. a. bei Katheterträgern sehr häufig

trüber Urin

teilweise unangenehmer Geruch

Muss zunächst NICHT mit Antibiotika behandelt werden!

Eine Besiedlung ist noch keine Infektion!

- abwarten und auf Infektionszeichen achten:
 - Schmerzen beim Wasserlassen?
 - Verwirrung?
 - Apathie?
 - Temperaturerhöhung?
- ggf. Katheter wechseln

Beispiel für Schulungsmaterial (weitere Themen z.B. Infektionszeichen bei Älteren, Penicillinallergie, C.diff., Gewinnung von Urinproben, Resistenzbildung)

Im Verlauf der Fortbildungsmaßnahmen wurde mittels Fragebogen sowohl die Selbsteinschätzung in Bezug auf das Wissen über Infektionen und Antibiotika als auch der tatsächliche diesbezügliche Kenntnisstand erhoben und mit einer Kontrollgruppe von Nicht-Teilnehmern verglichen.

Ergebnis

Nur 26 % der Nicht-Teilnehmer konnten mehr als die Hälfte der Wissensfragen korrekt beantworten, während es 84 % in der Teilnehmergruppe waren. Auch das Bewusstsein für die eigene Verantwortung stieg: In der Teilnehmergruppe stimmten 75 % der Aussage zu, dass Pflegekräfte einen relevanten Einfluss auf den rationalen Antibiotikaeinsatz haben (Nicht-Teilnehmer: 43 %).

Schlussfolgerung

Sowohl die Resonanz der Teilnehmer als auch die Auswertung der Fragebögen zeigten zwar einen erheblichen Schulungsbedarf, machten aber gleichzeitig deutlich, dass durch entsprechende niederschwellige Maßnahmen sowohl ein Kenntniszuwachs als auch ein erhöhtes Verantwortungsbewusstsein erreicht werden kann. Auch Pflegeeinrichtungen sollten daher bei sektorübergreifenden ABS-Initiativen Beachtung finden.

Literaturangaben

[1] Bornemann R, Tillmann R, (2019), Bundesgesundheitsblatt, 952-959, 62

[2] Dyar OJ et al., (2015), Clin Microbiol Infect, 10-19, 21

Antibiotic Stewardship – Analyse der Resistenzentwicklung von Escherichia coli in Abhängigkeit von der Verbrauchsdichte der zur Therapie der unkomplizierten Zystitis relevanten Wirkstoffe nach Etablierung einer klinikinternen Leitlinie

K. Marx¹, A. Glas², S. Kalbitz³, C. Lübbert³

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

Fragestellung

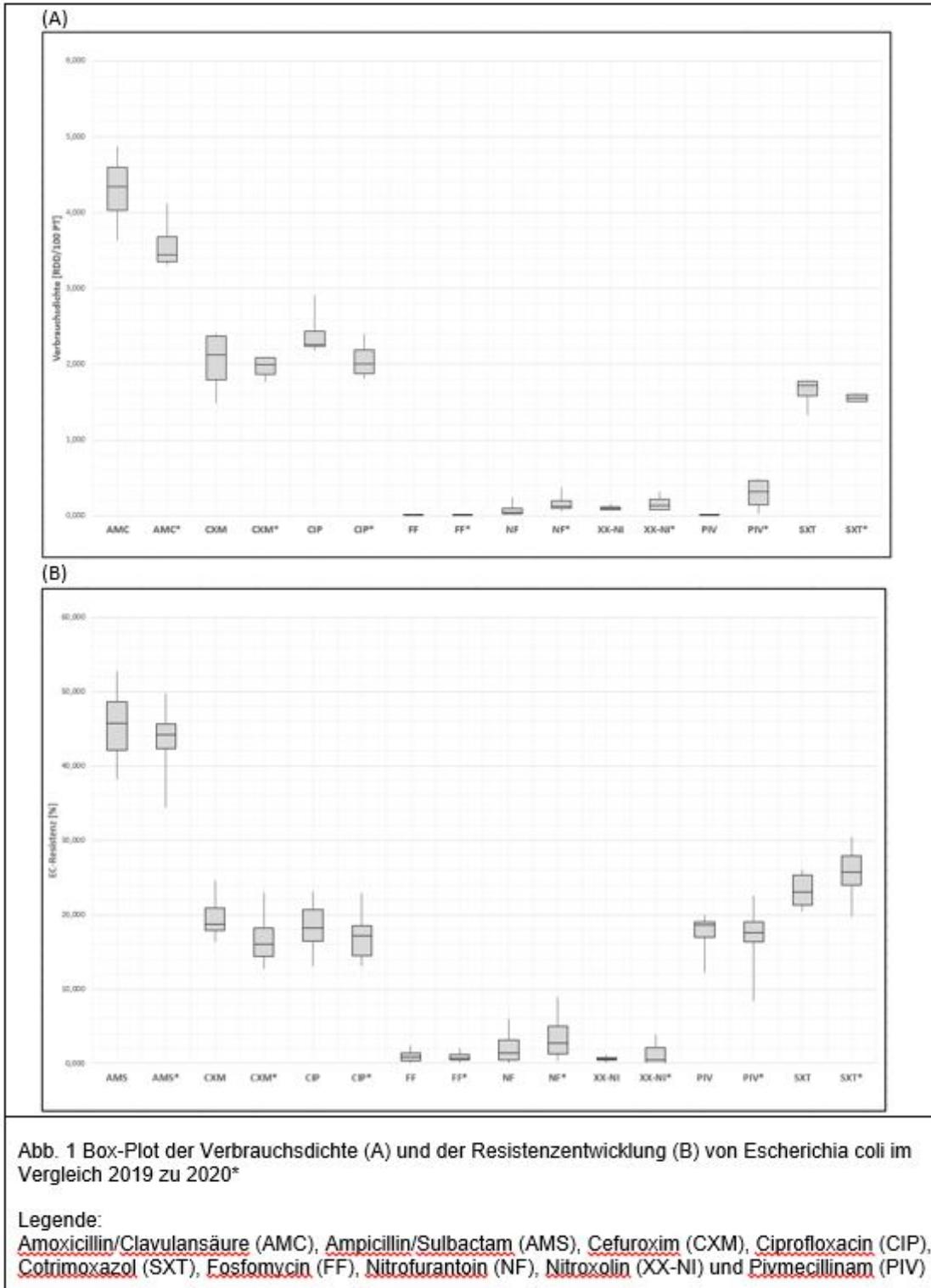
Das ABS-Team hat Ende 2019 eine klinikinterne evidenzbasierte Leitlinie zur Therapie von Harnwegsinfektionen implementiert. Zur Reduktion des unangemessenen Einsatzes von kritischen Antibiotikaklassen (insbesondere Fluorchinolone) wurde das therapeutische Sortiment der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe festgelegt und erweitert. Als häufigster Erreger der unkomplizierten Harnwegsinfektionen wird Escherichia coli ausgewertet. Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss der zusätzlich in das Sortiment aufgenommenen Wirkstoffe Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam und einer damit verbundenen Erhöhung der Diversität der Behandlungsoptionen und der Ausschluss von kritischen Antibiotikaklassen für die Therapie der akuten unkomplizierten Zystis auf die Resistenzentwicklung von Escherichia coli zu ermitteln.

Methoden

Für den Zeitraum von 2019 – 2020 erfolgte die Auswertung der Antibiotika-Verbrauchsdichte in RDD/100 PT und die Ermittlung der Resistenz von Escherichia coli in Prozent für die Wirkstoffe: Cefuroxim (CXM), Amoxicillin/Clavulansäure (AMC), Ciprofloxacin (CIP), Cotrimoxazol (SXT), Nitroxolin (XX-NI), Nitrofurantoin (NF), Fosfomycin (FF) und Pivmecillinam (PIV).

Ergebnis

Im Vergleich zu 2019 stieg 2020 die Verbrauchsdichte bei PIV signifikant von 0,00 auf 0,32 RDD/100PT ($p < 0,05$) und nicht signifikant bei XX-NI von 0,09 auf 0,13 RDD/100PT ($p = 0,17$) und NF von 0,04 auf 0,13 RDD/100PT ($p = 0,18$) an. Für AMC wurde eine signifikante Abnahme von 4,34 auf 3,45 RDD/100PT ($p < 0,05$) festgestellt. Die Abnahme bei CIP von 2,26 auf 2,01 RDD/100 PT ($p = 0,08$) wies keine Signifikanz auf. Diese Veränderungen in den Verbrauchsdichten zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss in der Resistenzentwicklung von Escherichia coli. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Resistenz gegenüber CXM von 18,75% auf 16,05% ($p < 0,05$) abnahm und gegenüber SXT von 23,00% auf 25,75% ($p < 0,05$) zunahm. Die statistische Auswertung ist in zwei Box-Plot-Diagrammen in Abb. 1 dargestellt.



Schlussfolgerung

Nach der Implementierung einer klinikinternen Leitlinie zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystis und der damit verbundenen Sortimentsoptimierung haben die aufgezeigten Änderungen in der Verbrauchsdichte keine direkte signifikante Änderung der Resistenz von Escherichia coli im Untersuchungszeitraum zur Folge.

Verbesserung der Empfehlungs-Adhärenz und Reduktion nicht empfehlungskonformer Therapietage durch pro-aktive infektiologische Beratung bei *S. aureus* Bakteriämie

C. Haltern

*Helios Klinikum Niederberg, Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Velbert, Deutschland***Fragestellung**

S. aureus ist einer der häufigsten Erreger von Blutstrominfektionen. Durch hohe Letalität, Komplikations- und Rezidivrate ist ein adaptiertes Management notwendig. Dazu zählen die Abnahme von Folgeblutkulturen und eine intensive Suche nach Fokus und Streuherden, inklusive TEE bei Endokarditis-Risiko. Die *S. aureus* Bakteriämie (SAB) erfordert bei unkompliziertem Verlauf eine 14tägige intravenöse Therapie. Mittel der Wahl ist bei Methicillin-sensiblen *S. aureus* Flucloxacillin, alternativ Cefazolin, bei Methicillin-resistenten Isolaten Vancomycin oder Daptomycin. Die Gesamttherapiedauer bei kompliziertem Verlauf beträgt 4-6 Wochen.

Methoden

Es wurden die Tage mit nicht empfehlungskonformer Therapie (DneT) nach Diagnosestellung, Patienten mit Folgeblutkulturen (Folge-BK) und fehlender TEE retrospektiv für die Jahre 2018 und 2019 erhoben. Beide Jahre unterschieden sich durch die Strategie der infektiologischen Konsile (IK): 2018 auf Anforderung und 2019 pro-aktiv nach Befundeingang. Patienten, die innerhalb 1 Woche nach Diagnose verstorben oder verlegt wurden, sind ausgeschlossen worden. Angabe der Ergebnisse als Median, Mann-Whitney-U Test, Signifikanzniveau < 0,05.

Ergebnis

Die Anzahl der Patienten war 2018 n=39 und 2019 n=22 mit einem Anteil an IK von 49% (n=19, 2018) 81% (n=22, 2019). 2018 gab es mit 7 vs. 0 signifikant mehr DneT als 2019. Dies betraf allerdings nur Patienten ohne IK (11 vs. 2, s.), nicht jedoch Patienten mit IK (6 vs.1, n.s.). Der Anteil an Patienten, bei denen am Befundtag die Therapie auf empfehlungskonforme Antibiotika erfolgt ist, hat sich von 2018 auf 2019 unabhängig von einem durchgeführten IK signifikant erhöht. Ebenso war von 2018 auf 2019 eine Verbesserung der Empfehlungs-Adhärenz in Bezug auf indikationsgerecht erfolgte TEEs und abgenommene Folge-BK gezeigt.

Schlussfolgerung

Eine pro-aktive infektiologische Beratung kann bei SAB die Empfehlungs-Adhärenz verbessern und die nicht empfehlungskonformen Therapietage reduzieren. Durch die häufigere Beratung scheint sich das Fachwissen der behandelnden Ärzte zu erhöhen, so dass auch ohne Konsil empfehlungsgerecht behandelt wird.

Attitudes of primary care physicians towards antimicrobial stewardship and the impact of a multi-part training course – a mixed methods study

K. Last¹, A. Simon², B. Gärtner¹, S. Becker¹, C. Papan¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Deutschland,

²Universitätsklinik des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Deutschland

Question

A plethora of antimicrobial stewardship programmes have been incited during the past years focusing on hospital settings. Primary care physicians have seldom been addressed, although the majority of antibiotics prescriptions are initiated in these settings. We sought to investigate attitudes of primary care physicians and the impact of a custom-fit training course.

Methods and Materials

Primary care physicians were invited to a multi-part training course on antimicrobial stewardship in the primary care setting. Participants were asked to answer a questionnaire about their attitude and factors that hinder or enable them to perform stewardship. In addition, a knowledge assessment using a short exam upon entry and exit was conducted on 5 different themes.

Results

In total, 36 primary care physicians participated in the training course. The predominant age group was the 51 – 60-year-old with 36.1% (13/36). The majority, 23/35 (65.7%) indicated to never have had a stewardship training, while 22/35 (62.9%) acknowledged to have implemented stewardship activities in their daily routine. The primary barrier was lack of knowledge, while the main motivations were better patient outcomes and epidemiological effects. The provision of algorithms and training were regarded as more important than a feedback on their prescription behaviour. Exam performance increased during the course throughout all themes, with a mean increase in pass rate of 25.3%.

Conclusion

Antimicrobial stewardship training courses are a feasible and potentially complimentary tool to address antibiotic misuse in the primary care setting.

P-171**Langfristiger Einfluss eines infektiologischen Konsildienstes sowie Antibiotic Stewardship-Maßnahmen auf den Antiinfektivaverbrauch und die Resistenzentwicklung an einem Krankenhaus der Maximalversorgung**

D. Wilke, K. de With

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Zentralbereich Klinische Infektiologie, Dresden, Deutschland

Fragestellung

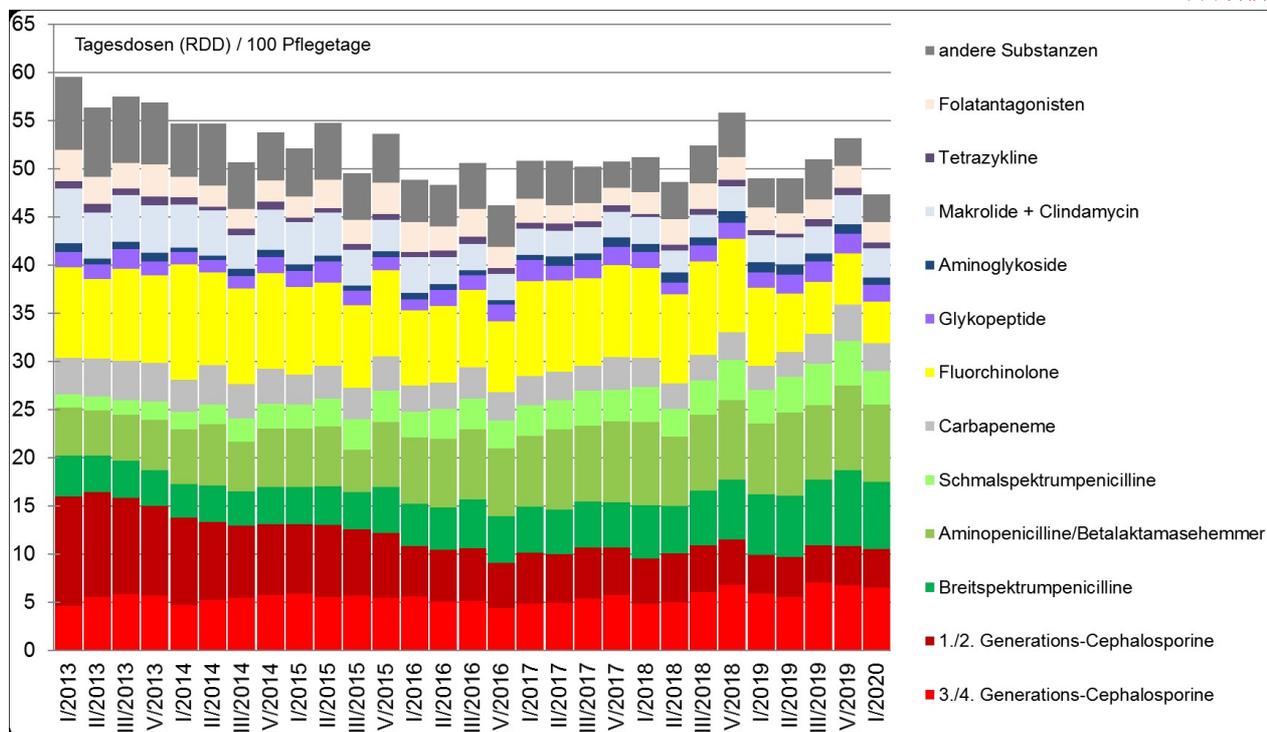
Im August 2013 wurde am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (UKD) neben den Zentralbereichen Krankenhaushygiene und Qualitäts- und Risikomanagement zusätzlich ein Zentralbereich Klinische Infektiologie (KIF) etabliert. Ziel der KIF war es, die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ bestmöglich umzusetzen. Die Ergebnisse auf den Einsatz von Antiinfektiva und die Resistenzentwicklung sollen hier dargestellt werden.

Methoden

KIF verantwortet seit 2014 neben dem infektiologischen Konsildienst auch die Gestaltung und Umsetzung eines klinikumsweiten ABS-Programmes u.a. mit Fortbildungen, Ausarbeitung von Therapieempfehlungen im Rahmen der Infektionskommission und wöchentlichen infektiologischen Visiten auf den Intensivstationen.

Ergebnis

Der Antibiotikaverbrauch hat trotz deutlicher Zunahme der Patientenzahlen und der Fallschwere (CMI), von ca. 60 RDD/100 Pflage tage (Quartal I/2013) auf 47 RDD/100 Pflage tage (Quartal I/2020), der Antimykotikaverbrauch von 6 auf 4 RDD/100 abgenommen. Der Einsatz von Penicillinen (grün) hat um >80% zugenommen, der von Cephalosporinen (rot) um >30% und der von Fluorchinolonen (gelb) um 50% abgenommen (Abb. 1). Der Anteil jährlich dokumentierter resistenter Erreger (klinische Isolate) hat von 2013 bis 2020 wie folgt abgenommen: MRSA von 8,2% auf 3,5%, ESBL-E.coli von 6,2% auf 4,9%, ESBL-Klebsiella spp. von 14,7% auf 8,3%, MDR-P.aeruginosa von 11% auf 6,1% und MDR-Acinetobacter spp. von 10,8% auf 2,5%.



Antibiotika-Verbrauch des UKD von Quartal I/2013 bis Quartal I/2020

Schlussfolgerung

Die Etablierung eines krankenhausesübergreifenden Zentralbereiches Klinische Infektiologie hat in den letzten sieben Jahren das Verordnungsverhalten am UKD auf der Basis der S3-Leitlinie wesentlich beeinflusst. Im gleichen Zeitraum reduzierte sich auch der Anteil resistenter Erreger klinisch relevant.

P-173**Reference values for physiologic parameters as components of sepsis scores in the Ethiopian general population in different altitudes of residency**

J. Früh¹, T. Beyene Tufa^{1,2,3}, A. Fuchs¹, L. Früh¹, Z. Hurissa³, H. M. Orth^{1,2}, K. A. Eberhardt⁴, D. Häussinger^{1,2}, T. Feldt^{1,2}

¹Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, Ethiopia, ²University Hospital, Heinrich Heine University, Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Düsseldorf, Deutschland, ³Arsi University, College of Health Sciences, Asella, Ethiopia, ⁴University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, I. Department of Medicine, Hamburg, Deutschland

Question

The normal range of vital signs depends on many environmental and individual factors, and there is a strong interdependent relationship between vital signs and health condition. Deviations of the physiological range are used for risk assessment in clinical scores, e.g. the qSOFA (quick sequential organ failure assessment score). A limited number of studies evaluating the performance of such scores in low resource health care settings have shown inconsistent results with mostly poor discriminative power of the applied scores. Divergent standard values of vital parameters of populations in different settings could influence the accuracy of various clinical scores.

Methods and Materials

This multicenter cross-sectional study was conducted in the Ethiopian cities of Asella (2400m a.s.l.), Adama (1620m a.s.l.) and Semara (400m a.s.l.) among healthy adult volunteers. Body temperature (T), systolic blood pressure (BP_{sys}), respiratory rate (RR), oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR) and body mass index (BMI) were investigated by two independent nurses. Besides, data on socio-demographic background and health condition were collected using a standardized questionnaire. Data were analyzed with Kruskal-Wallis-Test and one-way ANOVA and false discovery rate approach.

Results

Of the total 612 participants, 30.6% were female and mean age was 31.5 years. As shown in table 1, the majority of vital parameters differed significantly between the three sites. In Asella, at high altitude, the median RR reached the qSOFA score threshold. Of all participants, 16.7% reached at least 2 points in the qSOFA (RR \geq 22 and BP_{sys} \leq 100 mmHg). The probability to reach \geq 2 points in the qSOFA was significantly higher in Asella (28.1%) than in Adama (8.3%; p<0.001) or in Semara (15.1%; p<0.001).

	Asella, 2400 m a.s.l. (A)	Adama, 1620 m a.s.l. (B)	Semara, 400 m a.s.l. (C)	p-value (group differences)	p-value (Single group comparisons)		
					A B	A C	B C
Temperature in °C, median (IQR)	36.7 (36.5–36.9)	36.5 (36.3–36.8)	36.6 (36.1–37.0)	<0.001	<0.001	0.009	0.555
Heart rate in /min, median (IQR)	80 (72–90)	81 (73–90)	83 (74–91)	0.233	0.90	0.21	0.21
Systolic blood pressure in mmHg, median (IQR)	110 (100–113)	110 (100–120)	110 (100–120)	<0.001	<0.001	0.004	0.017
O₂ saturation in %, median (IQR)	96 (95–97)	97 (96–98)	98 (98–99)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Respiratory rate in /min, median (IQR)	22 (20–24)	20 (18–22)	21 (19–23)	<0.001	<0.001	<0.001	0.022
Body mass index in kg/m², median (IQR)	21.7 (19.4–23.6)	24.05 (20.8–26.7)	20.6 (18.6–23.1)	<0.001	<0.001	0.009	<0.001

Physiological parameters at the different study sites.

Conclusion

In the normal population, a positive qSOFA score (i.e. ≥ 2) was a common finding, and present in almost one third of the study population in Asella, located at 2400 m a.s.l. The restricted applicability of the score in the studied population can be explained by deviations of the standard values of different vital signs. Adaption of scores based on physiological parameters (as the qSOFA) according to local variances might be necessary in order to improve the performance.

Das EKOS-Projekt: Entwicklung eines Schulungskonzeptes zum Erkennen und temporären Isolieren von Patienten mit Krankheiten durch hochpathogene Erreger außerhalb von Sonderisolierstationen

M. Niebank¹, H. Peters², K. Heim³, B. Stadtmann³, M. Weber³, I. Trebesch¹, N. Küttner⁴, I. Schladitz⁴, T. Grünewald⁵, T. Kratz¹

¹Robert Koch-Institut, Informationsstelle des Bundes für biologische Gefahren und spezielle Pathogene, Berlin, Deutschland, ²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Dieter Scheffner Fachzentrum für medizinische Hochschullehre, Berlin, Deutschland, ³Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland, ⁴Klinikum St. Georg, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ⁵Klinikum Chemnitz, Klinik für Infektions- und Tropenmedizin, Abteilung Krankenhaus- und Umwelthygiene, Chemnitz, Deutschland

Fragestellung

Klimawandel, Globalisierung und vermehrte Reiseaktivität führen zu mehr Patienten mit seltenen, teils lebensbedrohlichen Erkrankungen (z. B. Malaria), aber auch mit Erkrankungen durch hochpathogene Erreger (*high consequence infectious diseases* = HCID, z.B. Ebolafieber). Auch die Corona-Pandemie hat die weitreichenden Folgen von Ausbruchsgeschehen in den Fokus gerückt. Bereits der Ebolafieber-Ausbruch 2014-2016 in Westafrika hat gezeigt, dass medizinische Einrichtungen in Deutschland außerhalb der sieben STAKOB (Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger) - Behandlungszentren meist nicht über die Expertise verfügen, HCID-Patienten zu erkennen und adäquat zu versorgen. Um diese Lücke zu schließen wurde 2016 das EKOS-Projekt am RKI entwickelt. Das Projekt gliedert sich in die Teilbereiche prozessuales Hygienemanagement, baulich-funktionales Hygienemanagement sowie Resilienzförderung.

Methoden

Im Rahmen des prozessualen Hygienemanagements wurde von zwei STAKOB-Behandlungszentren in Zusammenarbeit mit jeweils einem regional angegliederten Schwerpunkt-klinikum ein praxisorientiertes modulares Schulungs- und Trainingsprogramm entwickelt. In Vorbereitung darauf wurden kritische Örtlichkeiten und Transmissionsrisiken mit Experten des STAKOB diskutiert. Abstimmungen erfolgten in Delphi-Zyklen mittels eines anonymisierten TED-Systems. Als Konsens wurde eine Zustimmung der Experten von $\geq 80\%$ definiert. Kontroverse Fragen wurden in einer zweiten Runde diskutiert und erneut abgestimmt.

Ergebnis

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Curriculum, bestehend aus einem Theorie- und einem Praxisteil, mit definierten Lernzielen entwickelt. Im Theorieteil lag der Fokus auf (i)Erkennen von HCID in differentialdiagnostischer Abwägung zu anderen relevanten reisemedizinischen Erkrankungen, (ii)implementieren eines adäquaten Hygienemanagements von Verdachtsfällen sowie (iii)Public Health-relevanten Maßnahmen. Der Fokus der praktischen Schulungen lag auf (i)dem sicheren Umgang mit persönlicher Schutzausrüstung, (ii)Simulation von Notfallmaßnahmen sowie (iii)implementieren eines adäquaten Raummanagements angepasst an die jeweiligen Örtlichkeiten. Die Schulungen erfolgten über einen Zeitraum von zwei Jahren. SOPs zur Vereinfachung und Standardisierung von Abläufen und zur Verstetigung der Lerninhalte wurden entwickelt.

Schlussfolgerung

Ziel des EKOS-Projektes ist es ein allgemeingültiges Schulungscurriculum weiteren Kliniken zur Verfügung stellen zu können.

Literaturangaben

[1] McMichael AJ, (2013), Globalization, Climate Change, and Human Health., New England Journal of Medicine, 1335-1343, 368(14), <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1109341>

[2] Fink D, Wani RS, Johnston V, (2018), Fever in the returning traveller, BMJ (Clinical research ed), 360, <https://doi.org/10.1136/bmj.j5773>

P-175

Hepatische Raumforderungen als Zufallsbefund

M. Strenge, S. Reuter

Klinikum Leverkusen, Innere Medizin, Infektiologie, Leverkusen, Deutschland

Fallbericht: Wir berichten über einen 56-j. Patienten, gebürtig aus Aserbaidshan, seit 4 Jahren in Deutschland lebend. Zufallsbefundlich waren sonographisch 2 hepatische Raumforderungen in den Segmenten 2 und 6 festgestellt worden. Diese imponierten als scharf begrenzte RF mit randständig scholligen Verkalkungen und serpinginösen Binnenstrukturen (**Bild 1a**). Im Verlauf eines Jahres stellten sich die Läsionen auch CT-morphologisch unverändert dar (**Bild 1b**). Eine pulmonale Beteiligung wurde radiologisch ausgeschlossen. Die Echinokokkus-Serologie im Referenzlabor der UK Würzburg ergab einen negativen Befund. In Zusammenschau von Epidemiologie und Bildmorphologie wurde trotz negativer Serologie die Diagnose einer zystischen Echinokokkose (=CE, durch *E. granulosus*) gestellt. Im Verlauf traten akute Oberbauchschmerzen (OS) und erhöhte Entzündungsparameter auf.



Bild 1a



Bild 1b

Zystische Echinokokkose im Stadium 4

Diskussion:

Die Stadieneinteilung der CE erfolgt nach WHO-IGWE-Klassifikation: CE 1-2 aktiv, CE 3 Übergangsstadium, CE 4-5 inaktiv. Bei CE werden therapeutische Optionen in Abhängigkeit von Erkrankungsbild und WHO-Stadium gewählt. Für die aktiven Zysten und solche im Übergangsstadium kommen entweder eine alleinige medikamentöse Behandlung mit Albendazol, eine operative Therapie (in Kombination mit Albendazol) oder das PAIR-Verfahren (Punktion-Aspiration-Injektion-Reaspiration) in Betracht. Bei inaktiven Zysten wird eine Watch-and-wait-Strategie verfolgt.

[RKI]

Bei unserem Patienten stellten wir die Diagnose einer CE der Leber im Stadium 4. In diesem inaktiven Stadium ist parasitäre Aktivität sehr unwahrscheinlich, sodass Kontrolluntersuchungen ausreichen, eine anthelminthische Therapie ist nicht indiziert.

Als Ursache der entzündlichen OS wurde eine floride Refluxösophagitis identifiziert, welche unter PPI-Therapie zur Ausheilung gebracht wurde.

Schlussfolgerungen:

Die Diagnostik der CE basiert primär auf Epidemiologie und Morphologie der Läsionen. Eine negative Serologie schließt eine Erkrankung nicht aus (40% seronegativ). Es ist wichtig, die verschiedenen Stadien einer CE anhand sonomorphologischer Kriterien gemäß WHO einzuteilen, da hiervon Therapieindikation und -optionen abhängen. In inaktiven Stadien (CE 4+5) ist eine Therapie nur noch in Ausnahmefällen indiziert.

Literaturangaben

[RKI] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Echinokokkose.html

Kinetics of *Schistosoma mansoni* -specific DNA after treatment with PraziquantelF. Höflein¹, A. Fuss², A. Stich¹, A. Müller¹¹Klinikum Würzburg Mitte, Tropenmedizin, Würzburg, Deutschland, ²Missionsärztliches Institut, Würzburg, Deutschland**Question**

Detection of circulating parasite specific DNA is a sensitive tool to proof *Schistosoma* infection. However, it is not fully understood how long DNA fragments remain in the human body after treatment with praziquantel and when check-ups are indicated. To answer this question, we examined the amount of *Schistosoma mansoni* -specific DNA over time after treatment with praziquantel.

Methods and Materials

6 Participants living in a non-endemic country with qPCR proven *S. mansoni* infection received a three-day, weight-adjusted dose of praziquantel. A particular feature was the lack of possibility of reinfection. A threshold cycle value of $C_t < 36$ ($C_{t\max} = 40$) was considered as proof of active infection requiring treatment. For the follow-up, the sera of treated patients were examined for the presence of free-circulating *Schistosoma mansoni*-specific DNA over a period of 56 days using qPCR. The reciprocal C_t values (C_t^{-1}) of a total of 15 serum samples were used to describe DNA-Kinetics.

Results

On average there was a significant increase ($p < 0,05$) in the C_t^{-1} values on day 3 after administration of praziquantel, followed by a continuous decline of the C_t^{-1} value over the course of 56 days. After 48 days on average the C_t -value was > 36 indicating successful treatment. The degradation of *Schistosoma*-DNA can be captured by the formula $f(t) = A_0 \cdot e^{(-k \cdot t)} + y_0$ with the rate constant $k = 0,0289 \text{ d}^{-1}$.

Conclusion

Knowledge of the *Schistosoma*-specific DNA kinetics could help to optimize further treatment and control strategies for schistosomiasis. The results indicate a rapid degradation of parasitic DNA 3 to 7 days after administration of praziquantel. In this study the amount of circulating parasite DNA dropped to $C_t > 36$ (considered as unspecific) approximately after 50 days. In the event of discontinuous DNA degradation, reinfection or treatment failure should be considered.

Prevalence of Schistosomiasis among migrants from sub-Saharan Africa and evaluation of diagnostic screening methods

F. Höflein¹, A. Fuss², A. Stich¹, A. Müller¹

¹Klinikum Würzburg Mitte, Tropenmedizin, Würzburg, Deutschland, ²Missionsärztliches Institut, Würzburg, Deutschland

Question

Schistosomes can persist several years in the human body and may cause continuous damage and progressive disease. This study focused on the screening of a high-risk population living in a non-endemic area with determination of prevalence and evaluation of suitable screening strategies.

Methods and Materials

105 African participants, accommodated in community homes for refugees in Würzburg, Germany were screened for schistosomiasis by using POC-CCA (with additional implementation of G-Score determination and urine dipstick), stool and urine microscopy, a serum antibody rapid assay (ICT) and qPCR from blood samples. The qPCR was used as the standard reference for the evaluation of all other diagnostic methods. A threshold cycle value of $C_t < 36$ ($C_{t,max} = 40$) was considered as positive.

Results

Schistosomiasis prevalence based on the results of qPCR, was 3.9% with only proof for *S. mansoni* infection. None of the participants provided evidence for *S. haematobium* infection. The prevalence, based on POC-CCA alone, was 27.6%. When POC-CCA and ICT were combined, the prevalence was 3.8% with a positive predictive value of 80%. The POC-CCA result was unaffected by leukocyturia ($p > 0.05$) and by the length of stay in a non-endemic area ($p > 0.05$). Both stool and urine microscopy did not reveal any eggs. There was a very significant ($p < 0.01$) correlation of a higher-grade G-Score with a positive ICT and DNA detection.

Conclusion

Combining POC-CCA and ICT provides an effective way to screen a high-risk population with an unknown prevalence of schistosomiasis living in a non-endemic area. In this context, microscopy can be omitted if serum qPCR testing is available. With 3.9% schistosomiasis prevalence was lower than expected and it has previously been described by other authors in similar settings. By using POC-CCA alone, the prevalence can be significantly overestimated, which could result in unnecessary treatments.

Splenektomie und splenorenale Shuntanlage zur Therapie der portalen Hypertonie bei Schistosomiasis mansoni – Ein Fallbericht

H. M. Orth¹, A. Fuchs¹, I. Müller-Stöver¹, M. Holtfreter¹, J. G. Bode¹, A. Krieg², T. Luedde¹, T. Feldt¹

¹Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland,

²Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Düsseldorf, Deutschland

Fragestellung

Die Bilharziose ist in Subsahara-Afrika eine wesentliche Ursache von Morbidität und Mortalität. Der häufigste Erreger, *S. mansoni* verursacht nach Eiablage im portalvenösen Gefäßsystem eine chronische Inflammation, welche über eine periportale Fibrose zur portalen Hypertension führen kann. Blutungen aus Umgehungskreisläufen sollen bis zu 130.000 Todesfälle jährlich verursachen. Das Blutungsrisiko steigt durch eine begleitende Milzfibrosierung mit Hypersplenismus und Thrombopenie.

Wir berichten über einen Patienten, der zur Sekundärprävention nach Rektumvarizen-Blutung splenektomiert und mittels eines proximalen splenorenalen Shunts behandelt wurde.

Methoden

Der 38-jährige aus Eritrea stammende Patient stellte sich erstmals im 01/18 vor. Eine Schistosomiasis mansoni wurde serologisch und anhand des klinischen Bildes diagnostiziert und mit Praziquantel behandelt. Ein Ei-Nachweis im Stuhl gelang nicht. Sonographisch zeigten sich eine Splenomegalie (206mm x 92mm) und eine periportale Fibrose mit verlangsamtem Pfortaderfluss (8cm/s). Im Blutbild fielen eine Leukopenie von 2,7/nl und eine Thrombopenie von 43/nl auf. Die Gastroskopie zeigte Ösophagusvarizen Grad II nach Paquet. Eine Therapie der portalen Hypertonie mit Carvedilol musste aufgrund von Hypotonie und Bradykardie beendet werden. Im 06/18 kam es zu Hämatochezie mit einem Hb-Abfall von 14,2 auf 11,4g/dl, endoskopisch zeigten sich Rektumvarizen mit cherry spots.

Ergebnis

Eine TIPS-Anlage zur Sekundärprophylaxe gelang aufgrund anatomischer Besonderheiten nicht. Daher erfolgten im 08/18 die komplikationslose chirurgische Anlage eines proximalen splenorenalen Shunts und eine Splenektomie. In der Nachbeobachtung traten keine Blutungen oder anderweitigen Komplikationen auf. Die Ösophagus- und Rektumvarizen waren rückläufig. Leukozyten (5,4/nl) und Thrombozyten (194/nl) lagen zuletzt im Normbereich.

Schlussfolgerung

Der proximale splenorenale Shunt in Kombination mit einer Splenektomie stellt eine sinnvolle Therapiealternative zur Senkung des Blutungsrisikos bei Kontraindikation zur – für diese Indikation ebenfalls bereits etablierten, technisch aufgrund der Periportalfibrose häufig jedoch schwierigen – TIPS-Anlage dar. Neben der Senkung des portalvenösen Drucks erfolgt hier auch eine Therapie des Hypersplenismus und somit der teils erheblichen Thrombopenie. Dem gegenüber müssen das erhöhte Infektionsrisiko nach Splenektomie, die höhere Invasivität des Eingriffs und das erhöhte Risiko einer Pfortaderthrombose abgewogen werden.

P-179**Problemkeim Giardia lamblia - Therapeutische Erfahrungen aus einem reisemedizinischen Patientenkollektiv**

H. M. Orth, M. Holtfreter, I. Müller-Stöver, T. Feldt, T. Luedde

Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland

Fragestellung

Die Lambliasis macht einen relevanten Anteil der reiseassoziierten gastrointestinalen Infektionen aus. In Deutschland steht mit Metronidazol nur ein zugelassenes Medikament zur Verfügung, aktuell wird zunehmend Therapieversagen beobachtet. Die Wirksamkeit weiterer Substanzen ist grundsätzlich belegt, diese sind in Deutschland aber nicht für diese Anwendung (Paromomycin, Albendazol, Mebendazol, Chloroquin) oder gar nicht (z. B. Nitazoxanid, Tinidazol) zugelassen.

Methoden

Wir berichten über den Therapieerfolg bei 47 Patienten mit Lambliasis, die sich von 2018 bis 2020 in unserer tropenmedizinischen Ambulanz vorstellten. 17 Patienten (36%) waren bereits erfolglos extern behandelt. Die Diagnosestellung erfolgte mittels Mikroskopie oder PCR. Alle Patienten wurden um Abgabe von drei Stuhlproben zur Kontrolle 2-4 Wochen nach Therapie gebeten. Bei nachgewiesenem Therapieversagen erfolgten unterschiedliche Folgetherapien.

Ergebnis

Tabelle 1 gibt die eingesetzten Medikamente und die Therapieergebnisse wieder.

Therapie	Anzahl Pat. <u>N_{ges}</u> =47	Outcome		
		Erfolgreich	Nicht erfolgreich	keine Kontrolle
Metronidazol (3-5x400mg/5-10d)	44 (94%)	8 (18%)	22 (50%)	14 (32%)
- 1st line	44 (94%)	8 (18%)	22 (50%)	14 (32%)
- Folgetherapie bei Therapieversagen	0	0	0	0
Paromomycin (3x500mg/9d) + Chloroquin (2x250mg/10d)	19 (40%)	6 (32%)	9 (47%)	4 (21%)
- 1st line	0	0	0	0
- Folgetherapie bei Therapieversagen	19 (40%)	6 (32%)	9 (47%)	4 (21%)
Paromomycin (3x500mg/9d)	3 (6%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
- 1st line	1 (2%)	0	0	1 (100%)
- Folgetherapie bei Therapieversagen	2 (4%)	1 (50%)	1 (50%)	0
Tinidazol (4x500mg/3d)	9 (19%)	1 (11%)	7 (78%)	1 (11%)
- 1st line	2 (4%)	0	2 (100%)	0
- Folgetherapie bei Therapieversagen	7 (15%)	1 (14%)	5 (71%)	1 (14%)
Albendazol (2x400mg/10d) + Paromomycin (n=4) (3x500mg/9d) oder Metronidazol (n=5) (3x400mg/10d)	11 (23%)	9 (82%)	2 (18%)	0
- 1st line	0	0	0	0
- Folgetherapie bei Therapieversagen	11 (23%)	9 (82%)	2 (18%)	0
Nitazoxanid	2 (4%)	2 (100%)	0	0
- 1st line	0	0	0	0
- Folgetherapie bei Therapieversagen	2 (4%)	0	2 (100%)	0
Albendazol (2x400mg/30d) + Paromomycin (3x500mg/30d) + Chloroquin (2x250mg/30d)	2 (4%)	2 (100%)	0	0
- 1st line	0	0	0	0
- Folgetherapie bei Therapieversagen	2 (4%)	2 (100%)	0	0

Eingesetzte Medikamente und Therapieerfolge bei igs. 47 Patienten

Bei den 44 initial mit Metronidazol behandelten Patienten konnte in 50% ein Therapieversagen gezeigt werden (18% geheilt, in 32% erhielten wir keine Stuhlproben zur Kontrolle). Bei allen 14 verfügbaren Therapiekontrollen von in Indien akquirierten Lamblien zeigte sich eine fehlende Wirksamkeit von Metronidazol.

Bei den Zweitlinientherapien konnte Therapieversagen nach Paromomycin/Chloroquin in 47% gezeigt werden (32% geheilt, 21% ohne Kontrolle), nach Tinidazol in 78% (11% geheilt, 11% ohne Kontrolle). Ein Therapieversagen von Albendazol in Kombination mit Metronidazol oder Paromomycin zeigte sich bei 18% der Patienten (82% geheilt).

Alle nachkontrollierten Patienten konnten geheilt werden, dies erforderte jedoch bis zu sechs Therapieversuche mit teils komplexen 30-tägigen Kombinationstherapien. Bei einem dieser Patienten lag ein IgA-Mangel vor.

Schlussfolgerung

Die vorliegenden Daten zeigen die eingeschränkten Behandlungsoptionen angesichts zunehmender Resistenzentwicklung und eingeschränkter Verfügbarkeit wirksamer Medikamente. Kombinationstherapien mit Albendazol stellen eine Reserveoption mit guter Wirksamkeit dar. Eine systematische Evaluation an größeren Patientenkollektiven erscheint sinnvoll.

Skabiesausbruch bei Personal einer COVID-Intensivstation

I. Gall¹, H.-G. Berger², H. Löffler², A. Kempa³, M. Martin¹

¹SLK Kliniken Heilbronn, Institut für Infektionsprävention und Klinikhygiene, Heilbronn, Deutschland, ²SLK Kliniken Heilbronn, Klinikum am Gesundbrunnen, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Phlebologie, Heilbronn, Deutschland, ³SLK Lungenklinik Löwenstein, Klinik für Pneumologie, Lungenheilkunde und Beatmungsmedizin, Löwenstein, Deutschland

Fragestellung

Ende März 2020 kam es zu einem Ausbruch mit Skabies beim Personal einer 14-Betten Intensivstation (ITS), die zu diesem Zeitpunkt bereits 12 Patienten mit COVID-19 betreute.

Methoden

Nachdem die ersten 8 Fälle einer Skabies-Infestation bei Mitarbeitern der ITS dem Hygiene-Institut gemeldet wurden, erfolgte die Identifikation des Indexfalls und weiterer Betroffener. Im nächsten Schritte die Suche aller Kontaktpersonen (KP) zur Indexpatientin. Ein Dermatologe wurde zur Untersuchung der Mitarbeiter und zur Bestätigung der Diagnose hinzugezogen. Die KP wurden zeitgleich prophylaktisch mit Ivermectin 200µg/kg Kg und Permethrin 5% Salbe zweimal im Abstand von 14 Tagen behandelt. Erkrankte wurden aufgefordert ihre KP zeitgleich mit Permethrin-Salbe zu behandeln und ihre Wäsche und Polstermöbel zu reinigen. Die gepolsterten, nicht abwischbaren Bürostühle wurden umgehend durch abwischbare Stühle ersetzt.

Ergebnis

Als Index konnte eine Patientin mit nicht erkannter Skabies crustosa identifiziert werden. Sie hatte zuletzt im Februar 2020 eine beschriebene Skabies. Im Verlegungsbrief wurde ein postskabiöses Exanthem beschrieben. Die Patientin war gesamt 13 Tage auf der ITS. Zum Zeitpunkt der Feststellung des Ausbruchs war sie bereits verstorben. Die KP-Suche ergab insgesamt 59 KP unter dem Personal auf 3 verschiedenen Stationen und 6 Kontaktpatienten. Insgesamt waren 11 Mitarbeiter mit einer Scabies Infestation betroffen. Es war ausschließlich Personal der ITS betroffen. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen wurden keine neuen Fälle bei Personal oder Patienten bekannt.

Ca. sechs Monate später trat ein weiterer Fall auf. Der betroffene Mitarbeiter wurde im März als KP therapiert, eine Skabies jedoch ausgeschlossen. Vermutlich kam es über eine Infektion der Partnerin zum „Ping-Pong-Effekt“ und Remanifestation. Nach zeitgleicher Behandlung des Paares zeigte sich kein Rezidiv mehr.

Schlussfolgerung

Auffällig ist die hohe Anzahl betroffener Mitarbeiter, obwohl aufgrund der Corona-Pandemie verschärfte Hygienemaßnahmen galten. Trotz der hohen Zahl an betroffenen Mitarbeitern kam es zu keinen Fällen bei Patienten. Das vermehrte Tragen von flüssigkeitsdichten Schutzkitteln und Handschuhen im Rahmen der Versorgung von COVID-19-Patienten hat die Skabies Infestation vermutlich begünstigt. Es zeigt sich, dass die zeitgleiche Behandlung der KP notwendig ist, um „Ping-Pong-Effekte“ zu vermeiden.

Panton-Valentine leucocidin (PVL)-positive *Staphylococcus aureus* skin infections: patients' perspective on quality of life and quality of medical care

A. Lindner^{1,2}, F. Hommes¹, O. Nikolaj¹, G. Equihua Martinez¹, B. Gürer¹, R. Krüger^{2,3}, R. Leistner^{2,4,5}, D. Nurjadi⁶, F. Mockenhaupt¹, P. Zanger^{6,7}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Tropical Medicine and International Health, Berlin, Deutschland,

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Interdisciplinary working group on PVL-positive *S. aureus* (www.pvl-abszess.de), Berlin, Deutschland, ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Deutschland, ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Berlin, Deutschland, ⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin, Division of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology (including Nutritional Medicine), Berlin, Deutschland, ⁶Heidelberg University Hospital, Medical Microbiology and Hygiene, Department of Infectious Diseases, Heidelberg, Deutschland, ⁷Heidelberg University Hospital, Institute of Global Health, Heidelberg, Deutschland

Question

The virulence factor Panton-Valentine leucocidin (PVL) is associated with severe *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections, often with deep and recurrent abscesses and transmission to contact persons, irrespective of methicillin resistance [1]. PVL pathogenicity is poorly understood, the exotoxin is still unknown to many physicians, and the psychosocial burden for infected patients has not yet been evaluated.

Methods and Materials

As part of a prospective observational study, investigating the risk of transmission from infected returning travellers to their close contacts, the quality of life (QoL) of diseased individuals and their previous medical care were assessed. The study took place at the Charité Institute of Tropical Medicine and International Health in Berlin (Feb 2019 – Dec 2020). At the end of the observational period, 3 to 12 months after successful decolonisation, patients were interviewed with an adapted version (without limited recall period) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) scale [2] and 25 additional questions.

Results

The 34 patients interviewed had a median number of 3 [1-20] clinical episodes, with a median disease duration of 3.5 [1-84] months. The mean DLQI score was 17.2 (SD 7.4), indicating a very large effect on patients' QoL. For comparison, psoriasis is considered severe at a DLQI score >10 [3]. Among our patients, 27 (79%) were very much or concerned a lot about infecting private contact persons; 19 (56%) felt that their mood was very much or depressed a lot. Significant impairment of QoL in 8 patients (24%) lasted for ≥6 months. Despite an average of 2.1 (SD 1.9) pre-treating physicians, wound swabs were taken in only 45%, and the PVL-diagnosis was established only in 16% of patients. Most patients (86%) had the impression that their pre-treating physicians were poorly or very poorly informed about the disease.

Conclusion

PVL-positive *S. aureus* skin infections can have a major impact on QoL and mental health, often for months and beyond the period of infection. Increased awareness for early diagnosis and treatment, including interdisciplinary collaboration, are required to reduce morbidity, the risk of transmission and psychosocial burden of this neglected disease.

Table. Demographic and clinical data, quality of life and quality of previous medical care according to interviews of 34 patients (selected questions).

Demographics and clinical information	% (n), mean (SD), or median [range]
Gender	
○ Female	44% (15)
○ Male	56% (19)
Age (years)	36.2 (14.1)
Region of travel	
○ South / South-East Asia	35% (12)
○ Africa	32% (11)
○ Central/South-America	15% (5)
○ North-America	3% (1)
○ Europe	15% (5)
Clinical episodes	3 [1-20]
Disease duration (months)	3.5 [1-84]
- disease duration ≥ 1 year	21% (7)
Patients with antimicrobial treatments	94% (31)
- number of treatments	2 [1-10]
Patients with surgical incisions	53% (18)
Patients with operations (general anesthesia)	24% (8)
Patients with hospitalizations	29% (10)
Decolonization treatments	1.5 [1-10]
Infected contact persons (colonization or skin infection)	1 [0-6]
Quality of life	
Dermatology Life Quality Index (DLQI) score*	17.2 (7.4)
○ 0 – 1 = no effect at all on patient's life	0
○ 2 – 5 = small effect	6% (2)
○ 6 – 10 = moderate effect	17% (6)
○ 11 – 20 = very large effect	35% (12)
○ 21 – 30 = extremely large effect on patient's life	41% (14)
Duration of significantly impaired quality of life (months)	2 [0-24]
- duration ≥ 6 year	24% (8/33)
Very much or a lot worried about infecting others	
- in private environment	79% (27)
- in work environment	36% (9/25)
Very much or a lot of ongoing concerns about recurrence of infection	38% (13)
Felt very much or a lot of isolation	29% (10)
Felt very much or a lot of depressed mood	56% (19)
Unable to work or study	65% (20/31)
- duration in weeks:	4.2 (4.1)
Quality of previous medical care	
Duration between first manifestation and PVL-SA diagnosis (months)	1.75 [0.25-78]
- duration ≥ 1 year	16% (5/32)
Patients with previous presentation to other physicians	91% (31)
- number of pre-treating physicians	2.1 (1.9)
- patients who received a wound swab before	45% (14/31)
- patients who received any information on hygiene measures	32% (10/31)
- PVL-SA diagnosis established by pre-treating physician	16% (5/31)
Impression that treating physicians were poorly or very poorly informed	86% (24/28)

n = number of patients; SD = standard deviation; PVL-SA = Panton-Valentine leucocidin-positive S. aureus;

*adapted version without limited recall period

Literaturangaben

[1] Zanger P, Nurjadi D, Schleucher R, et al., (2012), Import and spread of Panton-Valentine Leukocidin-positive Staphylococcus aureus through nasal carriage and skin infections in travelers returning from the tropics and subtropics, Clin Infect Dis, 54(4):483-92.

[2] Finlay AY, Khan GK, (1994), Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use, Clin Exp Dermatol, 19(3):210-6.

[3] Finlay AY, (2005), Current severe psoriasis and the rule of tens, Br J Dermatol, 152(5):861-7.

Case report: Die infektiologische Fundgrube

L. Peters¹, S. Burkert¹, B. Hagemann², N. Eberhardt³, T. Barth⁴, W. Kratzer⁵, B. Grüner¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Sektion Infektiologie, Ulm, Deutschland,

²Universitätsklinikum Ulm, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Ulm, Deutschland,

³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, Ulm, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Ulm, Institut für Pathologie, Ulm, Deutschland, ⁵Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Wir berichten über einen 63-jährigen männlichen, lettischen Patienten, der seit 30 Jahren in Deutschland lebt. Er gibt an, innerhalb der letzten 6 Monate 10kg Gewicht verloren zu haben. Eine Lebersonographie ergab einen unklaren Rundherd.

Verlauf: Eine Leberbiopsie wurde vom Patienten zunächst abgelehnt. Die weitere Diagnostik ergab den Nachweis eines erhöhten *Echinococcus spp.* IgG (34.00 U/ml) ohne Nachweis des *Echinococcus* Em2+ IgG, sodass extern eine Therapie mit Albendazol eingeleitet wurde.

Zwei Monate später stellt sich der Patient mit neu aufgetretener zervikaler Lymphadenopathie beidseits vor. Ein CT zeigte eine zervikale, axilläre und abdominelle Lymphadenopathie mit einschmelzendem Charakter sowie hypodense Leber- und Milzrundherde und diffuse pulmonale streifige Verdichtungen. Eine Lymphknotenbiopsie konnte *M. tuberculosis*-Komplex-DNA (PCR) nachweisen. Bei **disseminierter Tuberkulose** wurde eine tuberkulostatische 4-fach Therapie eingeleitet. Die Routinediagnostik ergab einen positiven HIV-Suchtest mit 360.000 **HIV-1**-Genome/ml und 170 CD4+-Zellen/ μ l sowie eine aktive **Hepatitis B** (HBV-DNA 2×10^8 IU/ml, HBs-Antigen pos., Anti-HBc-AK pos., Anti-HBe-IgG/IgM neg.). Entsprechend wurde eine antiretrovirale Therapie mit Efavirenz und Emtricitabine / Tenofovir (TDF) eingeleitet. In der weiteren Abklärung ließ sich zusätzlich eine **Lues** (*Treponema pallidum*-Antikörpern $> 1:20480$, reak. FTA-Abs, Cardiolipin Mikroflockungstest 1:512), sodass eine Behandlung mit Ceftriaxon eingeleitet wurde.

Bei jedoch unveränderter Leberraumforderung konnte mittels immunhistochemischen Nachweis von Em2G11 in einer Leberbiopsie die Diagnose einer **alveolären Echinokokkose** gesichert werden. Zum Staging wurde ein PET-CT durchgeführt, welche das Stadium P2N1M0 ergab.

Follow-up: Unter der Therapie zeigte sich die Lymphadenopathie, HIV-RNA (unter der Nachweisgrenze), HBV-DNA (3×10^3 IU/ml) und *Echinococcus spp.* IgG (22 U/ml) rückläufig, bei steigender CD4+-Zellzahl (423/ μ l) und nun nachweisbare *Echinococcus* Em2+ IgG.

Fazit: Dieser Fall lehrte uns, wie wichtig es ist, die infektiologische Diagnostik solange fortzuführen, bis der Fall vollständig aufgerollt ist - nur wer sucht, der findet.

Eine bessere Lösung als Batteriesäure - Diagnose und Therapie von in Costa Rica erworbenen Hautulzera

J. Jochum¹, S. Jordan¹, S. Schmiedel², M. Ramharter¹, K. Völker³

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Medical Dep. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, Deutschland, ³Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Fachbereich Tropenmedizin am Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg, Deutschland

Hintergrund:

Ulzerative Hautveränderungen in den Tropen haben eine breite Differenzialdiagnose, mit Abstand am häufigsten sind schlecht heilende bakterielle Infekte durch *Staphylococcus aureus* oder Streptokokken. Das Erkennen weniger gewöhnlicher Ursachen ist unter lokalen Bedingungen oft schwierig und erfordert genügende Erfahrung für eine Verdachtsdiagnose sowie hinreichende technische Möglichkeiten zum definitiven Nachweis. Wir stellen einen Fall aus unserem Tropenmedizinischen Konsiliardienst vor, in dem der initiale Staphylokokkennachweis irreführend war.

Falldarstellung:

In einem telemedizinischen Konsil wurde der Fall eines jungen Mannes vorgestellt, der sich zurzeit im Rahmen eines Freiwilligendienstes in einer ländlichen Region im östlichen Costa Rica aufhielt. Seit zweieinhalb Monaten hatten sich fünf tiefe kraterartige Ulzera an Extremitäten und Thorax gebildet. Durch eine Ärztin vor Ort wurde *Staphylococcus aureus* in mehreren Abstrichen nachgewiesen und eine Therapie mit Doxycyclin eingeleitet, die nicht zur Abheilung führte. In der lokalen Bevölkerung gab es die Empfehlung, die Ulzera einfach mit Batteriesäure „auszubrennen“. Aufgrund der Morphologie stellten wir die Verdachtsdiagnose einer kutanen Leishmaniose, woraufhin der Patient ausgeflogen wurde.

In der Untersuchung bei uns war neben den Ulzera ein vergrößerter trochleärer Lymphknoten am linken Ellenbogen auffällig. Histologisch zeigte sich in der Hautbiopsie eine granulomatöse Entzündung mit fraglich vereinzelt Leishmanien. Eine PCR aus der Biopsie erbrachte passend zum Expositionsort den Nachweis von *Leishmania (Viannia) panamensis*.

Bei beginnender lymphogener Streuung, multiplen Ulzera sowie Zugehörigkeit des Erregers zum Subgenus *Viannia* war eine systemische Therapie indiziert. Durch liposomales Amphotericin B (60 mg/kg kumulativ) kam es zur kompletten Abheilung aller Läsionen einschließlich des Lymphknotens.

Fazit für die Praxis:

Der Fall demonstriert, welche Rolle die Verfügbarkeit eines ausreichend erfahrenen tropenmedizinischen Konsiliardienstes spielen kann. Der Patient wurde letztlich auf der Basis einer anhand von Laienfotografien gestellten Verdachtsdiagnose nach Deutschland zurückgeflogen, wo umgehend eine zielführende Diagnostik und schließlich erfolgreiche Therapie möglich war.



Durch den Patienten vor Ort aufgenommenes Handyfoto einer der Läsionen

P-184**Point-of-care ultrasound in acute Lassa fever - a pilot study**

C. Erameh¹, T. Koch², O. Edeawe¹, J. Jochum^{2,3}, L. Oestereich³, S. Günther³, M. Ramharther^{2,3}, P. Akideno¹, B. Kreuels^{2,3}

¹Irrua Specialist Teaching Hospital, Irrua, Nigeria, ²Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland, ³Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland

Question

Point-of-care ultrasound (POCUS) increasingly becomes standard of care in emergency medicine and has also proven to be useful in diagnostics and management of infectious diseases such as tuberculosis. Especially in low-resource settings or in the management of patients with high-impact pathogens, where access to other medical imaging is limited, POCUS may be a useful tool in patient management. In this pilot-study we evaluated potential pathologies identifiable through POCUS in patients with acute Lassa fever.

Methods and Materials

This observational study was conducted at the Irrua Specialist Teaching Hospital in Irrua, Nigeria. We applied a modified eFAST protocol (including kidney and lung pathology) to identify typical pathologies of acute Lassa fever (renal failure, serositis including ascites, pericardial-, or pleural effusion, and pulmonary edema). Patients were evaluated using a DP50 machine (Mindray) with linear and curved array probes as soon as possible after admission to the isolation ward. Pathologies were recorded systematically and videos stored for assessment by an independent reviewer. The prevalence of specific pathologies was determined and POCUS findings were correlated with prognostic laboratory parameters and clinical outcome.

Results

In total, 46 patients were evaluated. Signs of serositis were found in 37 patients (80%) with pericardial effusion being the most common finding (n=31, 67%), most of these were minimal and not hemodynamically relevant. Effusions at more than one site (i.e. polyserositis) were seen in eight patients (17%). Hyperechoic kidneys were observed in 5 patients (11%). All patients with hyperechoic kidneys had a creatinine >2g/dl and among all patients with a creatinine > 2g/dl only one individual did not show signs of renal pathology on POCUS examination. Of the five patients with renal pathology on POCUS two died (40%) compared to 5/41 (12%) of those without renal pathology.

Conclusion

Pathological findings on POCUS examination were common in patients with Lassa fever evaluated in this pilot study. Assessment of specific pathologies such as hyperechoic kidneys by POCUS at admission may have an immediate impact on patient management. Repeated POCUS assessments may be particularly useful to guide fluid management in Lassa fever patients. Further studies including larger sample sizes are needed to correlate findings with clinical parameters, clinical outcomes to better appreciate the value of POCUS for the clinical management of Lassa fever patients.

Multidisciplinary care of patients with cystic echinococcosis in Charité University Medicine Services – a retrospective analysis

G. Equihua Martinez, J. Richter

Charité Universitätsmedizin, Freie Universität und Humboldt Universität Berlin, Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Berlin, Deutschland

Question

The management of cystic echinococcosis (CE) is complicated by the multifaceted presentation of CE. For the appropriate management of CE a multidisciplinary approach is needed.

Methods and Materials

61 patients suffered from CE (25 f / 73 m, age 6-85 y, median 30 y) were analyzed retrospectively

Results

CE was acquired in the Middle East and South Central Asia in 72% of cases and in 21% in South East Europe. Risk factors were reminded as having lived where dogs were straying (93.8%), uncontrolled domestic slaughtering was practiced (90.0%), having lived in a rural area (68.8%), on the ground floor of a rural house (57.7%), having practiced an agricultural activity (45.5%), and/or having had an own dog (39.9%). 57.4% of patients had no or no characteristic symptoms, 42.6 % had indicative symptoms, e.g. abdominal pain and anaphylaxis. 86.7% of cases were detected by imaging, 18.0% by serology and 3.3% by histology. Eosinophilia was observed in 23.0%, increased IgE in 62.0% cases. Specific antibodies were detected by *Echinoccus.spp.* EIA in 100.0%, by *E.granulosus* EIA in 94.5%, and by HAT in 78.0% of cases. Abortive infections were observed in 13.1% of cases. In active cases, the liver was involved in 86.7% with single or multiple cysts: 18 cysts were WHO stage CE1, 7 CE2, 6 CE3a, 4 CE3b, 8 CE4, and 4 CE5. Extrahepatic lesions and/or dissemination were seen in 37.7% of cases, including lung (13.1%), bone (6.6%), heart (6.6%), peritoneum (4.9%), and/or other organs (6.6%). A wait & watch approach was chosen in 29.6% of patients. Conservative antihelminthic therapy was opted for in 18.0% of patients. Puncture drainage (PD) + combined albendazole-praziquantel (ABZ-PZQ) therapy was performed in 3 patients with giant CE1 liver cysts. Surgery was performed in 39.9% of cases including hepatic CE2 and CE3b, cardiac, pulmonary, osseous, muscular, and subcutaneous cysts.

Conclusion

The number of CE cases in Germany from the Middle East and Afghanistan increased due to the increasing number of refugees from these areas. In terms of therapy, a stage specific therapy approach is warranted taking into account the potential of antihelminthic drugs. Thereby, invasive surgery can be avoided in a significant number of patients. For instance, with microscopic monitoring of drained cyst aspirate during PD enables to assess *in vivo* the cumulative dose of PZQ required to inactivate protoscolices.

Focused assessment by sonography of intestinal and hepatosplenic schistosomiasis (FASS-IH)

J. Richter

Charité Universitätsmedizin, Freie Universität und Humboldt Universität Berlin, Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Berlin, Deutschland

Question

Focused ultrasonography has been proposed for the first time in 1993 for schistosomiasis. In 2000, a standardized protocol for field ultrasound examinations of hepatosplenic schistosomiasis was published by the WHO.

Methods and Materials

During the following years, practical experience with this protocol was obtained by schistosomiasis working groups worldwide. For the point of care use of focused ultrasound of schistosomiasis also by non-medical personal, the following simplifications and improvements of the protocol are proposed based on a systematic analysis of the respective publications and recent field work in Senegal and has been presented to WHO:

Results

Proposed improvements for hepatosplenic and intestinal schistosomiasis include:

Standard protocol:

1. All measurements except for the portal stem are omitted.
2. IPs for Schistosomiasis mansoni as well as for Asian schistosomiasis
3. A more finegrained option for Image Pattern (IP) assignment on a quantitative scale also covering “in-between”-findings
4. Risk scoring for gastrointestinal bleeding is simplified by a score built by the IP-score for portal fibrosis and the portal vein quotient (PVQ=PV diameter/height).
5. Gallbladder abnormalities including external echogenic wall protuberances, sludge, calculi as well as the result of an ultrasonographic Murphy manoeuvre are now part of the standard protocol for schistosomiasis mansoni, whereas gallbladder abnormalities in Asian schistosomiasis are most likely due to other etiologies.
6. For non-medical ultrasonographers specific “danger signs” for complications are defined.
7. In areas with concomitant urogenital and intestinal schistosomiasis, a combined protocol is available.

Additional investigations:

1. Assessment of height-adjusted spleen length and depth
2. Portal flow and porto-systemic collaterals and the presence or absence of portal vein thrombosis
3. Contractility of the gallbladder in cases with gallbladder thickening.
4. Intestinal lesions
5. assessment of cardio-pulmonar involvement in cases with signs of portal hypertension.

Conclusion

A record sheet for a FASS standard examination is presented that enables a rapid assessment of schistosomiasis related organ abnormalities within several minutes.

Focused assessment by sonography of urogenital schistosomiasis (FASUS)

J. Richter

Charité Universitätsmedizin, Freie Universität und Humboldt Universität Berlin, Institut für Tropenmedizin und Internationales Gesundheitswesen, Berlin, Deutschland

Question

Focused ultrasonography has been proposed for the first time in 1993 for schistosomiasis. In 2000, a standardized protocol for field ultrasound examinations of hepatosplenic schistosomiasis was published by the WHO

Methods and Materials

During the following years, practical experience with this protocol was obtained by schistosomiasis working groups worldwide. For the point of care use of focused ultrasound of schistosomiasis also by non-medical personal, the following simplifications and improvements of the protocol are proposed based on a systematic analysis of the respective publications and recent field work in Senegal an has been presented to WHO:

Results**Proposed improvements for urinary schistosomiasis include:****Standard protocol:**

Provide height adjusted minimal urinary bladder fillings to avoid artifacts due to inadequate bladder filling

Bladder contents such as blood clots, sediment, sludge or calculi are mentioned.

Time consuming scoring of findings is not done on the spot and can be defined a posteriori

A more fine-grained urinary tract obstruction (UTO) scoring including renal pelvis dilatation < 5mm is included

For non-medical ultrasonographers specific "danger signs" for complications are defined.

In areas with concomitant urogenital and intestinal schistosomiasis

Additional investigations:

"Fibrosis of the renal pelvis" is omitted.

Residual urine after voiding may be assessed

Presence of ureteric lesions

Presence of calcifications

Prostatic echogenic lesions

Hydrocele

Uterus abnormalities

In pregnant women, relationship between fetal growth parameters and gestation time is assessed

Placenta abnormalities

Conclusion

A respective record sheet for a FASS standard examination is presented that enables a rapid assessment of schistosomiasis related organ abnormalities within several minutes.

Influenza als ganzjährig wichtige Fieberursache bei Reiserückkehrern

V. Thiel, C. Rothe

LMU München, Institut für Tropenmedizin, München, Deutschland

Fragestellung

Influenza gilt als die häufigste impfpräventable Reiseerkrankung und ist eine wichtige Differentialdiagnose (DD) von Fieber bei Reiserückkehrern aus den (Sub-)Tropen. Ziel dieser Studie war es, Anzahl, Herkunft und Saisonalität von Influenzafällen bei Reiserückkehrern mit Fieber in einer großen tropenmedizinischen Sprechstunde zu untersuchen.

Methoden

Die Studie wurde in der tropenmedizinischen Ambulanz des LMU Klinikums München durchgeführt. Dort werden pro Jahr ca. 3500 Reiserückkehrer betreut. Bei Reiserückkehrern mit Fieber wird zur Abklärung auch ein Influenzaschnelltest durchgeführt (CerTest Influenza A+B, Biotec).

Wir durchsuchten die Datenbank der Ambulanz für den Zeitraum 01.02.16 - 08.01.20 nach dem Stichwort „Influenzaschnelltest“. Demographische Daten, Informationen zur Reiseanamnese und Klinik der Patienten mit positivem Influenzaschnelltest wurden registriert.

Influenzafälle, bei deren Symptombeginn die Reiserückkehr < 3 Tage zurücklag, klassifizierten wir entsprechend der Inkubationszeit laut Robert-Koch-Institut (RKI) [1] als „sicher reiseassoziiert“; lag die Rückkehr 3-4 Tage zurück, wurde die Reiseassoziation als „möglich“ eingestuft; „keine Reiseassoziation“ sahen wir, wenn die Rückkehr > 4 Tage zurücklag.

Ergebnis

55/345 der durchgeführten Influenzaschnelltest waren positiv (16%, w=47%, Alter 3-75J., Median 34 J.). Detektiert wurden 24 Influenza A-, 30 Influenza B-Fälle sowie 1 Fall Influenza A+B.

29/55 Fällen (53%) waren „sicher reiseassoziiert“, 9 (16%) „vielleicht reiseassoziiert“ und 17 (31%) „nicht reiseassoziiert“. Die kumulative Verteilung dieser Fälle pro Monat der untersuchten Jahre zeigt Abb. 1.

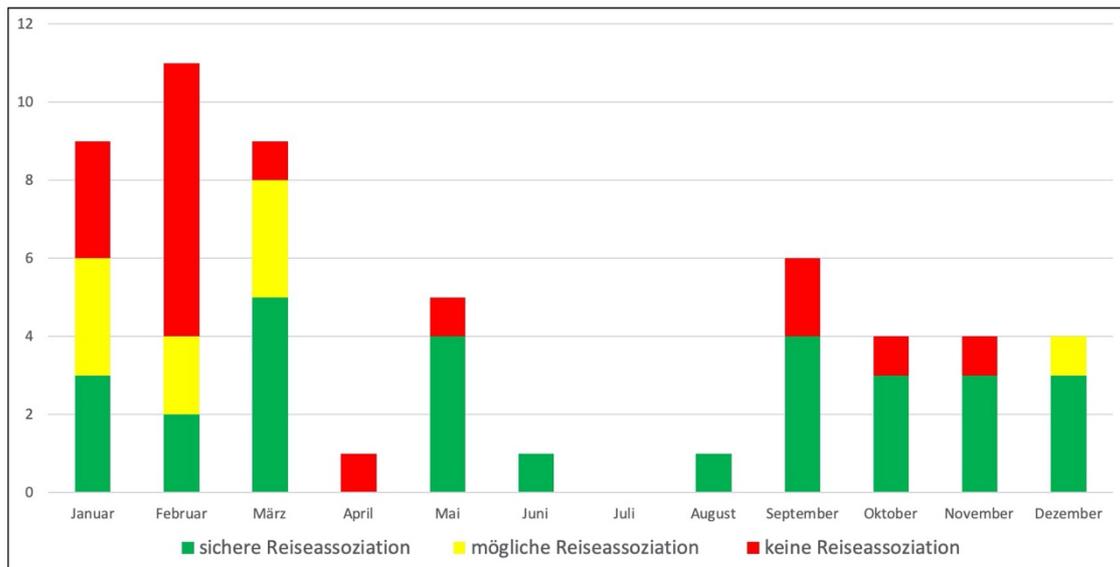


Abb. 1: Saisonalität und Reiseassoziation der Influenzafälle

25/38 Patienten mit reiseassoziiertem Influenza waren nach Asien gereist (66%), 8 nach Afrika, 5 nach Lateinamerika.

26/55 Fällen (47%) traten außerhalb der deutschen Influenzawelle auf, 20 davon waren reiseassoziiert. 91% der Patienten gaben Fieber an; bei 24 lag eine Temperaturangabe vor (38,5°C - 41°C, Mittel 39,3°C).

Schlussfolgerung

Der Influenzaschnelltest ist ein wichtiges Diagnostikum bei der Abklärung von Fieber nach Aufenthalt in den (Sub-) Tropen. Influenza ist ganzjährig eine wichtige DD bei hochfieberigen Reiserückkehrern.

Infektionsschutzmaßnahmen für das Personal, insbesondere die jährliche Influenzaimpfung, sind dringend zu empfehlen.

Literaturangaben

[1] Robert-Koch-Institut, (2019), Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19, Berlin, S. 13, <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2018.pdf>

Prevalence of intestinal Coccidian parasites and associated risk factors among HIV infected patients in two Ethiopian hospitals.

M. G. Mesfun^{1,2}, D. Kenea², A. J. Kaasch³, A. Fuchs^{1,2}, D. Häussinger^{1,2}, T. Feldt^{1,2}, T. Lüdde^{1,2}

¹Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland, ²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, Ethiopia, ³Institute of Microbiology and hospital Hygiene, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Question

Oocysts of intestinal coccidian parasites are often underreported in resource-limited settings as the routinely practiced direct smear stool examination is unable to detect them. We determined the prevalence of intestinal coccidian parasites among HIV infected individuals in two Ethiopian hospitals using the Auramine O staining technique.

Methods and Materials

Stool samples were collected from 222 HIV infected individuals with diarrhea from the HIV clinics of Asella Referral and Teaching Hospital and Adama Hospital. The samples were examined for parasites with the direct smear examination by light microscopy and with the Auramine O staining technique by fluorescence microscopy. Socio-economic and demographic data was collected using a validated questionnaire. Data was analyzed with frequency distribution, chi-square, and binary logistic regression.

Results

All participants received antiretroviral therapy (ART). Intestinal parasitic infections were found in 18.9% (42/222), of which 22 cases were coccidian parasites (9.9%). The most prevalent parasites were *Entamoeba histolytica* (n=15, 6.8%), followed by *Cryptosporidium* spp. (n=11, 5%) and *Cystoisospora belli* (n=11, 5%), *Giardia lamblia* (n=5, 2.3%), and *Taenia* spp. (n=1, 0.5%). All coccidian parasites were only detected in the Auramine O stained examination and not in the wet mount examination. Participants with less than 200 CD4 + T-cells/ μ l were more than ten times likely to have intestinal coccidian parasitic infection [Adjusted Odd Ratio AOR= 10.4, 95% (2.8, 38.8), p=0.001]. Practice of open field defecation [AOR= 2.9, 95% CI: (0.8, 10.8), p=0.1] and contact with cattle excreta [AOR= 2.3, 95% CI: (0.7, 7.7), p=0.17] were not significantly associated with intestinal coccidian parasitic infections.

Conclusion

The prevalence of intestinal coccidian parasites among HIV-infected patients on ART was considerably high. Low CD4 counts were significantly associated with intestinal coccidian parasitic infections. Wet mount examination did not detect coccidian parasites, and thus, stool samples from patients at risk for coccidian parasitic infection should routinely be examined with appropriate methods as the Auramine O staining technique in order to improve treatment and preventive measures in resource limited settings with high burden of HIV and intestinal parasitic infections.

P-190
Gastrointestinal mucormycosis: analysis of 55 cases from the FungiScope® registry

E. Sal^{1,2,3}, D. Seidel^{1,2,3}, J. Salmanton-García^{1,2,3}, S. Mellinshoff^{1,2,3}, J.-E. Herbrecht⁴, N. Klimko⁵, Z. Racil⁶, G. Härter⁷, T. Brenner^{8,9}, H. Wisplinghoff¹⁰, R. Herbrecht^{11,12}, O. A. Cornely^{1,2,3,13,14}, P. Koehler^{1,2,14}, The FungiScope® working group

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Deutschland, ²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland, ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Deutschland, ⁴Medical Intensive Care Unit, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France, ⁵North Western State Medical University, Sankt-Peterburg, Russische Föderation, ⁶Institute of Haematology and Blood Transfusion, Prague, Czech republic, ⁷Department for Infectious Diseases, University Hospital, Ulm, Deutschland, ⁸Department of Anesthesiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland, ⁹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ¹⁰Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland, ¹¹Department of Hematology, Institut de Cancérologie Strasbourg.Europe, Strasbourg, France, ¹²Interface Recherche Fondamentale et, Inserm, UMR-S1113/IRFAC, Strasbourg, France, ¹³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Deutschland, ¹⁴University of Cologne, Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Cologne, Deutschland

Question

The diagnosis of gastrointestinal mucormycosis is difficult due to nonspecific symptoms or signs, leading to delayed therapy. The objective of the study was to analyse clinical characteristics, treatment and outcomes of gastrointestinal mucormycosis.

Methods and Materials

We performed an analysis of patients with gastrointestinal mucormycosis retrospectively included into the FungiScope® registry from September 2016 to May 2020.

Results

We identified 55 invasive infections due to Mucorales affecting abdominal sites from 14 different countries. Fungal isolates obtained included *Rhizopus* spp. (40.0%), *Mucor* spp. (21.8%), *Lichtheimia* spp. (12.7%), *Rhizomucor* spp. (7.2%). Species identification was not possible in 18.2%. Main predisposing factors were haematological malignancy in 39 cases (70.9%), neutropenia in 28 cases (50.9%), immunosuppressive treatment in 25 cases (45.5%) and admission to the intensive care unit in 21 cases (38.2%). The infection commonly affected the large intestine (n=21, 38.2%, frequently colon [n=13] and caecum [n=6]) and small intestine (n=19, 34.5%) followed by stomach (n=9, 16.4%). Dissemination and progression to adjacent organs occurred in 31 cases (56.4%) and 2 cases (3.6%), respectively. The most frequently affected organs were lung (n=26, 47.3%) and liver (n=13, 23.6%). Main symptoms were fever (n=40, 72.7%) and pain (n=28, 50.9%). Diagnosis was established by histopathologic examination in 37 cases (67.3%) and culture in 34 cases (61.8%). The antemortem diagnosis was possible in

69.1% of the patients. Systemic antifungal therapy was administered in 40 cases (72.7%), mostly lipid-based amphotericin B (n=36). Surgical interventions were performed in 27 cases (49.1%), and surgical resection of the intestines was performed most frequently (n=18/27). Overall mortality was 74.5% (n=41/55) and death was attributed to invasive fungal infection in 82.9% (n=34/41). Twelve of the 14 surviving patients received combined systemic antifungal therapy and surgery.

Conclusion

Gastrointestinal mucormycosis has a high mortality rate and early surgical intervention plays an important role in improving survival. The increase in awareness is important for early diagnosis and aggressive treatment with medical therapy and surgical may improve patients' outcomes significantly.

Mini-laparoscopy as a diagnostic tool for abdominal tuberculosis: a retrospective series of 29 cases

T. T. Brehm¹, N. Ndzedzeka-Völz¹, M. Wehmeyer¹, M. Christner², T. S. Clauditz³, P. Hübener¹, M. M. Addo¹, A. W. Lohse¹, S. Schmiedel¹

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, I. Department of Internal Medicine, Hamburg, Deutschland,

²University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Institute of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, Hamburg, Deutschland, ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Pathology, Hamburg, Deutschland

Question

Abdominal tuberculosis (TB) is a "great mimic," and diagnosis remains challenging even for experienced clinicians. While mini-laparoscopy has already been demonstrated to be an efficient diagnostic tool for a variety of intraabdominal diseases, we aimed to demonstrate the feasibility of this technique in diagnosing abdominal TB.

Methods and Materials

We retrospectively included patients who underwent mini-laparoscopy at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between April 2010 and January 2020 for suspected abdominal TB. Demographic, clinical, and laboratory data, radiological findings as well as macroscopic, histopathologic, and microbiologic results were analyzed by chart review.

Results

Out of 47 consecutive patients who underwent mini-laparoscopy for suspected abdominal TB, the diagnosis was subsequently confirmed in 29 patients (62%) (**Figure 1**).

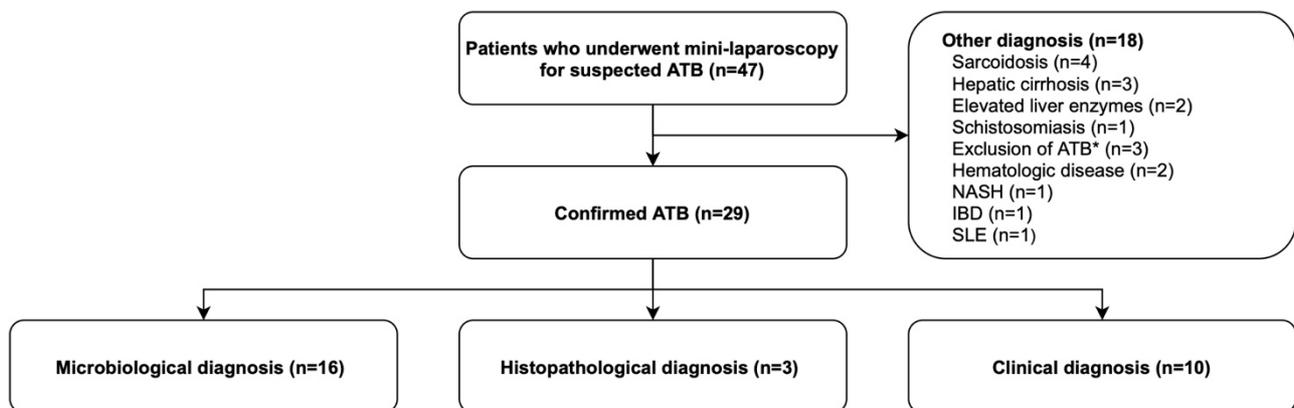


Figure 1. Flowchart of the study population; ATB, abdominal tuberculosis; *in three patients, abdominal tuberculosis was excluded but no definite diagnosis was established

Among those, median age was 30 years (range 18-86 years) and the majority were male (n=22, 76%).

Microbiological diagnosis was established in a total of 16 patients. The remaining patients were diagnosed with abdominal TB either histopathologically (n=3), by detection of caseating granulomas, or clinically (n=10) by a combination of typical presentation, mini-laparoscopic findings (**Figure 2**), and good response to anti-tuberculous treatment.

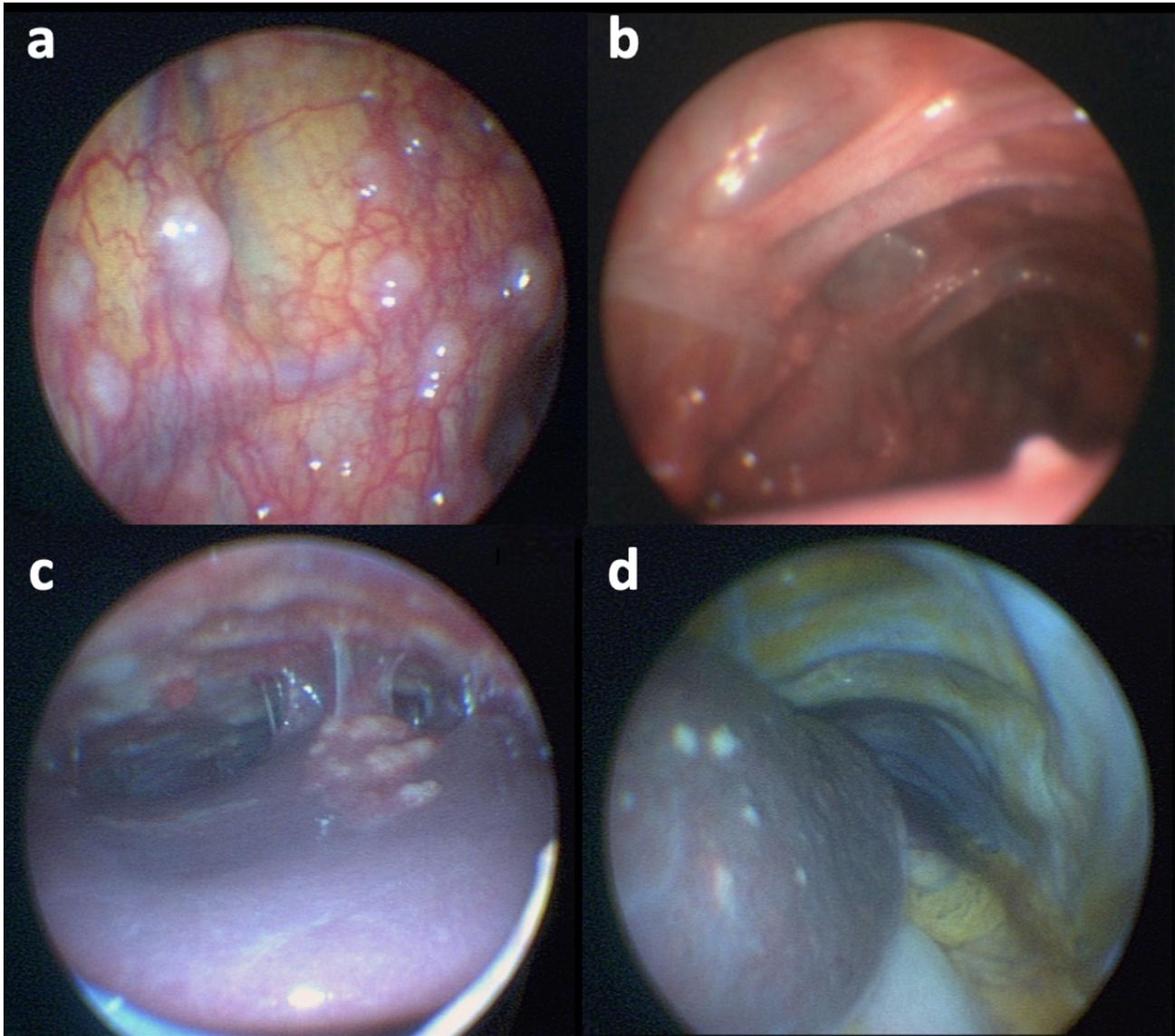


Figure 2. Mini-laparoscopic view of abdominal tuberculosis showing multiple whitish granular nodules scattered over the peritoneum (a, b, c) and the liver (c, d) and thickened intraabdominal adhesions (b, c)

Bleeding from the respective puncture site occurred in 19 patients (66%) and either resolved spontaneously or was arrested with argon plasma coagulation alone (n=10) or in combination with fibrin glue (n=1). Minor intestinal perforation occurred in two patients and was treated conservatively.

Conclusion

Our study demonstrates that mini-laparoscopy is a safe and valuable tool for the diagnosis of abdominal TB. Regular and timely use of this diagnostic modality could prevent unnecessary procedures or invasive surgery and improve patient outcomes.

Late presentation of chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals - Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)

J. Bischoff¹, S. Mauss², T. Lutz³, C. Cordes⁴, G. Klausen⁵, S. Scholten⁶, H. Hillenbrand⁷, M. Cornberg⁸, A. Baumgarten⁹, J. Rockstroh^{10, 11}, Leberstiftungs GmbH Deutschland

¹Universitätsklinikum Bonn, Innere Medizin 1, Bonn, Deutschland, ²Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Düsseldorf, Deutschland, ³Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland, ⁴Studiengesellschaft Warschauer 33 mbH, Berlin, Deutschland, ⁵Schwerpunktpraxis für Infektionsmedizin, Berlin, Deutschland, ⁶Dr. Scholten und Schneeweiß GbR, Köln, Deutschland, ⁷Praxis City Ost, Berlin, Deutschland, ⁸Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, ⁹Zentrum für Infektionserkrankungen, Berlin, Deutschland, ¹⁰Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland, ¹¹Deutsches Zentrum für Infektionsforschung DZIF, Köln-Bonn, Deutschland

Question

Late presentation (LP) for care, defined as significant fibrosis ($\geq F3$; advanced liver disease) or late stage liver disease (hepatic decompensation or HCC) in chronic viral hepatitis, has been estimated to occur in approximately one out of four patients initiating treatment despite unrestricted access to direct acting antiviral (DAA) treatment in Germany. We aimed to evaluate the extent and trend over time of LP since the implementation of DAAs in 2014 and establish differences between HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients.

Methods and Materials

The German Hepatitis C-Registry (DHC-R) is a national multicenter real-world cohort including about 15,500 patients recruited by more than 250 centers. We analyzed patients presenting from 02/2014 to 12/2018 inclusive. Advanced liver disease was defined as an aspartate aminotransferase to platelet-ratio-index (APRI) score ≥ 1.5 , a FibroScan ≥ 9.5 kPa or a METAVIR stage $\geq F3$. HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients were analyzed separately and baseline characteristics of both subgroups were compared. Mann-Whitney-U test and χ^2 -tests were applied when appropriate.

Results

8003 treatment naive patients were analyzed. Overall 2197/8003 (27.5%) patients presented late for care (HCV monoinfection: 2067/7452 (27.7%); HIV/HCV coinfection: 130/551 (23.6%)). LP decreased comparing the year 2014 to the years 2015 ($p \leq 0.001$), 2017 ($p \leq 0.001$) and 2018 ($p \leq 0.001$) but increased from 2017 to 2018 (Fig.1). LP differed in HIV/HCV coinfecting and HCV monoinfected patients concerning cirrhosis (Overall: 16.7% vs 22.2%, LP: 70.8% vs 80.2%), age (48.0 ± 8.7 vs 55.1 ± 12.5), duration of HCV infection (20.3 ± 12.5 y vs 12.9 ± 11.4 y), genotype distribution (GT1/2/3/4 [%]: 66.9/0.8/20.0/11.5 vs 66.9/3.3/26.7/3.0), BMI (23.6 ± 4.5 kg/m² vs 26.6 ± 5.1 kg/m²) and sex (male sex 79.2% vs 60.6%). HIV RNA at baseline, CD4 cell count $< 350/\mu\text{l}$ and cART did not have a significant impact on late presentation.

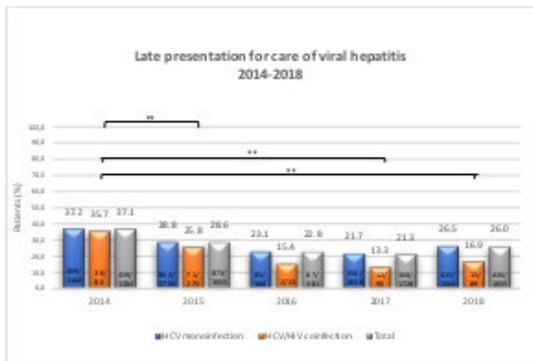


Fig. 1: Late presentation for care in Germany in the years 2014-2018 by coinfection status

Conclusion

This analysis conducted in a large German real-life cohort revealed a significant decrease of the proportion of patients presenting late from 2014 to 2018. We observed an increase of newly diagnosed LP from 2017 to 2018 possibly associated with high safety and feasibility of DAAs even in advanced liver disease.

Several differences were detected comparing HIV/HCV coinfecting and HCV mono-infected patients, indicating effects of a closer linkage to care and a more frequent detection of acute HCV infections of HIV+ patients.

Medizinische Versorgung von Patienten mit Hepatitis C Infektion im Berliner Justizvollzug während der COVID-19-Pandemie

L. Herrmann¹, M. Lehmann¹, C. Dan², G. Urban¹

¹Justizvollzugskrankenhause (JVK) in der Justizvollzugsanstalt Plötzensee, Berlin, Deutschland,

²Justizvollzugsanstalt Moabit, Berlin, Deutschland

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung vergleicht epidemiologische Daten der medizinischen Versorgung von Patienten mit Hepatitis C Virus im Berliner Vollzug zwischen 2017 und 2020 unter Berücksichtigung der COVID-19-Pandemie bedingten Einschränkungen.

Methoden

Die Datenanalysen des Berliner Vollzuges beruhen auf einer Auswertung der Jahresprävalenzen der HCV-Infektionen entsprechend der Kodierung von Krankheiten (ICD-10) aus den elektronischen Gesundheitsakten (BASIS-Web 6.04.15.01, Build 02.03.2018, ©2003-2018, MATERNA GmbH). Die Akquise der Therapiedaten (DAA-Therapie) erfolgte anhand des Therapieregisters des JVK für das Jahr 2017 und 2020.

Ergebnis

Für den Berliner Vollzug ergab sich 2020 eine HCV-Jahresprävalenz von 3,1% (288/9.291) im Vergleich zu 6,0% (659/11.038) im Jahr 2017. Die HCV-Therapierate lag 2020 bei 5,0% (15/288) im Vergleich zu 2,0% (13/659) im Jahr 2017.

Schlussfolgerung

Im Sinne der Umsetzung des Äquivalenzprinzips zeigen die Zahlen mehr als eine Verdopplung der HCV-Therapierate 2020 im Vergleich zu 2017, jedoch muss für die Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass sich die HCV-Gesamtprevalenz verringert hat. Ebenso sollte berücksichtigt werden, dass sich die absoluten Therapiezahlen 2020 (n=15) im Vergleich zu den Vorjahreszahlen 2019 (n=30) halbiert haben. Unsere Daten zeigen, dass COVID-19 einen erheblichen Einfluss auf die Messgröße HCV-Prävalenz und auch die HCV-Therapie im Berliner Vollzug hat. Die Pandemie-bedingten Vollstreckungsmaßnahmen sollten für die Interpretation der Daten des Vollzuges berücksichtigt werden. Zudem könnten fehlende Kodierungen von Diagnosen sowie Limitationen bei der laborchemischen HCV-Diagnostik zu Unterrepräsentation der Prävalenzen geführt haben. Weitere Untersuchungen zur Verbesserung der Datenlage sind dringend notwendig.

Blumentritt, Arne	P-133	Cohen-Kandli, Miriam	P-147
Bock-Hensley, Oswinde	P-001	Collins, Sean	P-045
Bode, Johannes Georg	P-178	Cordes, Christiane	P-192
Boeckelmann, Moritz	P-134	Cordes, Steffen	P-133
Boesecke, Christoph	FV26, P-035, P-052,	Cornberg, Markus	P-192
	P-116	Cornely, Oliver	FV10, P-132, P-147
Bogner, Johannes R.	P-038, P-109, P-083		P-036, P-059, P-097
Böhm, Hartmut	FV46		P-190
Bohnert, Jürgen	P-095	Correa Martinez, Carlos Luis	P-103
Böing, Christian	P-103	Cox, Rebecca Jane	P-147
Böllinger, Thomas	FV53	Creticos, Catherine	P-042
Böning, Andreas	P-091	Crofoot, Gordon	P-042
Bonten, Marc	FV10, P-147	Crotti, Be	P-124
Borchert, Matthias	P-099	Crowell, Claudia Syueping	P-025
Borgans, Frauke	P-024	Cseresnyes, Zoltán	P-081
Borgmann, Stefan	FV45, P-139	Czerwieńska, Beata	P-135
Bormann, Maren	P-131 , P-153		
Bornemann, Reinhard	P-166, P-167	D	
Borte, Michael	P-060	Daar, Eric S.	P-042
Bös, Lena	FV49	Dagnew, Alemnew	P-100
Bota, Marc	FV45	Dahlke, Christine	FV13, P-108
Böttcher, Sarah	P-080	Dalpke, Alexander	FV35, P-130
Böttcher, Sindy	P-107	Dan, Christian	P-193
Bradtke, Norbert	P-017	Dane, Senol	FV30
Brainard, Diana	P-042, P-102	Das, Moupali	P-102
Brar, Indira	P-041	Davi, Saskia	FV23
Braun, Benedikt	P-029	Davies, Kerrie	FV10
Brechtel, Markus	FV01	Dawczynski, Kristin	P-098
Brehm, Klaus	P-025	de los Rios, Patricia	P-037
Brehm, Thomas Theo	P-095 , P-191	de With, Katja	FV45, P-171
Brenner, Thorsten	FV03, P-154, P-190	Degen, Olaf	FV12, P-047, P-051
Bress, Kirsten	P-058	Degenhardt, Christian	P-159
Breuninger, Marianne	P-012	Dejas, Fenja	P-134
Brinson, Cynthia	P-041	Dekker, Denise	FV40
Brix, Tobias	P-129	DeMichel, Michaela	P-161
Brockhaus, Rebekka	P-070	Dèmotès, Jacques	P-147
Brockhoff, Ronja	P-036 , P-059	Deniz, Sinan	P-025
Brockhoff, Ronja A.	P-147	Deschermeier, Christina	FV52, P-140
Bruijning Verhagen, Patricia	P-147	Dichter, Alexander	P-076
Brünn, Clara	FV01, P-133	Diedrich, Sabine	P-107
Buchholz, Bernd	P-043	Diels, Joris	P-006
Buer, Jan	P-020, P-021	Diercke, Michaela	FV49
Buettcher, Michael	P-071	Dietz, Stefanie	P-075
Bühl, Daniel	FV41 , P-106	Dimessa Mbadinga, Lia B.	FV27
Bühler, Silja	FV28	Dimitriou, Vassiliki	P-132
Burkert, Sanne	P-019 , P-182	Dirks, Miriam	FV51
Burkhardt, Birgit	P-054	Dittgen, Felix	P-008
Burock, Susen	FV08	Dittmer, Ulf	FV03, FV51, P-131,
Büscher, Anja	P-111		P-153, P-154
Büttgen, Dirk	P-030	Dittrich, Robin	FV51
Büttner, Leo	FV35	Djadji, Dominique	P-099
		Dodi, Ic	P-124
C		Doevelaar, Adrian	FV03
Caliebe, Amke	P-159	Dogan, Burcin	P-013
Cam, Lokman	FV30	Dohna-Schwake, Christian	P-013
Camp, Johannes	P-033	Dolff, Sebastian	FV03, FV04, FV11,
Canevska-Tanevska, Aleksandra	P-135		FV56, P-031, P-154
Carter, Christoph C.	P-102	Dölken, Lars	FV34, FV46
Cavalli, Cl	P-124	Doll, Michael	FV45
Cetiner, Metin	P-111	Doxiadis, Ilias	P-151
Chang, Silvia	P-045	Draenert, Rika	P-038, P-161
Chaplinskaya, Sobol	P-133	Drechsel, Oliver	P-095
Chéret, Arnaud	P-006	Dreesman, Johannes	FV48, P-094
Chhatwal, Patrick	P-061	Driesch, Dominik	P-160
Christner, Martin	P-095, P-191	Dudareva, Sandra	P-101
Chuck, Susann	P-044	Dudek, Veronika	FV21
Clarke, Amanda	P-102	Dudoignon, Emmanuel	P-135
Classen, Annika Y	P-159, P-149	Dugas, Martin	P-129
Clauditz, Till Sebastian	P-191	Dulovic, Alex	FV06
Co, Maribel	P-100	Dupke, Susann	P-095
Durán Graeff, Luisa	P-059		

Dušek, Davorka	P-036	Flanagan, Stuart	P-048
Dymek, Kathrin Maria	P-046, P-047	Flemming, Sven	FV46
D'Antoni, Michelle	P-044, P-045	Flisiak, Robert	P-147
E		Floer, Martin	P-158
Eberhardt, Kirsten Alexandra	P-173	Focke, Denise	P-060
Eberhardt, Nina	P-182	Fontana, Emily	FV50
Eberle, Josef	P-038	Fornefett, Juliane	P-093
Eberwein, Lukas	FV45, P-120	Först, Gesche	FV17
Ebrahimi, Ramin	P-102	Forster, Johannes	FV34, FV46, P-005,
Ebrahimi-Fakhari, Daniel	P-118		P-163
Echterdiek, Fabian	P-123	Fox, Julie	P-042
Eckmanns, Tim	P-099	Francis, Marie	P-048, P-096
Edeawe, Osahogie	P-184	Franke, Bernd	P-034
Edel, Birgit	P-098	Freiherr von Müller, Lutz	P-073
Eden, Eran	P-062	Freudenhammer, Mirjam	P-072
Edler, Romy	P-061	Freytag, Claudia	P-110
Edwards, Tanya	P-096	Frías Iniesta, Jesús	P-147
Effenberger, Daniela	P-146	Frick, Julia-Stefanie	P-123
Eger, Joanna	P-038	Friede, Tim	FV36
Ehren, Kathrin	FV32	Friedrich, Dirk	P-057
Ehrlich, Anne	P-118	Friedrichs, Anette	FV45, P-159
Eicker, Rudolf	P-104	Fries, Peter	P-018
Eiffert, Helmut	FV36	Froböse, Neele J.	P-053
Eildermann, Katja	P-065	Fröhlich, Franziska	FV38, FV39
Eisenberg, Tobias	P-032	Früh, Jonas	P-173
Eisenmann, Michael	FV46	Früh, Loraine	P-173
Ekoka Mbassi, Dorothea	FV27	Fuchs, André	P-117, P-173, P-178
Ekoka Mbassi, Franck-Aurelien	FV27		P-086, P-189, P-112
Elsner, Carina	P-153	Füller, Miriam Antonie	P-054, P-090
Emmerich, Petra	FV52, P-140	Füllgraf, Hannah	P-033
En-Nosse, Nora	FV29	Furitsch, Martina	P-010
Endres, Anne-Sophie	P-121, P-122	Fürst, Julia	FV45
Engelmann, Katrin	P-027	Fuss, Antje	P-176, P-177
Equihua Martinez, Gabriela	FV33, P-181, P-185		
Erameh, Cyril	P-184	G	
Erber, Johanna	P-128	Gágyor, Ildiko	FV34
Erhardt, Christian	FV47	Gall, Isabelle	P-180
Esitgen, Ece	P-109, P-083	Gallant, Joel	P-044
Esser, Stefan	FV56, P-011, P-040	Gangneux, Jean-Pierre	P-059
Etminan, Nima	P-008	Gärtner, Barbara	P-070, P-170
Eva-Maria, Skoda	P-154	Gassenmaier, Tobias	P-026
Ewig, Santiago	FV09	Gawlik, Micha	FV46
		Geiger, Anselm	P-133
F		Geisel, Jürgen	FV38, FV39
Falces-Romero, Iker	P-097	Geisler, Ramsia	FV01, P-133
Farin-Glattacker, Erik	FV17	Geldmacher, Christof	P-038
Fathi, Anahita	P-108	Gencer, Mehmet	FV30
Fätkenheuer, Gerd	FV18, P-004	Germans, Lisa	P-133
Fatouros, Katharina	FV32	Gersbacher, Elke	P-038
Fawzy, Ahmad	P-032	Gertler, Maximilian	FV08, FV33
Feil, Fabian	P-107	Gesase, George	FV40
Feldt, Torsten	P-086, P-112, P-173,	Gesase, Samwel	FV40
	P-178, P-179, P-189	Geyer, Christian	P-060
	FV06	Ghosh, Indrajit	P-048, P-096
Fendel, Rolf	P-123	Gibbons, John	P-048
Feng, You-Shan	FV36	Giebel, Bernd	FV51
Fenz, Diana	P-100	Giese, Manfred	P-028
Fernandez Garcia, Juan Jose	P-128	Gifford, Annmarie	P-096
Feuerherd, Martin	P-111	Gille, Christian	P-075
Fiedler, Melanie	P-133	Gillesberg Raiser, Sofie	P-101
Fiedler-Lacombe, Lizon	P-133	Ginski, Greta	FV40
Fiessler, Cornelia	P-081	Ginzel, Marco	P-075
Figge, Marc Thilo	P-067	Girschick, Hermann	FV41
Fingerle, Volker	FV17	Gjonbalaj, Mergim	FV50
Fink, Geertje	P-016	Glas, Annette	P-168
Fischer, Dorothea	P-087	Glaser, Nicola	P-134
Fischer, Julia	P-110	Glück, Thomas	FV45
Fischer, Marcus		Goettler, David	P-005
		Göke, Tobias	P-120
		Golder, Christiane	FV32
Goossens, Herman	P-147		

Göpel, Siri	FV47	He, Tianlin	P-136
Götter, Susanne	P-146	Heath, Paul T.	P-072
Göttler, David	P-163	Heilingloh, Christiane Silke	FV51, P-153
Gottwald, Florian	P-109, P-083	Heim, Katrin	P-174
Götz, Veronika	FV43	Heine, Guido	FV04
Grabellus, Florian	P-031	Heinen, Stephanie	P-034
Grabietz, Johanna	FV35	Heinrich, Kathrin	P-139
Graeven, Ullrich	P-146	Heinzel, Constanze	FV06
Graf, Norbert	P-018	Heinzkill, Marion	P-040
Greiffendorf, Ingo	FV45, P-146	Heitplatz, Barbara	P-009
Greive, Julian	P-073	Hejazi, Zahra	P-087
Grimminger, Friedrich	P-156	Held, Jana	FV06, FV27
Griskaitis, Matas	P-092	Held, Kathrin	P-038
Groll, Andreas H.	P-053, P-054, P-056,	Hellmich, Martin	P-132
	P-090	Hellmund, Theresa	FV42
	P-090	Hellwig, Kerstin	FV45, P-149
Grönefeld, Judith	FV38, FV39	Helmer, Carl	P-085
Gronwald, Benjamin	P-129	Henneke, Philipp	P-050, P-072
Grote-Westrick, Tanja	P-010, P-019, P-182	Hennequin, Christophe	P-059
Grüner, Beate	P-134	Hennies, Marc Tim	P-054
Grüner, Judith	P-027, P-151, P-174	Henry, Keith	P-041
Grünewald, Thomas	FV11	Herblich, Reinhard	P-151
Grunwald, Stephan	P-052	Herbrecht, Jean-Etienne	P-190
Gu, Wenyi	P-076	Herbrecht, Raoul	P-190
Guerra Allison, Humberto	FV20	Herbrüggen, Heidrun	P-053
Gundlach, Frauke	FV18	Herold, Susanne	P-032, P-055, P-091,
Günther, Marina	P-184		P-133, P-156
Günther, Stephan	FV53		FV47
Günzelmann, Simon	P-181	Herr, Marius	FV44
Gürer, Berna		Herrmann, Carolin	P-092
		Herrmann, Eva	P-114
H		Herrmann, Lena	P-193
Haag, Luise Anna	FV35	Herrmann, Lukas	P-030
Haake, Hendrik	P-159	Herwig, Mathias	P-033
Haas, Nikolaus	P-110	Hess, Christina	P-118
Haas, Walter	FV49	Hess, Stephanie	FV31
Habarugira, Felix	FV24	Hesterkamp, Thomas	P-040
Haese, Thomas	P-133	Heuchel, Thomas	FV34, P-133
Hafermann, Lorena	FV44	Heuschmann, Peter	P-133
Hafner, Julia	P-083	Heyder, Ralf	P-042
Hagedorn, Susanne Anika	P-054	Hiba Graham, Hiba	P-036
Hagel, Stefan	P-114	Hicks, Scott R.	P-043
Hagemann, Benjamin	P-019, P-182	Hien, Steffen	FV43
Häger, Lukas	FV47	Hilger, Hanna	P-040, P-046, P-192
Hahn, Camilla	P-062, P-064	Hillenbrand, Heribert	P-113
Haltern, Claudia	P-169	Himmler, Agnes	P-142
Hammersen, Jakob	P-138	Hitzenbichler, Florian	P-081
Händel, Norman	P-060	Hoang, Mai T. N.	P-134
Hans, Sabine	P-133	Höche, Alexander	P-138
Hanses, Frank	FV45, P-139, P-149,	Hochhaus, Andreas	P-085
	P-159	Hoenen, Thomas	FV26, FV31
	P-101	Hoerauf, Achim	FV05
Harder, Thomas	FV06	Hofer, Valeria	P-152
Häring, Julia	FV13	Hoffmann, Christian	P-133
Harrer, Caroline E.	FV53 , P-039	Hoffmann, Julia	P-133
Harrer, Thomas	FV34	Hoffmann, Wolfgang	P-176, P-177
Härtel, Christoph	P-190	Höflein, Felix	P-133
Härter, Georg	P-060	Hofmann, Anna-Lena	FV15, P-092
Härtig, Dana	P-166, P-167	Hogardt, Michael	FV50
Hartmann, Johannes	FV34, P-006 , P-066,	Hohl, Tobias M	P-178, P-179
Hartmann, Katrin	P-127	Holtfreter, Martha	FV03
	FV42	Hölzer, Bodo	FV08, FV33, P-144,
	FV32	Hommel, Franziska	P-155, P-181
Hartmann, Maren	P-080, P-081		FV01, P-133
Hartmann, Pia	FV19	Hopff, Sina	FV42
Hartung, Susann	P-139	Hörig, Merle	FV18, P-004
Haselbeck, Andrea	P-040, P-044	Horn, Carola	P-078, P-079, P-154
Haselberger, Martina	P-086, P-112, P-173,	Horn, Peter A.	P-161
Haubrich, Richard	P-189	Horster, Sophia	FV30
Häussinger, Dieter	FV54	Hosoglu, Salih	FV11, FV45, P-139,
		Hower, Martin	P-149, P-159
Hauswaldt, Susanne			
Huang, Hailin	P-041		

Köstlin-Gille, Natascha	P-075	Latz, Andreas	P-076
Kouame, Bleoue	P-099	Laubner, Katharina	FV43
Krähling, Verena	P-108	Launay, Odile	P-147
Kramarsk, Eliza	P-105	Laverde, Diana	P-105
Kramer, Axel	P-095	Layer, Mirjam	FV06
Kramer, Theresa	P-132	Le Doare, Kirsty	P-072
Kramme, Evelyn	FV54, P-057	Lechner, Andreas	P-161
Kratz, Thomas	P-174	Lederer, Simone	FV47
Kratzer, Wolfgang	P-182	Lehmann, Clara	FV18, P-004, P-034, P-132
Kraus, Monika	P-133	Lehmann, Claudia	P-151
Krause, Eva	FV08	Lehmann, Marc	P-193
Krause, Gerard	FV06	Lehn, Annette	FV15, P-092
Krauthausen, Maike	FV34	Lehrnbecher, Thomas	P-056
Krawczak, Michael	P-133	Leiblein, Ruth	P-062
Krawczyk, Adalbert	FV51, P-131, P-153, P-154	Leinert, Johanna	P-063
Kredics, László	P-097	Leisse, Charlotte	FV18
Krefting, Dagmar	P-133	Leistner, Rasmus	P-181
Kreidenweiss, Andrea	FV06	Lelièvre, Jean-Daniel	P-147
Kremer, Almut	P-090	Leshchinskiy, Vladislav	P-057
Kreuels, Benno	FV25, FV28, P-028, P-184	Lichtner, Eugen	FV05
Krieg, Andreas	P-178	Lieb, Wolfgang	P-133
Kriegel, Martin	FV05	Liese, Johannes	FV34, FV46, P-005, P-066, P-006, P-067
Kröger, Stefan	FV49	Liheluka, Edwin	P-163, P-127
Krome, Anna	FV31	Lincetto, Chiara	FV40
Krone, Manuel	FV46	Lincoln, Simone	P-105
Krug, Niklas	FV08	Lindemann, Christoph	P-096
Krüger, Renate	P-181	Lindemann, Monika	FV18
Krumkamp, Ralf	FV40	Lindner, Andreas	P-078, P-079, P-154
Kruppa, Josephine	P-122	Linzbach, Tabea	P-181 , FV08, FV33 ,
Kuffour, Edmund O.	P-086	Lippmann, Normann	FV42
Kühn, Joachim	P-129	Liu, Angela SY	FV42
Kupke, Alexandra	P-108	Löffler, Harald	P-162
Kurek, Julia	FV03	Lohse, Ansgar W	P-042
Kurth, Florian	P-133	Lopez Fauqued, Marta	P-180
Kurth, Tobias	P-144, P-155	Lorbeer, Roberto	P-191
Kurzai, Oliver	FV34, FV46	Lorentzen, Eva	P-100
Küster, Helmut	FV36	Lorenz-Depiereux, Bettina	P-133
Küttner, Nicole	P-174	Lotfi, Ramin	P-129
L		Lübber, Christoph	P-133
La Rosée, Felicitas	P-138	Lück, Christian	FV51
La Rosée, Paul	P-138	Lüdde, Tom	FV55, P-015, P-089, P-117, P-135, P-136,
Lackner, Michaela	P-059	Ludwig, Timo	P-162, P-168
Lahmann, Nils	P-121, P-122	Luedde, Tom	FV35, P-130
Lainka, Elke	P-111	Lundgren, Jens	P-086, P-189
Lakowa, Nicole	P-151	Lurz, Eberhard	FV34
Lâm, Thiên-Trí	P-067	Lusingu, John	P-112, P-178, P-179
Lamprecht, Sissy	P-157	Lutz, Thomas	P-147
Lamshöft, Maike	FV40	Ly, My Linh	P-025
Landgraf, Ramona	P-151		FV40
Landmesser, Patricia	P-127		P-192
Landsmann, Lena	P-099		FV13, P-108
Lang, Corinna	P-143	M	
Lang, Katharina	P-010	Macholz, Martin	P-117
Lang, Philipp	P-086	Mackenzie, Colin	P-112
Lang, Stefan	P-035	Madlener, Marie	P-012
Lange, Berit	P-033	Maggiolo, Franco	P-044
Lange, Isabel	P-098	Malin, Jakob J.	FV18
Lange, Martina	FV36	Mall, Marcus	FV08, P-144, P-155
Lange, Michael	FV41		
Langebartels, Georg	P-132	Mallon, Patrick W.	P-147
Lanz, Anna-Lisa	P-145	Mandraka, Falitsa	FV32
Lanznaster, Julia	P-149, P-159	Manekeller, Steffen	P-116
Lassen, Susan	FV13, P-108	Mankertz, Annette	FV41, P-106, P-111
Last, Katharina	FV38, FV39, P-029 ,	Margolis, David	P-049
	P-170	Markey, Kate	FV50
Latosinska, Agnieszka	P-136	Markovic-Denic, Ljiljana	P-147
Marks, Florian	FV19		

Marques, Laura	P-147	
Marquetand, Cristoph	FV54	
Marseglia, Gi	P-124	
Martin, Hal	P-041, P-042, P-044	
Martin, Maria	P-180	
Martin, Ross	P-045	
Marx, Kathrin	P-168	
Masjosthusmann, Katja	P-053	
Matt, Ulrich	P-032 , P-055, P-091, P-156	
Matthews, Hanna	FV12 , P-051	
Maurer, Florian	FV49, FV15	
Mauro, Michael	P-014	
Mauss, Stefan	P-192	
May, Jürgen	FV40	
Mazza, An	P-124	
Mbarushimana, Djibiri	FV24	
Mbwana, Joyce	FV40	
McMorran, Brendan	P-082	
McNicholl, Ian	P-044	
Mebazaa, Alexandre	P-135, P-136	
Mehrlaender, Martin	FV06	
Meier-Hellmann, Andreas	P-141	
Meißner, Arne	P-012	
Meister, Toni L.	FV03, P-131	
Meller, Lara	P-154	
Mellinghoff, Sibylle C.	P-190, P-147	
Mellmann, Alexander	P-103	
Mempel, Sandra	P-028	
Merle, Uta	FV45, P-115	
Mesfun, Million Getachew	P-086 , P-189	
Metzger, Jochen	P-135	
Meyer, Elisabeth	P-097	
Meyer, Malcolm	P-054	
Meyer, Sascha	FV38, FV39, P-118	
Meyer-Schlinkmann, Kristin	FV48, P-094	
Michel, Janine	FV08	
Milenkova, MIMOZA	P-135	
Miljukov, Olga	P-133	
Milovanovic, Milena	FV45	
Minja, Daniel	FV40	
Mirakaj, Valbona	FV06	
Miriam, McDonogh	FV46	
Mischak, Harald	P-135, P-136	
Mischlinger, Johannes	FV21 , FV23	
Mngqibisa, Rosie	P-049	
Mockenhaupt, Frank P.	FV24, FV33, FV42, P-181, FV08, P-144, P-155, P-082	
Möhlendick, Birte	P-013	
Mohr, Raphael	P-052	
Molina, Jean-Michel	P-041, P-042, P-044	
Molitor, Ernst	P-116	
Mombo-Ngoma, Ghyslain	FV27	
Monazahian, Masyar	FV48, P-094	
Mordmüller, Benjamin	FV27	
Mörtsdorf, Philipp	P-029	
Mosig, Alexander S.	P-081	
Mues, Mascha	FV32	
Mullen, William	P-136	
Müller, Andreas	P-176, P-177	
Müller, Jonas	FV13	
Müller, Rolf	FV31	
Müller, Sandra	P-151	
Müller, Sophie	P-099	
Müller-Ladner, Ulf	P-022, P-058	
Müller-Stöver, Irmela	P-178, P-179	
Müller-Werdan, Ursula	P-121, P-122	
Münch, Carina	FV29	
Münchhoff, Maximilian	P-038	
Mylius, Maren	FV48, P-094	
Perales, Miguel A	FV50	
		N
		N'Guessan, Micheline
		P-099
		Nachtigall, Irit
		P-141
		Nachtsheim, Sabine
		FV26
		Nadalin, Silvio
		FV45
		Nauck, Matthias
		P-133
		Naucrér, Pontus
		P-147
		Ndoli, Jules
		FV24
		Ndzebe Ndoumba, Wilfrid
		FV27
		Ndzedzeka-Völz, Natascha
		P-191
		Neufang, Mark
		FV45
		Neuhann, Florian
		P-004
		Neuhaus, Barbara
		P-135
		Neuhauser, Hannelore
		P-133
		Neumaier-Probst, Eva
		P-008
		Niebank, Michaela
		P-174
		Niemann, Bernd
		P-091
		Niemann, Silke
		P-077
		Niemann, Stefan
		FV15, FV49, P-091
		Nikolai, Olga
		FV08, FV33, P-181
		Nilsson, Åsa
		P-135
		Nitsche, Andreas
		FV08
		Noe, Sebastian
		P-046
		Nordmann, Tamara
		FV23 , FV26
		Nowacki, Tobias
		P-158
		Nowag, Angela
		FV32
		Nurjadi, Dennis
		FV33, P-181
		O
		Oberste-Frielinghaus, Max
		P-132
		Ocampo Hermida, Antonio
		P-049
		Ochando, Jordi
		P-147
		Ochs, Kevin
		P-129, P-158
		Ocker, Volker
		P-068
		Oestereich, Lisa
		P-184
		Oesterlee, Ulrike
		FV14, P-003
		Oguchi, Godson
		P-042
		Okoli, Chinyere
		P-037
		Okwu, Dearie G.
		FV27
		Olesen, Ole F.
		P-147
		Oliveira, Rafael
		P-082
		Orth, Hans Martin
		P-112, P-173, P-178 , P-179
		FV53
		Oschmann, Patrick
		Östreicher, Iris
		P-134
		Otte, Mona
		P-131
		Otto, Bertram
		P-016
		Ottow, Antonia
		P-111
		Overton, Edgar T.
		P-049
		P
		Paal, Michel
		P-165
		Pana, Zoi-Dorothea
		P-147
		Paniskaki, Krystallenia
		FV03 , FV04
		Paolini, Marco
		P-025
		Papan, Cihan
		FV38, FV39, P-018, P-029, P-118, P-170
		Papsdorf, Michael
		FV46
		Parvagada, Aiyappa
		P-045
		Pasqualotto, Alessandro
		P-059
		Paul, Gregor
		FV18, P-123
		Paul, Thomas
		FV36, P-065
		Pauli, Ramona
		P-046
		Paulowski, Laura
		FV49
		Pecar, Alenka
		P-165
		Peetz, Helga
		FV45
		Peled, Jonathan U
		FV50

Pernice, Katharina	P-143	Reese, Jens-Peter	P-133
Peter-Kern, Martina	P-127	Reichert, Friedrich	P-068 , P-069
Peters, Björn	P-135, P-136	Reicherts, Christian	P-053
Peters, Harm	P-174	Reiter, Karl	P-165
Peters, Lynn	P-019, P-182	Reiter, Sabine	P-107
Petersheim, Daniel	P-145	Reiter-Owona, Ingrid	FV26, P-009
Petri, Nils	FV46	Rennert, Knut	P-081
Pfaender, Stephanie	FV03	Rentz, Katharina	P-018
Pfaller, Christian	P-085	Rettenbacher-Riefler, Sophie	FV48, P-094
Pfarr, Kenneth	FV31	Reuken, Philipp Alexander	P-138
Pfeffer, Klaus	P-112	Reuter, Stefan	P-120, P-175
Pfister, Marc	P-071	Ribel, Elena	FV45
Pförtner, Roman	P-031	Richmond, Gary	P-049
Pham, Duy Thanh	FV19	Richter, Elvira	P-055
Piazza, G.	P-163, P-005	Richter, Joachim	FV33, P-185, P-186 ,
Piepel, Christiane	P-139, P-149		P-187
Pietsch, Franziska	FV34	Richter, Manuel	P-156
Pilgram, Lisa	FV01, FV11, FV45,	Rickerts, Volker	P-039
	P-133, P-139, P-149	Riedel, Christian	FV45
Pinilla, Yudi T.	FV06	Rieg, Siegbert	FV17, FV43, FV45,
Piontkowsky, David	P-044		P-033, P-139, P-143
Pison, Ulrich	FV08	Rimek, Dagmar	P-093
Plagge, Michael	FV54	Rissland, Jürgen	FV38
Planatscher, Hannes	FV06	Rivière, Lise	P-085
Platten, Martin	FV32	Rizzardini, Giuliano	P-044, P-049
Pletz, Mathias W.	FV09, P-114, P-098	Roch, Marika	P-027
Pley, Christina	P-133	Roch, Toralf	FV03, FV04
Plum, Georg	P-004	Rockstroh, Jürgen K.	FV26, P-042 , P-052,
Podlogar, Julia	P-167		P-192, P-116
Poethko-Müller, Christina	P-101	Rödel, Jürgen	P-114
Poets, Christian F.	P-075	Rogacev, Marina	FV54
Pohl, Michael	P-060	Rogers, Lisa	P-038
Pohlemann, Tim	P-029	Roggendorf, Michael	FV51
Poklekowski, Sonja	FV36	Rohardt, Chiara	FV08
Ponce, Doris	FV50	Rohde, Gernot	FV09
Poryo, Martin	FV38, FV39, P-118	Rohde, Holger	P-095
Post, Frank	P-042	Rohn, Hana	P-154
Postel, Nils	P-038, P-046, P-047	Rohr, Jan	P-050
Pozo-Martin, Francisco	FV19	Rohr, Samuel	P-004
Prelog, Martina	P-157	Roider, Julia	P-038
Prescher, Stephan	P-027	Rolling, Thierry	FV50
Priesner, Vanessa	FV18 , P-004	Romanos, Marcel	FV34
Prifert, Christiane	P-006	Romero-Saavedra, Felipe	P-105
Princk, Christina	FV48, P-094	Römmele, Christoph	P-139, P-159
Proquitté, Hans	P-098	Ropertz, Susanne	P-146
Protzer, Ulrike	P-128	Rose, Jana	P-116
Psota, Eric	P-157	Rose, Markus	P-163
Pulido, Federico	P-044	Rossi, Rainer	FV41, P-134
		Rössig, Heike	FV08
R		Rothbauer, Ulrich	FV06
Raad, Julia	P-135	Rothe, Camilla	P-188
Rabaa, Maia A.	FV19	Rothfuß, Katja	P-135
Racil, Zdenek	P-190	Rothfuss, Katja	FV45
Radulovic, Ivana	P-013	Ruane, Peter	P-041, P-042
Raichle, Claudia	FV45	Rubaihayo, John	FV44
Rainer, Kordula	FV51	Ruby, Lisa	P-002
Rako, Zvonimir	P-156	Rücker, Viktoria	FV34
Ramgopal, Moti	P-041	Rudolph, Henriette	P-064
Ramharther, Michael	FV21, FV23, FV25,	Rudolph, Stefanie	P-133
	FV27, FV28, P-028,	Ruetalo, Natalia	FV06
	P-183, P-184	Ruethrich, Maria M.	P-149
	P-040	Ruf, Sebastian	P-144
Ramroth, Heribert	FV14, P-003	Rüger, Susanne	P-038
Randerath, Winfried	P-162	Ruggiero, Ja	P-124
Ranft, Donald	P-020, P-021	Ruhberg, Lara	P-115
Rath, Peter	P-031	Ruhnke, Markus	P-119
Rath, Peter-Michael	P-132	Rupp, Christian	P-115
Rau, Harald	FV46	Rupp, Jan	FV09, FV31, FV54,
Rauschenberger, Vera	FV45		P-057
Rauschnig, Dominic	P-018	Rüthrich, Maria	FV45, P-159
Rech, Marie			FV11, P-138 , P-139 ,
S		Rybniker, Jan	P-004

Sabranski, Michael	P-047	Schons, Maximilian	FV01 , FV45, P-133 , P-159
Saccani, Ba	P-124	Schork, Joscha	P-024
Sack, Johanna	P-066	Schrauzer, Thomas	P-113
Saha, Samir	FV19	Schreiber, Sandra	P-040
Saha, Senjuti	FV19	Schreiber, Stefan	P-133
Sakwinski, Patricia	FV11	Schrempf, Inga Marie	P-129
Sal, Ertan	P-097 , P-190	Schroeder, Sabine	P-093
Salmanton-García, Jon	P-036, P-059, P-097, P-147, P-190	Schroten, Horst	P-023
Salomon, Wilhelm	P-104	Schroth, Stefanie	FV55
Salzberger, Bernd	P-142	Schubert, Jörg	FV45
Sammert, Stefanie	P-011	Schuind, Anne	P-100
Santibanez, Sabine	FV41, P-106	Schuler, Franziska	P-077 , P-088
Santos de Oliveira, Rafael	FV24	Schultheis, Beate	FV45
Sarma, Navina	FV42	Schultze, Tilman G.	P-076, FV15
Sass, Julian	P-133	Schulze, Nick	P-034
Sasse, Melanie	P-117	Schulze, Petra	P-007 , P-026
Sauer, Peter	P-115	Schumacher, Richard Fabian	P-124
Savare, Lu	P-124	Schumacher, Sofie	P-059, P-132, P-147
Savas, Canan	P-062	Schündeln, Michael M.	P-013
Savelsberg, Darius	FV24	Schütte-Nütgen, Katharina	P-126
Schabaz, Farhad	P-047	Schwab, Matthias	P-135
Schäfer, Christian	P-133	Schwarz, Julian	P-075
Schäfer, Guido	FV12, P-051	Schwarze-Zander, Carolynne	FV26, P-052, P-116
Schäfer, Harald	FV45	Schwarzkopf, Sina	P-154
Schaller, Jens	P-133	Schwerdtner, Nora-Lynn	P-098
Schattschneider, Mario	P-133	Seeger, Karin	P-067
Schaumburg, Frieder	P-009, P-056, P-077, P-088	Seeger, Werner	P-156
Scheithauer, Simone	FV36	Seeßle, Jessica	P-115
Schenke-Layland, Katja	FV06	Seibert, Felix	FV03
Scherzer, Jenny	P-046, P-047	Seidel, Danila	P-059, P-097, P-147, P-190
Schiefer, Andrea	FV31	Sena Martins, Meike	P-095
Schindler, Michael	FV06	Sendegeya, Augustin	FV24
Schipper, Leonie	FV51, P-131, P-153	Seo, Susan	P-014
Schlabe, Stefan	FV26	Serve, Hubert	FV15, P-092
Schladitz, Ilona	P-174	Sester, Martina	P-018
Schlüßter, Elif	P-076	Seufert, Jochen	FV43
Schmauder, Kristina	FV47	Seybold, Joachim	FV08, FV42, P-144, P-155
Schmid, Michael	FV45	Seybold, Ulrich	P-083, P-109
Schmid, Roland M.	P-128	Shafer, William	FV31
Schmidt, Barbara	P-142	Shamsrizi, Parichehr	FV28
Schmidt, Beatrix	FV41	Shani, Liran	P-062
Schmidt, Hartmut	P-126, P-129, P-158	Shao, Yongwu	P-102
Schmidt, Julia	FV34	Sheehan, Jacqueline	P-014
Schmidt, Katja	P-032	Sieben, Geeke	P-043
Schmidt, Kira	P-154	Siedenburg, Jörg	FV02
Schmidt-Hellerau, Kirsten	P-123	Siffert, Winfried	P-013
Schmiedel, Judith	P-032	Sigler, Matthias	P-065
Schmiedel, Stefan	FV12, FV25, FV28, P-051, P-095, P-183, P-191	Simon, Arne	FV37, FV38, FV39, P-018, P-029, P-070, P-118, P-170
Schmitz, Saskia	FV48 , P-094	Sippel, Ann-Kathrin	P-128
Schneeweiss, Stephan	P-047	Siwy, Justyna	P-135, P-136
Schneider, Marlen	P-112	Skrzypczyk, Sarah	FV03, FV04
Schneider, Sven	P-062	Slevgot, Hortense	P-160
Schneiderhan-Marra, Nicole	FV06	Smola, Sigrun	FV38
Schneidewind, Arne	FV26	Sorsa, Abebe	P-112
Schneitler, Sophie	FV14 , P-003	Spasovski, Goce	P-135, P-136
Schock, Bettina	P-162	Specht, Anabell	FV42
Schoen, Christoph	P-005	Spengler, Ulrich	FV26
Scholten, Nadine	FV18	Spielberger, Benedikt	P-050
Scholten, Stefan	P-192	Spinner, Christoph D.	FV45, P-040, P-149, P-159, P-035 , FV11
Scholtz, Nicola	P-122	Spreen, William	P-128, P-139
Schommers, Philipp	FV18, P-004	Sprunz, Martin	P-049
Schöndorf, Dominik	P-018	Sprute, Rosanne	FV45
Schönfeld, Andreas	FV56	Stadler, Marc	P-059, P-132
Schönherr, Sebastian Georg	P-162		FV31
Stadtmann, Benjamin	P-174		

Viprey, Virginie	FV10	Wichmann, Ole	FV19
Vogel, Klaus	P-032	Wiebe, Karsten	P-009
Vogel, Ulrich	FV46	Wiebecke, Susanne	P-007
Voit, Florian Maximilian	P-128	Wiecek, Andrzej	P-135
Völker, Katrin	P-183	Wiech, Thorsten	P-136
Vollenberg, Richard	P-009, P-126, P-129, P-158	Wiedmann, Silke	P-133
	P-108	Wieland, Ulrike	P-132
Volz, Asisa	FV11, FV45	Wien, Christoph	P-139
von Bergwelt-Baildon, Michael	FV41, P-106	Wiesmüller, Gerhard	P-132
von Bernuth, Horst	P-025	Wieters, Imke	P-024
von Both, Ulrich	P-143	Wigger, Alexandra	P-037
von Cube, Maja	P-144, P-155	Wilcox, Mark	FV10
von der Haar, Annkathrin	P-135	Wilde, Benjamin	P-031
von der Leyen, Heiko	P-133	Wildemann, Johanna	P-085
Von Kalle, Christof	P-080	Wildgruber, Moritz	P-025
von Lilienfeld-Toal, Marie	P-133	Wilke, Dominik	P-171
	P-081, P-138, P-139	Wille, Jens	FV16
	FV41	Wille, Kai	FV45, P-139, P-149
von Moers, Arpad	FV52, P-140	Wille, Thorsten	P-012
von Possel, Ronald	P-061	Willmer, Denise	P-056
Vonberg, Ralf-Peter	P-048	Wingen-Heimann, Sebastian	FV10
Vora, Nina	FV01	Wintel, Mia	FV33, FV42
Voss, Franziska		Winter, Philipp	P-029
		Wintermantel, Tobias	FV45
W	FV46	Wirtz, Klaus	P-141
Wagenhäuser, Isabell	FV43, P-033, P-143	Wisplinghoff, Hilmar	FV32, P-059, P-097, P-190
Wagner, Dirk	FV31	Witzenrath, Martin	FV09, P-133
Wagner, Karl	FV06	Witzke, Oliver	FV03, FV04, FV51, FV56, P-031, P-131, P-133, P-153, P-154
Wagner, Teresa R.	P-040		P-152
Waizmann, Michael	P-157	Wolf, Eva	P-136
Walder, Gernot	P-060	Wolf, Johannes	FV51
Wallborn, Tillmann	P-133	Wolf, Susanne	FV13, FV15
Wallrabenstein, Ivonne	FV34	Wolf, Timo	P-143
Wallstabe, Julia	P-068, P-069	Wolkewitz, Martin	P-099
Wang, Shubei	P-049	Wood, Rebekah	FV45
Wang, Yuanyuan	P-041	Worm, Maximilian	P-057
Ward, Douglas	FV26, P-052, P-116	Wortmann, Friederike	FV50
Wasmuth, Jan-Christian	FV03	Wright, Roberta J	P-090
Watzl, Carsten	P-161	Wübbolding, Anna	FV11, P-046, P-047
Weber, Alexandra	P-006	Wyen, Christoph	P-060
Weber, Karin	P-174	Wygoda, Simone	
Weber, Michael	FV03		
Wehler, Patrizia	P-191	Y	
Wehmeyer, Malte	P-108	Yovo, Emmanuel K.	FV27
Weichel, Hanna-Marie	P-063		
Weichert, Stefan	P-047	Z	
Weinberg, Gordon	P-023	Zacharowski, Kai	P-092
Weis, Meike	FV46, P-006, P-007, P-127	Zahn, Astrid	P-044
Weißbrich, Benedikt	FV46	Zanger, Philipp	FV33, P-181
	FV34, P-066	Zaoutis, Theoklis E.	P-147
Weismann, Dirk	P-146	Zapka, Jan	FV03
Weissbrich, Benedikt	P-100	Zeiber, Andreas	P-133
Welcker, Nathalie	FV09	Zeitlinger, Markus	P-147
Weller, Romy	P-135, P-136	Zemlin, Michael	FV38, FV39, P-118
Welte, Tobias	P-089	Zettler, Markus	P-031, P-154
Wendt, Ralph	P-076	Zeuzem, Stefan	P-092
Wendt, Sebastian	P-070	Zhai, Bing	FV50
Wenigmann, Anne	P-142	Ziegler, Renate	P-113
Wenzel, Gentiana	P-092	Zimmer, Franziska	P-015
Wenzel, Jürgen J.	P-046, P-047	Zimmermann, Lisa	P-089
Werner, Guido	FV03, FV04	Zimmermann, Nicole	FV17
Westermayer, Bernd	P-125	Zinser, Madeleine E.	FV13
Westhoff, Timm H.	FV15	Zoleko Manego, Rella	FV27
Westhölter, Dirk	P-045	Zoller, Thomas	P-133
Westhölter, Dirk	P-092, FV15	Zoller, Wolfram G.	P-123
Wetzstein, Nils	FV25, FV28	Zöllner, Stefan	P-056
White, Kirsten		Zöllner, Stefan K.	P-053
Wichelhaus, Thomas A.		Zurek, Marlen	P-060
Wichmann, Dominic			

#NOCHVIELVOR

DEIN LEBEN.
DEINE REGELN.



DE-HIV-2020-09-0034 | Agenturfoto. Mit Model gestellt.

Mit einer erfolgreichen HIV-Behandlung kannst du leben, wie du willst. Frag deinen Arzt, welche Therapie am besten zu dir passt. **Erfahre mehr auf [NOCHVIELVOR.de](https://www.nochvielvor.de)**

Eine Initiative von  GILEAD für ein positives Leben mit HIV.



WWW.KIT-KONGRESSE.DE

ISBN 978-3-00-069192-8



9 783000 691928 >