



ABSTRACTBOOK

16. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

**14. - 17. Juni 2023,
Kongresshalle am Zoo, Leipzig**



mit 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Pädiatrische Infektiologie e.V.



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



In Zusammenarbeit mit



www.kit-kongresse.de



Inhaltsverzeichnis

Freie Vorträge	2
Posterkurzvorträge	105
Poster	181
Autorenindex	431

▶ FREIE VORTRÄGE

Thema	Zeit	Saal	Seite
Mittwoch, 14. Juni			
Sy 01 Forschungsnetzwerke in der Infektiologie	13:00 - 14:30 Uhr	Weißer Saal	4
Sy 02 Outbreak - Affenpocken (Mpox)	13:00 - 14:30 Uhr	Mahler Saal	7
Sy 03 Impfsymposium I (Pulmonale Infektionen)	13:00 - 14:30 Uhr	Händel Saal	12
Sy 04 DMykG-Symposium	13:00 - 14:30 Uhr	Schumann Saal	15
Sy 05 Atypische Mykobakterien	15:00 - 16:30 Uhr	Weißer Saal	18
Sy 06 Global Health	15:00 - 16:30 Uhr	Mahler Saal	21
Sy 08 Sexual Health - neue Versorgungsmodelle	15:00 - 16:30 Uhr	Schumann Saal	26
Donnerstag, 15. Juni			
Sy 14 Die neue Facharztweiterbildung für Infektiologie	10:15 - 11:45 Uhr	Weißer Saal	29
Sy 15 Vektorübertragene Infektionskrankheiten	10:15 - 11:45 Uhr	Mahler Saal	34
Sy 16 Infektionen durch SARS-CoV-2	10:15 - 11:45 Uhr	Händel Saal	37
Sy 17 Knochen- und Prothesenassoziierte Infektionen	10:15 - 11:45 Uhr	Schumann Saal	42
Sy 18 Antibiotikatherapie u. Mikrobiom - Highlights aus der Forschung	10:15 - 11:45 Uhr	Telemann Saal	45
Sy 23 Emerging Infections	14:30 - 16:00 Uhr	Weißer Saal	50
Sy 24 Impfsymposium II	14:30 - 16:00 Uhr	Mahler Saal	53
Sy 26 Update Blutstrominfektionen 2023	14:30 - 16:00 Uhr	Schumann Saal	56
Sy 28 Respiratorische Infektionen - was gibt es Neues?	16:30 - 18:00 Uhr	Weißer Saal	60
Sy 29 Malaria	16:30 - 18:00 Uhr	Mahler Saal	63
Sy 30 Antibiotic Stewardship (ABS)	16:30 - 18:00 Uhr	Händel Saal	65
Sy 32 Durch Zecken übertragene Erkrankungen	16:30 - 17:40 Uhr	Telemann Saal	69
Freitag, 16. Juni			
Sy 33 Zoonosen	10:15 - 11:45 Uhr	Weißer Saal	70
Sy 35 Parasitologie für NICHT-Parasitologen	10:15 - 11:45 Uhr	Händel Saal	73
Sy 36 ABS Update Pädiatrie	10:15 - 11:45 Uhr	Schumann Saal	76
Sy 44 Neglected Tropical Diseases (NTDs)	14:30 - 16:00 Uhr	Händel Saal	81
Sy 46 Tuberkulose - was gibt es Neues?	14:30 - 16:00 Uhr	Telemann Saal	84
Samstag, 17. Juni			
Sy 53 Infektionsimmunologie	10:30 - 12:00 Uhr	Mahler Saal	89
Sy 55 Hygiene in der Pädiatrie: Schaden oder Nutzen?	10:30 - 12:00 Uhr	Schumann Saal	92
Sy 58 Infektionen in der Dermatologie	12:15 - 13:45 Uhr	Mahler Saal	95
Sy 59 Global Health	12:15 - 13:45 Uhr	Händel Saal	97
Sy 60 RSV-Infektionen, Prophylaxe, Therapie	12:15 - 13:45 Uhr	Schumann Saal	102

Sy 01 Forschungsnetzwerke in der Infektiologie

Mittwoch, 14. Juni 13:00 - 14:30 | Weißer Saal

Klinische Infektiologie (allgemein)

Sy 01-FV-01

Trendanalyse des Frauenanteils unter Autoren und Editoren in führenden infektiologischen Journals, 2011-2021

K. Last^{1,2}, L. Hübsch², A. Huttner³, M. Cevik⁴, M. Wolkewitz⁵, S. Becker², C. Papan^{1,2}

¹Institute for Hygiene and Public Health, University Hospital Bonn, Bonn, DE

²Centre for Infectious Diseases, Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Saarland University, Homburg, DE

³Division of Infectious Diseases and Centre for Clinical Research, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, CH

⁴Infection and Global Health Division, School of Medicine, University of St Andrews, St Andrews, GB

⁵Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine and Medical Centre, University of Freiburg, Freiburg, DE

Background

Women's underrepresentation in academic publications persists in the field of infectious diseases (ID). Currently, there is a lack of time trend analyses to characterize developments over time in first and last author representation and editorial positions. However, this data is needed to guide policies and recommendations for journals to work towards gender equity in academic publishing.

Methods

In this longitudinal study, we analyzed citable articles counting towards a journal's impact factor published between 2011-2021 in five leading ID journals. Journals were selected within the top impact factor quartile of ID journals as ranked in the 2020 Journal Citation Reports and articles were analyzed regarding the gender composition of their first and last authors as well as editors and editors-in-chief. The journals included Clinical Infectious Diseases, The Lancet Infectious Diseases, Journal of Infection, Emerging Infectious Diseases, and Travel Medicine and Infectious Diseases. Selection was based on data availability such as retrievable first as well as last author names and, if journals had the name of more than one editor listed. We predicted the gender of authors and editors by using genderize.io with a cut-off value of 80% gender prediction probability.

Results

Of the 25,766 publications, women represented 44.1% of all first authors and only 28.5% of all last authors. As journal with the highest rate of women last authors, Clinical Infectious Diseases, had a rate of 31.2% (1,946/6,230) for 2011-2021. The journal with the highest rate of women first authors was the Journal of Infection (46%; 603/1,311). Aggregated women author rates increased from 42.5% to 46.3% for first authors and from 24.8% to 30.9% for last authors from 2011 to 2021. Of all 653 editors, 27.5% (162/653) were women, while 20% (10/50) of all editors-in-chief were women. We found no change over time for the women editor rates across the journals.

Conclusions

Women were underrepresented among first and last authors of publications in five leading ID journals between 2011-2021, albeit with an upward trend. Additionally, less than a third of all editors and editors-in-chief were women in the analyzed time period. The gender gap in publishing remains relevant in ID, especially for last authorship positions which signify seniority in research teams.

Sy 01-FV-02

Prävalenz von Infektionserkrankungen und Immunität gegenüber impfpräventablen Erkrankungen ukrainischer Geflüchteter in Deutschland - eine Analyse des deutschen Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)

A. Friedrichs¹, F. Brinkmann^{2,3}, L. Hojenski¹, Y. Schmiedel¹, A. Hoffmann³, C. Maier³, K. Giesbrecht⁴, P. Behrens⁴, A. Lindner⁵, N. Toepfner⁶, A. Kaasch⁷, A. Stich⁸, A. Gussew⁹, D. Heinrich¹⁰, M. Addo¹¹, C. Römmele¹², A. Dopfer-Jablonka^{13,14}, L. Mitrov¹⁵, M. Scherer¹⁵, C. Denkinger^{16,17}, G. Brandhorst¹⁸, A. Petersmann¹⁸, M. Vehreschild^{4,19}

¹University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Department of Internal Medicine I, Infectious Diseases, Kiel, DE

²University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Department of Pediatrics, Luebeck, DE

³Ruhr-University of Bochum, Department of Pediatrics, Bochum, DE

⁴Goethe-University Frankfurt, Department of Internal Medicine II, Hematology/Oncology, Frankfurt, DE

⁵Charité Berlin, Institute of International Health, Charité Center for Global Health, Berlin, DE

⁶University Hospital Carl-Gustav Carus Dresden, Department of Pediatrics, Dresden, DE

⁷Otto-von-Guericke University Magdeburg, Institute of Medical Microbiology and Infection Control, Magdeburg, DE

⁸Missio Hospital, Department of Tropical Medicine, Würzburg, DE

⁹University Hospital Halle, University clinic and outpatient clinic of radiology, Halle, DE

¹⁰Ludwig-Maximilians-University München, Department of Internal Medicine IV, München, DE

¹¹University Hospital Hamburg Eppendorf, Department of Internal Medicine I, Division of Infectious Diseases, Hamburg, DE

¹²University Hospital Augsburg, Department of Internal Medicine III, Augsburg, DE

¹³Hannover Medical School, Department of Rheumatology and Immunology, Hannover, DE

¹⁴German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Hannover-Brunswick, Brunswick, DE

¹⁵University Hospital Cologne, Department of Internal Medicine I, Cologne, DE

¹⁶University Hospital Heidelberg, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Heidelberg, DE

¹⁷German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Heidelberg, Heidelberg, DE

¹⁸Oldenburg Hospital, Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Oldenburg, DE

¹⁹German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, DE

Background

Refugees are particularly vulnerable to ID, due to the living conditions caused by displacement and mass housing. This is particularly true for children and adolescents. In the initial reception facilities screening for ID is rarely performed in depth, such that receiving countries may not be able to offer medical care tailored to the needs of different groups of refugees. Knowledge of prevalences of vaccine-preventable ID allows early intervention and prevention of transmission.

Methods

Within NUM, a surveillance study NU(M)KRAINE is being performed by 13 centres within Germany in collaboration with local health authorities and initial reception facilities. Ukrainian refugees of any age group are being screened between 9-12/2022 for acute SARS-CoV 2 infection by antigen test. Furthermore, serologies for polio, diphtheria, tetanus, rubella, H.influenzae, measles, mumps, pertussis, HIV, hepatitis A, B and C, varicella, SARS-CoV-2 as well as an IGRA for TBC and SARS-CoV-2 are performed. Inclusion of refugees is facilitated by native Ukrainian/Russian translators. Analyses are complemented by a questionnaire covering personal and family history of ID, vaccination status and conditions during migration. Main outcomes are vaccination uptake before/after arrival to Germany and determination of prevalence of relevant ID.

Results

Between 09-12/2022, 1793 refugees were included into the study, thereof 1404 adults, 108 adolescents and 281 children. Laboratory results showed that 1638 (94.96%) of refugees had antibodies against SARS-CoV-2 suggesting prior vaccination or contact with the virus. Concerning hepatitis, 62 (3.59%) of refugees had a positive HCV and 165 (9.57%) a positive HBC serology. For 22 (1.28%) of refugees, HIV test was reactive. Overall, 190 (11.01%) of refugees had a positive TBC IGRA. Data analysis on vaccine-preventable diseases is still ongoing and will be presented in detail at the KIT conference.

Conclusions

Among the Ukrainian refugees coming to Germany and participating in this study, prevalence of positive serology for hepatitis B and C, as well as HIV corresponds to prior data from the Ukraine. Since Ukraine is one among the highest-burden countries for drug-resistant TBC worldwide, refugees with positive TBC IGRA should receive further diagnostics to rule-out active TBC disease and consider treatment for infection. ID screening programs for refugees are a valuable tool to improve group-specific medical care in the receiving country.

The first two years of the European VACCELERATE volunteer registry

J. Salmanton-García¹, F. A. Stewart², S. Heringer², C. D. Argyropoulos³, J. Leckler², O. A. Cornely², Z. D. Pana³

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

³European University of Cyprus, Nicosia, CY

Background

The VACCELERATE Volunteer Registry is an active single-entry point for European residents interested in clinical trial participation. It has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement 101037867), and the German Federal Ministry of Education and Research (grant BMBF01KX2040). As of today, the VACCELERATE Volunteer Registry is active in 17 countries, and associated to two national registries (France, The Netherlands), with 106,869 registered volunteers overall. Participants provide their contact information, including first and last name and e-mail address, age, gender, pre-existing comorbidities, vaccination status for SARS-CoV-2, COVID-19 history, and maximum distance willing to travel to a clinical trial site, if needed. The registry is open to both adults and children, complying with legal consent requirements. The VACCELERATE Volunteer Registry is active since October 2020.

Methods

Once volunteers sign in on www.vaccelebrate.eu/volunteer-registry, data are stored until a request is received from entities managing or performing clinical trials or epidemiological studies. Based on the inclusion criteria of the respective study, number of volunteers needed, potential delivery of invitation reminders, and turnaround time is set. Afterwards, matching notifications are delivered. Eventually, if volunteers autonomously decide to participate in the study, they may contact via email the promoters.

Results

Between December 2020 and November 2022, the VACCELERATE Volunteer Registry has been approached to match clinical trials and epidemiological studies with volunteers 28 times. Of those, 17 (61%) studies have been focused on different aspects of SARS-CoV-2, such as finding of the best vaccination scheme, new vaccine testing, or infection point-prevalence. Additionally, new vaccinations against *Streptococcus pneumoniae* have been the research topic of 6 (21%) studies. Overall, 71,758 study participations have been offered to VACCELERATE volunteers of all ages.

Conclusions

After 2 years since its activation, the VACCELERATE Volunteer Registry has become a reference for study sponsors and clinical trial units to speed up volunteer enrolment in trials. We expect a further increase in volunteer registration, and study requests.

Sy 02 Outbreak - Affenpocken (Mpox)

Mittwoch, 14. Juni 13:00 - 14:30 | Mahler Saal

Emerging Infections

Sy 02-FV-01

Mpox in Germany, 2022: a shift from event-linked travel-associated transmission to a large autochthonous outbreak

K. Jansen, R. Selb, G. Steffen, U. Koppe, V. Bremer, K. Stark, C. Frank, G. Falkenhorst, R. Lachmann

Robert Koch-Institut, Berlin, DE

Background

Subsequent to detection of a non-travel associated cluster of mpox cases in the United Kingdom in early May 2022, laboratory confirmed cases of the notifiable infection were also reported in Germany.

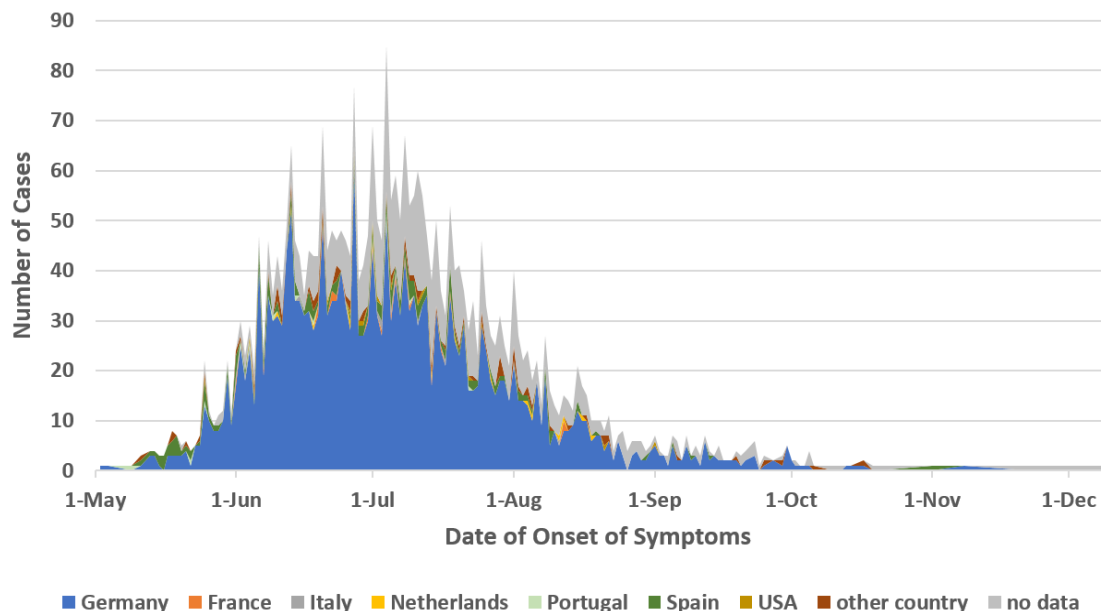
Methods

We analyzed mpox notification data by dates of diagnosis and symptom onset, sex, age, hospitalization status, probable route of transmission, and probable place of infection (PPOI).

Results: By 31 December 2022, 3,676 cases were reported: Median age was 37 years (range 0-85, including six cases <18 years), 99.4% were male. For 93.9% of 798 cases with data on the probable route of transmission, sexual contact between men was reported. Of 3,250 cases with data on hospitalization, 6.3% were hospitalized; no deaths were reported. Median incubation period of cases having a confirmed exposition period of one day (n=264) was 7 days; for 25% of these the incubation period was <5 days.

The first case was notified on 20 May, earliest symptom onset reported was 2 May. Of cases with symptom onset before 22 May, for 27/54 the PPOI was abroad (fig. 1), often during travel-associated gay pride events. From 23 May onwards, 88.8% cases with data on PPOI (n=2,610) were acquired in Germany. For 58.6% of cases acquired in Germany, Berlin was reported as PPOI, 9.9% of those were not residents of Berlin.

Following a sharp increase in cases until early July, case numbers decreased substantially until early October (fig. 1).



Laboratory-confirmed mpox cases by date of symptom onset (or alternatively notification date) and probable country of infection (country specified if total of cases ≥ 10); Germany, 1 May–8 December 2022 (n = 3,358)

Conclusion

Germany has been one of the most affected countries in this outbreak, with the sixth highest overall number of mpox cases worldwide. After initially comprising mostly travel-associated cases, the outbreak shifted to predominantly autochthonous transmission mainly among MSM. There had been circulation in Berlin already prior to outbreak recognition.

The city state of Berlin, the outbreak's epicenter in Germany, has one of Europe's largest MSM populations and is a major international MSM hotspot with many gay clubs and sex-on-premises locations. Intense prevention measures were implemented on national and state level. Close cooperation among a broad range of public health professionals, clinicians, and MSM community organizations provided non-stigmatizing, targeted information and vaccination offers.

Case Reports

Sy 02-FV-02

Schwere Mpox-Infektion mit Myositis und Muskelabszess: klinisches und virologisches Ansprechen auf orales Tecovirimat über 28 Tage

L. Hermanussen, T. T. Brehm, S. Schmiedel

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, DE

Ein 31-jähriger Mann stellte sich mit disseminierten papulösen und ulzerösen Läsionen im Gesicht und am Körper vor. Er berichtete, dass der Ausschlag einige Tage zuvor an seiner Nase begonnen hatte. Monkeypoxvirus (mpox) -DNA wurde mittels PCR in den Läsionen, im Rachen und in hohen Konzentrationen im Blut des Patienten nachgewiesen. Bei dem Patienten war eine HIV-Infektion bekannt. Da er seine antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) nicht einhielt, zeigte sich bei Aufnahme eine sehr niedrige CD4-Zahl. Er verneinte jeglichen sexuellen Kontakt, berichtete jedoch, dass er sein Bett wiederholt mit anderen Bewohnern der Flüchtlingsunterkunft, in der er lebte, teilen musste. Angesichts seines schlechten Immunstatus und der hohen Anzahl von teilweise sehr schmerzhaften Läsionen wurde er 14 Tage lang mit oralem Tecovirimat behandelt und in klinisch gebessertem Zustand nach Hause entlassen. Wenige Tage später stellte sich der Patient erneut mit einer Schwellung und starken Schmerzen des rechten Beines bei poplitealer und inguinaler Lymphadenopathie vor. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte ein Ödem des M. gastrocnemius mit mehreren Flüssigkeitsansammlungen, die mit einer infektiösen Myositis mit Abszessbildung vereinbar waren. Es erfolgte eine offene Muskelbiopsie mit Abszessdrainage. Die Gewebeproben zeigten histologisch eine chronische Entzündung und wurden mittels PCR positiv auf mpox in einer Konzentration von 10^8 Kopien/ml getestet. Bakterienkulturen, Mykobakterienkulturen, pan-bakterielle und pan-fungale PCRs sowie die *Mycobacterium tuberculosis* PCR waren negativ. Er wurde erneut 14 Tage lang mit oralem Tecovirimat behandelt, worunter sich der klinische Gesamtzustand sowie die Schmerzen und die Schwellung des Beines im Laufe des Krankenhausaufenthalts allmählich besserten.

Unter der Behandlung mit Tecovirimat zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und ein gutes klinisches Ansprechen bei gleichzeitigem Abfall der Entzündungswerte sowie der Viruslast im Blut. Die mpox Virämie könnte sich als Marker qualifizieren, um schwere Fälle zu identifizieren sowie die Indikation und Dauer der Behandlung festzulegen. Bei immunsupprimierten Patienten kann mpox eine infektiöse Myositis und Muskelabszesse verursachen, was eine wichtige Differenzialdiagnose für sekundäre bakterielle Superinfektionen darstellt.

Die Vielfalt der Pockenvirusinfektionen des Menschen

P. Obermeier^{1,2}, U. Hillen², S. Buder^{2,3}

¹Vaccine Safety Initiative, Berlin - Schönefeld, DE

²Vivantes Klinikum Neukölln, Dermatologie und Venerologie, Berlin, DE

³Robert Koch-Institut, Konsiliarlabor für Gonokokken, Fachgebiet Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger, Berlin, DE

Hintergrund

Durch Vakzinierung gelang 1979 in einer globalen Anstrengung die Eradikation der Pocken (*Variola vera*). Dennoch sind Erkrankungen durch Vertreter der *Poxviridae* weiterhin infektionsmedizinisch relevant und nicht zuletzt durch das globale Auftreten von Mpox von hoher Aktualität.

Methode

Wir präsentieren eine aktuelle Systematik der *Poxviridae*, dazugehöriger Krankheitsbilder und Differentialdiagnosen sowie Therapieoptionen mit praktischem Nutzen für verschiedene medizinische Fachrichtungen, einschließlich Infektiologie und Dermatologie.

Resultat

Die Familie der *Poxviridae* umfasst nach derzeitiger Taxonomie u.a. die vier Genera *Ortho-*, *Para-*, *Mollusci-* und *Yatapoxvirus* (**Abbildung 1**), deren Spezies teils humanpathogen sind. Die meisten Pockenvirusinfektionen sind Zoonosen und werden durch Tierkontakte übertragen. Nur Infektionen mit *Variola-* und *Molluscum contagiosum* Viren stellen nach gegenwärtigem Kenntnisstand reine Anthroponosen dar. Infektionen mit unterschiedlichen Pockenviruspezies derselben Gattung lösen untereinander in der Regel eine antigenetische Kreuzprotektion aus; Infektionen mit unterschiedlichen Gattungen jedoch nicht.

Klinik, Diagnostik und Therapie

Oft sind Pockenvirusinfektionen auf den Inokulationsort begrenzt und zeigen sich als Effloreszenz mit einer typischen Entwicklung von initialer Makula über Papel mit Umbilikation zu Vesikel und Pustel. Meist kommt es zur Krustenbildung und Vernarbung, wie bei Tanapocken oder Melkerknoten. Disseminierte Läsionen kommen z.B. bei Dellwarzen vor. Okuläre, respiratorische oder systemische Komplikationen sind u.a. bei Mpox und Kuhpocken beschrieben. Parapoxviren können immunvermittelte Phänomene wie ein bullöses Pemphigoid auslösen.

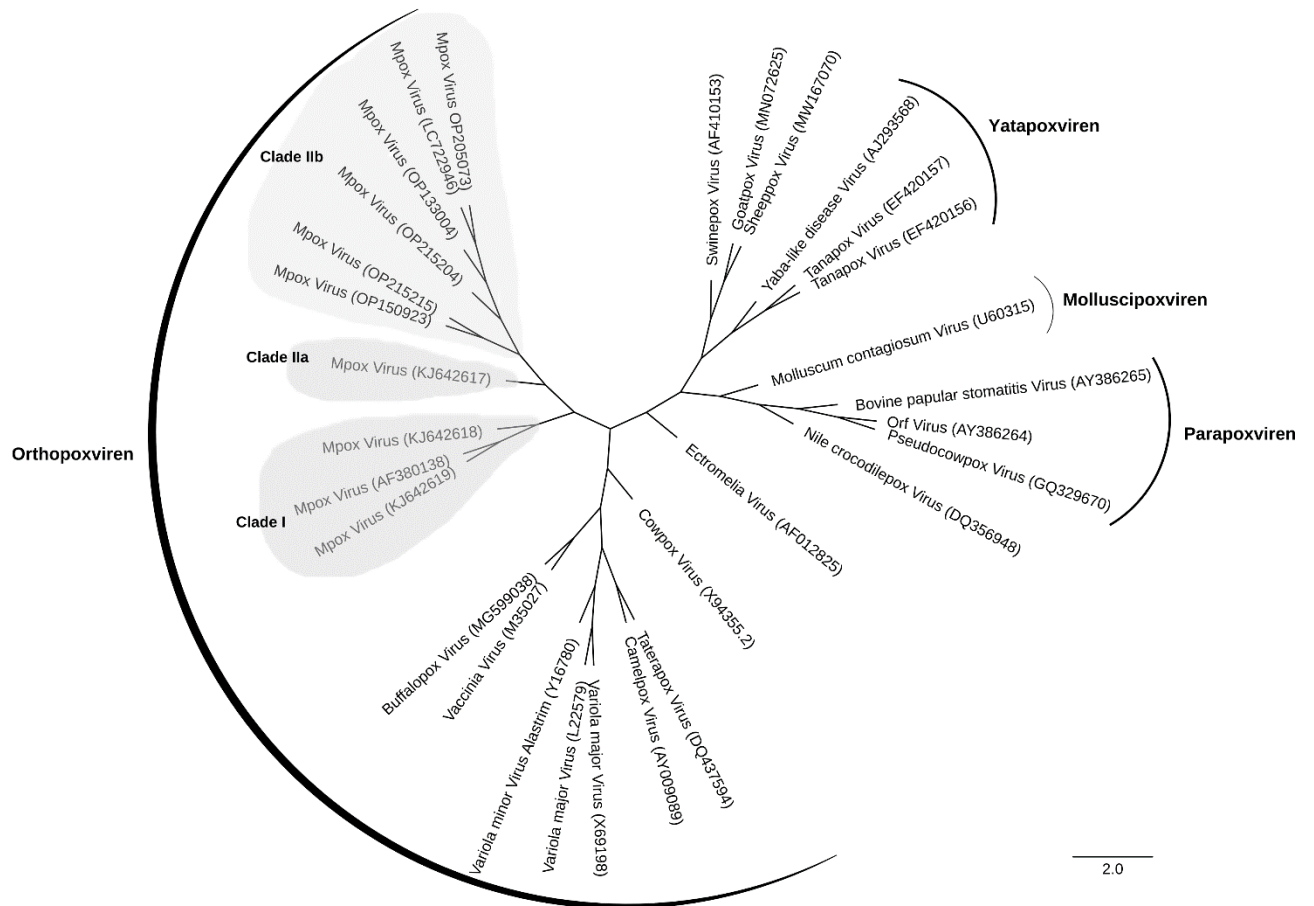
Durch Mikro- und Makroevolution können sich Epidemiologie und Klinik von Pockenvirusinfektionen ändern, wie zuletzt bei Mpox (Clade IIb).

Neben Anamnese und Klinik erfolgt die Diagnostik primär mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (PCR) oder ergänzend z.B. durch histologische Untersuchungen.

Oft genügt eine symptomatische oder lokoregionäre Therapie. Für Orthopoxviren stehen Impfstoffe zur Verfügung und als antivirale Therapie ist Tecovirimat zugelassen.

Fazit

Pockenvirusinfektionen sind durch neueste Entwicklungen in Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie bzw. Prävention erneut in den Fokus gerückt. Dieses Update zu den Pockenvirusinfektionen des Menschen soll ein adäquates Patientenmanagement erleichtern.



Phylogenie abgeleitet von konkatenierten Nukleotidsequenzen der gesamten kodierenden Sequenz ausgewählter Chordopoxviren; Maximum-Likelihood-Baum erstellt mit RAxML 8.2.11 (GTR-Gammamodell, 100 Bootstraps), implementiert in Geneious prime 2022.2.2, Darstellung in unverwurzeltem Format; Divergenzskala (Substitutionen pro Position) s. unten rechts.

Sy 03 Impfsymposium I (Pulmonale Infektionen)

Mittwoch, 14. Juni 13:00 - 14:30 | Händel Saal

COVID-19

Sy 03-FV-01

Longitudinalstudie zur Spike-spezifischen humoralen und zellulären Immunantwort nach COVID-19-mRNA Impfung bei Nierentransplantierten im Vergleich zu einer immunologisch gesunden Kohorte

A. Ess¹, S. Blaumeiser¹, F. Manotas¹, G. Almanzar¹, J. Knapp¹, H. Palzer¹, A. Dreilich¹, F. Jüngling¹, W. Stürmer², M. Krone³, J. Reusch³, I. Wagenhäuser³, A. Gabel³, P. Wratil⁴, G. Lupoli⁴, M. Bischof⁴, C. Drechsler⁵, T. Stövesand⁵, N. Petri⁶, A. Herzog⁷, O. Keppler⁴, M. Prelog¹

¹Universitätsklinik Würzburg, Pädiatrische Rheumatologie/Spezielle Immunologie, Würzburg, DE

²Praxis für Innere Medizin Dr. Werner Stürmer, Würzburg, DE

³Universitätsklinikum Würzburg, Zentrale Einrichtung Krankenhaushygiene und Antimicrobial Stewardship, Würzburg, DE

⁴Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, DE

⁵KfH-Nierenzentrum, Würzburg, DE

⁶Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, DE

⁷Universitätsklinik Würzburg, Transplantationszentrum, Würzburg, DE

Fragestellung

Patienten unter Immunsuppression nach Nierentransplantation (NTX) zeigen generell eine geringere Immunogenität der COVID-19-mRNA-Impfung in Bezug auf die humorale Immunantwort. Ziel der Arbeit war es, in einer kontrollierten Longitudinalstudie die humorale und zelluläre Immunogenität der COVID-19-mRNA-Impfung in dieser vulnerablen Risikogruppe zu charakterisieren.

Methoden

Die Analyse der humoralen Immunantwort erfolgte durch Bestimmung der anti-Spike-IgG Antikörperkonzentration (BAU/ml), der relativen Avidität (RA) und der Neutralisationsfähigkeit gegenüber replikationskompetentem SARS-CoV-2 angegeben in 50% inhibitorischen Konzentrationen (IC50) vor und nach der 2. Booster-Impfung (4. Impfstoffdosis) nach homologem oder heterologem Impfschema mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen bei 66 NTX und 102 gesunden Kontrollen (HC). Die Untersuchung der zellulären Immunantwort auf das Spike-Protein wurde mit einem Interferon-gamma-basierendem ELISpot Assay durchgeführt und in Spot forming units (SFU)/1 Mio. Zellen nach Subtraktion der Negativkontrolle und mittels Stimulationsindex (SI) bestimmt.

Resultat

Vor der 4. Impfung war der Median der anti-Spike-IgG Konzentration niedriger in NTX als in HC (522 vs. 968 BAU/ml) und die Zahl der SFU bzw. der SI in HC tendenziell höher (28 SFU vs. 11 SFU; 1,3 SI vs. 1,2 SI). Die 4. Impfung mit original COVID-19-mRNA Impfstoffen ergab einen Anstieg der medianen anti-Spike-IgG um das 1,1-fache in NTX und 2,8-fache in HC, sowie einen Anstieg der RA auf 78% in beiden Gruppen. Bei nicht signifikant erhöhter zellulärer Immunität durch die 4. Impfung zeigte sich jedoch ein deutlicher Effekt auf die Erhöhung der neutralisierenden Antikörper gegen Delta um das 1,6-fache und gegen Omikron BA.5 um das 1,4-fache. Zu milden Durchbruchinfektion im dreimonatigen Beobachtungszeitraum nach 4. Impfung kam es bei 4 NTX (6,1%) und bei 5 HC (4,9%).

Fazit

Die 4. COVID-19-mRNA Impfung mit nicht angepassten Impfstoffen führte in der Risikogruppe der NTX-Patienten zu einer Erhöhung der neutralisierenden Antikörper gegen neue Varianten, wie Omikron BA.5, bei gleichbleibender zellulärer Reaktivität gegen das Spike-Protein. Diese Ergebnisse zeigen, dass durch die 4. Impfung mit den ursprünglichen Impfstoffen auch bei immunsupprimierten Patienten eine Erhöhung der funktionell aktiven Antikörper gegen neue Varianten erreicht werden kann und sich bezogen auf den Beobachtungszeitraum eine ähnliche Impfstoffeffektivität wie in der Kontrollgruppe ergibt.

Entwicklung der humoralen Immunantwort gegenüber SARS-CoV-2 infolge der Drittimpfung korreliert mit präexistenten Spike-reaktiven Effektor-T-Helferzell-Populationen

L. Page¹, K. Dennehy¹, M. Freitag², H. Buijze¹, E. Loell¹, K. Mueller³, P. Giri³, J.-M. Classen⁴, H. Messmann⁴, R. Hoffmann¹, C. Roemmele^{2,4}, S. Wurster⁵, A. Fuchs⁴

¹Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Labormedizin und Mikrobiologie, Augsburg, DE

²Universitätsklinikum Augsburg, COVID-19 Task Force, Augsburg, DE

³Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, DE

⁴Universitätsklinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, DE

⁵The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Infectious Diseases, Infection Control, and Employee Health, Houston, US

Fragestellung

Die Ausprägung der SARS-CoV-2-reaktiven T-Zell- und Antikörper-Immunität nach Erst- und Zweitimpfung hängt in hohem Maße von der Komposition der CD4⁺ naiven, Gedächtnis- und Effektorzellpopulationen zum Zeitpunkt vor der Erstimpfung ab [1], wohingegen Prädiktoren für die Booster-Antwort wenig untersucht sind. Daher untersuchten wir, inwiefern das globale und Antigen-spezifische T-Helferzell-Repertoire am Tag der Drittimpfung die Antikörper-Antworten nach der Booster-Impfung beeinflussen.

Methode

Li-Heparin-Blut und Serum von 31 gesunden Probanden (Alter: 27-65 Jahre, Median: 52 Jahre) wurden unmittelbar vor der Drittimpfung mit BNT162b2 und 4 Wochen danach gewonnen. Serum wurde auf α -Nukleokapsid-, α -Spike-, sowie neutralisierende Antikörper untersucht. 0,5 mL Vollblut wurden nach einem etablierten Protokoll [2] mit 0,6 nmol Spike-Peptiden (Prot_S, Miltenyi Biotec) stimuliert. Nach extra- (CD3, CD4, CD45RO, CCR7) und intrazellulärer (IFN- γ , CD69, CD154) Färbung wurden die Proben durchflusszytometrisch analysiert. Zudem wurden Zytokinkonzentrationen in Plasmaüberständen analog stimulierter Proben [3] mittels 13-plex LegendPlex Essential Immune Response Kit (BioLegend) bestimmt. Serumkonzentrationen der α -Spike-IgG und neutralisierenden Antikörper 4 Wochen nach der Drittimpfung wurden mit den Hintergrund-korrigierten Prot_S-spezifischen T-Zell-Frequenzen und Zytokin-Antworten vor der Drittimpfung korreliert (Spearman-Korrelation mit Benjamini-Hochberg-Korrektur).

Resultat

2 Probanden mit α -Nukleokapsid IgG >1 U/mL wurden von der Analyse ausgeschlossen. α -Spike-IgG nach Drittimpfung korrelierte signifikant positiv mit präexistenten Prot_S-spezifischen IFN γ +CD4⁺ Effektorzellen ($r=0,47$; $p<0,01$), sowie multifunktionalen (CD154+CD69+IFN- γ +CD4⁺) Effektor-Gedächtniszellen. Des Weiteren fand sich eine positive Korrelation der α -Spike-IgG mit der IL-2- ($r=0,50$; $p<0,01$) und IL-17A-Sekretion ($r=0,51$; $p<0,01$). Im Gegensatz dazu war ein hoher Anteil präexistenter IFN- γ +CD4⁺ zentraler Gedächtniszellen mit geringeren Spike-IgG-Konzentrationen nach der Drittimpfung assoziiert (IFN- γ + $r=-0,51$; IFN- γ +CD69+ $r=-0,48$; IFN- γ +CD154+ $r=-0,51$; IFN- γ +CD69+CD154+ $r=-0,61$; alle $p<0,01$).

Fazit

Anders als bei der Antwort auf die initiale Impfserie [1] sind die zum Zeitpunkt der Booster-Impfung bereits vorliegenden Effektor-T-Helferzell-Populationen sowie die Antigen-spezifische IL-2- und IL-17A-Sekretion maßgeblich für die Produktion Spike-spezifischer IgG nach der Drittimpfung.

Literaturangaben

[1] Saggau C, Martini GR, Rosati E, Meise S, Messner B, Kamps AK, Bekel N, Gigla J, Rose R, Voß M, Geisen UM, Reid HM, Sümbül M, Tran F, Berner DK, Khodamoradi Y, Vehreschild MJGT, Cornely O, Koehler P, Krumbholz A, Fickenscher H, Kreuzer O, Schreiber C, Franke A, Schreiber S, Hoyer B, Scheffold A, Bacher P, (2022), The pre-exposure SARS-CoV-2-specific T cell repertoire determines the quality of the immune response to vaccination, *Immunity*, 1924-1939.e5., 55(10), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985324/>, 2023-02-06

[2] Weis P, Helm J, Page L, Lauruschkat CD, Lazariotou M, Einsele H, Loeffler J, Ullmann AJ, Wurster S, (2020), Development and evaluation of a whole blood-based approach for flow cytometric quantification of CD154⁺ mould-reactive T cells, *Med Mycol*, 187-196, 58(2), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095327/>, 2023-02-06

[3] Lauruschkat CD, Page L, White PL, Etter S, Davies HE, Duckers J, Ebel F, Schnack E, Backx M, Dragan M, Schlegel N, Kniemeyer O, Brakhage AA, Einsele H, Loeffler J, Wurster S, (2021), Development of a Simple and Robust Whole Blood Assay with Dual Co-Stimulation to Quantify the Release of T-Cellular Signature Cytokines in Response to Aspergillus fumigatus Antigens, *J Fungi*, 462, 7(6), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201183/>, 2023-02-06

Potent induction of humoral and cellular immunity after bivalent BA.4/5 mRNA vaccination in hemodialysis patients

S. Bronder¹, J. Mihm², R. Urschel¹, V. Klemis¹, T. Schmidt¹, S. Marx¹, A. Abu-Omar¹, F. Hielscher¹, C. Guckelmuß¹, U. Sester², M. Sester¹

¹Universität des Saarlandes, Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie, Homburg, DE

²SHG Klinikum Völklingen, Medizinische Klinik III: Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Immunologie und Dialyse, Völklingen, DE

Aim

The risk of infection and severe COVID-19 disease with fatal outcome is increased in hemodialysis patients (HD) because of inadequate humoral and cellular immune responses. Up to now, knowledge on immunogenicity of the bivalent Omicron BA.4-5 vaccine is limited. Therefore, vaccine-induced humoral and cellular immunity was comparatively analyzed in patients (HD) and immunocompetent controls. Moreover, the effect of a previous infection on immunogenicity was analyzed in both groups.

Methods

Specific humoral and cellular immunity toward the spike protein derived from parental SARS-CoV-2 and from Omicron VOCs BA.1, BA.2 and BA.4-5 were analyzed before and 13-18 days after vaccination in 33 HD and 58 controls matched for age, sex and prior infection status. SARS-CoV-2-spike-specific IgG antibodies were quantified by ELISA. Spike-specific CD4 and CD8 T cells were characterized based on intracellular cytokine staining after peptide-stimulation using flow cytometry.

Results

Both non-infected (n=14) and infected HD (n=19) showed a significant induction of IgG and specific CD4 and CD8 T-cell levels toward the parental spike protein after vaccination with no difference between the groups. However, infected HD had significantly higher percentages of spike-specific CD4 T cells compared to infection-naïve HD (p=0.004). This was associated with a concomitantly lower expression of CTLA-4 in infected HD. Overall, vaccine-induced CD4 and CD8 T-cell levels towards all tested spike variants were similar indicating substantial cross-reactivity (p<0.0001, r=0.93-0.97). Spike-specific CD4 T cells were predominantly polyfunctional, co-expressing IFN γ , IL-2 and TNF α , whereas spike-specific CD8 T cells were mostly IFN γ ⁺TNF α ⁺. Comparison of HD and controls revealed no difference in spike-specific IgG levels and CD8 T cells. However, among infected individuals, HD had significantly higher percentages of spike-specific CD4 T cells than controls (p<0.0005). Vaccination was well tolerated in both groups although local and/or systemic adverse events were reported more frequently in controls.

Conclusion

Our study did not provide any evidence for impaired immunogenicity of the bivalent Omicron BA.4/5 vaccine in hemodialysis patients. Unlike in controls, previous infection of patients was even associated with higher levels of spike-specific CD4 T cells, which may reflect a more intense immunological imprinting after viral infection.

Sy 04 DMykG-Symposium

Mittwoch, 14. Juni 13:00 - 14:30 | Schumann Saal

Pilzinfektionen

Sy 04-FV-01

Identification of variables affecting isavuconazole levels in critically ill ICU patients including those with COVID-19

H.-T. Naumann^{1,2,3}, R. Bertram^{1,2}, M. Kinzig⁴, F. Sörgel⁴, J. Steinmann^{1,2}, R. Hoehl^{1,2}

¹Klinikum Nürnberg, Institute of Clinical Hygiene, Medical Microbiology and Infectiology, Nuremberg, DE

²Paracelsus Medical University, Nuremberg, DE

³University Hospital Carl Gustav Carus and Medical Faculty of TU Dresden, Intensive Care Unit Medical Clinic and Policlinic I, Dresden, DE

⁴IBMP - Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung, Nuremberg-Heroldsberg, DE

Background

The broad-spectrum triazole isavuconazole is used for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis. The impact and significance of patients' clinical and demographic characteristics on isavuconazole plasma levels is under debate.

Objectives

Plasma concentrations of isavuconazole were determined in critically ill ICU patients with or without COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA). A total of seven characteristics were included into mono- and multivariable analysis. These were: sex, age, COVID-19 status, body-mass index (BMI), sepsis-related organ failure (SOFA) score, renal replacement therapy (RRT) status and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) status.

Methods

Isavuconazole plasma concentrations were measured as part of routine therapeutic drug monitoring (TDM) in two ICUs of a tertiary hospital. Concentrations determined 20-28h after last dosing were defined as trough levels (C_{min}). Overall, 160 C_{min} levels of 62 patients with invasive fungal infection were analysed, 30 of which suffering from COVID-19. Mono- und multivariable analysis was conducted to reveal possible interaction effects between variables.

Results

The overall mean C_{min} was 1.64 $\mu\text{g/ml}$ (interquartile range 0.83-2.24, total range 0.24-5.67 $\mu\text{g/ml}$). In total, 34.4% of the C_{min} values of the entire cohort were below a threshold plasma concentration of 1 $\mu\text{g/ml}$ of isavuconazole. We found no significant differences in isavuconazole levels between patients with or without COVID-19 ($p=0.43$). The following characteristics were significantly associated with lower isavuconazole trough levels: female sex ($p=0.003$), age ≤ 65 years ($p=0.002$), BMI >25 ($p=0.006$), SOFA score >12 ($p=0.0002$); RRT yes ($p=0.095$), and ECMO yes ($p=0.016$).

Conclusions

This study shows that critically ill patients with particular single or combined clinical characteristics may be prone to sub-threshold trough drug-levels when treated with isavuconazole. Unexpected interaction effects influencing plasma concentrations clarify the need for careful dose regimens in heterogeneous cohorts of critically ill patients with fungal infections.

Pilzinfektionen

Sy 04-FV-02

Survival after cryptococcosis in Germany: retrospective multicenter cohort study (2004-2021)

J. Kessel¹, A.-C. Rossaert², T. Lingscheid³, J. Grothe^{4,5,6}, T. Harter^{7,8}, C. Wyen⁹, D. Tominski¹⁰, T. Bollinger¹¹, J. Kubis¹², B. Becke¹³, C. Hoffmann¹⁴, U. Koppe¹⁵, O. A. Cornely^{4,16,17}, C. Stephan^{1,8}, V. Rickerts²

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Zentrum Innere Medizin, Infektiologie, Frankfurt, DE

²Robert Koch Institut, FG16, Berlin, DE

³Fächerverbund für Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin Campus Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Cologne, DE

⁵German Center for Infection Research, Partner site Bonn-Cologne, Cologne, DE

⁶University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

⁷Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Infectious Diseases Section, Department of Internal Medicine 3, Erlangen, DE

⁸Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Sektion HIV-Medizin, Berlin, DE

⁹Praxis Ebertplatz, Köln, DE

¹⁰Vivantes - Netzwerk für Gesundheit GmbH Humboldt Klinikum, Zentrum für Infektionsmedizin, Berlin, DE

¹¹Klinikum Bayreuth, Bayreuth, DE

¹²Universität Ulm, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Ulm, DE

¹³Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH, Treuenbrietzen, DE

¹⁴ICH Stadtmitte, Hamburg, DE

¹⁵Robert Koch Institut, FG34, Berlin, DE

¹⁶University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, , Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

¹⁷German Center for Infection Research, Partner site Bonn-Cologne, Cologne, DE

Background

Clinical presentation and outcome of cryptococcosis may be influenced by fungal sequence type, underlying illness and patient management.

Method

Retrospective cohort study (16 sites) of selected patients diagnosed with cryptococcosis (crypto) in Germany to gain insights into epidemiology and treatment practice. Patient finding by contacting treatment center. Documentation using a case report form. Therapy was compared to treatment guidelines to assess compliance. Data are represented as median (min-max).

Results

Fifty-seven patients (female:12; male:45) between 25 and 95 years (median 40) were included. Underlying illness included AIDS (56%), cancer (11%), chronic liver disease (5%) and others (21%). Most infections were disseminated (91%). Isolates were available from 49 cases and included *C. neoformans var. grubii* (n=39), *C. neoformans var. neoformans* (n=8), AD hybrids and *C. gattii* (one each).

Patients with AIDS had 31 (0-260) CD4 per μ l, 31% were on HAART. In patients without prior HAART, it was started earlier than recommended in 64%, 11 days (9-27) after diagnosis of crypto. IRIS was diagnosed in 34% of these patients.

Antifungal induction therapy was documented in 83% with disseminated infection and 26% being treated according to guidelines with Amphotericin B based double combination, 7% received monotherapy and 67% antifungal tripletherapy. Patients were followed for 132 (1-5008) days. Lethal outcome was documented in 14%, five (1-20) days after diagnosis of crypto and was more likely in patients with AIDS or chronic liver disease, in infections caused by *C. neoformans var. grubii* and disseminated infections.

Conclusion

We demonstrate a substantial early mortality in patients with disseminated cryptococcosis potentially associated with late diagnosis. Prognosis may be improved by increasing awareness and screening by antigen testing. Guideline adherence may positively impact outcome by fostering use of combination therapy in disseminated cases and delayed start of HAART to prevent IRIS. An association between survival and fungal sequence type may not be detected because of multiple sequence types identified potentially due to frequent travel history.

A Multicenter Analysis of Isavuconazole for Treatment of Probable/Proven Invasive Aspergillosis and Mucormycosis

S. Wingen-Heimann¹, S. Hopff¹, E. Schalk², B. Grüner³, Y. Khodamoradi⁴, J. Kessel⁴, J. J. Vehreschild¹

¹University Hospital of Cologne, Department of Internal Medicine I, Köln, DE

²Otto-von-Guericke University Magdeburg, Medical Center, Department of Hematology and Oncology, Magdeburg, DE

³University Hospital of Ulm, Department of Infectious Diseases, Internal Medicine III, Ulm, DE

⁴Goethe University Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Department of Internal Medicine, Frankfurt, DE

Background

Invasive fungal diseases (IFDs) are life-threatening infections with mortality rates up to 75%. Isavuconazole has a broad spectrum of activity against many pathogenic fungi and a low rate of side effects. Little is known about real-life data outside the environment of clinical trials regarding a clinically and economically sound strategy of isavuconazole.

Methods

An ongoing retrospective, observational, multicenter study of hematological patients with probable or proven invasive aspergillosis and/or mucormycosis treated in German tertiary care centers between 01/2016 – 05/2021 was designed by using the epidemiological study platform accessible via www.ClinicalSurveys.net. The study is performed in a matched case/control design of patients who received isavuconazole as empirical, first- or second-line therapy (case group) vs. liposomal amphotericin B or voriconazole as empirical or first-line therapy (control group). Matching criteria were i.a. age, gender, underlying disease, and risk factors for IFD. Definition of IFD was based on EORTC/MSG criteria.

Results

To date, 99 patients (56 in the case group and 43 in the control group) were completely documented into the eCRF and suitable for statistical analysis. In both groups, median age at time of IFD diagnosis was 57 years (range: 18-86 years) and 31 patients (31%) were female. In the case and the control group, 45 (80%) and 34 patients (79%) received antifungal treatment due to probable/proven invasive aspergillosis, respectively. The mean overall hospital length of stay (LOS) from day of IFD diagnosis of patients in the case and the control groups were as follows: 60 days (95% CI: 49-70) vs. 47 days (95% CI: 38-55; $P=0.059$), with a mean duration on an intensive care unit of 8 days (95% CI: 4-11) vs. 7 days (95% CI: 3-11; $P=0.879$), respectively. At the end of hospitalization, 36 patients (64%) in the case group and 21 patients (49%; $P=0.123$) in the control group were alive and in four (7%) and three patients (7%; $P=0.974$) IFD was the primary reason for death, respectively.

Conclusion

Our interim analysis showed comparable results of LOS and outcome of patients in the case and the control group. Further analyses are planned to improve robustness of the study results.

Sy 05 Atypische Mykobakterien

Mittwoch, 14. Juni 15:00 - 16:30 | Weißer Saal

Atemwegsinfektionen / Tuberkulose

Sy 05-FV-01

The NTM-iSpot and its potential in the management of pulmonary NTM infections

R. Villar Hernandez^{1,2,3}, K. Strecker¹, Z. Stojanovic^{3,4}, I. Latorre^{2,3,5}, A. Marín^{3,4}, F. Gonçalves-Carvalho^{3,4}, M. Domínguez⁶, A. Sánchez-Montalva^{7,8}, J. Sabriá⁹, P. Rodríguez-Molino¹⁰, F. Baquero-Artigao¹⁰, J.-P. Millet^{11,12}, X. Casas^{11,12}, C. Prat-Aymerich^{2,3,5,13}, J. B. Torrelles¹⁴, J. Domínguez^{2,3,5}

¹AID GmbH, Strassberg, DE

²Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Badalona, ES

³CIBER Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ES

⁴Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, ES

⁵Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, ES

⁶Servei de Pneumologia Hospital del Mar, Barcelona, ES

⁷Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, ES

⁸Grupo de Estudio de micobacterias (GEIM), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, ES

⁹Servei de Pneumologia, Hospital Sant Joan Despí Moises Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, ES

¹⁰Hospital Universitario de La Paz, Madrid, ES

¹¹Unidad Clínica de Tratamiento Directamente Observado "Serveis Clinics", Barcelona, ES

¹²CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBEREESP, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ES

¹³Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, NL

¹⁴Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, Texas, US

Background

Although commonly considered as clinically less relevant, nontuberculous mycobacteria (NTM) infections represent a challenge for respiratory and infectious diseases physicians. Their incidence is increasing globally while the standard criteria used for diagnosis, is the one proposed in 2007 in the American Thoracic Society guidelines which require clinical, microbiological and radiological evidence of disease before the diagnosis can be confirmed. In addition, the clinical relevance of NTM isolations is not fully understood and remains difficult to determine. Acknowledging the need of more and useful tests to better diagnose and determine the clinical relevance of NTM pulmonary infections and considering the promising performance of a previous enzymatic NTM-specific EliSpot in pulmonary and non-pulmonary NTM-positive cases (pending publication), we decided to assess the use of this test further for patients with NTM in pulmonary samples.

Methods

Using a recently developed NTM-specific 2-color fluorescence EliSpot (NTM-iSpot, AID GmbH, Straßberg, Germany) we evaluated the immune response to NTM-specific antigens through T-cell production of IFN- γ and IL-2 (Figure 1). We tested 44 blood samples: 18 from patients with past or present NTM isolation in pulmonary samples (further classified as NTM-related disease, NTM colonization, and past NTM-related disease), 5 from patients with non-pulmonary NTM positive samples, 15 from patients with bronchiectasis with no record of NTM isolation, and 6 from healthy controls.

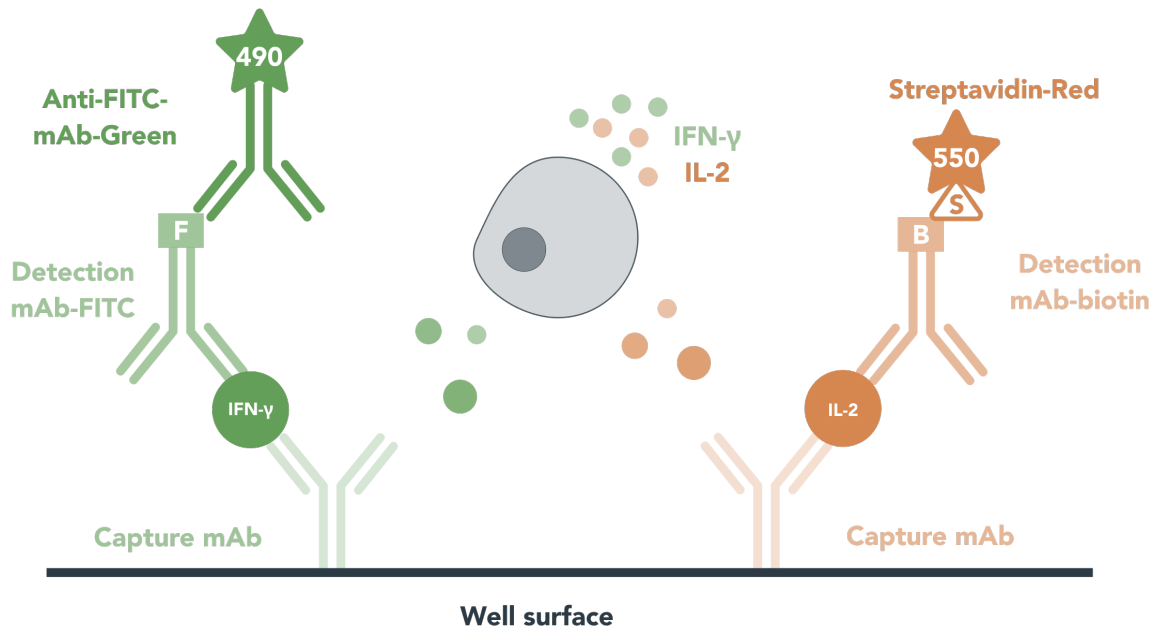


Figure 1: Schematic illustration of the two-color iSpot.

Results

The non-pulmonary NTM group had the highest rate of positive results followed by the group of NTM in pulmonary samples. Within the latter, the majority of positive results were found in the NTM-related disease group (55.5% and 30.0% for IFN- γ and IL-2 response, respectively), followed by the colonization group (25.0% and 33.3% in terms of IFN- γ and IL-2 response, respectively) (**Table 1**). No positive results were obtained in the groups of past NTM-related pulmonary disease, bronchiectasis without record of NTM isolation, and healthy controls.

	Reactive (%)	Reactive/Borderline (%)
Pulmonary NTM+ (n=17)	5 (29.4)	7 (41.2)
Infection/disease (n=9)	5 (55.5)	6 (66.7)
Colonization (n=4)	0 (0.0)	1 (25.0)
Past infection/disease (n=4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Extrapulmonary NTM+ (n=4)	3 (75.0)	3 (75.0)
HC BQs (n=15)	0 (0.0)	1 (6.7)
HC (n=6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 1: NTM-iSpot results considering IFN- γ production. Invalid results have been excluded.

Discussion

These preliminary results indicate that such test may have the potential to help guide the clinical evaluation of patients with NTM present in pulmonary samples but of unclear clinical relevance.

Clinical characteristics and outcome of Mycobacterium chimaera infections after cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of 180 heater-cooler unit associated cases

N. Wetzstein¹, T. A. Kohl², M. Diricks², S. Mas-Peiro³, T. Holubec⁴, J. Kessel¹, C. Graf⁵, B. F. Koch⁶, M. J. G. T. Vehreschild¹, M. Hogardt⁷, S. Niemann², C. Stephan¹, T. A. Wichelhaus⁷

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

²Molecular and Experimental Mycobacteriology, Research Center Borstel, Borstel, DE

³Department of Internal Medicine, Cardiology, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt am Main, DE

⁴Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, DE

⁵Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt am Main, DE

⁶Department of Internal Medicine, Nephrology, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt am Main, DE

⁷Institute of Medical Microbiology and Infection Control, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt am Main, DE

Introduction

Since 2013, heater-cooler unit (HCU) associated *M. chimaera* infections linked to a global outbreak have been described. These infections were characterised by high morbidity and mortality due to delayed diagnosis, as well as challenges in antimycobacterial and surgical therapy.

Methods

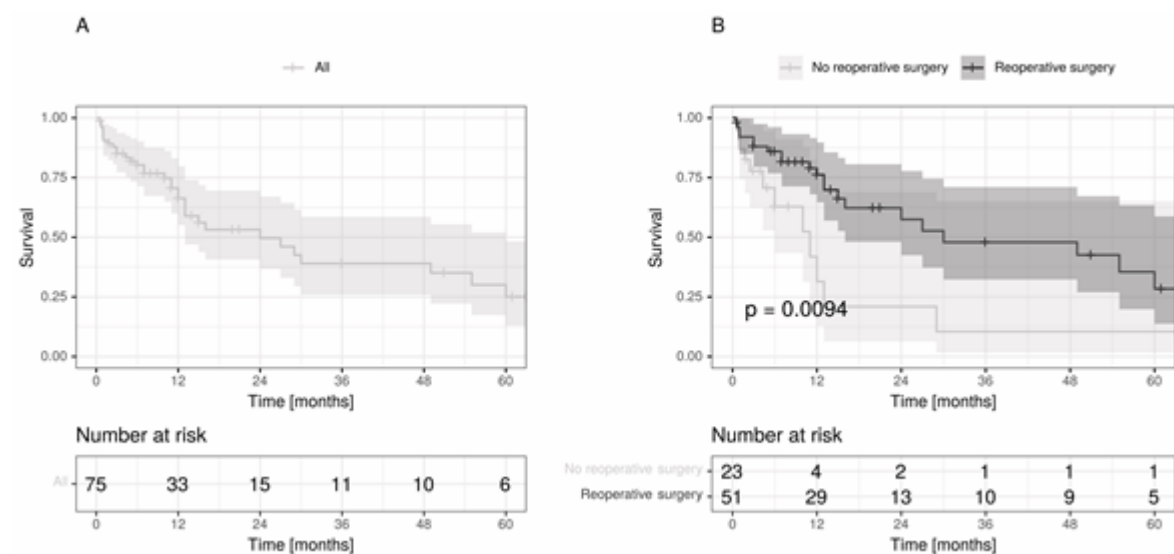
We conducted a systematic review and meta-analysis aiming at including all published cases with available clinical data until June 15th 2022. Clinical, microbiological, and radiological features were recorded. Logistic regression and time-to-event analysis were performed to identify potential factors associated with better survival.

Results

180 patients from 54 publications were included. Median delay between time point of surgery and first symptoms was 17 months (IQR 13 to 26 months). The overall case fatality rate was 45.5 % with a median survival of 24 months after the initiation of antimycobacterial therapy or diagnosis. A reoperative surgery was associated with better survival in logistic regression ($p=0.004$; CI 0.05-0.56) and in time-to-event-analysis ($p=0.0094$).

Conclusion

In this systematic review and meta-analysis, we confirm the high overall mortality of HCU associated disseminated *M. chimaera* infections after cardiac surgery. Reoperative surgery seems to be associated with better survival. The physician has to stay aware of this infection, as patients might still present today due to the high temporal latency.



Overall mortality in patients with available time-to-event data (A) and influence of reoperative surgical therapy (B).

Case Reports

Sy 05-FV-03

Mycobacterium leprae – HIV Co-infection. A case report.

A. Müller¹, S. Wiebecke², G. Bretzel³, A. Stich¹

¹Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE

²Artpraxis am Kaisergärtchen, Würzburg, DE

³Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Universität München, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, München, DE

Background

Leprosy is a chronic mycobacterial disease rarely seen in Germany with annually reported cases ranging from 0 – 6 between 2001 and 2020. To our knowledge no case of a *M. leprae* – HIV-co-infection has been reported in Germany so far. A literature review revealed only case studies or case series. We report a case of a HIV late presenter who developed leprosy shortly after the diagnosis of HIV-infection.

Case report

A 41-year-old woman developed hemiplegia due to a cerebral B-cell-lymphoma diagnosed after stereotactic biopsy. An underlying advanced stage HIV-infection was detected. The HI viral load was 1.400.000 copies/ml, the CD4+ cell count 34/ μ l. The B-cell-lymphoma showed remission under treatment with R-MTX and radiotherapy. The HIV-infection was treated with TDF/FTC/RAL. The compliance of the patient with antiretroviral treatment as well as regular medical appointments was unsatisfying. Nevertheless, no relapse of the B-cell-lymphoma was observed. About 19 months ago the patient developed progressive patchy, non-itching reddish skin infiltrates which extended over the trunk, face and the extremities. In a skin biopsy mycobacterial DNA was found and interpreted as *M. avium intracellulare* (MAI) infection. No treatment for MAI infection was started due to non-compliance of the patient.

Up to this point an important detail of the family history was not known and considered: 13 years ago, the 12-year-old son was treated for multi-bacillary leprosy. The patient and her son were native of Brazil and moved to Germany after marriage with a German in 2011. With this knowledge the patient was re-evaluated, a new skin biopsy taken and analysed histologically and by PCR. It revealed multiple acid-fast bacilli which proved to be *M. leprae* by PCR. Further workup revealed carriage of *M. leprae* in the nasal mucosa. The patient was started on Multi Drug Therapy (MDT) acc. to WHO guidelines and Rifampicin 600mg PEP was offered to close contacts.

Discussion

The incubation period for leprosy ranges from years to decades. The patient may have been exposed to the same source of infection as her son or acquired the infection from him. At the time of the MDT of her son Rifampicin prophylaxis was not established yet, but a PCR-test for nasal carriage was negative. The HIV-infection was acquired after the MDT of her son had been completed. Despite extensive skin infiltrates so far, no nerve function impairment was observed in our patient.

Sy 06 Global Health

Mittwoch, 14. Juni 15:00 - 16:30 | Mahler Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Sy 06-FV-01

Identification of knowledge gap and capacity building to implement specialized care for schistosomiasis in a highly endemic country: an operational study from Madagascar

V. Marchese^{1,2}, T. R. Rafaralahivo³, S. H. Razafimahefa⁴, P. Klein¹, T. Randrianarisoa⁵, F. Tamarozzi⁶, J. Richter^{7,8}, D. I. Puradiredja¹, J. May^{1,2}, R. A. Rakotoarivelo^{5,9}, D. Fusco^{1,2}

¹Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Infectious Diseases Epidemiology, Hamburg, DE

²German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg-Borstel-Lübeck-Riems, Hamburg, DE

³University hospital of Andrainjato, Radiology department, Fianarantsoa, MG

⁴University Hospital Andrainjato, University of Fianarantsoa, Gastroenterology Department, Un Department of Research, Madagascar, Fianarantsoa, MG

⁵University Hospital Tambohobe, Infectious diseases Department, Fianarantsoa, MG

⁶IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Department of Infectious-Tropical Diseases and Microbiology, Negrar (Verona), IT

⁷Institute of International Health, Charité Universitätsmedizin, Berlin, DE

⁸Corporate Member of Free University and Humboldt University and Berlin Institute of Health Berlin, Berlin, DE

⁹University of Fianarantsoa, Faculty of Medicine, Fianarantsoa, MG

Introduction

Morbidity assessment is crucial for both urogenital (UGS) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS). Ultrasound (US) is an established method, but its implementation is still limited in endemic countries, given the lack of US machines, expertise and training.

Objectives

Our study has the objective of strengthening competencies for ultrasonographic morbidity assessment of schistosomiasis in an area highly endemic for *S. mansoni* infection.

Materials & methods

To achieve that, we first assessed knowledge gaps both for chronic disease management and US diagnosis. Secondly, we developed a structured training programme, for which impact is assessed adopting WHO guidelines for training evaluation. We identified ultrasonographer medical doctors working in the province of Fianarantsoa in both private and public facilities and invited them for the training. A first part of the training took place in May 2022 on general US methods, the second part was held in October 2022. A senior local radiologist was involved in the training process to ensure continuous tutoring. A three-level evaluation for the training was developed: quality of training was assessed through a satisfaction survey; knowledge about chronic schistosomiasis and US application was evaluated through pre- and post-training multiple-choice questionnaires; competencies are assessed through punctual imaging evaluation (with two external experts) and during a second training, planned for March 2023.

Results

In May 2022, seven doctors attended to the general training and five of them participated in October 2022. At the pre-training knowledge evaluation in October, the frequency of correct answers ranged between 45.5% to 90.9%, while after the training frequencies were 72.7%-90.9%. Misconceptions were detected for the ability of praziquantel to reverse periportal fibrosis and for physiopathology of portal hypertension in HSS (wrong answer for 80% of attendants).

Conclusion

Our preliminary data show the presence of misconceptions about management of chronic schistosomiasis and physiopathology. Albeit the small number of participants, this suggests the need for more general training and continuing education on the management of disease. This is particularly relevant in view of the new guidelines issued by WHO, which for the first time recommend a programmatic clinical management of the infection in adults (test and treat in healthcare facilities) in addition to mass drug administration in children.

Severe malnutrition despite nutritional support: Nutritional status of patients with tuberculosis in an area with high rates of chronic malnutrition and intermittent famine in Southern Madagascar

M. Franke¹, L. Beigel¹, H. E. Andriamasy², F. Ranjahirinony³, E. Miandrisoa⁴, S. Knauss¹, J. V. Emmrich¹, N. Muller¹

¹Charité Universitätsmedizin, Berlin, DE

²Doctors for Madagascar, Antananarivo, MG

³Doctors for Madagascar, Ejeda, MG

⁴PNLT, Tulear, MG

Background

In patients with tuberculosis (TB), sufficient calorie intake is crucial as malnutrition causes delayed recovery, and higher mortality rates. In Southern Madagascar, chronic malnutrition poses a significant public health problem. 1.4 million people are considered food insecure by the World Food Program. The region is commonly affected by severe droughts and extreme weather events, piling onto the ongoing challenges of food insecurity and famine.

Since 2021, patients with TB are screened for malnutrition during regular, mobile TB clinics in Ampanihy and Betsioky district in Atsimo Andrefana region by the staff of an implementing NGO. Based on the World Food Programs guidelines, patients are eligible for food support provided by international organisations if their Body Mass Index (BMI) is lower than 18.5 kg/m². Eligible patients received daily food support of 200g of Super Cereal[®] (a corn soya blend enriched with vitamins and minerals) and 20g of vegetable oil (enriched with vitamin A and D).

In this study we aim to analyse the effectiveness of this food support intervention on the nutritional status of patients with TB, by describing their nutritional baseline, and anthropometric evolution along the course of support.

Methods

We perform a descriptive analysis of routine program data for the time frame January 2022 to November 2022. Data include (i) patient characteristics such as age, sex, sociodemographic characteristics; (ii) disease related characteristics like type of TB, treatment duration, treatment outcomes; and (iii) patient characteristics related to nutritional status throughout treatment, such as BMI, weight, and mid-upper arm circumference (MUAC, for children).

Results

We will analyse the prevalence of malnutrition among patients with TB as well as the evolution of their nutritional status along the course of treatment. We will further analyse the impact of the nutritional support patients received from international organisations on the likelihood of malnutrition over the course of treatment. We will conduct subgroup analysis based on important patient characteristics, such as gender, age and clinical presentation of TB infection.

Conclusion

We expect the evidence from this analysis to provide recommendations on how to refine nutrition support programs for patients with TB in settings with high rates of chronic malnutrition and food insecurity.

Multiresistente Erreger

Sy 06-FV-03

Prevalence and risk factors for colonization and infections with multidrug-resistant gram-negative pathogens in Ukrainian inpatients at a German university hospital

M. Engelmann¹, A. Hoffmann², A. Muzalyova¹, N. Koenemann³, M. Ecker³, V. Simon⁴, H. Messmann¹, S. Temizel², A. Fuchs¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, 3. Medizinische Klinik (Gastroenterologie/Infektiologie), Augsburg, DE

²Universitätsklinikum Augsburg, Stabstelle Hygiene und Umweltmedizin, Augsburg, DE

³Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie, Plastische und Handchirurgie, Augsburg, DE

⁴Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Labormedizin und Mikrobiologie, Augsburg, DE

Background

Since the beginning of the war of aggression in Ukraine in February 2022, an increasing number of Ukrainian nationals are being treated in Western European hospitals. Subsequently, there have been reports of increased detection of multi-drug resistant (MDR) gram-negative organisms, including carbapenemase-producing bacteria. Considering their higher prevalence in Eastern Europe, it is important to identify distinctive risk factors for MDR colonisation.

Methods

In this retrospective analysis, clinical and demographic data from sixteen Ukrainian inpatients treated at the University Hospital of Augsburg between May 2022 and January 2023 were obtained using patient records including Ukrainian medical reports, if available.

Upon admission, samples for colonization with MDR organisms were routinely collected from the nose, throat, groin, rectum, and wounds (if applicable) in all but one patient. In case of phenotypic resistance against carbapenems, additional testing for carbapenemase-genes was initiated. The presence of ESBL was determined for *K. pneumoniae* and *E. coli* using automated testing (BD Phoenix® Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), and assessed manually, when resistance against 3rd generation cephalosporins was recognized in other isolates. Additional clinical samples were analysed according to the attending physicians' instructions.

Results

In our cohort, median age was 44 [IQR 35.8, 49.8] years. In samples of eight patients (50.0%), 26 strains of gram-negative MDR bacteria were isolated. Seventeen of those (65.4%) were identified via admission screening, fifteen (57.5%) produced at least one carbapenemase, and eight (30.8%) were ESBL-positive (Table 1). Eighty percent of those with knowledge of a previous (<6 months) inpatient treatment in the Ukraine (10/16, 62.5%), and 77.8% with record of surgical trauma care in Ukraine (9/16, 56.3%) were colonized with gram-negative MDR bacteria. There was no case of colonisation with MDR bacteria without a record of previous hospitalisation. Data on previous inpatient treatment or surgical trauma care was missing for six and seven patients, respectively.

Discussion

In our sample, the prevalence of MDR bacteria was high and tied to previous hospitalisation or trauma care in the Ukraine although there is uncertainty due to missing data. Still, these findings stress once more the need for early screening and pre-emptive isolation measures, especially in the described population at risk.

Patient No.	Sex	Age	War injury	Trauma surgery in Ukraine ≤6 months ago	Inpatient treatment in an Ukrainian hospital ≤6 months ago	Multidrug-resistant gram negative isolates*	Carbapenemase genes	ESBL	Reason for hospital admission
1	m	44	Yes	Yes	Yes	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i>	KPC, NDM-1, OXA-244 NDM-1 NDM-5/NDM-20 Not tested	Yes Yes	War injury, explosion
2	m	31	Yes	Yes	Yes	<i>K. pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Providentia stuartii</i> <i>E. coli</i>	NDM-1, OXA-48, OXA-23 VIM-2 Not tested Not tested NDM-1	Yes	War injury, gunshot
3	m	44	Yes	Yes	Yes	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i>	NDM-1, OXA-72 NDM-1	Yes	War injury, explosion
4	w	52	Yes	Yes	Yes	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	None None not tested		War injury, explosion and gunshot
5	m	37	No	Yes	Yes	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	NDM-1, OXA-48	Yes Yes	Traumatic brain injury following accidental fall
6	m	49	No	n.A.	n.A.	None			Ablatio retinae
7	m	54	Yes	Yes	Yes	None			War injury, explosion
8	m	32	Yes	Yes	Yes	None			War injury, explosion, injuries limited to the head
9	m	24	Yes	Yes	Yes	<i>P. stuartii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i>	NDM (not further specified) NDM (not further specified) KPC Not tested		War injury, explosion
10	w	55	No	n.A.	n.A.	None			Uterus myomatosis
11	w	43	No	n.A.	n.A.	None			Neuropathia vestibularis
12	m	46	No	n.A.	n.A.	None			Stroke
13	m	37	No	n.A.	n.A.	None			Alcohol intoxication
14	m	68	No	n.A.	Yes	<i>E. coli</i>	Not tested	Yes	Cardiac decompensation
15	w	32	No	n.A.	n.A.	None			Malign ascites
16	w	38	Yes	Yes	Yes	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. Baumannii</i> <i>E. coli</i>	OXA-48; NDM-1 Not tested Not tested	Yes Yes	War injury, explosion, shrapnel

Characteristics of the study population; *isolates are considered 'multi-drug resistant' in the case of resistance against at least three of the following antibiotic-classes: Acylureidopenicillins, 3rd/4th gen. cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones

Sy 08 Sexual Health - neue Versorgungsmodelle

Mittwoch, 14. Juni 15:00 - 16:30 | Schumann Saal

Infektionsepidemiologie / Öffentliches Gesundheitswesen / Surveillance

Sy 08-FV-01

First insights into an access program for HIV-infected people without health insurance coverage at the community-based Checkpoint BLN in Berlin, Germany.

C. Weber¹, Y. Delsemmé¹, H. Klemm², S. Jäkel³, J. L. Moreno¹, U. Hiller⁴, H. Backes⁵, J. Kohl¹

¹Checkpoint BLN, Berlin, DE

²Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin, DE

³Schwulenberatung Berlin gGmbH, Berlin, DE

⁴Berliner Aidshilfe e.V., Berlin, DE

⁵Senatsverwaltung für Wissenschaft, Gesundheit, Pflege und Gleichstellung, Berlin, DE

Background

People living with HIV in Germany who have little or no income and do not have adequate health insurance must pay for their own medical care, although in most cases they cannot afford it. Therefore, they rely on voluntary and free support from the community or allied physicians.

Checkpoint BLN, in collaboration with the Berlin Clearingstelle, launched a program in 2022 for PLWH without health insurance offering cost free access to drugs and medical care. Little is known about this heterogeneous, vulnerable group of PLWH. We present data on patient characteristics to stimulate and strengthen the debates on equitable access to care for PLWH in Germany.

Methods

We conduct a descriptive analysis of patient records. All patients presented between 01/01/2022 and 31/12/2022 and were seen at least once by a social worker and once by an experienced HIV physician at Checkpoint BLN. Patients had to have lived in Berlin for six months and should have a net income of less than €1000-1500/month.

Results

82 PLWH were eligible for the program. 64/82 (78%) patients identified as male, 6/82 (7%) as female and 10/82 (12%) as trans/gender diverse. 2/82 (2%) no information on gender were documented. Most of the patients defined as MSM 60/79 (76%), 18/79 (23%) as heterosexual, 1 individual reported „other“ as sexual orientation.

At first presentation: 18/82 (22%) had no legal residence status, 67/82 (81,7%) had no health insurance. 12/82 (15%) were sex worker, 31/61 (38%) reported substance use, and one (2%) woman was pregnant. Data on housing situation (n=35): 5/35 (14%) reported secure housing, 30/35 were stratified by ETHOS definition to roofless 4/35 (11%), homeless 5/35 (14%), insecure 20/35 (57%) and inadequate housing 1/35 (3%). After the clearing process: We were able to place 20/82 (25%) in statutory health insurance, 20/82 (25%) were funded by municipal funds (Clearingstelle), 12/82 (15%) continued at Checkpoint BLN, 13/82 (16%) left Germany and 16/82 (20%) were LTFU.

Conclusion

Patients were highly motivated to take advantage of therapy, which would be consistent with public health interests. In order to achieve the sustainable goals of UNAIDS/WHO, it is necessary that all low-income PLWH without sufficient health insurance have universal access to the German health care system. Interdisciplinary collaboration between therapists, social workers, and migration specialists is critical to helping this population remain in care.

Gonorrhoe – aktuelle Resistenzsituation und Therapieleitlinien im internationalen Vergleich

S. Buder^{1,2}, P. Spornraft-Ragaller³, N. Brockmeyer⁴

¹Konsiliarlabor für Gonokokken, Berlin, DE

²Vivantes Klinikum Berlin Neukölln, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Berlin, DE

³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Dresden, DE

⁴WIR - Walk in Ruhr, Zentrum für sexuelle Gesundheit und Medizin, Bochum, DE

Einleitung

Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* sind wegen zunehmend erschwerter Behandelbarkeit in den Fokus gerückt. Man ist international bemüht, mit aktuellen Therapieleitlinien diesem Trend zu begegnen. Ziel ist es, Therapieoptionen festzulegen, die eine sichere Therapiekontrolle ermöglichen und weiteren Resistenzentwicklungen entgegenwirken.

Methoden

Es werden fünf Therapieempfehlungen verglichen und zur aktuellen Resistenzsituation in Beziehung gesetzt: AMWF Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe (2019), BASHH 2018 UK guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae* (2019), IUSTI 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea (2020), CDC Gonococcal Infections Among Adolescents and Adults (2020), ASHA Gonorrhoea (2019).

Ergebnisse

Die Entwicklung von Therapieleitlinien für die Gonorrhoe erfolgt auf der Basis der lokalen und globalen Resistenzsituation, der Pharmakodynamik und -kinetik der verfügbaren Therapeutika und berücksichtigt die individuelle Patientensituation. Alle internationalen Therapieempfehlungen wurden daher aktualisiert.

Ceftriaxon wird uneingeschränkt als first-line Therapeutikum empfohlen. Unterschiede bestehen in der Dosierung, wobei alle jüngst aktualisierten Leitlinien zu Gunsten höherer Dosierung verändert wurden. Ein besonderer Fokus liegt auf Azithromycin, wofür weltweit und in Deutschland eine steigende Resistenzrate beobachtet wird, in einigen Ländern sogar vermehrtes Auftreten von high-level Azithromycin-Resistenz. Zudem gibt es gravierende Resistenzentwicklungen bei weiteren STI-Erregern, die oft bei Koinfektionen nachgewiesen werden. In GB und USA wurde deshalb auf den dualen Einsatz von Azithromycin als first-line Empfehlung verzichtet. Bei Alternativ-Regimen zum first-line Vorgehen gibt es größere Unterschiede, die oft von der Verfügbarkeit und Zulassung der Medikamente in den jeweiligen Ländern und dem Empfindlichkeitsprofil abhängt.

Diskussion

Die Therapie der Gonorrhoe stellt behandelnde Ärzte weltweit vor eine Herausforderung. Der verantwortungsbewusste Umgang mit den wenigen verbleibenden antibiotischen Therapiemöglichkeiten steht hierbei im Fokus. Derzeit ist Ceftriaxon weltweit das first-line Therapeutikum. Die Empfehlung zur dualen Therapie mit Azithromycin wird patientenadaptiert und von der lokalen Resistenzsituation abhängig gemacht. Aktuelle Leitlinien auf der Basis verlässlicher Resistenzdaten werden benötigt, um die Therapie sicher und erfolgreich zu gestalten.

Community based STD testing is an effective and inexpensive tool to detect relevant infections among certain at-risk groups.

S. Breitschwerdt^{1,2}, T. Kimhofer³, C. Tocha⁴, O. Schubert⁴, R. Rybak⁴, K. Kühlen⁴, C. Klaes⁴, M. Monin^{1,2}, S. Schlabe^{1,2}, J. K. Rockstroh^{1,2}, C. Boesecke^{1,2}

¹Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, DE

²German Centre for infection research (DZIF), Bonn, DE

³Health Futures Institute, Murdoch University, Australia, Perth, AU

⁴AIDS-Hilfe Köln, Köln, DE

Introduction

Testing for sexual transmitted diseases (STD) is an effective and cheap tool to prevent further spread from clinically inapparent infected patients. Unfortunately, epidemiological data on patients undergoing anonymous testing for STD in Germany are sparse, partly because of the lack of widespread availability of specialized STD clinics.

Here we analyzed the data obtained through a community-based testing site (“Checkpoint”) in Cologne, Germany.

Methods

15153 visitors attended the testing clinic between January 2017 and December 2021, though data for 2021 are incomplete yet. Depending on a questionnaire (32 questions) and an interview testing for HIV, HCV, Gonorrhoea, Chlamydia and Syphilis was carried out. Continuous variables are summarized by median/range (counts/percentages).

Results

15153 visitors with an age from 15 to 85 years (median age 36.5) were tested. The three main reasons for presenting were a recent risk situation (28.8%), routine testing (14.8%) and the beginning of a new relationship (14.3%). The visitor groups were divided by sexual preference, with men who have sex with men (MSM) being the majority (30,7%), followed by men who have sex with women (MSW 27.8%) and women who have sex with men (WSM 22.1%). Starting with the COVID-19 pandemic a decline in presentations in general could be observed in 2020. Even before that, a continuous decline of the percentage of MSM in relation to all visitors was noticed (2017: 36.8%. 2020: 24.9%), reflecting the increased PrEP prevalence in Germany. Compared to MSW and WSM, MSM engaged with a higher number of sex partners per year, with 10.1% having more than 26 partners and 29.8% more than 11 partners. The group of MSM showed the highest disease frequency (HIV: 54 Gonorrhoea: 127 Chlamydia: 146 Syphilis: 97 HCV: 1; see table 1). Overall Chlamydia was the most prevalent infection, making up almost half of them (49.8%) and showing an increase over the years. As far as our data allow to say, the risk for women (WSM and WSX) seems to be higher. In the subgroup of visitors being tested positive for HIV, 56.0% described a recent risk situation a reason for testing, while in 9.3% a routine testing was stated.

Conclusion

Checkpoint detected STD in 5.4% of all visitors emphasizing the importance in the context of health protection and prevention. The contribution walk-in testing sites with low thresholds are making is increasing, and with the roll out of PrEP among MSM, other groups are coming into focus.

	2017	2018	2019	2020	2021
HIV	21 (12.3%)	29 (14.1%)	14 (4.5%)	11 (7.8%)	0 (0%)
Gonorrhoea	27 (15.8%)	48 (23.3%)	80 (25.5%)	29 (20.6%)	0 (0%)
Chlamydia	71 (41.2%)	107 (51.9%)	169 (53.8%)	76 (53.9%)	5 (55.6%)
Syphilis	52 (30.4%)	22 (10.7%)	50 (15.9%)	25 (17.7%)	4 (44.4%)
HCV	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)

Number of positive tests as well as their percentage based on all positive test for the respective year.

Sy 14 Die neue Facharztweiterbildung für Infektiologie

Donnerstag, 15. Juni 10:15 - 11:45 | Weißer Saal

Klinische Infektiologie (allgemein)

Sy 14-FV-01

IMPACT-ID – Impact of Infectious Diseases Consultation Services on Patient Management and Outcome – Vorstellung und vorläufige Zwischenauswertung

D. Hornuss¹, H. Reisen¹, C. Meyer-Schwickerath², P. Mathé¹, R. Giesen¹, D. Walzer¹, N. Jung², S. Rieg¹

¹Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Infektiologie des Universitätsklinikums Freiburg, Infektiologie, Freiburg, DE

²Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Infektiologie, Köln, DE

Fragestellung

Die Mitbetreuung von Patient*innen mit Infektionserkrankungen wie *S. aureus*-Bakteriämie oder Candidämie durch eine*n Spezialisten*in mit infektiologischer Fachexpertise verbessert die Qualität der Behandlungsergebnisse und gesundheitsökonomische Endpunkte. In der IMPACT-ID Studie wird die Aktivität des infektiologischen Konsilservice an deutschen Universitätskliniken sowie der daraus resultierende Einfluss auf Diagnostik, Therapie und Behandlungsergebnisse der Patient*innen erhoben. Zudem wird analysiert welche Faktoren mit einer niedrigen Adhärenz an die Konsilempfehlungen assoziiert sind.

Methode

Die Studie ist als prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie angelegt mit Erhebung hochauflösender Daten von mindestens 3000 Patient*innen, die durch den infektiologischen Konsilservice mitbetreut werden. Die Dokumentation umfasst demographische Daten (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten), Controlling-Parameter (*Case-Mix-Index*, *Patient Clinical Complexity Level*, Verweildauer), sowie klinische Daten zur aktuellen Infektionserkrankung (Diagnose, Diagnostik, Erregernachweis, antimikrobielle Therapie vor und nach dem Konsil). Die Umsetzung der Konsil-Empfehlung durch die anfordernde Abteilung wird durch einen hierfür entwickelten Score (AID-Score) bewertet. 90 Tage nach dem Konsil werden telefonisch Daten zu 90-Tages-Mortalität, Lebensqualität (EQ-5D-5L) und ein DOOR-Ranking (Rekurrenz der Infektionserkrankung, erneute Hospitalisierung, *adverse events*) erhoben.

Resultat

Innerhalb von 12 Monaten wurden 500 Fälle am Standort Freiburg (ca. 40 % aller Erstkonsile im Jahr 2022) eingeschlossen. Bisher konnten 200 Fälle bis Tag 90 nachverfolgt werden. Das mediane Alter betrug 65 Jahre, bei 45% aller Patient*innen lag implantiertes Fremdmaterial ein und bei knapp 30 % lag eine Immunsuppression vor. *S. aureus* war der am häufigsten identifizierte Erreger (ca. 21 % aller Konsile). Die häufigste Diagnose waren Blutstrominfektionen (34 %). Bei 23 % der Fälle lag eine Infektion von implantiertem Fremdmaterial vor. 87 % erhielten bereits vor dem Konsil eine antimikrobielle Therapie mit einer medianen Dauer von 5 Tagen. Eine intensivmedizinische Betreuung war bei ca. 35 % während des Aufenthalts erforderlich. Die 90-Tages-Mortalität betrug ca. 11 %.

Fazit

Die bisherigen Auswertungen zeigen, dass durch den Konsilservice komplexe und schwerkranke Patient*innen betreut werden. Die Auswertung des Einflusses auf die Behandlungsergebnisse wird derzeit komplettiert.

Allgemeine Patienten-Charakteristika (n=500)	N (%)	Median (IQR)
Männliches Geschlecht	317 (63,4)	
Alter		65 (54-74)
Charlson-Comorbidity-Index		4 (2-6)
Implantierte Fremdkörper	228 (45,6)	
Gefäß-Prothese	49 (9,8)	
Herzklappenprothese	46 (9,2)	
Port	41 (8,2)	
SM/ICD/CRT	39 (7,8)	
Immunsuppression	144 (28,8)	
Medikamentös bei Autoimmunerkrankung	48 (9,6)	
Medikamentös bei solider Organ-Transplantation	40 (8,0)	
Chemotherapie	39 (7,8)	
Allgemeine Konsil-Charakteristika (n=500)		
Bettseitiges Konsil	426 (85,2)	
Konsildauer > 30 min (Erstellung bis Rückmeldung)	482 (96,4)	
Stunden zwischen Anfrage und Rückmeldung an Anforderer		7:39 (4-23:18)
Patienten mit Antibiotika-Vortherapie vor Konsil	436 (87,2)	
Therapietage mit Antibiotika bis Konsil (n=250)		5,45 (2,7-9,5)
Anamnestische Antibiotika-Allergie vermerkt	42 (8,4)	
Konsil auf ICU/IMC	73 (14,6)	
Infektions-Diagnose gestellt	422 (84,4)	
Blutstrominfektion	172 (34,4)	
Weichgewebs-Infektion & sekundäre Wundinfektion	60 (12,0)	
Pneumonie	59 (11,8)	
Endokarditis	57 (11,4)	
Nosokomiale Infektion	99 (19,8)	
Infektion von Fremdmaterial	113 (22,6)	
Bakterielle Erregernachweise	306 (61,2)	
<i>S. aureus</i>	103 (20,6)	
<i>E. coli</i>	33 (6,6)	
Virale Erregernachweise	61 (12,2)	
SARS-CoV-2	47 (9,4)	
Bisherige Auswertung zu Outcome & Konsil-Effekten (n=200)		
Case-Mix-Index des mitbetreuten Falles		2,2 (0,95-4,39)
Anzahl aller ICD-Codes des mitbetreuten Falles		11 (8-17)
Patient clinical complexity level (PCCL)		3 (2-4)
Notwendigkeit von ICU-Behandlung während Aufenthalt	71 (35,5)	
Fälle mit angemeldeten Folgekonsilen	109 (54,5)	
Anzahl der Folgekonsile pro Fall		3 (2-4)
Einsatz von Standard-Substanzen aus ABS-Sicht* vor Konsil	46 (23,0)	
Einsatz von Standard-Substanzen aus ABS-Sicht nach Konsil	106 (53,0)	
EQ-5D-5L Health-Score in % an Tag 90		64,5 (50-80)
Verstorben bis Tag 90	21 (11,3)	
Verstorben intrahospital	16 (76,2)	
* gezielter Einsatz von: Penicillin G, Flucloxacillin, Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulanat, Doxycyclin, Fosfomycin, Cotrimoxazol		

Charakteristika von Patient*innen mit Infekt-Konsil, Konsil-Daten und vorläufiges Outcome

Komplexität von Patientinnen und Patienten mit versus ohne Betreuung durch den infektiologischen Konsilservice

C. Meyer-Schwickerath¹, D. Hornuss², S. Rieg², F. Hitzenbichler³, S. Hagel⁴, J. Ankert⁴, A. Hennigs⁵, J.-P. Glossmann⁶, N. Jung¹

¹Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln, DE

²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Infektiologie, Freiburg, DE

³Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, DE

⁴Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, DE

⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Hamburg, DE

⁶Uniklinik Köln, Centrum für Integrierte Onkologie Aachen Bonn Düsseldorf Köln, Köln, DE

Fragestellung

Tonelli et al (2018)[1] haben festgestellt, dass infektiologische Patienten* eine höhere Komplexität aufweisen als Patienten, die durch andere Fachrichtungen behandelt werden. Allerdings fehlen bisher größere Studien, die die Komplexität von Patienten mit unterschiedlichen Infektionen mit und ohne infektiologische konsiliarische Betreuung vergleichen.

Methode

An vier Universitätskliniken wurden retrospektiv Daten von Patienten mit infektiologischen Diagnosen (Zuordnung zu Diagnosegruppen anhand bestimmter ICD-Codes für Hauptdiagnosen) erhoben, die in den Jahren 2015 und 2019 ein infektiologisches Konsil erhielten. Diese Patienten wurden mit im gleichen Zeitraum behandelten Patienten ohne infektiologische Mitbetreuung verglichen. Als Parameter der Komplexität der Patienten wurden unter anderem die Anzahl an Nebendiagnosen, der Case Mix Index (CMI) und der Patient Clinical Complexity Level (PCCL) verwendet. Die Daten wurden mittels Controlling Software-Systemen der Kliniken generiert und die Auswertung erfolgte mittels Methoden der deskriptiven Statistik sowie Mann-Whitney-U- und Chi-Quadrat-Test.

Resultat

Für das Jahr 2019 wurden Daten von insgesamt 3337 Patienten mit ausgewählten infektiologischen Diagnosen (Pneumonie, Urogenitalinfektionen, Weichteilinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, ZNS-Infektionen) analysiert. Von diesen erhielten 427 Patienten (12,8%) ein infektiologisches Konsil. Patienten, die 2019 ein infektiologisches Konsil erhielten, hatten in nahezu allen Diagnosegruppen eine signifikant höhere Anzahl an Nebendiagnosen, einen höheren PCCL, eine größere Abweichung der mittleren Verweildauer und einen höheren CMI als Patienten in der gleichen Diagnosegruppe ohne infektiologisches Konsil. Die höchste Abweichung der mittleren Verweildauer, sowie den höchsten CMI hatten Patienten mit Knocheninfektionen. Die beobachteten Trends waren auch für das Jahr 2015 zu verzeichnen (Daten nicht gezeigt).

	Pneumonie			Urogenitalinfektionen			Weichteilinfektionen			Knochen- und Gelenkinfektionen			ZNS Infektionen		
	Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein	
2019															
Konsil															
Anzahl	73	1087		27	738		109	690		103	165		115	230	
Alter in Jahren (Mittelwert)	63,6	68,9	p = 0,006	59,4	61,4	p = 0,389	58,6	56,6	p = 0,183	67,2	61,5	p = 0,005	57,8	46,4	p < 0,001
Anzahl Nebendiagnosen (Median mit IQR)	12 (8; 20)	9 (6; 13)	p < 0,001	10 (5; 23)	6 (3; 10)	p < 0,001	13 (7; 17)	4 (3; 8)	p < 0,001	11 (8; 18)	7 (4; 12)	p < 0,001	9 (5; 16)	3 (2; 7)	p < 0,001
Verweildauer Gesamt (Median mit IQR)	14 (9; 22,5)	8 (6; 12)	p < 0,001	12 (6; 35)	6 (4; 8)	p < 0,001	13 (9,5; 23)	7 (5; 10)	p < 0,001	27 (17; 37)	13 (7; 21)	p < 0,001	16 (12; 31)	7 (5; 11)	p < 0,001
PCCL (Median mit IQR)	3 (2; 4)	2 (0; 3)	p < 0,001	3 (0; 4)	1 (0; 3)	p = 0,005	3 (1; 4)	0 (0; 2)	p < 0,001	3 (1; 4)	3 (1; 4)	p = 0,03	3 (1; 4)	0 (0; 2)	p < 0,001
Case Mix Index (Median mit IQR)	1,7 (0,8; 3,7)	0,8 (0,8; 1,7)	p < 0,001	1,1 (0,6; 5,2)	0,6 (0,6; 0,8)	p < 0,001	3 (0,8; 6,7)	0,6 (0,6; 0,6)	p < 0,001	4 (2,3; 5,5)	2,5 (1,5; 4,0)	p < 0,001	3 (1,8; 5,6)	1,3 (1,3; 1,3)	p < 0,001
Abweichung Mittlere Verweildauer (Median mit IQR)	9 (3,7; 15)	4,3 (-0,7; 9)	p < 0,001	10 (3; 35)	2,2 (-0,2; 6)	p < 0,001	2 (-3; 10,5)	3 (0; 7)	p = 0,318	11 (3; 25)	7 (-1; 16)	p = 0,015	8 (3; 19,7)	1,7 (-3; 7)	p < 0,001

Komplexität von Patienten mit infektiologischen Diagnosen sowie mit und ohne Betreuung durch den infektiologischen Konsilservice in 2019; Werte sind angegeben als Mittelwert oder Median mit interquartil range; p < 0,05 = statistisch signifikant

Fazit

Der infektiologische Konsilservice wird primär zu Patienten gerufen, die hoch komplex sind. Eine entsprechende medizinische Expertise und Ausbildung ist daher für eine adäquate Mitbehandlung der Patienten nötig. Weitere Studien zum Einfluss des Konsilservice auf die Behandlungsergebnisse sind geplant.

* Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Abstract das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Bezeichnungen

beziehen sich auf alle Geschlechter.

Literaturangaben

[1] Tonelli, Marcello Wiebe, Natasha Manns, Braden J. Klarenbach, Scott W. James, Matthew T. Ravani, Pietro Pannu, Neesh Himmelfarb, Jonathan Hemmelgarn, Brenda R., (2018), Comparison of the Complexity of Patients Seen by Different Medical Subspecialists in a Universal Health Care System, JAMA Network Open, doi.10.1001/jamanetworkopen.2018.4852

ABS-Interventionen im Rahmen infektiologischer Visiten auf universitären Intensivstationen über 7 Jahre

K. Wilke, D. Wilke, [K. de With](#)

Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, DE

Hintergrund

Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ – update 2018 (AWMF Reg.-Nr. 092/001) empfiehlt die regelmäßige Durchführung von ABS-Visiten (Empfehlungsgrad A) und die Evaluation antibiotischer Therapien unter Berücksichtigung von Leitlinien. In der S3-Leitlinie werden Strategien zur Therapieoptimierung (Therapieevaluation, Einhaltung/Steuerung der Therapiedauer, Oralisierung, Dosisoptimierung) ausführlich besprochen und Empfehlungen zu evidenzbasierten ABS-Maßnahmen gegeben.

Methoden

Auf chirurgischen, internistischen, anästhesiologischen und neurologischen Intensivstationen eines Universitätsklinikums wurden von 05.01.2016 bis 21.12.2022 interdisziplinäre infektiologische Visiten durchgeführt. Diese wurden von der Infektiologie, bestehend aus Arzt & Apotheker (beide infektiologisch weitergebildet) in Kooperation mit erfahrenen Fachärzten der jeweiligen Intensivstationen i.d.R. 1x/Woche durchgeführt. Die Visiten und ABS-Maßnahmen wurden patientenbezogen elektronisch im Krankenhausinformationssystem dokumentiert und die nach S3-Leitlinie durchgeführten ABS-Interventionen über einen Zeitraum von 7 Jahren ausgewertet.

Ergebnisse

In 7 Jahren wurden insgesamt 6641 ABS-Interventionen auf 876 Visiten (s14 Pat./Visite) bei 6862 Patienten (Median 67 J., 63% Männer) erfolgreich durchgeführt. 10140x wurde nicht interveniert. Infektionsdiagnosen konnten bei 49% der visitierten Patienten gestellt werden (Top 3: Pneumonie (1600x), Bakteriämie (1405x), Sepsis/septischer Schock (746x)). Häufigste Infektionserreger waren: *S. aureus* (1378x), *E. coli* (645x), *Klebsiella spp.* (595x). Bei 51% der visitierten Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine Infektion. Die Festlegung der Therapiedauer und die Therapiebeendigung blieben anteilig mit 70-80% die häufigsten ABS-Maßnahmen über die Zeit, wobei ab 2021 der Anteil Festlegung der Therapiedauer auf 15% abnahm und der Anteil Therapiebeendigung auf 63% zunahm (s. Abbildung 1).

Schlussfolgerungen

Die Therapiedauer zu behandelnder Infektionen auf Intensivstationen bleibt trotz nationaler Leitlinien, z.B. zur Behandlung der ambulant oder nosokomial erworbenen Pneumonie eine Herausforderung und ihre Festlegung resp. Verkürzung eine der häufigsten ABS-Maßnahmen auf infektiologischen Visiten. Ungeklärt bleibt die Frage, welchen Einfluss die COVID-19 – Pandemie in den Jahren 2021/2022 bei eingeschränkter Visitentätigkeit auf die ABS-Interventionsqualität (Abb. 1) hatte.

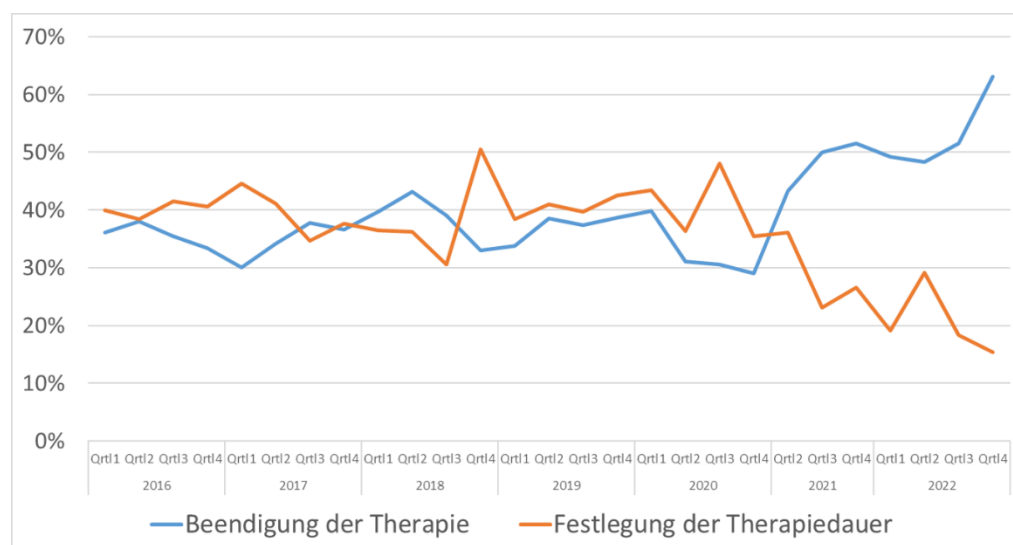


Abbildung 1: anteilige Veränderung (quartalsweise) der ABS-Maßnahmen (Beendigung der Therapie bzw. Festlegung der Therapiedauer) über 7 Jahre

Sy 15 Vektorübertragene Infektionskrankheiten

Donnerstag, 15. Juni 10:15 - 11:45 | Mahler Saal

Infektionsepidemiologie / Öffentliches Gesundheitswesen / Surveillance

Sy 15-FV-01

Plasmodium vivax malaria in Duffy-positive patients in Rwanda

W. van Loon¹, R. Oliveira², C. Bergmann², F. Habarugira³, C. Tacoli⁴, J. Jäger⁵, D. Savelsberg², D. Mbarushimana³, J. Ndoli³, A. Sendegeya^{3,6}, C. Bayingana⁶, F. Mockenhaupt²

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute of International Health, Berlin, DE

²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

³University Teaching Hospital Butare, Huye, RW

⁴Institute Pasteur Cambodia, Phnom Penh, KH

⁵NA, NA, DE

⁶University of Rwanda, Kigali, RW

Background

Plasmodium vivax is the second most common malaria pathogen globally but thought to be very rare in the predominantly Duffy-negative sub-Saharan African population. The Duffy blood group antigen is considered the invasion receptor for *P. vivax* but there is increasing evidence for *P. vivax* infection also in Duffy-negative individuals across Africa.

Methods

In 259 patients with uncomplicated malaria from highland southern Rwanda in 2018 and 2019, we assessed *Plasmodium* species and Duffy blood group status (*Duffy associated receptor chemokine* -33T>C) by PCR. The latter was also determined in 98 malaria-negative controls.

Results

P. falciparum, *P. vivax*, *P. malariae*, and *P. ovale* were seen in 90.7%, 8.1%, 11.6%, and 5.0% of patients, respectively. *P. vivax* more frequently occurred as a mono-infection than in combination with *P. falciparum*. All *P. vivax* infected individuals showed heterozygous Duffy-positivity whereas this was the case for each only 3.1% of patients with *P. falciparum* mono-infection and malaria-negative controls ($P<0.01$).

Conclusion

Based on PCR diagnosis, *P. vivax* is not rare in southern Rwanda. All episodes of *P. vivax* were observed in Duffy-positive patients and none in Duffy-negative individuals. Refined mapping of all *Plasmodium* species is required to inform malaria control and elimination strategies.

Sy 15-FV-02

Portable smartphone-based molecular test for rapid detection of *Leishmania donovani*

R. Kobialka^{1,2}, A. Ceruti¹, M. Roy³, S. Roy³, R. Chowdhury⁴, P. Ghosh⁴, F. Hossain⁴, E. Graf⁵, J. Bueno Alvarez⁵, U. Truyen¹, M. Weidmann⁵, D. Mondal⁴, M. Chatterjee³, A. Abd El Wahed¹

¹Leipzig University, Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Leipzig, DE

²Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Institute for Microbiology and Virology, Senftenberg, DE

³Institute of Post-graduate and Medical Research, Kolkata, IN

⁴Nutrition and Clinical Services Division, International Centre for Diarrheal Disease Research Bangladesh, Dhaka, BD

⁵midge medical GmbH, Berlin, DE

New emerging diseases are a global threat to public health systems worldwide. Low- and middle-income countries are facing additionally the threat of ancient pathogens, which were and still are circulating in human and animal populations. In order to control and eliminate these diseases, the World Health Organization (WHO) created a list of so-called neglected diseases (NTDs) together with a program to eradicate these pathogens. One of the NTDs is Leishmaniasis, caused by the parasite *Leishmania Donovanii* (LD). LD is a huge problem in different countries in Asia and Africa causing kala-azar (visceral leishmaniasis, VL) and Post kala-azar dermal Leishmaniasis (PKDL).

Accessibility to accurate diagnostic methods is the essential first step to achieve the elimination goals. There is a need for sensitive, easy to handle, affordable and portable diagnostic systems for the field.

The aim of this study was to test the accuracy of a handheld Minoos device connected to a smartphone for the detection of LD. It is based on isothermal DNA amplification and fluorescence detection in less than 20 minutes.

Limit of detection (LOD) was determined using a ten-fold dilution range of whole LD genome. For clinical performance, 170 human samples from India and Bangladesh were screened. DNA extracted from peripheral blood (n = 98) and skin biopsies (n = 72) was tested. As control all samples were examined simultaneously with real-time PCR.

The Minoos devices could detect down to 145 genome equivalences per reaction. The evaluated sensitivity was 88% while the specificity was 91%.

Minoos can offer a convenient, sensitive, cheap alternative to real-time PCR. The devices are easy to handle and are ideal for testing in low resource settings.

Case Reports

Sy 15-FV-03

Anti-Septin-Komplex-Antikörper-positive Autoimmunenkephalitis nach schwerer zerebraler Malaria tropica

S. Kalbitz¹, F. A. Arlt^{2,3}, J. Wolf^{4,5}, N. Kellner^{1,5}, M. Stockinger⁶, K. Rentzsch⁷, M. Corty⁷, H. Prüß^{2,3}, C. Lübbert^{1,8,9}

¹Klinikum Sankt Georg, Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

²Charité – Universitätsmedizin Berlin (CCM), Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, DE

³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Berlin, DE

⁴Klinikum Sankt Georg, Abteilung für klinische Chemie, Leipzig, DE

⁵Klinikum Sankt Georg, Immundefektzentrum Leipzig, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiency Diseases, Leipzig, DE

⁶Klinikum Sankt Georg, Klinik für Neurologie, Leipzig, DE

⁷Klinisch Immunologisches Labor Prof. Dr. med. Winfried Stöcker, Groß Gröna, DE

⁸Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

⁹Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Leipzig, DE

Das Post-Malaria-Neurologischen-Syndroms (PMNS) stellt eine seltene Komplikation der durch Plasmodium falciparum bedingten Malaria tropica dar. Das klinische Erscheinungsbild ist hochvariabel und reicht von qualitativer Bewusstseinsstörung und Psychosen bis hin zu Schädigung der peripheren Nerven, welche in der Regel 3-4 Wochen nach therapierter Malaria auftreten.

Wir berichten den Fall eines 55-jährigen männlichen Patienten, der sich 3 Wochen nach einer schweren zerebralen Malaria mit rezidivierender akuter qualitativer und quantitativer Bewußtseinsstörung und Fieber vorstellte. Nach Ausschluss einer rekrudeszenten Malaria tropica wurde der Verdacht auf ein entzündliches Liquorsyndrom gestellt. Die erweiterte apparative Diagnostik (cMRT; FDG-PET-CT) brachte keinen pathologischen Befund. Die serologische Routine-Autoimmundiagnostik verblieb negativ.

In einem zellbasierten Assay konnten jedoch Anti-Septin-Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Dies sind intersynaptische, neuronale intrazelluläre Strukturen, welche in wenigen Fällen mit neurologischen Autoimmunphänomen beschrieben wurden.

Unter der eingeleiteten Steroidtherapie kam es zu einer raschen Besserung der klinischen Symptomatik. Nach langsamen Ausschleichen der Steroide ist der Patient aktuell beschwerdefrei.

Neurologische Symptome nach Rekonvaleszenz schwerer Malaria sind bei ca. 70 Fällen in der Literatur beschrieben und werden unter dem Überbegriff des PMNS zusammengefasst.

In Zusammenschau dieser Kasuistik handelt es sich um den ersten Fall einer Anti-Septin-Komplex-Antikörper-positiven Autoimmunenkephalitis im Rahmen eines PMNS.

Sy 16 Infektionen durch SARS-CoV-2

Donnerstag, 15. Juni 10:15 - 11:45 | Händel Saal

COVID-19

Sy 16-FV-01

How to exclude pulmonary embolism in patients hospitalized with COVID-19: a comparison of predictive scores

J. Vielhauer¹, C. Benesch¹, A. Pernpruner¹, A.-L. Johlke¹, J. C. Hellmuth², M. Münchhoff³, C. Scherer⁴, N. Fink⁵, B. Sabel⁵, C. Schulz¹, J. Mayerle¹, U. M. Mahajan¹, H. C. Stubbe¹

¹LMU Klinikum München, Med. Klinik II, München, DE

²LMU Klinikum München, Med. Klinik III, München, DE

³Max von Pettenkofer Institute and Gene Center, LMU Munich, Virology, München, DE

⁴LMU Klinikum München, Med. Klinik I, München, DE

⁵LMU Klinikum München, Radiologie, München, DE

Background

Pulmonary embolism (PE) is an important complication of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). COVID-19 is associated with respiratory impairment and a pro-coagulative state rendering PE more likely and difficult to recognize. Several decision algorithms relying on clinical features and D-dimer have been established. High prevalence of PE and elevated D-dimers in patients with COVID-19 might impair the performance of common decision algorithms. Here, we aimed to validate and compare five common decision algorithms implementing age adjusted D-dimer, the GENEVA and Wells scores as well as the PEGeD- and YEARS-algorithms in patients hospitalized with COVID-19.

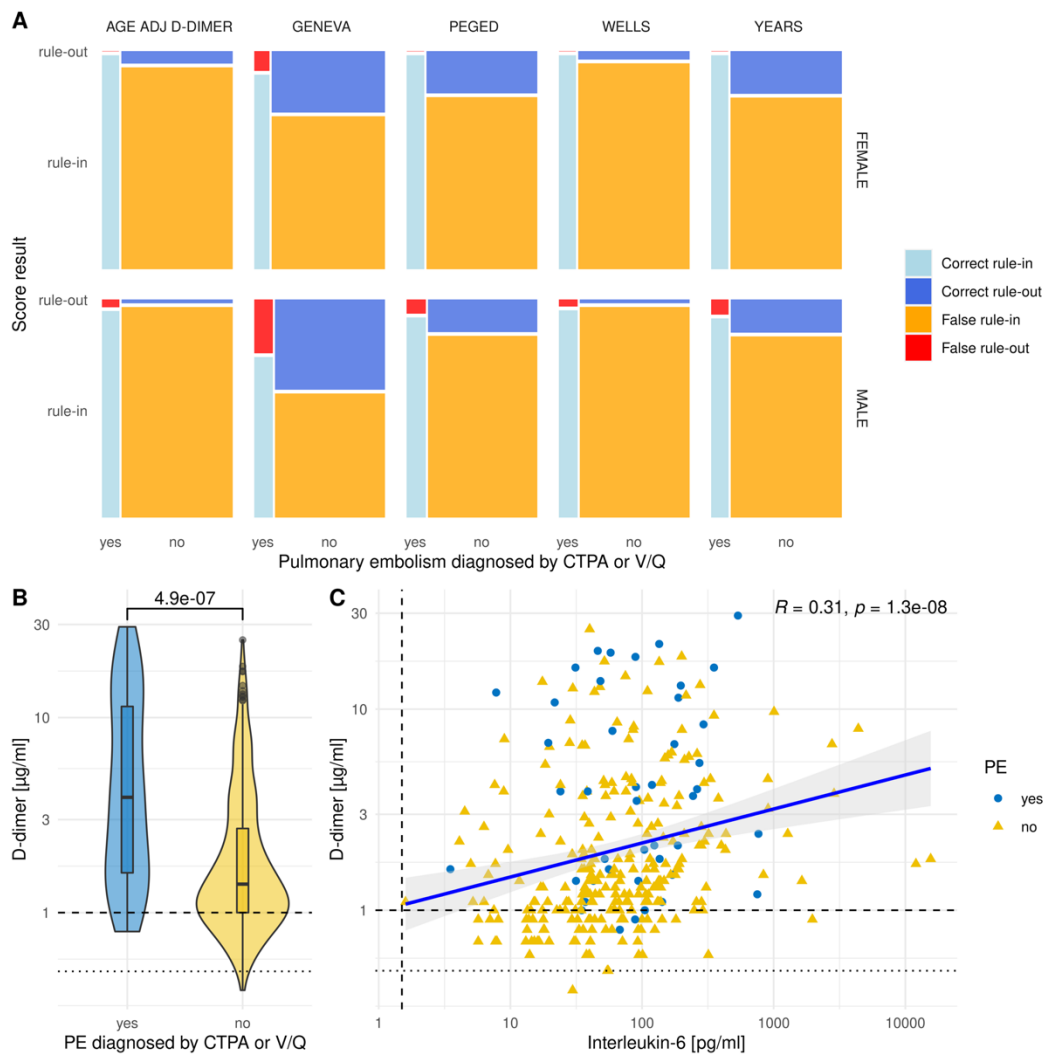
Methods

In this single center study, we included patients who were admitted to our tertiary care hospital in the COVID-19 Registry of the LMU Munich. We retrospectively selected patients who received a computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) or pulmonary ventilation/perfusion scintigraphy (V/Q) for suspected PE. The performances of four commonly used diagnostic algorithms (age-adjusted D-dimer, GENEVA score, PEGeD-algorithm, Wells score, and YEARS-algorithm) were compared.

Results

We identified 413 patients with suspected PE who received a CTPA or V/Q confirming 62 PEs (15%). Among them, 358 patients with 48 PEs (13%) could be evaluated for performance of all algorithms. Patients with PE were older, and their overall outcome was worse compared to patients without PE. Of the above four diagnostic algorithms, the PEGeD- and YEARS-algorithms performed best reducing diagnostic imaging by 14% and 15% respectively with a sensitivity of 95.7% and 95.6%. The GENEVA score was able to reduce CTPA or V/Q by 32.2% but suffered from a low sensitivity (78.6%). Age-adjusted D-dimer and Wells score could not significantly reduce diagnostic imaging (Figure 1A).

Laboratory results showed a highly significant increase in D-dimer levels in the PE-group, as expected (Figure 1B). Interestingly, we observed a marked increase of inflammatory markers in PE patients compared to non-PE such as a median interleukin-6 (IL-6) indicating the interaction between coagulation and inflammation (Figure 1C).



Comparison of decision algorithms for PE in COVID-19. (A) Mosaic diagram with each field's size corresponding to the count of correct and false rule-in and -out (B) Violin plot of D-dimer levels comparing PE versus no PE (two-sided Mann-Whitney) (C) Spearman correlation of D dimer and interleukin 6.

Conclusion

The PEGeD- and YEARS-algorithms outperformed other tested decision algorithms and worked well in patients admitted with COVID-19. These findings need independent validation in a prospective study.

COVID-19

Sy 16-FV-02

Vergleich von Akut- und Langzeit-Symptomen bei mit den SARS-CoV-2-Varianten Delta und Omikron infizierten Patient:innen - Ergebnisse des Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON)

S. M. Hopff¹, K. Appel², O. Miljukov³, M. M. Addo⁴, R. Bals^{5,6}, S. Bercker⁷, S. Blaschke⁸, I. Bröhl¹, H. Dashti⁹, J. Erber¹⁰, R. Geisler², S. Göpel¹¹, M. Hagen², F. Hanses¹², B. E. O. Jensen¹³, M. Keul¹⁴, B. Lorenz-Depiereux¹⁵, P. Meybohm¹⁶, M. Milovanovic¹⁷, L. Mitrov¹, C. Nürnberger³, W. Obst¹⁸, C. Raichle¹⁹, C. Römmele²⁰, C. Schäfer²¹, C. Scheer²², M. Scherer², J. Schmid²³, J. Schmidt²⁴, K. Se

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf, Cologne, DE

²Department II of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, DE

³University of Würzburg, Faculty of Medicine, Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, Würzburg, DE

⁴Institute for Infection Research and Vaccine Development (IIRVD), Center for Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, DE

⁵Department of Internal Medicine V, Saarland University Medical Center, Homburg, DE

⁶Helmholtz-Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS), Saarbrücken, DE

⁷Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University of Leipzig Medical Faculty, Leipzig, DE

⁸University Medical Center Goettingen, Emergency Department, Göttingen, DE

⁹BAG Hausarztpraxis Dashti, Eberswalde, DE

¹⁰Technical University of Munich, School of Medicine, University Hospital Rechts der Isar, Department of Internal Medicine II, München, DE

¹¹Department of Internal Medicine 1, University Hospital Tübingen, Tübingen, DE

¹²Emergency Department and Department for Infection Control and Infectious Diseases, University Hospital Regensburg, Regensburg, DE

¹³Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital Düsseldorf, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, DE

¹⁴MVZ Altstadt-Carree Fulda GmbH, Fulda, DE

¹⁵Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, München, DE

¹⁶Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, University Hospital Würzburg, Würzburg, DE

¹⁷Malteser Krankenhaus St. Franziskus Hospital Flensburg, Flensburg, DE

¹⁸Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital Magdeburg, Medical Faculty of Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, DE

¹⁹Tropical Clinic Paul-Lechler Hospital, Tübingen, DE

²⁰Clinic for Internal Medicine III - Gastroenterology and Infectious Diseases, University Hospital of Augsburg, Augsburg, DE

²¹University Medicine Greifswald, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, DE

²²Department of Anesthesiology, University Medicine Greifswald, Greifswald, DE

²³Department of Medicine 1, University Medical Center Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, DE

²⁴University of Würzburg, Faculty of Medicine, Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, Würzburg, DE

Das Auftreten neuer SARS-CoV-2-Varianten stellt Kliniker:innen und Wissenschaftler:innen vor ständige Herausforderungen. Die SARS-CoV-2-Varianten haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Akutverlauf der Krankheit. Hinsichtlich der Langzeitsymptome gibt es jedoch viele offene Fragen. In dieser Studie analysierten wir den Zusammenhang der SARS-CoV-2-Varianten Delta und Omikron mit einem kumulativen Endpunkt dreier Symptome (Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue; Tab. 1) drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion bei prospektiv rekrutierten Patient:innen der sektorenübergreifenden Plattform im Nationalen Pandemie Kohorten Netz (NAPKON-SÜP).

Ein deskriptiver Vergleich von Patient:innencharakteristika und Symptomen unter Anwendung von exaktem und Nearest Neighbour Matching gab einen Überblick über den akuten Krankheitsverlauf und die dreimonatige Nachbeobachtung. Symptome wurden im Akutverlauf vom Studienpersonal und nach drei Monaten in Form von „Patient Reported Outcome Measures“ erfasst. Signifikanzniveaus wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Die Zusammenhänge zwischen den Ausgangsmerkmalen und den Virusvarianten wurden anhand eines multivariablen logistischen Regressionsmodells bewertet.

Die Analyse umfasste 496 Patient:innen, jeweils 248 Infizierte pro Variante. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre, 43% aller Patient:innen waren weiblich. Matching führte zu homogenen Gruppen mit überwiegend moderatem (70%), gefolgt von einem milden (27%) und schweren (3%) Krankheitsverlauf gemäß der WHO Clinical Progression Scale. Mit Delta Infizierte litten in der Akutphase signifikant häufiger unter allgemeinen ($p = 0.043$) und neurologischen ($p < 0.001$) Symptomen als mit Omikron Infizierte (Abb. 1a). Drei Monate nach der Erstinfektion konnten keine signifikanten Unterschiede mehr bei der Symptommhäufigkeit nachgewiesen werden (Delta 45% vs. Omikron 53%, $p = 0.088$; Abb. 1b).

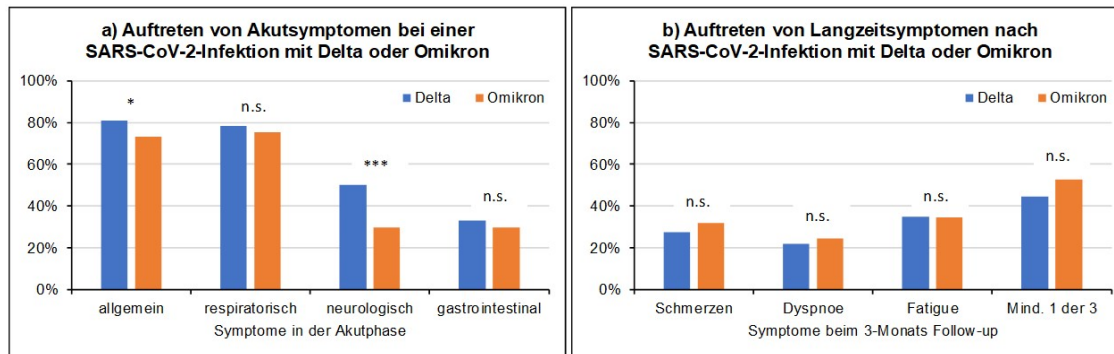


Abb.1: Auftreten von Akut- (a) und Langzeit-Symptomen (b) bei Patient:innen, die mit den SARS-CoV-2-Varianten Delta (n=248) und Omikron (n=248) infiziert waren. Symptome wurden im Akutverlauf vom Studienpersonal abgefragt und nach drei Monaten in Form von "Patient Reported Outcome Measures" erfasst. Die Häufigkeit der Symptome bei Delta- und Omikron-Patient:innen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. n.s. = nicht significant, *p<0.05. ***p<0.001

Jedoch zeigten sich in der multivariablen Regressionsanalyse signifikant erhöhte Risiken für das Auftreten von Langzeitsymptomen bei Patient:innen mit einer Omikron-Infektion, weiblichem Geschlecht, einem Alter über 60 Jahre, sowie neurologischen Symptomen in der Akutphase (Tab. 1).

	OR (95% CI)	p-Wert
SARS-CoV-2-Variante		
Delta	ref.	ref.
Omikron	1.54 (1.07 – 2.24)	0.021
Alter		
< 60 Jahre	ref.	ref.
≥ 60 Jahre	1.50 (1.04 – 2.17)	0.030
Geschlecht		
Frau	ref.	ref.
Mann	0.60 (0.41 – 0.86)	0.005
Neurologische Akutsymptome		
Nein	ref.	ref.
Ja	1.50 (1.03 – 2.20)	0.034

Tab.1: Zusammenhänge zwischen Ausgangsmerkmalen und dem Vorhandensein von Symptomen (Schmerzen und/oder Dyspnoe und/oder Fatigue) beim 3-Monats Follow-up von Patient:innen, die mit den SARS-CoV-2-Varianten Delta oder Omikron infiziert waren. Die Tabelle zeigt die Ergebnisse eines multivariablen logistischen Regressionsmodells, dargestellt mit Odds Ratios (ORs) und 95% Konfidenzintervallen (CI). Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Alle Variablen wurden gleichzeitig in das multivariable Modell eingepasst. ref. = Referenzgruppe

Die Ergebnisse geben erste Hinweise darauf, dass mit einer Omikron-Variante infizierte Patient:innen zwar weniger Akutsymptome zeigen, jedoch im langfristigen Verlauf ähnlich häufig unter Langzeitfolgen leiden wie mit Delta Infizierte, wobei Alter und Geschlecht weiterhin mit diesen Effekten assoziiert waren.

COVID-19

Sy 16-FV-03

Estimation of 2022/2023 SARS-CoV-2 healthcare burden in Germany based on humoral and cellular immunity, vaccinations, reinfections from a rapid epidemic panel and scenario modeling

M. Harries¹, V. Jäger², I. Rodiah¹, M. Hassenstein¹, J. Ortmann¹, M. Dreier³, I. von Holt³, M. Brinkmann³, A. Dulovic⁴, D. Gorny¹, O. Hovardovska¹, M.-A. Kurosinski², C. Kuczewski¹, M. Schlotz⁵, N. Schneiderhan-Marra⁴, M. Strengert¹, G. Krause¹, M. Sester⁶, F. Klein⁵, A. Petersmann⁷, A. Karch², B. Lange¹

¹Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Epidemiologie, Braunschweig, DE

²Universitätsklinikum Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Münster, DE

³Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, DE

⁴NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Tübingen, DE

⁵Universitätsklinik Köln, Labor für Experimentelle Immunologie Institut für Virologie, Köln, DE

⁶Universität des Saarlandes, Institute für Infektionsmedizin, Homburg, DE

⁷Universitätsklinikum Oldenburg, Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Zentrum für Laboratoriumsdiagnostik, Oldenburg, DE

During the SARS-CoV-2 pandemic, Germany lacked an adaptive population panel for epidemic diseases and the capacity for modelling platforms to rapidly incorporate panel information into future health burden estimates.

Based on the SARS-CoV-2 prevalence study (MuSPAD) we built a rapid, longitudinal, adaptive population-based panel. We surveyed 9,922 participants in eight German cities and performed blood sampling in three during June 2022. We performed antibody testing, SARS-CoV-2 specific interferon-gamma release response (IGRA) and pseudovirus-based neutralization assay. We analysed vaccination coverage, (re-) infection and humoral and cellular immunity. We categorized the population based on literature (Omicron BA.5 immunity studies) into 4 groups with no (no humoral immunity), low (1-2 exposures, infection or vaccination confirmed by humoral immunity), moderate (3 confirmed exposures) and high protection (3 confirmed exposures + 1 in 2022) against severe course. We used an ordinary differential equation (ODE) model and an adapted model incorporating the population-based information to assess different scenarios (higher transmissibility, pathogenicity, new variant, vaccine campaigns).

Above 85% of 3,025 participants with survey and blood samples had at least 3 confirmed exposures, and >30% had 3 exposures boosted one in 2022. Of those with 3 confirmed exposures, 32% had a negative IGRA. Neutralization titers against BA.5 were highest in those in the highest protection level (4 exposures + 1 in 2022) and lowest in those without exposures. When including only humoral immunity, those >80 years had 3 times the odds of being in the highest level (OR 2.99; 95%CI 1.71-5.21). Those >80 years had lower odds of being IGRA positive (OR 0.26; 95%CI 0.12-0.57). It changed after including a positive IGRA. 64% of respondents >65 years had not had fourth vaccinations (48% >80 yeras). Using ODE model, dependent on the scenario chosen estimated SARS-CoV-2 hospitalizations could be between 30-300% of the peak in 02/2021. Booster vaccination campaign of 5% per week from October onwards reduce this estimate by 9-33 % in our scenarios.

Rapid adaptive population-based panels can be used to parametrize scenario models. Even at current levels of population protection against severe course of disease moderate changes in transmissibility, immune-evasion or pathogenicity of new SARS-CoV-2 variants could lead to relevant hospital burden surpassing previous waves.

Sy 17 Knochen- und Prothesenassoziierte Infektionen

Donnerstag, 15. Juni 10:15 - 11:45 | Schumann Saal

Antibiotic Stewardship (ABS) / Klinische Pharmazie

Sy 17-FV-01

Verbesserung der Leitlinienadhärenz bei Gelenkprotheseninfektionen durch strukturierte und regelmäßige infektiologische Konsile - Fokus Diagnostik

F. Mandraka¹, A. Nowag¹, E. K. Fatouros¹, M. Platten¹, K. Ehren¹, N. Jazmati², H. Wisplinghoff²

¹Labor Dr. Wisplinghoff, Klinische Infektiologie, Köln, DE

²Labor Dr. Wisplinghoff, Mikrobiologie, Köln, DE

Einleitung

Gelenkprothesenassoziierte Infektionen können diagnostisch und therapeutisch eine Herausforderung sein. Eine unvollständige Diagnostik kann nach Start einer antibiotischen Therapie oft nur unzureichend nachgeholt werden mit Folgen für die Behandlungsoptionen. Fortbildungen sind eine Möglichkeit, hierzu Inhalte zu transportieren. Sie erfordern gesonderten Zeiteintrag, die Halbwertszeit des Gelernten bleibt oft kurz. Die Platzierung von Fortbildungsinhalten in einem regelmäßigen Setting könnte eine Alternative sein. In dieser Untersuchung wurde der Effekt infektiologischer Konsile mit assoziierten Mikroteaching zur Diagnostik in Bezug auf die Verbesserung der Leitlinienadhärenz (IDSA 2013) betrachtet.

Methode

In einem zertifizierten Zentrum für Endoprothetik mit ca. 1000 vollstationären Pat/Jahr (TEP/Jahr: Hüfte ca. 250, Knie ca. 200), wurde ab 2017 ein infektiologischer Konsildienst etabliert. Von Jan bis Dez 2019 erfolgte eine Intervention. Die infektiologischen Konsile wurden mit Mikroteaching assoziiert. Die Inhalte waren gezielt auf Basis der bisherigen Konsile ausgewählt worden: Blutkulturentnahme (BK), Anzahl der Biopsien und Zellzahlbestimmung (ZB) im Punktat.

Ergebnisse

Von den 564 Konsilen 2017-2021 wurden die Ergebnisse der 116 Konsile, bei denen eine Erstvorstellung erfolgte, ausgewertet. Verglichen wurden die Ergebnisse 2017-2018 mit denen 2020-2021. 45,4% der Pat. waren Männer, der Altersmedian war bei 74. Vor der Intervention hatten 17,8% der Konsilpatienten i.R.d. Diagnostik eine BK im Vergleich zu 65,1% 2020-2021. Die ZB im Punktat erfolgte vorher zu 32,8%, nachher zu 86,0%. Die entsprechend der Leitlinie empfohlenen Anzahl von mind. 3 Biopsien lag vor der Intervention bei 78,1%, danach bei 83,7%, 2017-2018 gelang damit 8 Mal keine sichere Zuordnung eines Erregers als Kontaminationserreger, 2020-2021 2 Mal. Die Konsildauer vor und nach Intervention war vergleichbar, 2019 wurden ca. 15% mehr Zeit investiert.

Schlussfolgerung

Wenn gezielt vorab ausgewählte Inhalte zur Diagnostik bei Prothesen-assoziierten Infektion im Rahmen eines etablierten infektiologischen Konsilservices regelmäßig wiederholt werden, scheint es bei überschaubarem Zeiteintrag einen Impact bzgl. der Verbesserung der Leitlinienadhärenz für die Diagnostik zu geben. Ein Teil des Effektes könnte durch den fortgesetzten Konsildienst erklärbar sein. Unklar ist, wann eine Wiederholung der Intention, ggf. mit Adaption sinnvoll ist.

Sy 17-FV-02

Klinik und Outcome einer Spondylodiszitis nach spinaler Injektion – Überwiegt der Nutzen dem Risiko?G. Paul¹, A. Yagdiran¹, C. Meyer-Schwickerath¹, J. Scheder-Bieschin², N. Kernich¹, P. Eysel¹, N. Jung¹¹Uniklinik Köln, Köln, DE²Klinikum Stuttgart, Stuttgart, DE**Fragestellung**

Spinale Injektionen werden zunehmend als Therapie für Rückenschmerzen eingesetzt. Eine Spondylodiszitis nach spinaler Injektion (engl. vertebral osteomyelitis [VO] after spinal injection, [InjVO]) ist selten, aber eine potentiell schwerwiegende Komplikation. Die Patientencharakteristika und das Outcome dieser Erkrankung wurde bislang nur wenig untersucht. Ziel dieser Studie war es diese im Vergleich zur hämatogenen Spondylodiszitis (hämVO) herauszuarbeiten.

Methode

Es handelt sich um eine monozentrische Kohortenstudie, durchgeführt an der Uniklinik Köln. Alle Patienten, die von Januar 2008 bis Dezember 2019 mit einer Spondylodiszitis in Behandlung waren, wurden prospektiv im Spine Tango-Register (ab 2016 Register der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft) erfasst. Einschlusskriterien waren Rückenschmerz und/oder Beinschmerzen und passende Veränderungen im MRT oder CT. Alle Fälle wurden durch ein Team aus Orthopäden/Unfallchirurgen und Infektiologen verifiziert.

Resultat

Insgesamt wurden 283 Patienten eingeschlossen, wovon 44 Patienten (15,5%) eine InjVO hatten und 239 (84,5%) eine hämVO. Männer waren in beiden Gruppen häufiger betroffen (InjVO 68,2% und hämVO 64,9%). Patienten mit InjVO waren jünger (Median 66,5 Jahre) als Patienten mit hämVO (70,5 Jahre, $P=0,02$). Weniger Komorbiditäten (Mittel 0,95) fanden sich in der Gruppe der InjVO, verglichen zu hämVO (1,38, $p=0,03$), was sich in einem geringeren Charlson-Komorbiditätsindex ($p=0,006$) und ASA-Score ($p=0,002$) widerspiegelt. Patienten mit InjVO hatten häufiger Psoasabszesse (38,6% vs. 20,9%, $p=0,02$) und spinale Empyeme (45,5% vs. 30,1%, $p=0,05$). Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken waren bei Patienten mit InjVO häufiger (25% vs. 7,9%), wohingegen Infektionen durch Staphylococcus aureus seltener waren (27,3% vs. 38,1%). Das Einjahresüberleben war signifikant besser bei Patienten mit InjVO im Vergleich zu hämVO ($p=0,04$) (Abbildung 1). In einer multivariaten Analyse verblieb nur ASA-Score als signifikanter Prädiktor für das Einjahresüberleben einer Spondylodiszitis ($p=0,007$).

Fazit

In unserer Studie wurden zum ersten Mal die Besonderheiten von Patienten mit InjVO herausgearbeitet. Obwohl diese Patienten häufiger Psoasabszesse und spinale Empyeme hatten, war die Einjahressterblichkeit niedriger verglichen zu Patienten mit hämVO. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die klinischen Charakteristika sich deutlich unterscheiden, weshalb eine InjVO als eigene Entität angesehen werden sollte.

Sy 17-FV-03

Vertebral osteomyelitis in patients with oncologic disease or chronic kidney disease – who is at higher risk for treatment failure?D. Jochimsen¹, A. Yagdiran², C. Meyer-Schwickerath¹, K. Sircar², P. Eysel², C. Weber³, N. Jung¹¹Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln, DE²Uniklinik Köln, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Köln, DE³Uniklinik Köln, Herzzentrum, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Köln, DE**Objective**

Patients with vertebral osteomyelitis (VO) and comorbidities such as chronic kidney disease (CKD) or liver cirrhosis are at risk for adverse outcome. Currently little is known about VO patients with malignancies. The aim of this study was to compare treatment failure of VO patients with an underlying oncologic disease (ONCO) and VO patients with CKD.

Methods

Between 2008 and 2020, clinical data of VO patients were prospectively collected. VO Patients without comorbidities were compared with VO patients and oncologic disease or chronic kidney disease. Univariate and multivariable analyses were performed to identify potential risk factors for the combined end point of treatment failure. Treatment failure was defined as death and/or recurrence within the first year after VO diagnosis.

Results

241 VO patients (ONCO = 56; CKD = 47; CONTROL = 138) were included in the analysis. Treatment failure occurred in 25.9% of ONCO patients (14/54) and 45.2% of CKD patients (19/42) whereas in only 14.6% (18/123) of the CONTROL group. *Staphylococcus aureus* (SA) was the most frequently identified pathogen in the CKD group (56.7%) as well as the CONTROL group (42.6%). The most common causative pathogens in the ONCO group were *coagulase negative staphylococci* (27.3%), followed by SA (22.7 %). Gramnegative species (15.9%) were almost twice as frequently detected than in the CKD (6,7%) and CONTROL group (8,5%), *Candida species* exclusively in the ONCO group (4.5%). SA could be identified as an independent risk factor for treatment failure in the ONCO group (OR: 4.600; 95% CI: 1.749 - 12.100; P = 0.002), bacteremia in the CKD group (OR: 3.400; 95% CI: 1.254 – 9.216; P = 0.002) and IE in the CONTROL group respectively (OR: 6.200; 95% CI: 3.594 – 10.696; P = 0.001).

Conclusion

In our cohort every fourth patient with an underlying oncologic disease and almost every second patient with CKD suffers from treatment failure within the first year of diagnosis of VO. Although SA is less frequently found in VO patients with an oncologic disease, these patients should be at special surveillance as SA leads to an almost five times higher risk for treatment failure. Moreover, we recommend to suspect VO early in CKD patients with bacteremia and to perform echocardiography in any VO patient if IE is suspected and/or grampositive pathogens are identified.

Sy 18 Antibiotikatherapie und Mikrobiom - Highlights aus der Forschung

Donnerstag, 15. Juni 10:15 - 11:45 | Telemann Saal

Neue antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie

Sy 18-FV-01

Präklinische Entwicklung des Antibiotikums Coralloyronin A zur Behandlung von Filariosen und multiresistenten Staphylokokken.

A. Schiefer^{1,2}, K. Rox^{3,4}, G. Bierbaum¹, T. Becker⁵, M. Grosse^{4,6}, S. Alt⁷, R. Jansen⁶, S. Kehraus⁸, B. Sandargo^{4,6}, M. P. Hübner^{1,2}, A. Ehrens¹, T. Schneider^{2,9}, G. M. König⁸, R. Müller^{4,10}, T. Hesterkamp⁷, M. Stadler^{4,6}, K. Wagner^{2,5}, K. Pfarr^{1,2}, A. Hoerauf^{1,2}

¹Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Bonn, DE

²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Bonn-Köln, Bonn, DE

³Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Abteilung für Chemische Biologie, Braunschweig, DE

⁴Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Braunschweig-Hannover, Braunschweig, DE

⁵Universität Bonn, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Bonn, DE

⁶Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Abteilung für Mikrobielle Wirkstoffe, Braunschweig, DE

⁷Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Translational Project Management Office, Braunschweig, DE

⁸Universität Bonn, Institut für Pharmazeutische Biologie, Bonn, DE

⁹Universität Bonn, Pharmazeutische Mikrobiologie, Bonn, DE

¹⁰Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, Abteilung Mikrobielle Naturstoffe, Saarbrücken, DE

21 Mio. Menschen sind in Afrika mit Nematoden infiziert, die Onchozerkose verursachen. Die Filarien leben in Symbiose mit *Wolbachia* Endobakterien, die für das Überleben des Wurms essentiell sind. Durch die Verwendung von Antibiotika können die *Wolbachia* abgetötet werden, wodurch der Wurm stirbt. 2019 wurden >100.000 Todesfälle durch multiresistente *Staphylococcus aureus* registriert. Für die globale Gesundheit werden dringend neue Antibiotika gesucht, um sowohl die Onchozerkose als auch Infektionen mit dem WHO gelisteten Prioritätspathogen *S. aureus* effektiv zu bekämpfen. Ein vielversprechender Kandidat ist das Coralloyronin A (CorA), das diesen Bedarf decken könnte. CorA hemmt die RNA Polymerase, jedoch an einer anderen Bindungsstelle als Rifampicin, weshalb CorA auch gegenüber Rifampicin resistenter Bakterien wirkt. Innerhalb des DZIF entwickeln wir das Antibiotikum für die Behandlung von Onchozerkose und Infektionen mit multiresistentem *S. aureus*. Für die präklinische Entwicklungsphase wurde CorA in standardisierten *in vitro* und *in vivo* Effizienz- sowie ADMET Studien eingesetzt.

Die Effektivität von CorA gegenüber *Wolbachia* konnte in unserem *Litomosoides sigmodontis* Nagetiermodell gezeigt werden. Innerhalb von 2 Wochen Therapie depletiert CorA die *Wolbachia* von adulten Würmern, was in einer Kombinationstherapie mit Albendazol weiter auf 10 Tage verkürzt werden kann. CorA hat eine MHK von 0,25 mg/L gegenüber verschiedenen *S. aureus* Stämmen, eine ca. 4-fach niedrigere Mutationsrate als Rifampicin und war sowohl in entstehenden, als auch in bereits etablierten Biofilmen aktiv.

Die non-GLP *in vitro* Toxizitätstests sind abgeschlossen, es wurden keine Hinweise auf Genotoxizität, Phototoxizität oder auf eine Beeinflussung von Kaliumkanälen des Herzens gefunden. Die maximal tolerierte Dosis in Ratte und Hund beträgt peroral 1000 mg/kg. Die *in vivo* 7 Tage Toxizitätsstudien wurden in Ratten und Hunden durchgeführt. Die Ergebnisse werden für die Planung der Dosierungsgruppen in den GLP Studien mit einbezogen. Durch Formulierungsentwicklung konnte die orale Bioverfügbarkeit (Maus > 59%, Ratte >100%, Hund >53%) und die Stabilität (>3 Monate bei 30°C, >6 Monate bei 5°C) verbessert werden. Der Fermentationsprozess konnte erstmalig auf den industriellen Maßstab von 15.000L hochskaliert werden, wodurch genügend Substanz für die non-GLP Studien produziert wurde. Nach Abschluss der Präklinik ist der Eintritt in die klinische Phase für 2024/2025 geplant.

Higher pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment while reducing antibiotic consumption: Development and simulation-based evaluation of a model-informed precision dosing instrument for meropenem in intensive care patients

F. E. Weber^{1,2,3}, F. A. Weinelt^{1,2,3}, U. Trost⁴, F. Pfäfflin⁴, A. Theloe⁵, P. Kießling⁶, M. Klose¹, L. B. S. Aulin¹, W. Huisinga⁷, S. G. Wicha⁸, R. Michelet¹, S. Hennig^{1,9,10}, C. Kloft^{1,11}, M. S. Stegemann^{4,11}

¹Freie Universität Berlin, Institute of Pharmacy, Dept. of Clinical Pharmacy & Biochemistry, Berlin, DE

²Graduate Research Training program PharMetriX, Berlin/Potsdam, DE

³These authors share first authorship, Berlin, DE

⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Berlin, DE

⁵Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Pharmacy, Berlin, DE

⁶Labor Berlin-Charité Vivantes GmbH, Berlin, DE

⁷University of Potsdam, Institute of Mathematics, Potsdam, DE

⁸University Hamburg, Institute of Pharmacy, Hamburg, DE

⁹Queensland University of Technology, School of Clinical Sciences, Faculty of Health, Brisbane, AU

¹⁰Certara, Inc, Princeton, New Jersey, US

¹¹These authors share senior authorship, Berlin, DE

Background

Intensive care patients with severe bacterial infections are at high risk of antibiotic treatment failure. Pathophysiological changes often inflate pharmacokinetic (PK) variability and increase the risk of suboptimal antibiotic exposures [1]. By considering patient, pathogen and antibiotic characteristics, model-informed precision dosing (MIPD) instruments can optimise antibiotic therapy through individualised dosing strategies [2]. We aimed to develop a customised MIPD instrument for meropenem, simulate the clinical benefit and implement it within an intensive care unit (ICU) at Charité-Universitätsmedizin Berlin [3].

Methods

A previously published population PK model was found applicable for the study population [4] and integrated into an interactive MIPD instrument built with the 'TDMxR' package [5] in R. Therein, a dosing regimen with the highest probability of PK/pharmacodynamic target attainment (TA), and lowest daily dose (DD) is recommended based on the minimum inhibitory concentration value (MIC), the renal function and previously determined plasma concentrations. To assess the clinical potential, the instrument was retrospectively applied to 21 patients from a conventional therapeutic drug monitoring (TDM) programme generating individualised dosing recommendations [3]. TA, based on the simulated unbound minimum plasma concentrations being between 1-5-fold MIC, and DD were calculated and compared for the dosing recommendation during the conventional TDM practice and the MIPD approach. In order to ensure utilisation in routine clinical practice, a closed-loop implementation workflow was developed.

Results

Compared to conventional TDM practice, the dosing recommendations provided by the developed 'DoseCalculator' improved TA from 28.6 % to 92.1 %. Furthermore, a significant decrease in DD (p -value < .001) with 77.8 % median relative and 5 g median absolute reduction in DD was observed. Based on these findings, infectious disease specialists within an antimicrobial stewardship team were designated as 'DoseCalculator' users communicating its recommendations to the treating physicians.

Conclusion

We demonstrated the high potential of the developed 'DoseCalculator' to improve TA and decrease the meropenem DD. This MIPD approach can assist clinicians in achieving rational individualisation of antibiotic dosing in critically ill patients while preserving efficacy and safety with the avoidance of unnecessary high antibiotic consumption.

Literaturangaben

- [1] Roberts, J. A. et al., (2014), Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions, *Lancet Infect. Dis.* , 498-509, 14(6), [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2)
- [2] Wicha, S.G. et al., (2021), From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics, *Clin. Pharmacol. Ther.* , 928–941, 109(4), <https://doi.org/10.1002/cpt.2202>
- [3] Weinelt, F. A. et al., (2022), Evaluation of a Meropenem and Piperacillin Monitoring Program in Intensive Care Unit Patients Calls for the Regular Assessment of Empirical Targets and Easy-to-Use Dosing Decision Tools , *Antibiotics*, 758, 11(6), <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060758>
- [4] Weinelt, F. A. et al., (2021), Development of a Model-Informed Dosing Tool to Optimise Initial Antibiotic Dosing—A Translational Example for Intensive Care Units , *Pharmaceutics* , 2128, 13(12), <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122128>
- [5] Wicha, S.G. (2019), TDMxR: an open-source package for model-based therapeutic drug monitoring in R, Abstr 8973, <https://www.page-meeting.org/?abstract=8973>

Retrospektive Untersuchung des therapeutischen Drug Monitorings der intravenösen Fosfomycin-Applikation bei schwer kranken Patienten

K. Marx¹, M. Quast¹, A. Glas², N. Malmström³, M. Fedders¹, C. Lübbert^{3,4,5}

¹Klinikum St. Georg gGmbH, Krankenhausapotheke, Leipzig, DE

²Klinikum St. Georg gGmbH, Klinische Mikrobiologie und Molekulare Diagnostik, Leipzig, DE

³Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

⁴Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Leipzig, DE

Hintergrund

Aufgrund des breiten antimikrobiellen Spektrums, der guten Gewebegängigkeit und der bakteriziden Wirksamkeit wurde intravenös appliziertes Fosfomycin (IV-FOS) in Kombination mit vorwiegend Beta-Lactam-Antibiotika zur Behandlung von schweren und komplizierten Infektionen bei schwer kranken Patienten eingesetzt.

Ziel

Zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit wurde ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) für das (IV-FOS) etabliert. Wir untersuchten die TDM-adaptierte Dosisanpassung zur Erreichung des Zielspiegels in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.

Material und Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurden 60 Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer (IV-FOS)-Therapie aus 2021 ausgewertet. Es wurden die Patientencharakteristika, die Infektionsart und die Fosfomycin-Plasmakonzentration als Talspiegel (C_{min}-FOS) analysiert. Als Zielbereich für schwere Infektionen wurde bei bekannter minimaler Hemmkonzentration (MHK) und unter der Annahme eines zeitabhängigen PK/PD-Indizes ein Talspiegel (C_{min}) von 4-facher MHK bis 8-facher MHK (4xMHK ≤ C_{min} ≤ 8xMHK) definiert. Die Signifikanzanalyse (p-Wert < 0,05) wurde unter Verwendung des t-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 46 Patienten (76,7%) wurde eine C_{min}-FOS-Bestimmung durchgeführt. Die TDM-induzierte Dosisanpassung führte zu einer signifikanten Senkung (p-Wert = 0,0015) der C_{min}-FOS-Kontrollbestimmungen. 35 Patienten (76,1%) erhielten eine gezielte erregerspezifische Therapie. Die C_{min}-FOS-Erstbestimmung lag in 30 Fällen (85,7%) außerhalb des therapeutischen Zielbereiches (74,3% >8-fache MHK und 11,4% <4-fache MHK). Die C_{min}-FOS-Kontrollbestimmungen (n=62) ergaben für 51,6% der Bestimmungen eine gezielte Therapie im definierten Zielbereich (4xMHK ≤ C_{min} ≤ 8xMHK). Mit Zunahme der Nierenfunktionseinschränkung nahm der Anteil der Plasmakonzentrationen im Zielbereich ab (Abb. 1).

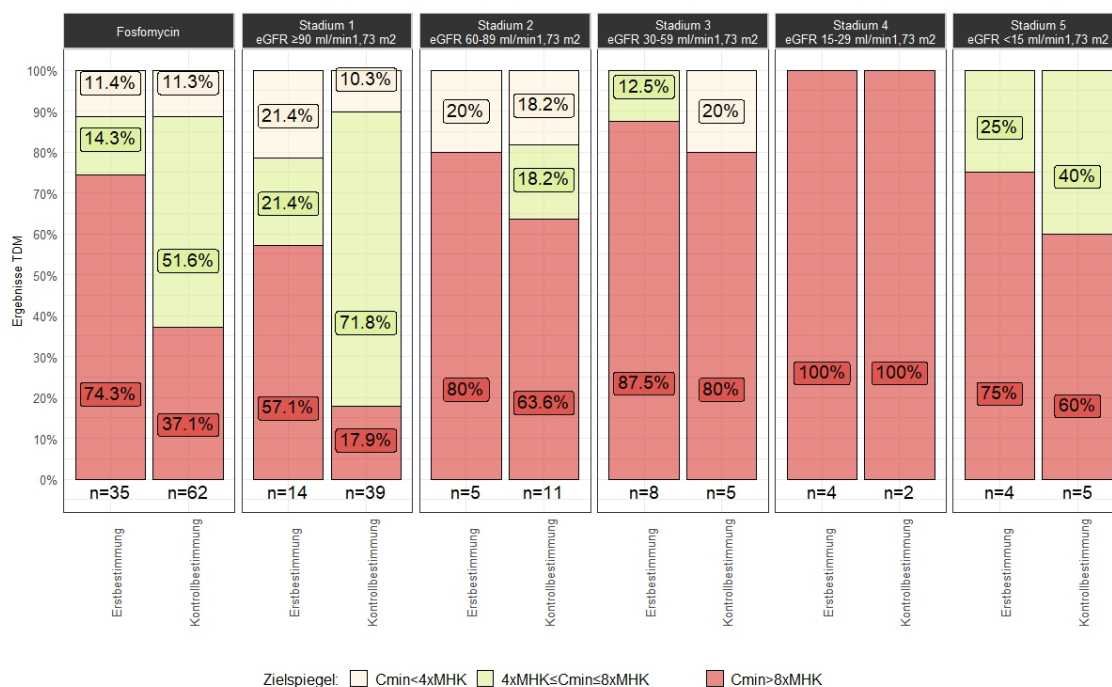


Abb. 1 Ergebnisse des TDMs in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Schlussfolgerung

Entsprechend der Fachinformation erfolgte die Festlegung der Fosfomycin-Tagesdosis basierend auf der Indikation, dem

Schweregrad und dem Ort der Infektion mit 12-24 g. Eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist erst ab einer Kreatinin-Clearance von ≤ 40 ml/min erforderlich. In unserer Auswertung waren 3/4 der Erstbestimmungen oberhalb der 8-fachen MHK. Eine engmaschige Kontrolle der Fosfomycin-Plasmakonzentrationen und der daraus resultierenden Dosisanpassung ist insbesondere bei einer Niereninsuffizienz ab Stadium 2 zu empfehlen. Für eine kausale Bewertung sind jedoch weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig.

Sy 23 Emerging Infections

Donnerstag, 15. Juni 14:30 - 16:00 | Weißer Saal

Emerging Infections

Sy 23-FV-01

Clinically inapparent mpox cases among visitors of three anonymous HIV/STI testing centers in Berlin, Germany, April–October, 2022

U. Koppe¹, K. Jansen¹, A. J. Schmidt², C. Weber³, R. Kulis-Horn⁴, C. Tiemann⁴, U. Marcus¹

¹Robert Koch-Institut, Berlin, DE

²Deutsche Aidshilfe, Berlin, DE

³Checkpoint BLN, Berlin, DE

⁴MVZ Labor Krone, Bad Salzuffen, DE

Introduction

In the mpox / monkeypox outbreak of 2022, Berlin registered the highest number of cases in Germany, almost all in men-who-have-sex-with-men (MSM). However, the frequency of clinically inapparent infections is largely unknown

Methods

We retrospectively tested anal, urethral and pharyngeal swabs from three community-based anonymous STI-testing centers in Berlin mostly visited by MSM for mpox virus DNA using the Novaplex™ MPXV Assay. These centers offer HIV/STI testing primarily for asymptomatic individuals, while people with symptoms are mostly referred to medical care. Individuals are requested to self-complete an anonymous questionnaire on sociodemographic data and sexual behavior. For this analysis, we used descriptive methods, Wilcoxon rank-sum tests for comparison of medians and χ^2 -test to compare categorical variables.

Results

Between 13 April and 28 October 2022, we retrieved 5413 samples from 3640 individuals, of which 3634 (99.8%) had a valid test result. 76 individuals (2.1%) tested positive for mpox virus in at least one of the swabs. The proportion of clinically inapparent mpox infections in the anonymous samples peaked in June 2022 with 5.9% (37/630) of the tested samples, similar to the peak of mpox cases reported through the statutory notification system (Figure 1).

We obtained anonymous questionnaire data for 3393 individuals (93.4%). The majority were cisgender men (88.5%), followed by non-binary persons (6.6%), cisgender women (2.2%), transgender women (1.0%), and transgender men (0.6%) – other/missing: 1.0%. 80.1% identified as MSM. No mpox infections were detected among cisgender heterosexual men and cisgender women (n=293).

Persons testing positive for mpox reported more partners in the previous 6 months (median 11 partners vs 5 partners in persons testing negative, $p < 0.001$) and were more likely to currently use HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) (4.8% vs. 1.0%, $p < 0.001$).

Conclusion

Testing of anonymous samples of persons from STI testing centers did not yield indication of mpox circulation in Berlin prior to May 2022 before any cases were notified, or in October 2022 when the number of notified cases was low. Persons with higher partner numbers and PrEP users were more likely to have clinically inapparent mpox infections at the time of sampling.

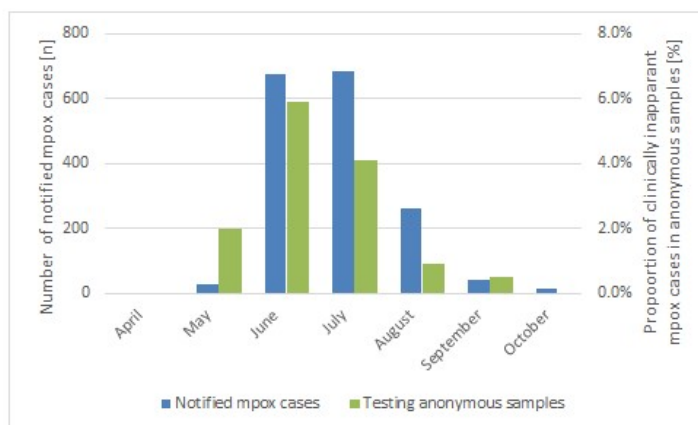


Figure 1: Reported mpox cases in Berlin, Germany through the statutory notification system (blue) and proportion of clinically inapparent mpox cases in anonymous samples (green), April–October, 2022

Case Reports

Sy 23-FV-02

Häufung invasiver Gruppe-A Streptokokken (iGAS) Infektionen im Winter 2022/23– klinische Charakteristika und Verlauf

A. Bösch, T. Stöhring, E. Eike, A. Kramer, A. Schmidt, T. Tenenbaum

Sana Klinikum Lichtenberg, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, DE

Hintergrund

GAS können schwere invasive Infektionen verursachen, z.B. eine komplizierte Pneumonie, eine nekrotisierende Faszitis oder ein Streptokokken-Toxin-Schock-Syndrom (STSS). Prädisponierende Faktoren sind u.a. vorangegangene Influenza- oder Varizella-Zoster-Virusinfektion, Alter <1 Lebensjahr, Hautläsionen sowie Immunsuppression. Die Letalität iGAS beträgt bis zu 10%, beim STSS (5-10% aller iGAS) hingegen bis zu 45% [1].

Methode

Es werden in einer retrospektiven Fallserie die klinischen Charakteristika und der klinische Verlauf von 6 Kindern mit iGAS beschrieben.

Resultat

Vom 01.12.2022-15.01.2023 wurden n=6 Patient*innen (Altersspanne 3 8/12-9 4/12 Jahre) mit schweren iGAS Infektionen mit folgenden Diagnosen stationär behandelt:

Patient	Diagnosen
1	Mastoiditis; otogene Leptomeningitis; Sinusvenenthrombose; Sepsis; Streptokokken-Toxin-Schock-Syndrom (STSS)
2	Pansinusitis; Meningitis; Meningoenzephalitis
3	Lidphlegmone; Sepsis; STSS
4	Pleuropneumonie; STSS
5	Orbitaphlegmone; Pansinusitis; Mastoiditis
6	Sepsis; ARDS; STSS; Ko-Infektion Influenza-A

Klinische Präsentation der iGAS Infektion

Alle hatten hohes Fieber (39,9-40,2°C) sowie Symptome eines oberen Atemwegsinfekts. Laborchemisch zeigten sich erhöhte Infektparameter (CrP 105-307mg/l; Leukozytenzahl 8,4-19,3Gpt/l). Bei vier Patienten lag ein STSS mit scarlatiniformen Exanthem vor. Alle wiesen mikrobiologisch einen multisensiblen *Streptococcus pyogenes* auf (Blutkultur n=4, Liquorkultur n=2, Pleurapunktat n=1, intraoperativer Abstrich n=2). Bei Patient 1 und 5 erfolgte die operative Sanierung des Lokalbefunds. Die initiale antibiotische Therapie umfasste Cefotaxim (n=3), Ampicillin/Sulbactam (n=3) und Clindamycin (n=4). Nach mikrobiologischem Befund erfolgte bei zwei Patienten Deeskalation auf Penicillin G hochdosiert, allerdings war jeweils eine erneute antibiotische Eskalation bei klinischer Verschlechterung und sekundärem CrP Anstieg erforderlich. Fünf Patient*innen benötigten eine intensivmedizinische Versorgung, davon musste eine am 3. stationären Tag bei ARDS zur ECMO-Therapie verlegt werden.

Diskussion

Europaweit wurden in der zweiten Jahreshälfte 2022 iGAS-Ausbrüche bei Kindern unter zehn Lebensjahren und im Zusammenhang mit Virus-Ko-Infektionen beobachtet [2]. Auch wir beobachteten eine Häufung von schweren komplizierten iGAS Infektionen. Dieses iGAS-Ausbruchsgeschehen könnte in Zusammenhang mit der zeitlich parallel beobachteten Zirkulation von respiratorischen Viren (u.a. Influenza) stehen. Zudem besteht möglicherweise eine Immunitätslücke durch eine geringere Krankheitslast von GAS Infektionen während der COVID-19 Pandemie. Als Folge dieser Beobachtung ist bei schwer kranken Kindern an eine iGAS Infektion zu denken, vor allem bei viralen respiratorischen Ko-Infektionen.

Literaturangaben

[1] DGPI Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, (2018), Infektionen durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A

[2] United Kingdom Health Security Agency, (2023), Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2022 to 2023

Fatal Puumala Hantavirus Infection in a Patient with Common Variable Immunodeficiency (CVID).

P. Steininger¹, L. Herbst², K. Bihlmaier², C. Willam², S. Körper^{3,4}, H. Schrezenmeier^{3,4}, H. Klüter⁵, F. Pfister⁶, K. Amann⁶, S. Weiss⁷, D. H. Krüger⁷, R. Zimmermann⁸, K. Korn¹, J. Hofmann⁷, T. Harrer⁹

¹Institute of Clinical and Molecular Virology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, DE

²Department of Nephrology and Hypertension, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, DE

³Institute for Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics Ulm, German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm, Ulm, DE

⁴Institute of Transfusion Medicine, University of Ulm, Ulm, DE

⁵Institute of Transfusion Medicine and Immunology, German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, DE

⁶Department of Nephropathology, Institute of Pathology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, DE

⁷Institute of Virology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁸Department of Transfusion Medicine and Hemostaseology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, DE

⁹Department of Internal Medicine 3, Universitätsklinikum Erlangen, Friederich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Infectious Diseases and Immunodeficiency Section, Erlangen, DE

Puumala hantavirus (PUUV) infections usually show a mild or moderate clinical course, but may sometimes also lead to life-threatening disease. Here, we report on a 60-year-old female patient with common variable immunodeficiency (CVID) who developed a fatal PUUV infection with persistent renal failure, thrombocytopenia, and CNS infection with impaired consciousness and tetraparesis. Hantavirus-specific antibodies could not be detected due to the humoral immunodeficiency. Diagnosis and virological monitoring were based on the quantitative detection of PUUV RNA in blood, cerebrospinal fluid, bronchial lavage, and urine, where viral RNA was found over an unusually extended period of one month. Due to clinical deterioration and virus persistence, treatment with ribavirin was initiated. Additionally, fresh frozen plasma (FFP) from convalescent donors with a history of PUUV infection was administered. Despite viral clearance, the clinical condition of the patient did not improve and the patient died on day 81 of hospitalization. This case underlines the importance of the humoral immune response for the course of PUUV disease and illustrates the need for PCR-based virus diagnostics in those patients. Due to its potential antiviral activity, convalescent plasma should be considered in the therapy of severe hantavirus diseases.

Reference

Steininger P. et al. *Microorganisms* **2023**, *11*(2), 283; <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020283>

Sy 24 Impfsymposium II

Donnerstag, 15. Juni 14:30 - 16:00 | Mahler Saal

Emerging Infections

Sy 24-FV-01

Trivalent MVA-based vaccine candidate induces a potent immune response against Sudan Ebolavirus, Marburg and Lassa fever virus in guinea pigs

M. Billmeier¹, N. Krause², B. Asbach¹, A. Schütz¹, P. Tonks³, I. Jordan⁴, V. Sandig⁴, E. Wright⁵, R. Kinsley⁶, J. L. Heene³, R. Wagner¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, DE

²University of Cambridge, Department of Veterinary Medicine, Cambridge, GB

³University of Cambridge, Cambridge, GB

⁴ProBioGen AG, Berlin, DE

⁵University of Sussex, Brighton, GB

⁶DIOSynVax Ltd, Cambridge, GB

Ebola and Marburg filoviruses belong to the most devastating hemorrhagic fever viruses in Africa with global epidemic potential and case fatality rates of up to 90%. In addition to Ebola and Marburg virus, Lassa fever virus is also considered a dangerous pathogen and listed as a blueprint priority disease by the WHO. Hemorrhagic fever viruses have a significant impact on human health. The recent outbreak in Uganda with more than 136 confirmed cases and 53 confirmed deaths highlights the urgent need for a vaccine that protects against Sudan ebolavirus disease (SVD). Especially in developing countries with low income and poor economy a single trivalent vaccine candidate that protects against all three of these hemorrhagic fever viruses is most desirable.

In this study, we evaluate the immunogenicity of our single, trivalent vaccine candidate based on the highly attenuated modified vaccinia virus Ankara (MVA) expressing Sudan virus glycoprotein, Marburg virus glycoprotein and Lassa virus nucleoprotein *in vivo* using Hartley guinea pigs. The animals were vaccinated with either the trivalent DNA vaccine vector or the trivalent MVA as a prime followed by two booster immunizations using the trivalent MVA. The sera were analyzed by Luminex and lentiviral pseudotype virus neutralization assays.

Immunogenicity analysis of the sera revealed that the trivalent MVA induced a potent and specific immune response against Sudan and Marburg ebolaviruses (SUDV and MARV) and Lassa fever virus (LASV). Intriguingly, all vaccinated animals showed potent binding antibodies and broad neutralization in a lentiviral pseudotype assay representing MARV as well as a panel of SUDVs. For the Lassa nucleoprotein, all guinea pigs showed high levels of binding antibodies and T cell responses.

Based on these results, our trivalent MVA qualifies as a prophylactic vaccine candidate against the hemorrhagic fever agents SUDV, MARV and LASV. In a next step, the efficacy of the trivalent MVA vaccine candidate will be assessed in a guinea pig challenge study against lethal doses of SUDV, MARV and LASV live viruses in preparation towards forwarding our trivalent MVA vaccine candidate to a phase I clinical trial.

Tolerability and safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases - a prospective longitudinal study over 6 months.

I. Andreica¹, S. Reale¹, G. Intini¹, B. Wilde², D. Kiefer¹, P. Sewerin¹, H. Kavruk¹, D. Karagkiozidou¹, B. Guminski¹, A. Kribben², X. Baraliakos¹, J. Braun³, U. Kiltz¹

¹Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, DE

²Universitätsklinikum Essen, Essen, DE

³Ruhr-Universität Bochum, Bochum, DE

Background

Herpes zoster (HZ) is common in the elderly with a lifetime risk of 25% (1). The primary risk factors for HZ are advanced age and immunosuppression. The recombinant zoster vaccine (RZV) contains recombinant glycoprotein E, the main target of CD4+T-cells.

Objectives

To describe the safety of RZV in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases (RMD).

Methods

Adult patients with rheumatoid arthritis (RA), axial spondyloarthritis (axSpA) and giant cell arteritis (GCA) who had an indication to receive RZV were prospectively included. Data on demographics, vaccination, RMD diagnosis, disease activity, immunosuppressive treatments, flares, adverse events (AEs) and zoster breakthrough infections were collected at month 0, 2, 3 and 6. A flare was defined as change in ASDAS ≥ 0.9 for axSpA, change in DAS-28 > 1.2 for RA, or clinical signs for GCA and/or CRP ≥ 0.5 mg/dl and/or ≥ 30 mm. Descriptive analyses were performed.

Results

50 patients were included of whom 18 (36.0%) had a history of HZ. All patients received RZV at month 0, and 49 patients also at month 2. Safety assessments were performed in 49, 48 and 36 patients in months 2, 3 and 6, respectively. A total of 62, 35, 11 AE in 38, 33, and 10 patients, respectively, were reported. Localized AE (n=69 (63.9%)) were far more common than generalized AE (n=28 (25.9%)). Pain at the site of injection in 46 (42.6%) patients was the most frequent AE followed by fatigue (12 (11.0%)), redness at the injection site in 9 (8.3%), swelling at the injection site (7 (6.4%)) and fever (5 (4.6%)). Serious AEs were reported in 6 patients (2 RA, 4 GCA). None of them with causal relation to RZV. No patient reported an AE of special interest. Out of 6, 4 and 4 flares reported by patients at month 2, 3 and 6, respectively, no one fulfilled predefined flare criteria and were rated as mild to moderate. However, 3 patients (2 GCA, 1 RA) were hospitalized due to flares. No episodes of HZ occurred.

Conclusion

The majority of patients tolerated RZV well with only a few reports of flare and serious AEs. The majority of AEs occurred within a few days after vaccination. These findings are reassuring for rheumatologists and potential vaccine recipients and support confidence in RZV safety in patients with RMD.

Reference

1 Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004;4(1):26–33.

Funding

The study was funded by GSK

Charakterisierung der Immunantwort gegen das Dengue Nicht-Struktur Protein 1 (NS1) nach Impfung mit einem tetravalenten lebend-attenuierten Impfstoff (TAK-003)

E. Petri¹, H. Watkins², N. Messere², L. Cox², A. Miura², V. Tricou¹, S. Biswal², M. Sharma²

¹Takeda Pharmaceuticals International AG, VBU, Glattpark (Zürich), CH

²Vaccines Business Unit, Takeda Pharmaceuticals Inc., Cambridge, US

Introduction

Dengue Virus (DENV) is one of the most prevalent Flaviviruses and causes substantial disease burden globally. Severe dengue infections are characterized by endothelial dysfunction and vascular leakage. TAK-003 is a tetravalent live attenuated vaccine based on a DENV-2 backbone and three chimeric viruses containing the pre-membrane and E protein genes of DENV-1, -3, and -4, genetically engineered into the DENV-2 backbone. The DENV backbone carries genes coding for all non-structural (NS) proteins including NS1. Since secreted NS1 is directly involved in the processes leading to endothelial dysfunction and vascular leakage, a humoral response to NS1 may play an important role in protecting against severe dengue disease.

Methods

Anti-dengue NS1 IgG antibodies in pre-and post-vaccination samples from TAK-003 vaccinees were measured by an indirect ELISA. Samples from two different Phase 3 clinical trials conducted in dengue-endemic and non-endemic regions were measured assessing the magnitude and persistence of DENV-2 NS1-specific, and DENV-1, -3 and -4 NS1 cross-reactive IgG responses in pediatric, adolescent, and adult vaccinees. Functional in vitro assessment of the functionality of serotype specific NS1 antibodies was done by a trans-endothelial electrical resistance (TEER) assay.

Results

Anti-NS1 IgG responses peak post-vaccination at day 120 (30 days post-second dose), followed by a sustained response above baseline through Day 450 (360 days post second dose) in both seropositive and seronegative participants. The anti-NS1 IgG response in seronegative participants follows a hierarchy of magnitude, with the highest antibody responses to DENV-2 NS1, followed by cross-reactive responses to DENV-1, 3, and 4 NS1, respectively. Pre-vaccination, the anti-NS1 antibody responses in baseline seropositive participants are higher than in seronegative participants and remain higher post-vaccination. Immunization with TAK-003 stimulates a protective anti-NS1 antibody response capable of blocking NS1-mediated hyperpermeability in vitro.

Conclusion

These data indicate that TAK-003 elicits tetravalent, robust and sustained NS1 IgG responses in pediatric, adolescent and adult participants from endemic and non-endemic countries, irrespective of baseline serostatus.

Funding

This study was funded by Takeda. Medical writing support was provided by Excel, funded by Takeda.

Sy 26 Update Blutstrominfektionen 2023

Donnerstag, 15. Juni 14:30 - 16:00 | Schumann Saal

Klinische Infektiologie (allgemein)

Sy 26-FV-01

Retrospektive Studie von 150 hospitalisierten Patient*innen mit Blutstrominfektion (BSI) durch intravenösen Drogengebrauch aus den Vivantes Kliniken Berlin zwischen 2008-2022

D. Tominski, S. Achterberg, A. Barbe, C. Isner

Vivantes Auguste Viktoria Klinikum, Infektiologie, Berlin, DE

Einleitung

In Deutschland gibt es bisher wenig Daten über die Prävalenz von Erregern und Komplikationen injektionsassoziierter BSI intravenös Abhängiger.

Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden 150 Patient*innen (Pat.) aus den Vivantes Kliniken zwischen 2008 - 2022 untersucht, die wegen einer BSI nach intravenösem Drogengebrauch hospitalisiert wurden. Aus dem Krankenhausinformationssystem Orbis wurden Daten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Erregerhäufigkeit und Komplikationen zusammengetragen.

Ergebnisse

Das mittlere Alter der Pat. betrug 39,8 J. (20-68J.), wovon 115 (77 %) männlich waren. 32 % der getesteten hatten eine Infektion mit HIV und 75 % eine chronische HCV. Von 150 Pat. hatten 125 (83 %) ihre Behandlung regulär beendet, 6 (4 %) wurden verlegt und 9 (6 %) sind verstorben. Bei 33 (22 %) lag eine polymikrobielle Infektion vor. Die häufigsten der 198 isolierten Erreger waren in abnehmender Reihenfolge: *Staphylococcus sp.* n=94 (47 %), davon MSSA n=69 (35 %), MRSA n=2 (1 %), *Streptococcus sp.* n=65 (33 %), davon *S. pyogenes* n=21 (11 %), *S. agalactiae/dysgalactiae* n=18 (9 %), *S. pneumoniae* n=13 (7 %) und *S. mitis/oralis*-Gruppe n=6 (3 %). Ferner wurden Enterobacteriaceae in 11 (6 %), davon *Enterobacter sp.* in 2 (1 %), *Enterococcus faecalis* in 2 (1 %) und *Pseudomonas sp.* in 1 (1 %) Fall nachgewiesen. Es wurden keine multiresistenten Erreger isoliert. Eine reine BSI wiesen 34 (23 %) Pat. auf, zusätzlich mit Haut- und Weichteilinfektionen waren es 47 (31 %) und mit Endokarditis 12 (8 %), wobei 6 eine gesicherte Linksherz- und 4 eine Rechtsherzendokarditis hatten. 8 (5 %) hatten zusätzlich Lungenabszesse, 3 (2 %) eine Spondylodiszitis, 1 (1 %) abdominale Abszesse und 1 (1 %) hatte einen Hirnabszess. 11 (6 %) der Pat. kamen mit einer schweren Sepsis, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderte. Die Krankenhauskosten betragen insgesamt 1.166.000 €, pro Pat. waren es 7879 €.

Diskussion

Nach dieser Studie kann auf eine kalkulierte Therapie gegen MRSA, Pilze, *Pseudomonas sp.* und Amp-C-Bildner bei stabilen Pat. weitestgehend verzichtet werden. Die häufigsten Komplikationen nach intravenösem Drogengebrauch, welche zu einer BSI geführt haben, sind Infektionen der Haut- und Weichteile. Endokarditiden wurden verhältnismäßig wenig diagnostiziert und 67 % betrafen das linke Herz.

Sy 26-FV-02

Technical and medical evaluation of an algorithm for the digital surveillance of multidrug-resistant organisms (MDRO) and blood stream infections on the intensive care unit (ICU)

T. Schaumburg¹, N. Köhler², S. Kolbe-Busch¹, Y. Breitenstein², D. Hasenclever³, I. Chaberny¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin, Leipzig, DE

²Universität Leipzig, Zentrum für Klinische Studien, Leipzig, DE

³Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig, DE

Introduction

Surveillance of hospital-acquired infections in Germany is routinely conducted via manual chart review; this approach is resource intensive and prone to subjectivity. Analyzing routine electronic data via algorithm to conduct surveillance may present a worthwhile alternative to this approach, which is why we conducted this study. We compared data derived from manual chart review to that which was extracted from hospital and laboratory information systems (HIS/LIS) to evaluate nosocomial infections and MDRO acquisition.

Materials/Methods

Data was obtained from five university medical center ICUs over a period of 12 months. The infection prevention and control team collected clinical data in accordance with the Protection against Infection Act (IfSG). Manual chart review was then conducted according to the ICU-KISS module's protocol provided by the National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (NRZ). Routine data was extracted from HIS/LIS and analyzed via an algorithm that was originally developed for the EFFECT study; ward-movement data was linked with microbiological test results, generating a data set that allows for evaluation as to whether or not an infection was nosocomial/ICU-acquired.

Results

Data derived from 6,460 patients shows that 12/14 MRSA cases, 35/48 VRE cases and 73/95 MDRGN (multidrug-resistant gram-negative bacteria) cases were classified as ICU-acquired by both manual chart review and the EFFECT algorithm. 85% of ICU-acquired sepsis cases identified via manual chart review were also considered ICU-acquired bacteremia by means of the EFFECT algorithm. Different definitions regarding the patients' time at risk for acquiring MDROs or bacteremia were responsible for most discrepancies between the two data sets.

Discussion

The correlation between manual chart review and algorithmically generated data for ICU-acquired infections was substantial. This study not only suggests but also shows that hospital infection surveillance based on electronically generated routine data is an effective and sustainable alternative to the subjective, resource-intensive and time-consuming method based on manual chart review.

The impact of heat and heat waves on the frequency of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteraemia

P. Mathé^{1,2}, K. Graw^{3,4}, A. Matzarakis^{3,4}, D. Tobys^{2,5}, B. Kohlmorgen^{2,6}, N. Käding^{2,7}, S. Peter^{2,8}, H. Seifert^{2,5}, P. Gastmeier^{2,6}, J. Rupp^{2,7}, S. Göpel^{2,9}, C. Imirzalioglu^{2,10}, M. Wolkewitz¹¹, S. Rieg^{1,2}, I. DZIF Study Group²

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, DE

²DZIF German Centre for Infection Research, Braunschweig, DE

³Faculty of Natural Resources and Environment, University of Freiburg, Freiburg, DE

⁴Research Centre Human Biometeorology, German Meteorological Service, Freiburg, DE

⁵Institute for Medical Microbiology, Immunology, and Hygiene, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Cologne, DE

⁶Institute for Hygiene and Environmental Medicine, National Reference Centre for the Surveillance of Nosocomial Infections, Charité-University Hospital, Berlin, DE

⁷Department of Infectious Diseases and Microbiology, University of Lübeck and University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, DE

⁸Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University Hospital Tübingen, Tübingen, DE

⁹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine I, University Hospital Tübingen, Tübingen, DE

¹⁰Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Justus Liebig University Giessen, Giessen, DE

¹¹Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, DE

Background

Seasonal influences are known to be an important determinant of disease since Hippocrates. Research results of the last years have shown that external meteorological factors such as season, temperature, or humidity may influence bloodstream infections [1]. Nevertheless, the effect of climate change-associated heat waves in addition to the seasonal change in temperature remains unclear. Here we investigated the potential effect of heat stress days on the number of *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) and *Escherichia coli* bacteremia (ECB).

Method

We performed a post hoc analysis of a prospectively evaluated multicenter cohort study with inclusion of all reported SAB and ECB episodes at five tertiary care centers in North, East, West and Southwestern Germany between January 2017 and December 2019. Bacteremia episodes were aggregated for 3-day-periods. The number of heat stress days (max. perceived temperature ≥ 32 °C) in the time period of three days before the aggregated period was calculated by meteorological data from close-by weather stations of the German Meteorological Service. The effect of the number of heat stress days on the frequency of bacteremia episodes was modelled by a Poisson-Regression model with center as a random effect included. We used two versions of the model, one with inclusion of an underlying seasonal trend (3rd degree natural spline) and one without. Moreover, we stratified for community-acquired and nosocomial bacteremia.

Results

We included 2870 episodes of SAB and 4421 episodes of ECB in our analysis (see table 1 for characteristics).

	S. aureus	E. coli
n total	2870	4421
n 2017	943 (32.9%)	1362 (30.8%)
n 2018	935 (32.6%)	1470 (33.3%)
n 2019	992 (34.6%)	1589 (35.9%)
Age (years); median [1.Q.-3.Q.]	68 [56-78]	69 [58-78]
Female; n (%)	990 (34.5%)	2051 (46.4%)
Community-acquired; n (%)	1553 (54.1%)	2879 (65.1%)
Hospital-acquired; n (%)	1317 (45.9%)	1542 (34.9%)
Multiresistant pathogen (MRSA/MRGN); n (%)	228 (7.9%)	681 (15.4%)

Table 1: Cohort characteristics

In the model without an underlying seasonal trend, we found an increase in the number of SAB episodes after previous two or three days of heat (IRR 1.20, $p = 0.018$; IRR 1.17, $p = 0.068$). Concerning ECB, we detected a comparable IRR already after one day of heat (IRR 1.15, $p = 0.034$; IRR 1.19 after two days, $p = 0.007$; IRR 1.24 after three days of heat, $p = 0.002$). However, after inclusion of an underlying seasonal trend, the frequency of bacteremia cases remained significantly associated with heat stress days, only in the subgroup of patients with nosocomial *S. aureus* bacteremia.

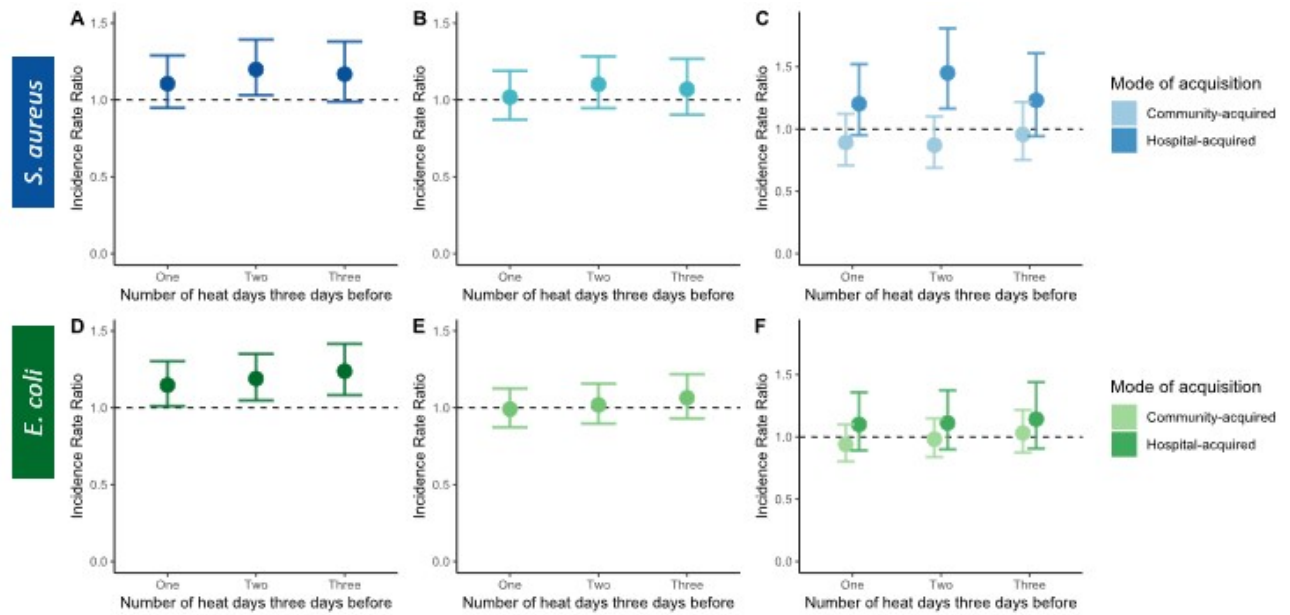


Figure 1 :

A-C illustrates the model results of the Poisson regression model for *S. aureus* bacteremia depending on the number of heat days in the previous three days. A does not include a seasonal component in the model, while B does include it. C showed the stratification of the analysis by mode of acquisition in the model with included seasonal component.

D-F illustrates the model results of the Poisson regression model for *E. coli* bacteremia depending on the number of heat days in the previous three days. D does not include a seasonal component in the model, while E does include it. F showed the stratification of the analysis by mode of acquisition in the model with included seasonal component.

Conclusion

Apart from seasonal trends, excessive heat did not seem to impact the frequency of *S. aureus* and *E. coli* bacteremia overall. The observed association of SAB with (previous) heat days in the subgroup of nosocomial SAB needs confirmation in other studies.

Literaturangaben

[1] Eber, M.R., Shardell, M., Schweizer, M.L., Laxminarayan, R., Perencevich, E.N., (2011), Seasonal and Temperature-Associated Increases in Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections among Hospitalized Patients, PLOS ONE, e25298, 6

Sy 28 Respiratorische Infektionen - was gibt es Neues?

Donnerstag, 15. Juni 16:30 - 18:00 | Weißer Saal

Infektionsbiologie / Infektionsdiagnostik

Sy 28-FV-01

Die *Tnfsf14*-assoziierte Apoptose der gewebespezifischen Alveolarmakrophagen nach Influenza-A-Virusinfektion ermöglicht die Entwicklung einer sekundären Pneumokokken-Pneumonie

C. Malainou¹, C. Peteranderl¹, U. Matt¹, A. I. Vazquez-Armendariz¹, H. Schultheis², S. Günther², M. Looso², A. Gruber³, S. Herold¹

¹Medizinische Klinik V UKGM, Infektiologie und Krankenhaushygiene, Gießen, DE

²Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim, DE

³Freie Universität Berlin, Institut für Tierpathologie, Berlin, DE

Tissue-resident alveolar macrophage (TR-AM) depletion is an important step during influenza A virus (IAV)-induced pneumonia, as it means loss of the first line of host defense within the alveoli. This enables the establishment of secondary bacterial pneumonia, commonly with *Streptococcus pneumoniae*. Despite years of research, the specific pathophysiological mechanisms leading to TR-AM death remain largely unknown.

Using our well-established mouse IAV infection model, we found that significant TR-AM depletion begins on d3 post-infection (pi) and intensifies on d7 pi, with the pool being replenished during late infection phase. Apoptosis was shown to be the main pathway involved in TR-AM death, which could be attenuated through the use of specific caspase inhibitors. We then proceeded to identify tumor necrosis superfamily member 14 (*tnfsf14*) as a key ligand driving TR-AM death. *Tnfsf14* was shown to be highly expressed in the lungs of IAV-infected mice, but was also abundant in the bronchioalveolar lavage fluid (BALF) of patients with severe H1N1 pneumonia or covid-19. At the same time, *tnfsf14*-related receptors herpesvirus entry mediator (*hvem*) and lymphotoxin beta receptor (*ltβr*) were upregulated within TR-AM during IAV infection. We found that *tnfsf14*^{-/-} mice, or mice treated with a blocking anti-*tnfsf14* antibody, presented an intact TR-AM pool and an improved clinical outcome, compared to their respective controls. Neutrophils were revealed as the main cellular source of *tnfsf14* through single-cell sequencing of lung leukocytes. Neutrophil depletion thus led to an attenuated TR-AM loss and lower *tnfsf14* levels in the murine lung on d7 pi. We then sought to test our hypothesis regarding the role of *tnfsf14* in TR-AM death and its implications on further disease progress in a mouse co-infection model. Mice lacking *tnfsf14* either through genetic deletion or through antibody blocking presented an improved survival and attenuated weight loss following co-infection with IAV and *Streptococcus pneumoniae*. Similar results were shown for *ltβr*^{-/-} but not for *hvem*^{-/-} mice, leading to the conclusion that *tnfsf14*-driven TR-AM death upon IAV infection is primarily the result of ligation to the *ltβr* receptor.

This study revealed that *tnfsf14* drives TR-AM apoptosis upon severe IAV infection, paving the way for a secondary pneumococcal pneumonia. Targeting this ligand might thus offer a new therapeutic approach for a highly relevant clinical entity.

COVID-19

Sy 28-FV-02

Lessons from the field: Evaluation of the suitcase lab for rapid detection of SARS-CoV-2 in seven Sub-Saharan African countries

A. Ceruti

Universität Leipzig, Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Leipzig, DE

Presented by Arianna Ceruti on behalf of the Africa Suitcaselab Consortium

Introduction

The COVID-19 pandemic led to severe health systems collapse, as well as logistics and supply delivery shortages across sectors. Delivery of PCR related healthcare supplies were hindered. A rapid and accessible SARS-CoV-2 molecular detection method in low resource settings offers advantages. The aim in this study was to validate a novel isothermal amplification method for rapid detection of SARS-CoV-2 across seven sub-Saharan African countries.

Methods

In this multi-country phase 2 diagnostic study, 3,231 clinical samples in seven African sites were tested with two reverse transcription Recombinase-Aided Amplification (RT-RAA) assays (based on SARS-CoV-2 Nucleocapsid (N) gene and RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) gene). The testing was performed in a mobile suitcase laboratory within 15 minutes. All results were compared to a real-time RT-PCR assay.

Results

Four sites demonstrated good to excellent agreement, while three sites showed fair to moderate results. The RdRP gene assay exhibited an overall PPV of 0.92 and a NPV of 0.88. The N gene assay exhibited an overall PPV of 0.93 and a NPV 0.88. The sensitivity of both RT-RAA assays varied depending on the sample Ct values. When comparing sensitivity between sites, values differed considerably. For high viral load samples, the RT-RAA assay sensitivity ranges were between 60.5 and 100% (RdRP assay) and 25 and 98.6 (N assay).

Conclusion

Overall, the RdRP based RT-RAA test showed the best assay accuracy. Lessons learned from this study to assure test accuracy across various sites include the implementation of standardized operation procedure, in-person continuous training for staff, and enhanced quality control measures.

Multipathogen Antigen Test Kit (MAK-5) – Distribution and frequency of viral respiratory diseases in Germany among volunteers in the VACCELERATE Registry

J. A. Nacov^{1,2,3}, J. Salmanton-García^{1,2}, C. Joisten^{1,2}, C. Többen^{1,2}, J. Fleig^{1,2}, L. M. Cremer^{1,2}, L. M. Rochel^{1,2}, S. Heringer², Z. D. Pana⁴, H.-J. Schmitt^{1,2,3}, J. Stemler^{1,2,3}, O. A. Cornely^{2,5}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, DE

²University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne – Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, DE

⁴Medical School, European University Cyprus (EUC), Nicosia, CY

⁵University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne

Background

Currently, SARS-CoV-2 is the predominant viral respiratory pathogen. However, during winter season other viruses may cause acute respiratory infection (ARI). Differential diagnosis is needed, specifically for influenza viruses A and B, respiratory syncytial virus (RSV), and adenoviruses (ADV) to facilitate targeted treatment and cohorting of patients. VACCELERATE is the European Commission (EC) funded consortium for clinical vaccine research, running a Volunteer Registry, promoting clinical studies and citizen science initiatives.

Methods

Adult subjects were randomly selected from the Volunteer Registry and invited to participate. Postal address was collected to allow sending of the MAK-5 test kit (BioTeke Corporation (Wuxi) Co., Ltd., Wuxi, Jiangsu, China). The availability of low-cost, sensitive and specific rapid tests detecting 5 pathogens (ADV, influenza viruses A and B, RSV, SARS-CoV-2) from one respiratory sample allowed us to conduct a feasibility study on their relative contribution to the burden of disease (BoD) outside any medical setting. Participants were instructed to use the test if one or more respiratory and/or general symptoms were present for at least 24 hours. Test results including a photo of the test strip and information on related symptoms and previous vaccinations were self-reported by e-mail. Underlying diseases were known from initial Volunteer Registry registration.

Results

Between 07-Dec-2022 and 09-Jan-2023, we processed test results from 469 (23.6%) of 1990 participants. Including co-infections (N=14; 3.0%), we detected 180 infections: 62 (34.4%) influenza A virus (attack rate (AR) 3.1%), 59 (32.8%) RSV (AR 3.0%), and 51 (28.3%) SARS-CoV-2 (AR 2.6%). ADV infection was detected in 7 (3.9%) volunteers (AR 0.4%) and influenza B virus in 1 (0.6%; AR 0.1%). A total of 99.4% of tests yielded valid results, while 3 (0.6%) tests were invalid (negative control). While RSV was the most frequently detected virus in the first week of assessment (calendar week (CW) 49), there was a clear shift to Influenza A virus in CW 50, followed by a SARS-CoV-2 peak in CW 51.

Sy 29 Malaria

Donnerstag, 15. Juni 16:30 - 18:00 | Mahler Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Sy 29-FV-01

Eine Infektion mit *Plasmodium falciparum* führt zu einer veränderten Zusammensetzung humaner microRNAs in den infizierten Erythrozyten und den von ihnen sezernierten extrazellulären Vesikeln

N. Metwally, Y. Wu, S. Leyk, H. Torabi, K. Höhn, M. d. P. Martinez Tauler, D. Cadar, T. Jacobs, I. Bruchhaus

Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, DE

Plasmodium falciparum is known to cause severe complications to the human host due to cytoadhesion of infected erythrocytes (IEs) to host endothelial cells (ECs). In recent years, evidence has accumulated that cytoadhesion is not the only explanation for the complications associated with malaria. Indirect cell-cell communication can occur through secretion of extracellular vesicles (EVs) into the circulation, containing proteins, DNA, mRNA and microRNAs (miRNAs). Secreted EVs can be taken up by recipient cells, and EVs miRNAs can alter the gene expression in these cells. EVs derived from IEs are known to contain both parasite proteins and human miRNAs. miRNAs can block mRNA by directing degradation through a protein complex or by destabilization of the messenger. Altered miRNA profiles have been described for many types of infections. The miRNA profiles of human ECs during malaria pathogenesis have not yet been studied. We postulate that dysfunction of ECs may play an important role in the prognosis of severe malaria complications. Certain miRNA candidates might control these events by affecting gene expression within the ECs.

Methods

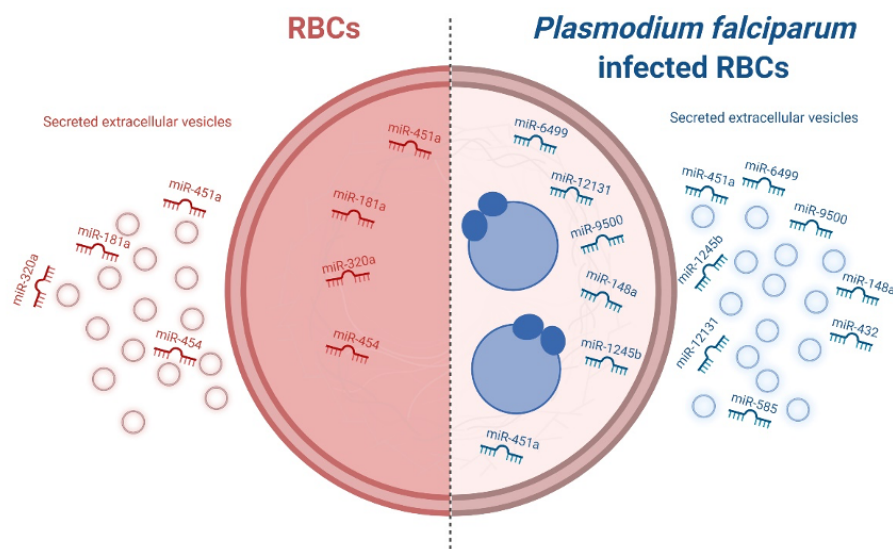
In this study, we investigated if miRNAs play a role in pathogenesis during *P. falciparum* infection. First, we analysed the miRNA expression profile in the IEs as well as their secreted vesicles using NGS sequencing. Second, we characterised the mRNA and miRNA expression profiles of human brain ECs exposed to co-incubation with *P. falciparum* IEs.

Results

NGS and bioinformatic analysis showed that 30 miRNA candidates were differentially expressed in the vesicles secreted from the IEs compared to the non-infected ones. In addition, 8 mature microRNA candidates were differentially downregulated in the vesicles secreted from the IEs compared to the non-infected ones. Upon co-incubation of human brain ECs with *P. falciparum* under low shear stress 8 mature microRNA candidates were differentially expressed.

Conclusion

Our experiments showed that the microRNA profiles of the human erythrocytes and ECs are affected during *P. falciparum* infection. Mapping these changes might give us more clues about the inflammatory pathways that are turned on during the severe outcomes of the infection.



Exploratory analysis of the effect of helminth infections on recurrence, parasitemia and time to malaria among children and young adults living in rural areas of Gabon, Central Africa

J. C. Dejon Agobé¹, J. R. Edoa¹, J. F. Zinsou¹, R. Adégbitè^{1,2}, Y. J. Honkpéhèdji^{1,3}, S. Mahmoudou¹, S. T. Boussougou Sambé¹, T. G. Woldearegai⁴, B. Mordmüller⁵, A. A. Adegnika¹

¹Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Lambaréné, GA

²Center of Tropical Medicine and Travel Medicine, Department of Infectious Diseases, Division of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, location AMC, University of Amsterdam, Amsterdam, NL

³Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, NL

⁴Institut für Tropenmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, DE

⁵Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Center (UMC), 6524 GA, Nijmegen, NL

Question

Malaria and helminth coinfection is an emergent concern in endemic areas. If helminthic infections affect malaria outcome, this may be species dependent and notably available results are contradictory. We aimed to assess the effect of schistosomiasis, soil-transmitted helminth (STH) infections, and filariasis on the occurrence of malaria, parasitemia, and time to disease.

Methods

We conducted a longitudinal and prospective study following eligible participants for 15 months for the occurrence of clinical malaria episodes and parasitemia ascertaining helminthic infectious status. *Plasmodium* and filariasis parasites were detected using thick blood smear microscopy method and leuco-concentration technique, respectively. Urine filtration technique was used for the diagnostic of urogenital schistosomiasis while kato-katz technique and coproculture were used for the diagnostic of STH infections.

Results

A total of 288 participants were included in this analysis with a mean (SD) age of 11.9 (4.4) years old with a 0.88 female-to-male sex-ratio. About, 151/288 (52%) developed malaria and were significantly younger than those who did not develop malaria (11.0 vs 12.8-year-old, p -value<0.001). The overall incidence was 106 cases of malaria per 100 person-years at risk. Of 279 malaria episodes, 128 (46%) were recurrence cases. *Ascaris lumbricoides* infection was significantly associated with a lower mean number of malaria episodes (1.20 vs 0.63, p -value = 0.03) while hookworm infection was associated with a low median of *Plasmodium falciparum* parasitemia load (10376 vs 4353, p -value=0.03). Only a trend in the increase in the number of malaria attacks was observed with schistosomiasis (p -value=0.011) and filariasis (p -value=0.13).

Conclusion

Our finding reveals a high malaria recurrence rate in our study population and highlights a potential beneficial effect of *A. lumbricoides* and hookworm infections. However, considering the trend observed for other helminth species, we recommend using a large sample size for further investigations.

Sy 30 Antibiotic Stewardship (ABS)

Donnerstag, 15. Juni 16:30 - 18:00 | Händel Saal

Antibiotic Stewardship (ABS) / Klinische Pharmazie

Sy 30-FV-01

Antibiotic Stewardship (ABS) an zehn nicht-universitären Krankenhäusern in Baden-Württemberg - ein Vorher-Nachher Vergleich im Rahmen der ID ROLL OUT-Interventionsstudie

R. Giesen¹, G. Fink¹, G. Först¹, R. Allen², M. Sehlbrede², N. Zimmermann², D. Hornuß¹, S. Horn³, F. Khaleqi⁴, S. Mertins⁵, M. Schmid⁶, A. Schmidt⁷, T. Tremmel⁸, C. van Uden⁹, F. Wagner¹⁰, U. Witten-Stephan¹¹, Y. Wuwer¹², W. V. Kern¹, E. Farin-Glattacker², S. Rieg¹, R. Giesen^{1,13}

¹Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität-Freiburg, Freiburg, DE

²Sektion Versorgungsforschung und Rehabilitationsforschung (SEVERA), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität-Freiburg, Freiburg, DE

³Klinik für Innere Medizin 2, Marienhospital, Stuttgart, DE

⁴Medizinische Klinik IV, Klinikverbund Südwest, Standort Böblingen, Böblingen, DE

⁵Klinik für Innere Medizin II, Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen, DE

⁶I. Medizinische Klinik, Hegau-Bodensee-Klinikum, Singen, DE

⁷Medizinische Klinik, Krankenhaus am Eichert, Alb-Fils-Kliniken, Göppingen, DE

⁸Klinik für Innere Medizin, Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd, Kliniken Ostalb, Mutlangen, DE

⁹Klinik für Innere Medizin I, Ostalb-Klinikum Aalen, Kliniken Ostalb, Aalen, DE

¹⁰Klinik für Innere Medizin I, Klinikverbund Südwest, Standort Sindelfingen, Sindelfingen, DE

¹¹Klinik für Anästhesie- und Intensivmedizin Rastatt - Klinikum Mittelbaden, Rastatt, DE

¹²Klinik für Pneumologie, St. Josefskrankenhaus, Freiburg, DE

¹³Abteilung Infektiologie Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, DE

Fragestellung

Antibiotic Stewardship (ABS)-Programme sind in deutschen Krankenhäusern nicht verpflichtend und daher in sehr unterschiedlichem Umfang implementiert, sowohl bezüglich Qualifikation und Mandat der beteiligten Personen als auch bezüglich des Umfangs der Maßnahmen. In nicht-universitären Kliniken fehlt in der Regel eine klinische Infektiologie, die mit ABS-Maßnahmen und einem Konsiliardienst eine optimierte Versorgungsstruktur sicherstellen. Im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie quantifizieren wir die Intensität von ABS-Maßnahmen und -Prozessen an zehn nicht-universitären Krankenhäusern in Baden-Württemberg.

Methode

Der ICATB.2-Score (*Indicateur composite de bon usage des antibiotiques – version 2*) ist ein französisches ABS-Bewertungsinstrument, das vier Hauptkategorien erfasst: (1) strukturelles ABS-Programm, (2) Personal/Ausstattung, (3) Surveillance-Aktivitäten und (4) ABS-Maßnahmen/-Tools [1]. Der Umsetzungsgrad der gesamten ABS-Aktivitäten wird auf einer Skala von 0 – 100 % angegeben. Abhängig vom Prozentwert wird dem Krankenhaus ein Implementierungslevel (A (sehr hoch) bis E (sehr niedrig)) zugewiesen. Wir passten unter Berücksichtigung von deutschen Empfehlungen und Leitlinien [2] den ICATB.2-Score an. Dieser modifizierte Implementierungs-Score (AMS-GER-Score) wurde von den teilnehmenden Kliniken vor und nach der Interventionsphase der ID ROLL OUT-Studie erhoben. Im Rahmen der Interventionsphase der ID ROLL OUT-Studie wurden ABS-Interventionen und/oder ein infektiologischer Konsiliardienst in unterschiedlichen Intensitäten an den teilnehmenden Kliniken etabliert.

Resultat

Vor Beginn der Interventionsphase der ID ROLL OUT-Studie betrug der AMS-GER-Wert der zehn teilnehmenden Krankenhäuser im Median 37 % (range: 20 - 60 %) (Tabelle 1). Von den zehn Kliniken erreichten neun die Bewertung E und eine die Bewertung D. Die Ergebnisse des AMS-GER-Scores nach der Interventionsphase werden aktuell ausgewertet und werden im Rahmen des Kongresses vorgestellt.

Fazit

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass in nicht-universitären Krankenhäusern in Baden-Württemberg ABS-Maßnahmen und/oder ein infektiologischer Konsiliardienst nur in begrenztem Umfang als Teil der Routineversorgung umgesetzt bzw. eingesetzt werden. Wir gehen davon aus, dass die initial niedrigen AMS-GER-Scores durch die Interventionsstrategien der ID ROLL OUT-Studie signifikant verbessert werden können.

Kategorie	Frage	Wert	Klinik 1	Klinik 2	Klinik 3	Klinik 4	Klinik 5	Klinik 6	Klinik 7	Klinik 8	Klinik 9	Klinik 10	
			250 - <400 Betten	250 - <400 Betten	250 - <400 Betten	250 - <400 Betten	400 - <700 Betten	400 - <700 Betten	400 - <700 Betten	400 - <700 Betten	400 - <700 Betten	>700 Betten	>700 Betten
Strukturell	Ist ein ABS-Programm vorhanden mit Festlegung von Zielen und Prozessen?	4	4	4	4	4	4	4	0	4	4	4	
Strukturell	Ist ein ABS- und/oder infektiologischer Konsildienst vorhanden?	4	0	4	4	4	0	0	4	0	4	0	
Strukturell	Ist die Zusammenarbeit des ABS-Teams mit Infektiologie/Apotheke/Mikrobiologie definiert (z.B. Organigramm oder Geschäftsordnung)?	4	0	4	4	4	4	4	0	4	4	0	
Personal/Ausstattung	Ist ein automatisches Meldesystem für ausgewählte Infektionen und/oder bei der Verordnung ausgewählter Antinfektiva vorhanden?	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	
Personal/Ausstattung	Sind die Daten von Mikrobiologie/ Labor/Visiten-Dokumentation für alle Beteiligten (Verordner*innen/Infektiologie/Mikrobiologie/Apotheke/ABS-Team) klinikweit elektronisch verfügbar?	6	6	6	6	6	0	0	0	6	6	6	
Personal/Ausstattung	Ist ein elektronisches Verordnungssystem implementiert (Klinikweit = 6 Punkte; abteilungsweise = 3 Punkte)?	6 / 3	6	6	0	0	0	0	0	6	6	0	
Personal/Ausstattung	Ist mind. eine ABS-beauftragte Person für das Krankenhaus vorhanden und benannt?	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Personal/Ausstattung	Ist die ABS-beauftragte Person ABS-Expert*in oder Infektiolog*in? (wenn es keine ABS-beauftragte Person gibt, dann hier "nein")	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	0	
Personal/Ausstattung	Wird die ABS-beauftragte Person regelmäßig fortgebildet? (wenn es keine ABS-beauftragte Person gibt, dann hier "nein")	2	2	0	0	0	2	2	2	2	2	2	
Personal/Ausstattung	Gibt es mind. eine Vollkraftstelle/500 Betten für ABS?	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Personal/Ausstattung	Werden interne ABS-Schulungen für Verordner*innen mind. 1x/Jahr durchgeführt?	10	0	0	0	0	0	0	0	10	10	10	
Maßnahme/Tool	Gibt es eine Antinfektiva-Hausliste mit definierten Standard- und Reserve-Substanzen?	4	4	0	0	0	0	0	0	0	4	4	
Maßnahme/Tool	Gibt es Therapieempfehlung für die first-line Therapien für mind. folgende Infektionen: Harnwegsinfektion, Pneumonie, abdominale Infektionen, Sepsis ohne Fokus?	4	4	4	4	4	4	4	0	4	0	4	
Maßnahme/Tool	Ist eine Indikationsangabe für jede antinfektive Therapie in der Patientenakte/Verordnungsdokumentation verpflichtend? (festgelegt in SOP und/oder Pflichtfeld in Verordnungsdokumentation)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Maßnahme/Tool	Gibt es eine SOP oder Checkliste zur Reevaluation der antinfektiven Therapien?	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Maßnahme/Tool	Sind in der Notaufnahme infektiologische Schnelltests/ POC-Tests (Influenza, Streptokokken, U-Stix, HIV, SARS-CoV-2, etc.) verfügbar?	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	
Surveillance	Wird eine Antinfektiva-Verbrauchssurveillance (in DDD/100, RDD/100 oder PDD/100) mind. 1x/Jahr durchgeführt?	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Surveillance	Wird eine Antinfektiva-Verbrauchssurveillance (in DDD/100, RDD/100 oder PDD/100) mind. 1x/Jahr durchgeführt?	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Surveillance	Wird an einer externen Antinfektiva-Verbrauchssurveillance (in DDD/100, RDD/100 oder PDD/100) (Vergleichsreport) teilgenommen?	2	2	2	0	0	2	2	2	2	2	2	
Surveillance	Werden Antinfektiva-Verbrauchssurveillance und Resistenzstatistik mind. 1x/Jahr im Zusammenhang betrachtet?	2	0	0	2	2	0	2	2	0	2	2	
Surveillance	Wird der Antinfektiva-Verbrauch an alle beteiligten Abteilungen mind. 1x/Jahr berichtet?	2	0	0	0	0	0	2	0	2	2	2	
Surveillance	Wird der Antinfektiva-Verbrauch in der Hygienekommission und/oder Arzneimittelkommission mind. 1x/Jahr vorgestellt?	2	2	0	2	2	0	2	0	0	2	2	
Surveillance	Werden Verordnungsanalysen (PPA) bzgl. einer leitliniengerechten Substanzwahl auf mind. einer Station 1x/Jahr durchgeführt?	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Surveillance	Werden Verordnungsanalysen (PPA) bzgl. einer adäquaten Antinfektiva-Dosierung auf mind. einer Station 1x/Jahr durchgeführt?	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Surveillance	Werden Verordnungsanalysen (PPA) bzgl. einer adäquaten Antinfektiva-Therapiedauer auf mind. einer Station 1x/Jahr durchgeführt?	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
Surveillance	Werden Verordnungsanalysen (PPA) bzgl. einer adäquaten Reevaluation/Therapieanpassung (z.B. Deeskalation einer empirischer Therapie) auf mind. einer Station 1x/Jahr durchgeführt?	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Surveillance	Werden die Ergebnisse der Verordnungsanalysen (PPA) in den betreffenden Abteilungen mind. 1x/Jahr präsentiert?	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Surveillance	Werden die Ergebnisse Verordnungsanalysen (PPA) in der Hygienekommission und/oder Arzneimittelkommission mind. 1 x/Jahr präsentiert?	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Summe			100	38	40	36	36	26	32	20	52	60	46
AMS-GER-Score			E	E	E	E	E	E	E	E	D	E	

Klassifikation / Implementierungslevel	E	D	C	B	A
	sehr niedrig	niedrig	intermediär	hoch	sehr hoch
< 300 Betten	< 47	47 - < 59	59 - < 70	70 - < 80	≥ 80
≥ 300 Betten	< 57	57 - < 64	64 - < 75	75 - < 81	≥ 81

AMS-GER-Score der teilnehmenden Kliniken präinterventionell

Literaturangaben

- [1] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf, 2023-01-17
- [2] K. de With et. al., (2018), S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, AWMF online, https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf, 2023-01-17

Ambulante parenterale Antiinfektivtherapie (APAT): Eine retrospektive Fallserie von 112 Patienten aus den Vivantes Kliniken Berlin zwischen 2020-2022

C. Isner, M. Rust, S. Achterberg, A. Bothien, R. Hacker, D. Tominski

Vivantes Auguste Viktoria Klinikum, Infektiologie, Berlin, DE

Einleitung

Die Behandlung schwerer Infektionen mit resistenten Erregern oder schwer zu behandelnden Erregern sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind die Hauptgründe für die Verordnung einer APAT. APAT, wenn indiziert, ist eine wichtige Strategie für eine frühzeitige Entlassung und trägt signifikant zu einer Verkürzung der Verweildauer bei.

Methoden

In dieser retrospektiven Fallserie wurden 112 Patienten untersucht, die mit APAT entlassen wurden. Die in den Vivantes Kliniken verordnete APAT wird mittels Elastomerpumpen über einen Gefäßkatheter meist durch Patienten selbst verabreicht. In dieser Studie wurden verordnete Antiinfektiva nach gerechtfertigter Indikation, Infektionsdiagnose, Erreger, entlassende Abteilung, Komplikationen und Zufriedenheit aufgeschlüsselt. Darüber hinaus wird untersucht, ob ein infektiologisches Konsil für APAT immer erforderlich ist.

Ergebnisse

Das mediane Alter der 112 mit APAT entlassenen Patienten betrug 60 Jahre (17-91 Jahre), wovon 68 % Männer waren. 98 (88 %) erhielten ein, 12 (11 %) erhielten zwei und zwei (2 %) erhielten drei Antiinfektiva. Die am häufigsten verordneten Antiinfektiva waren Ceftriaxon (23 %) und Cefazolin (22 %), gefolgt von Daptomycin (9 %), Aciclovir (8 %), und Meropenem (8 %). Die häufigsten Infektionen betrafen Knochen und Gelenke (29 %), Gefäßsystem (23 %) und Haut und Weichteile (11 %). Die am häufigsten behandelten Erreger waren MSSA (27 %), Enterobacteriaceae (20 %), wovon 7 % multiresistent waren (3-MRGN), Streptococcus sp. (9 %) und *Enterococcus sp.* (8%). 22 Pat. wurden ohne infektiologisches Konsil mit APAT entlassen, wovon 7 (32 %) eine korrekte Indikation für APAT, Substanzwahl, Therapiedauer und Dosierung aufwiesen. Bei 5 (23 %) gab es keine Indikation für APAT und bei den restlichen 10 (45 %) war mindestens eines der o.g. Kriterien inkorrekt. Es traten keine gefäßkatheterassoziierten Komplikationen und Rezidive auf und die Zufriedenheit war hoch.

Charakteristika		n (%)
	Medianes Alter (Altersspanne)	60 (17-91)
	Geschlecht (männlich/weiblich)	77/35 (69/31)
Mit APAT entlassene Patient*innen		112 (100)
	APAT selbst durchgeführt	102 (91)
	APAT durch Angehörige	8 (7)
	APAT durch Pflegedienst/ Pflegeheime	2 (2)
Anzahl der APAT	1 Antiinfektivum	98 (88)
	2 Antiinfektiva	12 (11)
	3 Antiinfektiva	2 (2)

Darstellung ausgewählter Studienergebnisse

Schlussfolgerung

Der Fokus der APAT sollte v.a. auf Knochen- und Gelenksinfektionen sowie schwer zu behandelnde Erreger wie MSSA und resistente Enterobacteriaceae gelegt werden. Diese Studie zeigt, dass die Indikation für APAT immer durch ein infektiologisches Konsil geprüft werden muss.

Choosing Wisely international - hilfreiche Empfehlungen für Antimicrobial Stewardship!

L. Tometten¹, R. Draenert², N. Jung¹

¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung für Klinische Infektiologie, Köln, DE

²LMU Klinikum, Interdisziplinäres Antibiotic Stewardship Team, München, DE

Purpose

Antimicrobial resistance poses a major threat to human health globally and antibiotic overuse is a main driver of resistance. Antimicrobial stewardship (AMS) was developed to improve the rationale use of antibiotics. The Choosing Wisely campaign was initiated to ameliorate medical practice through avoidance of unnecessary diagnostic and therapeutic procedures.

Our objective was to give an overview on the Choosing Wisely recommendations related to AMS practices from a selection of different countries in order to define future needs.

Methods

We evaluated seven countries already analyzed for Choosing Wisely® recommendations related to topics of infectious medicine before. Finally, we included five of the former countries (Australia, Canada, Italy, Switzerland, and USA) and Germany with easily accessible recommendations and selected those related to six categories of AMS as following: diagnostics, indication, choice of anti-infective drugs, dosing, application and duration of therapy.

Results

In total, 213 recommendations could be extracted related to AMS for the six countries and were matched to the chosen categories. Interestingly, no recommendations were found for the category "dosing". Topics related to indication and diagnostics were most frequently found with 85 and 78 recommendations, respectively. Perioperative prophylaxis was a frequently addressed issue – both related to application, indication and duration. Avoiding antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria and upper respiratory tract infections were central topics of all countries.

Conclusion

AMS is an important strategy to fight increasing resistance and is frequently addressed by Choosing Wisely recommendations of different countries. Similar issues are considered important in the selected countries.

Sy 32 Durch Zecken übertragene Erkrankungen

Donnerstag, 15. Juni 16:30 - 17:40 | Telemann Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Sy 32-FV-01

Imported exotic ticks on humans into Germany

L. Chitimia-Dobler¹, K. Fachtel², A. Lindau², U. Mackenstedt², C. Strube³, A. Springer³, T. Eisenberg⁴, S. Nava⁵, T. F. Martins⁶

¹Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, Virologie und Rickettsiologie, München, DE

²Universität Hohenheim, Parasitologie, Stuttgart, DE

³Tiermedizinische Hochschule Hannover, Institut für Parasitologie, Hannover, DE

⁴Hessisches Landesuntersuchungsamt, Abteilung für Veterinärmedizin, Gießen, DE

⁵Instituto Nacional de Tecnologia, Rafaela, AR

⁶University of Sao Paulo, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Sao Paulo, BR

The hard tick family Ixodidae currently comprises approximately 760 species worldwide, 84 of which are known to parasitize humans and are important as vectors of pathogens. Ticks may be imported into Germany by migratory birds (e.g., *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma rufipes*) or dogs (the cosmopolitan *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato). The importation of ticks by humans returning from travelling abroad has been neglected so far.

We report the finding of five nymphs and two adults attached to German tourists during holiday in the American continents. All seven specimens were morphologically identified and confirmed genetically using the 16S rRNA gene. Ticks were screened for *Rickettsia* spp.

Five tick species were identified: one *Amblyomma mixtum* nymph from Ecuador, one *Amblyomma varium* nymph from Colombia, three *Amblyomma coelebs* nymphs from Costa Rica, one *Dermacentor andersoni* female and one *Amblyomma americanum* male from USA. Screening using the pan-*Rickettsia*-PCR for infection gave two positive and five negative results. *Amblyomma mixtum* carried *Rickettsia amblyommatis*, while *D. andersoni* carried *Rickettsia peacockii*. Both *Rickettsia* species are of unknown pathogenicity to humans. These new described cases of human parasitism by different exotic ticks, together with the examples given from literature underscore the potential risk for travelers after visiting areas with ticks of zoonotic potential. The correct identification of exotic ticks is important first to estimate the potential risk of introduction (e.g., *Haemaphysalis longicornis* in North America) and to test for specific pathogens, which are known to be transmitted by the respective tick species.

Sy 33 Zoonosen

Freitag, 16. Juni 10:15 - 11:45 | Weißer Saal

Zoonosen / One Health

Sy 33-FV-01

The transmission risk of multidrug-resistant organisms between hospital patients and their pets – a case control study

C. Hackmann¹, P. Gastmeier¹, A. Genath¹, S. Schwarz², A. Lübke-Becker², R. Leistner¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin, DE

²Freie Universität Berlin, Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Berlin, DE

Background

Carriage of multidrug-resistant organisms (MDROs) in humans and animals poses an important public health concern. Currently, the potential role of pets as reservoirs of MDROs is unclear. We examined the role of pets as a risk factor for MDRO carriage in hospital patients and the rate of transmission between pets and owners. We focused on the most common MDROs in hospital patients, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCRE) and carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE).

Methods

We performed a case-control-study at the Charité University Hospital Berlin, Germany. Among questions about well-known risk factors, participants were queried regarding their contact to pets. This included information about the number of pets in the household, the closeness of contact as well as the medical history of pets. To assess the MDRO transmission potential between humans and their pets, we collected nasal and rectal swabs of the participants and their pets and tested them for MDROs. Phenotypically matched MDROs were tested for genetic relatedness via whole genome sequencing (WGS).

Results

We included 2,891 participants in our analyses. 30% (871/2,891) of participants tested positive for MDROs, 70% (2,020/2,891) tested negative. The rate of dog ownership was 11% (93/871) in MDRO-positives and 13% (267/2,020) in MDRO-negatives ($p=0.057$). The rate of cat ownership was 9% (80/871) in MDRO-positives and 13% (253/2,020) in MDRO-negatives ($p=0.010$). We tested 400 pets for MDRO carriage. 14.8% (30/203) of dogs and 4.6% (9/197) of cats were colonized with MDROs. Among 400 tested pairs of pets and owners, we identified four pairs with phenotypically matching MDROs. One pair of 3GCR *E. coli* was genotypically identical based on WGS. The analysis of one pair of VRE carriers is still pending. We performed further risk factor analyses separating risks for MRSA, VRE, 3GRE, CRE confirming established risk factors in hospital patients.

Conclusion

Our study showed that the transmission of MDROs between urban hospital patients and pets is possible, but overall rare. Neither cat nor dog ownership was a relevant risk factor for MDRO carriage in our cohort. Further risk factor analyses confirmed already known risk factors in hospital patients depending on type of MDRO.

Expositionsrisiko gegenüber HEV bei Hunden, Katzen und Pferden in Deutschland

A. Wolski¹, E. V. Knoop², M. Mader¹, L. Kling², A. Wagner³, T. Horvatits¹, J. Stiller⁴, B. Kohn⁵, M. H. Groschup^{6,7}, J. Schulze zur Wiesch^{1,7}, M. Eiden^{6,7}, S. Pischke^{1,7}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, DE

²SYNLAB.vet GmbH, Berlin, DE

³Vetambulanz, Hamburg, DE

⁴Kleintierklinik Universität Leipzig, Leipzig, DE

⁵Frei Universität Berlin, Berlin, DE

⁶Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems, DE

⁷Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Hamburg-Lübeck-Borstel und Heidelberg, DE

Fragestellung

Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) des Genotyps 3 erfolgen in Deutschland hauptsächlich zoonotisch durch den Verzehr von Schweinefleisch oder über direkten Kontakt mit Schweinen. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus verschiedenen anderen Ländern darauf, dass ebenso Haustiere mit HEV in Kontakt kommen können. Die Bedeutung von Haustieren als potenzielle Infektionsquellen einer HEV-Übertragung in Deutschland muss jedoch noch geklärt werden.

Methode

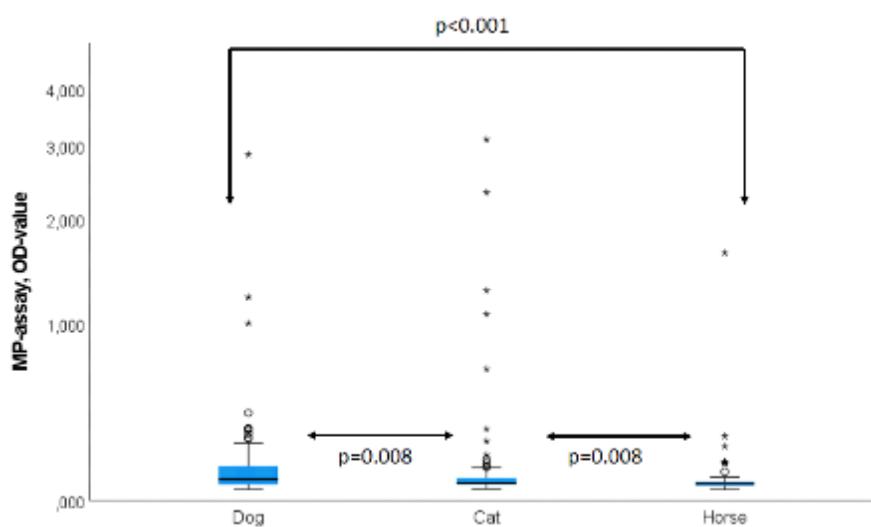
In dieser Studie wurden 365 Serumproben von Haustieren (124 Hunde, 119 Katzen und 122 Pferde) mittels PCR auf HEV und mit einem kommerziellen Serotest für Säugetiere (MP-Test, MP-Diagnostics HEV ELISA 4.0) auf Antikörper gegen HEV untersucht.

Resultat

Die mit dem MP-Assay ermittelte anti-HEV Seroprävalenz variierte signifikant zwischen Hunden (10 %), Katzen (6 %) und Pferden (2 %). Der Unterschied zwischen den Seroprävalenzraten bei Hunden und Pferden ($p=0,01$) war statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test). Die anti-HEV ELISA-Werte waren bei Hunden im Vergleich zu Katzen ($p=0,008$) oder Pferden ($p<0,001$) und bei Katzen im Vergleich zu Pferden ($p=0,008$, C, Mann-Whitney-Test) signifikant höher. Keine der Serumproben der Haustiere war PCR-positiv.

Fazit

Diese serologische Studie deutet darauf hin, dass Hunde und möglicherweise auch Katzen in Deutschland mit relevanter Häufigkeit mit HEV infiziert werden, während Pferde von geringerer Bedeutung sind. Daher sollten Risikopatienten (z. B. Transplantatempfänger) darüber informiert werden, dass Hunde eine potenzielle Quelle für HEV-Infektionen sind.



Die Ergebnisse (OD-Werte) des Anti-HEV-Antikörpertests zur Bestimmung der Antikörpertiter

Horses as sentinels for the circulation of flaviviruses in eastern-central Germany

L. Gothe¹, S. Ganzenberg², K. L. Lohmann², U. Ziegler³, M. Sieg⁴, T. W. Vahlenkamp⁴, U. Hörügel⁵, A. Obiegala¹, M. Pfeffer¹

¹Universität Leipzig, Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen, Leipzig, DE

²Universität Leipzig, Klinik für Pferde, Leipzig, DE

³Friedrich Löffler Institut, Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger (INNT), Greifswald, DE

⁴Universität Leipzig, Institut für Virologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Leipzig, DE

⁵Sächsische Tierseuchenkasse, Pferdegesundheitsdienst, Dresden, DE

Since 2018, autochthonous West Nile virus (WNV) infections have been regularly reported in eastern-central Germany. While clinical infections in humans and horses are rare, seroprevalence studies in horses may allow tracing virus transmission and consequently help to estimate the risk of human infections. Hence the aim of our study was to determine the WNV seroprevalence in horses and thus to estimate the geographic distribution of WNV in and at the rim of areas with known cases.

In 2022, sera from 1232 unvaccinated horses were tested using a competitive pan-flavivirus ELISA (cELISA). Positive and borderline results were confirmed by virus neutralization test (VNT) against WNV, tick-borne encephalitis virus (TBEV), and Usutu virus (USUV). In addition, questionnaires were filled in for each horse in order to investigate possible risk factors for seropositivity against WNV and TBEV. These risk factors were calculated through logistic regression for WNV and TBEV.

Overall, 125 horse sera reacted in the cELISA, in the VNT, 114 were differentiated and assigned to one of the flaviviruses, 3 showed antibodies against more than one virus, and 8 were not determined. The overall seroprevalence was 3.3% (95% CI: 2.38-4.40) for WNV, 5.6% (95% CI: 4.44-7.04) for TBEV, and 0.41% (95% CI: 0.14-0.98) for USUV.

Risk factors for WNV seropositivity were counties with previously registered WNV infections and high estimated mosquito numbers on the holding. Age and number of horses in the holding were factors predicting TBEV seropositivity. We conclude that horses are useful sentinels to determine flavivirus circulation as long as they are not vaccinated.

Sy 35 Parasitologie für NICHT-Parasitologen

Freitag, 16. Juni 10:15 - 11:45 | Händel Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Sy 35-FV-01

Geographical prevalence mapping schistosomiasis in rural Madagascar: a cross-sectional study

A. Remkes^{1,2}, R. Krumkamp^{1,2}, T. Mandranto³, R. Razafindrakoto³, M. Nantenaina³, J. Hainasoa⁴, N. Jounard⁵, P. Martel⁵, C. O. Doumbia¹, V. Marchese¹, N. Fischer¹, J. Saalfrank¹, J. May¹, R. Rakotozandrindrainy⁶, R. Rakotoarivelo⁴, D. Fusco^{1,2}, A. Remkes^{1,2,7}

¹Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Infectious Disease Epidemiology, Hamburg, DE

²German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg-Borstel-Lübeck-Riems, DE

³Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Antananarivo, MG

⁴University of Fianarantsoa, Department of Infectious Diseases, Fianarantsoa, MG

⁵APDRA Pisciculture Paysanne, Massy, FR

⁶University of Antananarivo, Department of Microbiology, Antananarivo, MG

⁷BNITM, Hamburg, DE

Introduction

Schistosomiasis is a parasitic disease of poverty transmitted by freshwater snails. Humans become infected through contact with contaminated freshwater. The main public health control strategy is the Mass Drug Administration (MDA) via Praziquantel. Madagascar is heavily burdened with schistosomiasis, especially in rural areas. However, the geographical distribution of schistosomiasis in these areas is poorly described. This study aims to identify infection patterns of schistosomiasis across rural villages based on anthropogeographic factors.

Methods

A cross-sectional study was conducted between July and October 2022 in 44 villages in the Vatomaniry District on the east coast of Madagascar, grouped by location (south, west, and east) from the town of Vatomaniry (urban). Based on their accessibility, 1204 households were selected proportionally to the total population of the villages (~1%), from each of which a maximum of five participants were randomly selected. Geodemographic data were collected through door-to-door surveys, and Schistosome infection was analysed using urine-based rapid diagnostic tests (RDT).

Results

A total of 5199 participants were included. Of these, 3020 (58,1%) tested positive for Schistosome infection by RDT. The mean village population was 1908 (SD=770). In the village with the lowest positivity rate, 9/84 (10,7%) tested positive, in the one with the highest, 107/109 (98,2%). In the smallest villages (<999 inhabitants), 816/1357 (60,1%) tested positive, and in the largest (>4000 inhabitants), 77/416 (37,6%). The highest positivity rate was found in the southern area 1910/3005 (63,6%), the lowest in the urban area 257/684 (37,6%). The mean distance from participants' households to the nearest primary health care centre was 35,6 minutes (SD=31,6). From those less than one hour away, 2150/3917 (54,9%) tested positive, and 861/1259 (68,4%) from those more than one hour away.

Conclusion

Our preliminary data show that a high proportion of the population in Vatomaniry District is infected with Schistosome. 44 villages had widely varying positivity rates depending on population size, geographic location, and access to health care. We found that larger villages and those closer to the urban area, had lower positivity rates due to better access to health care. Further analysis will explore the associations between positivity rates and the factors described above to more effectively support the planning of MDAs in the country.

Safety and Efficacy of Praziquantel Treatment for Urogenital Schistosomiasis during Pregnancy - results from a randomized controlled study of the freeBILy project in Lambaréné Gabon

J. Gerstenberg^{1,2}, Y. J. Honkpehedji^{1,2,3}, J. C. Dejon-Agobe^{1,2,4}, L. L. Romeo², M. Nzamba Maloum², N. M. Alvyn², R. Rakotozandrindrainy⁵, T. Rasamoelina⁶, R. A. Rakotoarivelo⁷, E. Sicuri⁸, D. Fusco^{9,10}, P. L. A. M. Corstjens¹¹, P. T. Hoekstra³, G. J. van Dam³, A. Kreidenweiss^{1,11}, A. A. Adegnika^{1,2,3,10}

¹Universität Tübingen, Institut für Tropenmedizin, Tübingen, DE

²Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Lambaréné, GA

³Leiden University Medical Center, Department of Parasitology, Leiden, NL

⁴University of Amsterdam, Academic Medical Center, Department of Infectious Diseases, Amsterdam, NL

⁵Université d'Antananarivo, Antananarivo, MG

⁶Centre d'Infectiologie Charles Mérieux, Antananarivo, MG

⁷Université de Fianarantsoa, Fianarantsoa, MG

⁸Fundación Privada Instituto de Salud Global Barcelona, Barcelona, ES

⁹Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, DE

¹⁰German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg, DE

¹¹Leiden University Medical Center, Department of Cell and Chemical Biology, Leiden, NL

Question

Despite numerous efforts, the control and elimination of schistosomiasis is far from being realized. Praziquantel (PZQ) has been the mainstay of therapy and transmission control, but for many decades pregnant and lactating women have been excluded from interventions. Many countries continue to withhold treatment, awaiting further safety data from clinical trials. In fact, there have only been 2 randomised, placebo-controlled trials for the use of PZQ in pregnancy - none of them investigating infection with *S. haematobium*. As part of the freeBILy-GAB trial, we aimed to evaluate safety, efficacy and impact on maternal and newborn morbidity of PZQ for urogenital schistosomiasis during pregnancy.

Methods

We screened pregnant women with a gestational age of 16-30 weeks who were willing to deliver in one of the local maternity clinics. Infection was determined by microscopy (urine filtration, UF) and *circulating anodic antigen* (CAA) using urine. If positive by either test, women were randomized in a 3:1 ratio into the intervention (single dose of PZQ 40mg/kg during pregnancy) and control group (no treatment during pregnancy). We assessed side effects at 1h and 48h after drug intake and collected data on pregnancy outcomes. Efficacy was determined by cure rate (CR) and egg reduction rate (ERR) through UF 3 weeks after treatment. Morbidity was measured by maternal hemoglobin level (HB) at delivery and newborn anthropometric parameters.

Results

Of 666 participants screened, 154 were positive for *S. haematobium* (58 by UF, 44 by CAA and 52 for both), and 145 were randomized. Dizziness, nausea and vomiting were significantly increased following intervention. Mean gestational age and prematurity did not differ significantly between the groups. One case of stillbirth appeared in each cohort, but no relation to the drug was suspected. PZQ lead to significantly higher CR and ERR compared to control (CR: 83.8% vs 48.1%, $p < 0.01$) and ERR: 0.95 vs 0.35, $p < 0.001$), and to higher maternal HB (11.2 vs 10.7, $p = 0.11$) and lower risk for anemia (OR: 0.46 [0.18-1.13]), but not significantly. There were no differences in birth weight or prevalence of low birth weight.

Conclusion

We found no evidence for any risk to mother or child from the use of PZQ during pregnancy, meanwhile PZQ effectively cures and reduces the infection burden. We conclude that treatment of schistosomiasis during pregnancy should not be delayed, to prevent future morbidity in mothers and newborns.

Sy 35-FV-03

Effectiveness of 21 days of albendazole alone or plus 14 more days or plus a single dose of ivermectine for the treatment of loiasis in adult patients from Gabon – a randomised open label controlled trial.

R. Zoleko-Manego

Centre de Recherche Medicale de Lambarene, Lambarene, GA

Background

Loiasis is a parasitic infection caused by the filarial worm *Loa loa*. Despite its wide range of clinical symptoms, loiasis is not even considered a neglected tropical disease and its importance was only highlighted when the implementation of mass drug administration programs for lymphatic filariasis and onchocerciasis had to be stopped in *Loa Loa* co-endemic areas. Currently, there is no sufficiently safe treatment option for mass drug administration for the interruption of *L. loa* transmission available. Here we present an open label clinical trial evaluating different albendazole based regimen alone or in combination with ivermectin for loiasis in Gabon.

Methods

Adults were randomized in four arms with ratio of 1.2.2.2 and followed up to six months. Arm 1 controls; arm 2 : albendazole 400 mg twice daily for 21 days; arm 3: albendazole 400 mg twice daily for 21 days followed by additional albendazole 400 mg twice daily for 14 days; arm 4: albendazole 400 mg twice daily for 21 days followed by a single dose of 150 µg/kg of ivermectin. Monitoring of adverse events was done through the treatment and re-treatment period.

Results

Forty-two, out of 78 screened subject were randomized and treated. Median age was 61 years (IQR 47-71) with sex ratio of 0.9 women to man. In arm 3 and arm 4 *Loa loa* microfilaremia decrease to 11725 Mf/ml (9900-17300) and 9300 Mf/ml (6525-14075) at baseline to 450 Mf/ml (50-2475) and 300 Mf/ml (100-6850) at 6 months respectively. In arm 2, microfilaremia decrease to 10150 Mf/ml (7250-13275) to 3150 Mf/ml (750-4850) at 6 months. *Loa loa* microfilaremia remained stable in control arm. 25% of subject had had microfilaremia below 100 Mf/ml and 12.8 % of subject cleared their parasite at 6 months respectively. Post treatment adverse events were similar in the treatment arms, one adverse event recorded was considered probably treatment related. Albendazole for 5 weeks and Albendazole- ivermectin shown a good potential to reduce of *L loa* microfilaremia

Sy 36 ABS Update Pädiatrie

Freitag, 16. Juni 10:15 - 11:45 | Schumann Saal

Antibiotic Stewardship (ABS) / Klinische Pharmazie

Sy 36-FV-01

Raising AWARe-ness - Antibiotic Stewardship Herausforderungen in der pädiatrischen Notfallversorgung in Europa: Ergebnisse der PERFORM-Studie

L. Kolberg¹, A. Khanijau^{2,3}, F. van der Velden^{4,5}, J. Herberg⁶, T. De⁶, A. Cunnington⁶, T. Kuijpers⁷, F. Martinón-Torres⁸, H. Moll⁹, C. Vermon^{9,10}, M. Pokorn¹¹, A. Pollard^{12,13}, P. Agyeman¹⁴, L. Schlapbach¹⁵, M. Tsolia¹⁶, S. Yeung¹⁷, D. Zavadska¹⁸, W. Zenz¹⁹, M. van der Flier^{20,21}, R. de Groot²⁰, E. Usuf²², M. Voice²³, L. Calvo-bado²³, F. Mallet²⁴, K. Fidler²⁵, C.-F. Shen, M. Levin, E. Carrol, M. Emonts, U. von Both, L. Kolberg

¹Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, DE

²Alder Hey Children's Hospital, Department of Infectious Diseases, Liverpool, GB

³University of Liverpool, Institute of Infection, Veterinary and Ecological Sciences, Liverpool, GB

⁴Great North Children's Hospital, Paediatric Immunology, Infectious Diseases & Allergy Department, Newcastle Upon Tyne, GB

⁵Newcastle University, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle Upon Tyne, GB

⁶Imperial College London, Section of Paediatric Infectious Disease, Department of Infectious Disease, London, GB

⁷Amsterdam University Medical Center, Department of Pediatric Immunology, Rheumatology and Infectious Diseases, Amsterdam, NL

⁸Hospital Clinico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago De Compostela, ES

⁹Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Department of General Paediatrics, Rotterdam, NL

¹⁰Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases & Immunology, Rotterdam, NL

¹¹University Medical Centre Ljubljana, Univerzitetni Klinični Center, Department of Infectious Diseases, Ljubljana, SI

¹²University of Oxford, Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, Oxford, GB

¹³The NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, GB

¹⁴Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Pediatrics, Bern, CH

¹⁵University Children's Hospital Zurich, Department of Intensive Care and Neonatology, and Children's Research Center, Zürich, CH

¹⁶National and Kapodistrian University of Athens, Second Department of Pediatrics, Children's Hospital 'P. and A. Kyriakou', Athen, GR

¹⁷London School of Hygiene and Tropical Medicine, Clinical Research Department, London, GB

¹⁸Rīgas Stradina Universitāte, Children Clinical University Hospital, Department of Pediatrics, Riga, LV

¹⁹Medical University of Graz, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of General Pediatrics, Graz, AT

²⁰Radboud University Medical Center, Amalia Children's Hospital, Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Nijmegen, NL

²¹Wilhelmina Children's Hospital, University medical Center Utrecht, Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Utrecht, NL

²²Medical Research Council Unit The Gambia at LSHTM, Fajara, GM

²³Micropathology Ltd, The Venture Center, University of Warwick Science Park, Coventry, GB

²⁴Joint research unit Hospice Civils de Lyon - bioMérieux, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, FR

²⁵Academic Department of Paediatrics, Royal Alexandra Children's Hospital, Brighton

Background

Optimisation of antimicrobial stewardship is key to tackling antimicrobial resistance (AMR), which is exacerbated by over-prescription of antibiotics in paediatric Emergency Departments (EDs). We described patterns of empiric antibiotic use in European EDs, and characterised appropriateness and consistency of prescribing.

Methods

Febrile children attending ED with suspected infection and venepuncture for diagnostics tests were recruited (August 2016 - December 2019) to the BIVA study in PERFORM (Personalised Risk assessment in Febrile illness to Optimise Real-life Management), and cases were phenotyped using the validated PERFORM probability algorithm. Empiric systemic antibiotic use was determined in view of assigned final 'bacterial' or 'viral' phenotype. Antibiotics were classified according to WHO AWARe (Access, Watch, Reserve).

Results

Of 2130 participating children, 1549 (72.7%) were assigned a 'bacterial' and 581 (27.3%) a 'viral' phenotype. A total of 1318 (85.1%) patients with a 'bacterial' and 269 (46.3%) with a 'viral' phenotype were prescribed empiric antibiotics during the first two days of admission. Of all patients treated with antibiotics, the majority (87.8% in 'bacterial' and 87.0% in 'viral' group) received parenteral antibiotics. The top three antibiotics prescribed were third-generation cephalosporins, penicillins and penicillin/beta-lactamase inhibitor combinations. 61.0% in the 'bacterial' and 80.3% patients in the 'viral' group receiving antibiotics had \geq one WHO Watch antibiotic prescribed. The proportion of Watch antibiotic use was similar in initial and final syndrome classifications.

Conclusion

Differentiating bacterial from viral aetiology in febrile illness on initial ED presentation remains challenging, resulting in over-prescription of antibiotics. Of note, a significant proportion of patients with a final 'viral' phenotype received systemic antibiotics during admission, predominantly classified as WHO Watch. Rapid and accurate point-of-care tests in the ED differentiating between bacterial and viral aetiology, could significantly improve antimicrobial stewardship, and help stem the rising tide of AMR.

Funding: EU H2020 programme, GA No 66830

„Telemedizinisches Kompetenznetzwerk Antibiotic Stewardship in Pediatrics“ (TeleKasper)

M. Wildemann¹, A. Pecar¹, C. Dohna-Schwake², A. Simon³, M. Stiefel⁴, R. Mikolajczyk⁵, J. Hübner¹, U. von Both¹

¹LMU Klinikum, Pädiatrische Infektiologie, München, DE

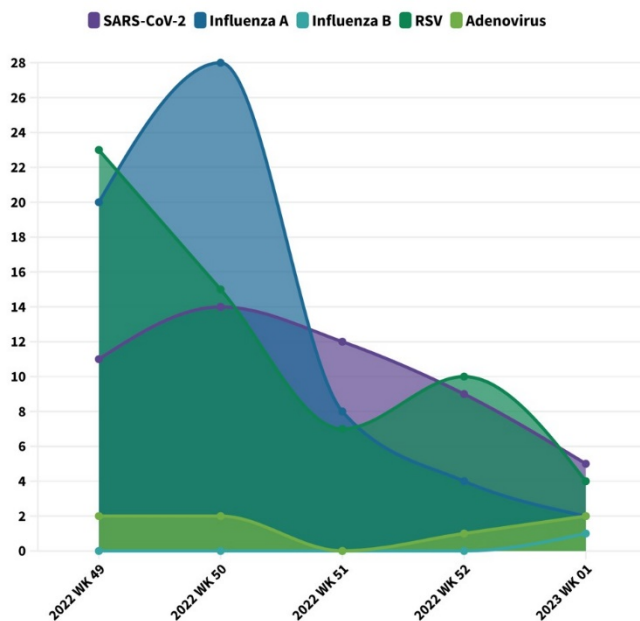
²Universitätsmedizin Essen, Klinik für Kinderheilkunde I, Essen, DE

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg/Saar, DE

⁴Universitätsklinikum Halle, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Halle, DE

⁵Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Medizinische Epidemiologie Biometrie und Informatik, Halle, DE

Die Zunahme an Antibiotikaresistenzen ist laut WHO eine der großen Bedrohungen der Weltgesundheit. Ein wichtiger Grund hierfür ist der häufige und unkritische Einsatz von Antibiotika. Antibiotic Stewardship (ABS) Programme in Kliniken sollen den kontrollierten Einsatz von Antibiotika in Krankenhäusern unterstützen, jedoch sind diese Programme in der Kinderheilkunde bisher noch selten. Das TeleKasper-Projekt soll mithilfe eines telemedizinischen Ansatzes basierend auf einer Smartphone-App die Diagnostik und Therapie von Kindern mit infektiologischen Erkrankungen in nicht-universitären Kinderkliniken verbessern. Im Rahmen des Projekts werden insgesamt 33 nicht-universitäre Kliniken deutschlandweit von 4 Universitätskliniken infektiologisch betreut und haben Zugriff auf ein ausgiebiges Nachschlagewerk, welches die gängigsten Infektionskrankheiten und Antibiotika beinhaltet. Zusätzlich werden der Antibiotikaverbrauch und die Resistenzstatistiken im Verlauf des Projekts erfasst und evaluiert. Außerdem werden in regelmäßigen Zeitabständen Punktprävalenzerhebungen durchgeführt, um die Verordnungsqualität der Antibiotika bewerten zu können. Das Projekt startete im Oktober 2020 und zum jetzigen Zeitpunkt (Stand Januar 2023) sind 16 Kliniken in einer randomisierten Zeitabfolge eingeschlossen worden. Wir werden den aktuellen Stand des Projekts darstellen einschließlich der bisher verfügbaren App-Funktionen und erste Auswertungen der Prozess-Evaluation (z.B. Inanspruchnahme der App, Häufigkeit von Anfragen für Konsile), aber auch erste Daten zu Antibiotika-Verbrauchsanalysen und unterschiedlichen Resistenzsituationen zusammenfassen. Ziel des Projekts ist es mittelfristig die Antibiotikatherapie bei Kindern zu verbessern und damit die Resistenzentwicklung von Bakterien einzudämmen. Das TeleKasper-Projekt ist das erste deutschlandweite Projekt, das ein telemedizinisch gestütztes ABS Programm in nicht-universitären Kinderkliniken einführt.



WK = Kalenderwoche (English: Calendar Week (CW))

Frequency and distribution of respiratory diseases over time (07.12.2022-09.01.2023)

	Negative	SARS-CoV-2	Influenza A virus	Influenza B virus	RSV	ADV	Invalid	Total
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
CW49/2022	122/67.8%	11/6.1%	20/11.1%	0/0.0%	23/12.8%	2/1.1%	2/1.1%	180/100.0%
CW50/2022	88/59.5%	14/9.5%	28/18.9%	0/0.0%	15/10.1%	2/1.4%	1/0.7%	148/100.0%
CW51/2022	30/52.6%	12/21.1%	8/14.0%	0/0.0%	7/12.3%	0/0.0%	0/0.0%	57/100.0%
CW52/2022	29/54.7%	9/17.0%	4/7.5%	0/0.0%	10/18.9%	1/1.9%	0/0.0%	53/100.0%
CW01/2023	32/69.6%	5/10.9%	2/4.3%	1/2.2%	4/8.7%	2/4.3%	0/0.0%	46/100.0%

Reported test results, distribution by calendar weeks (CW)

Conclusions

This type of study allows assessment of the BoD by ARI pathogens before medical attention is sought and provides insights into the course of the annual (winter) infection waves down to local level. Frequency of detected viruses varied over time. While influenza A virus, RSV and SARS-CoV-2 were detected frequently, ADV and influenza B virus infections were rare.

Antimicrobial use in pediatric oncology and hematology in Germany and Austria, 2020/2021: a cross-sectional, multi-center point-prevalence study with a multi-step qualitative adjudication process

C. Papan^{1,2}, K. Reifenrath³, K. Last^{1,2}, A. Attarbaschi⁴, N. Graf³, A. H. Groll⁵, J. Hübner⁶, H.-J. Laws⁷, T. Lehrnbecher⁸, J. G. Liese⁹, L. Martin¹⁰, T. Tenenbaum¹¹, S. Vieth¹², U. von Both⁶, G. Wagenpfeil¹³, S. Weichert¹¹, M. Hufnagel¹⁴, A. Simon³

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, DE

²Universitätsklinikum Bonn, Institut für Hygiene und Public Health, Bonn, DE

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, DE

⁴Medizinische Universität Wien, St. Anna Kinderspital, Wien, AT

⁵Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, DE

⁶Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Infektiologie, München, DE

⁷Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -hämatologie und klinische Immunologie, Düsseldorf, DE

⁸Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Frankfurt am Main, DE

⁹Universitätsklinikum Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Würzburg, DE

¹⁰Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

¹¹Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, DE

¹²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kiel, DE

¹³Universität des Saarlandes, Institut für Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Homburg, DE

¹⁴Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, DE

Background

Due to the high risk of severe infection among pediatric hematology and oncology patients, antimicrobial use is particularly high. We evaluated antimicrobial usage by employing a point-prevalence survey with a multi-step, expert panel approach. We analyzed reasons for inappropriate antimicrobial usage.

Methods

This cross-sectional study was conducted at 30 pediatric hematology and oncology centers. An existing institutional standard was a prerequisite to participate. We included pediatric hematologic/oncologic inpatients under systemic antimicrobial treatment on the day of the point prevalence survey. In addition, external experts individually assessed the appropriateness of each therapy, followed by an expert panel adjudication. We analyzed antimicrobial prevalence rate (APR) and the rate of appropriate/inappropriate therapies pertaining to institutional and national guidelines. We performed a multinomial logistic regression to identify predictors of inappropriate therapy.

Findings

A total of 342 patients were hospitalized at 30 hospitals, of whom 320 were included for the calculation of the APR. The overall APR was 44.4% (142/320; range 11.1–78.6%) with a median antimicrobial prevalence rate per center of 44.5% (95% confidence interval [CI] 35.9–49.9). APR was significantly higher ($p < 0.001$) at academic centers (median 50.0%; 95% CI 41.2–55.2) compared to non-academic centers (median 20.0%; 95% CI 11.0–32.4). After expert panel adjudication, 33.8% (48/142) of all therapies were labelled inappropriate based upon institutional standards, with a higher rate (47.9% [68/142]) when national guidelines were taken into consideration. The most frequent reasons for inappropriate therapy were incorrect dosage (26.2% [37/141]) and (de-)escalation/spectrum-related errors (20.6% [29/141]). Regression analysis yielded the number of antimicrobial drugs (odds ratio, OR, 3.13, 95% CI 1.76–5.54, $p < 0.001$), the diagnosis febrile neutropenia (OR 0.18, 95% CI 0.06–0.51, $p = 0.0015$), and an existing pediatric antimicrobial stewardship program (OR 0.35, 95% CI 0.15–0.84, $p = 0.019$) as predictors of inappropriate therapy. Our analysis revealed no evidence of a difference between academic and non-academic centers regarding appropriate usage.

Conclusions

These findings suggest the importance of febrile neutropenia guidelines and guidelines compliance, as well as the need for regular antimicrobial stewardship counselling at pediatric oncology and hematology centers.

Sy 44 Neglected Tropical Diseases (NTDs)

Freitag, 16. Juni 14:30 - 16:00 | Händel Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Sy 44-FV-01

Experience from the Schistosomiasis Control Project on Ijinga Island, Lake Victoria, Tanzania after several rounds of Praziquantel Mass Drug Administration

A. Müller¹, A. Fuss², H. D. Mazigo^{3,4}

¹Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE

²medmissio - Institute for Global Health, Würzburg, DE

³Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Medical Parasitology, Mwanza, TZ

⁴Else Kröner Center for Advanced Medical & Medical Humanitarian Studies Würzburg – Mwanza, Würzburg, DE

Background

The WHO Road Map of 2020-2030 has called for elimination of schistosomiasis as a public health problem in endemic areas, mainly based on mass drug administration (MDA) with Praziquantel for school aged children (SAC) and adults at risk. The Ijinga Island Schistosomiasis Control Project started in 2016 and focused on intensified MDA to SAC as well as adults, improved water supply, sanitation, and hygiene behaviour changes. However, the outbreak of SARS-Cov-2 in 2020 affected the implementation of these interventions. Here we present the changes in prevalence and intensity of *S. mansoni* infection over time including an unintended interruption of MDA for almost 3 years on the island.

Methodology

Since the baseline cross-sectional survey in 2016, a total of 6 more surveys were conducted in connection with MDA between 2017-2019 until surveys and MDA were interrupted due to the SARS-Cov-2 outbreak. The last survey was conducted in 09/2022. In each survey, a single stool and urine sample were obtained and processed using duplicate Kato Katz (KK) technique and Circulating Cathodic Antigen (CCA) urine rapid test to monitor the changes in prevalence and intensities of *S. mansoni* infection.

Results

At baseline in 2016, the prevalence of *S. mansoni* infection in a cohort of 931 people was 68.9% and 94.5% based on KK and CCA. The egg excretion was 86 epg (eggs per gram) faeces. In the age group 5-17 years the prevalence was 80.9% with KK (215,5 epg) and 97.5% with CCA. After the initial 3 rounds of MDA within the first months of 2017 the prevalence dropped to 3.6% (KK) and 12.6% (CCA). The 3/2019 survey among a group of 400 SAC (5-17 years) showed a prevalence of 56.6% (KK; 206 epg) / 99.7 CCA) despite further MDA in 1/2018, 12/2018. The 3/2019 survey was followed by MDA in 5/2019 and 9/2019. A further survey of 901 participants in 9/2022 (after the interruption) showed an overall prevalence of 55.5% (KK) and 91.9% (CCA). The egg excretion was 193.5 epg. In the age group 5-17 the prevalence among 507 participants was 66.1% (KK; 259 epg) and 93.9% (CCA).

Conclusion

The stopping of MDA for > 6 months already resulted in a significant increase in prevalence and intensity of infection. An interruption of MDA for 3 years resulted in a return to the baseline level. In a high transmission setting at least 3 rounds of MDA may be necessary to maintain a low level of infection. Elimination will not be possible without major changes in sanitation behaviour.

Epidemiology, knowledge and burden of snakebites, Ogooué et des Lacs, Gabon (EBSOG)

R. Artus^{1,2}, O. Nkoghe², F. Hunstig¹, G. Mombo-Ngoma^{1,2,3}, D. G. Okwu², A. Hounmenou Zinsou², B. Lell^{2,4}, J. Blessmann¹, B. Kreuels^{1,3}

¹Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM), Hamburg, DE

²Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, GA

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, DE

⁴Universtitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Wien, AT

Background

Snakebite envenoming is classified as a neglected tropical disease by the WHO. Gabon has at least 30 species of venomous snakes. However, there are no published data on the incidence of snakebites. We present the data from a community and healthcare-based survey on snakebites in the department of Ogooué et des Lacs in Gabon assessing the incidence of snakebites per 100,000 inhabitants per year, the circumstances of the bites, clinical outcomes, availability of antivenoms, training needs of healthcare workers and the role of traditional healers.

Methods

We conducted a cross-sectional survey with 10,000 inhabitants and a retrospective analysis of data on patients with snakebites in the department's health facilities. An assessment of knowledge, attitude and practices of health personnel was done and the availability of antivenoms in pharmacies was assessed. Several qualitative guided interviews of traditional healers were performed.

Results

To date, we have collected information from 5030 participants in the ongoing survey, which revealed 15 snakebites in the last year. 53% (n=8) of the victims sought care in the formal health care system while 27% (n=4) and 20% (n=3) only sought help from traditional healers or performed self-medication respectively.

Antivenom was available within limitations and health care workers knowledge in the treatment of snakebites was not always sufficient. Traditional healers offered a variety of traditional treatment approaches and considered themselves often as complementary to modern medicine.

Conclusion

Our preliminary results show a high incidence of snakebites in the department. Treatment is mainly sought traditionally, but also in pharmacies and hospitals. Improving the knowledge of health personnel and increasing the availability of antivenom, as well as integration of traditional healers in the referral pathway and community engagement will play a key role in improving snakebite management.

Paving the way for the introduction of paediatric praziquantel in schistosome endemic countries: a cross-sectional study from Madagascar

A. Guth¹, D. Koecher Andrianarimanana², M. Rasamoelina³, V. Pavoncello¹, P. Rausche¹, C. Doumbia¹, A. Remkes¹, A. Zafinimampera², O. Totofotsy², S. R. Rakotomalala², J. May^{1,4}, V. Marchese^{1,4}, R. A. Rakotoarivelo⁵, D. Fusco^{1,4}

¹Bernard Noth Institute for Tropical Medicine (BNITM), Hamburg, DE

²Centre Hospitalier Universitaire, Mahajanga, MG

³Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Antananarivo, MG

⁴German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg, DE

⁵University of Fianarantsoa, Department of Infectiology, Fianarantsoa, MG

Background

Under 5 years old children are a vulnerable population burdened with several diseases. Schistosomiasis, a parasitic disease endemic in many low- and middle-income country (LMIC) and especially in Africa affects mostly children. Recent studies are showing high prevalence of schistosomiasis among young children of pre-scholar age. Mass drug administration, the most used strategy to prevent and control the disease, is addressed to school-aged children hence systematically excluding preschool-age children (PSAC). To close this treatment gap a new paediatric drug formulation has been carried out by the pediatric praziquantel consortium and is actually going into an European Medicines Agency's application.

The objective of our study is to assess the feasibility of PSAC treatment for schistosomiasis in a highly endemic area.

Method

This cross-sectional study is implemented in the regions of Boeny and Haute Matsiatra of Madagascar. A Praziquantel treatment will be proposed to the caregivers of 5000 children aged from 9 to 24 months. Acceptance, refusal and tolerability will be assessed. Quantitative and qualitative data will be collected from caregivers and health care workers to assess acceptability and feasibility of the intervention. Statistical analysis will be performed by means of MAXQDA and R.

Results

A total of ten different sites have been selected to perform our study. The beginning of the treatment is planned for February 2023 for a total duration of five months. The investigation tool has been finalised and tested for use in the area of the study.

Conclusion

Our study will provide essential information to facilitate the introduction of the paediatric praziquantel in Madagascar after its marketing. We hope to decrease the phase between marketing and in country implementation of the drug in order to contribute to the 2030 NTD road map which targets the elimination of schistosomiasis as a public health problem.

Sy 46 Tuberkulose - was gibt es Neues?

Freitag, 16. Juni 14:30 - 16:00 | Telemann Saal

Case Reports

Sy 46-FV-01

Erster Einsatz von BPaL in Deutschland bei pulmonaler MDR- und präXDR-Tuberkulose – eine unizentrische Fallserie

J. Trauth¹, V. Kantelhardt¹, M. Kuhns², I. Friesen², S. Herold¹

¹Med. Klinik V für Innere Medizin m.S. Infektiologie und Krankenhaushygiene, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, DE
²Nationales und WHO Supranationales Referenzlabor für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Borstel, DE

Die WHO-Guideline zur Behandlung multiresistenter Tuberkulose (1) empfiehlt auf Grund jüngster klinischer Studien (2, 3) BPaL (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid) als neues short regimen. In die deutsche Leitlinie (4) ist dies noch nicht eingeflossen. Auf Grund hierzulande geringer Fallzahlen und schlechter Verfügbarkeit (5) von Pretomanid gibt es kaum deutsche Erfahrungen mit dem Regime.

Zwischen 10/2022 und 01/2023 begannen wir bei fünf Menschen aus der Ukraine eine Therapie mit BPaL (zwei MDR-Tbc, drei prä-XDR-Tbc). Alle waren uns zur Abklärung eines suspekten Eingangsscreenings (pulmonales Infiltrat bzw. Kaverne) aus Erstaufnahmeeinrichtungen zugewiesen worden. Ein Patient brachte eine Vortherapie aus dem ukrainischen nationalen Tbc-Programm mit. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren, 4/5 waren männlichen Geschlechts. Als Risikofaktoren lagen bei mindestens zwei Personen ein zurückliegender IVDU sowie JVA-Aufenthalt vor. 3/5 gaben an, bereits früher wegen Tbc behandelt worden zu sein. Bei einem Patienten wurde eine HIV-Infektion mit cerebraler Toxoplasmose erstdiagnostiziert. Zweimal lag eine aktive HCV-Infektion vor, zweimal eine spontan ausgeheilte.

Alle Patienten haben eine gute Therapieansprache und werden ihre Therapie voraussichtlich komplettieren. Bei einem Patienten wurde wegen Knochenmarkstoxizität eine TDM-gesteuerte Dosisanpassung von LZD auf 450mg vorgenommen. Eine Polyneuropathie wurde bislang nicht festgestellt. Bei allen Patienten war die Beschaffung von Pretomanid mit Lieferzeiten bis vier Wochen und Notwendigkeit der Klärung der Kostenübernahme verbunden. Lange Hospitalisierung und Isolation sowie ambulante Therapieüberwachung stellen für Behandler und Patienten eine Herausforderung dar.

In unseren fünf Fällen bewährte sich BPaL als kurzes, einfaches und nebenwirkungsarmes MDR-/präXDR-Tbc-Therapieschema. Nebenwirkungen konnten durch LZD-TDM verbessert werden. Offen ist, ob diese Therapie auch für spezielle Populationen (ZNS-Tbc, Schwangere, Kleinkinder) geeignet ist. Um das Regime sicher einsetzen zu können, braucht es eine valide Resistenztestung, Aktualisierung der deutschen Leitlinien-Empfehlung, Verbesserung der Verfügbarkeit und Verbesserung der stationären Vergütung. Mit BPaL als neuem Therapiestandard muss zudem die Chemoprävention bei MDR-Kontaktpatienten kritischer als zuvor hinterfragt werden.

Novel approaches in point-of-care ultrasound for pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis – preliminary data from presumptive tuberculosis patients in Germany

S. Weber¹, R. Wolf¹, P. Wolf², F. Herth², S. Zimmermann³, N. Wetzstein⁴, M. Vehreschild⁴, I. Suárez^{5,6}, J. Rybniker^{5,6}, S. Bélard^{7,8}, D. Christopher⁹, C. Denkinger^{1,10}

¹University Hospital Heidelberg, Division for Infectious Diseases and Tropical Medicine, Heidelberg, DE

²University Heidelberg, Department of Pneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik, Heidelberg, DE

³University Hospital Heidelberg, Department of Infectious Diseases, Medical Microbiology and Hygiene, Heidelberg, DE

⁴University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Frankfurt am Main, DE

⁵University Hospital Cologne, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine I, Cologne, DE

⁶German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Cologne, Cologne, DE

⁷University of Tübingen, Institute of Tropical Medicine, Tübingen, DE

⁸German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Tübingen, Tübingen, DE

⁹Christian Medical College Vellore, Department of Pulmonary Medicine, Vellore, IN

¹⁰German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Heidelberg, Heidelberg, DE

Background

Point-of-care ultrasound (POC-US) for tuberculosis (TB) has mostly focused on extra-pulmonary TB (EPTB): the FASH-protocol for EPTB (Focused-assessment with sonography for HIV-associated tuberculosis) is widely used, even while data on accuracy are limited (Ref 1). Data on lung ultrasound (LUS) definitions, sensitivity and specificity for pulmonary TB (PTB) are emerging, but are still scarce (Ref 2). Subpleural nodules (SUNs) have been suggested to be TB-specific.

Methods

In this prospective, multi-center study we investigate the diagnostic accuracy of abdominal and lung ultrasound in adults with presumed TB in Germany and India. Patients underwent a POC-US protocol expanding on FASH, and included high-resolution LUS as well as novel exploratory ultrasound targets like internal mammary lymph nodes (IMN) and peritoneal changes. Patients are categorized as proven, likely and unlikely TB. Recruitment continues until 07/2023.

Funding: DZIF-Flexfund TTU 02.911_00

Results

Table 1 – Cohort characteristics and ultrasound findings	
Sample size (n)	29
Gender female:male (%)	31:69
Age median (interquartile range), years	36 (29;43)
BMI median (interquartile range), kg/m ²	21.21 (20.32;24.97)
Country of origin by WHO region (n)	<p>African Region 10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Somalia 3 - Eritrea 2 - Senegal 1 - Sierra Leone 1 - Sudan 1 - Gambia 1 - Algeria 1 <p>European Region 12</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ukraine 4 - Romania 4 - Georgia 1 - Germany 1 - Kazakhstan 1 - Turkey 1 <p>Eastern Mediterranean Region 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morocco 1 - Afghanistan 1 - Pakistan 1 <p>South-East Asian Region 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - India 2 - Thailand 1 <p>Western Pacific Region 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vietnam 1

HIV positive n (%)	3 (10)	
Cough n (%)	19 (66)	
Weight loss n (%)	19 (66)	
Fever n (%)	7 (24)	
Night sweats n (%)	10 (34)	
TB diagnosed n (%)	27 (93)	
<i>Ultrasound findings</i>		
	TB proven/likely (n=27)	TB unlikely (n=2)
FASH positive n (%)	12 (44)	0
Abdominal lymph nodes	5 (19)	0
Pleural effusion	6 (22)	0
Pericardial effusion	2 (7)	0
Spleen lesions	0	0
Liver lesions	0	0
Ascites	2 (7)	0
Consolidation <=1cm "SUN"	21 (78)	1 (50)
"classical" SUN	3 (11)	0
Consolidation >1cm	16 (59)	0
Any consolidation	23 (85)	1 (50)
Miliary pattern	0	0
Internal mammary lymph nodes	4 (15)	0
Peritoneal or omental changes	1 (4)	0
Peripheral lymphadenopathy	4 (15)	0

Table 1 – Cohort characteristics and ultrasound findings

Of patients recruited in Heidelberg, data on 29 patients was available for preliminary analyses. Patients' country of origin were diverse. Most patients (27/29, 93%) had proven or likely TB, HIV-prevalence was 10%, see Table 1. FASH findings were found in 44%, most commonly pleural effusion. Small (<1cm) or large (>1cm) lung consolidations were detected in 85% of TB cases. Only 11% of patients met all previously suggested SUN criteria (oval, hypoechoic, posterior enhancement). Instead, small lesions resembled "mini-shreds" (see Figure 1). IMNs or omental/peritoneal changes were present in 15% and 4% respectively.

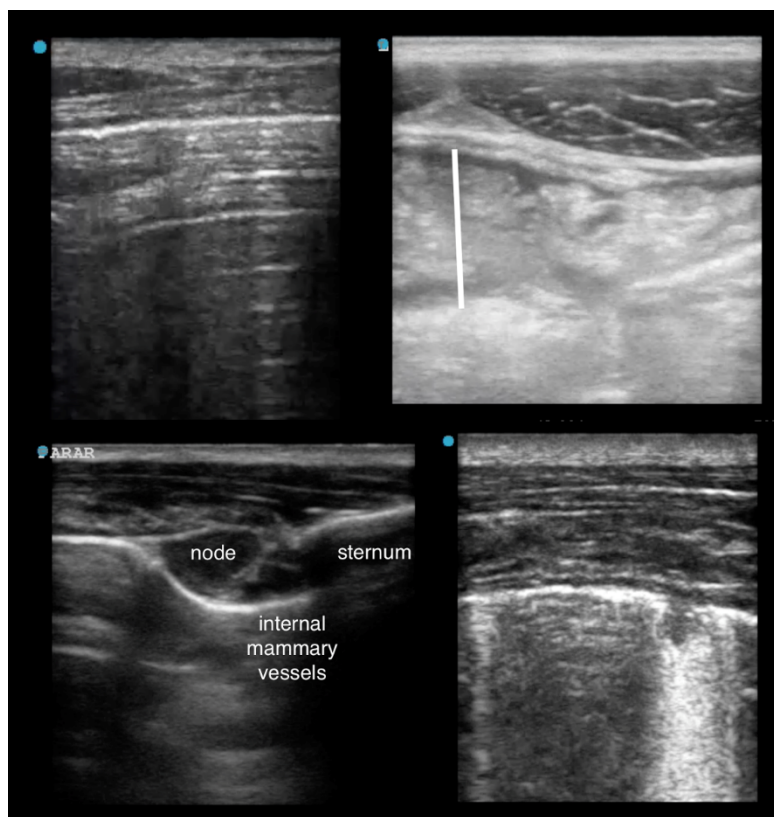


Figure 1: Top left: normal lung ultrasound with reverberation artifacts ("A-lines") Top right: omental cake with trilaminar layers (hypoechoic, hyperechoic, hypoechoic) Bottom left: internal mammary lymph node Bottom right: subpleural consolidation with irregular borders, posterior enhancement resembling a "mini-shred"

Discussion

Our preliminary findings demonstrate the value of POC-US in TB diagnosis. Particularly, LUS detected consolidations in 85% of

TB-patients, although we did not find the previously proposed SUNs in the majority of cases. We found high proportions of sonographic EPTB evidence, highlighting the added value of POC-US even in absence of HIV-coinfection. Novel targets like IMNs or focused peritoneal ultrasound may be of value in obtaining minimally invasive samples. The high TB prevalence reflects the vulnerable risk population and local tertiary care referral patterns. Overall, we expect findings to have limited specificity, making POC-US a possible TB triage test. Accuracy will be defined in the final dataset including all study sites (target size >600 patients) and we will further assess FASH, LUS and other novel ultrasound targets in comparison with chest CT and x-ray.

Literaturangaben:

- [1] Van Hoving et al., (2019), Abdominal ultrasound for diagnosing abdominal tuberculosis or disseminated tuberculosis with abdominal involvement in HIV-positive individuals, Cochrane Database Syst Rev.
- [2] Bigio et al., (2021), Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for pulmonary tuberculosis: A systematic review, PLoS One

Time discrepancy for TB-negative microscopy and culture - the diagnostic gap remains: systematic analysis from a large tertiary care TB-clinic, Germany 2013-2017.

J. Kessel¹, E. Göymen¹, T. Wolf¹, N. Wetzstein¹, C. Küpper-Tetzel¹, P. Behrens¹, F. Borgans¹, Ü. Balaban², M. Hogardt³, T. Wichelhaus³, C. Stephan¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Infektiologie, Frankfurt, DE

²Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung, Frankfurt, DE

³Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionskontrolle, Frankfurt, DE

Objective

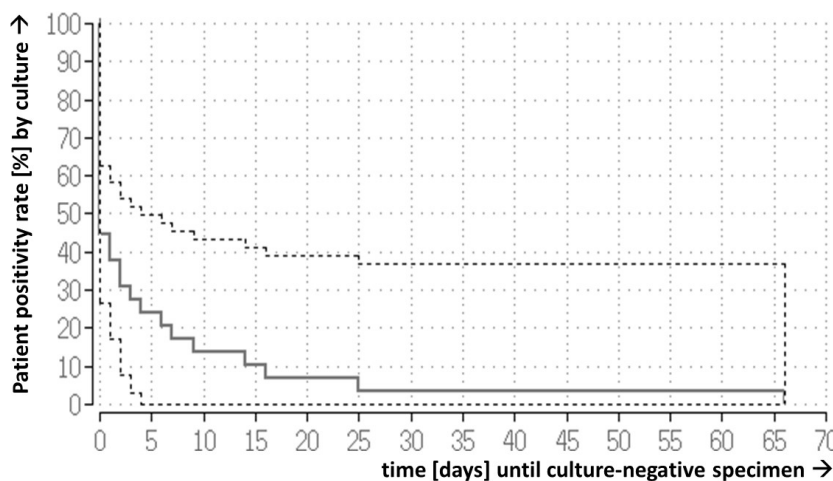
Strict isolation rules apply to patients with open pulmonary tuberculosis (opTB) to protect public health. To determine infectivity, sputum-smear microscopy is widely used worldwide, and also available in resource-poor settings. However, sensitivity is investigator-dependent and lower than for culture. Aim of this study was to investigate the clinical relevance of this mismatch under contemporary diagnostic and treatment circumstances.

Methods

We studied the difference between microscopy and culture results in opTB-patients at the time of microscopic sputum conversion. From 118 patients with opTB between 01/2013 and 12/2017, we identified 58 with available demographic data for further microbiological and clinical follow-up analysis. In addition, data on HIV-, MDR/XDR-status, time to smear- and cultural negativity conversion were analysed; a Kaplan-Meier-Curve was developed.

Results

From 58 patients, 26 (44,8%) had still at least one positive culture and might still be theoretically infectious at time of de-isolation. Median time from opTB treatment initiation to full microscopic sputum or culture conversion was 16.5 days (range 2-105), and 20 days (1-105), respectively (median difference: +3.5 days). Sixteen days after isolation cessation >90% had converted culturally. HIV- or MDR/XDR-status did not impact time to conversion.



Kaplan-Meier-curve shows the time gap for reaching culture-negativity (per individual, from analysis cohort, n=58), after microscopy conversion to negative for acid-fast bacilli in consecutive three probes (=baseline), obtained from respiratory tract. Findings are displayed in solid line (confidence intervals in dashed lines).

Conclusion

When isolation duty for opTB patients was lifted after 3 negative sputum smear microscopy tests, a substantial part still revealed cultural growth of *M. tuberculosis* complex, and could theoretically transmit tuberculosis to vulnerable contact persons. This finding vanished for >90% of previously opTB subjects 16 days later. Contact precautions, including face masks for about 1-2 weeks after discharge, may be recommended.

Sy 53 Infektionsimmunologie

Samstag, 17. Juni 10:30 - 12:00 | Mahler Saal

Infektionsprävention / Hygiene

Sy 53-FV-01

Nachweise von hypermukoviskösen Klebsiella pneumoniae auf einer Frühgeborenen-Intensivstation - was tun?

S. Kolbe-Busch¹, N. Lippmann², A. Behne¹, M. A. Fischer³, Y. Pfeifer³, C.-S. Stingl², U. H. Thome⁴, I. F. Chaberny¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin, Leipzig, DE

²Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Fachbereich Mikrobiologie, Leipzig, DE

³Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionskrankheiten - FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Berlin, DE

⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Neonatologie, Leipzig, DE

Fragestellung

Phänotypisch hypermukovisköse Stämme von *Klebsiella pneumoniae* (Kp) können unabhängig von Resistenzeigenschaften hypervirulente Eigenschaften tragen, die auch bei gesunden Personen zu lebensbedrohlichen Infektionen wie Leberabszess und Meningitis führen können. Bei Nachweis von solch derzeit seltenen Stämmen bei Frühgeborenen soll die Frage nach adäquaten Präventionsmaßnahmen untersucht werden.

Methoden

Auf Frühgeborenen-Intensivstationen wurde gemäß Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention ein wöchentliches mikrobiologisches Kolonisationsscreening durchgeführt. Nach Identifizierung und Resistenzbestimmung wurden phänotypisch auffällige oder epidemisch auftretende Erregerisolate mittels Gesamtgenomsequenzierung (WGS) und Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) zusätzlich hinsichtlich Pathogenitätsfaktoren sowie genetischer Verwandtschaft untersucht.

Resultat

Bei fünf Neugeborenen wurde der Nachweis einer Besiedlung im Rachen mit phänotypisch hypermukovisköser Kp geführt. Die Pathogenitätsfaktoren *magA* und *rmpA/A2* sowie weitere Virulenzfaktoren waren nicht nachweisbar. Mittels PFGE als auch WGS konnte allerdings die Klonalität der Isolate nachgewiesen werden: bei dem detektierten Sequenztyp ST252 handelt es sich um einen international seltenen Stamm. Bei Vorliegen des phänotypischen Befundes in zwei Fällen wurde als infektionspräventive Sofortmaßnahme die räumliche Separierung der betroffenen Frühgeborenen festgelegt. Nach Umsetzung der Isolationsmaßnahmen wurde innerhalb von drei Wochen bei drei weiteren Frühgeborenen in benachbarten Zimmern eine Kolonisation mit einem hypermukoviskösen Kp-Stamm nachgewiesen. Infektionen mit diesem Erreger sind nicht aufgetreten, weitere Transmissionen wurden danach nicht mehr nachgewiesen.

Fazit

Bei Auftreten von Erregern mit ungewöhnlichem und einheitlichem Phänotyp bei der stationären Versorgung von Frühgeborenen kann eine frühzeitige Intervention deren Weiterverbreitung verhindern. Zeitnah vorliegende Ergebnisse zu Virulenzfaktoren und Klonalität unterstützen die Steuerung der Präventionsmaßnahmen. Der Focus liegt auf der Prävention von nosokomialen Infektionen, wie z.B. Katheter-assoziierten Septikämien und Pneumonien.

Die Rolle der Natural Killer-Zellen während einer Adenovirus-Infektion: Implikationen für eine Adenovirus-basierte NK-Zelltherapie

L. Scarsella^{1,2}, W. Zhang², S. C. Thal³, A. Ehrhardt², M. Aydin^{1,2}

¹Universität Witten/Herdecke, Experimentelle Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Biomedizinische Ausbildung und Forschung, Witten, DE

²Universität Witten/Herdecke, Virologie und Mikrobiologie, Zentrum für Biomedizinische Ausbildung und Forschung, Department für Humanmedizin, Fakultät für Gesundheit, Witten, DE

³Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Klinik für Anästhesiologie, Wuppertal, DE

Natural killer (NK) cells have been shown to exert a robust anti-viral and -tumor activity and were successfully applied in CAR-based cellular immunotherapy using different vectors to engineer these cells. Although there are hints in the literature that commonly used adenovirus (Ad) type 5-based vectors carrying an Ad35 or Ad37 fiber can transduce NK cells, a systemic analysis of a broad spectrum of human Ads on primary NK cells is lacking. Therefore, we focused on identifying novel Ad candidates for efficient NK cell transduction and aimed at analyzing the role of NK cells during Ad infection. To address these questions, we studied the transduction efficiencies of 21 recombinant human Ad types derived from different Ad species in peripheral mononuclear blood cells (PBMCs) and isolated NK cells derived from healthy donors. All analyzed viruses contained a dual-reporter cassette expressing green-fluorescent protein and Nano-luciferase to monitor transduction rates. We found that Ad35 from species B using CD46 as major cell entry receptor and Ad37 from species D using GD1a glycan as entry receptor revealed highest transduction efficiencies in PBMCs derived from healthy donors. To understand the role of NK cells during Ad infection, we performed co-culture experiments using primary NK cells, which were co-cultured with A549 lung cancer cells. Here, we infected A549 cells with 3, 30 and 300 virus particles per cell (VPC) for four hours with Ad35 and Ad37, removed the virus from the culture medium and subsequently added primary NK cells for 24 hours. Quantitative PCR analysis revealed that 300 VPC showed highest transduction efficiencies in A549 cells compared to groups treated with lower VPC. Focusing on the hypothesis whether virus progeny from A549 cells results in infection of co-cultured NK cells, we performed RT-qPCR for detection of Ad-derived transgene expression in NK cells. Preliminary results revealed that NK cells were successfully infected. In the next steps, we plan to analyze the production of cytokines in NK cells in the presence of Ad infection. Furthermore, the transcriptome of these NK cells will provide more information on cell-cell interaction during Ad infection, and will enable to identify a new panel of distinct changes in NK cells upon Ad infection. We believe that this information will help to develop gene therapeutic vectors to treat orphan diseases in the future.

Sy 55 Hygiene in der Pädiatrie: Schaden oder Nutzen?

Samstag, 17. Juni 10:30 - 12:00 | Schumann Saal

COVID-19

Sy 55-FV-01

Klinische Testperformance von SARS-CoV-2 Antigen-Schnelltests beim Screening von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur RT-qPCR, November 2020 bis September 2022

M. Krone^{1,2}, I. Wagenhäuser^{1,3}, K. Knies⁴, D. Hofmann⁴, G. Engels⁵, R. Taurines⁶, M. McDonogh⁷, S. Flemming⁸, T. Meyer⁸, H. Böhm⁹, A. Scherzad¹⁰, M. Eisenmann¹, V. Rauschenberger^{1,2}, A. Gabel¹, N. Petri³, J. Reusch^{1,3}, J. Forster², B. Weißbrich⁴, L. Dölken⁴, O. Kurzai^{2,11}, U. Vogel^{1,2}, C. Härtel⁵, J. Liese⁵, O. Andres⁵

¹University Hospital Würzburg, Infection Control and Antimicrobial Stewardship Unit, Würzburg, DE

²University of Würzburg, Institute for Hygiene and Microbiology, Würzburg, DE

³University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine I, Würzburg, DE

⁴University of Würzburg, Institute for Virology and Immunobiology, Würzburg, DE

⁵University Hospital Würzburg, Department of Paediatrics, Würzburg, DE

⁶University Hospital Würzburg, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Würzburg, DE

⁷University Hospital Würzburg, Department of Orthopedic Trauma, Hand, Plastic and Reconstructive Surgery, Würzburg, DE

⁸University Hospital Würzburg, Department of General, Visceral, Transplantation, Vascular and Paediatric Surgery, Würzburg, DE

⁹University Hospital Würzburg, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Würzburg, DE

¹⁰University Hospital Würzburg, Department of Otorhinolaryngology, Plastic, Aesthetic and Reconstructive Head and Neck Surgery, Würzburg, DE

¹¹Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology– Hans-Knoell-Institute, Jena, DE

Background

The earliest possible detection of SARS-CoV-2 infected individuals is the central pillar of a hospital's screening strategy avoiding nosocomial outbreaks of SARS-CoV-2 infections and transmission clusters. Rapid antigen detection tests (RDT) are an easily accessible, feasible, inexpensive, and point-of-care method in SARS-CoV-2 diagnostics – established in adults as well as in children and adolescents. Despite this, large-scale data of clinical performance in the paediatric population especially regarding the influence of SARS-CoV-2 virus variants of concern (VOC) and COVID-19 vaccination on test accuracy is rare.

Methods

This single-centre prospective diagnostic study evaluates three RDT (NADAL®, Panbio™, MEDsan®) in comparison to quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR). From the 12th of November 2020 to the 30th of September 2022 in continuation of two predecessor analysis [1][2], 9,760 oropharyngeal screening samples regarding SARS-CoV-2 VOC and COVID-19 vaccination in paediatric hospitalised patients aged younger than 18 years were enrolled.

Results

RDT sensitivity was 44.7% (157/351, 95% CI 39.6%–50.0%) compared to the reference standard RT-qPCR, specificity 99.8% (9,392/9,409, 95% CI 99.7%–99.9%). Most SARS-CoV-2 infections considered were caused by Omicron VOC. Diagnostic accuracy of RDT depended on specimen containing viral load with a decreasing RDT sensitivity by descending viral load, corresponding with a significantly impaired sensitivity of 20.5% in asymptomatic children. A sensitivity of 71.0% was obtained for a viral load higher than 10⁶ SARS-CoV-2 RNA copies per ml suggested as infectivity threshold. No significant differences in RDT sensitivity could be observed regarding gender, symptoms, COVID-19 vaccination status, and VOC.

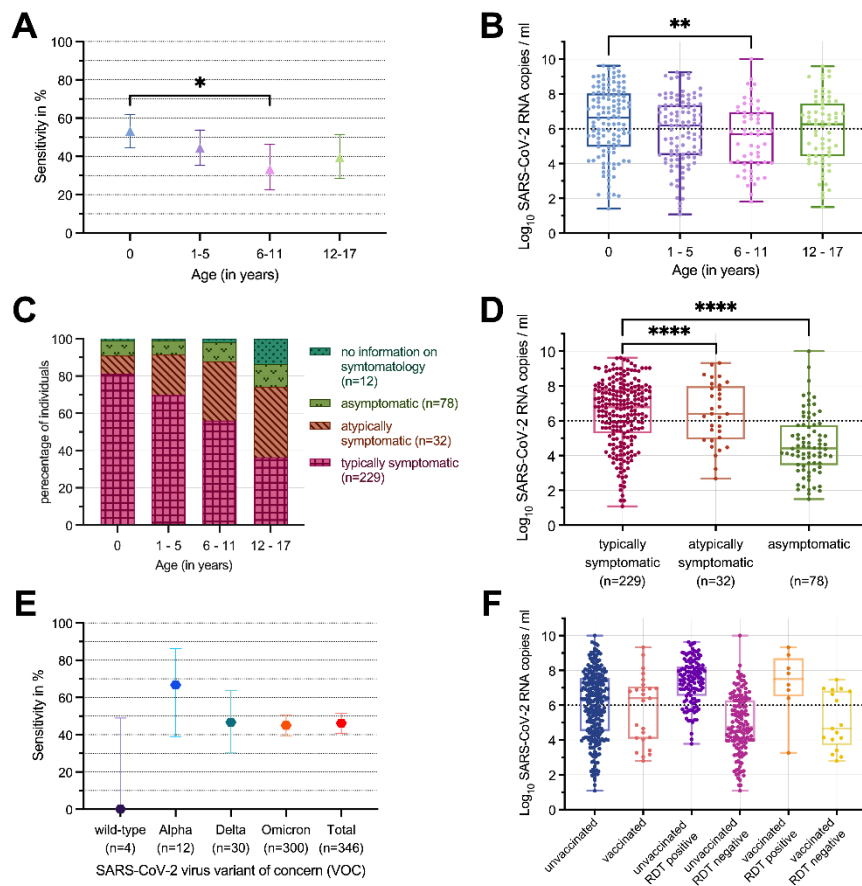


Figure 1: RDT performance in comparison to RT-qPCR stratified by age categories, VOC, and COVID-19 symptomatology. The viral load threshold of 10^6 SARS-CoV-2 RNA copies/ml, suggested as infectivity threshold, is added as horizontal dotted line to Figure 1B, 1D and 1F.

Conclusions

In a paediatric population, RDT have proven to reliably detect potentially highly infectious patients with a viral load of at least 10^6 SARS-CoV-2 RNA copies per ml. Due to the low sensitivity in asymptomatic individuals, the usefulness of RDT seems limited in SARS-CoV-2 screening programs. Updated data including potentially further evolved VOC and COVID-19 vaccination concepts will be presented on the conference.

Literaturangaben

- [1] Wagenhäuser I, Knies K, Rauschenberger V, et al. , (2021), Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR, EBioMedicine, 69, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103455>
- [2] Wagenhäuser I, Knies K, Hofmann D, et al., (2022), Virus variant specific clinical performance of SARS-CoV-2 rapid antigen tests in point-of-care use, November 2020 to January 2022, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.006>

Inzidenz von selbst berichteten Atemwegserkrankungen und Erregerprofilen von Vorschulkindern vor und während der ersten Phase der COVID-19-Pandemie

B. Klee¹, S. Diexer¹, J. Horn¹, S. Langer¹, M. Wende^{2,3}, D. Ortiz², A. Bielecka², T. Strowig^{2,3,4}, R. Mikolajczyk^{1,2}, C. Gottschick¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Halle (Saale), DE

²Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, DE

³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Hannover-Braunschweig, DE

⁴RESIST Cluster of Excellence, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, DE

Question

Effects of non-pharmaceutical interventions during the pandemic were mainly studied for severe outcomes. Among children, most of the burden of respiratory infections is related to infections, which are mostly not medically attended. We aimed to compare characteristics of parental documented acute respiratory infections (ARI) and responsible pathogens in the pre-pandemic winter 2019/20 and pandemic winter 2020/21 in a birth cohort dedicated to infections and development of the immune system in Germany.

Methods

We compared the monthly incidence and clinical characteristics of self-reported ARI in about 350 participants (3-4 years old) of the prospective LoewenKIDS cohort study between October 2019-March 2020 (pre-pandemic period) and October 2020-March 2021 (pandemic period). Parents reported the childrens symptoms using a symptom diary. ARI were defined based on specific respiratory symptoms. Parents were asked to take a nasal swab of their child whenever respiratory symptoms occurred. We analysed 718 swabs using Multiplex PCR for 25 respiratory pathogens including SARS-CoV-2.

Results

During the pre-pandemic period on average 44.6% (95%CI: 39.5%-49.8%) of children acquired at least one acute respiratory infection per month compared to 19.9% (95%CI: 11.1%-28.7%) during the pandemic period (Incidence Rate Ratio=0.47; 95%CI: 0.41-0.54). Influenza virus, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, parainfluenza virus, human enterovirus and human bocavirus were frequent in the pre-pandemic period (contained in 10.5%, 13.3%, 28.4%, 9.6%, 10.3%, 5.0% of all symptomatic swabs), but found rarely during pandemic period (0.4%, 4.6%, 1.5%, 0.0%, 0.4%, 1.5%) (Fig.1). Rhinoviruses were nearly unaffected by the non-pharmaceutical interventions: they were detected in slightly less samples, but their relative share even increased. At a lower level, it was similar for adenoviruses. Coinfections (detection of more than one viral pathogen in a single symptomatic swab) were common in the pre-pandemic period (222 of 390 samples with viral detection; 56.9%), and substantially less common during the pandemic period (46 of 216 samples with viral detection; 21.3%).

Conclusion

Non-pharmaceutical interventions reduced strongly the incidence of all respiratory infections in preschool children, but differentially affected pathogens. Differential effects for pathogens suggest that mechanisms of transmission might vary and assessing those might pave pathways for prevention measures.

COVID-19

Sy 55-FV-03

SARS-CoV-2 infections among children and staff in 69 day-care centers during periods of different test concepts in the COVID-19 pandemic in Germany

J. Bendig¹, G. Engels¹, V. Rucker², J. Forster³, M. Kraft⁴, B. C. Finkenberg⁵, P. Heuschmann^{2,6}, C. Härtel¹, O. Kurzai^{3,7}, A. Streng¹, J. Liese¹

¹Department of Pediatrics, University Hospital Würzburg, Würzburg, DE

²Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Würzburg, DE

³Institute for Hygiene and Microbiology, University of Würzburg, Würzburg, DE

⁴Youth, Family and Social Department, City of Würzburg, Würzburg, DE

⁵Health Department, City and District Würzburg, Würzburg, DE

⁶Clinical Trial Center Würzburg, University Hospital Würzburg, Würzburg, DE

⁷Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology–Hans-Knoell-Institute, Würzburg, DE

Question

Closures of day-care centers (DCC) were frequently used non-pharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic. We analyzed SARS-CoV-2 infections and associated closures in DCC during periods with or without mandatory SARS-CoV-2 surveillance testing.

Method

From October 2020 to January 2022, we collected data on DCC closures due to SARS-CoV-2 infections among children and childcare workers (CCW) at 69 DCC in Würzburg, Germany. SARS-CoV-2-infections of children and CCW, the number of secondary infections (SI), the number of closures and the applied test concept were recorded.

Result

The 69 DCC comprised a total of 4750 children and 814 CCW. During the 15-months observation period from October 2020 to December 2021 (period without mandatory testing) there were 104 (2.2%) infections in children and 56 (6.9%) in CCW, corresponding to an average of 11 infections/month. These resulted in 89 closures with 0-11 SI (Median 0, IQR 0-1) including 57 closures without SI. From January 2022 to beginning of February 2022 (period with mandatory testing) there were 260 (5.5%) infections in children and 95 (11.7%) in CCW with 36 associated closures with 0-39 SI (Median 5, IQR 0-16); this corresponded to approximately 284 infections/month. During mandatory testing, no differences regarding the proportion of closures (4/7 vs. 32/62) or median of SI (4 vs. 5) were observed between DCC applying pooled PCR-tests (7 DCC) or rapid-antigen-tests (62 DCC).

Conclusion

Infection rates in DCC children were lower than for CCW. Before January 2022, only few SARS-CoV-2 infections were detected, followed by a 26-fold increase in SARS-CoV-2 infections and associated DCC closures, presumably due to the emergent, more infectious omicron variant. The applied mandatory SARS-CoV-2 surveillance method had no impact on DCC closure rate or number of SI.

Sy 58 Infektionen in der Dermatologie

Samstag, 17. Juni 12:15 - 13:45 | Mahler Saal

Case Reports

Sy 58-FV-01

Mycobacterium haemophilum skin infection and pyomyositis of the hand in a HIV-negative ceramist with systemic sclerosis: A case report

S. Weber¹, R. Biesen², M. Lautenbach³, M. Stegemann⁴

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Fächerverbund Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, DE

³Krankenhaus Waldfriede, Handchirurgie, obere Extremität und Fußchirurgie, Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Berlin - Zehlendorf, DE

⁴Charité Universitätsmedizin, Fächerverbund Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

Introduction

Mycobacterium (M.) haemophilum is a slowly growing, nontuberculous mycobacterium (NTM) that is associated with cutaneous infections in immunocompromised patients. *M. haemophilum* grows best at 30°C, and requires iron supplemented culture media to be identified. Availability of next generation sequencing nucleic acid amplification (NGS-PCR) can improve *M. haemophilum* detection.

Case

In 2020, a 46 year old, HIV-negative [SMS1] woman with a history of systemic sclerosis (SSc) and Raynaud phenomenon presented to our infectious diseases service with a slowly progressive ulcerative inflammation of her left thumb and index finger. SSc treatment consisted of azathioprine in combination with low-dose prednisolone. Empiric antibiotic therapies as well as high-dose glucocorticoids prior to the presentation did not lead to improvement of the lesions. At initial presentation, flexion in the metacarpophalangeal joint of the thumb was limited, indicating involvement of deeper tissue structures. MRI studies showed ruptured tendon structures and pyomyositis. As a complication of calcinosis cutis and vasoconstriction, the patient repeatedly developed skin microlesions predisposing her to direct inoculation of pathogens. As a ceramist, she had regular and prolonged skin contact with clay and water. In a skin biopsy cultures and NTM-NGS-PCR were performed. Cultures for Mycobacteria were negative. NGS-PCR detected *M. haemophilum* DNA. Antimicrobial susceptibility testing was not available.

Treatment consisted of surgical debridement and suturing of the flexor tendon combined with empirical antimycobacterial therapy with rifampicin, azithromycin and ciprofloxacin according to literature research. Impaired wound healing and drug-related side effects complicated the treatment course. Still, after a treatment duration of one year, a good clinical response to triple therapy was seen: macroscopic and radiological signs of infection resolved.

Conclusion

As *M. haemophilum* is difficult to isolate, a high index of suspicion in particularly immunocompromised patients with skin and soft tissue infections is required to establish the diagnosis. So far, no standard treatment guidelines exist. Prolonged antimycobacterial therapy in combination with surgery should be discussed individually. The optimal *M. haemophilum* therapeutic regimen has yet to be determined.

Case Reports

Sy 58-FV-02

Hautdiphtherie bei Geflüchteten

S. Meisterfeld¹, L. Appelt¹, M. Petzold², P. Spomraft-Ragaller¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Dresden, DE

²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Dresden, DE

Einleitung

Die Diphtherie, auch der Haut, ist in unseren Breiten ein seltenes Krankheitsbild. In den letzten Jahren wurden dem Robert-Koch-Institut ca. 10-25 Fälle von Diphtherie durch *Corynebacterium diphtheriae* und *C. ulcerans* pro Jahr gemeldet, jedoch 2022 bis 6.9. bereits 30 Fälle von Hautdiphtherie, davon 14 bei Geflüchteten aus Afghanistan und Syrien, 13 davon mit toxikogenen Stämmen. Es handelt sich meist um eine Schmier-Infektion bei engem körperlichen Kontakt, häufig nach Bagatelltrauma oder Insektenstich. Infektionen mit toxikogenen *C. diphtheriae*-Stämmen werden häufig in Tropen oder Subtropen erworben (Reise-/Fluchtanamnese). Sehr oft finden sich Mischinfektionen mit Staphylokokken und Streptokokken.

Wir berichten über 4 syrische Geflüchtete, die sich im September 2022 in unserer dermatologischen Poliklinik vorstellten.

Kasuistik

Bei den jungen Männern (18-21 Jahre alt) fanden sich pyodermieartige Hautveränderungen seit etwa 1- 2 Wochen, nachdem sie mehrfach im Wald übernachtet und zahlreiche Insektenstiche erlitten hatten.

Vor allem an Händen, Unterschenkeln und Füßen fanden sich teils pruriginös wirkende, teils erosive entzündliche impetigoartige Läsionen. Das Allgemeinbefinden war gut; es bestanden kein Fieber und keine Veränderungen der Rachenschleimhaut.

Diagnostik

Bakterielle Haut-Abstriche erbrachte bei allen Betroffenen *Str. pyogenes*, *Staph. aureus*, und *C. diphtheriae*; in 2 Fällen toxikogen (DT-PCR pos.).

Es erfolgte eine Meldung an das Gesundheitsamt mit nachfolgender Isolation. Die Antibiose mit Penicillin wurde auf 2 Wochen verlängert; danach zeigte sich das klinische Bild weitgehend abgeheilt. Bei fehlender respiratorischer Symptomatik wurde kein Diphtherie-Antitoxin verabreicht.

Schlussfolgerung

Die Impfraten bezüglich DPT (Diphtherie, Pertussis, Tetanus) werden zwar weltweit überwiegend mit > 90% angegeben, doch liegen diese in einigen Ländern Subsahara-Afrikas, Südamerikas (Venezuela), in Indonesien, Pakistan, Syrien, der Ukraine und Bosnien-Herzegowina zwischen 50 und 80%. Da es sich hierbei um häufige Herkunftsländer Geflüchteter handelt, sind solche Infektionen gehäuft zu erwarten. Auch in unserem Kollektiv fanden sich gleichzeitig Erreger einer klassischen Impetigo, sodass eine Koinfektion mit *C. diphtheriae* häufig übersehen werden dürfte. Wir empfehlen daher bei entsprechender typischer Konstellation eine zusätzliche Diagnostik bezüglich Diphtherie, um geeignete Maßnahmen einleiten zu können.

Sy 59 Global Health

Samstag, 17. Juni 12:15 - 13:45 | Händel Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

Sy 59-FV-01

Health care workers' knowledge on identification, management and treatment of snakebite cases in rural Malawi

M. Aron^{1,2}, C. Kachimanga², B. Kreuels^{1,3,4}, B. Mailosi², C. Sambani⁵, B. L. Matanje², J. Blessmann¹, M. Chunga², G. Momba⁶, E. Ndarama⁶, D. M. Kambalame⁵, E. Connolly^{2,7,8}, A. Rosenthal⁹

¹Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Implementationsforschung, Hamburg, DE

²Partners In Health / Abwenzi Pa Za Umoyo, Neno, MW

³Kamuzu University of Health Sciences, Blantyre, MW

⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, DE

⁵Ministry of Health, Department of Research, Lilongwe, MW

⁶Ministry of Health, Neno District Health Office, Neno, MW

⁷University of Cincinnati College of Medicine, Division of Pediatrics, Cincinnati, US

⁸Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Division of Hospital Medicine, Cincinnati, US

⁹Ben-Gurion University of the Negev, Department of Health Policy and Management, Be'er Scheva, IL

Background

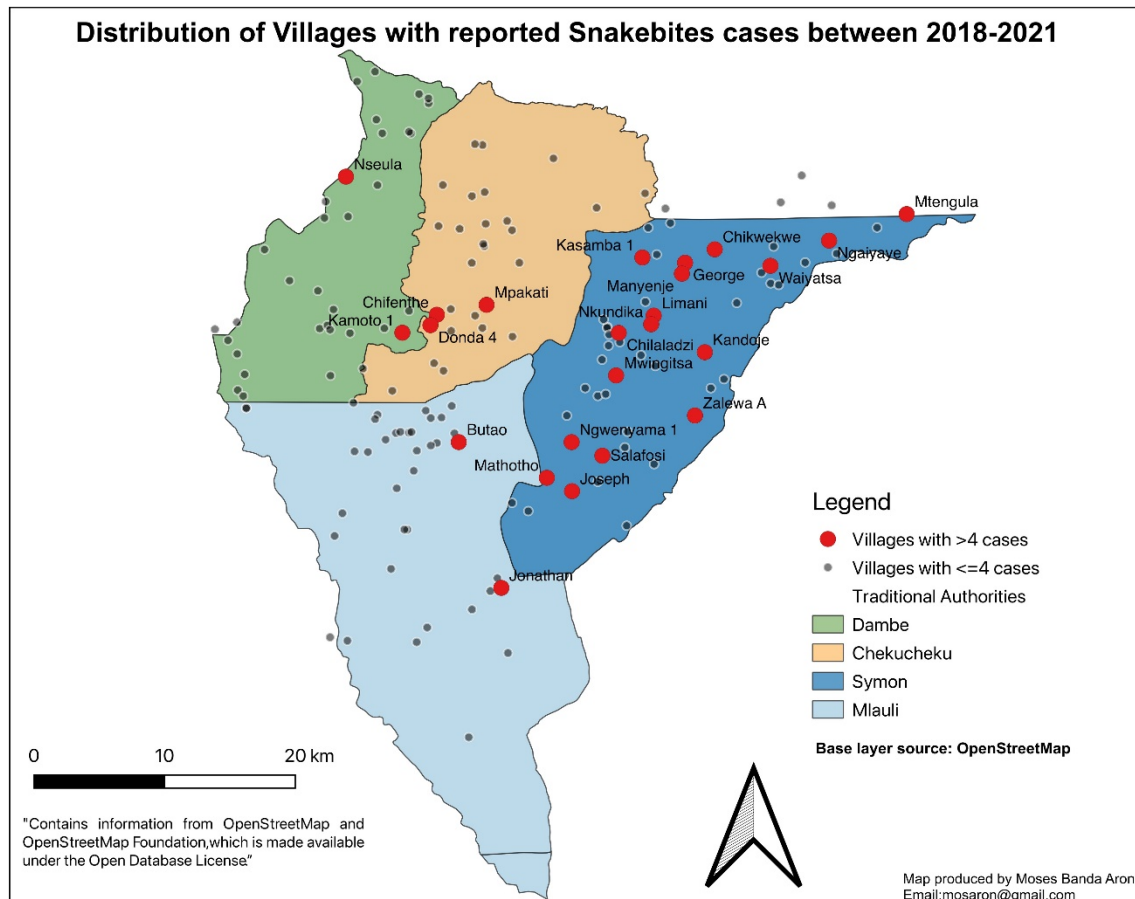
Snakebite envenoming remains a public health threat in many African countries, including Malawi. However, there is a lack of literature on Health Care Workers (HCWs) knowledge and the prevalence of snakebite cases in Malawi. To understand knowledge and quantify snakebite cases that visited the health facilities, we interviewed HCWs and reviewed patient registers in Neno District.

Methods

We conducted a cross-sectional study by targeting all healthcare providers in Neno District, Malawi and reviewed registers from 2018 to 2021 in all 15 health facilities. We used descriptive statistics such as counts and percentages for all categorical variables and median and Interquartile range (IQR) for all continuous variables to characterize the survey population, knowledge, snake antivenom (SAV) administration, and snake identification. Using "shapefiles" from Open Street Maps, we mapped villages with snakebite cases.

Results

We interviewed 105 HCWs representing a 91% response rate. Of these, 58% were females, and 60% had worked for less than five years. The majority (n=93, 89%) reported that snakebite envenoming is a problem in the district. Among the clinical officers and doctors, 42% said they had previously prescribed SAV, while only 26% of the nurses had ever administered SAV. Almost all HCWs (n=100, 95%) reported that snakebite victims visit traditional healers rather than the hospital. Significant gaps in knowledge also existed regarding snake identification. While two-thirds of HCWs could correctly name and identify venomous snake species, the majority (> 90%) failed for non-venomous snakes. Between 2018 and 2021, the Neno District registered 185 snakebites with a yearly average of 36 cases per 100,000 population. Over half (n=97, 52%) were treated as an inpatient; of these cases, 72% were discharged in less than three days, and two died. More snakebite cases were recorded in the eastern part of the district.



Conclusion

Significant knowledge gaps exist among HCWs in Neno regarding the prescription and administration of SAV and snake identification which likely challenges the quality of services offered to snakebite victims. Further training of health care workers and more data on the epidemiology and clinical consequences of snakebites in Neno and Malawi at large are urgently needed.

Urinary tract pathology in patients with symptomatic *S. haematobium* infection in Lambaréné, Gabon – a point-of-care ultrasound study

J. Remppis^{1,2,3}, A. Verheyden⁴, A. Bustinduy⁵, T. Heller⁶, N. García Tardón⁷, G. P. Manouana⁴, R. Obiang⁴, A. A. Adegnika^{1,2}, M. P. Grobusch⁸, M. Ramharter⁹, E. Joekes¹⁰, S. Bélard^{1,2}

¹University of Tübingen, Institute of Tropical Medicine, Tübingen, DE

²German Center for Infection Research (DZIF), partner site Tübingen, Tübingen, DE

³University Children's Hospital Tübingen, Tübingen, DE

⁴Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, GA

⁵London School of Hygiene and Tropical Medicine, Department of Clinical Research, London, GB

⁶Lighthouse Clinic, Kamuzu Central Hospital, Lilongwe, MW

⁷Isala Hospital, Department of Clinical Chemistry, Zwolle, NL

⁸Center of Tropical Medicine and Travel Medicine, Department of Infectious Diseases, Amsterdam, NL

⁹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine and I. Department of Medicine, Hamburg, DE

¹⁰Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, GB

Introduction

Urogenital schistosomiasis (UGS) causes substantial morbidity in endemic areas. Untreated infection can lead to irreversible urinary tract pathology. Data on the epidemiology of schistosomiasis in Gabon increases [1]; however, little remains known about the prevalence and extension of associated pathology. The point-of-care ultrasound protocol *Focused Assessment with Sonography for Urinary Schistosomiasis* (FASUS) facilitates detection of such pathology in resource-limited settings [2].

Methods

In 2015 and 2016, 83 children and 35 adults with reported macrohematuria participated in a pilot study on FASUS in Lambaréné, Gabon. Besides collection of clinical data, urine microscopy and PCR, ultrasound was performed using a portable device. Recorded ultrasound clips were remotely reviewed by experts and assessed for bladder wall thickening, hydronephrosis and ureter dilatation. Patients with UGS were treated with praziquantel. Follow up visits one and three months after treatment comprised parasitology and ultrasound examination.

Results

Among 118 patients, 105 (89%) had *S. haematobium* infection, 69 (59%) were heavily infected. Among 107 baseline ultrasound scans with sufficient image quality, UGS-related pathology was present in 9/22 (41%) preschool-age children, 29/54 (54%) school-age children and 8/31 (26%) adults. Grading of bladder wall pathology among the age groups is presented in *Figure 1*. Seven (6%) patients had hydronephrosis. Three months after treatment, egg excretion had resolved in 39/75 (52%), bladder wall thickening in 23/36 (64%) and upper urinary tract pathology in 5/13 (38%) patients.

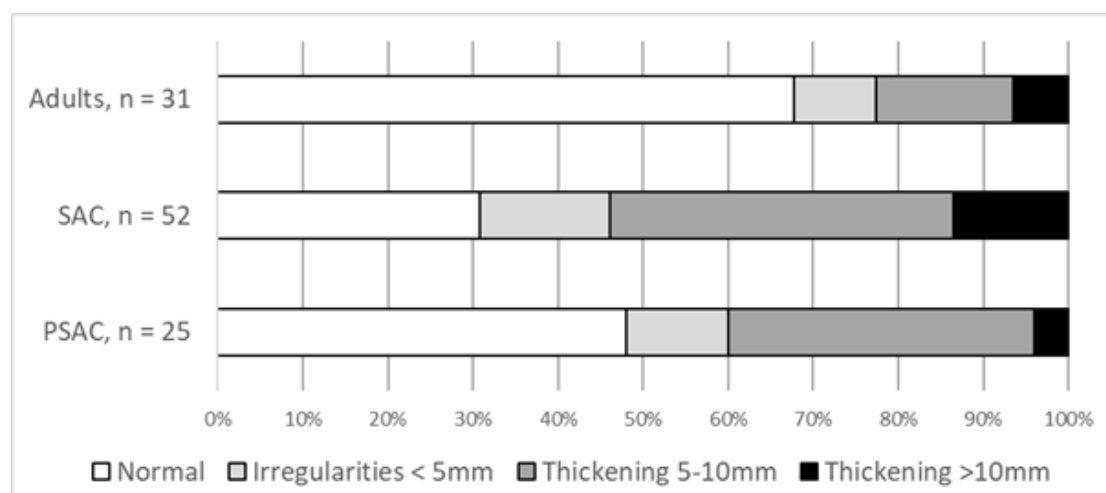


Figure 1: Sonographic bladder wall findings in patients reporting hematuria; SAC, school-age children; PSAC, preschool-age children

Conclusion

UGS is the predominant cause for macrohematuria in the study area. High rates of urinary tract pathology in UGS patients symptomatic with macrohematuria point at chronic infection and insufficient regular praziquantel chemotherapy as recommended by the WHO [3]. Annual treatment is recommended for all ages including preschool-age children to prevent formation of irreversible pathology.

Literaturangaben

[1] Dejon-Agobe JC, Edoa JR, Adegnika AA, Grobusch MP, (2022), Schistosomiasis in Gabon from 2000 to 2021 - A review, *Acta Trop*, 228:106317

[2] Remppis J, Verheyden A, Bustinduy AL, Heller T, Garcia-Tardon N, Manouana GP, et al. (2020), Focused Assessment with Sonography for Urinary Schistosomiasis (FASUS)-pilot evaluation of a simple point-of-care ultrasound protocol and short training program for detecting urinary tract morbidity in highly endemic settings, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 114(1):38-48

[3] World Health Organization, (2022), WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis, Geneva

Geschlechtsspezifische Risikofaktoren für eine Leberfibrose in einer ländlichen Region der Elfenbeinküste

M.-T. Leibenguth^{1,2}, J. T. Coulibaly^{3,4,5,6}, D. S. Kigbafori^{3,4}, K. Y. N'Gbesso⁷, A. Abd El Wahed⁸, J. Utzinger^{5,6}, S. L. Becker^{1,5,6}, S. Schneitler¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Universität des Saarlandes, Homburg, DE

²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, DE

³Centre Suisse de Recherches Scientifiques en Côte d'Ivoire (CSRS), Abidjan, CI

⁴Université Félix Houphouët-Boigny (UFHB), Abidjan, CI

⁵Swiss Tropical and Public Health Institute, Allschwil, CH

⁶Universität Basel, Basel, CH

⁷Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (MSHP), Centre de Santé Urbain d'Azaguié, Azaguié, CI

⁸Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig, Leipzig, DE

Fragestellung

Lebererkrankungen infektiöser und nicht-infektiöser Genese verursachen weltweit eine erhebliche Morbidität und Mortalität. Insbesondere für tropische Regionen gibt es bisher jedoch nur wenige Daten über die Prävalenz und Ätiologie von Lebererkrankungen.

Ziel

In der folgenden Studie untersuchten wir geschlechtsspezifische Risikofaktoren für eine Leberfibrose bei Einwohnern einer ländlichen Region der Elfenbeinküste.

Methoden

Wir screenen Anfang des Jahres 2021 696 Personen auf das Vorliegen einer Leberfibrose oder -steatose mittels transienster Elastographie (TE) und Controlled Attenuation Parameter (CAP). CAP \geq 248 dB/m wurde als Steatose bewertet und TE $>$ 7,1 kPa als Fibrose. Stuhlproben der Teilnehmer wurden mittels Stuhlmikroskopie (zweifache Kato-Katz-Methode) auf *Schistosoma mansoni* und andere intestinale Helminthen untersucht und die Blutproben auf Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-Ag) und Hepatitis-C-Antikörper (Anti-HCV) gescreent. Zudem wurden mittels eines standardisierten Fragebogens soziodemographische Daten der Teilnehmer erhoben.

Ergebnisse

Männer wiesen signifikant häufiger eine Leberfibrose auf als Frauen (21 % vs. 14 %; $p = 0,002$), jedoch wurde bei den Frauen doppelt so häufig eine Steatose diagnostiziert (8 % vs. 4 %; $p = 0,020$). Bezüglich der Prävalenz von *S. mansoni* (30 %), HBsAg (14 %) und Anti-HCV (7 %) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Während in der multivariablen Regressionsanalyse bei Männern nur eine Infektion mit *S. mansoni* (adjusted odds ratio [aOR] = 2,83; 95% CI = 1,27–6,30; $p = 0,011$) signifikant mit der Diagnose einer Leberfibrose assoziiert war, waren bei Frauen ein geringes Haushaltseinkommen (aOR = 2,94; 95% CI = 1,16–7,42; $p = 0,023$), das Vorhandensein eines Piercings (aOR = 2,99; 95% CI = 1,16–7,75; $p = 0,024$) und eine Steatose (aOR = 3,84; 95% CI = 1,05–14,05 $p = 0,042$) signifikante Risikofaktoren.

Fazit

Zusätzlich zu infektiösen Ursachen, werden in Zukunft auch nichtübertragbare Erkrankungen in tropischen Ländern eine zunehmende Bedeutung als Auslöser einer Leberfibrose haben. Geschlechtsunterschiede und sozioökonomische Risikofaktoren müssen beachtet werden, um effiziente Präventionsmaßnahmen gegen Lebererkrankungen in diesen Ländern ergreifen zu können.

Sy 60 RSV-Infektionen, Prophylaxe, Therapie

Samstag, 17. Juni 12:15 - 13:45 | Schumann Saal

Atemwegsinfektionen / Tuberkulose

Sy 60-FV-01

Wiederauftreten von RSV im Sommer 2021 nach Reduktion der Corona-Schutz-Maßnahmen – Analyse der Fälle am Universitätsklinikum Leipzig

M. Hönemann¹, S. Thiem¹, S. Bergs¹, T. Berthold¹, C. Propach¹, M. Siekmeyer², A. Frille³, T. Wallborn⁴, M. Maier¹, C. Pietsch¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Fachbereich Virologie, Leipzig, DE

²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, DE

³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Leipzig, DE

⁴Klinikum St. Georg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, DE

Introduction

Respiratory syncytial virus (RSV) represents one of the most important respiratory pathogens affecting all age groups. Following the extensive non-pharmaceutical interventions (NPIs) and societal behavioral changes of 2020 and 2021 in wake of the SARS-CoV-2 pandemic, an interseasonal rise in cases was observed in the summer and fall of 2021.

Methods

The aim of this study was to characterize the local molecular epidemiology of RSV infections in the season of 2021/2022 to the three pre-pandemic seasons by sequence analysis of the complete G gene. Additionally, clinical data were retrieved from patient charts to determine the clinical significance of RSV infections of the same period.

Findings

The peak of RSV detections occurred in calendar week 40 of 2021 (September/October), 18 weeks before the usual peak observed in the three pre-pandemic seasons. The sequence analysis of 181 RSV-A and 144 RSV-B strains revealed a close phylogenetic relatedness with assignment to the same genotype regardless of the season of origin. With 88.9% of all cases, a significantly higher amount of pediatric cases ($p < 0.001$) was observed for season 2021/2022 with positivity rates of up to 48.9%. Most of the assessed clinical parameters were similar in comparison the three pre-pandemic seasons. For the pediatric cases, significant different were observed for an increased number of siblings in the household ($p = 0.004$), a lower rate of fever ($p = 0.007$), and a reduced amount of co-infections ($p = 0.001$). Although the mean age of the adult patients was significantly younger (47.1 vs 64.7, $p < 0.001$), high rates of comorbidities and lower respiratory tract infections, and ICU admissions prevailed.

Conclusion

The NPIs in wake of the SARS-CoV-2 pandemic had a tremendous impact on the epidemiologic characteristics and seasonality of RSV. The continued effect of behavioral changes on the circulation of respiratory viruses as well as the potential implementations of new treatment strategies warrant further epidemiologic studies of this important pathogen.

COVID-19

Sy 60-FV-02

Vorkommen und Bedeutung respiratorischer Viren bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 14 Jahren mit akuter respiratorischer Erkrankung (ARE) in 5 Würzburger Kinder- und Jugendarztpraxen während der Coronapandemie Oktober 2021 bis Mai 2022

A. Haufschild¹, J. G. Liese¹, G. Engels¹, J. Sack¹, A. Streng¹, C. Härtel¹, K. Knies², B. Weißbrich², L. Dölken²

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie, Würzburg, DE

²Universität Würzburg, Institut für Virologie und Immunologie, Würzburg, DE

Question / Aim

As an indirect effect of non-pharmaceutical measures directed against SARS-CoV-2, considerable fluctuations of other respiratory viral infections were observed in pediatric primary care practices in winter 2020/21 (Engels et al. 2022). We investigated the prevalence and clinical manifestations of respiratory infections in the same setting during winter 2021/22, after easing of pandemic measures.

Methods

From October 2021 to May 2022, children aged 0-14 years presenting with acute respiratory infection (ARI) in one of five pediatric practices in Würzburg (Germany) were included in the study. At a predefined weekly study day an oropharyngeal swab was taken from up to 8 patients in each practice. Swabs were tested for SARS-CoV-2 (PCR) and 17 other respiratory viruses (multiplex-PCR FTD-21™). Furthermore, sociodemographic and clinical data of patients were collected.

Conclusion

521 children (52% males) were recruited (median age 3.3 years; IQR 1.7-5.5). 58 (11%) patients had an underlying disease, mainly "recurrent obstructive bronchitis" [41/8%]. 143 (27%) children presented with lower respiratory tract infection (117/82% bronchitis/bronchiolitis, 13/9% pneumonia), four (0.8%) required hospitalization. In 444/521 (85%) children, at least one virus species was detected: rhinovirus (30%); RSV (22%); SARS-CoV-2 (16%); human metapneumovirus (14%); bocavirus (11%); adenovirus (9%); endemic coronaviruses (7%); parainfluenza viruses (6%); influenza A (1%); parechovirus (1%).

RSV was detected mainly in October–December 2021, SARS-CoV-2 in January–May 2022, rhinovirus and adenovirus throughout the study period.

Co-detections were found in 156 (29,9%) children (children <2 years of age (YOA) 37%, 2-4 YOA 34%, 5-10 YOA 19%, 11-14 YOA 6%).

Bocavirus occurred as a codetection in 88%, adenovirus in 79%, and endemic coronavirus in 59% of cases. SARS-CoV-2 appeared as a codetection in 30%, most commonly with rhinovirus (42%).

After easing of non-pharmaceutical preventive measures RSV-associated ARI increased rapidly and unusually early in autumn 2021. Only after the emergence of the SARS-CoV-2 omicron variant in January 2022 a substantial increase in COVID-19-related ARI in children was observed.

Sy 60-FV-03

Comparing global infection dynamics of Respiratory Syncytial Virus in Children during the 2020/21 season to pre-pandemic times: a systematic review

R. Mwazighe¹, M. Volkmann², L. Fricke³, B. Lange⁴

¹Helmholtz Centre for Infection Research, Epidemiologie, Braunschweig, DE

²Robert Koch Institut, Abteilung Infektionsepidemiologie, Berlin, DE

³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover, DE

⁴Helmholtz Centre for Infection Research, Epidemiology, Braunschweig, DE

Introduction

We compared dynamics of Respiratory Syncytial Virus in children during the COVID-19 pandemic in terms of incidence, positivity rate, hospitalization and deaths of RSV among children to pre-pandemic seasons in different geographical regions during the 2020/21 season in a systematic review.

Methodology

We systematically reviewed the literature in the PubMed, Google Scholar, Science Direct, Web of Science, and COVID-19 preVIEW databases (for BioRxiv and MedRxiv articles) to identify RSV-related publications in children with a last update in June 2022. Studies that compared RSV-positive cases, positivity rate, hospitalization, and/or severity (PICU admissions and mortality) during the 2020/21 season with pre-pandemic seasons were included.

Results

We included 75 studies from 22 countries, with the majority conducted in Europe (n=28), followed by Asia (n=26), Australasia (n=8), North America (n=5), Africa (n=4), Latin America (n=2), and the Middle East (n=2). Of the 75 included studies, 33/40 that reported on RSV-positive cases, 19/26 on positivity rate, 26/31 on hospitalization, and 4/6 on severity found a significant reduction in RSV activity during the 2020/21 season compared with previous seasons. Of the 42 studies which reported on RSV seasonality, 38/42 reported an out-of-season seasonality compared with pre-pandemic seasons.

Conclusion

Our results indicate a reduction in RSV activity and a delay in the timing and seasonality of outbreaks, but further research is needed to quantify the impact of NPIs on RSV dynamics. Health systems should be prepared to respond to potential larger RSV outbreaks in the next few years than typical in prepandemic seasons.

▶ POSTERKURZVORTRÄGE

Thema	Zeit	Saal	Seite
Mittwoch, 14. Juni			
Immunologie (PKV 01)	16:45 - 17:45 Uhr	Weißer Saal	107
SARS-CoV-2 (PKV 02)	16:45 - 17:45 Uhr	Händel Saal	115
Donnerstag, 15. Juni			
Gemischt 1 (PKV 03)	12:00 - 13:00 Uhr	Weißer Saal	122
HIV (PKV 04)	12:00 - 13:00 Uhr	Mahler Saal	130
AMR (PKV 05)	13:15 - 14:15 Uhr	Weißer Saal	136
ABS (PKV 06)	13:15 - 14:15 Uhr	Mahler Saal	142
Freitag, 16. Juni			
DGPI (PKV 07)	12:00 - 13:00 Uhr	Weißer Saal	151
DTG (PKV 08)	12:00 - 13:00 Uhr	Mahler Saal	160
Gemischt 2 (PKV 09)	13:15 - 14:15 Uhr	Weißer Saal	166
Case Reports (PKV 10)	13:15 - 14:15 Uhr	Mahler Saal	173

Poster-Kurzvorträge Immunologie (PKV 01)

Mittwoch, 14. Juni 16:45 - 17:45 | Weißer Saal

Infektionsbiologie / Infektionsdiagnostik

PKV 01-01, P-132

Migrationsanalysen neutrophiler Granulozyten im Modell der humanen Endotoxämie - der Inflammation auf der Spur

M. Cherneha¹, H. Abdulla¹, O. Witzke¹, B. Wilde², B. Tebbe³, A. A. Tuz⁴, Z. Cibir⁴, J. Schmidt⁵, H. Engler⁵, S. Benson⁵, J. Reinold^{1,5}, M. Gunzer^{4,6}

¹Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

²Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, DE

³Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Medizinische Intensivtherapie, Essen, DE

⁴Universität Duisburg-Essen, Institut für Experimentelle Immunologie und Bildgebung, Essen, DE

⁵Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Essen, DE

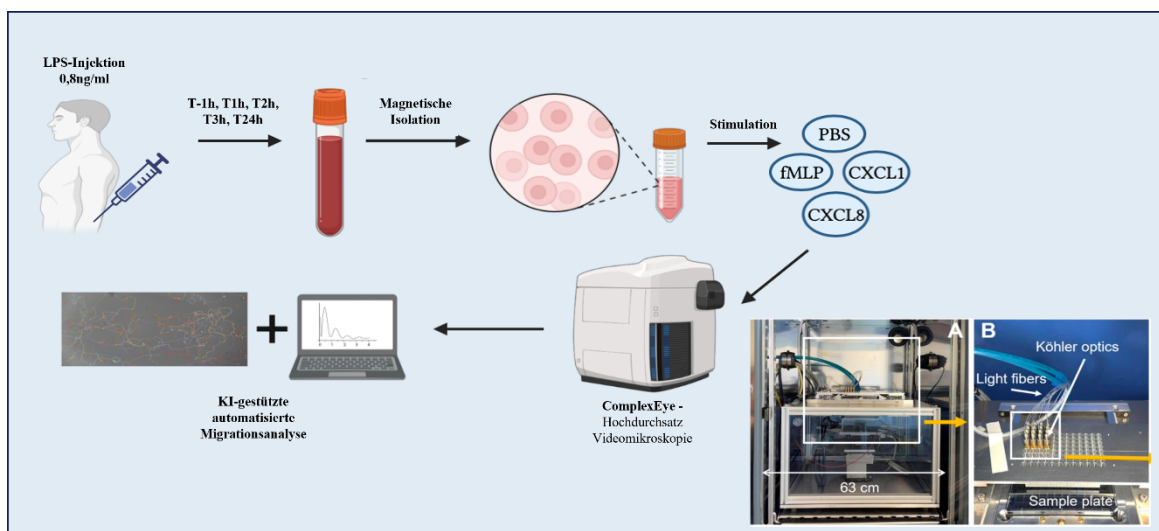
⁶Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V., Dortmund, DE

Fragestellung

Bereits in frühen Prodromalstadien einer systemischen Inflammation weisen neutrophile Granulozyten messbare Veränderungen ihres Migrationsverhaltens auf, noch bevor klinische Symptome objektivierbar sind. Obwohl die Mechanismen der Neutrophilenmigration zu großen Teilen verstanden sind, findet dieses Wissen aus technischen Gründen bislang keine Anwendung in der klinischen Diagnostik. In diesem Projekt wird eine neuartige Methode zur Videomikroskopie-gestützten Migrationsanalyse neutrophiler Granulozyten als diagnostisches Instrument im Modell der humanen Endotoxämie untersucht.

Methode

35 gesunde Probanden erhielten unter medizinischer Überwachung eine Injektion von 0,8 ng/kg Körpergewicht Lipopolysaccharid (LPS). Jeweils eine Stunde vor, sowie eine, zwei, drei und 24 Stunden nach Injektion wurden Blutproben abgenommen, aus denen mittels magnetischer negativ-Isolation neutrophile Granulozyten isoliert wurden. Zur Migrationsanalyse wurde das ComplexEye - ein von uns eigens entwickeltes Hochdurchsatz Videomikroskop - verwendet, welches die gleichzeitige Aufnahme von 16 Ansätzen ermöglicht. Neben unstimulierten Neutrophilen wurde die Migration von mit CXCL1, fMLP und CXCL8 stimulierten Neutrophilen untersucht. Bei 15 der 35 Probanden wurde im Plasma die Menge an citrulliniertem Histon H3 (CitH3) als Marker für das Ausmaß der NETose mittels ELISA bestimmt.

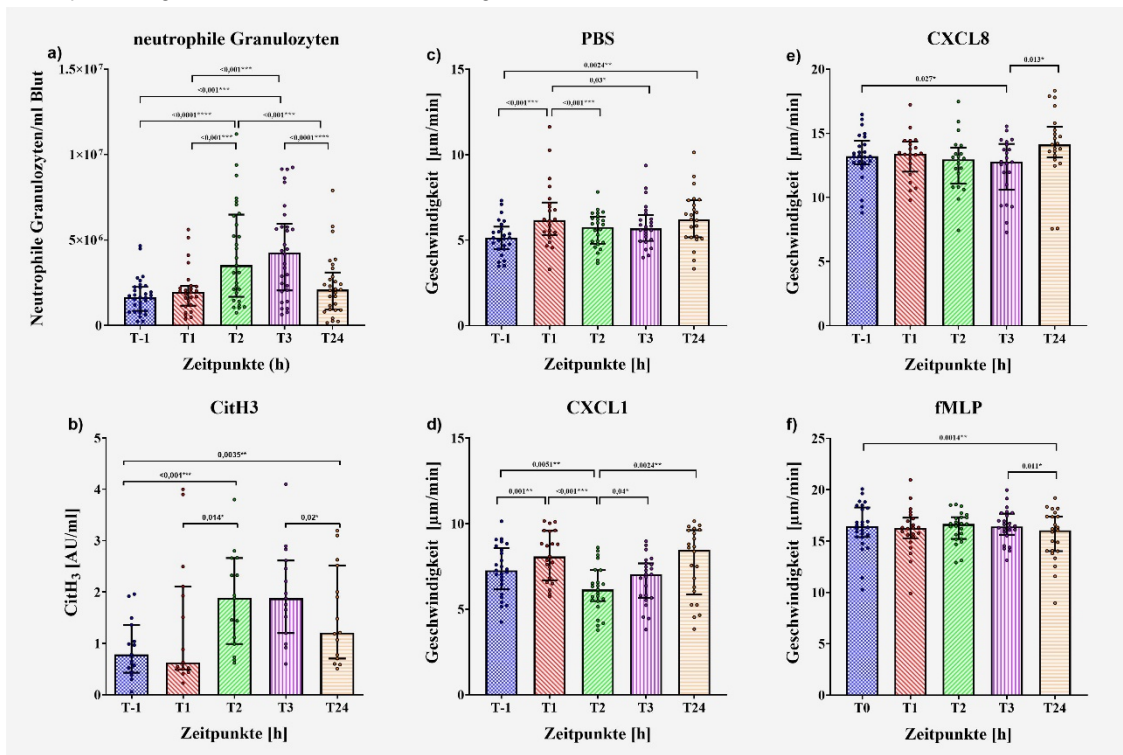


Dargestellt ist der experimentelle Ablauf. Nach LPS-Injektion erfolgt die Isolation neutrophiler Granulozyten aus dem peripheren Blut, welche mit den entsprechenden Stimuli inkubiert werden. Hiernach erfolgt die Videomikroskopie mittels ComplexEye mit nachfolgender KI-gestützter Migrationsanalyse.

Resultat

Nach LPS-Injektion ließ sich eine Leukozytose nachweisen, welche das Maximum nach 3h erreichte und nach 24h rückläufig war. Die Menge an CitH3 im Plasma verlief parallel zu der Leukozytose. Bei den nicht stimulierten Granulozyten zeigte sich bereits eine Stunde

nach LPS-Injektion ein signifikanter Anstieg der Migrationsgeschwindigkeit sowie des Anteils migrierender Zellen, welche sich bereits zur zweiten Stunde normalisierten. In den stimulierten Ansätzen zeigte sich eine Stunde nach LPS-Injektion ein Anstieg der Geschwindigkeit CXCL1-stimulierter Granulozyten. 2h nach Injektion bei CXCL1-, und 3h nach Injektion bei CXCL8-stimulierten Neutrophilen zeigte sich ein Abfall der Geschwindigkeit unter die Baseline.



Dargestellt sind jeweils der Median und die Interquartilsabstände. a) Granulozytenzahl zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. b) Nachweis von CitH3 mittels Elisa in arbitrary units/ml. c-f) Geschwindigkeit migrierender neutrophiler Granulozyten ohne Stimulation c), sowie unter Stimulation mit d) CXCL1, e) CXCL8 und f) fMLP.

Fazit

Im Modell der humanen Endotoxämie erlaubt die Migrationsanalyse neutrophiler Granulozyten eine funktionelle Messung der Neutrophilenaktivität im Verlauf einer systemischen Inflammation. Dank moderner Hochdurchsatz Videomikroskopie erscheint eine individualisierte Risikostratifizierung anhand von Migrationsanalysen für ausgewählte hoch-Risiko Populationen möglich.

Literaturangaben

- [1] Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF. (2017), Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update., *J Cell Mol Med.*, 1687-1697., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571534/>
- [2] Jones CN, Moore M, Dimisko L, Alexander A, Ibrahim A, Hassell BA, Warren HS, Tompkins RG, Fagan SP, Irimia D., (2014), Spontaneous neutrophil migration patterns during sepsis after major burns., *PLoS One*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260850/>
- [3] Marc Schuster, Mischa Moeller, Lea Bornemann, Clara Bessen, Charlyn Sobczak, Saskia Schmitz, Laura Witjes, Katja Kruihoff, Christina Kohn, Olga Just, Andrea Kündgen, Noreen Pundt, Benedikt Pelzer, Christophe Ampe, Marleen Van Troys, Arnd Nusch, Rainer Haas, Ulrich Germing, Lennart Martens, Karl-Heinz Jöckel, Matthias Gunzer, (2018), Surveillance of Myelodysplastic Syndrome via Migration Analyses of Blood Neutrophils: A Potential Prognostic Tool., *J Immunol*, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801071>
- [4] Langer MM, Sichelschmidt S, Bauschen A, Bornemann L, Guckenbiehl S, Gunzer M, Lange CM., (2022), Pathological neutrophil migration predicts adverse outcomes in hospitalized patients with liver cirrhosis., *Liver Int.*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15486>

Innate Immune Functions in Response to Staphylococcal Infection in STAT3 Deficiency -Lessons from a Rare Inborn Error of Immunity-

S. Farmand^{1,2}, V. Sender^{2,3}, J. Karlsson², P. Merkl², S. Normark², B. Henriques Normark^{2,3}

¹Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Stammzelltransplantation und Immunologie, Hamburg, DE

²Karolinska Institutet, Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Stockholm, SE

³Karolinska University Hospital, Clinical Microbiology, Stockholm, SE

Background

Patients with dominant-negative mutations in signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) show a very particular susceptibility to *S. aureus* skin and lung infection. In addition, post-infectious tissue destruction is common in STAT3 deficiency. While neutrophil functions in STAT3-HIES patients are normal, the contribution of other innate immune cells is less understood. Macrophages play a dual role in the immunological defense against pathogens as they are part of the initial defense but also pivotal for subsequent healing processes.

Objectives

To determine essential immune functions for staphylococcal defense and inflammation in myeloid STAT3 deficiency.

Methods

Bone marrow derived macrophages (BMDM) from STAT3LysMCre+ (KO) and Cre- (WT) littermate controls were stimulated with *S. aureus*. The inflammatory response was compared to vehicle, IL-4 (M2-inducer) and LPS (M1-inducer) by several methods (Cytokines, NO, Surface markers, RNA expression). Cell distribution and pathogen killing was assessed in a murine model of pulmonary *S. aureus* infection.

Results

S. aureus induced a specific activation pattern with both pro-inflammatory (TNF- α , IL-6, IL-12p70, iNOS, NO, CD80-upregulation) as well as anti-inflammatory aspects (IL-10 release, CD86-downregulation). STAT3 deficiency completely abrogated the CD86 downregulation *in vitro* and shifted the phenotype to a hyperinflammatory state. Markedly elevated IL-10 in STAT3 deficiency was ultimately non-functional as lack of STAT3 interrupted efficient downstream signaling of IL-10. The hyper-inflammatory phenotype did not render any beneficial impact on pathogen clearance neither *in vitro* or *in vivo*.

Conclusion

STAT3 is major modifier of the inflammatory response to *S. aureus*. The associated hyperinflammatory macrophage phenotype observed in myeloid STAT3 deficiency may lead to tissue destruction and defective healing.

Poliovirus vaccination status among adult participants in the VACCELERATE Volunteer Registry

J. A. Nacov^{1,2,3}, J. Salmanton-García^{1,2}, H.-J. Schmitt^{1,2,3}, O. A. Cornely^{1,2,3,4}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, DE

²University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne – Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, DE

⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, DE

Background

In 2022, cases of poliomyelitis related to circulating vaccine derived polioviruses (cVDPV) occurred in unvaccinated persons in non-endemic countries. Consequently, poliovirus vaccination coverage in non-endemic countries needs to be elucidated. The EU funded VACCELERATE Volunteer Registry was used for this citizen science initiative.

Methods

Over 30 000 adult volunteers in 15 European countries registered at VACCELERATE.eu. Adult volunteers were invited to fill an eCRF on first entry in the oldest available vaccination card and poliovirus vaccinations including number, type, valence and time of administration. Underlying chronic diseases were known from initial registration.

Results

Between 28.10.2022 and 23.11.2022, 5 989 of 31 333 (19%) volunteers completed the eCRF, most participants originating from Germany (95.9%), followed by Ireland (1.5%) and Austria (0.5%).

Within German volunteers, complete vaccination status against poliovirus, defined as ≥ 4 trivalent vaccine doses or equivalent mono-/bivalent oral vaccines, was found in 2 249 (41.3%) volunteers. In 1 204 (22.1%) volunteers, vaccination status was uncertain despite receipt of 4-5 doses, as type and valence were not specified. A total of 313 (5.7%) volunteers did not know whether they had been vaccinated; 528 (9.7%) volunteers stated they had been vaccinated, but number of doses was unknown. From the 1 155 (21.2%) volunteers with incomplete immunization, 62 volunteers (1.1%) declared never having been vaccinated against poliovirus, and 19 (1.7%) had active cancer within prior two years. Mean year of oldest vaccination certificate in volunteers with complete vaccination status was 1978 and mean year of birth 1975. In volunteers with incomplete vaccination status 1992 and 1978 respectively. Men had complete vaccination in 35.7% versus 61.8% in women.

	Overall		Complete vaccination		Incomplete vaccination		Uncertain vaccination	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Polio vaccine doses								
0	62	1.1	.	.	62	5.4	.	.
1	221	4.1	.	.	221	19.1	.	.
2	360	6.6	.	.	360	31.2	.	.
3	512	9.4	.	.	512	44.3	.	.
4	805	14.8	236	10.5	.	.	569	27.8
5	1009	18.5	374	16.6	.	.	635	31.1
6	698	12.8	698	31.0
7	390	7.2	390	17.3
8	219	4.0	219	9.7
9	133	2.4	133	5.9
10	90	1.7	90	4.0
11	46	0.8	46	2.0
12	28	0.5	28	1.2
13	19	0.3	19	0.8
14+	16	0.3	16	0.7
Unknown whether vaccinated	313	5.7	313	15.3
Vaccinated, unknown doses	528	9.7	528	25.8
Birth year	1975 (1964-1986) [1932-2003]		1975 (1966-1987) [1932-2003]		1968 (1959-1982) [1933-2003]		1978 (1964-1987) [1936-2003]	
Year oldest vaccination booklet	1984 (1971-1995) [1941-2022]		1978 (1969-1989) [1951-2021]		1992 (1974-2003) [1941-2022]		1986 (1976-1995) [1950-2022]	
Sex								
Female	3123	57.3	1391	61.8	585	50.6	1147	56.1
Male	2185	40.1	803	35.7	540	46.8	842	41.2
Diverse	12	0.2	4	0.2	2	0.2	6	0.3
Underlying conditions								
High blood pressure	788	14.5	278	12.4	213	18.4	297	14.5
Coronary heart disease or history of heart attack	97	1.8	16	0.7	35	3.0	46	2.2
Heart failure	54	1.0	10	0.4	19	1.6	25	1.2
Asthma, COPD, chronic bronchitis or emphysema	443	8.1	173	7.7	107	9.3	163	8.0
Chronic hepatitis B or C	8	0.1	2	0.1	4	0.3	2	0.1
Chronic non-infectious liver disease including liver cirrhosis	28	0.5	12	0.5	8	0.7	8	0.4
Chronic kidney disease including renal insufficiency	34	0.6	9	0.4	8	0.7	17	0.8
20 kg or more overweight	560	10.3	206	9.2	135	11.7	219	10.7
Diabetes mellitus	165	3.0	43	1.9	59	5.1	63	3.1
HIV	52	1.0	18	0.8	19	1.6	15	0.7
Cancer currently being treated or having been treated in the last 2 years	72	1.3	23	1.0	19	1.6	30	1.5
Epilepsy	33	0.6	13	0.6	8	0.7	12	0.6
Serious chronic illness of the stomach or intestine	49	0.9	13	0.6	15	1.3	21	1.0
Serious disease of the musculoskeletal system	62	1.1	18	0.8	14	1.2	30	1.5
Mental illness	299	5.5	112	5.0	74	6.4	113	5.5
History of stroke	32	0.6	11	0.5	14	1.2	7	0.3
Other illness	1247	22.9	497	22.1	266	23.0	484	23.7

Table 1. Summary of the volunteer characteristics and numbers

Conclusions

Poliovirus vaccination status is difficult to assess due to absent or incomplete records on previously administered doses, indicating the need for integral electronic vaccination recording. The closer the year of oldest available vaccination certificate and birth, the more likely complete vaccination status was reported. The same applies to female sex. Few patients with cancer particular at risk reported to have incomplete polio vaccination status.

Performance of T-Track® TB, a Novel Dual Marker RT-qPCR-based Whole-Blood Test for Improved Detection of Active Tuberculosis

J. Meier, S. Möbus, F. Heigl, F. Kanis, M. Modjesch, H. Guldán, S. Barabas, L. Deml

Mikrogen GmbH, Regensburg, DE

Tuberculosis (TB) is one of the leading causes of death by an infectious disease. It remains a major health burden worldwide, in part due to misdiagnosis. Improved diagnostic tests allowing faster and more reliable diagnosis of patients with active TB are therefore urgently needed. This prospective study examined the performance of the new molecular whole-blood test T-Track® TB, which relies on the combined evaluation of *IFNG* and *CXCL10* mRNA levels, and compared it to that of the QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Diagnostic accuracy and agreement analyses were conducted on whole blood of 181 active TB patients and 163 non-TB controls. T-Track® TB presented a sensitivity of 94.9% and a specificity of 93.8% for the detection of active TB vs. non-TB controls. In comparison, the QFT-Plus ELISA showed a sensitivity of 84.3%. Sensitivity of T-Track® TB was significantly higher ($p < 0.001$) than that of QFT-Plus. Overall agreement of T-Track® TB with QFT-Plus to diagnose active TB was 87.9%. Out of 21 samples with discordant results, 19 were correctly classified by T-Track® TB while misclassified by QFT-Plus (T-Track® TB-positive/QFT-Plus-negative) and two samples were misclassified by T-Track® TB while correctly classified by QFT-Plus (T-Track® TB-negative/QFT-Plus-positive). Our results demonstrate the good performance of the T-Track® TB molecular assay and its suitability to accurately detect TB infection, and discriminate active TB patients from non-infected controls.

Neutrophil efferocytosis switches alveolar macrophages to a pro-resolution phenotype at the cost of bacterial control

J. Better^{1,2,3}, M. Wetstein^{1,2,3}, M. Estiri^{1,2,3}, C. Malainou^{1,2,3}, I. Kuznetsova^{1,2,3}, I. Vazquez-Armendariz^{1,2,3}, L. Kimmig⁴, F. Maximiliano^{5,6}, S. Mansouri^{2,3,5}, R. Savai^{2,3,5}, J. Wilhelm^{2,3,7}, I. Alexopoulos^{1,2,3}, N. Sommer^{2,8}, S. Herold, U. Matt

¹Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Infektiologie und Krankenhaushygiene, Gießen, DE

²Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Gießen, DE

³Institute for Lung Health (ILH), Gießen, DE

⁴University of Chicago Medicine Chicago, Chicago, US

⁵Max-Planck Institute for Heart and Lung Research, Department of Lung Development and Remodeling, Bad Nauheim, DE

⁶Biomedicine Research Institute of Buenos Aires, CONICET-Partner Institute of the Max Planck Society, Buenos Aires, AR

⁷Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Pneumologie, Gießen, DE

⁸Institute for Lung Health

Resolution of lung injuries is vital to maintain gas-exchange. Concurrently, there is an increased risk of bacterial superinfections. Alveolar macrophages (AMs) are crucial in the control of inflammation and bacterial pathogens. However, if and how the control of these putatively opposing macrophage effector functions is directly connected remains incompletely understood. In this study, we set out to untangle mechanisms that regulate polarization decisions of AMs *in vivo*. Based on *in vivo* and functional *ex vivo* analyses we identified a transient incapacity of AMs to react to bacteria during resolution of inflammation. We found that efferocytosis of neutrophils, a hallmark of resolution of inflammation, impaired immune responses of AMs to bacteria. Mechanistically, upregulation of UCP2 by neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) fueled glutamine-dependent oxidative phosphorylation (OXPHOS), which precluded and increase of the mitochondrial membrane potential (MMP), and consecutively release of mitochondrial reactive oxygen species (mtROS) upon bacterial challenge. Instead, MPO-mediated upregulation of UCP2 boosted the ingestion of apoptotic cells even in the presence of bacteria. Inhibition of UCP2 or canonical glutaminolysis as well as genetic deletion experiments confirmed our findings *in vitro* and *in vivo* in secondary bacterial infections after acid aspiration and influenza pneumonia. Moreover, human AMs and other murine tissue-resident macrophages were functionally similarly altered by MPO. Thus, increased UCP2 expression consecutive to neutrophil efferocytosis represents a conserved immunometabolic switch that restricts the plasticity of TRMs to prioritize resolution of inflammation over innate immunity to bacteria.

Multisensibel und doch so tückisch

M. Huber¹, I. H. Tamer¹, K. Bress², K.-P. Hunfeld³, U. Müller-Ladner¹

¹Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, DE

²Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, ärztliche Leitung des Antibiotic Stewardship, Bad Nauheim, DE

³Krankenhaus Nordwest, Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, DE

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.

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.

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.

Fünf Blutkulturen sowie die mikrobiologische Aufarbeitung des OP-Präparates bestätigten 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 bestätigten sich unterschiedlich alte septische Embolien in Milz, Niere und Darm sowie eine Rezidivendokarditis der Mitralklappe.

Poster-Kurzvorträge SARS-CoV-2 (PKV 02)

Mittwoch, 14. Juni 16:45 - 17:45 | Händel Saal

Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS)

PKV 02-01

Nirmatrelvir/ritonavir in COVID-19 patients with haematological malignancies: a report from the EPICOVIDEHA registry

J. Salmanton-García¹, F. Marchesi², M. Gomes da Silva³, F. Farina⁴, J. Dávila-Valls⁵, S. Martín-Pérez⁵, Y. M. Bilgin⁶, R. Nunes-Rodrigues³, L. Pagano⁷, O. A. Cornely⁸

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, IT

³Portuguese Institute Of Oncology, Lisbon, PT

⁴IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, IT

⁵Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, ES

⁶Department of Internal Medicine, ADRZ, Goes, NL

⁷Hematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Rome, IT

⁸University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

Background

Nirmatrelvir/ritonavir treatment decreases the hospitalisation rate in immunocompetent patients with COVID-19, but data on efficacy in patients with haematological malignancy are scarce. Here, we describe the outcome of nirmatrelvir/ritonavir treatment in a large cohort of the latter patients.

Methods

This is a retrospective cohort study from the multicentre EPICOVIDEHA registry on patients with haematological malignancy, who were diagnosed with COVID-19 between January and September 2022. Patients receiving nirmatrelvir/ritonavir were compared to those who did not. A logistic regression was run to determine factors associated with nirmatrelvir/ritonavir administration in our sample. Additionally, a Cox regression was modelled to detect factors associated with mortality.

Results

A total of 1859 patients were analysed, 117 (6%) were treated with nirmatrelvir/ritonavir, 1742 (94%) were treated otherwise. Of 117 patients receiving nirmatrelvir/ritonavir, 80% had received ≥ 1 anti-SARS-CoV-2 vaccine dose before COVID-19 onset, versus 74% in patients with no nirmatrelvir/ritonavir ($p=0.003$). Nirmatrelvir/ritonavir recipients were more likely to have received a 2nd vaccine booster than patients without (13% versus 7%, $p=0.04$), 5% were admitted to ICU, less than patients not receiving nirmatrelvir/ritonavir (12%, $p=0.021$). Nirmatrelvir/ritonavir treatment was associated with the presence of extrapulmonary symptoms at COVID-19 onset, for example anosmia, fever, rhinitis, or sinusitis (aOR 2.509, 95%CI 1.448-4.347) and 2nd vaccine booster (aOR 3.624, 95%CI 1.619-8.109). Chronic pulmonary disease (aOR 0.261, 95%CI 0.093-0.732) and obesity (aOR 0.105, 95%CI 0.014-0.776) were not associated with nirmatrelvir/ritonavir use. Overall mortality rate was 11%, and COVID-19 attributable mortality was 9%. In patients treated with nirmatrelvir/ritonavir the mortality rate was 7%, significantly lower than in patients with SARS-CoV-2 directed treatment other than nirmatrelvir/ritonavir (15%, $p=0.023$). No other factor was observed explaining the mortality difference.

Conclusions

Haematological malignancy patients were more likely to receive nirmatrelvir/ritonavir when reporting extrapulmonary symptoms or 2nd vaccine booster at COVID-19 onset, as opposed to chronic pulmonary disease and obesity. The mortality rate in patients treated with nirmatrelvir/ritonavir was significantly lower than in patients with targeted drugs other than nirmatrelvir/ritonavir.

COVID-19

PKV 02-02, P-055

Bivalente BNT162b2mRNA Original/Omicron BA.4-5 Booster-Impfung: Nebenwirkungen und Arbeitsunfähigkeit im Vergleich zum monovalenten COVID-19 Booster

L. Wagenhäuser^{1,2}, J. Reusch^{1,2}, A. Gabel¹, L. B. Krone^{3,4}, O. Kurzai^{5,6}, N. Petri², M. Krone^{1,5}

¹University Hospital Wuerzburg, Infection Control and Antimicrobial Stewardship Unit, Wuerzburg, DE

²University Hospital Wuerzburg, Department of Internal Medicine I, Wuerzburg, DE

³University of Oxford, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford, GB

⁴University of Bern, University Hospital of Psychiatry and Psychotherapy, Bern, CH

⁵University of Wuerzburg, Institute for Hygiene and Microbiology, Wuerzburg, DE

⁶Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology– Hans-Knoell-Institute, Jena, DE

Question

For the bivalent mRNA-1273.214 vaccine (Wuhan-Hu-1/BA.1) slightly higher rates of the predominant adverse reactions have been reported. However, due to approval without an additional clinical study to date no evidence is available on adverse reactions and inability to work following a BA.4-5 adapted, bivalent COVID-19 vaccination.

Methods

This non-randomized controlled study examined adverse reactions, PRN (pro re nata) medication intake and inability to work after a fourth vaccination (i.e. second booster) among HCWs (healthcare workers) of the prospective CoVacSer study. The second booster was performed with the monovalent BNT162b2mRNA vaccine or the bivalent BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 vaccine.

Results

76 HCWs received a fourth dose of COVID-19 vaccination between the 13th of August 2021 and the 14th of October 2022. The rate of adverse reactions for the second booster dose was significantly higher among participants receiving the bivalent 84.6% (95% CI 70.3%-92.8%; 33/39) compared to the monovalent 51.4% (95% CI 35.9-66.6%; 19/37) vaccine ($p=0.0028$, Figure 1). Bivalent vaccinated participants further reported higher rates of adverse reactions in all subcategories. Also, there were more frequent intake of PRN medication and numerically higher rates of work ability restrictions in the bivalent vaccinated group.

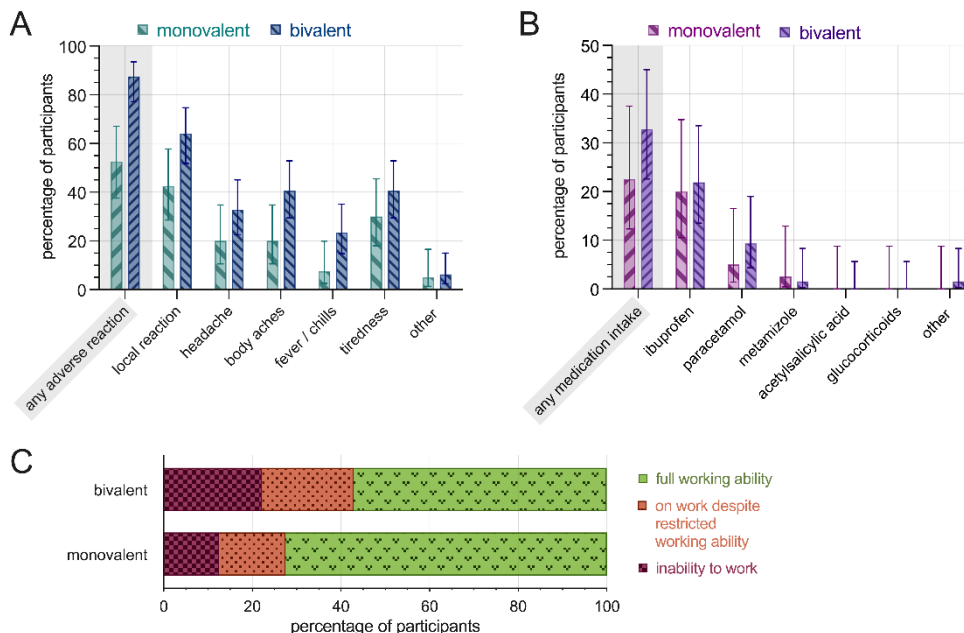


Figure 1: Post-vaccination adverse reactions, PRN medication, and inability to work following the second COVID-19 booster administration **A**) rate of adverse reactions, **B**) rate of PRN medication, **C**) work ability restrictions. Monovalent: BNT162b2mRNA (n=37), bivalent: BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 (n=39). **: $p<0.01$, *: $p<0.05$.

Conclusion

Individuals receiving a second COVID-19 booster vaccination with the bivalent BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 vaccine reported adverse reactions more frequently compared to those receiving the monovalent vaccine. Also, there was a trend towards an increased rate of inability to work and intake of PRN medication following bivalent vaccination. In the light of preprints reporting inconclusive results in neutralizing antibody levels between the compared vaccines, our results, and further studies on safety and reactogenicity of bivalent COVID-19 booster vaccines are highly important to aid clinical decision making in the choice between bivalent and monovalent vaccinations.

The full paper has been published in Clinical Microbiology and Infection: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.01.008>

COVID-19

PKV 02-03

Einfluss einer Prophylaxe mit Casirivimab/Imdevimab auf die systemische und mukosale Immunität gegen SARS-CoV-2 in B-Zell-depletierten Patienten mit Autoimmunerkrankungen .

F. Fagni¹, K. G. Schmidt², D. Bohr¹, L. Valor-Mendez¹, F. Hartmann¹, K. Tascilar¹, K. Manger³, B. Manger¹, A. Kleyer¹, D. Simon¹, G. Schett¹, T. Harrer²

¹Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 91054 Erlangen, DE

²Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Sektion Infektiologie und Immundefizienz, 91054 Erlangen, DE

³Rheumapraxis Bamberg, 96049 Bamberg, DE

Fragestellung

Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (IEE) zeigen unter Immunsuppression, insbesondere nach B-Zell-depletierenden Therapien, eine reduzierte humorale Immunantwort auf anti-SARS-CoV-2-Impfstoffe und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. In der Delta-Welle standen die monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab für eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) zur Verfügung. Damals lagen nur wenige Daten vor, welche Antikörperspiegel bei Patienten mit IEE durch eine passive Immunisierung erreicht werden können. Daher untersuchten wir die Spiegel und die Persistenz von anti-SARS-CoV-2-Spike-spezifischen IgG-Antikörpern in Serum und im Speichel nach PrEP mit Casirivimab/Imdevimab bei IEE-Patienten, die keine humorale Immunantwort nach Impfung gezeigt hatten.

Methoden

Wir analysierten 26 IEE-Patienten, davon 22 nach Rituximabtherapie, die mindestens 21 Tage nach drei COVID-19-Impfungen keine SARS-CoV-2-Antikörper entwickelt hatten und die im Rahmen der klinischen Versorgung eine PrEP mit subkutaner Gabe von Casirivimab/Imdevimab (600mg/600mg) erhalten hatten. Anti-SARS-CoV-2 Spike-spezifische IgG-Spiegel im Serum- und Speichel wurden durch einen anti-SARS-CoV-2-Spike-ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Deutschland) vor der PrEP und nach 1, 14 und 30 Tagen quantifiziert.

Resultat

Es wurden 92 Serum- und 75 Speichelproben von 26 Patienten an vier Zeitpunkten (Tag 0,1,14,30) analysiert. Spike-spezifische IgG-Spiegel stiegen an Tag 1 rasch an und persistierten von Tag 14 bis 30. Die Spike-spezifischen IgG-Konzentrationen im Speichel stiegen bis zum Tag 14 stetig an und erreichten am Tag 30 ein Plateau. Im Vergleich zu gesunden Geimpften wiesen die IEE-Patienten an Tag 30 nach PrEP niedrigere Spike-IgG-Spiegel im Serum, aber höhere Spike-IgG-Spiegel im Speichel auf. Fünf Patienten (19,2 %) hatten engen Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person, wobei nur ein Patient ein leichtes COVID-19 mit Fieber und Husten mit positivem SARS-CoV-2-PCR - Nachweis entwickelte.

Fazit

Durch die SARS-CoV-2 PrEP mit Casirivimab/Imdevimab konnten bei humoral immundefizienten Patienten gute und stabile SARS-CoV-2-Spike-spezifische Antikörperspiegel im Serum und im Speichel erzielt werden. Auch wenn die aktuellen SARS-CoV-2-Varianten gegen Casirivimab/Imdevimab weitgehend resistent sind, zeigt die Studie, dass die passive Gabe von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern eine wirkungsvolle Prophylaxe gegen SARS-CoV-2 ermöglicht.

Vaccine-induced spike-specific humoral and cellular immunity supports triple vaccination in individuals with Down syndromeT. Schmidt¹, V. Klemis¹, D. Hogeabri², U. Sester³, M. Zemlin², T. R. Rohrer², M. Sester¹¹Universität des Saarlandes, Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie, Homburg, DE²Universität des Saarlandes, Klinik für allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, DE³SHG-Klinikum Völklingen, Medizinische Klinik III: Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Immunologie und Dialyse, Völklingen, DE**Aim**

Individuals with Down syndrome (DS) are at increased risk for complications from COVID-19, raising concern regarding their ability to mount an adequate immune response to infection or vaccination. We therefore characterized the immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccination in 35 individuals with DS (16.2±8.7 years; 15 females) and 67 controls (19.0±7.8; 35 females).

Method

Spike-specific IgG-levels were quantified after the second dose using ELISA, and neutralizing activity was determined by a surrogate assay. Vaccine-induced CD4 and CD8 T cells were quantified and characterized by flow-cytometry. A subgroup of individuals was followed before and after a third vaccine dose. Vaccine-related adverse events were self-reported using a questionnaire.

Results

All individuals mounted antibody titers above detection limit, although median IgG-levels were lower in DS (3123 (IQR 2970) BAU/mL) than in controls (7218 (IQR 6443 BAU/mL), $p<0.0001$). Likewise, neutralizing activity was significantly lower ($p<0.0001$). By contrast, spike-specific T-cell levels did not differ between groups (CD4: $p=0.289$, CD8: $p=0.523$), although CTLA-4 expression levels and the percentage of multifunctional CD4 T cells were higher in individuals with DS. The decrease in antibody titers over time was less pronounced in DS than in controls (by 63% vs. 90%, $p<0.001$). IgG-levels in triple-vaccinated individuals with DS were 1.7-fold higher than after the second dose, whereas IgG-levels in controls were 0.63-fold lower. The decrease in T-cell levels and their increase after the third dose were similar in both groups. The vaccines were well tolerated with no difference between the groups.

Conclusion

Despite lower vaccine-induced IgG-levels in DS after two doses, the relative increase after a third dose was more pronounced than in controls, which may disproportionately improve protection against infection. Similar levels of CD4 and CD8 T cells in both groups may suggest similar efficacy for protection against severe disease. Overall, this supports recommendations for booster vaccinations in individuals with DS.

Negative Folgen der Kontaktisolation im Krankenhaus bei Patienten und Personal

S. Gaube^{1,2}, S. Däumling¹, I. Biebl², A. Rath¹, A. Caplunik-Pratsch¹, W. Schneider-Brachert¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, DE

²Ludwig-Maximilians-Universität München, LMU Center for Leadership and People Management, München, DE

Fragestellung

Die Kontaktisolation von Patienten mit multiresistenten Erregern (MRE) ist ein wesentlicher Bestandteil der Infektionspräventionsstrategie in Krankenhäusern. Diese Praxis kann jedoch für die Patienten und das Personal nachteilige Folgen haben. In einer Studienreihe untersuchten wir 1) die psychische Gesundheit und das Wohlbefinden isolierter Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten und 2) die Arbeitsbelastung und Risikowahrnehmung des Personals bei der Versorgung isolierter und nicht isolierter Patienten.

Methoden

Für die Patientenstichprobe wurde eine gematchte Fall-Kontroll-Studie mit $N = 267$ Patienten durchgeführt, die in einem Haus der Maximalversorgung aufgenommen wurden. Wir untersuchten ihr Maß an Angst, Depression, Einsamkeit, Patientenzufriedenheit und den Informationsstand über ihren MRE-Status. Für die Personalstichprobe verwendeten wir ein Messwiederholungsdesign, um die Arbeitsbelastung und das wahrgenommene Risiko einer Kolonisierung bei der Durchführung einer Versorgungstätigkeit an isolierten und nicht isolierten Patienten bei $N = 45$ Mitarbeitenden zu messen.

Resultate

Isolierte Patienten waren signifikant unzufriedener ($p = 0.037$), zeigten aber kein höheres Maß an Angst, Depression und Einsamkeit im Vergleich zu Kontrollpatienten. Das Gefühl, unzureichend über ihren MRE-Status informiert zu sein, war der stärkste Prädiktor ($p < 0.001$) für die Unzufriedenheit der isolierten Patienten. Das Personal empfand die Versorgung isolierter Patienten als körperlich anstrengender ($p = 0.004$), mühsamer ($p = 0.022$) und frustrierender ($p = 0.005$), und die Gesamtarbeitsbelastung war signifikant höher ($p = 0.003$). Die Wahrnehmung des Kolonisierungsrisikos bei der Betreuung isolierter Patienten war wesentlich höher als bei nicht isolierten Patienten ($p = 0.002$). Außerdem war eine höhere Risikowahrnehmung mit einer höheren Arbeitsbelastung assoziiert ($p = 0.022$).

Fazit

Diese Ergebnisse unserer Studienreihe zeigen, wie wichtig es für das Wohlbefinden der Patienten ist, rechtzeitig relevante und verständliche Informationen über die Hintergründe und Folgen ihrer Infektion oder Kolonisierung mit MRE zu erhalten. Darüber hinaus empfindet das Personal die Versorgung von kontaktisolierten Patienten als zusätzliche Belastung. Die hohe Risikowahrnehmung könnte darauf hindeuten, dass das Personal kein ausreichendes Vertrauen in die Wirksamkeit ihrer persönlichen Schutzausrüstung hat, was möglicherweise weiter zur Belastung beiträgt.

COVID-19

PKV 02-06

Risk of Post COVID-19 condition in relation to virus variants depending on vaccination and previous infection

S. Diexer¹, B. Klee¹, C. Gottschick¹, C. Xu¹, A. Broda¹, O. Purschke¹, M. Binder², T. Frese³, M. Girndt⁴, J. Hoell⁵, I. Moor⁶, M. Gekle⁷, R. Mikolajczyk¹

¹Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Halle (Saale), DE

²Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (Hämatologie und Onkologie), Halle (Saale), DE

³Institut für Allgemeinmedizin, Halle (Saale), DE

⁴Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Nephrologie, Rheumatologie, Endokrinologie/ Diabetologie), Halle (Saale), DE

⁵Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie I, Halle (Saale), DE

⁶Institut für Medizinische Soziologie, Halle (Saale), DE

⁷Julius-Bernstein-Institut für Physiologie, Halle (Saale), DE

Question

The Omicron variant of SARS-CoV-2 has spread rapidly throughout the world and has been the dominant variant in Germany since 2022. It appears that the course of infection, in a vaccinated population, for Omicron is milder than for earlier variants. However, little is known regarding the frequency of long-term symptoms after infection with Omicron compared to the other variants. We aimed to compare the risk of developing symptoms after infection with Wildtype, Alpha, Delta, and Omicron SARS-CoV-2, depending on previous vaccinations and infections.

Methods

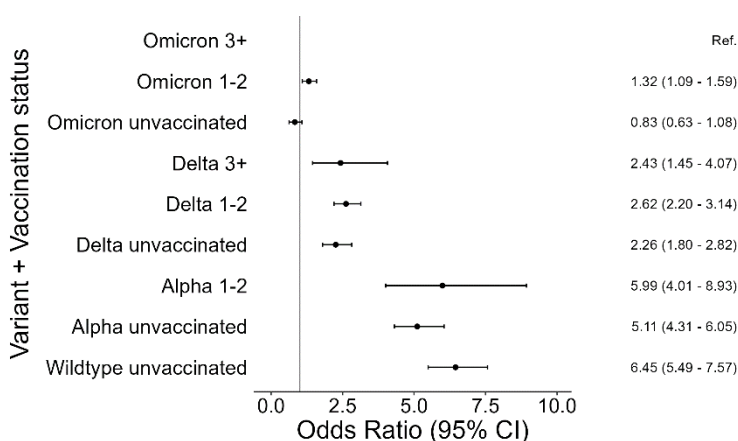
The data were collected as part of the DigiHero study, a population-based virtual platform for digital health research in Germany. Participants were asked about their SARS-CoV-2 infection and vaccinations. They provided information about their symptoms at the time of infection, 4-12 weeks (Long COVID), and more than 12 weeks post-infection (Post COVID). The association between the presence of symptoms, the symptom severity, and the SARS-CoV-2 variant was analysed using generalized estimating equations.

Results

In total, 17008 participants reported at least one infection with SARS-CoV-2. Participants infected with Omicron had the lowest risk of developing Long or Post COVID, followed by the Delta, Alpha and Wildtype variant (Figure 1). While previous infection reduced the risk of developing Post COVID after a new infection, vaccination did not. Symptom severity of Post COVID condition was similar for all variants, independent of vaccination status or if a participant had a previous infection.

Conclusion

While infection with the Omicron variant is less likely to result in the Post COVID-19 condition compared with the previous variants, lacking protection by vaccination against occurrence of post COVID-19 symptoms and their severity suggest a substantial challenge for the health care system during the endemic period.



Forest Plot for association of Post COVID with virus variants and vaccination status (generalized estimating equations)

Poster-Kurzvorträge Gemischt 1 (PKV 03)

Donnerstag, 15. Juni 12:00 - 13:00 | Weißer Saal

Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS)

PKV 03-01

Clinical Experience with Letemovir for CMV-Prophylaxis in Hemato-oncological Patients undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation (CELESTIAL): An Observational Study

S. Wingen-Heimann¹, A. Classen¹, T. Steinbrunn², S. Kraus², T. Schmitt³, D. Teschner², V. Demirkoparan³, C. Hebermehl³, O. Penack⁴, I.-W. Blau⁴, A. Rettig⁵, C. Wehr⁵, S. Hopff¹, J. J. Vehreschild¹

¹University Hospital of Cologne, Department of Internal Medicine I, Köln, DE

²University Hospital of Würzburg, Department of Internal Medicine II, Würzburg, DE

³University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Department of Haematology and Medical Oncology, Mainz, DE

⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Haematology, Oncology and Tumor Immunology, Berlin, DE

⁵Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Department of Medicine I/ Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Freiburg, DE

Background

Infections with cytomegalovirus (CMV) represent a major health challenge in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation (aSCT). CMV prophylaxis with letermovir (LET) is a promising option to improve clinical outcome, but real-world clinical and economic evaluation of LET in Germany are lacking.

Methods

An ongoing retrospective, observational, multicenter cohort study of aSCT patients with documented CMV seropositivity in a German tertiary care center between 01/2016 – 12/2020 was implemented by using an epidemiological study platform accessible via www.ClinicalSurveys.net. The study is performed in a matched case/control design of patients who received LET (case group) vs. patients who received no or other antivirals against CMV prior to availability of LET (historical control group) and observed a follow-up period until week 48 following aSCT. Matching criteria were i.a. CMV risk status, age, and underlying disease. Primary study endpoint was prevention of clinically significant CMV infection (csCMVi; defined as onset of CMV end-organ disease or initiation of anti-CMV pre-emptive therapy based on CMV viremia).

Results

To date, 290 (182 case group, 108 historical control group) cases from five centers were documented into the eCRF and suitable for statistical analysis. In both groups, median age at time of aSCT was 59 years (range: 18-77) and 128 patients (44%) were female. Acute myeloid leukemia was the predominant underlying disease (n= 146; 50%). In the case and the historical control group, csCMVi occurred in 63 (35%) and 61 patients (56%; $P < 0.001$) until the end of the observational period, respectively. No adverse or severe adverse events was reported in the case group. The mean initial hospital length of stay with aSCT in the case vs. historical control group was 50 days (95% CI: 47-53) vs. 57 days (95% CI: 52-62; $P = 0.045$), respectively. At the end of the observational period, 130 patients (71%) in the case group and 69 patients (64%; $P = 0.181$) in the historical control group were alive, whereby two patients in the case group (1%) and eight patients in the historical control group (7%, $P = 0.004$) were rated as CMV related deaths, respectively.

Conclusions

Preliminary study results demonstrate a significantly lower rate of csCMVi and mortality related to csCMVi in the LET patient cohort. CMV prophylaxis with LET seems to be safe and well tolerated and may prevent significant adverse effects compared to other conventional antivirals.

Frühes Therapieansprechen auf die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Blutstrominfektionen durch nicht-ESBL-produzierende, Ampicillin/Sulbactam-resistente Escherichia coli: eine binationale retrospektive Kohortenstudie

C. Bahrs^{1,2}, S. Tobudic², L. Schneider², E. Paulussen¹, L. Bartonickova¹, S. Hagel¹, P. Starzengruber², H. Burgmann², M. Pletz¹

¹Universitätsklinikum Jena, Jena, DE

²Medizinische Universität Wien, Wien, AT

Hintergrund

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, das Therapieansprechen bei Piperacillin/Tazobactam-sensiblen *E. coli* Blutstrominfektionen (BSI) zwischen drei Patientengruppen zu vergleichen: AMP/SLB-resistente *E. coli* BSI behandelt mit PIP/TAZ (Gruppe A), AMP/SLB-sensible *E. coli* BSI behandelt mit PIP/TAZ (Gruppe B) und AMP/SLB-resistente *E. coli* BSI behandelt mit einer Fokus-spezifischen alternativen Monotherapie (Gruppe C).

Methoden

Diese retrospektive Studie wurde an zwei großen akademischen Krankenhäusern, dem Universitätsklinikum Jena und der Medizinischen Universität Wien, durchgeführt. Erwachsene Patienten mit einer positiven Blutkultur für *E. coli* wurden im Zeitraum Januar 2014 bis Juni 2020 gescreent. Einschlusskriterien waren eine *E. coli* BSI durch einen nicht-ESBL Erreger und eine initiale Monotherapie für zumindest 72 Stunden. Um den erwarteten Bias zwischen den drei Patientengruppen zu reduzieren, führten wir ein Propensity Score Matching durch. Primäres Outcome war frühes Therapieansprechen nach 72 Stunden und erforderte Überleben, kein Anstieg des SOFA Scores, kein Fieber, keine Leukozytose, keine persistierende Bakteriämie. Sekundäre Outcomeparameter waren klinischer Erfolg, 28-Tage-Mortalität und rezidivierende Bakteriämie innerhalb von 60 Tagen.

Ergebnisse

Von 1707 gescreenten Patienten konnte 414 (24,3%) Patienten (138 pro Gruppe) in die Endanalyse eingeschlossen werden. Von diesen waren 367 Patienten (88,6%) auf einer Normalstation aufgenommen und Harnwegsinfektionen waren der häufigste Infektfokus (57,2%). Frühes Therapieansprechen war signifikant häufiger bei Patienten auf der Normalstation verglichen mit Patienten auf der Intensivstation oder Intermediate Care Station (64,5% versus 42,6%, $p=0,004$) und war signifikant besser ($p<0,03$) bei Patienten mit anderer Monotherapie (hauptsächlich Cephalosporinen) im Vergleich zu PIP/TAZ (Gruppe A 56,5%, Gruppe B 58,0%, Gruppe C 71,7%). Klinischer Erfolg und 28-Tage-Mortalität waren vergleichbar zwischen den Gruppen. Unter den Patienten mit Folgeblutkulturen ($n=150$), war die Rate an rezidivierender BSI nahezu doppelt so hoch bei Patienten mit einem initial AMP/SLB-resistenten im Vergleich zu einem AMP/SLB-sensitiven Isolat ($\geq 31,9\%$ versus 16,7%).

Schlussfolgerung

Unsere Studie legt nahe, dass der initial Einsatz von PIP/TAZ im Vergleich zu einer alternativen Monotherapie mit einem reduzierten frühem Therapieansprechen bei AMP/SLB-resistenter *E. coli* BSI assoziiert sein könnte.

Safety, reactogenicity, and behavioural changes after MVA-BN vaccination against Mpox: a prospective cohort study (SEMVAc)

D. Hillus¹, L. Huang¹, N. H. Le¹, P. Tober-Lau¹, A. Baumgarten², G. Goldstein³, C. Hoffmann⁴, T. Wünsche⁵, M. Bickel⁶, V. Schönfeld⁷, O. Wichmann⁷, C. Spinner⁸, C. Isner⁹, H. Stocker¹⁰, D. Hillus^{1,11}, F. Kurth¹, L. E. Sander¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

²Zentrum für Infektiologie, Berlin, DE

³Praxis Goldstein, Berlin, DE

⁴MVZ ICH, Hamburg, DE

⁵Zentrum für Innere Medizin, Infektiologie und Hepatologie MVZ, Berlin, DE

⁶Infektiologikum, Frankfurt, DE

⁷Robert Koch-Institut, FG 33: Impfprävention, Berlin, DE

⁸Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Berlin, DE

⁹Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Klinik für Innere Medizin – Infektiologie, Berlin, DE

¹⁰St. Joseph Krankenhaus, Klinik für Infektiologie, Berlin, DE

¹¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, DE

Background

In an effort to curb the global Mpox virus outbreak, with more than 85,000 infections since May 2022¹, vaccination with MVA-BN was recommended by public health authorities for populations at increased risk of infection. Yet, clinical effectiveness of MVA-BN against Mpox infection was unknown, and data on safety was limited. We investigated safety, reactogenicity, and behavioural changes after MVA-BN vaccinations in Men who have sex with men (MSM), including people living with HIV/AIDS (PLWHA), pre-exposure prophylaxis for HIV (PrEP) users and persons with previous smallpox vaccination (PSV).

Methods

Here, we report interim results of a prospective, multicenter, observational cohort study in Germany (SEMVAc). Assessment of safety is conducted by treating physicians at the study centres. Reactogenicity, and sexual behaviour before and after vaccinations is assessed by self-reported electronic questionnaires. The study was approved by the Ethics committee of Charité Universitätsmedizin Berlin and Paul Ehrlich Institute.

Results

Between 7 June and 31 Dec 2022, 4671 participants were enrolled in the study, and 3811 received ≥ 1 vaccination. The vaccine was well tolerated. Severe local or systemic reactions were rare (both $< 2.5\%$ of vaccinees). No SAE was reported, particularly no cases of perimyocarditis or encephalitis. Local reactions were more common after the 1st (69.7% 68 - 71.4) compared to the 2nd dose (56.4% 53.6 - 59), as were systemic reactions (22.4% 20.9 - 24 and 17.1% 15.1 - 19.2, respectively). Participating PLWHA, PrEP users and/or PSV had comparable reactogenicity. A decline in new Mpox cases was observed prior to the roll-out of vaccinations. We observed an increase in sexual partners in the 4 weeks after vaccination, compared to the 4 weeks prior to the first vaccine dose. This change in sexual behavior was mainly observed in the early months of the vaccination campaign.

Conclusion

MVA-BN vaccination in individuals at increased risk of contracting Mpox was safe and well-tolerated, including in PLWHA, PrEP users and PSV. Behavioural changes with decreased sexual activity before receipt of a first vaccine dose, especially in the months of high rates of transmission is likely to have contributed to a reduction in cases. Increased sexual activity after vaccination must be taken into account for overall public health impacts of vaccination against STIs.

Literaturangaben

[1] World Health Organization, (2023), 2023 Monkeypox Outbreak: Global Trends, World Health Organization, https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#section-fns2, 2023-02-06, World Health Organisation

[2] Gessain, A., Nakoune, E. & Yazdanpanah, Y, (2022), Monkeypox, N. Engl. J. Med., The New England journal of medicine

[3] Thornhill, J et al., (2022), Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022, N. Engl. J. Med., 679-691, The New England journal of medicine

[4] Robert Koch-Institut, (2023), SurvStat@RKI 2.0 - Abfrage der Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG), <https://survstat.rki.de/Content/Instruction/Content.aspx>, 2023-01-25, Robert Koch-Institut

Implementation of an interdisciplinary endocarditis board (IEB) at the University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel – first results on risk factors and lethality

A. Friedrichs¹, J. Frank², C. Grothusen^{3,4}, M. Jüptner⁵, M. Derner³, L. Kaack², J. Janke³, C. Kujat⁶, U. Lützen⁵, A. Thiem³, B. Panholzer³, D. Pape⁶, D. Frank²

¹University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Department of Internal Medicine I, Infectious Diseases, Kiel, DE

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Kiel, DE

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, DE

⁴St. Johannes Hospital, Klinik für Innere Medizin I, Dortmund, DE

⁵Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie, Kiel, DE

⁶Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Infektiologie / ABS, Kiel, DE

Introduction

The 2015 update of the guideline for diagnostics and treatment of infective endocarditis (IE) by the European Society of Cardiology (ESC) recommended an interdisciplinary IE board (IEB) for optimized management of patients with IE. So far, only few centers have succeeded to establish such structures. We implemented an IEB at the University Hospital Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, in January 2020. It consists of board-certified members of the departments of infectious diseases, cardiology, cardiac surgery and nuclear medicine, respectively.

M/M

The IEB meets once weekly to discuss every new case of suspected IE, to classify the IE according to modified Duke criteria, to optimize diagnostics and to consent a treatment strategy. Furthermore, a local prospective registry was established. Until now, over 300 patients have been discussed, of which 100 patients have given informed consent to be enrolled in the registry.

Results

Of the 100 patients enrolled in the IE registry, IE was classified as definite (49%), possible (30%) or ruled out (21%). In the subgroup of patients with definite or possible IE, 74.7% were male with a median age of 67 years (41-88). The females (25.3%) had a median age of 66.5 (0 – 82). Cardiac surgery was performed in 40.5% of the patients. Main causative pathogen was *S. aureus* (26.6%), followed by streptococci (22.8%), enterococci (12.7%), coagulase-negative staphylococci (10.1%), gramnegative rods (6.3%) and culture-negative pathogens (3.8%). Most detected foci of IE were device-related infections or previous cardiac surgeries (30.4%), osteomyelitis and joint infections (each 10.1%), and dental infections (8.9%). In 25.3% of the cases, no relevant focus could be detected. 17.7% of patients died of the IE. 71.2% of the deaths occurred <30 days after diagnosis of IE and 28.8% later. Mortality was highest in patients with definite IE (20.4%) compared to patients with possible IE (13.3%) or patients with withdrawn diagnosis of IE (4.8%). Of all patients deceased, *S. aureus* was the most frequent causative pathogen of IE (33.3%).

Discussion

An IEB improves diagnostics and care of IE patients. It is a valuable tool to identify risk factors for disease progression. In our cohort, 21% of the patients did not fulfill the criteria for possible or definite IE, thus unnecessary long-term antibiotic therapy was avoided. Patients with definite IE and/or detection of *S. aureus* should be closely monitored, as lethality rates are high.

Case Reports

PKV 03-05

Aortitis mit gedeckt rupturiertem Aortenaneurysma durch *Mycoplasma hominis* bei einer Patientin mit follikulärem Lymphom

J. Götz¹, D. Tobys², T. T. Trinh³, N. Jung¹

¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, DE

²Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Köln, DE

³Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Gefäßchirurgie, Köln, DE

Hintergrund

Mycoplasma hominis ist ein zellwandloses Bakterium, das im Grampräparat nicht anzufärben und kulturell schwierig anzuzüchten ist. Mycoplasmen sind Teil der Flora des menschlichen Urogenitaltraktes und werden mit verschiedenen urogenitalen Infektionen, Schwangerschafts-assoziierten Komplikationen und neonatalen Infektionen in Verbindung gebracht, ihre Pathogenität ist jedoch nicht vollends geklärt. Schwere extraurogenitale Infektionen (Bakteriämie, Knochen/Gelenke, Lunge, ZNS) [1][2] sind bei immunsupprimierten Patienten und nach Interventionen im Urogenitaltrakt beschrieben.

Hier stellen wir den ungewöhnlichen Fall einer Aortitis mit infiziertem Aortenaneurysma und Nachweis von *Mycoplasma hominis* vor.

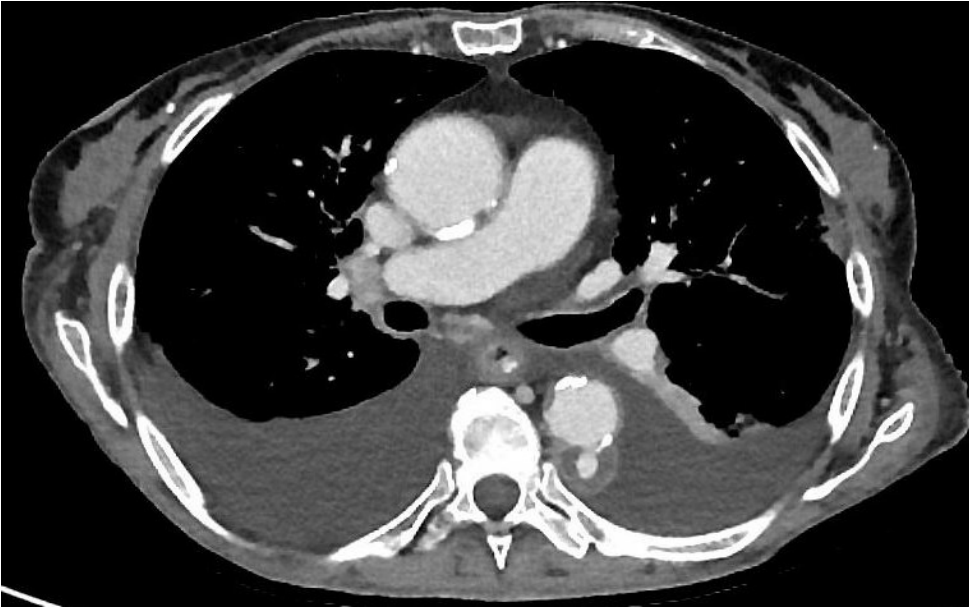
Fallbeschreibung

Eine 74-jährige Patientin mit follikulärem Lymphom stellte sich aufgrund seit Wochen bestehender abdominaler Schmerzen sowie Gewichtsverlust vor. Unter dem Verdacht auf ein Rezidiv des Lymphoms wurde eine CT des Abdomens angefertigt, in der sich ein gedeckt rupturiertes infrarenales Aortenaneurysma und mehrere kleine Aortenulcera zeigten. Es erfolgte eine notfallmäßige operative Aneurysmaausschaltung mittels Perikardpatch-Rohrprothese. Im Präparat der Aortenwand und des periaortalen Gewebes gelang der kulturelle Nachweis von *Mycoplasma hominis*. Als mögliche Eintrittspforte fanden sich rezidivierende Harnwegsinfektionen infolge einer Harnabflussstörung.

Unter gezielter antiinfektiver Therapie mit Doxycyclin über 6 Wochen kam es zunächst zu klinischer Verbesserung. Im weiteren Verlauf wurde die Patientin jedoch erneut vorstellig aufgrund von Fieber und Appetitlosigkeit. In der CT zeigten sich nun multiple größenprogrediente perforierende Aortenulcera. Im peripheren Blut war die *Mycoplasma hominis* PCR weiterhin positiv. Eine erneute operative Therapie der perforierenden Aortenulcera wurde durch die Patientin abgelehnt, sie verstarb schließlich nach wenigen Wochen.



CT mit i.v. KM bei Aufnahme: Nachweis eines gedeckt perforierten infrarenalen Aortenaneurysmas



Verlaufs CT mit i.v. KM mit Darstellung eines penetrierenden Aortenulcus

Schlussfolgerung

Mycoplasma hominis kann schwere extraurogenitale Infektionen bei immunsupprimierten Patienten und Neugeborenen [3] verursachen. Wir berichten hier über den ersten Fall einer Aortitis durch *Mycoplasma hominis* bei einer Lymphom-Patientin. Die Diagnose einer *Mycoplasma hominis* Infektion kann aufgrund der schwierigen kulturellen Anzucht erschwert sein. Klinische Daten zu Therapieregime und Therapiedauer sind limitiert, die Therapie basiert vor allem auf in-vitro Resistenztestungen.

Literaturangaben

- [1] Fenollar F, Gauduchon V, Casalta JP, Lepidi H, Vandenesch F, Raoult D, (2004), *Mycoplasma endocarditis*: two case reports and a review., *Clinical Infectious Diseases*, e21-4, 38(3)
- [2] Luttrell LM, Kanj SS, Corey GR, et al. , (1994), *Mycoplasma hominis* septic arthritis: two case reports and review, *Clinical Infectious Diseases*, 1067-1070, 19(6)
- [3] Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al, (2008), The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants, *Am J Obstet Gynecol*, 43.e1-43.e435, 198(1)

COVID-19

PKV 03-06, P-058

Acceptability and feasibility of Point-of-Care PCR-testing for the diagnosis of respiratory infections in vulnerable patient populations

H. Tolle¹, I. Morales Benavides¹, J. Wachinger², M. d. M. Castro Noriega¹, H. Clemen³, C. Denkinger¹

¹Institut für Infektions- und Tropenmedizin, Klinische Infektiologie, Heidelberg, DE

²Heidelberg Institute of Global Health, Heidelberg, DE

³Uniklinikum Heidelberg, Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, DE

Objectives

Point-of-Care (POC) PCR-testing can provide accurate, reliable, and timely results in the diagnosis of respiratory infections, such as SARS-CoV-2. Although POC PCR-testing has proven to be beneficial, scepticism among healthcare professionals persists. Its potential in improving health outcomes among vulnerable patient populations remains unexplored.

The aim of this study is to explore the acceptability and feasibility of POC PCR-testing in vulnerable populations.

Methods

Grounded Theory was used to conduct in-depth semi-structured interviews among a group of 40 stakeholders, including decisionmakers, healthcare workers and patients from clinical settings attended by vulnerable patient populations: 2 emergency departments (1 adult, 1 paediatric), 2 oncology units and 1 dialysis unit. Interview data was analysed following the framework approach¹, using the Thematic Framework of Acceptability², the Consolidated Framework for Implementation Research³ and Sustainability Theory⁴.

Results

Data from the paediatric emergency department showed that the acceptability of POC PCR-testing was predominantly influenced by the burden of testing as well as its perceived effectiveness. Burden of testing was associated with increased workload and costs, while POC PCR-tests were considered effective due to high accuracy and fast time-to-diagnosis, consequently facilitating targeted patient management and mitigating risk of transmission. Stakeholders were confident in performing the testing procedures and integrating them into their clinical workflow. However, disruption of patient care due to frequent testing was a major concern. Knowledge about POC PCR-testing was generally low, especially among doctors and patients. While all participants evaluated POC PCR-testing as medically reasonable in specific vulnerable populations, a wide range of levels of satisfaction and perceived importance of the intervention were expressed. Reluctance towards using POC PCR-testing was present primarily before implementation. Feasibility assessment is ongoing and acceptability is being explored in the other settings using the same approach.

Construct	Perceptions of stakeholders ^a	Construct	Perceptions of stakeholders
Burden & Opportunity cost <i>the amount of effort required and the extent to which benefits, profits, values have to be given up to engage in the intervention</i>	Cost - Financial: cost of testing (+), difficulty of reimbursement, lack of financing - Need for personal and technical resources Workload(+) - Time per test, laborious hygiene measures of isolation/cohorting - Waiting time, one POC testing device as "bottle neck" Discomfort of nasopharyngeal swab (+) and isolation Logistics - Data management, storage room for testing supplies - Finding a hospital bed for positive patients (+) Interference of testing with other patient care	Affective attitude <i>how an individual feels about the intervention</i>	Perceived Importance - POCT as only viable option Necessity for further patient management and treatment (+) - Sufficiency of current strategy (+) especially in participants of low intervention coherence Satisfaction and Trust - Confidence in testing device, correct handling, result accuracy (+) Aligning oneself with the opinions of experts - Fear of incorrect execution of testing procedures Feeling of security through fast knowledge of diagnosis and reliable results - Having "something tangible" to protect yourself and others (+) Reluctance(+) before and in beginning of the implementation process - Taking on the higher workload (+) - Scepticism about accuracy
Ethicality <i>the extent to which the intervention has good fit with an individual's value system</i>	Medical appropriateness „the means of choice“ - Especially in vulnerable groups and symptomatic patients (+) Quality assurance and integrability must be guaranteed Sense of responsibility - Evaluation as obligatory vs unwillingness to be tested - Perception as „additional burden“ vs „additional task“ Altruism - Protection of others (+), an inconvenience to be endured	Intervention coherence <i>the extent to which a participant understands the intervention and how it works</i>	Comprehension of infection, test characteristics and usage, quality assurance, standard operating procedures(+) - High in nurses, low in patients and doctors Misperceptions about test characteristics: necessity of a laboratory, Ag-testing, accuracy - Contradictions regarding current standard operating procedures(+) Insecurities about accuracy, cost(+), evidence, potential source of error
Self-efficacy <i>the participant's confidence that they can perform the behaviours required to participate in the interventions</i>	Perceived Manageability - Ease of use (+) Confidence in handling of devices and methodological expertise - Perceived difficulties Lack of staff (+), patient compliance, compliance with hygiene measures - Quick resolution of past problems Workflow(+) - Good fit of testing procedures with usual workflow - high frequent testing e.g. in screening not manageable Indication - Confidence in correct indication of testing	Perceived effectiveness <i>the extent to which the intervention is perceived as likely to achieve its purpose</i>	Testing Characteristics - High accuracy (+) compared to antigen (Ag)-tests, mostly anecdotal evidence - short time-to-diagnosis (+) compared to rt-PCR in the laboratory Consequences of testing - Targeted patient management (+) and contribution to diagnostic process Adequate hygienic measures, cohorting, facilitation of following patient transfers, less unnecessary burden due to false positive cases - Prevention of transmission (+) Between patients and to healthcare workers, no population level benefit - "Would not make a difference" No impact on treatment, risk of outbreak already well controlled

^a stakeholders are decisionmakers, healthcare workers and patients in a paediatric emergency care unit, who are involved with POC PCR testing for respiratory infections

^b most prevalent statements are marked with (+)

Figure 1: Analysis of Acceptability of POC PCR testing in a paediatric emergency unit based on the Theoretical Framework of Acceptability [2]

Conclusion

Preliminary findings suggest that acceptability of POC PCR-testing in vulnerable patient settings is generally high, but is often not considered as tolerable due to workload and cost. Acceptability appears to be higher among stakeholders with good comprehension of the intervention and appears to be higher after implementation than before.

Literaturangaben

- [1] Catherine Pope, Sue Ziebland, Nicholas Mays, (2000), Qualitative research in health care: Analysing qualitative data, BMJ books, Qualitative Research in Health Care
- [2] Sekhon, M., Cartwright, M. & Francis, J.J. , (2017), Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework, Springer Nature, BMC Health Services Research, <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2031-8>
- [3] CFIR Research Team-Center for Clinical Management Research, (2022), The Consolidated Framework for Implementation Research, <https://cfirguide.org/>, 2023-02-01
- [4] Lennox, L., Maher, L. & Reed, J., (2018), Navigating the sustainability landscape: a systematic review of sustainability approaches in healthcare, BMC, Implementation Science, <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0707-4>

Poster-Kurzvorträge HIV (PKV 04)

Donnerstag, 15. Juni 12:00 - 13:00 | Mahler Saal

Case Reports

PKV 04-01

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with newly diagnosed HIV, Kaposi's sarcoma and Castleman disease

P. Migaud, K. Hosmann, H. Stocker

St. Joseph Krankenhaus, Klinik für Infektiologie, Berlin, DE

Introduction

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening hyperinflammatory syndrome that can be triggered by infectious and non-infectious conditions. HIV and HHV-8 are known triggers for HLH.

Case presentation

We present the case of a 39-year-old previously healthy man with HLH, triggered by high HHV-8 viraemia in multicentric Castleman disease and concurrent disseminated Kaposi's sarcoma (KS) in the context of a newly diagnosed HIV infection. The patient presented with a 3-week history of intermittent fever, malaise and weight loss of unclear extent. HIV was diagnosed five days before admission, antiretroviral therapy had not yet been started. The CD4-count was 109/ μ L; 8%. CT-scan showed hepatosplenomegaly and disseminated lymphadenopathy.

Clinically we suspected HLH because of the underlying immunosuppression, pancytopenia and high inflammatory biomarkers. 5/8 HLH-score criteria were positive and a HScore of 217 points showed a 93-96% probability of HLH.

Histological examinations showed KS in one skin lesion and simultaneous Castleman disease and KS in an extirpated axillary lymph node. A high HHV-8 viral load of 3.200.000 cop/mL confirmed the diagnosis of HHV-8 and HIV triggered HLH.

We started treatment with rituximab and etoposide.

The further course was complicated by an increase in cutaneous KS lesions under rituximab therapy. Small KS lesions in the colon and duodenum were also detected by endoscopy, so we decided to start additional chemotherapy with liposomal doxorubicin.

Discussion

HLH in Castleman's disease is a rare manifestation of an underlying HIV-infection. In this case two HHV-8 associated diseases were present, complicating specific treatment.

Conclusion

Persistent fever in a newly diagnosed HIV-infection should trigger an evaluation for HLH triggered by HHV-8 associated diseases.

Case Reports

PKV 04-02, P-040

Whipple's Disease and human intestinal spirochetosis in a 70-year-old patient with first diagnosis of HIV related immunodeficiency

L. Jacquet¹, O. Witzke¹, S. Dolff¹, A. Moter², A. Bokemeyer³, M. Zettler¹

¹Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, Berlin, DE

³Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, DE

A 70-year-old male patient was admitted to a primary care hospital complaining of watery diarrhea lasting for a few months, weight loss and mental change.

An upper endoscopy with gastric and duodenal biopsies and colonoscopy were performed leading to the diagnosis of esophageal candidiasis and human intestinal spirochetosis (HIS). In addition, a first diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection was made. A neurological consultation led to the diagnosis of a mild dementia.

The patient was transferred to the department of infectious diseases at the University Hospital Essen for further diagnostic workup and initiation of antiretroviral therapy with emtricitabine, tenofovir alafenamide and bicitgravir. With a CD4 count was 49/μl (5,65 %) and a viral load of 1.452.000 IU/ml, we offered antibiotic prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole. In addition, he received metronidazole for ten days for treatment of HIS.

After clinical stabilization and the adjustment of therapy, he was discharged home. Later, after reassessment of the biopsies performed in the initial upper endoscopy, the suspicion of *Tropheryma whipplei* in duodenal biopsies was surprisingly made. The patient was readmitted and underwent a second upper endoscopy, wherein PAS-positive staining and a positive PCR test result for *Tropheryma whipplei* confirmed the diagnosis of *Tropheryma whipplei* in duodenal biopsies.

In addition and because of the mild cognitive impairment, a lumbar puncture was performed and did not result in detection of *Tropheryma whipplei* and JC Virus in the cerebrospinal fluid. Since the diagnosis of Whipple's disease was established in this patient, we currently intend to initiate the treatment of Whipple's disease.

Gastroenteritis in immunocompromised hosts offers a broad spectrum of differential diagnoses and an extensive diagnostic workup is necessary. Rare diseases like HIS and Whipple's disease should be kept in mind.

In summary, we present a rare case of a 70-year-old male patient with Whipple's disease and human intestinal spirochetosis with first diagnosis of HIV related immunodeficiency.

A human microglia culture model to investigate the impact of HIV-1 infection on neuron-microglia crosstalk

M. G. Lingstaedt^{1,2}, L. Mensching^{1,2}, N. Bürger³, J. B. Engler³, W. Garcia-Beltran⁴, M. A. Friese³, S. Schloer¹, A. Hölzemer^{1,2}

¹Leibniz Institute of Virology, Research Department of Virus Immunology, Hamburg, DE

²University Medical-Center Hamburg-Eppendorf, I. Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Hamburg, DE

³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, Hamburg, DE

⁴Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Department of Pathology, Boston, US

Introduction

Despite the advancement of antiretroviral therapy (ART), about half of HIV-1-infected individuals experience a form of neurocognitive impairment, referred to as HIV-associated neurodegeneration (HAND). To date, the pathomechanism of HAND is not entirely understood. Microglia, as the brain-resident immune cells susceptible to HIV-1 infection, have been suggested to play an important role in the manifestation of HAND. A recent study showed that in post-mortem brain samples of HIV-positive patients, microglia exhibit a neurodegenerative phenotype and increased synaptic engulfment [1]. Here, we investigated the effects of HIV-1 infection in a human microglia-like cell culture system.

Methods

Monocyte-derived microglia (MDMi) were differentiated from human peripheral blood cells with IL-34 and GM-CSF [2]. P2RY12 and TMEM119 expression were evaluated by immunofluorescent staining. We compared MDMi to monocyte-derived macrophages (MDM), differentiated with M-CSF or GM-CSF, using flow cytometry and antibodies directed against CD4, CD45, CD11b, CD68, HLA-DR, CX3CR1, TREM-2, CCR5, and CXCR4. Next, MDMi were infected with HIV-1 strains 89.6 and THRO.c-GFP. HIV-1 infection rates of MDMi were quantified by assessing the HIV-1 capsid protein p24 and CD4 downregulation. Confocal microscopy was used to examine morphological changes of HIV-1 infected MDMi.

Results

We evaluated published MDMi protocols ([2][3][4]) and found Quek et al. to be most suitable for our purpose as it resulted in MDMi that showed the best longevity, robustness, morphology, and homeostatic microglia gene expression (P2RY12, TMEM119). Compared to MDM, MDMi showed higher expression of CD68, HLA-DR, CD45 and CX3CR1 with similar expression levels of CD11b, TREM-2, CCR5 and CXCR4. Despite low CD4 expression, MDMi were susceptible to infection by the HIV-1 strains 89.6 and THRO.c-GFP, with infection rates ranging from 0.5 to 2%. Morphologically, no changes to uninfected MDMi were apparent.

Conclusion

Here, we validated a human microglia culture model for the investigation of cerebral HIV-1 infection by analyzing the expression of microglia markers as well as their morphology and susceptibility to different HIV-1 strains. Next, we will use this model to assess the impact of HIV-1 infection on microglia receptors involved in synaptic engulfment, in order to elucidate the mechanisms that contribute to the increased synaptic phagocytosis seen in HAND patients.

Literaturangaben

[1] Giovanni Di Liberto, Kristof Egervari, Mario Kreuzfeldt, Christian M Schürch, Ekkehard Hewer, Ingrid Wagner, Renaud Du Pasquier, Doron Merkler, (2022), Neurodegenerative phagocytes mediate synaptic stripping in Neuro-HIV, Oxford Academic, Brain, 2730–2741, 8, <https://doi.org/10.1093/brain/awac102>, 2023-02-02

[2] Hazel Quek, Carla Cuni-López, Romal Stewart, Yi Chieh Lim, Tara L. Roberts, Anthony R. White, (2022), A robust approach to differentiate human monocyte-derived microglia from peripheral blood mononuclear cells, Cell Press, STAR Protocols, <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101747>, 2023-02-05

[3] Hannah Scheiblich, Cira Dansokho, Dilek Mercan, Susanne V. Schmidt, Luc Bousset, Lena Wischhof, Frederik Eikens, Alexandru Odanic, Jasper Spitzer, Angelika Griep, Stephanie Schwartz, Daniele Bano, Eicke Latz, Ronald Melki, Michael T. Heneka., (2021), Microglia jointly degrade fibrillar alpha-synuclein cargo by distribution through tunneling nanotubes, Cell Press, Cell, 5089-5106.e21., Volume 184, Issue 20, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.007>, 2023-02-05

[4] Katie J. Ryan, Charles C. White, Kruti Patel, Jishu Xu, Marta Olah, Joseph M. Replogle, Michael Frangieh, Maria Cimpan, Phoebe Winn, Allison McHenry, Belinda J. Kaskow, Gail Chan, Nicole Cuerdon, David A. Bennett, Justin D. Boyd, Jaime Imitola, Wassim Elyaman, Philip L. De Jager, Elizabeth M. Bradshaw, (2017), A human microglia-like cellular model for assessing the effects of neurodegenerative disease gene variants, AAAS, Science Translational Medicine, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai7635>

HIV / AIDS

PKV 04-04

Prevalence of HIV among pregnant women attending antenatal care centers in Libreville and Lambaréné in Gabon.

R. Zoleko-Manego, R. Zoleko-Manego

Centre de Recherche Medicale de Lambarene, Lambarene, GA

Background

Globally, an estimated 1.3 million women living with HIV become pregnant each year. In the absence of intervention, the rate of transmission of HIV from a mother living with HIV to her child during pregnancy, labour, delivery or breastfeeding will increase. As such, identification of HIV infection should be the first priority immediately followed treatment and care. This study was conducted to determine the seroprevalence of HIV among pregnant women.

Methods

From September 2019 to September 2021, all pregnant women attending their first time the antenatal clinic care of one hospitals of Libreville and two hospitals of Lambaréné in Gabon were tested for HIV. Demographic data were collected. We describe the agespecific prevalence of HIV infection and ANC uptake with respect to sociodemographic factors.

Result

A total of 4151 pregnant women attended their first ANC visit during study period. The overall HIV prevalence was 3.2 %. Results will be presented during meeting

Keywords: HIV; pregnancy; Gabon

HIV / AIDS

PKV 04-05, P-096

High rates of human cytomegalovirus sero-prevalence, virus reactivation, and antibody-effector functions among people living with the human immunodeficiency virus

L. Schöler¹, V. T. K. Le-Trilling¹, S. Albayrak-Rena², E. Richter³, H. Streeck³, U. Dittmer^{1,4}, S. Esser^{2,4}, M. Trilling^{1,4}, L. Schöler^{1,5}

¹University Hospital Essen, Institute for Virology, Essen, DE

²University Hospital Essen, Department of Dermatology and Venerology, Essen, DE

³University Hospital Bonn, Institute for Virology, Bonn, DE

⁴University Hospital Essen, Institute for Translational HIV Research, Essen, DE

⁵Universitätsmedizin Essen, Institut für Virologie, Essen, DE

Background

As consequence of human immunodeficiency virus (HIV)-induced immunosuppression, various opportunistic pathogens including the human cytomegalovirus (HCMV) frequently reactivate. HCMV is among the most prevalent HIV co-pathogens and causes clinically relevant complications such as retinitis or the life-threatening interstitial pneumonia in people living with HIV (PLWH). Accordingly, HCMV-induced diseases constitute acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining clinical conditions. In a cohort from Frankfurt, colleagues showed an HCMV sero-prevalence rate in PLWH far above overall prevalence in the general German population. Given the importance of HCMV for PLWH, we currently assess the HCMV sero-prevalence and HCMV-specific antibody effector functions (AEF) such as HCMV neutralization, complement-enhanced HCMV neutralization, and Fc gamma receptor (FcγR) activation as well as the IgG subclass composition in HIV-infected individuals who either did or did not reactivated HCMV.

Methods

We have established and validated a panel of assays for the quantification of individual AEFs such as the in-cell-ELISA based neutralization test (documented for other viruses in PMID: 33162987, 35536867). Furthermore, we make use of a panel of FcγR reporter cell lines generated in Prof. Hengel's group (see e.g., PMID: 23023090). This methodology will be applied to determine HCMV-specific AEFs in a cohort of PLWH.

Results

So far, we have analyzed 72 sera from PLWH. In 69 samples (95.8%), HCMV-neutralizing antibodies were detectable, confirming the high sero-prevalence of HCMV in PLWH. In 19.4% of samples, HCMV reactivation was detected. Compared to the samples in which no HCMV reactivation was detected, these samples showed significantly higher HIV viral loads and a tendency towards lower CD4 T cell numbers. Interestingly, a significantly higher HCMV-specific FcγRI (CD64) activation was detected in samples in which HCMV reactivation was evident. Similarly, trends towards higher FcγRIIA (CD32A), FcγRIIB (CD32B), and FcγRIII (CD16) activation as well as higher HCMV neutralization titers were observed in samples obtained during HCMV reactivation.

Conclusion

Our results indicate a high HCMV sero-prevalence and frequent HCMV reactivation events in PLWH. The high frequency of HCMV reactivation may repetitively booster the humoral immune system, leading to increased HCMV-specific antibody effector functions.

HIV / AIDS

PKV 04-06

Investigation into HLA-E presentation of HIV-1 peptides and their impact on adaptive-like NK cells

M. Beiersdorfer^{1,2}, L. Mensching^{1,3}, T. Trenkner^{1,3}, S. Brias^{1,3}, M. N. Carrington^{4,5,6}, W. F. Gracia-Beltran⁷, A. Hölzemer^{1,2,3}

¹Leibniz Institute of Experimental Virology, Hamburg, DE

²German Center for Infection Research (DZIF), Borstel, DE

³I. Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, DE

⁴Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Cambridge, US

⁵Basic Science Program, Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, US

⁶Laboratory of Integrative Cancer Immunology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, US

⁷Department of Pathology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, US

Introduction

Human immunodeficiency virus (HIV) -1 is one of the major global health issues, making the study of immune control an important part of current research. HIV-1 infection results in a progressive loss of CD4⁺ T cells, and therefore in a decrease of infection and tumor control, mostly resulting in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Previous studies showed the ability of primary HIV-1 strains to downregulate human leucocyte antigen (HLA) –E from the cell surface of infected CD4⁺ T cells [1]. HLA-E is a non-classical HLA class-I molecule which presents a limited number of host and viral peptides to the activating NKG2C/CD94 receptor on natural killer (NK) cells as well as its inhibitory counterpart NKG2A/CD94. Interestingly, the human cytomegalovirus (HCMV) encodes a peptide that leads to a drastic clonal expansion of NKG2C⁺ NK cells with “adaptive-like” features [2]. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect HIV-1-derived peptides presented on HLA-E on NK cell function and the NK cell repertoire.

Methods and Results

Our first aim was to identify HLA-E binding HIV-1 derived peptides. We peptide-pulsed HLA class-I negative target cells transduced with HLA-E*01:01 or HLA-E*01:03 and subsequently measured HLA-E surface levels via flow cytometry. We tested 15 HIV-1 peptides described as HLA-E stabilizers, and in addition, screened 222 decamer-peptides covering the whole HIV gag protein. Out of 237 tested peptides, five showed HLA-E binding, ranging from 1.19-fold to 2.9-fold increase in surface median fluorescence intensity, compared to a 2.9-fold increase in our positive control. Comparison of peptide-binding between the two dominant alleles of HLA-E showed identical peptide-binding patterns with overall lower HLA-E*01:01 surface levels compared to HLA-E*01:03.

Outlook

As expected, only a minor percentage of HIV-1 peptides can be presented by HLA-E. As a next step, we established a co-culture protocol with primary NK cells to investigate whether the identified HLA-E-binding HIV-1 peptides will drive expansion of NKG2C⁺ NK cells comparable to findings using HCMV-derived peptides. This will allow us to better assess the impact of HIV-1 peptides on shaping the clonal NK cell repertoire.

Literaturangaben

[1] van Stigt Thans T, Akko JI, Niehrs A, et al., (2019), Primary HIV-1 Strains Use Nef To Downmodulate HLA-E Surface Expression, *Journal of Virology*, Vol.93, No.20, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00719-19>, 2023-02-04, DOI: 10.1128/JVI.00719-19

[2] Hammer Q, Rückert T, Borst EM, et al., (2018), Peptide-specific recognition of human cytomegalovirus strains controls adaptive natural killer cells, *Nature immunology*, <https://www.nature.com/articles/s41590-018-0082-6>, 2023-02-03, DOI: 10.1038/s41590-018-0082-6

Poster-Kurzvorträge AMR (PKV 05)

Donnerstag, 15. Juni 13:15 - 14:15 | Weißer Saal

Multiresistente Erreger

PKV 05-01

Prevalence of co-colonization of multidrug-resistant organisms in intensive care.

B. Schlosser¹, E. Lemke¹, P. Gastmeier¹, R. Leistner²

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin, DE

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, DE

Background

There are patients on intensive care units (ICU) that carry several multidrug-resistant organisms (MDROs) at once. This co-colonization of MDROs changes empirical antimicrobial therapy and complicates tailored infection control practices. Even though the MDRO pandemic is of growing concern, few data available quantify and describe colonization with multiple MDROs on ICUs.

Methods

We retrospectively reviewed data from 3 hospitals and 21 ICUs within the network of Charité University Hospitals in Berlin, Germany between 2018 and 2022. The data derived from our routine infection control program performing routine screening for MRSA, 3GCRE, VRE, LRE and CRE in high-risk patients. The data were prospectively collected by trained infection control nurses and continuously maintained within the scope of routine infection control. Patients were defined as co-colonized if they were colonized with two phenotypically different MDROs during the same ICU stay.

Results

Within the study period, 57,943 patients were admitted to our ICUs. A MDRO screening was performed in 27,794 patients (48%). MDROs were found in 23% (n=6,405) whereas 5% (n=1,389) of all screened patients were co-colonized by at least two different MDROs. Among MDRO colonized patients, 18% (n=1,136) carried two MDROs, 3.7% (n=240) three or more. Among the 8,028 MDROs found, 41% were attributable to multidrug-resistant enterococci, 40% to 3GCRE, 11% to MRSA and 9% to CRE. The most common co-colonization was 3GCRE and VRE in 13% of MDRO-positive patients. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was significantly lower in patients screened negative for MDROs compared to MDRO-positive patients (5.3 versus 6.2, $p < 0.001$). Length of stay on ICU was significantly shorter in patients with single MDRO colonization compared to patients with co-colonization (22 days vs. 47 days, $p < 0.001$). Interestingly, co-colonized patients were on average 2.7 years younger (61.3 vs. 64.0, $p < 0.001$) than patients colonized with only one MDRO but showed overall more hospital admissions during the study period (4.1 vs. 2.6, $p < 0.001$) and increased in-hospital mortality (39% vs 31%, $p < 0.001$).

Conclusion

In our ICU cohort, co-colonization with several different MDROs was a common observation. We need further investigations to better understand the reasons for co-colonization in order to identify specific risk factors that can be of value for empirical antimicrobial therapy and infection control measures.

Multiresistente Erreger

PKV 05-02, P-171

Carbapenemase-produzierende gramnegative Bakterien in Krankenhausabwässern, Kläranlagen und Oberflächengewässern in der Metropolregion Leipzig im Jahr 2020

M. Hoffmann¹, M. A. Fischer², B. Neumann³, K. Kiesewetter¹, I. Hoffmann⁴, G. Werner², Y. Pfeifer², C. Lübbert⁵

¹Limbach Analytics, Labor Leipzig, Leipzig, DE

²Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode, DE

³Klinikum Nürnberg, Institut für Krankenhaushygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Nürnberg, DE

⁴MVZ Dr. Reising-Ackermann & Kollegen, Mikrobiologie und Hygiene, Leipzig, DE

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

Hintergrund

Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli* verursachen weltweit Ausbrüche in Krankenhäusern. Ein wichtiger Übertragungsweg in die aquatische Umwelt ist der urbane Wasserkreislauf. Ziel der Studie war es, das Vorkommen dieser Bakterien in Abwässern von Krankenhäusern und Kläranlagen sowie in Oberflächengewässern in einem deutschen Ballungsraum zu bestimmen und durch genomische Vergleiche zu charakterisieren.

Methoden

In 2 Zeiträumen im Jahr 2020 wurden 366 Proben aus dem Abwasser von Krankenhäusern und Kläranlagen sowie dem Wasser von Badeseen gesammelt und auf chromogenen Screening-Medien für MRE kultiviert. Bakterienkolonien mit unterschiedlicher Farbe/Morphologie wurden einer Speziesidentifizierung sowie PCR-basiertem Carbapenemase-Gen-Screening unterzogen. Die Genome aller nachgewiesenen *K. pneumoniae*- und *E. coli*-Isolate wurden sequenziert und ihr Gehalt an Resistenzgenen analysiert, gefolgt von einer Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) des Kerngenoms.

Ergebnisse

Die Analyse von 32 *K. pneumoniae*- und 43 *E. coli*-Isolaten ergab mindestens 1 Carbapenemase-Gen in allen außer 3 *E. coli*-Isolaten. *K. pneumoniae* produzierte hauptsächlich KPC-2 (n=15) und OXA-232 (n=15), während *E. coli* verschiedene Enzyme aufwies (KPC-2, n=12; VIM-1, n=6; OXA-48, n=5; NDM-5, n=4; KPC+OXA-232, n=3; GES-5, n=3; GES-5+VIM-1, n=2; IMP-8+OXA-48, n=2). 8 bzw. 12 Sequenztypen (ST) konnten für *K. pneumoniae* und *E. coli* identifiziert werden. 2 Cluster von *K. pneumoniae* ST14 mit OXA-232 wurden im Abwasser von 2 benachbarten Krankenhäusern und der nachgeschalteten Kläranlage nachgewiesen. KPC-2 produzierende *K. pneumoniae* ST11, ST17 und ST258 sowie KPC-2 positive *E. coli* ST10 und ST167 wurden immer im Abwasser verschiedener Krankenhäuser nachgewiesen. Interessanterweise wurden mehrere Cluster von *E. coli* ST635 mit VIM-1, GES-5, OXA-48 oder KPC-2 in Abwässern von 3 Krankenhäusern gefunden; NDM-5-positive *E. coli* ST617 und ST457 wurden nur in einer Kläranlage und in Flusswasser nachgewiesen.

Schlussfolgerungen

Unsere Daten zeigen v.a. ein krankenhausspezifisches Vorkommen verschiedener Carbapenemase-produzierender *K. pneumoniae*- und *E. coli*-Stämme, die zu "globalen epidemischen Klonen" gehören, in Abwasserproben, die die lokale Epidemiologie repräsentieren. Andererseits könnte *E. coli* ST635, von dem nicht bekannt ist, dass er Infektionen beim Menschen verursacht, als Reservoir/Vektor für die Verbreitung von Carbapenemase-Genen in der Umwelt dienen.

Analyse eines großen Ausbruchs mit Vancomycin-resistenten *E. faecium* (VRE) in einer Herz-Thorax-Chirurgie-Klinik (HTC) mittels WGS: viele bunte „Smarties“

A. Caplunik-Pratsch, A. Rath, B. Kieninger, J. Fritsch, F. Hitzenbichler, B. Salzberger, W. Schneider-Brachert

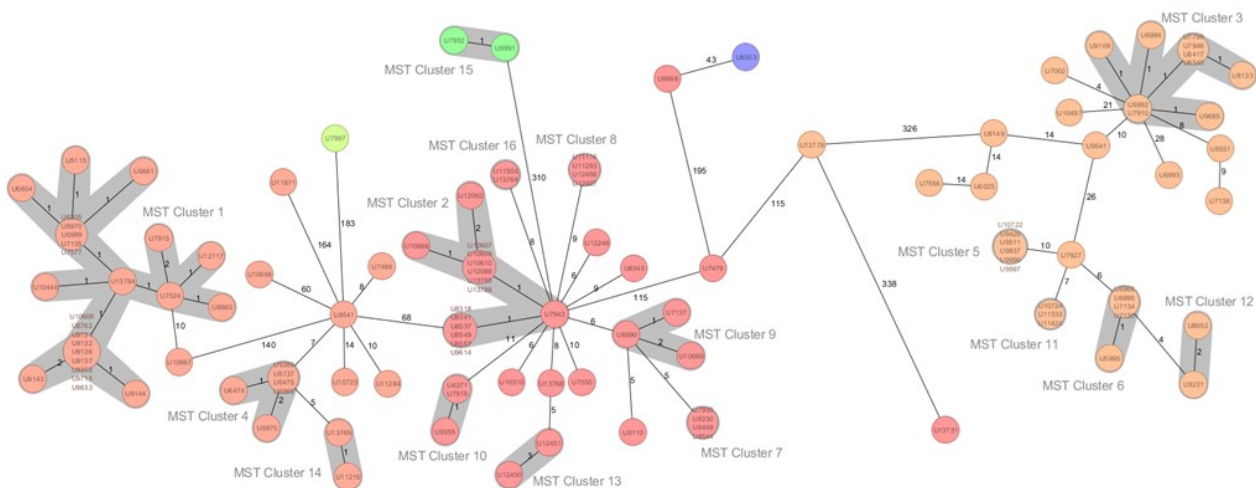
Universitätsklinik Regensburg, Abt. für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, DE

Aufgrund einer sprunghaften Häufung von Infektionen mit Vancomycin-resistenten *E. faecium* (VRE) in einer HTC-Klinik wurde ein Ausbruchsmanagement implementiert, das neben der Überprüfung der klassischen klinischen Abläufe auf Hygienemängel auch ein fortlaufendes VRE-Screening aller Patienten und die zeitnahe molekular-epidemiologische Analyse mittels WGS beinhaltet.

Ein Aufnahme-, Verlegungs- und Entlaß-Screening aller Stationen wurde implementiert. Alle VRE-Isolate der betroffenen Stationen (ITS, IMC und einer Normalstation) wurden asserviert und zeitnah mittels cgMLST (Ridom SeqSphere+) charakterisiert. Darüber hinaus wurden alle hygiene-relevanten Abläufe fortlaufend überprüft und durch Schulungen begleitet.

Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden 2190 Screeningabstriche durchgeführt, um den VRE-Ausbruch zu managen. Hierbei wurden 127 VRE-Patienten identifiziert (01/2021-12/2021), wovon 110 als klassisch nosokomiale Fälle klassifiziert wurden. Von 23 VRE-Infektionsisolaten wurden immerhin 6 in Blutkulturen nachgewiesen. Es konnten 123 VRE-Isolaten sequenziert werden. Nach der cgMLST-Analyse wurden 94/123 VRE-Isolaten 16 Clustern zugeordnet (Definition: Alleldifferenz kleiner 3), in denen eine Übertragung vermutet wird. Epidemiologisch haben sich 5 Stämme durchgesetzt: 31% ST80/CT1065/vanB, 21% ST117/CT5130/vanB, 14% ST1299/CT3109/vanA, 13% ST1299/CT1903/vanA sowie 10% ST117/CT71/vanB. Die vermuteten Ursachen dieses bisher größten VRE-Ausbruchs im gesamten Klinikum sind vielfältig: Unzureichende Reinigung von Patienten-nahen Flächen, Mangelnde Compliance mit der Händehygiene, viele beschädigte Oberflächen, organisatorische Umstellung im Rahmen der COVID-Pandemie (ITS), hohe Arbeitsbelastung bei gleichzeitig niedrigem Personalstand - *overcrowded, understaffed*.

Durch die Implementierung eines umfassenden Ausbruchsmanagements könnte der bisher größte VRE-Ausbruch mit 127 betroffenen Patienten in der zweiten Jahreshälfte cupiert werden. Die zeitnah durchgeführte cgMLST-Analyse konnte initial schon zeigen, dass der Ausbruch ein polyklonales Geschehen war und nicht ein dominanter hyperendemischer VRE-Klon die Ursache des plötzlichen VRE-Anstiegs war. Die Schließung von Teilbereichen der Klinik durch das Gesundheitsamt konnte nur aufgrund der schnellen Verfügbarkeit der Sequenzierergebnisse verhindert werden.



cgMLST Analyse der 16 RE Ausbruchcluster

Niedrige Übertragungsrates von multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* aus Toiletten durch Bromierung und Patientenschulung – Untersuchung auf einer Knochenmarkstransplantationsstation

A. Rath, B. Kieninger, J. Hahn, A. Caplunik-Pratsch, J. Fritsch, W. Schneider-Brachert

Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, DE

Fragestellung

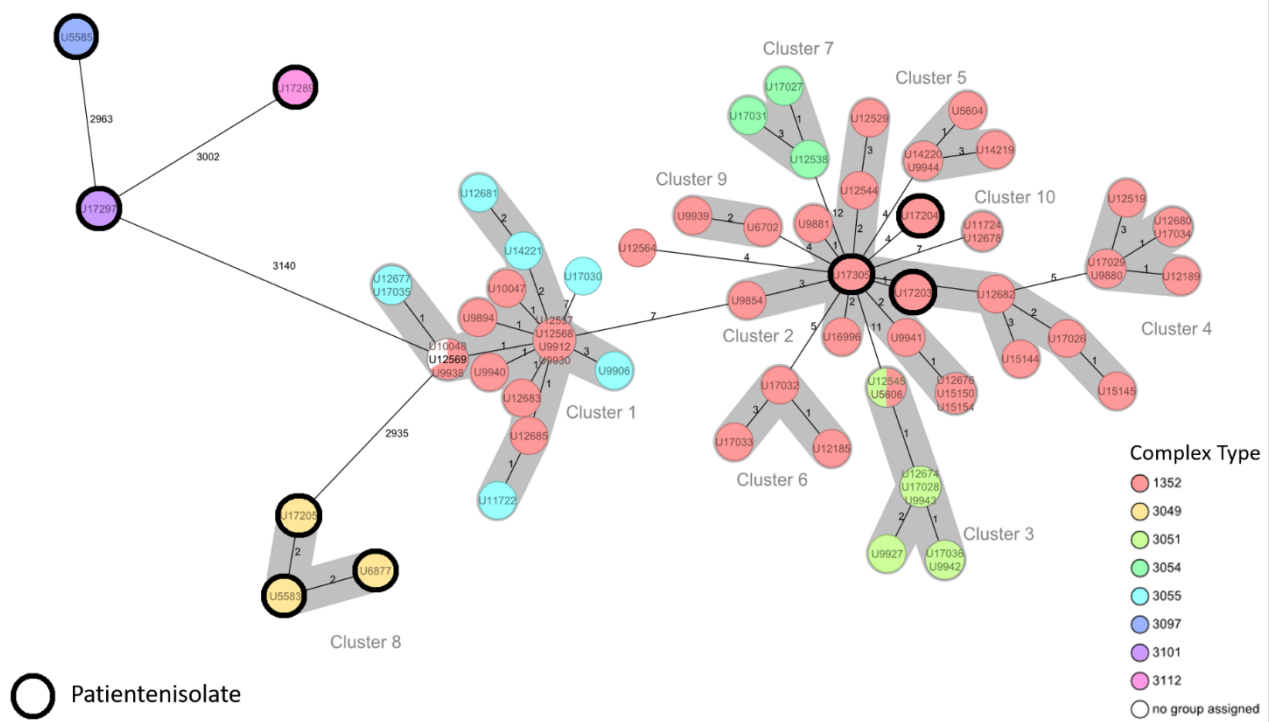
Umfangreiche Infektionspräventionsmaßnahmen sind notwendig zur Vermeidung von nosokomialen Transmissionen von multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* (MR-PA) bei Kontamination der Toiletten. Wir haben die Bündelmaßnahmen Bromierung des Toilettenwassers und Patientenschulung auf einer Knochenmarkstransplantationseinheit mit bekannter langjähriger MR-PA Besiedelung der Toiletten untersucht.

Methoden

Im Zeitraum 2016-2021 wurde alle 3 Woche eine Bromierung des Toilettenwassers durchgeführt. Das Wasser wurde vierteljährlich beprobt und mikrobiologisch untersucht durch Filtration, Bebrütung auf Cetrimidagar und Agardiffusionstestung. Wurde MR-PA nachgewiesen, erfolgte die repetitive Toilettendesinfektion mittels Sauerstoffabspalter und Nachbeprobung, bis eine Erregerlast <3 KBE/100 ml erreicht wurde. Zeitgleich wurden die Patienten geschult in Händehygiene und das Schließen der Toilettendeckel vor der Spülung. Alle Patienten wurden bei Aufnahme, dreiwöchentlich sowie bei Entlassung gescreent (Rachen- und Rektalabstrich). Die MR-PA Isolate wurden asserviert und ganzgenomsequenziert (WGS). Es erfolgten anschließend Multilocus Sequence Typing (MLST), coregenome (cg)MLST (SeqSphere+, Ridom) sowie in silico Antibiotikaresistenztestung (AMR; NCBI AMRFinder).

Resultat

Über einen 6-jährigen Zeitraum wurden MR-PA 79 Mal während der periodischen Untersuchung nachgewiesen (1-9 Mal pro Zimmer, Median: 6) sowie 37 Mal während der Nachbeprobung. 92 von 116 Isolate waren für WGS verfügbar, bis Februar 2023 wurden 83 Isolate sequenziert. Obwohl alle Isolate dem Sequenztyp (ST) 235 zugeordnet wurden, zeigten cgMLST und AMR ein divergentes Bild: 74,7 % ST235/CT1352/blaFIM-1, 8,4 % ST235/CT3055/blaFIM-1, 16,9 % ST235/CT3051/blaVIM-2, 3,6 % ST235/CT3054/blaVIM-2, 1,2 % ST235/CT3051/blaFIM-1&blaVIM-2, and 1,2 % ST235/CT1352/no-bla.



WGS und cgMLST der Isolate

Für die Elimination von MR-PA waren 1 bis 4 Desinfektionen notwendig (Mittelwert: 1.43). Trotz langjähriger Toilettenbesiedelung wurden nur 14 nosokomiale MR-PA in Patientenproben festgestellt. Von 10 verfügbaren Patientenisolats entsprachen gemäß WGS nur 3 der Toilettenpopulation. Einer der drei Patienten ist in Folge der MR-PA Infektion verstorben.

Geschlecht	Alter	Material	Datum	Diagnose	KMTx	Tod assoziiert mit MR-PA	ST	CT
männlich	60	respiratorisch	22.03.2017	Pneumonie	02.02.2017	ja	379	3112
männlich	70	Screening	29.01.2018	Kolonisierung	nein	--	--	--
männlich	58	respiratorisch	30.10.2018	Pneumonie	18.09.2018	ja	235	1352
männlich	63	Blutkultur	21.01.2019	Pneumonie	07.11.2018	ja	27	3097
männlich	62	respiratorisch	04.03.2019	Kolonisierung	20.12.2018	wahrscheinlich	309	3049
weiblich	49	Urin	11.09.2019	Kolonisierung	16.07.2019	--	235	1352
männlich	51	Screening	01.07.2019	Kolonisierung	21.12.2019	--	--	--
männlich	59	Hautabstrich	02.09.2019	Abszess (Haut)	nein	wahrscheinlich	309	3049
männlich	63	Urin	24.08.2020	Kolonisierung	22.07.2020	--	207	2606
männlich	55	Screening	03.11.2020	Kolonisierung	21.01.2021	--	235	1352
männlich	59	respiratorisch	13.01.2021	Pneumonie	23.12.2020	ja	309	3049
weiblich	46	Hautbiopsie	27.01.2021	Ekthyma gangrenosum	09.06.2020	unklar	--	--
männlich	74	Urin	27.05.2021	Harnwegsinfektion	nein	--	--	--
weiblich	56	respiratorisch	extern	unklar	nein	--	270	3101

Übersicht der Patientencharakteristika

Fazit

Bromierung, das geschlossene Toilettendeckel sowie aggressive Desinfektionsmaßnahmen von befallenen Toiletten sind notwendige und wirksame Präventionsmaßnahmen gegen die Übertragung von MR-PA aus Toilettenwasser auf empfängliche Patienten.

Chronic wound infection-associated *Klebsiella pneumoniae* small colony variant isolate exhibiting a phenotypic hyper-splitting phenomenon

E. Dogan¹, K. Sydow², S. E. Heiden², E. Eger³, G. Wassilew⁴, R. A. Proctor⁵, J. A. Bohnert¹, E. A. Idelevich^{1,6}, K. Schaufler^{2,3}, K. Becker¹

¹University Medicine Greifswald, Friedrich Loeffler-Institute of Medical Microbiology, Greifswald, DE

²University of Greifswald, Pharmaceutical Microbiology, Institute of Pharmacy, Greifswald, DE

³Christian-Albrecht University Kiel and University Medical Center Schleswig-Holstein, Institute of Infection Medicine, Kiel, DE

⁴University Medicine Greifswald, Center for Orthopaedics, Trauma Surgery and Rehabilitation Medicine, Greifswald, DE

⁵University of Wisconsin Medical School, Departments of Medical Microbiology/Immunology and Medicine, Madison, WI, US

⁶University Hospital Münster, Institute of Medical Microbiology, Münster, DE

Background

The small colony variant (SCV) phenotype has been associated with chronic and relapsing infections. While numerous studies are available on staphylococcal SCVs, there are only a few reports and studies on SCVs of Gram-negative bacteria, except for those formed in the lungs of cystic fibrosis patients. In this study, we examined a special case of a clinical *K. pneumoniae* SCV which repeatedly generated phenotypic switches into four distinct colony morphologies subsequent to subcultivation.

Methods

K. pneumoniae isolates displaying the SCV and normal phenotypes were recovered from an immunocompetent 23-year-old man with shrapnel shell injury during routine diagnostics from urine and tissue samples. Each phenotype was primarily characterized according to the colony morphology and the results of minimal inhibitory concentration testing of several antibiotics. All phenotypes were repeatedly sub-cultivated and the generated phenotypes were analyzed and subjected to whole-genome sequencing (WGS).

Results

After previous isolation of *K. pneumoniae* wildtype isolates, SCVs were isolated alongside normal-sized phenotypes after prolonged antibiotic treatment. Subcultivation of different SCV colonies always resulted in a separation into four different colony morphotypes including one SCV phenotype, resembling the initial SCV, and three normal-sized phenotypes differing by colonial color and appearance (Figure). While these normal-sized phenotypes remained stable after re-cultivation, generated SCV isolates remained unstable and regularly split again into the four phenotypes described above. Interestingly, the four phenotypes exhibited different susceptibility profiles ranging from largely antibiotic-susceptible to multidrug-resistant patterns. Considering both colonial morphotypes and susceptibility patterns, 14 phenotypes were recorded. Applying WGS, clonal identity of all phenotypes could be confirmed and genomic analysis revealed that all isolates belonged to the high-risk *K. pneumoniae* sequence type 147.

Conclusions

To the best of our knowledge, we describe for the first time a constant generation of four distinct colony morphologies originating from a single *K. pneumoniae* SCV phenotype, which we would like to designate "phenotypic hyper-splitting". Since SCVs are notorious for immune evasion and increased antibiotic resistance, further studies are warranted to investigate the molecular mechanisms and pathogenic impact of this phenotype switching phenomenon.

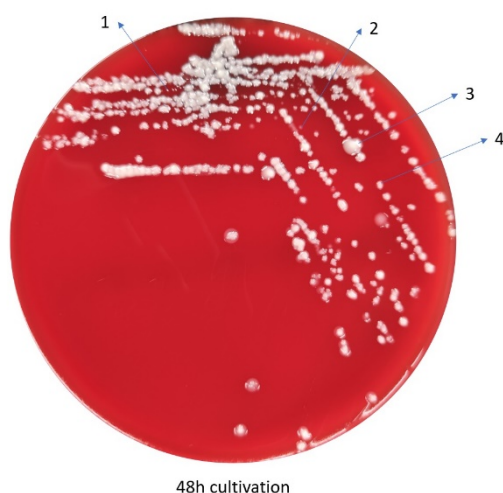


Figure. *Klebsiella pneumoniae* displaying one SCV phenotype (1) and three normal-sized phenotypes (2, 3, 4)

Poster-Kurzvorträge ABS (PKV 06)

Donnerstag, 15. Juni 13:15 - 14:15 | Mahler Saal

Infektionsprävention / Hygiene

PKV 06-01

Nudging in Hospital Infection Prevention and Control - A Scoping Review

A. Bludau¹, N. Reinoso-Schiller¹, T. Mathes², T. von Landesberger³, S. Scheithauer¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Göttingen, DE

²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Göttingen, DE

³Universität zu Köln, Lehrstuhl für Visualisierung und Visual Analytics, Köln, DE

Innovative ways to improve long-lasting infection prevention measures into the daily work routine from healthcare workers (HCW) are extremely desired. Due to the use of cognitive biases and heuristics the nudge framework may play an important role here without increasing the workload of HCW. However, a strict search of nudge interventions for infection prevention and control (IPC) had limited results. We propose an extension of the nudge concept called nudge *sensu lato* (s. l.) which includes information from work outside the nudge framework *sensu stricto* (s. str.) while using the same goals, strategies and methods. This scoping review aims to provide an overview of the nudges, both s. str. and s. l., implemented in hospitals to promote IPC measures while gaining new insights for the nudge framework.

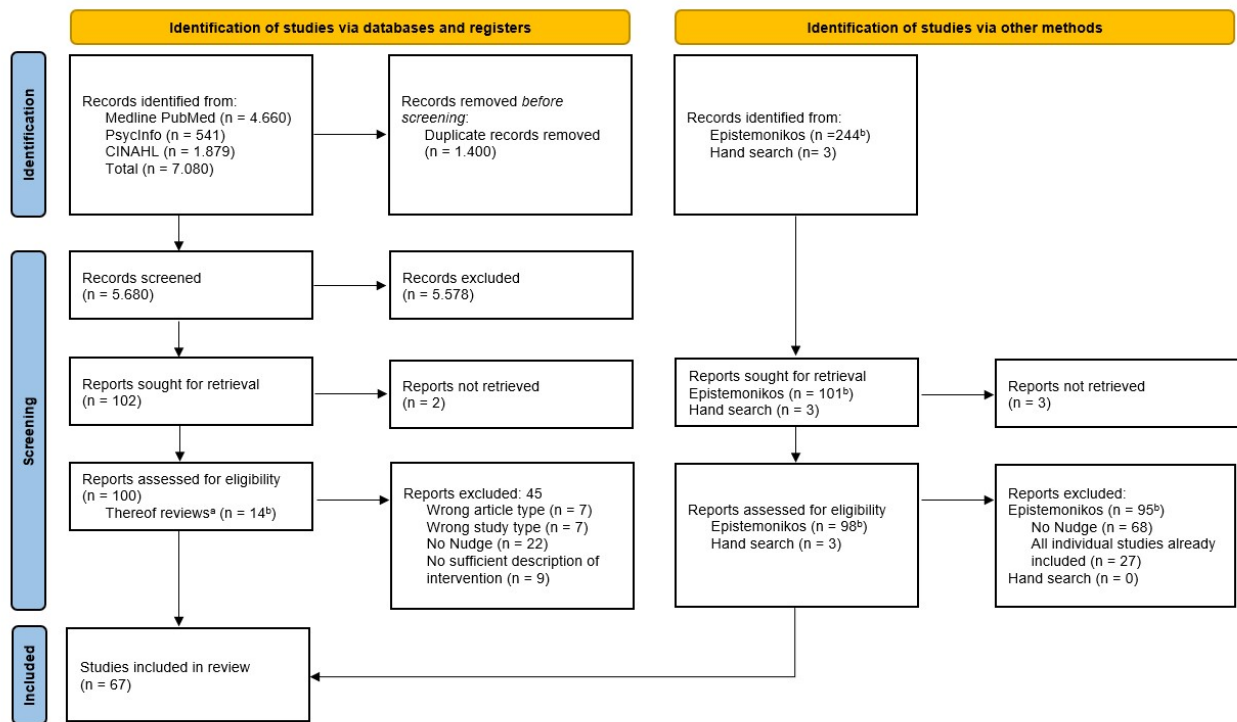
The databases Pubmed, Web of Science, PsycInfo and Epistemonikos were searched (01/01/08-14/02/22). Abstracts were screened and selected papers were read to confirm suitability by three independent reviewers from an interdisciplinary team using predefined inclusion and exclusion criteria (table 1).

	inclusion criteria	exclusion criteria
document/study type	narrative review, rapid review, scoping review, systematic review, randomized controlled trial, quasi randomized controlled intervention study, not randomized controlled studies, pro- and retrospective cohort studies, case control studies	Cross-sectional studies, model studies, single-arm follow-up studies (case reports, case studies, ...), commentaries, study protocols, conference abstracts, books, editorials
study population	healthcare workers with patient contact	healthcare workers without patient contact, other hospital employees, patients, visitors
intervention	nudging <i>sensu lato</i> / <i>sensu stricto</i>	
outcome	infection prevention/control, prevention of nosocomial infections and transmissions	antibiotic stewardship
setting	hospital	outside of hospital, simulations, modeling
publication date	from 2008	
language	English, German	

Table 1: Inclusion and exclusion criteria

5.706 primary studies were found, thereof 67 met the inclusion criteria (fig. 1). Only 4 (6%) articles were listed as nudges s. str.. Among the remaining 63 nudge s. l. articles, 52 (83%) had the primary objective of changing HCW behavior related to hand hygiene (HH), while 9 (14%) focused on adherence to guidelines and 2 (3%) on the disinfection of equipment. However, the nudges s. str. articles focused only on behavioral change related to HH. The strategies used for HH behavior change among the nudges s. l. were the use of alerts and reminders (n=10; 19%), environmental cueing and framing (n=29; 56%), a combination of both strategies (n=12; 23%) and a combination of more than two strategies (n=1; 2%). While, the nudges s. str. utilized alerts and reminders (n=3; 75%) and environmental cueing or framing (n=1; 25%). Overall, 67% of all nudges showed significant positive results. Although 40 (76%) interventions had a duration of up to one year, 5 (9%) interventions had a duration of more than 3 years where 4 (80%) displayed positive results.

The large number of nudges s. l. interventions and their wide range of different strategies and goals demonstrates that the methods and strategies of the nudging framework have been used on IPC for many years. These results add useful insights to the existing field which may help to develop low-threshold and low-cost interventions.



^aReviews will be searched for eligible primary studies.

^bnumber of reviews. In total, 23 individual studies could be identified as eligible through those reviews.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Figure 1: Flowchart

Implementierung eines internationalen, semi-automatischen online Antimicrobial Stewardship Boards zur standardisierten Bewertung antibiotischer Verordnungsqualität

T. Dietz¹, N. Schulze^{1,2,3}, U. Dumpis⁴, C. Giske⁵, N. E. Raz⁶, M. Semret⁷, G. S. Simonsen⁸, A. M. Asfeldt⁹, P. E. Akselsen¹⁰, K. Albus^{1,2,11}, L. M. Biehl^{1,2}, S. B. Jorgensen¹², J. Kessel³, C. Kjellander¹³, L. K. Kleppen¹⁴, D. H. Oma¹⁵, M. J. G. T. Vehreschild^{2,3}, A. Vilde⁴, V. Zvirbulis⁴, J. J. Vehreschild^{1,2,3}, A. Claßen^{1,2}

¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, DE

²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Bonn-Köln, Köln, DE

³Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 2, Schwerpunkt Infektiologie, Frankfurt am Main, DE

⁴Universität Lettland, Fakultät für Medizin, Riga, LV

⁵Karolinska-Universitätsklinikum, Abteilung für Labormedizin, Karolinska-Institut und Abteilung für klinische Mikrobiologie, Stockholm, SE

⁶Universität von Tel Aviv, Innere Medizin E, Rabin medical center Beilinson campus, Petah-Tikva, Israel, Sackler Medizinische Fakultät, Tel Aviv, IL

⁷McGill University Health Centre, Abteilung für Medizin, Infektionskrankheiten und medizinische Mikrobiologie, Montreal, CA

⁸Universitätskrankenhaus von Nordnorwegen und Universität Tromsø – Norwegens Arktische Universität, Abteilung für Mikrobiologie und Infektionskontrolle, Tromsø, NO

⁹Universitätskrankenhaus von Nordnorwegen und Universität Tromsø – Norwegens Arktische Universität, Abteilung für

Allgemeinmedizin, Tromsø, NO

¹⁰Universitätsklinikum Haukeland, Norwegische Nationale Beratungsstelle für den Einsatz von Antibiotika in Krankenhäusern, Bergen, NO

¹¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Exzellenzcluster Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Köln, DE

¹²Akershus University Hospital, Abteilung für medizinische Mikrobiologie und Infektionskontrolle, Lørenskog, NO

¹³Capio St. Görän-Krankenhaus, Abteilung für Labormedizin, Karolinska-Institut und Abteilung für Innere Medizin, Stockholm, SE

¹⁴Universitätsklinikum Stavanger, Abteilung für Infektionskontrolle und Prävention, Stavanger, NO

¹⁵Universitätsklinikum Haukeland, Abteilung Forschung und Entwicklung, Abteilung Patientensicherheit, Bergen, NO

Bakterielle Antibiotikaresistenzen haben zuletzt dramatisch zugenommen. Die Verbesserung der Verordnungsqualität von Antibiotika ist eine wichtige Maßnahme zur Reduktion weiterer Resistenzenentwicklung. Verordnungsbewertungen erfolgen aktuell meist unstandardisiert durch nicht-verblindete Gutachter und ohne einheitliche Bewertungskriterien.

Im Rahmen der internationalen, multizentrischen PILGRIM-Studie (NCT03765528) wurde ein interdisziplinäres *Antimicrobial Stewardship Board* (AB) eingerichtet. Basierend auf Informationen aus der Studiendatenbank bewertete das AB die Qualität der mit Antibiotikaverordnungen (AV)-assoziierten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei allen Studienpatienten. Jeder Fall wurde von zwei AB-Mitgliedern anhand von sechs definierten Qualitätsindikatoren (QI) bewertet. Die Zuteilung der Fälle erfolgte randomisiert und die AB-Mitglieder waren gegenüber des Behandlungsortes verblindet. Die AV wurden mit Hilfe eines semi-automatischen online Verfahrens diskutiert, bis sich die Gutachter auf eine endgültige Bewertung (EB) einigten. Bei verbleibenden Diskrepanzen diskutierte das gesamte AB den Fall. Basierend der QIs wurden zwei Scores zur Klassifizierung der EBs entwickelt. Die Akzeptanz des ABs durch Ärzte, die an der antibiotischen Therapie der Studienpatienten beteiligt waren, wurde mittels einer anonymen Erhebung evaluiert.

Insgesamt 840 AV liegen zur Bewertung vor, 558 dieser wurden bereits vom AB bewertet. Eine EB ohne Diskussion konnte in 347 Fällen erreicht werden. In 155 Fälle wurden mittels online Diskussion, in 56 Fälle durch eine Diskussion des gesamten AB eine EB gefunden. Ein Überbehandlungs-Score (OS) wurde entwickelt, um das Potenzial für eine Störung der Mikrobiota durch Antibiotika zu quantifizieren und ein Gesamt-Score (GS), um die allgemeine Qualität der AV zu bewerten. Erste Ergebnisse weisen auf eine akzeptable Reliabilität beider Scores (OS: $\alpha=0,843$ [n=267], GS: $\alpha=0,765$ [n=268]) und eine ausreichende Trennschärfe (OS: $r=0,617-0,777$; GS: $r=0,520-0,684$) hin. Insgesamt wurden 37 Ärzte für das anonyme Feedback zum AB rekrutiert, welche eine hohe Akzeptanz erkennen lassen (73%).

Die PILGRIM-Studie bewertet erstmals die AV-Qualität anhand eines semi-automatischen, standardisierten und verblindeten Vorgehens. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Übertragung von alphanumerischen Bewertungen (QIs) in metrische Scores ein zuverlässiger Bewertungsansatz ist. Die Akzeptanz der Bewertungen war bei den befragten Ärzten hoch.

Multiresistente Erreger

PKV 06-03

Characterisation of clinical *Staphylococcus aureus* isolates from Caribbean Islands

S. Monecke¹, P. E. Akpaka², E. Müller¹, M. R. Smith², C. G. Unakal², C. Thoms Rodriguez³, K. Ashraph², R. Ehricht¹

¹IPHT, Jena, DE

²Department of Para-Clinical Sciences, Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies, St. Augustine Campus, St. Augustine, TT

³Department of Microbiology, Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies, Mona Campus, Kingston, JM

Introduction

There is an abundance of data on the molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* from Western Europe and North America. However, little is known from other parts of the world. The aim of the study was to detect virulence genes and resistance determinants in *S. aureus* isolates from clinical samples from the Caribbean Islands of Trinidad, Tobago and Jamaica as well as to assign them to clonal complexes (CC).

Methods

101 *S. aureus/argenteus* isolates were collected in summer/autumn 2020, mainly from patients with skin and soft tissue infections. They were characterised by DNA microarray hybridization allowing detection of ca.170 target genes and assignment to CCs and epidemic strains. In addition, the in vitro production of Panton-Valentine leukocidin (PVL) was examined by an experimental lateral flow assay.

Results

Two isolates were identified as *S. argenteus*, CC2596, and the remaining *S. aureus* isolates were assigned to 21 different *S. aureus* CCs. Ten isolates were found to be MRSA. The pandemic ST239-MRSA-III strain was still the most common MRSA (n=7) but five of these isolates showed composite SCC*mec* elements not observed elsewhere. The other three MRSA strains belonged to CC22, CC72 and CC88. The PVL rate among the isolates was high (38/101), and 37 of the 38 genotypically positive isolates also yielded positive lateral flow results. The high PVL rate could be largely attributed to the presence of a known local CC8-MSSA clone (n=12) and to CC152-MSSA (n=15). The USA300 clone was not found although one MSSA isolate carried the ACME element being probably a *mecA* deficient derivative of this strain.

Discussion

PVL genes are commonly found in *S. aureus* from Caribbean Islands, and for Trinidad this has been demonstrated over several years. Common clones are an apparently local CC8 strain and CC152, which is also known from Africa. The USA300 strain was previously observed, but apparently failed to establish itself. Local variants of CC239-MRSA-III are still the dominant MRSA while other MRSA might indicate epidemiological connections to Africa and the Middle East.

Erfassung der Antibiotika-Verordnungsqualität an 10 nicht-universitären Krankenhäusern in Baden-Württemberg - eine multizentrische Punkt-Prävalenz-Studie

G. Först¹, G. Fink¹, R. Giesen¹, R. Allen², M. Sehlbrede², N. Zimmermann², K. Meyer³, S. Müller⁴, H. Niese⁵, S. Polk⁶, B. Reistle⁷, C. Schuhmacher⁸, A. von Ameln-Meyerhofer⁹, K. Winter¹⁰, D. Wirth^{1,11}, W. V. Kern¹, E. Farin-Glattacker², S. Rieg¹, G. Först¹

¹Uniklinik Freiburg, Abteilung für Infektiologie, Innere Medizin II, Freiburg, DE

²Uniklinik Freiburg, Sektion Versorgungsforschung und Rehabilitationsforschung, Institut für medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, DE

³Ostalb Kliniken, Krankenhausapotheke, Mutlangen, DE

⁴Hegau-Bodensee-Krankenhaus, Gesundheitsverbund Landkreis Konstanz, Zentralapotheke, Singen, DE

⁵St. Josefskrankenhaus, Artemed Kliniken, Apotheke, Freiburg, DE

⁶Alb-Fils-Kliniken, Zentralapotheke, Göppingen, DE

⁷Marienhospital Stuttgart, Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH, Apotheke, Stuttgart, DE

⁸Schwarzwald-Baar Klinikum, Apotheke, Villingen-Schwenningen, DE

⁹Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Klinikverbund Südwest, Zentralapotheke, Sindelfingen, DE

¹⁰Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Klinikverbund Südwest, Zentralapotheke, Böblingen, DE

¹¹Klinikum Mittelbaden Rastatt-Forbach, Krankenhausapotheke, Rastatt, DE

Fragestellung

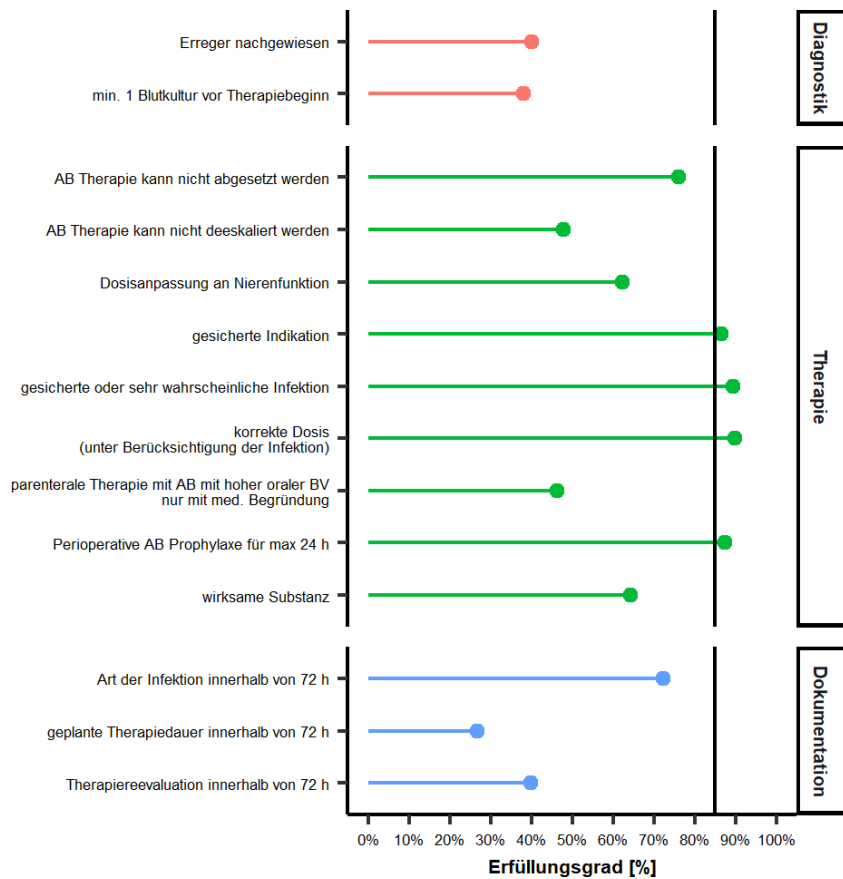
Der Anteil inadäquater Therapien mit Antibiotika (AB) in Krankenhäusern (KH) beträgt in der Literatur 30 – 50 % [1][2]. Ziel unserer Untersuchung war es, die Prävalenz und die Qualität der AB-Verordnungen an zehn nicht-universitären KH in Baden-Württemberg zu ermitteln. Die teilnehmenden KH verfügten bislang über wenige grundlegende Antibiotic Stewardship (ABS)-Aktivitäten sowie keine*n regelhaft eingesetzte*n klinische*n Infektiologen*in.

Methoden

Es wurde in drei Quartalen 2021 je eine klinikweite Punkt-Prävalenz-Studie (PPS) an allen teilnehmenden KH durchgeführt. Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen denen der Global PPS [3]. Neben Basisdaten der Patient*innen wurden Daten zur jeweiligen Infektion und den verordneten AB erfasst. Aus den erhobenen PPS-Daten wurden die Verordnungsprävalenz und die Erfüllungsgrade verschiedener validierter Prozess-Qualitätsindikatoren (QI) [4] ermittelt. Um die Zuverlässigkeit der erhobenen PPS-Daten sicherzustellen, wurde eine Analyse der Inter-observer reliability (IRR) anhand von fünf beispielhaften Fällen durchgeführt.

Resultat

Es wurden insgesamt 8560 Patient*innenakten auf eine AB-Verordnung überprüft. 2861 Patient*innen (33,4% [IQR 31,2-35,2%]) erhielten am Erhebungstag mindestens ein AB und wurden in die PPS eingeschlossen. Die IRR aller untersuchten QI erwies sich als mindestens "gut" ($\kappa > 0,6$). Bei vier von 14 QI wurde ein anzustrebender Erfüllungsgrad (EF) von ≥ 85 % erreicht. Die anderen zehn QI weisen an allen teilnehmenden KH ein Verbesserungspotential auf. Besonders verbesserungswürdig waren QI zur Therapie (AB kann nicht deeskaliert werden [EF 47,9 %], parenterale Therapie mit AB mit hoher oraler Bioverfügbarkeit nur mit medizinischer Begründung [EF 46,3 %]) und zur Dokumentation (Dokumentation geplante Therapiedauer [EF 26,8 %] und dokumentierte Therapie-Reevaluation innerhalb von drei Tagen [EF 39,9 %]).



Erfüllungsgrad der ABS-Prozessqualitätsindikatoren [%] [Median] (AB = Antibiotikum, BV = Bioverfügbarkeit)

Fazit

Es zeigt sich, dass an den betrachteten nicht-universitären KH Potential zur Verbesserung der AB-Verordnungsqualität besteht. Es konnten wichtige Bereiche für die Qualitätsverbesserung identifiziert werden. An den KH wurden im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie formelle ABS-Teams und in einer Subgruppe ein infektiologischer Konsiliarservice etabliert. Die daraus resultierenden Veränderungen der AB-Verordnungsqualität und -häufigkeit werden in einer erneuten PPA ermittelt werden.

Literaturangaben

- [1] Fridkin S. et al, (2014), Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 194-200, 63 (9)
- [2] Willemsen I. et al, (2007), Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys, Antimicrob Agents Chemother, 864-867, 51 (3)
- [3] Global PPS Network, (2016), Global PPS protocol, <https://www.global-pps.com/documents/>
- [4] DGI, (2019), S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, AWMF

Impact of the COVID-19 pandemic on Antibiotic Stewardship (ABS) activities – a pilot study among ABS-experts of the ABS educational programme of the German Society of Infectious Diseases (DGI) in Germany

G. Först^{1,2}, K. de With³, E. Kramme⁴, W. V. Kern², A. Friedrichs⁵

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinikapotheke, Freiburg, DE

²Universitätsklinikum Freiburg, Innere Medizin II - Infektiologie, Freiburg, DE

³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinische Infektiologie, Dresden, DE

⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Mikrobiologie und Infektiologie, Lübeck, DE

⁵University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Department of Internal Medicine I, Infectious Diseases, Kiel, DE

The COVID-19 pandemic has overwhelmed healthcare systems, often diverting key resources to meet unprecedented challenges. Thus, original tasks of antibiotic stewardship (ABS) teams had to be adapted to limited patient contact and social distancing. The objective of this study was to describe the impact on national antibiotic stewardship (ABS) activities and to compare the current state of ABS infrastructure with the situation before the pandemic (2017) [1].

Methods

An online survey determining the impact of the pandemic on ABS in German hospitals was designed comprising questions about ABS activities and structures of the hospital as well as about changes in ABS activities since the beginning of the pandemic. 118 hospital physicians and pharmacists who had completed ("ABS expert") their ABS training and were participants of the national ABS expert network meeting of the Akademie für Infektionsmedizin (AfI)/German Society of Infectious Diseases (DGI) in November 2022 were invited to complete the survey in October 2022.

Results

A total of 62 participants (52,2%) responded.

The first part of the survey focused on the current state of the hospitals' ABS infrastructure and requirements. The percentage of established ABS-teams at hospitals was 93%. 77 % of hospitals reported to have a formal ABS programme. 94 % provide local empirical antibiotic treatment guidelines, in 60 % of hospitals point prevalence surveys are conducted regularly. Usage of computerized physician order entry systems increased to an amount of 68 %. Figure 1 illustrates hospital sizes and types, the respondents' professional background and changes in ABS infrastructure/requirements over time.

HOSPITAL SIZE/TYPE		
	Percentage [%]	(N)
< 200 BEDS	6.4	(4)
200 – 399 BEDS	25.8	(16)
400 – 799 BEDS	25.8	(16)
> 800 BEDS, NON-UNIVERSITY HOSPITALS	19.4	(12)
UNIVERSITY HOSPITALS	22.6	(14)

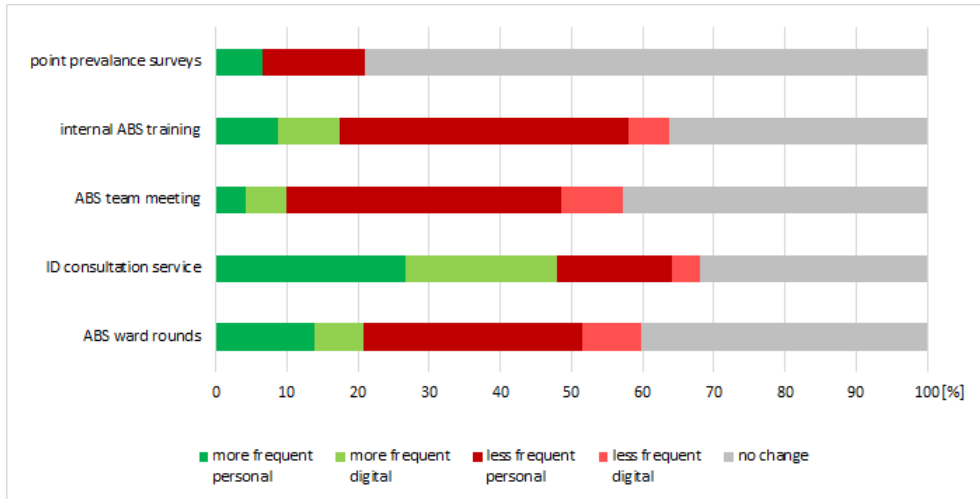
PROFESSIONAL GROUP		
	Percentage [%]	(N)
ID SPECIALISTS	22.6	(14)
MICROBIOLOGISTS	9.7	(6)
PHARMACISTS	25.8	(16)
SPECIALISTS INTERNAL MEDICINE	21.0	(13)
ANAESTHETISTS	11.7	(11)
OTHER	11.3	(7)

ABS INFRASTRUCTURE / REQUIREMENTS	2022	2017 [1]
	Percentage [%]	Percentage [%]
ESTABLISHED ABS TEAM	93	50
COMPUTERIZED PHYSICIAN ORDER ENTRY SYSTEM	68	30
LOCAL EMPIRICAL ANTIBIOTIC TREATMENT GUIDELINE	94	80
REGULAR POINT PREVALENCE ANALYSES	60	44

Figure 1: Hospital size/type and professional background of participants of the survey as well as changes in ABS infrastructure over time

The second part of the survey comprised changes in ABS that could be ascribed to the Covid19-pandemic. The most important results are depicted in figure 2. Activities requiring physical presence were affected negatively by the pandemic. ABS staffing increased slightly, the importance of an ID consultation service became clear.

50% of hospital ABS teams and 77% of ID specialists were involved in treatment of Covid19 patients.



Impact of Covid19 pandemic on ABS activities, n = 62

Conclusion

Basic ABS infrastructure has increased since 2017. The pandemic pointed out the importance of hospital ABS programs and of ID specialists. Although the quota of ABS staffing increased in >10% of participating hospitals, ABS activities requiring personal presence decreased. These preliminary data will flow into a national survey on hospital ABS for verification.

Literaturangaben

[1] Foerst G. et al, (2019), Antibiotic stewardship (ABS) in German hospitals: a nationwide survey among ABS experts and trainees, ECCMID, Amsterdam

Direkter oraler Provokationstest als effektive und sichere Maßnahme zum Delabeling dokumentierter Penicillinallergien bei hospitalisierten Patient:innen

T. Koch^{1,2,3}, H. Leubner^{1,3}, M. Florey³, J. Jochum^{1,3}, U. Schulze-Sturm^{3,4}, A. Hennigs¹, M. Baehr³, S. Schmiedel¹, M. M. Addo^{1,2,5}, J. Witte⁶, T. T. Brehm¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, DE

²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, DE

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Antibiotic Stewardship Team, Klinikapotheke, Hamburg, DE

⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, DE

⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung, Hamburg, DE

⁶Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Dermatologie, Hamburg, DE

Penicilline gehören zu den wirksamsten und am besten verträglichen Antibiotika, rufen jedoch auch oft allergische Reaktionen hervor. Bei hospitalisierten Patient:innen besteht bei bis zu 20% ein Eintrag über eine Penicillinallergie (PA) in der Krankenakte, was mit schlechterem Outcome hinsichtlich Liegedauer, stationärer Wiederaufnahme und Mortalität sowie häufigeren Infektionen mit resistenten Erregern einhergeht. Dabei liegt der Anteil „echter“ Penicillinallergien vermutlich bei weniger als 10% dieser Fälle. Das konsequente Delabeling, also das Entfernen des PA-Akteneintrages, ist daher seit langem ein Ziel von Antibiotic-Stewardship (ABS)-Bemühungen.

International ist der direkte orale Provokationstest (DOP) als ein wesentliches Werkzeug zum Delabeling etabliert, in Deutschland wird dieser bislang allerdings kaum angewandt. Bei einem DOP wird eine Testdosis eines Betalaktams (z.B. Penicillin V oder Amoxicillin) oral verabreicht, ohne zuvor eine allergologische Testung mittels Haut- oder Bluttests vorzunehmen. Dabei ist es besonders wichtig, dass der DOP nur in Populationen mit einem niedrigen Risiko für das Vorliegen einer echten PA und insbesondere einer schweren PA angewandt wird.

In diesem Vortrag wird die Evidenz für den Einsatz des DOP in den Bemühungen um Delabeling beschrieben und es wird von Erfahrungen in der Verwendung von DOP am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf berichtet. Im Rahmen einer ABS-Initiative zum PA-Delabeling werden dort seit Juli 2022 auf fünf ausgewählten Stationen bei allen Patient:innen mit dokumentierter PA strukturierte Interviews zum Delabeling geführt. Bei einem großen Teil (43%) konnte das PA-Label direkt anhand der anamnestischen Angaben entfernt werden, einem anderen Teil der Patient:innen wurde die Durchführung eines DOP angeboten (43%), schwerwiegende allergische Reaktionen traten dabei nicht auf. Bei einem kleinen Teil der Patient:innen wurde das Allergielabel durch die anamnestischen Angaben bestätigt (4%) oder eine allergologische Vorstellung zur weiteren Testung empfohlen (10%).

Für den stationären Bereich stellt der DOP bei definierten Niedrigrisikopopulationen eine sichere und effektive Methode dar, um ein PA-Delabeling vorzunehmen.

Poster-Kurzvorträge DGPI (PKV 07)

Freitag, 16. Juni 12:00 - 13:00 | Weißer Saal

Case Reports

PKV 07-01

Schnell reversible parainfektöse Enzephalitis durch Influenza A

T. Hühne^{1,2,3}, S.-C. Goretzki^{1,2,3}, A. Della-Marina^{1,2}, H. Kölbel^{1,2}, S. Voigt⁴, B. Schweiger⁵, U. Schara-Schmidt^{1,2}, U. Felderhoff-Müser^{1,2}, A. Gangfuß^{2,6}, C. Dohna-Schwake^{1,2,3}

¹Klinik I, Neonatologie, Päd. Intensivmedizin, Päd. Infektiologie, Neuropädiatrie, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

²Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences C-TNBS, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

³Westdeutsches Zentrum für Infektiologie (WZI), Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

⁴Institut für Virologie, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

⁵Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Pädiatrische Radiologie, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

⁶Kinderklinik I, Neonatologie, Päd. Intensivmedizin, Päd. Infektiologie, Neuropädiatrie, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

Die saisonal auftretende Influenza A und B kann neben mildereren Symptomen wie Fieber, respiratorischer und gastrointestinaler Beschwerden zu Komplikationen wie Rhabdomyolysen, Myokarditiden und Enzephalitiden führen.¹ Die parainfektöse Enzephalitis ist ein akutes inflammatorisches Geschehen, das mit Krampfanfällen, Verhaltens- oder Bewusstseinsstörungen, fokalen Defiziten sowie unwillkürlichen Bewegungen und Ataxie einhergehen kann.¹ Pathophysiologisch führt die Freisetzung von Zytokinen zur Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke, wodurch aktivierte T-Zellen entzündliche Infiltrate und ein intramyelinisches Ödem hervorrufen.² Die neurologischen Auffälligkeiten resultieren aus der verminderten Leitungsfähigkeit im Corpus callosum und einer Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen.² Es definieren sich hauptsächlich zwei radiologische Subtypen: Typ 1 (reversible splenial lesion syndrome, auch „RESLES“) und Typ 2 (bilaterale subkortikale weiße Substanz betroffen).²

Mittels Case Report wird die Diagnosestellung einer Influenza A assoziierten Enzephalitis geschildert. Präsentiert wird ein 13-jähriger Junge ohne Vorerkrankungen mit seit zwei Tagen bestehendem fieberhaftem Infekt, der sich mit Vigilanzminderung, zunehmender Apathie und Verwirrtheit vorstellte. Nach Ausschluss metabolischer, toxischer und anderer infektiologischer Ursachen gelang der Nachweis von Influenza A aus dem Rachenabstrich mittels Polymerase-Kettenreaktion. Magnetresonanz (MR)-morphologisch stellte sich eine Influenza Enzephalitis Typ 2 mit bilateralen periventrikulären Diffusionsstörungen des Marklagers und Balkens dar. Nach drei Tagen kam es zur vollständigen Remission der Symptomatik.

Diese Fallvignette soll daran erinnern, dass bei Nachweis von Influenza A oder B in Kombination mit einer akut aufgetretenen neurologischen Symptomatik an das mögliche Vorliegen einer parainfektösen Enzephalitis gedacht werden sollte. Die Raten an fieberhaften Atemwegserkrankungen zur 50. Kalenderwoche 2022 lagen in allen Altersgruppen über dem Median der vorpandemischen Jahre.³ Im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren wurden 82% Atemwegsviren identifiziert, davon hauptsächlich Influenzaviren (55%).³ Die erhöhten Fallzahlen lassen vermuten, dass seltenere Komplikationen wie parainfektöse Enzephalitiden vermehrt auftreten, weswegen sie differentialdiagnostisch bedacht werden sollten. Wegweisend für die Diagnose und Prognose ist die Kombination aus Erregernachweis und MR-Bildgebung.²

Literaturangaben

[1] Ramli NM, Bae YJ, (2022), Structured Imaging Approach for Viral Encephalitis, Elsevier Inc, Neuroimaging Clinics of North America, 43-56, Volume 33, Issue 1, 2023-01-02

[2] Vanderschueren G, Schotsmans K, Maréchal E, Crols R., (2018), Mild encephalitis with reversible splenial (MERS) lesion syndrome due to influenza B virus, BMJ Journals, Practical Neurology, 391-392, Volume 18, Issue 5, 2023-01-02

[3] Buda S et al., (2022), GrippeWeb-Wochenbericht Kalenderwoche 50, Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI, ARE-Wochenbericht, [151](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/10541/ARE_Wochenbericht_KW50_2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=Die%20Aktivit%C3%A4t%20der%20akuten%20Atemwegserkrankungen,Vorjahre%20zum%20H%C3%B6hepunkt%20schwerer%20Grippewellen., 2023-01-02</p></div><div data-bbox=)

Erfassung von schweren invasiven bakteriellen Infektionen (Streptokokken, Staphylokokken, Haemophilus Influenza) bei Kindern und Jugendlichen

S. Goretzki¹, T. Hühne¹, B. Dogan¹, M. Steindor², J. Dziobaka³, P.-M. Rath³, F. Ala-Eldin⁴, G. Bahmann⁵, J.-C. Becker⁶, M. A. Berghäuser⁷, T. Boesing⁸, M. Böswald⁹, F. Brevis¹⁰, C. Deibert¹¹, F. Dohle¹², J. Dolgner¹³, T. Dinh¹⁴, F. Eifinger¹⁵, G. Engelmann¹⁶, M. Endmann¹⁷, M. Gappa¹⁸, V. Gießen¹⁹, C. Goletz²⁰, Y. Heidenreich²¹, K. Heimann²², K. Hensel²³, M. Hoppenz²⁴, H. Klassen²⁵, H. Issa²⁶,
²⁷, ²⁸, ²⁹

¹Kinderklinik I, Universitätsmedizin Essen, Neonatologie, Päd. Intensivmedizin, Päd. Infektiologie und Neuropädiatrie, Essen, DE

²Kinderklinik III, Schlafmedizin und Pneumologie, Essen, DE

³Institut für medizinische Mikrobiologie, Mikrobiologie der Universitätsmedizin Essen, Essen, DE

⁴Helios Klinikum Schwelm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwelm, DE

⁵Marien Hospital Witten, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Witten, DE

⁶Agaplesion Allgemeines Krankenhaus Hagen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hagen, DE

⁷Kaiserswerther Diakonie, Florence-Nightingale-Krankenhaus, Kinderklinik, Düsseldorf, DE

⁸Ev. Klinikum Bethel, EvKB Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Kinderzentrum, Bielefeld, DE

⁹St. Franziskus-Hospital GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, DE

¹⁰Sana Kliniken Duisburg, Kinder- und Jugendmedizin, Duisburg, DE

¹¹DRK Krankenhaus Kirchen, Abt. Pädiatrie, Kirchen, DE

¹²St. Vinzenz Hospital Paderborn, Kinderklinik, Pädiatrische Intensivmedizin, Paderborn, DE

¹³GFO Kliniken Niederrhein, Betriebsstätte St. Vinzenz-Hospital, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Dinslaken, DE

¹⁴St. Agnes-Hospital Bocholt, Klinikum Westmünsterland, Kinderklinik, Bocholt, DE

¹⁵Medizinische Fakultät und Universitätsmedizin Köln, Universität Köln, Klinik für pädiatrische Intensivmedizin und Neonatologie, Köln, DE

¹⁶Rheinland Klinikum Neuss Lukaskrankenhaus, Klinik für Kinder und Jugendliche, Neuss, DE

¹⁷St. Franziskus-Hospital Ahlen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ahlen, DE

¹⁸Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Düsseldorf, DE

¹⁹Stiftung Krankenhaus Bethanien für die Grafschaft Moers, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Moers, DE

²⁰Städtische Kliniken Mönchengladbach GmbH, Elisabeth-Krankenhaus Rheydt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Rheydt, DE

²¹Klinikum Stadt Soest gGmbH, Kinderklinik, Soest, DE

²²Uniklinikum RWTH Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, DE

²³Universität Witten/Herdecke, Medizinische Fakultät, Helios Klinikum Wuppertal, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Wuppertal, DE

²⁴Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, DE

²⁵Klinikum Hochsauerland, Karolinen-Hospital Hüsten, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Arnsberg, DE

²⁶Evangelisches Krankenhaus Oberhausen, Klinik für Kinder und Jugendliche, Oberhausen, DE

²⁷Marien-Hospital Wesel, Kinderklinik, Wesel, DE

²⁸Universität Witten/Herdecke, Kinder- und Jugendmedizin, Witten, DE

²⁹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinderheilkunde

Im Winter 2022 wurde über eine ungewöhnliche Häufung von schwer verlaufenden Infektionen durch Streptokokken der Gruppe-A (GAS) in Großbritannien und durch örtliche KollegInnen berichtet. Ziel dieser Studie ist es, das Auftreten invasiver Infektionen durch Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken und *Haemophilus influenzae* im 4. Quartal 2022 in Nordrhein-Westfalen (NRW) zu erfassen und mit Routine-Surveillance Daten zu korrelieren.

Alle Kinderkliniken im Einzugsgebiet des DIVI Kleeblatts West (entspricht NRW) wurden zur Studienteilnahme eingeladen. Einschlussfähig waren PatientInnen < 18 Jahre, welche aufgrund einer ambulant erworbenen invasiven Infektion durch Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken oder *Haemophilus influenzae* stationär aufgenommen wurden oder verstarben. Der Erfassungszeitraum war der 01.10.-31.12.22. Die erwarteten Todesfälle in NRW durch eine der genannten Infektionen der Jahre 2017-2019 wurden aus der Todesursachenstatistik berechnet. Nach Abschluss der Erhebung werden Routine-Surveillance Daten der Nationalen Referenzzentren für Streptokokken, Meningokokken und *Haemophilus influenzae* aus den Jahren 2017-2019 sowie 2022 korreliert, um die aktuell erhobenen Daten in Bezug zu prä-pandemischen Zahlen zu setzen.

Von 63 angeschriebenen Kliniken sagten 51 (81 %) ihre Teilnahme zu (10 (16 %) Rückmeldungen ausstehend). Zum Zeitpunkt der Einreichung (18.01.23) liegen Daten aus 24/61 (39%) Kliniken vor, hierunter wurden bei insgesamt 5/93 Fällen (5 %) Todesfälle berichtet. Streptokokken wurden in 65 (70 %), Staphylokokken in 29 (31 %), *Haemophilus influenzae* in 7 (8 %) und Meningokokken in einem Fall nachgewiesen. In 20 (22 %) Fällen bestand eine virale Ko-Infektion. Gemäß Todesursachenstatistik waren für NRW für das gesamte Jahr 2022 3,9 Todesfälle durch Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken und *Haemophilus influenzae* bei unter 20-Jährigen zu erwarten.

Bereits die vorläufigen Daten aus nur 39 % der Kliniken zeigen eine höhere Anzahl von Todesfällen im 4. Quartal 2022 verglichen mit der erwarteten Zahl für das Gesamtjahr. Ob diese Häufung durch eine fehlende Immunität, passagere Schwächung des Immunsystems oder Maskieren durch virale Atemwegsinfektionen zustande kommt, ist aus den vorliegenden Daten nicht abzulesen. Bis zum Kongress werden jedoch Surveillance Daten der nationalen Referenzzentren für entsprechende vertiefte Analysen vorliegen.

COVID-19

PKV 07-03

FamilyCoviDD19: Persistierende Symptome bei Haushaltskontaktpersonen in Abhängigkeit von Alter und SARS-CoV-2 Serostatus

T. S. Horst¹, J. P. Armann¹, M. Doenhardt¹, S. Dreßen¹, P. K. Czyborra¹, J. Schneider¹, C. Gano¹, A. Dalpke², C. Lück³, A. Bluschke⁴, M. Wekenborg^{5,6}, R. Berner¹, J. Blankenburg¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

²Zentrum für Infektiologie, Abt. Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, DE

³Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

⁴Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

⁵Professur Biospsychologie, Fakultät Psychologie, TU Dresden, Dresden, DE

⁶Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Digitale Gesundheit, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

Hintergrund

Die psychische Gesundheit und das Wohlbefinden von Kindern und Jugendlichen (CYP) war während der SARS-CoV-2 Pandemie stark beeinträchtigt. Dies kann direkte Folge einer Infektion sowie der Pandemiebekämpfungsmaßnahmen sein. Durch Analyse von persistierenden Symptomen in Familien in Abhängigkeit vom Serostatus soll versucht werden, die Effektstärke der beiden Einflussfaktoren abzuschätzen.

Methoden

Die FamilyCoviDD19-Studie wurde zunächst als Haushaltstransmissionstudie¹ durchgeführt.

Bei einem zweiten Studientermin, mindestens ein Jahr nach Erstinfektion des Indexpatienten, wurden Prävalenz und Art von persistierenden Symptomen bei zuvor infizierten Personen im Vergleich zu nicht infizierten Haushaltsmitgliedern erhoben. Die Teilnehmenden gaben ihren aktuellen physischen und psychischen Gesundheitszustand in einem Online-Fragebogen selbst an. Die meisten Items wurden validierten Fragebögen entnommen, der Symptom Checklist-90-R, der Somatic Symptom Scale und dem SSKJ 3-8 R. Außerdem wurde ein zweiter serologischer SARS-CoV-2-Antikörpertest durchgeführt.

Ergebnisse

Es nahmen 533 Haushaltsmitglieder aus 146 Familien teil und beantworteten den Online-Fragebogen, darunter 296 (55,5%) Erwachsene und 237 (44,5%) CYP.

Unabhängig von Alter und Infektionsstatus zeigten sich insgesamt hohe Raten an selbstberichteten Symptomen (90,2%), wobei CYP ein Jahr nach Infektion weniger persistierende Symptome aufwiesen als Erwachsene (86,9% vs. 93,2%, $p=0.012$). Insgesamt waren weniger als die Hälfte der Personen, die über Symptome berichteten, in ihrem täglichen Leben beeinträchtigt, wobei der Anteil der CYP im Vergleich zu Erwachsenen deutlich geringer war (27,0% vs. 52,7%, $p<0.001$). Der Unterschied in der Häufigkeit berichteter Symptome zwischen infizierten und nicht infizierten Personen war sehr moderat (93,5% vs. 87,0%, $p=0.032$), was zeigt, dass die überwiegende Mehrheit der berichteten Symptome nicht auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen war.

Fazit

Bei der Analyse der Daten unabhängig von Alter und Infektionsstatus zeigte sich eine hohe Rate an selbstberichteten Symptomen, Erwachsene gaben mehr Symptome an als CYP. CYP scheinen ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen Infektion, schwerer Krankheitsverläufe und persistierender Symptome zu haben. Die Studie unterstreicht den Aspekt, dass bei der Beurteilung von längerfristigen Folgen von Infektionen im Rahmen der Pandemie sehr genau für mögliche Confounder kontrolliert werden muss.

Literaturangaben

[1] Galow L, Haag L, Kahre E, et al., (2021), Lower household transmission rates of SARS-CoV-2 from children compared to adults, Journal of Infection, Volume 83, ISSUE 1, e34-e3, July 2021, doi:10.1016/j.jinf.2021.04.022, 2013-01-17

COVID-19

PKV 07-04

Psychisches und körperliches Wohlbefinden von Jugendlichen in Abhängigkeit vom SARS-CoV-2 Serostatus - Long-COVID vs. Long-LOCKDOWN: ein Follow Up

J. Blankenburg, C. Kirsten, T. Horst, J. Schneider, C. Gano, P. Czyborra, S. Dreßen, M. Doenhardt, R. Berner, J. P. Armann

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, DE

Fragestellung

Folgeerkrankungen einer akuten SARS-CoV-2 Infektion (PIMS, Long-COVID) und politische Pandemiemaßnahmen beeinträchtigten Kinder und Jugendliche oft stärker als die akute Infektion selbst. Ziel dieser Untersuchung war es, das Auftreten Infektions- bzw. Pandemie-assoziiertes Folgesymptome zwischen seronegativen und -positiven Schülern zu untersuchen und mit vorangegangenen Erhebungszeitpunkten (1) zu vergleichen.

Methoden

Seit Mai 2020 wurden im Rahmen der SchoolCoviDD19-Studie an 14 sächsischen Schulen seriell SARS-CoV-2-Antikörpertestungen inkl. Befragungen bei Schülern der 8.-12. Klasse durchgeführt. Seit März 2021 wurden dabei auch Fragen zu neurokognitiven, Stimmungs- und Schmerzsymptomen, seit November 2021 außerdem zu ausgewählten somatischen Symptomen gestellt (Abb.1). Diese Symptome werden auch mit Long-COVID assoziiert und wurden hinsichtlich des Auftretens in den letzten 7 Tage vor der Studienvisite erfragt.

Resultate

Vorgelegt werden die Ergebnisse aus Dezember 2021 (n=1156) und Juli 2022 (n=1006).

In Abhängigkeit vom Infektionsstatus gaben seropositive Schüler im Dezember 2021 signifikant häufiger Veränderungen des Geruchs- und Geschmackssinns (15 vs. 6% - $p<0,01$, 20 vs. 5% - $p<0,01$), Gedächtnisschwierigkeiten (68 vs. 47% - $p<0,01$) und Wut (82 vs. 71% - $p=0,015$) an. Alle weiteren Symptome wurden ähnlich häufig berichtet. Im Sommer 2022 fanden sich nahezu keine Unterschiede in den erfragten Symptomen zwischen seropositiven und -negativen Schülern.

Infektionsunabhängig fand sich zu beiden Zeitpunkten eine, auch im Vergleich zu den vorangegangenen Befragungen (1), konstant hohe, teils sogar zunehmende Belastung der Schüler. Das Auftreten von neurokognitiven, Stimmungs- und Schmerzsymptomen wurde weiterhin von über 35% aller Schüler in den letzten 7 Tagen vor der Befragung berichtet. Somatische Beschwerden wurden insgesamt seltener angegeben. Führende Symptome waren mit über 70% Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Angespanntheit, Wut und Traurigkeit.

Fazit

In unserer Kohorte von Schülern zeigte sich eine konstant und beunruhigend hohe Belastung, insbesondere in den erfragten neurokognitiven, Stimmungs- und Schmerzsymptomen. Ein Serostatus-abhängiger Unterschied wurde lediglich in Bezug auf einige wenige Symptome festgestellt. Insgesamt betrachtet unterstreicht dies die langfristigen Auswirkungen der Pandemie inklusive pandemiebedingter Maßnahmen auf das Wohlbefinden und die (psychische) Gesundheit junger Heranwachsender.

Literaturangaben

[1] Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, et al. (2022), Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic, Scientific Reports, <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06166-y>

Versorgung von minderjährigen Flüchtlingen in der ambulanten Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland– eine repräsentative Umfrage

S. Stehle¹, J. Pfeil^{1,2}, U. Fegeler², E. Dominik^{2,3}, F. Fehr^{2,4}, J. Maske⁵, C. Wolff⁶

¹Kinder- und Hausarztpraxis, 74193 Schwaigern, DE

²Deutsche Gesellschaft für Allgemeine Ambulante Pädiatrie (DGAAP), Praxisnetzwerk Pädiatrische Versorgungsforschung, 26817 Rhaderfeln, DE

³Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, 93047 Regensburg, DE

⁴Gemeinschaftspraxis für Kinder- & Jugendmedizin, 74889 Sinsheim, DE

⁵Kinder- und Jugendärzte, 10783 Berlin, DE

⁶Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg - Klinik St. Hedwig, 93049 Regensburg, DE

Hintergrund

Seit 2017 kommen jährlich mehr als 100 000 Flüchtlinge neu nach Deutschland. Etwa 40-50% hiervon sind minderjährige Flüchtlinge. Es existieren aktualisierte Empfehlungen zur medizinischen Versorgung dieser Kinder und Jugendlichen [1]. Unklar ist bisher, wie diese Empfehlungen in der Praxis umgesetzt werden.

Ziele

Die Umfrage erhebt ein Bild der Versorgungsrealität minderjähriger Flüchtlinge durch ambulant tätige Kinder- und Jugendärzt:innen (KJÄ). Dabei wird erfragt, wie bestehende Empfehlungen umgesetzt werden, worin mögliche Barrieren der Umsetzung bestehen und welche Maßnahmen zur Verbesserung der Umsetzung befürwortet werden.

Methoden

Die Daten wurde mit Hilfe einer explorativen Onlineumfrage gewonnen. Die Entwicklung des Fragebogens basierte auf aktuellen Handlungsempfehlungen zur ambulanten Versorgung von minderjährigen Flüchtlingen sowie auf Diskussionen innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Allgemeine Ambulante Pädiatrie (DGAAP).

Ergebnisse

Die allgemeine Anamnese und körperliche Untersuchung werden durch KJÄ bei minderjährigen Flüchtlingen regelhaft durchgeführt. Allerdings werden speziell fluchtrelevante Teilbereiche der Anamnese, apparative Untersuchungen und besondere Laboruntersuchungen seltener bzw. nur von einer Minderheit der behandelnden KJÄ durchgeführt. Als Barrieren der Umsetzung konnten sowohl strukturelle als auch finanzielle Ursachen identifiziert werden.

Diskussion

Vor dem Hintergrund anhaltend hoher Flüchtlingszahlen ist eine weitere Professionalisierung und BoA_Image_Frameisierung der Versorgung wünschenswert. Eine deutliche Mehrheit der teilnehmenden KJÄ befürwortet die Entwicklung eines standardisierten Untersuchungsprogramms für minderjährige Flüchtlinge

Schlüsselwörter: Minderjährige Flüchtlinge, Flüchtlinge, Asylbewerber, Pädiatrische Grundversorgung, Umfrage

Literaturangaben

[1] PD Dr. med. Johannes Pfeil, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Schnellerstr. 2, 74193 Schwaigern (im Auftrag der DGPI), (2022), S1-Leitlinie Infektiologische Versorgung von Flüchtlingen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland, Dt. Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Dt. Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, AWMF online, Registernummer 048 - 017, https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-017_S1_Infektiologische-Versorgung-von-Fluechtlingen-im-Kindes-und-Jugendalter__2022-07.pdf, 2023-01-23

COVID-19

PKV 07-06

Kinder und Jugendliche haben weniger IgG Antikörper in Speichel und Plasma nach einer Omikron Primärinfektion

C. Heinzel, Y. T. Pinilla, A. Binder, P. G. Kremsner, J. Held, R. Fendel, A. Kreidenweiss

Universität Tübingen, Institut für Tropenmedizin, Tübingen, DE

Fragestellung

Die Immunantwort nach einer Omikron-Infektion wurde bisher kaum bei Kindern und Jugendlichen erforscht, insbesondere Primärinfektionen. Im Fokus der Studie stehen die nach der SARS-CoV-2 Infektion gebildeten, spezifischen IgG Antikörper in Speichel und Plasma.

Methode

Für die Messung von SARS-CoV-2 spezifischen IgG wurde ein in-house ELISA Assays am Institut für Tropenmedizin in Tübingen entwickelt und etabliert. IgG Antikörper wurden für die folgenden SARS-CoV-2 Antigene getestet: RBD (Rezeptorbindungsdomäne) vom Urtyp (RBD-WT) und von den Omikron Untervarianten BA.1 und BA.2 (RBD-BA.1, RBD-BA.2), das trimere Spike-Protein (Tri-WT und Tri-BA.1) und NCP (Nucleocapsid Protein) von Omikron (NCP-BA.1).

Resultate

Im Rahmen der Coro-Buddy Studie, einer longitudinalen Querschnittsstudie, konnte in Kindergärten und Schulen in Tübingen 1474 Kinder im Frühjahr 2021 und 1194 Teilnehmer im Frühjahr 2022 inkludiert werden. Ungeimpfte Kinder und Jugendliche mit einem positiven SARS-CoV-2 Test (mit ≥ 14 bis ≤ 365 Tagen zwischen Test und Sammlung) wurden als Konvaleszent eingeschlossen. Insgesamt waren 54 Teilnehmer konvaleszent für Pre-Omikron (vor dem 12 Dezember 2021, Delta ist dominant laut RKI-Wochenbericht ([001])) und 173 Kinder wurden als Omikron Konvaleszent definiert (ab 17 Januar 2022 ([002])). Zwei SARS-CoV-2 Infektionen wurden von 13 Teilnehmer berichtet und 325 Kinder waren mindestens zweimal geimpft, ohne Infektion. Es wurde ein signifikanter Unterschied in der IgG Menge im Speichel zwischen den Pre-Omikron und Omikron Konvaleszenten festgestellt.

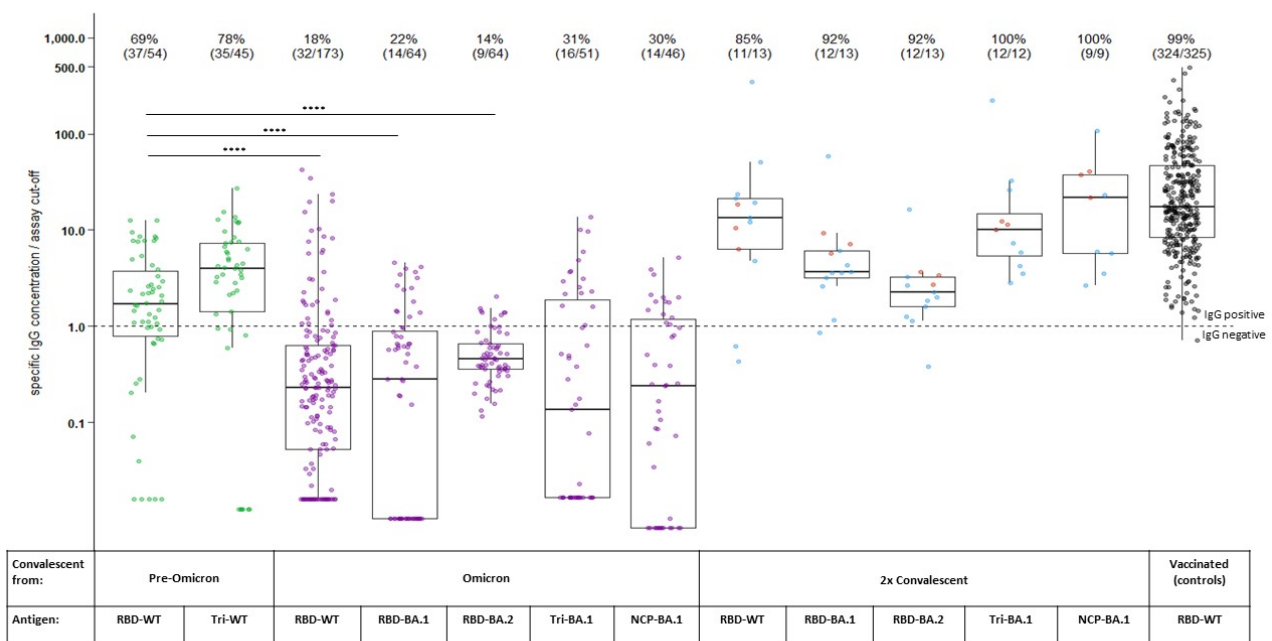


Fig1: IgG Level im Speichel von SARS-CoV-2 konvaleszenten Kindern. In Blau: Pre-Omikron und Omikron, Rot: 2x Omikron konvaleszent. Boxplots zeigen den Median (25 und 75 Prozentbereich). Zahlen über den Boxplots zeigen den Anteil der IgG Positivität (% (n/n)). **** hoch signifikant ($p < 0.0005$), Wilcoxon Rank Sum Test.

Eine Untergruppe der Konvaleszenten wurde nach zwei bis drei Monaten nach der ersten Sammlung erneut für eine Speichel und Blut Spende eingeladen. In Plasma konnte eine ähnliche IgG Diskrepanz zwischen Pre-Omikron und Omikron beobachtet werden (Pre-Omikron $n = 7$, Omikron $n = 17$).

Fazit

Die IgG Daten zeigen, dass die Antikörperantwort nach erstmaligem Kontakt mit Omikron gering ausfällt. Das könnte auch den erhöhten Anteil an Reinfektionen erklären, welches nicht nur über eine schwächere Bindung der Antikörper an das mutierte Spike-Protein erklärt werden kann, sondern auch durch das geringe Vorhandensein von Antikörpern allgemein. Weitere Daten zu der Immunzellantwort sind nötig, um die Frage weitergehend zu beantworten.

Literaturangaben

[001] RKI (Robert Koch-Institut), (2021), Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 16.12.2021 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND, RKI (Robert Koch-Institut), none, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-12-16.pdf?__blob=publicationFile, RKI (Robert Koch-Institut)

[002] RKI (Robert Koch-Institut), (2022), Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 27.01.2022 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND, RKI (Robert Koch-Institut), none, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-27.pdf?__blob=publicationFile, RKI (Robert Koch-Institut)

Krankheitslast und direkte Gesundheitskosten von RSV-assoziierten Krankenhausaufenthalten bei Kindern, Erwachsenen und Senioren – bundesweite stationäre Daten (Deutschland 2010-2019)

P. Niekler, D. Goettler, J. Liese, A. Streng

Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie, Würzburg, DE

Einleitung

Epidemiologische und gesundheitsökonomische Daten zu RSV sind für Entscheidungsfindungen im Bereich der öffentlichen Gesundheit relevant. Wir analysierten RSV-assoziierte Krankenseinweisungen (RSV-H), ausgewählte Komplikationen sowie die direkten Kosten von RSV-H in verschiedenen Altersgruppen in Deutschland im Zeitraum 2010-2019.

Methoden

Retrospektive Krankheitskostenstudie zu Patienten mit laborbestätigter RSV-H (ICD-10-GM-Code J12.1/ J20.5/J21.0 als Primärdiagnose) mittels ICD-10-GM basierter Ferndatenabfrage der Krankenhausstatistik-Datenbank des Deutschen Statistischen Bundesamtes. Klinische Daten und die damit verbundenen direkten Kosten der stationären Krankenhausbehandlung wurden stratifiziert nach demografischen und klinischen Variablen erhoben.

Ergebnisse

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 wurden 130.084 Personen aufgrund einer RSV-Erkrankung hospitalisiert. 123.091 (95%) waren Kinder <18 Jahren, 1260 (1%) Erwachsene 18-59 Jahre, und 5733 (4%) Senioren >59 Jahren. Das mediane Alter lag bei <1 Jahr (Quartile 0;1); 56% waren männlich (**Tab. 1**). 50% hatten eine RSV-Pneumonie. Die mediane Aufenthaltsdauer lag bei 5 Tagen (Quartile 3;7); 3% benötigten intensivstationäre Behandlung; 599 (0.5%) Patienten verstarben.

Die klinische Präsentation unterschied sich zwischen den Altersgruppen <18/ 18-59 />59 Jahre: RSV-Pneumonie war bei Erwachsenen und Senioren häufiger (50%/63%/60%), RSV-Bronchitis bei Kindern (51%/32%/40%). Die stationäre Aufenthaltsdauer lag im Median (Quartile) bei 5 (3;7) / 7 (4;11) / 8 (5;11) Tagen. Intensivstationär behandelt wurden 2%/16%/11%; die Sterberate lag bei 0,1%/4%/8%.

Die gesamten direkten Krankenhauskosten pro Patient betragen im Mittelwert (\pm SD) 3707 EUR (\pm 5235) und im Median (Quartile) 3550 EUR (2224;3982). Bei den Altersgruppen <18/ 18-59/>59 Jahre lagen die mittleren Kosten (\pm SD) bei EUR 3870 \pm 6675 / 7339 \pm 13650 / 5788 \pm 10448.

Diskussion

Die Haupt-Krankheitslast der RSV-H liegt bei Kindern, wobei die Krankheitslast bei Erwachsenen und Senioren möglicherweise unterschätzt wird, da sie in der Regel seltener auf RSV getestet werden. Erwachsene mit RSV-H haben häufiger Risikofaktoren und einen komplizierteren Erkrankungsverlauf. Die Schätzungen von RSV-H Krankheitslast bzw. Kosten sind Minimalschätzungen, da nur RSV-Primärdiagnosen und nur direkte Kosten berücksichtigt wurden.

Finanzielle Förderung: GlaxoSmithKline (EPI-RSV-031)

Datenquelle: Statistisches Bundesamt, DRG Statistik 2010-2019, Projekt 4458-2021

Table 1 General characteristics of patients with RSV-associated hospitalization (ICD-10 code for RSV as primary diagnosis) in Germany, January 2010-December 2019, stratified by three age groups (<18, 18-59, >59 years). Data source: German Statistical Office.

	Age, years			
	All	<18	18-59	>59
All cases, N (%)	130084 (100)	123091 (100)	1260 (100)	5733 (100)
Age, median (quartiles)	0 (0;1)	0 (0;1)	51 (37;56)	79 (72;85)
Age, mean (±SD)	4.43 (±16.74)	0.55 (±1.23)	45.87 (±12.13)	78.67 (±8.94)
Sex				
Female, N(%)	57024 (43.8)	53245 (43.3)	572 (45.4)	3207 (56.0)
Selected risk factors, N (%)				
Immune disorder	1749 (1.3)	482 (0.4)	453 (36.0)	814 (14.2)
Diabetes	1929 (1.5)	29 (0.0)	178 (14.1)	1722 (30.0)
Chronic disease of LRT	2901 (2.2)	1499 (1.2)	223 (17.7)	1179 (20.6)
Disease of circulatory system	6796 (5.2)	1490 (1.2)	535 (42.5)	4771 (83.2)
Selected complications, N (%)				
RSV pneumonia, J12.1	65215 (50.1)	60972 (49.5)	793 (62.9)	3450 (60.2)
RSV bronchitis, J20.5	65165 (50.1)	62402 (50.7)	470 (32.3)	2293 (40.0)
RSV bronchiolitis, J21.0	4068 (3.1)	4032 (3.3)	10 (0.8)	26 (0.5)
RSV other illness, B97.4	3401 (2.6)	2828 (2.3)	98 (7.8)	475 (8.3)
Pneumonia, bacterial	3434 (2.6)	2886 (2.3)	133 (10.6)	415 (7.2)
ARDS	138 (0.1)	69 (0.1)	28 (2.2)	41 (0.7)
Sepsis	491 (0.4)	220 (0.2)	57 (4.5)	214 (3.7)
Otitis Media	5223 (4.0)	5193 (4.2)	17 (1.3)	13 (0.2)
Treatment/Fatality, N (%)				
Intensive care	3664 (2.8)	2829 (2.3)	202 (16.0)	633 (11.0)
Isolation as prophylactic tool	41224 (31.7)	37538 (30.5)	566 (44.9)	3120 (54.4)
Hospital stay in days, median (quartiles)	5 (3;7)	5 (3;7)	7 (4;11)	8 (5;11)
In-hospital fatality	599 (0.5)	92 (0.1)	51 (4.0)	456 (8.0)

Data are N (percent) or median (quartiles), unless otherwise specified. Cases were assigned to study years (January - December) by date of hospital discharge. ICD-10-GM codes are either primary or secondary diagnosis; multiple nominations of RSV codes per patient are possible. ARDS: Acute respiratory distress syndrome. LRT: Lower respiratory tract. For all reported variables, the differences among age groups were highly significant ($p < 0.001$; Kruskal-Wallis test).

Poster-Kurzvorträge DTG (PKV 08)

Freitag, 16. Juni 12:00 - 13:00 | Mahler Saal

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

PKV 08-01

Female Genital Schistosomiasis and Human Papillomavirus in rural Madagascar: a cross-sectional study.

J.-M. Kutz^{1,2}, P. Rausche^{1,2}, M. Lingscheid^{1,2}, J. Hameister^{1,2}, Y. Höppner^{1,2}, A. Jaeger¹, R. S. Rakotomalala³, Z. Rakotomalala³, S. Ratefiarisoa³, T. M. Rasamoelina⁴, M. Hampf⁵, R. Rakotozandrindrainy⁶, J. May^{1,2}, E. Lorenz^{1,2}, E. Sicuri⁷, D. I. Puradiredja¹, T. Gheit⁸, R. A. Rakotoarivelo⁹, D. Fusco^{1,2}

¹Bernhard-Nocht Institut für Tropenmedizin (BNITM), Department of Infectious Disease Epidemiology, Hamburg, DE

²German Research Center for Infectious Diseases (DZIF), Hamburg-Borstel-Lübeck-Riems, DE

³Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Androva, Mahajanga, MG

⁴Centre Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Antananarivo, MG

⁵Köln-Hohenlind Hospital, Köln, DE

⁶University of Antananarivo, Antananarivo, MG

⁷Barcelona Institute for Global Health (IS Global), Barcelona, ES

⁸International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, FR

⁹University of Fianarantsoa, Fianarantsoa, MG

Introduction

Schistosomiasis is highly endemic in Madagascar. Female genital schistosomiasis (FGS), the chronic manifestation of prolonged infection with *Schistosoma hematobium*, can lead to severe reproductive health and other gynaecological complications, representing a high burden for women's health. While previous research has shown that FGS can increase susceptibility to HIV infection, little is known about the association with HPV infection, major cause of cervical cancer (CC). FGS and diseases such as CC can be detected by colposcopy (CLP).

Aim

To estimate the prevalence of FGS and HPV in rural Madagascar to address an unmet medical need and improve the management of these two diseases in the area.

Methods

A cross-sectional design was used to collect data and samples in 2021 from adult women of reproductive age in three Primary Health Care Centers (PHCCs) in the district of Maravoay. Health care workers were trained to identify specific signs of FGS using CLP. Detected precancerous lesions and cervical cancer were confirmed by biopsy. CLP images captured on site were reviewed by two specialists through a double-blinded review. Cohen's Kappa (κ) was used to determine inter-reader agreement. A Luminex bead-based assay was performed on cervical vaginal lavages (CVL) to identify present HPV strains. FGS related symptoms have been explored to show possible association with risk factors in the target population.

Results

Among the 500 women enrolled, 483 CLP were performed, 488 CVL samples collected, and 420 images captured. Agreement between the two specialised readers was moderate ($\kappa = 0.47$ [CI 0.39; 0.55]). On a total of 311 images with concordant results, 194 (62.9% [CI 43.3; 90.4]) cases of FGS were reported.

Of a total of 481 CVL samples analysed, 211 women (44% [CI 28.2; 53.2]) tested positive for HPV, 174 (82.5% [76.6; 87.3]) of which were high-risk subtypes. A total of 80 women ($n=302$, adjusted per available PCR results) (26.49% [CI 13.7; 50.8]) were positive for both FGS and HPV infection.

Conclusion

The high rate of infection with FGS and HPV in the region identified by our study, highlights the need for targeted interventions and the benefits of conducting colposcopy investigations at PHCCs. The moderate inter-reader agreement between two specialists, indicates the need for standardisation of the method. Further regression analysis will help identify novel risk factors critical for the prevention of FGS and HPV.

Differentiation of closely related Leishmania species using Nanopore sequencing

A. Ceruti¹, M. A. Ashfaq Khan¹, M. Roy², S. Roy², R. Chowdhury³, P. Ghosh³, J. Moreno⁴, J. Alvar⁵, D. Mondal³, M. Chatterjee², A. Abd El Wahed¹

¹Universität Leipzig, Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Leipzig, DE

²Department of Pharmacology, Institute of Postgraduate Medical Education and Research (IPGME&R), Kolkata, IN

³International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (icddr,b), Dhaka, BD

⁴WHO Collaborating Center for Leishmaniasis, National Center for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ES

⁵Royal Academy of Medicine of Spain, Madrid, ES

Introduction

Leishmaniasis is a widespread disease worldwide and shows a variety of clinical manifestations. These depend on different factors, including the Leishmania species involved. The aim of this study was to identify Leishmania species by performing rapid nanopore sequencing paired with a simple downstream offline analysis of the data generated.

Methods

Boa_Image_Frame 18 culture samples of various Leishmania species were sequenced with Sanger as reference test. Rapid barcoding 96 nanopore sequencing using the FlowCell was performed. Data was analyzed with Geneious Software. Consensus sequences were mapped against a curated Internal transcribed spacer 1 (ITS1) database and, if inconclusive, a BLAST against kDNA was performed.

Results

For 16 samples, Leishmania species was successfully identified using downstream analysis. In 2 samples, other related species were also identified. The newly established pipeline was successfully tested using clinical samples from Bangladesh and India directly onsite using a mobile suitcase operating the Mk1C.

Conclusion

This simple analysis of Leishmania samples can significantly reduce time between sample taking and Leishmania species result. Ultimately, the rapid Leishmania differentiation can be performed at point-of-need, facilitating treatment and better prognosis of Leishmaniasis cases.

Impact of *Wuchereria bancrofti* infection on cervical mucosal immunity of women in Lindi, Tanzania

L. Kroidl¹, M. Mosoba¹, T. Marandu^{2,3}, J. Mhidze², S. Horn¹, W. John⁴, A. Ngenya⁴, U. Mwingira⁴, A. Urrio², N. Chiwarengo², C. Geldmacher^{1,5}, M. Ritter^{6,7}, M. Hoelscher^{1,5}, A. Hoerauf^{6,7}, A. Kalinga⁴, L. Maganga², M. Chachage^{2,3}

¹Medical Center of the University of Munich (LMU), Center for International Health, Munich, DE

²National Institute for Medical Research - Mbeya Medical Research Center, Mbeya, TZ

³University of Dar es Salaam - Mbeya College of Health and Sciences, Dar es Salaam, TZ

⁴National Institute for Medical Research, Dar es Salaam, TZ

⁵German Center for Infection Research (DZIF), Munich, DE

⁶University Hospital of Bonn, Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, Bonn, DE

⁷German Center for Infection Research (DZIF), Bonn, DE

Introduction

Lymphatic filariasis is a mosquito transmitted parasitic infection in tropical regions. Despite global programs for eliminating this helminth, approximately 51 million individuals are still infected. Our group had previously described an increased HIV incidence in individuals infected with *Wuchereria bancrofti* in Southwest Tanzania, but reasons for this finding need to be deciphered. Most HIV transmissions in sub-Saharan Africa occur through heterosexual contact. However, *W. bancrofti* is not known to cause lesions or ulcers in the genital mucosa, as other diseases are known to do. The aim of this work is to analyze cervical mucosal and peripheral blood T cell phenotypes in women infected with *W. bancrofti* and to compare these results with uninfected women from the same area.

Methods

Women (aged 18-45) from the Lindi region of Tanzania were screened for *W. bancrofti* infection using filarial test strips (FTS, Abbott). HIV status was determined using HIV 1/2 3.0 (Boa_Image_Frame Diagnostics Inc) and positive results were confirmed using Uni-Gold™ Recombigen[®] HIV – 1/2 (Trinity Biotech). From each woman, a cervical mucosal sample was taken for T cell phenotyping, Pap smear, and HPV typing, along with a peripheral whole blood sample taken for T cell phenotyping. Samples were stained for flow cytometric measurement of activation, cell lineage and maturation markers, as well as HIV receptor and facilitator markers (HLA-DR, CD38, Vδ2, CD45, CD27, CD25, FoxP3, CCR5, β7) on CD4 and CD8 T cells.

Results

Between October and December 2020, 38 HIV-uninfected female study participants (mean age 24.6 years) were recruited; 26 (68.4%) of them were infected with *W. bancrofti*. None had abnormalities in the Pap smear and 12 women were found to have high-risk (HR) HPV types. Two of 12 filarial-uninfected women had HR HPV (17%) detected in the mucosal sample versus 10/25 (40%) HR HPV in *W. bancrofti* infected women ($p=0.2$). An increased expression of HIV co-receptor CCR5 on memory CD4 T cells as well as increased number of $\gamma\delta 2+$ T cells were found in the cervical mucosa of *W. bancrofti*-infected women.

Conclusion

There appears to be an augmented prevalence of HPV in *W. bancrofti*-infected women. We saw a trend towards changes of the T cells of the cervical mucosa in *W. bancrofti* infection, which needs to be further confirmed with higher sample sizes. These findings could start to explain the increased HIV incidence previously seen in *W. bancrofti*-infected individuals.

Hydrocele in a refugee from Sierra Leone

J. Richter

Charité Universitätsmedizin, Institut für Internationale Gesundheit, Berlin, DE

Case report

Unaccompanied minor refugees are routinely screened in our outpatient clinic including a 17-year-old male Fulani adolescent from Sierra Leone. Differential blood count revealed an eosinophilia of 1.1/nl (norm<0.5) and IgE was increased to 4646 ku/l (norm<100) Serology revealed antibodies against filariae, *Strongyloides stercoralis* and schistosomes. Microscopy of microfiltered urine collected during 24 hours did not reveal helminth ova. Microscopy of four skin snips and of anticoagulated full blood microfiltered through a nuclepore filter at lunchtime and after provocation with di-ethyl-carbamazine (DEC) were all negative. Microscopy of enriched fresh stool samples for helminth larvae according to the Baermann method was negative for worm larvae but instead ova of *Schistosomiasis mansoni* were detected. Initially, the patient was reluctant to be seen by a female doctor. He later reported to a male doctor that he was ashamed of a recurrent scrotal swelling with disappearance of his penis inside the swollen scrotum. Ultrasonography of the scrotum revealed a hydrocele of the right scrotum and to a lower degree of the left side (Fig. 1). Adult filariae ("filarial dance sign") were not detected in the scrotal lymphatics. Therapy with ivermectin 200 µg/kg was given and repeated after two weeks followed by praziquantel three doses of 40 mg/kg body weight. Since during the twelve months following antiparasitic therapy the hydrocele persisted, surgical therapy was performed.

The management of this case was complex because possibly the etiology of hydrocele was possibly multifactorial. The patient had suffered from past past filariasis and active schistosomiasis. Anti-helminthic and surgical therapy were finally successful and the patient is well until three years later, when he was last seen.

Interestingly, contrary to current notions, in a Sudanese and in an Egyptian case series on histopathological samples collected during scrotal surgery, schistosomiasis was more frequently the cause of scrotal swellings than filariasis (1,2).

Hydrocele is a neglected complication of schistosomiasis which can occur already in early childhood (3). Since the patients may be ashamed of their disease condition, the frequency hydrocele is probably particularly underestimated. Male genital schistosomiasis should be included into the WHO roadmap of Neglected Tropical Diseases (4).

Schistosomiasis-Diagnostik mittels CE-IVD-gelabelter real-time-PCR gemäß der europäischen In-vitro-Diagnostik-Verordnung (IVDR) – ein Plädoyer für einen derzeit ungedeckten Bedarf

H. Frickmann^{1,2}, U. Loderstädt³

¹Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Abteilung für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hamburg, DE

²Universitätsmedizin Rostock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Rostock, DE

³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Göttingen, DE

Fragestellung

Wie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht, benötigten im Jahr 2019 weltweit fast eine Viertelmilliarde Menschen eine präventive Schistosomiasis-Behandlung, womit diese parasitäre Erkrankung zumindest quantitativ vergleichbar relevant ist wie die Malaria. Die europäische In-vitro-Diagnostik-Verordnung (IVDR) fordert den diagnostischen Einsatz CE-IVD-gelabelter Assays oder alternativ sehr aufwendige laborinterne Evaluationen beim Einsatz von diagnostischen in-house Verfahren, deren Umsetzung außerhalb von Endemiegebieten in Ermangelung ausreichender Mengen an positiven Proben kaum umsetzbar ist. Diskutiert wird die Frage, ob es derzeit einen ungedeckten reisemedizinischen Bedarf an IVDR-konformer molekularer Schistosomiasis-Diagnostik gibt.

Methode

Die Untersuchung basiert auf einer Literaturschau unter Leitlinieneinschluss sowie Einschluss eigener epidemiologischer Arbeiten zu dem Thema.

Resultat

Der Import von Infektionen in nicht-endemische Gebiete Europas durch Migranten oder Reisende, einschließlich militärischer Einsatzkräfte, wurde wiederholt beschrieben. In zwei aktuellen deutschen Untersuchungen wurden *Schistosoma* spp. nach *Giardia duodenalis* als zweithäufigste nachgewiesene Parasiten bei unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen, die nach Deutschland kamen, detektiert. Zugleich waren es die dritthäufigsten nachgewiesenen Parasiten bei deutschen soldatischen Einsatzrückkehrern nach *Plasmodium* spp. und *Giardia duodenalis*. Um die Diagnostik der importierten Schistosomiasis bei Reisenden und Migranten zu erleichtern, empfiehlt die deutsche Leitlinie molekulare Assays als sehr sensitive unterstützende Methode im diagnostischen Labor. Es wurde wiederholt gezeigt, dass stark repetitive genomische Zielstrukturen des *Schistosoma mansoni*-Komplexes und des *Schistosoma haematobium*-Komplexes eine sensitive Diagnose zirkulierender Helminthen-DNA selbst im peripheren Blutserum von Schistosoma-Infizierten ermöglichen. Internationale Ringversuche wurden kürzlich von einem niederländischen Team vorgestellt, um die extern qualitätskontrollierte molekulare Diagnostik der Schistosomiasis in Routinelabors sicherzustellen.

Fazit

Trotz einer insgesamt günstigen Situation für die Einführung entsprechender Assays ist die Verfügbarkeit von CE-IVD-markierter molekularer Diagnostik für die IVDR-konforme Detektion von *Schistosoma* spp. in Patientenproben weiterhin unbefriedigend. Die Präsentation unterstreicht den fortbestehenden Bedarf.

Determinants of anemia among pregnant women in Lambaréné (Gabon)- preliminary results from a prospective study within the freeBILy project

J. Gerstenberg^{1,2}, Y. J. Honkpehedji^{1,2,3}, J. C. Dejon-Agobe^{1,2,4}, N. M. Alvyn², M. Nzamba Maloum², L. L. Romeo², R.

Rakotozandrindrainy⁵, T. Rasamoelina⁶, R. A. Rakotoarivelo⁷, E. Sicuri⁸, D. Fusco^{9,10}, P. L. A. M. Corstjens¹¹, P. T. Hoekstra³, G. J. van Dam³, A. Kreidenweiss^{1,11}, A. A. Adegnika^{1,2,3,10}

¹Universität Tübingen, Institut für Tropenmedizin, Tübingen, DE

²Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Lambaréné, GA

³Leiden University Medical Center, Department of Parasitology, Leiden, NL

⁴University of Amsterdam, Academic Medical Center, Department of Infectious Diseases, Amsterdam, NL

⁵Université d'Antananarivo, Antananarivo, MG

⁶Centre d'Infectiologie Charles Mérieux, Antananarivo, MG

⁷Université de Fianarantsoa, Fianarantsoa, MG

⁸Fundación Privada Instituto de Salud Global Barcelona, Barcelona, ES

⁹Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, DE

¹⁰German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg, DE

¹¹Leiden University Medical Center, Department of Cell and Chemical Biology, Leiden, NL

Question

Anemia is a highly prevalent condition affecting one out of three persons worldwide. On a global scale iron-deficiency holds by far the most important contribution to anemia, but in sub-Saharan Africa, malaria and schistosomiasis represent the two other top causes.[1] Pregnancy is a particular vulnerable period characterized by increased hematologic demands, and maternal anemia is a risk factor to adverse birth outcomes. Evidence for the contribution of malaria and schistosomiasis to maternal anemia exists, but for the latter it is based on only few studies.[2] We therefore aimed to investigate the contribution of different parasitic infections to maternal anemia.

Methods

We screened pregnant women with a gestational age of 16-30 weeks, presenting in one of the three antenatal care units in our study area. Women were asked to provide a blood sample, urine samples during three subsequent days and a stool sample. Blood was used to assess maternal hemoglobin (HB) and malaria or filarial infection. Anemia was defined as HB < 11 g/dl. Stool samples were used for detection of geohelminth infections (*Hookworm*, *Strongyloides*, *Ascaris* and *Trichuris spp.*) and urine for detection of urogenital schistosomiasis based on egg microscopy and detection of *circulating anodic antigen*. We calculated odds ratio and compared the hemoglobin level among infections.

Results

From 666 screened women we obtained samples from 495 participants. Prevalence of anemia was about 73%, 29% for schistosomiasis and 11% for malaria. Women infected with malaria had a significantly higher risk of being anemic (OR: 2.28 [1.10-5.42], p = 0.02) and significant lower hemoglobin level than uninfected women (9.66 g/dl vs 10.4g/dl, p = 0.015). Risk for anemia was also increased for schistosomiasis (OR:1.25 [0.80;1.98]) and hookworm infection (OR:1.60 [0.50;7.38]), but not significantly.

Conclusion

Our preliminary results show that anemia is still a relevant health issue for pregnant women in our study region. Malaria significantly contributed to maternal anemia, but for schistosomiasis significance was not reached. This may be related to the sample size or the overall high prevalence of maternal anemia. However, due to the fact that maternal anemia is an important risk factor for adverse pregnancy outcomes, the exact understanding of the contribution of different risk factors to maternal anemia calls for further research.

Literaturangaben

[1] Kassebaum, N. J. et al., (2014), A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010., *Blood*, 615–624, vol. 123

[2] Adam, I., ALhabardi, N. A., Al-Wutayd, O. & Khamis, A. H., (2021), Prevalence of schistosomiasis and its association with anemia among pregnant women: a systematic review and meta-analysis., *Parasites and Vectors*, Vol. 14

Poster-Kurzvorträge Gemischt 2 (PKV 09)

Freitag, 16. Juni 13:15 - 14:15 | Weißer Saal

Case Reports

PKV 09-01, P-029

iGAS Reports – Chamäleon der pädiatrischen Infektiologie

R. Astudillo¹, A. Sutterer-Verrelli¹, A. C. Feuerecker¹, A. F. Jansson¹, M. Olivieri¹, I. Borggräfe¹, M. Paolini², C. Ziegler³, B. Uhl⁴, K. Knoflach¹, U. von Both¹

¹Ludwig Maxmilians Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, DE

²Ludwig Maxmilians Universität München, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München, München, DE

³Ludwig Maxmilians Universität München, Kinderorthopädie und –traumatologie, Muskuloskelettales Universitätszentrum München, München, DE

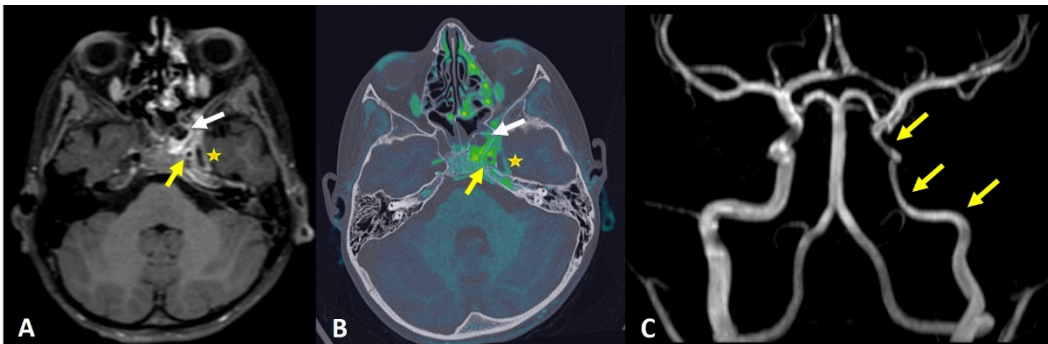
⁴Ludwig Maxmilians Universität München, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, München, DE

Einleitung

Weltweit wurde in den vergangenen Monaten über eine Zunahme invasiver Infektionen mit Gruppe-A-Streptokokken (iGAS), *Streptococcus pyogenes*, berichtet. Neben dem Toxic Shock Syndrom und der nekrotisierenden Faszitis kann die klinische Präsentation dieser schwerwiegenden Erkrankungen vielfältig sein.

Fallbeschreibungen

1) Ein 9-jähriger Junge wird mit Abduzensparese links, Kopfschmerzen und Müdigkeit vorgestellt. Klinisch weist er eine Pharyngitis, Otitis media und Sinusitis sowie laborchemisch erhöhte Infektparameter auf. Das cMRT zeigt eine ausgeprägte Sinusitis (S. maxillares und S. sphenoidales) und einen entzündlichen Prozess im Sinus cavernosus, Arteriitis der A. carotis interna (ACI) mit kritischer Lumeneinengung und Beteiligung der temporo-mesialen Meningen. Im CT der Nasennebenhöhlen keine eindeutige Darstellung eines knöchernen Durchbruchs aber Indikation zur endoskopischen Sanierung. Der Liquor ist unauffällig. In der Blutkultur vom Aufnahmetag Nachweis von GAS, es erfolgt die Umstellung der kalkulierten antibiotischen Therapie auf intravenöses (iv) Penicillin G und Clindamycin und eine prophylaktische Antikoagulation.



cMRT/cCT zu Fall 1. A) cMRT, Blackblood-Sequenz B) Fusion cMRT/cCT, hellgrün: Kontrastmittel (KM) Anreicherung C) MRT, Time-of-Flight-Sequenz. Weißer Pfeil: Posteriore Zelle in S. sphenoidalis mit KM-Anreicherung. Gelber Pfeil: A. carotis interna mit kritischer Lumeneinengung (cavernöses und petroses Segment). Gelber Stern: Meningeale KM-Anreicherung.

2) Ein 10-jährige Junge wird mit starken Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Gewichtsabnahme nach einem fieberhaften Infekt vorgestellt. Klinisch zeigt er eine Pharyngitis, Ikterus, Petechien sowie mehrere entzündete große Gelenke. Die Aufnahme erfolgt bei unklarer inflammatorischer Multisystemerkrankung. Bei erhöhten Infektwerten wird eine kalkulierte antibiotische Therapie (iv Piperacillin/Tazobactam) initiiert. Im Verlauf erfolgt aufgrund einer klinischen Verschlechterung mit respiratorischer Partialinsuffizienz und Polyserositis eine Methylprednisolonstoß-Therapie. Daraufhin teilweise klinische Besserung und Demaskierung eines ausgeprägt schmerzhaften Hüftgelenks links mit Erguss und periartikulärer Abszessformation (Sonographie und MRT). In der Gelenkspunktion Nachweis von GAS (Mikroskopie, PCR, Kultur). Unter antibiotischer Therapie (iv Penicillin und Clindamycin) und nach operativer Lavage langsam klinische Besserung.

Fazit

GAS-Infektionen sind häufig und verlaufen oft mild, jedoch können auch schwere klinische Verläufe als iGAS auftreten, die differentialdiagnostisch an andere Systemerkrankungen wie den M. Still, PIMS-TS oder ein Kawasaki-Syndrom denken lassen. Surveillance-Systeme wie der comARI-Survey schulen die Awareness und fördern den Austausch bezüglich möglicher Ursachen und therapeutischer Konsequenzen.

Tuberkuloseausbruch bei Kleinkindern in einer deutschen Kindertagesstätte

R. Krüger¹, M. Völler¹, L. Zaidan-Braun², L. Martin^{1,3}, E. Krolikowski², J. von Hake², B. Lala⁴, D. von Schöning⁵, C. Feiterna-Sperling¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

²Bezirksamt Lichtenberg von Berlin, Gesundheitsamt, Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen, Berlin, DE

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medical Directorate, Berlin, DE

⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Radiologie, Berlin, DE

⁵Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH, Berlin, DE

Einleitung

Kleinkinder haben nach Tuberkulose (TB)-Exposition ein erhöhtes Ansteckungs- und Erkrankungsrisiko im Vergleich zu älteren exponierten Personen. Dies kann durch frühzeitige prophylaktische bzw. präventive Behandlungen nach Bekanntwerden einer TB-Exposition effektiv verhindert werden. Wiederholt kommt es jedoch zu TB-Ausbrüchen in Kindertagesstätten durch prolongierte TB-Exposition durch Mitarbeiter:innen (1-3). Wir berichten von einem weiteren TB-Ausbruch bei Kleinkindern nach verzögerter TB-Diagnose bei einer Mitarbeiterin einer deutschen Kindertagesstätte.

Studienpopulation

Im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung wurden 30 TB-exponierte Kinder (Alter ≤ 5 Jahre) einer Kindertagesstätte durch das zuständige Gesundheitsamt und unsere infektiologische Ambulanz betreut. Die Kinder wurden innerhalb von zwei Wochen nach Bekanntwerden der Exposition erstmalig getestet, wobei symptomatische Kinder und Kinder < 2 Jahren innerhalb von einer Woche in unserer Ambulanz vorgestellt wurden.

Bei der jungen, deutschen Indexpatientin lagen weder anamnestisch noch klinisch Risikofaktoren für eine TB vor. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer ausgedehnten kavernösen pulmonalen TB war die Patientin seit > 6 Monaten symptomatisch und mehrfach ärztlich untersucht worden.

Ergebnisse

Bei 9 der 30 getesteten Kindern zeigte sich ein positiver Tuberkulinhauttest und/oder ein positiver Interferon Gamma Release Assay (QuantiFERON TB Gold), eine pulmonale TB wurde bei fünf dieser Kinder diagnostiziert.

Diskussion und Schlussfolgerung

In Niedrig-Inzidenzländern für TB ist die verspätete Diagnose einer pulmonalen TB bei Erwachsenen ein vermeidbarer Risikofaktor für Ansteckungen und Erkrankungen von Kindern (4). Insbesondere bei prolongiertem Husten sollte daher unabhängig von Beruf, Alter, Herkunft, Reiseanamnese oder klinischen Risikofaktoren eine radiologische bzw. weiterführende Diagnostik zum Ausschluss einer pulmonalen TB erfolgen, um u.a. bei Kleinkindern TB-Infektionen und Erkrankungen zu verhindern. Die enge Zusammenarbeit von Gesundheitsämtern und spezialisierten infektiologischen Einrichtungen ist dringlich erforderlich, um exponierte, infizierte und erkrankte (Klein-) Kinder frühestmöglich zu behandeln.

Referenzen

1. Gillman A, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Dec;27(12):1078-82.
2. Dewan PK, et al. *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3):863-9.
3. Filia A et al. *Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):514-6.
4. Feiterna-Sperling et al. *Eur J Pediatr.* 2022. 181(9):3299-3307

Antimikrobielle Aktivität von Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam, Cefiderocol und neuen Darobactin-Analoga gegen multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* Isolate von Patienten mit Cystischer Fibrose

L. Kolberg¹, M. Marnier^{2,3}, J. Horst^{1,4,5}, N. Böhlinger^{3,6}, J. Huebner^{7,8}, I. D. M. Kresna³, Y. Liu³, U. Mettal³, L. Wang³, M. Meyer-Buehn⁷, S. Mihajlovic², M. Kappler⁷, T. F. Schäberle^{2,3,6}, U. von Both^{1,8}

¹Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, DE

²Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (IME), Branch for Bioresources, Giessen, DE

³Justus-Liebig-University of Giessen, Giessen, DE

⁴Institute for Medical Information Processing, Biometry, and Epidemiology – IBE, LMU Munich, München, DE

⁵Pettenkofer School of Public Health, München, DE

⁶German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Giessen-Marburg-Langen, Giessen, DE

⁷Dr. von Haunersches Kinderspital, München, DE

⁸German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Munich, München, DE

Background

Antimicrobial resistance (AMR) and multi-drug-resistant gram-negative (MRGN) pathogens are an increasing threat to health care. Patients with chronic pulmonary disease, like cystic fibrosis (CF), are particularly vulnerable and depend heavily on effective antibiotic therapy. We evaluated antimicrobial activity of recently licensed drugs ceftazidime-avibactam (CZA), ceftolozane-tazobactam (C/T) and cefiderocol (FDC) as well as two novel preclinical antibiotics, darobactin B (DAR B) and B9 (DAR B9), against clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from CF patients.

Methods

Between 2006 and 2018, 66 MRGN *P. aeruginosa* samples were obtained from CF patients at a paediatric tertiary care hospital in Munich, Germany. Antimicrobial susceptibility to CZA, C/T, and FDC was determined by gradient diffusion testing using Etest Strips (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy). Minimum inhibitory concentrations (MIC in µg/mL) were determined. Antimicrobial activity was assessed as MIC still showing efficacy in 50% or 90% of the isolates. Antipseudomonal activity of darobactin B and B9 was assessed by micro-broth-dilution assays. MIC was defined as the lowest concentration inhibiting growth by at least 80% relative to the growth control.

Results

Of 66 investigated *P. aeruginosa* isolates, 53% were resistant to CZA, 49% to C/T and 30% to FDC, including 52 isolates obtained from CF patients prior to market introduction of CZA and C/T. Both novel preclinical compounds performed better (CZA and C/T) or in close range to the licensed drugs (FDC).

Conclusion

Our results highlight the necessity of global consistency in the area of antibiotic stewardship to prevent AMR from further impairing the potency of antibiotics. Since resistance to CZA, C/T and FDC may be due to pre-existing resistance mechanisms there is an urgent need to support the development of novel antimicrobials, preferably with a new mode of action such as darobactin B and B9, two very promising antimicrobial compounds for the treatment of critically ill patients suffering from MRGN infections.

Screening for infectious diseases among unaccompanied minor refugees from Ukraine in Berlin

G. Equihua Martinez, D. Sergeev, U. Aurbach, J. Bernhard, M. Wintel, S. Kotsias-Konopelska, M. Nürnberg, S. Georgi, B. Yedikat, C. Hülso, M. Gertler, F. P. Mockenhaupt, A. K. Lindner

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute of International Health, Charité Center for Global Health, Berlin, DE

Introduction

Ukrainian war refugees may be vulnerable to infectious diseases (ID), particularly due to the conditions they face during displacement, sub-standard living conditions in host countries, and low immunization coverage. Moreover, multi-drug resistant tuberculosis and HIV are major public health issues in Ukraine. We assume that a high number of Ukrainian refugees do not undergo systematic screening for ID according to European recommendations (ECDC) making them a particularly vulnerable group.

Methods

Patient records of Ukrainian unaccompanied minor refugees (U-UMR) living in state regulated shelters, who underwent implemented standard screening for UMR between February and December 2022 were reviewed. All U-UMR had completed questionnaires on socio-demographic data, medical history and symptoms with the assistance of a social worker and with language mediation. Vaccination status was assessed for those who had respective records. In addition to a clinical examination, screening included standardized laboratory examinations (differential blood count, serologies for hepatitis B and C, HIV, strongyloidiasis and echinococcosis, and parasitological stool examinations). Tuberculosis screening was performed centrally elsewhere.

Results

196 U-UMR were screened (60.7% male; median age, 17 years, range 10-18). 28.6% and 40.3 % of female and male refugees, respectively, were smokers. At the time of this interim-analysis, two siblings (1.7%, 2/118) were positive for HIV, diagnosed shortly after birth in Ukraine and since then on retroviral therapy. Hepatitis C antibodies (n=162), and HBs antigen (n=191) were negative in all U-UMR screened. 6.3% (12/190) had a positive or borderline echinococcus serology, with no sonographic signs of active liver or abdominal involvement. Stool microscopy revealed larvae of *Strongyloides stercoralis* in 0.7% (1/135), eggs of *Ascaris lumbricoides* in 0.7% (1/135), and cysts of *Giardia duodenalis* in 1.4% (2/135). 58.9% (89/151) of the U-UMR had a vaccination record available.

Conclusions

Certain subgroups of migrant populations are disproportionately affected by ID and benefit especially from screening programs. Our study provides evidence of ID vulnerabilities of U-UMR. With the results of our final analysis, we will discuss to what extent the specific vulnerabilities of U-UMR are addressed by national and international public health guidance.

HIV / AIDS

PKV 09-05

CARLOS-Kohorte: 6-Monatsdaten von 2-monatlichem CAB+RPV LA im Real-World Setting in Deutschland - Effektivität, Adhärenz und Patient Reported Outcomes

J. Borch¹, J. Scherzer², C. Jonsson-Oldenbüttel³, G. Weinberg⁴, C. Wyen⁵, E. Rodriguez⁶, S. Scholten⁷, S. Dakhia⁸, K. M. Dymek², B. Westermayer⁹, K. Bernhardt²

¹Praxis Goldstein, Berlin, DE

²ViiV Healthcare, München, DE

³MUC Research GmbH, München, DE

⁴Infektiologisches Zentrum Steglitz, Berlin, DE

⁵Praxis Ebertplatz, Köln, DE

⁶Praxisgemeinschaft ViRo Schillerkiez, Berlin, DE

⁷Praxis Hohenstaufenring, Köln, DE

⁸ViiV Healthcare, Brentford, London, GB

⁹GSK, München, DE

Question

The long-acting (LA) regimen of cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) offers an alternative mode of drug administration with less frequent dosing than daily oral antiretroviral therapy (ART). The prospective CARLOS cohort has been initiated to generate the first real-world evidence on effectiveness, adherence and patient experience of individuals choosing CAB+RPV LA in routine clinical care in Germany. Here we describe interim outcomes at 6 months.

Method

CARLOS is a non-interventional, 3-year multi-center cohort study including people living with HIV (PLHIV) on suppressive daily oral ART switched to every 2-months CAB+RPV LA in accordance with the label. Interim outcomes at time of injection 4/month 6 (M6) include effectiveness, adherence to injection window and patient reported outcomes including change in treatment satisfaction using the HIV Treatment Satisfaction questionnaire [status version; HIV-TSQs].

Result

236 PLHIV reached the target window for 4th injection and were included in the analysis population at M6. Baseline characteristics and reasons for switch to CAB+RPV LA are shown in the Table. The majority (84.7%; n=200/236) started with oral lead-in (OLI). 90.7% (n=574/633) of CAB+RPV LA injections were administered within the +/-7 day injection window, 6.5% occurred early and 2.8% occurred late. Oral bridging was documented for 6 individuals.

At M6 86.5% (n=179/207) maintained virologic suppression and 2.9% (6/207) discontinued due to injection site reactions (ISRs). There were 2 virologic failures (2/207; 1.0%). Full virologic outcomes are shown in the Figure.

For PLHIV completing the HIV-TSQs at baseline (mean score 55.3) and at M6 (mean score = 60.6), a statistically significant treatment satisfaction score increase was observed (mean change = +5.4; p<0.001; n=157).

Conclusion

In this real-world cohort, switch to CAB+RPV LA is primarily patient driven, with low rates of PLHIV discontinuing due to ISRs and the vast majority of injections being administered within the window or early. CAB+RPV LA shows high rates of maintenance of viral suppression, with low rates of treatment failure in the first 6 months following switch. Despite already high scores on oral ART, the treatment satisfaction score increased statistically significantly on long-acting ART in patients mostly self-selecting CAB+RPV LA.

Table. Baseline, ART, and HIV characteristics

Parameters	Total	Observed data
Sex, male, % (n)	95.3% (225)	236
Age, years, median (IQR)	43 (36 - 50)	236
Age categories <50; 50-65; >65, % (n)	74.6% (176); 25.0% (59); 0.4% (1)	236
BMI ≥ 30 kg/m ² , % (n)	12.2% (23)	189
CD4 T-cell count, cells/ μ L, median (IQR)	721 (542 - 991)	232
History of AIDS (CDC C), % (n)	8.5% (20)	236
Time on ART, years (median, IQR)	8.0 (4.9-11.6)	210
≥ 3 previous ART regimens, % (n)	53.8% (106)	197
Most common regimens (>10%) prior to switch to CAB+RPV LA		229
B/F/TAF	24.0% (n=55)	
DTG/3TC	18.8% (n=43)	
Reason for switch to CAB+RPV LA (HCP perspective)		236
Patient wish	91.9% (n=217)	
Adherence concerns under oral ART	5.5% (n=13)	
Medical need for parenteral ART	1.7% (n=4)	
Other	0.8% (n=2)	
Resistance test available at/before switch to CAB+RPV LA	60.6% (n=143)	236
HIV-1 subtype		236
A	0.9% (n=2)	
A1	1.3% (n=3)	
A2	2.1% (n=5)	
B	50.4% (n=119)	
Other	5.1% (n=12)	
Unknown subtype	40.3% (n=95)	

B/F/TAF, bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide; DTG/3TC, dolutegravir/lamivudine; IQR, interquartile range.

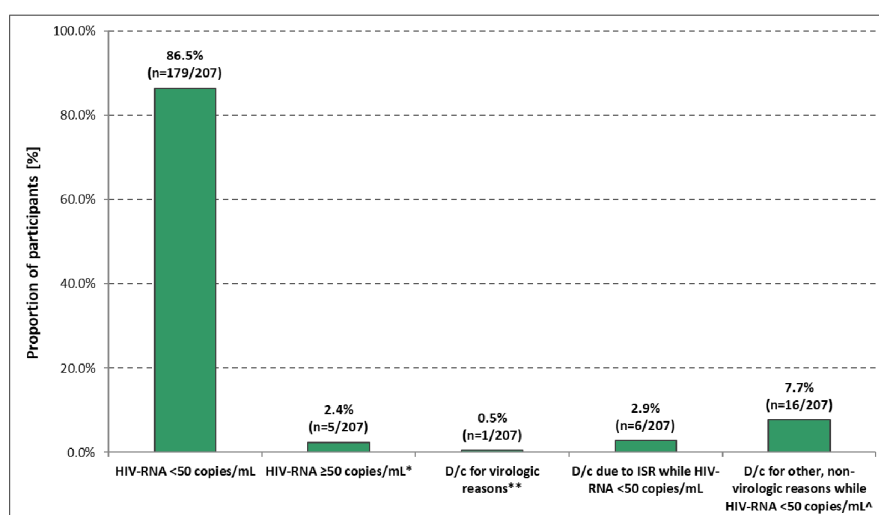


Figure. Virologic outcomes at injection 4/month 6. Missing=excluded: no viral data in window (n=25), loss-to-follow-up (n=4); *incl. n=1 virologic failure (confirmed HIV-RNA ≥ 200 copies/mL or single HIV-RNA ≥ 200 copies/mL followed by treatment d/c); HIV-1 subtype B, BMI 23 kg/m², no history of NNRTI resistance-associated mutations (RAMs) (INSTI resistance test not performed), injections in window, emergent NNRTI RAM (Y181C) and INSTI RAMs (L74I, T97A, E138K, Q148R, N155H) detected); n=2 with single HIV-RNA > 200 copies/mL and n=2 with 50 copies/mL; **virologic failure; HIV-1 subtype C, BMI 20 kg/m², no history of NNRTI or INSTI RAMs, injections in window, emergent NNRTI RAMs (K101E, Y181C, G190A) detected; ^incl. n=7 participants preferring oral ART; D/c, discontinuation.

Aetiology and outcomes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Blantyre, Malawi

B. Kreuels^{1,2,3}, A. Stockdale^{4,5}, I. Shawa^{2,4}, N. Silungwe⁴, K. Chetcuti², E. Joekes^{4,6}, B. Mbale⁴, J. Mallewa^{2,7}, E. Tannich¹, C. Weiler-Norman³, M. Lütgehetmann⁸, P. Finch², E. Thomson^{2,7}, A. M. Geretti⁵, M. Gordon^{4,5}

¹Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Implementationsforschung, Hamburg, DE

²Kamuzu University of Health Sciences, Blantyre, MW

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, DE

⁴Malawi-Liverpool-Wellcome Trust, Blantyre, MW

⁵University of Liverpool, Liverpool, GB

⁶Royal Liverpool Hospital, Liverpool, GB

⁷Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, MW

⁸Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Department for Medical Microbiology, Hamburg, DE

Background and Aims

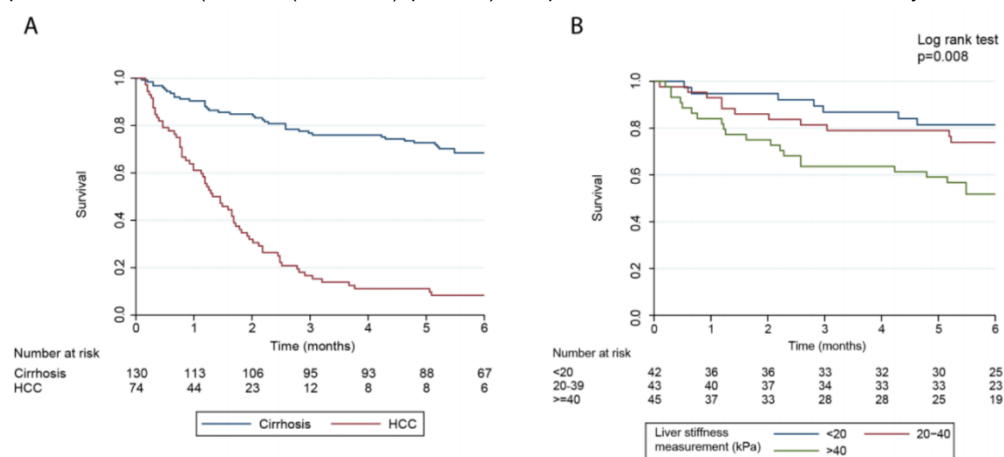
Age-standardised mortality from liver disease is highest in African countries. We studied the aetiology and outcomes of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) presenting to a tertiary hospital in southern Africa, to identify interventions to address liver-related mortality.

Methods

We prospectively screened 708 patients over 18 months using transient elastography (>12kPa) and ultrasound, diagnosing 138 patients with cirrhosis and 78 with HCC. We excluded patients with non-liver-related disease. We estimated population attributable fractions (PAF) using randomly-sampled community controls (n=3258 for hepatitis B; n=120 for other exposures) using binomial logistic regression with robust standard errors, with PAF represented by 1-the ratio between the logit of the baseline likelihood and a zero exposure scenario. We tested for hepatitis B (HBsAg), anti-HCV and HCV RNA, anti-HDV, HDV RNA, HEV IgG and RNA, HIV, autoimmune serology, schistosomiasis Ag and PCR in cases and controls.

Results

Patients with HCC were median 40 (IQR 35-50) years old; tumour size was 13.2cm (IQR 10.2-17.3) with median survival 40 days (95% CI:30–51). A total of 25.5% (95% CI 17.1-33.1) of cirrhosis cases and 73.2% (61.0-81.6) of HCC cases were attributable to Hepatitis B (HBsAg). HIV was the second most important cause with PAF 23.6% (13.5-32.5) for cirrhosis and 20.2 (7.4-31.2) for HCC; the association persisted after adjusting for HBV/C co-infection. Less than 5% of liver disease was attributable to Hepatitis C. In total, 6% with cirrhosis had autoimmune liver disease, and no active hepatitis D or E was diagnosed. The PAF for Alcohol and smoking was 14.0% (-2.3–27.7) and 23.6% (8.4–36.3) for HCC respectively. Schistosomiasis was diagnosed in cirrhosis patients by urine antigen (30.4%) or PCR (36.2%); 12.5% had ultrasound signs of *S. mansoni*. Liver stiffness (hazard ratio 1.13 (1.05–1.20) per 5kPa increase, p<0.001) and presence of ascites (HR 9.09 (2.80–29.5), p<0.001) were predictors of 6-month cirrhosis mortality.



Kaplan Meier curve. A: All participants; B: Cirrhosis stratified by liver stiffness

Conclusion

Hepatitis B and HIV are the principal causes of liver disease in southern Malawi. Patients with HCC are diagnosed at an advanced stage, with a dismal prognosis. There is an urgent need for community HBV screening and treatment programmes to address liver-related mortality.

Poster-Kurzvorträge Case Reports (PKV 10)

Freitag, 16. Juni 13:15 - 14:15 | Mahler Saal

Case Reports

PKV 10-01, P-027

Junge Colitis ulcerosa Patientin mit Abszessformation einer Mukor-Mykose mit Anschluss an Aorta und Wirbelsäule

P. Weber¹, H. Rohn¹, S. Dolff¹, L. Jacquet¹, M. Zettler¹, M. Konik¹, P.-M. Rath², D. Theegarten³, J.-W. Treckmann⁴, L. Umutlu⁵, O. Witzke¹

¹Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

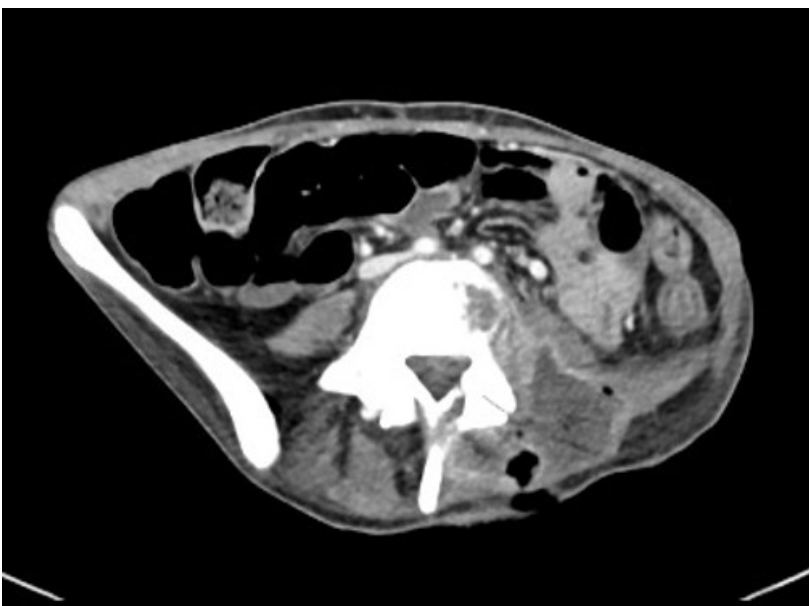
²Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für Med. Mikrobiologie, Essen, DE

³Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für Pathologie, Essen, DE

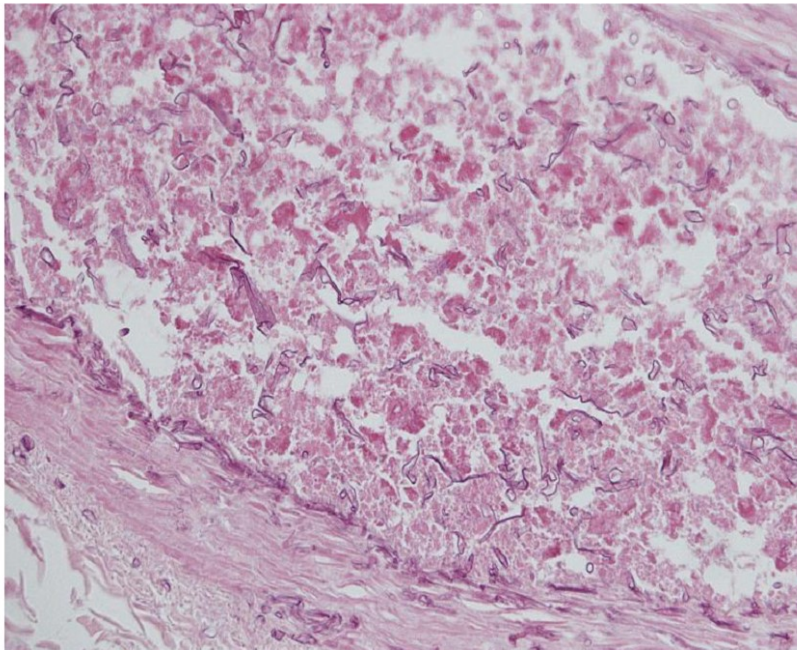
⁴Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Allgemein Chirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, DE

⁵Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, DE

Eine 24-jährige Patientin mit Colitis ulcerosa unter immunsuppressiver Therapie mit Ustekinumab wurde mit einer Spondylodiszitis mit angrenzendem paravertebralem Abszess nach septischem Schock aufgrund eines Peritonsillarabszesses zu uns überwiesen. Komplikativ traten während des stationären Aufenthaltes schwere Colitisschübe auf, die wiederholt hochdosierte Kortisonstoßtherapien erforderlich machten. Die radiologische Verlaufskontrolle zeigte eine deutliche Progression des Lokalbefundes, insbesondere des paravertebralen Abszesses mit Kontakt zur Aorta. Dieser wurde erneut operativ saniert. In dem chirurgisch gewonnenen histologischen Präparat konnte eine invasive Mykose nachgewiesen werden, eine molekulargenetische Untersuchung bestätigte eine Mukormykose. Eine systemische Dissemination konnte bei einer anschließenden Umfelddiagnostik ausgeschlossen werden. Eine Behandlung mit hochdosiertem liposomalem Amphotericin B (10 mg/kg KG) und Isavuconazol wurde eingeleitet und von der Patientin gut vertragen. Die lokalen Befunde bilden sich unter der Therapie langsam zurück. Die Möglichkeit einer weiteren chirurgischen Reparatur wird immer in Betracht gezogen, aber aufgrund des Kontakts mit der Aorta und dem Duralsack sind weitere Eingriffe nur mit hohem perioperativem Risiko möglich. Während schwere Mukormykosen bei hämato-onkologischen und anderen chronisch stark immunsupprimierten Patienten relativ häufig sind, ist unser Fall bemerkenswert. Bislang sind nur wenige Mukormykosen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben worden. Wie in anderen Risikogruppen sind vor allem eine hochdosierte Steroidtherapie, sowie der Einsatz weiterer Immunsuppressiva wie Azathioprin oder TNF-alpha-Blockern, mit dem Auftreten von Mukormykosen assoziiert. Unsere Patientin erhielt passager eine hochdosierte Steroidtherapie. Zudem war im Vorfeld die Colitis ulcerosa mit Ustekinumab, einem monoklonalen Antikörper, der den IL-12- und IL-23-Signalweg blockiert, behandelt worden. Ustekinumab ist bisher nicht mit einem generell erhöhten Risiko für schwere infektiöse Komplikationen beschrieben worden und wurde in Bezug auf Mykosen bisher eher mit kutanen, leichten Candida-Mykosen in Verbindung gebracht. Zusammenfassend belegt unser Fall, dass bei hochdosierter Steroidtherapie in Kombination mit einem Biologikum an das Auftreten einer schweren Mukormykose auch in nicht-klassischen Risikokohorten gedacht werden sollte.



CT-Abdomen-Aufnahme mit Darstellung des paravertebralen Abszesses



Histologie (HE):

Intravaskulärer
Pilznachweis

Histologiebefund mit Nachweis des Intravaskulären Pilznachweises

Literaturangaben

- [1] Najfari et al, (2019), Fatal rhinocerebral mucormycosis in a patient with ulcerative colitis receiving azathioprine and corticosteroid, *Current Medical Mycology*, 5(1): 37-41, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488282/pdf/cmm-5-037.pdf>
- [2] Li et al., (2020), Fungal infection risks associated with the use of cytokine antagonists and immune checkpoint inhibitors, *Exp Biol Med* (Maywood), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400728/>
- [3] Sandborn W et al., (2021), Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies, *Inflamm Bowel Dis*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205635/>

Case Reports

PKV 10-02

Therapieresistente pulmonale Mycobacterium chimaera-Infektion bei einer 60-jährigen Patientin mit Psoriasisarthritis und COPD

A. Müller¹, J. Strasen², A. Stich¹

¹Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE

²Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Pneumologie, Würzburg, DE

Hintergrund

Mycobacterium chimaera ist ein ubiquitär vorkommendes nicht-tuberkulöses Mykobakterium, das zum *M. avium* intracelluläre-Komplex gerechnet und im Regelfall als apathogen angesehen wird. In den Jahren 2015-2018 wurden dem RKI 11 Fälle einer gesicherten *M. chimaera*-Infektion berichtet, die in Zusammenhang mit Herzoperationen standen. Primär pulmonale Infektionen sind eine Rarität. Wir berichten den Fall einer 60-jährigen Patientin mit COPD und Psoriasisarthritis unter Therapie mit Leflunomid, die eine kavernöse *M. chimaera* – Infektion entwickelte.

Kasuistik

Die 60jährige Patientin stellte sich bei bekannter COPD mit Lungenemphysem wegen progredienter Belastungsdyspnoe, Gewichtsverlust von 7kg, wenig Husten und Auswurf pneumologisch vor. Radiologisch zeigte sich eine 4,5cm große dickwandige Kaverne im linken Lungenoberlappen neben Bronchiektasen und zahlreichen beidseitigen Rundherden bis 10mm Größe. Im Sputum Nachweis säurefester Stäbchen, die sich in Flüssigkultur als *M. chimaera* erwiesen. Gemäß Resistenztestung erfolgte eine Therapie mit Amikacin i.v. (über Portkatheter), Ethambutol, Rifampicin, Clarithromycin. Die Leflunomid-Therapie wurde beendet. Es erfolgte ein regelmäßiges Monitoring von Nierenfunktion und Audiometrie.

Nach 8 Monaten musste die i.v.-Therapie mit Amikacin wegen einer Minderung der Kreatininclearance (GFR 34ml/min) und beidseitiger Hörminderung beendet werden. Die Therapie wurde auf inhalatives liposomales Amikacin, Clofazimin, Azithromycin, Rifabutin und Ethambutol umgestellt. Die inhalative Anwendung des Amikacin musste jedoch aufgrund von persistierendem, intolerablen Reizhusten, bronchialer Obstruktion und akuter Verschlechterung der Oxygenierung nach nur 7 Tagen beendet werden. Für eine Alveolitis fand sich im CT-Thorax kein Anhalt. Es besteht seitdem die Indikation zur O₂-Langzeittherapie.

Trotz konsequenter Therapie war > 12 Monate nach Therapiebeginn mikroskopisch und kulturell *M. chimaera* weiterhin nachweisbar, die Oberlappenkaverne zeigte sich leicht größenprogredient. Eine Oberlappenresektion wurde von der Patientin bei auch eingeschränkter pulmonaler Reserve (Vc max 2,25l, FEV1 0,9l = 32%, RV 260%) abgelehnt.

Diskussion

Eine manifeste pulmonale *M. chimaera*-Infektion stellt ein therapeutisches Problem dar. Die Anwendung von Amikacin als unverzichtbarer Bestandteil etablierter Therapieregime ist sowohl i.v. als auch inhalativ mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert, die den Therapieerfolg in Frage stellen.

Case Reports

PKV 10-03

Aorten- und Mitralklappen – Endokarditis durch *Aerococcus urinae* – ein Fallbericht

A. Müller¹, J. Strasen², P. Schuller³, F. Kornitzky³, T. Schwarz³

¹Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE

²Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Pneumologie, Würzburg, DE

³Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Würzburg, DE

Hintergrund

Aerococcus urinae (*A. urinae*) gehört zu den alpha-hämolytischen, katalase-positiven grampositiven Kokken und wird mit einer Häufigkeit von <1% als Erreger von Harnwegsinfektionen identifiziert. Als Ursache einer Endokarditis ist er jedoch eine Seltenheit. Wir berichten den Fall eines 87-Jährigen mit suprapubischem Blasenkatheter, der wegen anhaltendem Fieber und Dyspnoe stationär eingewiesen wurde.

Fallbericht

Der Patient kam unter V.a. Pneumonie zur stationären Aufnahme. Vorausgegangen war ein Therapieversuch mit Cefpodoxim 200mg 2x tgl. Auskultationsbefund: basal Rasselgeräusche, keine pathologischen Herzgeräusche. Atemfrequenz 24/min, SO₂ pulsoximetrisch unter Raumluft 96%. RR 91/52mmHg, HF 100/min. Temp. 36,0°C. Labor: CRP 147mg/dl, Leukozyten 29.400/μl / 97% Granulozyten. Im Rachenabstrich Nachweis von RSV-RNA; Influenza A/B und SARS-CoV-2 negativ. Radiologisch fragliches Infiltrat rechts basal. In 2 Paar (aerob + anaerob) Blutkulturen vom Aufnahmetag nach 48 Stunden übereinstimmend Wachstum von *A. urinae*, sensibel u.a. auf Penicillin G und Gentamicin. Urinstatus und Urinkultur unauffällig. Die transösophageale Echokardiographie zeigte filiforme Vegetationen der rechtskoronaren Aortenklappentasche von 0,9cm mit diffuser Klappeninsuffizienz sowie 0,9cm messende Vegetationen am anterioren Mitralklappensegel mit leichter Insuffizienz. Die antibiotische Therapie erfolgte mit 4x5 Mio E Penicillin G + Gentamicin 3mg /kg. Von einem grundsätzlich indizierten Klappenersatz wurde aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten abgesehen. Der Patient verstarb unter konservativen Management 7 Tage nach Diagnosestellung.

Diskussion

A. urinae ist ein seltener, aber mit zunehmender Häufigkeit beschriebener Erreger von Endokarditiden. Als Risikofaktoren gelten männliches Geschlecht, Alter > 65 Jahre und Harnwegspathologien, wie auch bei unseren Fallbericht. Als Biofilmbildner (1) auf Kunststoffoberflächen ist eine Assoziation mit Kunststoffmaterialien in den Harnwegen (z.B. Ureterstents, Harnblasenkatheter) anzunehmen, jedoch im vorliegenden Fall nicht zu belegen. Die Mortalität der berichteten Endokarditisfälle liegt mit 28% (2) auf einem hohen Niveau. Unter Antibiotic Stewardship Gesichtspunkten wird der Einsatz von Aminoglykosidantibiotika (Gentamicin) zusätzlich zur hochdosierten Gabe von Penicillin G bisher uneinheitlich beurteilt, da die Datenlage unzureichend ist. Der Nachweis von RSV-RNA wurde für den Verlauf als nicht relevant angesehen.

Literaturangaben

[1] Senneby E, Petersson A, Rasmussen M., (2012), Clinical and microbiological features of bacteraemia with *Aerococcus urinae*. , Clin Microbiol Infect. , 546–50., 18(6):

[2] Fernando Figueroa Rodriguez, Antonio Faieta Lasarcina, and Francisco Davila Grijalva., (2019), Mitral Valve Endocarditis with Perforation from a Urinary Source: An Unusual Case and Literature Review., Case Reports in Cardiology, , Article ID 5496851, <https://doi.org/10.1155/2019/5496851>

Case Reports

PKV 10-04, P-017

Low-grade ist nicht harmlos

M. Huber¹, I. H. Tamer¹, K. Bress², K.-P. Hunfeld³, U. Müller-Ladner¹

¹Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, DE

²Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, ärztliche Leitung des Antibiotic Stewardship, Bad Nauheim, DE

³Krankenhaus Nordwest, Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, DE

Eine 52-jährige Patientin stellt sich wegen einer chronischen Monarthritis des rechten Knies vor. Diese sei progressiv nach einer Meniskus- sowie nachfolgenden Kreuzbandplastik-OP aufgetreten und seither persistent.

Im Verlauf erfolgten mehrfache Gelenkpunktionen durch verschiedene Untersucher, zwei Radiosynoviorthesen und eine Synovektomie. Bei Verdachtsdiagnose einer septischen Arthritis mit postoperativem Fieber und Nachweis eines 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* (Gelenkpunktat) erfolgte eine 14-tägige orale Amoxicillintherapie. Ein erneuter Nachweis von *Finegoldia* blieb ohne Therapiekonsequenz. Aufgrund wechselnder Kniegelenkschwellungen und Entzündungsparameter (CRP max. 1,6 mg/dl) lag die Prednisolondosis über Monate bei 10-20 mg/d.

Bei Erstvorstellung liegt eine Gonitis rechts mit humoraler Entzündungskonstellation (CRP max. 3,9 mg/dl) vor. Eine auswärtige Knochenszintigraphie markierte nur die Gonitis. Bei fehlendem Hinweis auf eine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung zeigten sich bildmorphologisch dennoch diffuse Synovialproliferationen bei nur geringem Gelenkerguss. Unter dem Verdacht auf eine chronische septische Monarthritis mit wiederholtem Nachweis von *Finegoldia* erfolgte eine rheumachirurgische Vorstellung zur arthroskopischen Probengewinnung für die mikrobiologische Aufarbeitung. Eine Kultur (Pusaustritt aus einem Bohrkanaal bei Schraubenlockerung der Kreuzbandplastik) wies *Finegoldia magna* nach.

Gelenk- und Knocheninfektionen sind meist durch aerobe Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Enterobakterien bedingt. Anaerobe Infektionen verursachen 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 bei zweifachem Nachweis, potentiellen Infektionswegen, Biofilm-begünstigendem Fremdmaterial und Nachweis einer chronischen Entzündung niedriger Intensität. Neue mikrobiologische Techniken unterstützen die Diagnostik.

Case Reports

PKV 10-05

Invasive Streptococcus pyogenes Infektionen

J. Götz¹, R. Sprute¹, L. Stocker¹, B. Stroucken², M. Fabri², N. Jung¹, G. Fätkenheuer¹

¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, DE

²Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Köln, DE

Hintergrund

Streptococcus pyogenes verursacht eine Vielzahl an Infektionen, die von oberflächlichen Weichteilinfektionen und Pharyngitiden bis zu schweren invasiven Infektionen wie der nekrotisierenden Faszitis, Puerperalsepsis und dem toxischen Schocksyndrom (TSS) reichen. Eine invasive Infektion liegt vor bei kulturellem Nachweis von *S. pyogenes* aus normalerweise sterilem Material. Die Inzidenz in Ländern mit hohem Einkommen liegt bei 2,5 bis 3,8/100.000 mit einer case fatality rate bis zu 38% bei Vorliegen eines TSS.

Fallbeschreibung

Wir beschreiben zwei Fälle von invasiven *S. pyogenes* Infektionen mit ungewöhnlichem multifokalem Bild.

Bei einer 72jährigen Patientin bestanden seit wenigen Tagen periorbitale Rötungen mit einer nekrotischen Plaque auf dem rechten Oberlid, wo sich zuvor farbloses Sekret entleert habe. Zudem fanden sich multiple Kratzexkoriationen an den Extremitäten und eine schmerzhafte, inhomogene, teils hämorrhagische Rötung des rechten Unterschenkels. Als Vorerkrankungen waren ein Diabetes mellitus 2 und eine pAVK bekannt. In den Blutkulturen und in der nekrotischen Läsion am rechten Augenlid war kulturell *S. pyogenes* nachweisbar.



72jährige Patientin. Aufnahmebefund mit periorbitaler Rötung und nekrotischer Plaque am rechten Augenlid.

Der zweite Fall betrifft einen 56jährigen Patienten ohne relevante Vorerkrankungen. Seit einer Woche bestanden hohes Fieber, immobilisierende Schmerzen im rechten Kniegelenk und multiplen anderen Gelenken sowie Diarrhoen und Dyspnoe. An einer Fingerkuppe fand sich eine Weichteilläsion, die an eine Splinter-Hämorrhagie erinnerte. Bei Aufnahme war der Patient hypoton und tachykard. In den Blutkulturen gelang der Nachweis von *S. pyogenes*, zudem lagen putride Arthritiden des Knies und des Acromioclaviculargelenkes rechts vor.



56-jähriger Patient. Weichteilläsion an einer Fingerkuppe, die an eine Splinter-Hämorrhagie erinnerte.

Beide Patienten wurden mit Penicillin G und Clindamycin therapiert, worunter es zu klinischer Besserung kam. Die 72jährige Patientin wurde klinisch engmaschig kontrolliert, um eine nekrotisierende Faszitis auszuschließen. Bei dem Patienten mit putrider Arthritis waren zudem operative Eingriffe an Knie und AC-Gelenk notwendig.

Schlussfolgerung

Die klassischen klinischen Manifestationen einer *S. pyogenes* Infektion wie das Erysipel oder die nekrotisierende Faszitis treten unifokal auf, meist findet sich eine Eintrittspforte über die Haut. Jedoch sollte eine invasive *S. pyogenes* Infektion auch bei Patienten mit multifokalen Läsionen der Weichteile oder Gelenke sowie Zeichen einer systemischen Inflammation erwogen werden, auch wenn sich keine Eintrittspforte findet.

Case Reports

PKV 10-06

Familiencluster einer Amöbiasis mit initialer Diagnose einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung und unklarer Exposition

M. Nürnberg, A. K. Lindner, U. Aurbach, G. Equihua Martinez, J. Richter, S. Kotsias-Konopelska

Charité - Univeristätsmedizin Berlin, Center für Global Health, Institut für Internationale Gesundheit, Berlin, DE

Eine in Deutschland lebende Familie stellte sich aufgrund seit Monaten intermittierend auftretender gastrointestinaler Beschwerden der 3 Kinder (Mädchen 8 Jahre, 2 Jungen jeweils 4 Jahre) zur Diagnostik vor. Ein Aufenthalt in den Tropen oder Subtropen in den letzten 10 Jahren wurde verneint. Zuvor hatte es einen Aufenthalt des Vaters in Indien und Kontakt zu einer Au-Pair aus Indonesien gegeben. Bei der Tochter der Familie war kürzlich die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt worden, ohne klinische Besserung unter immunsuppressiver Therapie. Parasitologische Stuhluntersuchungen wurden zuvor nicht durchgeführt.

In der Stuhlmikroskopie fanden sich Zysten passend zu *E. histolytica*, welche sich jedoch morphologisch nicht von apathogenen Spezies wie *E. dispar*, *E. bangladeshi* oder *E. moshkovskii* abgrenzen lassen. Mittels PCR gelang der Nachweis von *E. histolytica*-DNA im Stuhl bei allen Kindern und im Rahmen des Familienscreenings ebenfalls beim Vater. Nach Therapie mit Metronidazol und Paromomycin kam es zu einer guten klinischen Besserung; die parasitologischen Nachuntersuchungen stehen noch aus.

Fazit

Bei unklaren chronisch gastrointestinalen Beschwerden sollte Diagnostik bzgl. intestinaler Protozoen auch ohne Aufenthalt in den Tropen oder Subtropen erfolgen. Gleiches gilt für untypische Präsentationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, da das klinische Bild und diagnostische Charakteristika durch *E. histolytica* Infektionen imitiert werden können [1]. Diese wichtige Differentialdiagnose wird in Nicht-Endemiegebieten vermutlich selten in Betracht gezogen. Die jahrelange Persistenz der Amöben im Darm unterstreicht auch die Indikation einer Therapie nicht nur mit einem Gewebsamöbizid wie Metronidazol sondern auch einem Kontaktamöbizid, in diesem Fall Paromomycin. Zu beachten sind ebenfalls die limitierte Sensitivität der Stuhlmikroskopie und der lange mögliche Krankheitsverlauf, mit einer Persistenz über Monate und Jahre vor einer invasiven Ausbreitung [2].

Literaturangaben

[1] Richter J, Heintges T, Thomassen D, Tannich E, Häussinger D. . (2006), An unsuspected cause of chronic colitis., *Gut.*, 832., 55(6), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856245/pdf/832.pdf>, 2023-02-06

[2] Michael Ramharter, (2022), S1-Leitlinie 042-002: Diagnostik und Therapie der Amöbiasis , Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V., 28, aktueller Stand: 02/2022 , https://register.awmf.org/assets/guidelines/042-002|_S1_Diagnostik-Therapie-Amoebiasis__2022-05_03.pdf, 2023-02-06

▶ POSTER

Thema	Seite
Antibiotic Stewardship (ABS) / Klinische Pharmazie	183
Atemwegsinfektionen / Tuberkulose	191
Case Reports	198
COVID-19	231
Emerging Infections	281
HIV / AIDS	284
Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS)	306
Infektionen bei Kindern und Jugendlichen	311
Infektionsimmunologie / Impfungen	323
Infektionsbiologie / Infektionsdiagnostik	337
Infektionsepidemiologie / Öffentliches Gesundheitswesen / Surveillance	345
Infektionsprävention / Hygiene	363
Klinische Infektiologie (allgemein)	372
Klinische Mikrobiologie	378
Klinische Virologie	382
Mikrobiom	383
Multiresistente Erreger	385
Neue antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie	393
Pilzinfektionen	396
Spezielle Organinfektionen (z.B. Herz, Knochen / Gelenke, Haut / Weichgewebe, ZNS, Devices)	404
Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie	406
Zoonosen / One Health	429

Antibiotic Stewardship (ABS) / Klinische Pharmazie

P-001

Implementierung einer pharmakometrischen Methode zur AUC-basierten Dosierung von Vancomycin im Antimicrobial Stewardship-Team am Universitätsklinikum Würzburg

L. Gundlach¹, G. Surat², C. Burger¹, M. Kunkel¹, O. Scherf-Clavel³

¹Universitätsklinikum Würzburg, Apotheke, Würzburg, DE

²Universitätsklinikum Würzburg, Zentrale Einheit für Krankenhaushygiene und Antimicrobial Stewardship, Würzburg, DE

³Hochschule Aalen, Biopharmazeutische Chemie, Aalen, DE

Fragestellung

Die Veröffentlichung der IDSA-Leitlinie „Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists“ [1] im März 2020 empfiehlt eine Umstellung der Vancomycin-Therapie von einer Talspiegel-überwachten zu einer AUC-basierten Dosierung, da hinreichend Evidenz vorhanden ist, dass die bisherige Dosierung nach Talspiegel (C_{min}) einer AUC-basierten Dosierung unterlegen ist. Wie kann die Umstellung des Monitorings von Vancomycin am Universitätsklinikum Würzburg gelingen?

Methode

Bei der Dosierung von Vancomycin nach AUC wird ein Bereich von 400 – 600 mg/L*h über 24 Stunden angestrebt, statt des zuvor verwendeten Talspiegels von 10 – 20 mg/L je nach Infektion. Zur pharmakometrischen Berechnung der AUC wird ein zertifiziertes Medizinprodukt verwendet. Basierend auf den individuellen Covariaten der Patienten (z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Serumcreatinin), den Dosierungsinformationen (Dosis, Uhrzeit der Gabe), den gemessenen Vancomycin-Serumkonzentrationen und spezifischen Populationsmodellen kann mittels eines Bayes-Verfahrens eine patientenbezogene Dosierungsempfehlung durch einen pharmakometrisch geschulten Apotheker gegeben werden.

Resultat

Im Oktober 2022 konnte den ersten Stationen am Universitätsklinikum eine pharmakometrische Dosierung von Vancomycin nach AUC in der klinischen Routine angeboten werden. In den darauffolgenden Wochen wurden weitere, zunächst Intensiv- und Intermediate Care-Stationen an das Projekt angeschlossen. Je mehr patientenindividuelle Daten vorhanden sind, desto spezifischer wird die Prognose des Vancomycin-Serumkonzentrationsverlaufs, sodass der AUC-Zielbereich erlangt und gehalten werden kann.

Fazit

Die Implementierung einer populationspharmakokinetischen Dosierung nach AUC von Vancomycin konnte erfolgreich durch die Apotheke in die interdisziplinäre Arbeit des Antimicrobial-Stewardship-Teams integriert werden. Die engmaschige Erfassung und Begleitung der Vancomycin-Therapien mittels AUC-basierter Dosierung kann zukünftig für noch spezifischere Empfehlungen und Prognosen genutzt werden.

Literaturangaben

[1] Rybak, Michael J.; Le, Jennifer; Lodise, Thomas P.; Levine, Donald P.; Bradley, John S.; Liu, Catherine; Mueller, Bruce A.; Pai, Manjunath P.; Wong-Beringer, Annie; Rotschafer, John C.; Rodvold, Keith A.; , (2020), Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pe, American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Heal, 835-864, 11, <https://academic.oup.com/ajhp/article/77/11/835/5810200>, 2023-01-13

P-002

Erfahrungsbericht einer bilateralen Klinik Partnerschaft während der COVID-19 Pandemie

K. Kulozik¹, F. Borgans¹, R. Kalondu², D. Nyukuri², C. Stephan¹, L. Vorbeck³, T. Wolf¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 2, Infektiologie, Frankfurt am Main, DE

²Kenyatta National Hospital, Nairobi, KE

³Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, DE

Einleitung

Im Juli 2017 begann die Zusammenarbeit zwischen dem Universitätsklinikum Frankfurt und dem Kenyatta National Hospital im Rahmen des ESTHER-Programms. Ziel war, die Systeme für Antimicrobial Stewardship (AMS) und die Überwachung von therapieassoziierten Infektionen zu stärken. Zwei gemeinsame Projekte wurden bereits erfolgreich abgeschlossen. Zudem ist die Partnerschaft Teil des COMBAT-AMR Netzwerks von afrikanischer und deutscher Kliniken zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen.

Projekte

Anfang 2020 wurden 3 Projekte gleichzeitig initiiert. Das Erste sollte Studierende für die Relevanz von antimikrobiellen Resistenzen sensibilisieren. Kern war ein bilateraler Austausch, in dem die Studierenden bei lokalen AMR-Projekten unterstützen und selbständig Workshops organisieren. In Zusammenarbeit mit dem COMBAT-AMR Netzwerk sollte in einem anderen Projekt eine mobile App implementiert werden, um eine schnellere Übertragung der mikrobiologischen Befunde zu gewährleisten. Das dritte Projekt, eine prospektive Kohorten Studie über postoperative Wundinfektionen, begann im Juli 2020. Das Hauptziel ist die Datenerhebung der Häufigkeit und Resistenzlage bakterieller Erreger bei Patient:innen mit postoperativen Wundinfektionen, sowie die Erstellung von Behandlungsempfehlungen.

Herausforderungen in der COVID-19 Pandemie

Die COVID-19 Pandemie führte in beiden Ländern zu Einschränkungen der personellen Ressourcen und Reisebeschränkungen. Zwischenzeitlich konnte der Studierendenaustausch auf Online Seminare erweitert und in eine überregionale Global Health Vorlesungsreihe implementiert werden. Klinische Studien waren zeitweise nicht realisierbar, da Personal auf beiden Seiten in der Patientenversorgung gebunden war. Einer Verlängerung der Laufzeit und persönliche Besuche halfen trotz weiterhin bestehender Pandemie die Wichtigkeit der Studie zu verdeutlichen.

Fazit

Das Studierendenprojekt konnte Ende 2022 nach 17 Monaten Verlängerung beendet werden und erreichte in beiden Ländern eine gesteigerte Sensibilität für den Umgang mit Antibiotika und mikrobiologischer Diagnostik. Die Implementierung der App konnte bei reduzierten Ressourcen nicht erreicht werden. Die Studie über postoperative Wundinfektion ist in der Phase der Probensammlung. Durch die Projektarbeit konnte eine stabile Zusammenarbeit auf administrativer, sowie fachlicher und studentischer Ebene erreicht werden.

Der Freiburger Antibiotika-Kompass für Studierende im Praktischen Jahr als innovatives Lehrangebot im Blended-Learning-Format – Evaluation der Pilotphase

K. Stete¹, D. Walzer¹, G. Fink¹, K. Bornkamm², S. Horn³, W. Kern¹, S. Rieg¹

¹Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Infektiologie, Freiburg, DE

²Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, DE

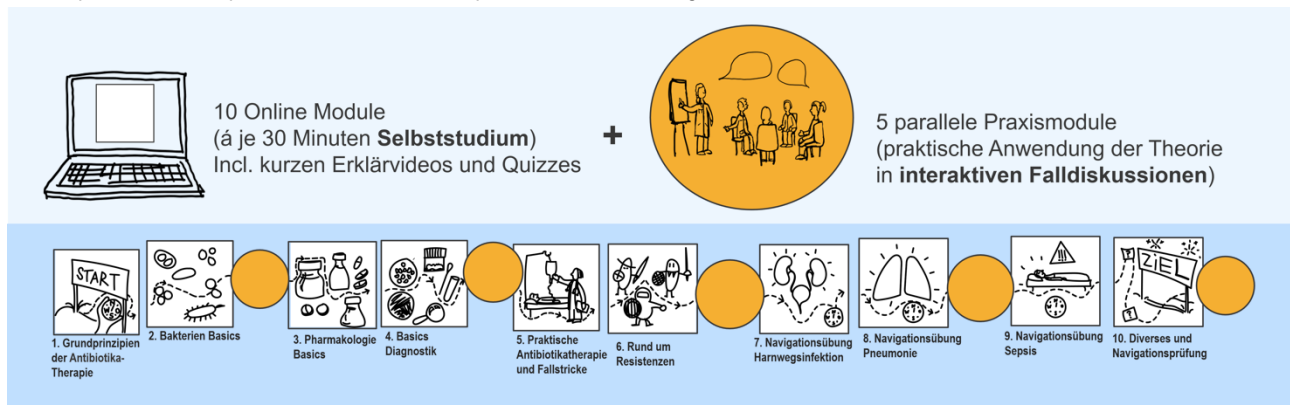
³Klinik für Innere Medizin 2, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, DE

Fragestellung/Zielsetzung

Die Durchführung von Lehrangeboten zum rationalen Einsatz von Antibiotika ist in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (1). Studien aus mehreren Ländern zeigen, dass Studierende zum Ende der Ausbildung einen Mehrbedarf an Lehrveranstaltungen im Bereich Antibiotikaanwendung haben (2). Unser Ziel ist es, mit dem Antibiotika-Kompass ein Lehrangebot für angehende Ärzt*innen zu schaffen, das nachhaltig im Einsatz von Antibiotika schult.

Methoden

Im Jahr 2021 entwickelten wir einen Kurs im Blended-Learning-Format für PJ-Studierende im Tertiärs Innere Medizin. Der Kurs umfasst 10 Online-Module zum Selbststudium sowie 5 parallele Präsenz-Module zum Transfer der Theorie in die Praxis mit didaktischem Schwerpunkt auf konzeptuellem Verständnis und praktischer Anwendung.



Kursformat und Kursinhalte des Freiburger Antibiotika-Kompass im Blended-Learning-Format. Inhaltlich wird zunächst das Grundwissen aus Mikrobiologie und Pharmakologie wiederholt und verknüpft. Später werden praktische Anwendung und das Management relevanter fachübergreifender Krankheitsbilder behandelt.

Zahlreiche Visualisierungen wie Comics und Videos sowie neue Lehrmaterialien wie ein „Antibiotika-Regal“, das Substanzen nach Alltagsrelevanz ordnet, wurden zur Erhöhung der Anschaulichkeit erstellt.

In der Pilotphase zwischen 06/2021 und 06/2022 wurde der Kurs dreimalig durchgeführt, mit insgesamt 87 Teilnehmenden. Ab 10/2021 wurde neben der allgemeinen Kursevaluation (über die Evaluationsplattform der Universität Freiburg) in einem englischsprachigen Online-Survey, angelehnt an eine europaweite Erhebung der ESCMID (2), erfasst, wie gut sich die Studierenden vor und nach der Kursteilnahme in 27 Kompetenzbereichen der rationalen Antibiotikatherapie vorbereitet fühlen. 56 Teilnehmende wurden eingeladen, an der anonymen Erhebung teilzunehmen.

Ergebnisse

Insgesamt war das Feedback der Studierenden zum Kurs sehr positiv, mit einer Evaluations-Gesamtnote von 1,1 ($\pm 0,3$, Schulnoten-Skala 1-6). Insbesondere das Blended-Learning-Format sowie das didaktische Konzept mittels zahlreicher Visualisierungen wurden sehr gut aufgenommen. Die hohe Relevanz der Inhalte für die zukünftige klinische Tätigkeit wurde bestätigt. Der Anteil der Studierenden, die sich ausreichend vorbereitet fühlten, war nach dem Kurs für alle erfragten Kompetenzen deutlich höher als vor Kursteilnahme. Der Kompetenzzuwachs war bei der Indikationsstellung und praktischen Aspekten der Antibiotika-Verschreibung am höchsten.

<i>How well do you feel prepared ...</i>	Students reporting to feel at least "sufficiently prepared"	
	Before course participation, (n) %	After course participation, (n) %
To recognise the clinical signs of infection	(38/45) 84,4%	(21/21) 100,0%
To assess the clinical severity of infection	(24/45) 53,3%	(21/21) 100,0%
To interpret biochemical markers of inflammation (e.g. CRP)	(31/45) 68,9%	(21/21) 100,0%
To decide when it is important to take microbiological samples before starting antibiotic therapy	(22/45) 48,9%	(21/21) 100,0%
To interpret basic microbiological investigations (e.g. blood cultures, antibiotic susceptibility reporting)	(25/45) 55,6%	(21/21) 100,0%
To identify clinical situations when not to prescribe an antibiotic	(13/45) 28,9%	(21/21) 100,0%
To differentiate between bacterial colonisation and infection	(11/45) 24,4%	(21/21) 100,0%
To differentiate between bacterial and viral upper respiratory tract infections	(22/45) 48,9%	(21/21) 100,0%
To select empirical therapy based on the most likely pathogen(s) and antibiotic resistance patterns, without using guidelines	(2/45) 4,4%	(18/21) 85,7%
To decide the urgency of antibiotic administration in different situations	(9/45) 20,0%	(20/21) 95,2%
To prescribe antibiotic therapy according to national/local guidelines	(10/45) 22,2%	(19/21) 90,5%
To assess antibiotic allergies	(7/45) 15,6%	(21/21) 100,0%
To identify indications for combination antibiotic therapy	(2/45) 4,4%	(19/21) 90,5%
To decide the shortest possible adequate duration of antibiotic therapy for a specific infection	(4/45) 8,9%	(18/21) 85,7%
To prescribe using principles of surgical antibiotic prophylaxis	(6/45) 13,3%	(19/21) 90,5%
To review the need to continue or change antibiotic therapy after 48-72 hours, based on clinical evolution and laboratory results	(13/45) 28,9%	(21/21) 100,0%
To assess clinical outcomes and possible reasons for failure of antibiotic treatment	(10/45) 22,2%	(21/21) 100,0%
To decide when to switch from intravenous (IV) to oral antibiotic therapy	(4/45) 8,9%	(18/21) 85,7%

Anteil der Fragebogenteilnehmer*innen, die sich gemäß Fragebogen der ESCMID (2) zum Zeitpunkt der Erhebung mindestens ausreichend vorbereitet fühlten, in verschiedenen Kompetenzbereichen des rationalen Antibiotikaeinsatzes (Ausschnitt von 27 erfragten Kompetenzen)

Fazit

Das Lehrangebot wurde sehr gut angenommen und soll weiter verstetigt werden. Der Kurs schafft einen subjektiven Kompetenzzuwachs im rationalen Antibiotikaeinsatz. Weitere Erhebungen sind angestrebt, um den Kompetenzzuwachs zu objektivieren und dessen Nachhaltigkeit zu erfassen.

Literaturangaben

[1] de With et al., (2018), S3 Leitlinie Strategie zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registriernummer 092/001 – Update 2018

[2] Dyar et al., (2018), Do medical students feel prepared to prescribe antibiotics responsibly? Results from a cross-sectional survey in 29 European countries, J Antimicrob Chemother, 73(8)

P-004

Wissen, Einstellungen und praktische Umsetzung in Bezug auf Antimikrobielle Resistenzen und rationalen Antibiotikaeinsatz in einem Krankenhaus der Tertiärversorgung in Uganda - eine Querschnittserhebung

D. Owachi¹, L. Atikoro¹, E. Schweizer², A. Schneider³, S. Schönherr³, L. Jung³¹Kiruddu National Referral Hospital, Kampala, UG²Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Leipzig, DE³Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

Introduction

The rise in morbidity and mortality associated with antimicrobial resistance (AMR) disproportionately affects low and middle-income countries globally. The knowledge, attitude and practices (KAP) of healthcare workers towards AMR may be key to mitigating its effects. The aim of this work is to develop a comprehensive understanding of knowledge, attitudes and practices of prescribers in a Ugandan tertiary care hospital.

Methods

We invited eligible HCWs at Kiruddu National Referral Hospital (KNRH) to participate in a cross-sectional KAP survey, which was developed based on available literature and validated with local and international experts. Data was collected between December 2022 and January 2023, and descriptive analysis performed using SPSS version 27.

Results

Of the 150 invited eligible HCWs, 124 (83%) participated in the survey. In line with the hospital demographics, the mean age of respondents was 33 years, with the majority being male (n=95, 75%). More than half (n=76, 54%) had less than five years of clinical experience. Nearly all the HCWs acknowledged AMR as a significant problem in Uganda (n=117, 94%) and in KNRH (n=110, 89%). Overprescribing of antimicrobials by HCWs (n=94, 76%), lack of antimicrobial susceptibility testing (n=61, 49%) and over-the-counter sales of antibiotics (n=58, 47%) were most commonly identified as contributing factors. Despite having high confidence in their own interpretation of culture results and prescription of treatments, the majority of HCWs (n=74, 72%) believed that antibiotics were overprescribed at their hospital. In addition, the following AMS-related challenges were identified; culture results returning late to clinicians (73%), the microbiology laboratory lacking a communication mechanism to relay culture results (42%), shortage of specimen collection bottles (47%) and AMR tests not being readily affordable by patients (42%).

HCWs recommend the development of institutional-based clinical guidelines and targeted training to improve AMR practices at KNRH.

Conclusion

Despite the high awareness of AMR among HCWs at KNRH, operational shortfalls such as inadequate logistics and communication channels as well as lack of institution-based treatment guidelines provide a barrier to AMS. In conjunction with local resistance surveillance and antimicrobial consumption data, this survey will form the foundation for targeted training and quality improvement approaches.

P-005

Ambulante parenterale Antiinfektivtherapie (APAT) aus gesundheitsökonomischen Aspekten: Eine retrospektive Fallserie von 112 Patienten aus den Vivantes Kliniken Berlin zwischen 2020-2022

C. Isner, M. Rust, T. Hümpfner, S. Achterberg

Vivantes Auguste Viktoria Klinikum, Infektiologie, Berlin, DE

Einleitung

APAT ermöglicht Patienten mit Infektionskrankheiten, die weiterhin eine intravenöse Therapie brauchen und für die es keine orale Alternative gibt (u.a. wegen Resistenzen, Unverträglichkeiten oder Allergien), eine frühzeitige Entlassung in die Häuslichkeit und trägt signifikant zu einer Verkürzung der Verweildauer bei.

Methoden

In dieser retrospektiven Fallserie wurden 112 Patienten, die mit APAT entlassen wurden, aus ökonomischen Gesichtspunkten untersucht. Die APAT-Tage sind theoretisch die Tage, die der Patient noch im Krankenhaus verbracht hätte, um seine Antiinfektivtherapie zu erhalten. Die durch APAT eingesparten Tage führen einerseits zu einem *Erlösverlust* durch die frühere Entlassung, auf der anderen Seite kann das freigewordene Bett durch einen neuen Patienten belegt werden, der hier als durchschnittlicher Fall für die jeweilige Fachabteilung im APAT-Zeitraum als *Potential* berechnet wird. Im *Delta* ist die Differenz zwischen Potential und Erlösverlust durch die kürzere Verweildauer enthalten.

Ergebnisse

Die Verweildauer der 112 untersuchten Patienten wurde durch APAT um insgesamt 2044 Tage verkürzt (Mittelwert: 18,3 Tage pro Patient). Der Gesamterlösverlust liegt bei 392.919 €, der durchschnittliche Erlösverlust pro Patient bei 3508 €. Für 112 Patienten ergibt sich ein Potential von 994.120 € (pro Patient 8876 €). Insgesamt wurde ein Delta von 585.082 € erwirtschaftet. Der Mittelwert lag bei 5.368 €. Hiermit ergibt sich eine durchschnittliche Kostenersparnis von 5.368 € pro Patient, der mit APAT entlassen wird.

Diskussion

Diese retrospektive Fallserie ist die erste Studie in Deutschland, die sich mit den ökonomischen Aspekten der APAT befasst. Bei insgesamt 85 von 112 Patienten wurde die obere Grenzverweildauer durch APAT nicht überschritten. Das Einsparpotential steigt deutlich in den Fachabteilungen mit höheren Tagessätzen an. Erlösverluste durch frühere Entlassung sind v.a. bei Patienten mit hohem Case Mix zu verzeichnen. Voraussetzung für das errechnete Potential ist eine 100 % Belegung des durch APAT freigewordenen Bettes sowie die Annahme, dass der Erlös den durchschnittlichen Tagessätzen entspricht. Auch nach Abzug von 30 % (z.B. Belegung von 70 %) ergibt sich noch eine Kostenersparnis von 2690 € pro Patient, der mit APAT entlassen wurde.

P-006

Auswirkungen der patientenindividuellen Unit-Dose-Versorgung auf den Antibiotikaverbrauch

D. Wilke, K. de With

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Zentralbereich Klinische Infektiologie, Dresden, DE

Hintergrund

Die Unit-Dose-Versorgung stellt eine automatisierte patientenindividuelle Verpackung, Etikettierung und Belieferung der Stationen mit Arzneimitteln durch eine Apotheke dar. Die Vorteile der Unit-Dose-Systeme liegen in der Erhöhung der Patientensicherheit. Nachteilig ist, dass aufgrund logistischer Prozesse kurzfristige Verordnungsänderungen unberücksichtigt bleiben. Zu viel verpackte Arzneimittel müssen aus Qualitätsaspekten entsorgt werden. Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der daraus resultierenden Arzneimittelentsorgung auf den Antibiotikagesamtverbrauch aufzuzeigen.

Methoden

An einem Universitätsklinikum mit Unit-Dose-System für oral applizierte Antibiotika wurden die nicht applizierten Tabletten im Zeitraum Januar bis März 2019 auf drei internistischen Stationen (2x Gastroenterologie, 1x Pulmologie) dokumentiert. Zur Verbrauchsdarstellung wurde neben der Stückzahl zusätzlich die Definition der empfohlenen Tagesdosis (RDD) aus dem ADKA-if-DGI – Projekt (Stand 2019) verwendet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 16 % aller Unit-Dose - verpackten Antibiotika, 264 Tabletten bzw. 131 RDD, entsorgt. Die drei anteilmäßig am häufigsten entsorgte Substanzen waren mit 21% Metronidazol (112 Tabletten, 54 RDD), mit 21% Amoxicillin/Clavulansäure (48 Tabletten, 26 RDD) und mit 19% Clarithromycin (36 Tabletten, 11 RDD) (Tabelle 1). Dies betraf 75 Patienten (9 % der auf den Stationen befindlichen Patienten) mit durchschnittlich 2 Tabletten (IQR 1-4,5). Der Anteil ungenutzter und entsorgter Unit-Dose - verpackter Antibiotika betrug 4 % (RDD: 131/3259) am Antibiotikagesamtverbrauch.

Antibiotikum	Belieferte Mengen oraler Antibiotika		Entsorgte Mengen oraler Antibiotika		
	Anzahl Tabletten	Anzahl RDD	Anzahl Tabletten	Anzahl RDD	Anteil RDD
Metronidazol	632	263	112	54	21%
Amoxicillin, Clavulansäure	266	124	48	26	21%
Clarithromycin	230	58	36	11	19%
Ciprofloxacin	353	145	20	10	7%
Levofloxacin	64	62	9	9	15%
Cotrimoxazol	289	105	15	6	6%
Amoxicillin	49	22	8	4	18%
Moxifloxacin	11	11	3	4	36%
Clindamycin	37	12	9	4	33%
Azithromycin	11	11	2	2	18%
Rifampicin	66	25	2	1	4%
Cefuroxim	8	4	0	0	0%
Gesamt	2016	842	264	131	16%

Belieferte und entsorgte Mengen Unit-Dose – verpackter oraler Antibiotika (Empfohlene definierte Tagesdosen, RDD nach ADKA-if-DGI; Stand 2019)

Schlussfolgerungen

Der Anteil entsorgter Unit-Dose – verpackter oraler Antibiotika fiel mit 16% überraschend hoch aus. Für die Verbrauchssurveillance von Antibiotika scheint die Unit-Dose – Versorgung keine Vorteile i.S. der Vermeidung von Überschätzung des tatsächlichen Einsatzes oraler Antibiotika zu haben. Limitierend ist der kurze Untersuchungszeitraum von 3 Monaten und die Beschränkung der Erhebung auf drei Stationen des Universitätsklinikums. Vor dem Hintergrund bestehender Lieferengpässe stellt die Vermeidung der Entsorgung von Unit-Dose - verpackten oralen Antibiotika eine Herausforderung dar.

Empowering primary healthcare workers in antimicrobial stewardship by eLearning. Progress in eight countries in the Middle East, Eastern and Southern Africa.H. Ahmed¹, D. Villinger¹, K. Ochel¹, E. Schmitt²¹medmissio - Institute for Global Health, Würzburg, DE²Misereor, Aachen, DE

Antimicrobial resistance (AMR) is among the leading causes of death. The highest burden is observed in low-resource settings.¹ WHO recommends implementing National Action Plans (NAPs). A review identified marked gaps in operationalization.² The eLearning course "Optimizing Antibiotic Prescribing" for medmissio– Misereor health partners resulted in developing setting-specific answers.

The organizations offer capacity building and support to health care partners in Africa and the Middle East. Pilot experiences proved the concept of continued online collaboration. Tools to overcome IT difficulties were the use of multiplatform content management systems, current communication channels or the online library MEDBOX³. The creation of two groups helped to facilitate peer-to-peer exchange. One group included participants from South Sudan, Kenya, Zimbabwe, Tanzania, and South Africa, and the other from Syria, Lebanon, and Iraq. The professional qualifications of participants enrolled have been program coordinators, physicians, pharmacists or nursing staff. During twelve biweekly sessions, international experts covered topics like animal and environmental health, AMR advocacy, principles of antibiotic prescribing, infection prevention and control or improved clinical management of current infections.

Twenty-eight continuously attending participants belonged to major church-based health networks or institutions with a regional service mandate. A baseline study revealed that nine out of ten never received training on AMR before. The lack of involvement in the NAPs, the lack of availability of 'access group antibiotics' of the WHO essential medicine list, the high demand by patients for antibiotics or the lack of reliable microbiology laboratory facilities have been identified as problems. After training, participants reported the establishment of multidisciplinary treatment teams, improvement of procedures of antibiotic prophylaxis for surgery, update of institutionalized treatment guidelines or community awareness-raising actions. Participating institutions indicated using antibiotics following stewardship principles.

In conclusion, NAPs to control AMR lack involvement and operationalization on the most decentralized level. Long-term online collaboration is a feasible and efficient tool to address deficiencies at least partially. Major challenges remain, like the provision of essential antibiotics or the access to appropriate microbiology capacities.

Literaturangaben

[1] Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al., (2022), Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, *The Lancet*, 399(10325):629–55

[2] Charani E, Mendelson M, Pallett SJC, Ahmad R, Mpundu M, Mbamalu O, et al., (2023), An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations, *The Lancet Global Health*, S2214109X23000190

[3] medbox.org

Atemwegsinfektionen / Tuberkulose

P-008

Genetische Diversität und Mikroevolution von *Staphylococcus aureus* bei der Langzeitbesiedlung eines Patienten mit Mukoviszidose

C. Böing¹, C. Rump², A. Mellmann¹, B. Kahl²

¹Institut für Hygiene des Universitätsklinikums Münster, Münster, DE

²Institut für medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Münster, Münster, DE

Fragestellung

Die Mukoviszidose (engl. *cystic fibrosis*, CF) ist eine angeborene Erkrankung, die mit einer chronischen mikrobiellen Besiedlung und rekurrierenden Infektionen der Lunge assoziiert ist. *Staphylococcus aureus* gilt hierbei als einer der bedeutendsten pathogenen Erreger. In dieser Studie haben wir die Mikroevolution und genetische Diversität von *S. aureus* in der Lunge eines persistierend besiedelten CF-Patienten untersucht.

Methode

Über einen Zeitraum von einundzwanzig Jahren wurden bei dem Patienten insgesamt 90 *S. aureus*-Isolate aus nasopharyngealen und respiratorischen Materialien gesammelt. Im Rahmen einer Studie, die die Diversität von *S. aureus* untersucht hat, wurden 40 Isolate aus einem einzigen Sputum kultiviert. Nach der Ganzgenomsequenzierung aller Isolate wurden die *spa*-Typen, die Gene des *core genome multilocus sequence typing* (cgMLST)-Schemas auf SNVs (*single nucleotide variants*) und weitere Gene, die mit einem (hyper)Mutatorphänotyp assoziiert sind (*mutL*, *mutS*, *nth*, *polA*, *sodA*, *ung*), untersucht. Zur Bestimmung der Mutationsrate wurde ein *Boa_Image_Frame*-Mutationstest mit Rifampicin durchgeführt. Die Bakterienkulturen wurden in verschiedenen Verdünnungen auf BHI-Agarplatten mit und ohne Rifampicin ausplattiert. Nach 24 Stunden Inkubation bei 37 °C wurden die Kolonie bildenden Einheiten (KBE) gezählt und die Mutationshäufigkeit aus dem Quotienten von KBE auf Agar mit und ohne Antibiotikum ermittelt.

Resultat

Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurden bei dem Patienten *S. aureus*-Stämme nachgewiesen, die 8 unterschiedlichen *spa*-Typen zuzuordnen waren. Ab 2011 wurden nur noch Isolate mit dem *spa*-Typ t021 nachgewiesen, wobei der überwiegende Teil der Isolate bei fortschreitender Besiedlungsdauer eine zunehmende genetische Diversifizierung aufwiesen. Andere Isolate desselben *spa*-Typen hatten sich über mehrere Jahre genetisch kaum verändert. Die Analyse der Mutatorgene ergab, dass in der Gruppe mit zunehmender Diversifizierung eine *loss-of-function* (LoF) Mutation im Mutatorgen *mutL* bestand. Die Mutationsrate der Isolate (*mutL* n=9, *mutL*-LoF n = 10) mit *mutL*-LoF Mutation zeigten eine höhere Mutationsrate, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Fazit

Die *mutL*-LoF Mutation könnte ein wesentlicher Treiber der Diversifizierung bei der Mikroevolution von *S. aureus* während der Langzeitbesiedlung von CF-Patienten darstellen, was durch Analyse weiterer Patienten mit Langzeitnachweis von *S. aureus* überprüft werden sollte.

Individualisierte Therapie bei XDR-Tuberkulose: Fallbericht einer 37-jährigen Ukrainerin

M. Macholz¹, N. Köhler^{2,3,4}, S. Kalbitz¹, S. Zegarek¹, I. Friese⁵, M. Kuhns⁵, C. Lange^{2,3,4,6}, C. Lübbert^{1,7,8}

¹Klinikum St. Georg, Abteilung Klinische Chemie, Immunologie und Hämatologie, Leipzig, DE

²Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Klinische Infektiologie, Borstel, DE

³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Borstel-Hamburg-Lübeck-Riems, Borstel, DE

⁴Universität zu Lübeck, Respiratory Medicine & International Health, Lübeck, DE

⁵Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Nationales und WHO Supranationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel, DE

⁶Baylor College of Medicine und Texas Childrens' Hospital, Houston, Texas, US

⁷Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

⁸Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Leipzig, DE

Antibiotikaresistenz ist ein Problem für die weltweite Tuberkulose (TB)-Bekämpfung, besonders in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Allein auf die Ukraine entfallen 11% der antibiotikaresistenten TB-Fälle Europas. Der russische Angriff auf die Ukraine hat eine massive Migration ausgelöst. Vertriebene Tuberkulosepatient:innen sind während der Migration Arzneimittelknappheit und prekären Unterbringungs- und Transportbedingungen ausgesetzt, was das Risiko von Therapieversagen und Übertragung von *Mycobacterium tuberculosis* erhöht. Da etwa eine Million Ukrainer:innen nach Deutschland geflohen sind, wird auch in Deutschland eine deutliche Zunahme von Fällen resistenter Tuberkulose beobachtet.

Wir berichten über eine 37-jährige Ukrainerin aus Charkiw, bei der im Februar 2022 eine extensiv-resistente (XDR)-TB diagnostiziert wurde und die seit Juni 2022 in unserer Klinik behandelt wird. Die initiale Testung ergab Resistenzen gegen Rifampicin, Isoniazid, Fluorchinolonen und Linezolid (XDR-TB). Die eingeleitete Therapie bestand aus Bedaquilin, Clofazimin, Cycloserin, Delamanid und Meropenem/Clavulanat. Nach Aufnahme in unsere Klinik verkürzte sich jedoch die Zeit bis zur Kulturpositivität (TTP), erneute Testung ergab zusätzliche Resistenzen gegen Bedaquilin und Clofazimin, jedoch keine Linezolid-Resistenz (XDR-TB). Wir wechselten daher zu einem individualisierten Schema aus Linezolid, Terizidon, Meropenem/Clavulanat, Delamanid, Amikacin und PAS, unter engmaschiger Überwachung mit wöchentlicher Sputum-Mikroskopie und Flüssigkulturen, therapeutischer Arzneimittelüberwachung (TDM), Reintonaudiometrie und Elektroneurographie (ENG).

Das TDM zeigte hohe Linezolid-Konzentrationen sowie eine ausreichende Exposition gegenüber Terizidon, Meropenem, Clavulanat, Delamanid und PAS. Die Audiometrie ergab einen Hochton-Hörverlust von 20-50 dB bei 10 kHz, und die ENG zeigte Anzeichen einer leichten Polyneuropathie, die beide von der Patientin toleriert wurden. Die TTP nahm zu und nach 2 Monaten adjustierter Therapie wurde erstmalig kein Bakterienwachstum auf Festkulturen mehr beobachtet.

Im Einklang mit der aktuellen S2k-Leitlinie wird eine Therapiedauer von mindestens 18 Monaten angestrebt. Diese Krankengeschichte unterstreicht die Schwierigkeiten, effektive Therapieregime für Patienten mit XDR-TB zusammenzustellen und macht auf die Gefahren durch mögliche Nebenwirkungen der Behandlung und die erheblichen infektionsmedizinischen Folgen von Krieg und Verfolgung aufmerksam.

P-010

Is it really pneumonia? - High burden of RSV and Influenza in patients presenting with suspected pneumonia in the emergency room of a German tertiary hospital in fall of 2022

M. Etemeyer^{1,2,3}, M. Florey², K. Tanida⁴, J. Jochum^{1,2}, U. Schulze-Sturm^{2,5}, M. Lütgehetmann⁴, M. Baehr², M. Addo^{1,3,6}, S. Schmiedel¹, H. Rohde⁴, T. Koch^{1,2,6}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, DE

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Antibiotic Stewardship Team, Klinikapotheke, Hamburg, DE

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung, Hamburg, DE

⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Hamburg, DE

⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, DE

⁶Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, DE

Bacterial pneumonia can be challenging to diagnose as a complete picture of clinical, radiographic, laboratory and microbiological findings is necessary and seasonal viruses or non-infectious etiologies can cause similar symptoms. Inadequate diagnosis can, in turn, increase the risk of “over-treatment” with antibiotics. The aim of this study was to quantify the burden of respiratory disease of bacterial, viral and non-infectious causes and treatment choices in the emergency department (ED) of a tertiary care hospital in Germany in fall of 2022.

Over a time period of 6 weeks in November and December 2022 (week 45 to 50), data were prospectively collected in the context of the quality control initiative in our hospital. All patients presenting with signs and symptoms justifying pneumonia as a differential diagnosis were documented. These included respiratory (e.g., cough, dyspnea) and general symptoms (e.g., fever, malaise, headaches, myalgia). The following parameters were recorded: diagnosis at the end of ED attendance, clinical examination, laboratory measurements, radiographic findings, pathogen detected in microbiological samples taken and antimicrobial therapy initiated. All data were anonymized before retrieval.

In the observation period, 243 patients had pneumonia included in their differential diagnoses. While the number of bacterial pneumonias remained stable, an increase in the respiratory infections due to viral pathogens could be observed from 7 cases of viral infections recorded as primary diagnoses in week 45 to 31 in week 50. Microbiological assessment was underutilized as urine and sputum were collected in only 13 % and 11 %, respectively, in patients with bacterial pneumonia as their primary diagnosis. There was a high burden of co-infections and an overlap of treatments administered. 41 out of 243 patients (17 %) received antibiotic coverage without diagnosis of a bacterial etiology, while antiviral treatment options seemed to be underutilized.

Important diagnostic and therapeutic challenges remain in managing patients with suspected pneumonia in the ED. Clinical, laboratory and radiographic examination were utilized sufficiently while the yield of microbiological sampling needs to be improved. During fall of 2022, the burden of seasonal viral respiratory disease increased unusually early.

A Decade of Endemic Human Coronaviruses: Epidemiological and Clinical Significance at a Tertiary Care Hospital in Germany

C. Propach, M. Hönemann, C. Pietsch

Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, FB Virologie, Leipzig, DE

Introduction

The four endemic human Coronaviruses HCoV-OC43, -NL63, -HKU1, and -229E are common viral pathogens of the respiratory tract and can further be classified into alpha- (HCoV-NL63 and -229E) and beta-coronaviruses (HCoV-OC43 and -HKU1). A thorough knowledge of the epidemiology of HCoV is urgently needed and may provide valuable insight into a future circulation pattern of the then newly endemic beta-coronavirus SARS-CoV-2. Therefore, the aim of this study was to characterize the seasonal epidemiology and clinical significance of HCoV infections at the University Hospital of Leipzig.

Methods

More than 40.000 respiratory specimen were analysed with a nucleic acid amplification assay for respiratory pathogens between 2011 and 2022. Additionally, clinical data were retrieved retrospectively from patient charts of cases that had a confirmed infection with an HCoV.

Findings

In total, 865 unique cases, including 391 pediatric and 474 adult cases were identified during the study period. HCoV-OC43 (39%) and -NL63 (30%) were found most frequently, followed by HCoV-229E (17%) and -HKU1 (14%). HCoVs showed a marked seasonality with detections occurring predominantly in the winter months and a peak between January and March. Sporadic detections during the summer were observed for HCoV-OC43 and -NL63. Whereas HCoV-NL63 could be detected in every season, HCoV-OC43 and -HKU1 showed a cyclic two-year circulation pattern. No clear pattern could be deduced for HCoV-229E. In pediatric patients, the main symptoms corresponded to upper respiratory tract infections, including pharyngitis and otitis (60% and 20%, respectively). Eighteen percent of the pediatric cases presented with dyspnea and showed an accumulated incidence of bronchiolitis of 30%. In adults, 13% of the cases were associated with pneumonia. Remarkably, 20% of the adult patients were admitted to the intensive care unit during their stay. Additionally, in 26% of all cases, a co-infection with other pathogens was observed.

Conclusion

Endemic Coronaviruses show a very complex circulation pattern with a strict seasonality. The cyclic circulation of HCoV-OC43 and -HKU1 indicate possible immunologic interactions within this family of viruses. Therefore, future epidemiologic studies are warranted to assess the potential impact induced by the circulation of SARS-CoV-2. Furthermore, the clinical picture and severity of HCoV is highly dependent on the age group and comorbidities of the affected patients.

Influenza bei Reiserückkehrer:innen– eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie

T. T. Brehm¹, F. Shijaku¹, J. Jochum^{1,2}, M. Ramharter^{1,2}, B. Kreuels^{1,2}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, DE

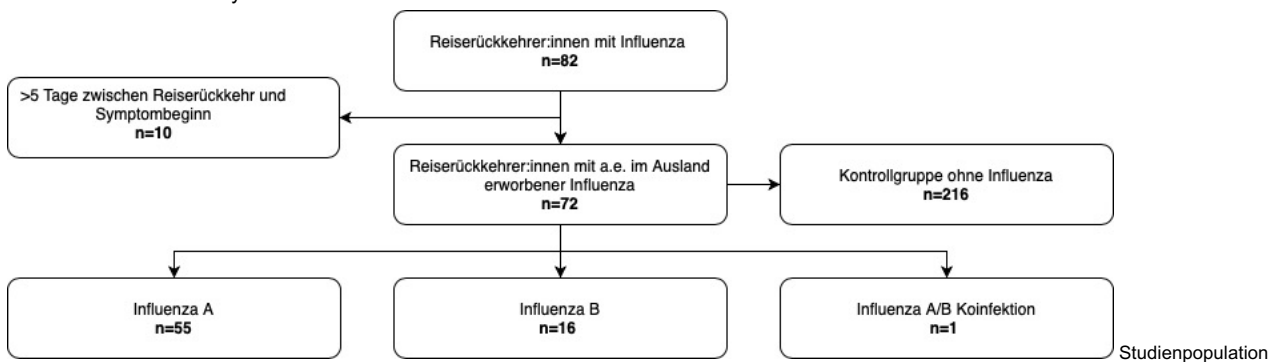
²Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, DE

Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war es, Risikofaktoren für eine Influenza bei Reiserückkehrer:innen zu sowie mögliches Präventionspotenzial zu identifizieren.

Methode

Wir identifizierten alle Reiserückkehrer:innen, bei denen in der reisemedizinischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf am Bernhard-Nocht-Institut zwischen Januar 2015 und März 2020 mittels PCR eine Influenza diagnostiziert wurde. Es erfolgte im Verhältnis 3:1 die Zusammenstellung einer Kontrollgruppe von Reiserückkehrer:innen, die im selben Monat mit einer fieberhaften Erkrankung negativ auf eine Influenzavirusinfektion getestet wurden. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test.



Resultat

Insgesamt erfüllten 72 Patient:innen die Einschlusskriterien. Deren Durchschnittsalter lag bei 33 Jahren (Spanne: 2-78 Jahre), und 41,7 % (n=30) der Studienpopulation waren weiblich. Insgesamt wurden 12,5 % (n=9) der Patienten mit Influenza ins Krankenhaus eingeliefert, 2,8 % (n=2) erhielten eine antivirale Therapie mit Oseltamivir, und 11,1 % (n=8) wurden wegen des Verdachts auf eine bakterielle Superinfektion antibiotisch behandelt. Zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich demographischer Daten, Reiseregionen, Reisegrund oder Reisedauer

	Fallgruppe (n=72)	Kontrollgruppe (n=216)	p
Weiblich, n (%)	30 (41.7)	110 (50.9)	0.17
Medianes Alter (Spanne)	33 (2-78)	35 (0-77)	0.38
Reiseregion, n (%)			
Südostasien (SEAR)	30 (41.7)	73 (33.8)	0.29
Afrika (AFR)	20 (27.8)	67 (21.0)	0.60
Amerika (AMR)	13 (18.1)	35 (16.2)	0.72
Westpazifik (WPR)	8 (11.1)	32 (14.8)	0.43
Östlicher Mittelmeerraum (EMR)	1 (1.4)	8 (3.7)	0.33
Europa (EUR)		1 (0.5)	0.56

Vergleich Fall- und Kontrollgruppe: In der Fallgruppe waren Husten (75.0% vs 38.9%; p<0.001), Myalgien (62.5% vs. 44.0%; p=0,006) und Rhinorrhoe (33.3% vs. 20.4%; p=0.03) häufiger als in der Kontrollgruppe. Insgesamt 20,8 % (n=15) der Patient:innen, bei denen eine Influenza diagnostiziert wurde, litten an Komorbiditäten, für die eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) in Deutschland empfohlen wird. Nur 15,3 % (n=11) dieser Patient:innen hatte eine Reiseberatung erhalten, und nur einer war zuvor gegen Influenza geimpft worden.

Fazit

Die vorliegende Symptomatik, jedoch nicht Reiseziel und -modalität konnte Hinweise auf das Vorliegen einer Influenza bei erkrankten Reiserückkehrer:innen geben. Die niedrige Impfquote bei internationalen Reisenden birgt ein großes Präventionspotenzial.

The DZIF EX-TB-cohort – characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Cologne, Germany

A. Klingmüller^{1,2}, M. Feldmann^{1,2}, S. Rohr¹, L. Helmhold¹, S. Winter^{1,2}, M. Stecher^{1,3}, G. Sauer^{1,3}, J.-J. Vehreschild^{1,3,4}, C. Lehmann^{1,2,3}, G. Plum⁵, L. Junker¹, N. Jung^{1,3}, C. Horn^{1,2}, L. Biehl^{1,3}, J. Malin^{1,2,3}, P. Schommers¹, N. Funke, P. Stephany, G. Fätkenheuer, J. Rybniker, I. Suárez

¹Department I of Internal Medicine, Medical Faculty and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, DE

²Center for Molecular Medicine Cologne (CMCC), Medical Faculty and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, DE

³German Center for Infection Research (DZIF), Bonn-Cologne, DE

⁴Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, DE

⁵Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, DE

Objectives

According to the World Health Organization (WHO), 10.6 million people fell ill with tuberculosis (TB) in 2021, and 1.6 million people died from it. Thus, among infectious agents, *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) remains the major cause of mortality and morbidity worldwide. While pulmonary TB (PTB) is the most common manifestation, any other organ can be involved. In Germany, extrapulmonary TB (EPTB) constitutes for 28,7 % (1109) of all cases. Given the heterogeneity of the disease, diagnosis and treatment are often challenging.

Methods

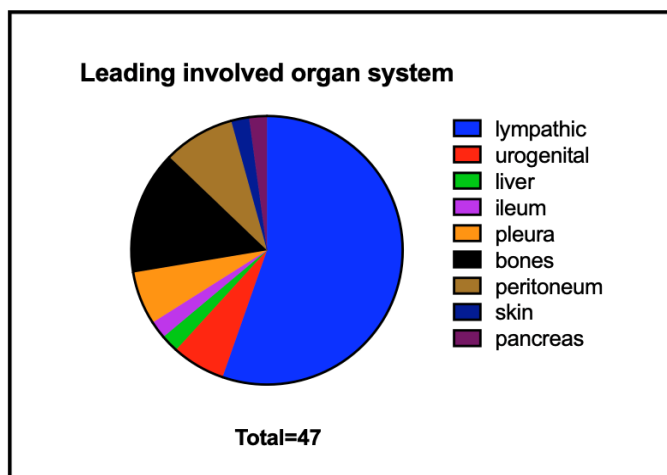
Within a prospective cohort study, funded by DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), we examined 47 EPTB patients to improve the understanding of risk factors, timely diagnosis and treatment. Since 2018, 45 patients with microbiologically confirmed and 2 with clinically suspected EPTB were enrolled at the University Hospital of Cologne, Germany. Clinical data, blood and urine samples were collected at baseline, after 1, 3, 6, 9 and every 3 months in case of prolonged treatment. Statistical analyses were performed with GraphPad Prism 9.

Results

The patients in our cohort had a median age of 36 years and derived from 21 different countries of origin, 36,2 % (17) of them refugees. Vitamin D deficiency was noted in 74,5 % (35). The median time between onset of symptoms and diagnosis was 4 months. An isolated cervical lymph node TB occurred in 36,2 % (17), while all other patients showed involvement of diverse organs. In the collected biopsies microscopy was positive in 17 % (8), PCR in 72,3 % (34) and culture in 80,9 % (38). Sputum samples of 8 patients were found to be PCR or culture positive, while only 2 of these patients showed radiographic lung involvement. A resistance towards at least one antitubercular drug was seen in 10 cases (21,3 %). During treatment 13 (27,7 %) clinically or radiologically confirmed paradoxical reactions were observed. Currently 74,5 % (35) patients have completed therapy with a median duration of 10 months.

Conclusion and outlook

EPTB shows highly variable severities of disease and organ involvements. The diverse clinical picture may prolong the time between onset of symptoms and therapy start. Sputum positivity can be present even without radiological pulmonary involvement and may be helpful in diagnosis and measuring treatment response. To better define diagnostic and treatment biomarkers for EPTB, a novel multicenter study will be initiated in 2023 in 6 DZIF centers.



Leading involved organ system

P-014

Spirometrie und Belastungstoleranzmessung bei Pat. mit Tuberkulose und post-TB-Lung Disease in Kathmandu/Nepal

K. Avsar^{1,2}, A. Heinrich³, I. Zaimova³, C. Kreutz³, B. Shresta⁴

¹Kuratorium für Tuberkulose in der Welt.e.V., Munich, DE

²Lungenärzte am Rundfunkplatz, 80335 München, DE

³Asklepios Fachklinik Gauting, 82131 Gauting, DE

⁴GENETUP Project/Kathmandu, Kathmandu, NP

Fragestellung

Posttuberkulöse Lungenerkrankungen stellen weltweit eine relevante Erkrankungsentität dar. Insbesondere in Ländern, mit einer hohen Tuberkuloseprävalenz sind posttuberkulöse Lungenerkrankungen (pTB-LD) vermutlich häufig und gehen häufig mit Lungenfunktionseinschränkungen einher. In einer Kohorten-Studie sollte die Frage bearbeitet werden, inwieweit sich die Spirometrien und Belastungstoleranz von Patienten, die eine Tuberkuloseerkrankungen haben bzw. durchgemacht haben im Vergleich zu gesunden Probanden einer altersmäßig vergleichbaren Kohorte sowie Menschen, die sich mit respiratorischen Symptomen vorstellen, aber bei denen eine Tuberkulose nicht diagnostiziert werden kann, unterscheiden.

Methode

In einem TB-Behandlungszentrum in Kathmandu/Nepal (GENETUP-Project) wurden im Zeitraum zwischen 07/2022 und 10/2022 207 Patienten/Probanden rekrutiert. Diese wurden mit einer Spirometrie und einem Sit to Stand Test (STS) untersucht. Beim STS wurden die Wiederholungen erfasst und eine Pulsoxymetrie vor und nach dem Test dokumentiert.

Resultat

Wir konnten insgesamt 85 Tuberkulose-Patienten, 70 Post-TB-Patienten, 31 Patienten mit resp. Symptomen aber ohne TB-Diagnose oder TB-Vorgeschichte sowie 21 gesunde freiwillige Probanden untersuchen. Nach Ausschluss der Spirometrien, die nicht ausreichend auswertbar waren, blieben 177 für die Analyse.

In der Gruppe der TB-Patienten fanden sich in 18,7% Restriktionen (Obstruktion 14,7%), in der Gruppe der Post-TB-Patienten lag die Rate von Ventilationsstörungen höher (Restriktion 19%, Obstruktion 36,2%); im Vergleich hierzu fanden sich bei Pat. mit resp. Symptomen, aber ohne Tuberkulose vorwiegend Obstruktionen (17,4%; Restriktionen 8,7%), bei gesunden Freiwilligen fanden wir keine Restriktionen, und nur eine geringe Anzahl von Obstruktionen (4,8%).

Beim STS kam es in den Kohorten zu unterschiedlichen Belastungstoleranzen: In der TB-Gruppe fanden sich bei 36% der Patienten Sättigungsabfälle von mindestens 3%, in der post-TB-Kohorte bei 55%, in der Non-TB-Gruppe bei 56%, bei den Gesunden bei 14,3%.

Fazit

Wie schon in anderen Studien gezeigt, belegt auch unsere Kohorte, dass eine Tuberkuloseerkrankung einen signifikanten Risikofaktor für eingeschränkte Lungenfunktion darstellt und hier auch höhere Raten an Ventilationsstörungen zeigt als die Vergleichsgruppe. Die Unterschiede in den Spirometrien sind auffällig und rechtfertigen weitere Studien. In diesen sollten dann auch zusätzliche Parameter erfasst werden.

Case Reports

P-015

Invasive Clostridium innocuum-Infektion im Fall einer 3-jährigen Patientin nach Lebertransplantation bei Ornithin-Transcarbamylasemangel

M. Brasseler¹, S. Goretzki¹, E. Tschiedel¹, A. Daniels¹, N. Bruns¹, S. Kathemann², B. Prusinskas², E. Lainka², D. Pilic², P.-M. Rath³, U. Felderhoff-Müser¹, C. Dohna-Schwake¹

¹Universität Duisburg-Essen, Klinik für Kinderheilkunde I, Neonatologie, pädiatrische Intensivmedizin, Infektiologie und Kinderneurologie, Essen, DE

²Universität Duisburg-Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Nephrologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Transplantation, Endokrinologie und Sonografie, Essen, DE

³Universitätsmedizin Essen, Institut für medizinische Mikrobiologie, Essen, DE

Clostridium innocuum, ein grampositives, sporenbildendes Bakterium der Darmflora, kann bei immunsupprimierten Patienten als intrinsisch Vancomycin-resistentes extraintestinales Pathogen systemische opportunistische Infektionen auslösen [1],[2]. Zuletzt wurde vermutet, dass es neben *Clostridium difficile* für antibiotika-assoziierte Diarrhoe verantwortlich ist [3]. Die klinische Manifestation einer invasiven Infektion durch *Clostridium innocuum* bei einer pädiatrischen Patientin nach Lebertransplantation soll anhand dieses Falls dargestellt werden.

Wir berichten von einem 3-jährigen Mädchen mit Ornithin-Transcarbamylasemangel mit Z.n. hyperammonämischen Koma, Lebersynthesestörung und metabolischem Stroke. Das Mädchen wurde im Oktober '21 High Urgency (HU) gelistet und im November transplantiert (Split-Organ). Hauptkomplikation des postoperativen Verlaufs war ein reduzierter Fluss in der Arteria hepatica. Im Dezember erfolgte zunächst die Entlassung mit einer dreifach immunsuppressiven Therapie (Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Prednison). 7 Tage später wurde das Mädchen mit Fieber erneut stationär aufgenommen. Ein intraparenchymatöser Leberabszess wurde dargestellt, drainiert und kalkuliert antibiotisch mit Vancomycin und Meropenem therapiert. In einem intraoperativ entnommenem Punktat sowie in der Blutkultur konnte *Clostridium innocuum* kultiviert werden (Vancomycin resistent, Meropenem sensibel). Im Verlauf waren mehrfache Drainagewechsel bei wiederkehrendem Flüssigkeitsverhalt durch rezidivierende Abflussprobleme und Infektionspersistenz notwendig. Im Januar '22 erfolgte eine Magnetresonanztomographie der Leber. Hier demaskierte sich eine Verbindung zwischen Substanzdefekten mit Leberzellnekrosen und den Gallenwegen, eine neue Leberventhrombose und Thrombose der Arteria hepatica. Bei arteriellem Verschluss erfolgte die erneute HU Listung und die Re-Transplantation (Verstorbenenenspende). Das Mädchen erhielt bei Re-Transplantation eine zweifach-immunsuppressive Therapie aufgrund der vorherigen Komplikationen sowie eine perioperative Therapie mit Meropenem. 2 Jahre später befindet sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand zu Hause.

Der Fallbericht zeigt einen schweren Verlauf einer extraintestinalen Infektion mit *Clostridium innocuum* bei immunsupprimierter pädiatrischer Patientin. Durch antibiotische und chirurgische Therapie konnte eine vollständige Restitution erreicht werden.

Literaturangaben:

[1] Smith, L. D. & King, E. , (1962), *Clostridium innocuum*, sp. n., a sporeforming anaerobe isolated from human infections, Journal of bacteriology, 938-939, 83(4), DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.83.4.938-939.1962>

[2] Chia, J. H., Feng, Y., Su, L. H., Wu, T. L., Chen, C. L., Liang, Y. H., & Chiu, C. H. , (2017), *Clostridium innocuum* is a significant vancomycin-resistant pathogen for extraintestinal clostridial infection, Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical M, 560-566, 23(8), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.025>

[3] Cherny, K. E., Muscat, E. B., Reyna, M. E., & Kocielek, L. K. , (2021), *Clostridium innocuum*: Microbiological and clinical characteristics of a potential emerging pathogen, Anaerobe, 102418, 71, <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102418>

Case Reports

P-016

Pneumonie und akute Lungenblutung eines Frühgeborenen der 26. SSW im Rahmen einer Ureaplasmeninfektion.

S. Winterland, J. Soler-Wenglein

Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bielefeld, DE

Hintergrund

Wir berichten über den Fall eines männlichen Frühgeborenen der 26. SSW, welches am 19. Lebenstag (LT) im Rahmen einer Ureaplasmapneumonie eine akute Lungenblutung erlitt.

Fall

Entbindung mit 25+5 SSW spontan aus grünem Fruchtwasser nach unvollständiger RDS-Prophylaxe. Initial komplikationslose Durchführung einer Surfactantgabe per „LISA“. Anschließend non-invasive Atemunterstützung. Auf Grund respiratorischer Erschöpfung mit Hyperkapnie sekundäre Intubation am 4. LT. Beginn einer Betametasoetherapie bei radiologischen Hinweisen für „early-onset BPD“ und erfolgloser Entwöhnung von der invasiven Beatmung. Extubation gegen non-invasive Beatmung am 4. Behandlungstag mit Cortikoid. 2 Tage später notfallmäßige Reintubation im Rahmen einer akuten, Hb-relevanten Lungenblutung.

Ab dem 1. LT bei Verdacht auf Neugeboreneninfektion 7-tägige, kalkulierte Antibiotikatherapie mit Ampicillin/Sulbactam und Gentamicin. Am 10. LT respiratorische Verschlechterung, so dass bei radiologischem Nachweis von beidseitigen pneumonischen Infiltraten eine kalkulierte Therapie mit Meropenem und Vancomycin im Rahmen einer Late Onset Sepsis erfolgte. Diese wurde bei ausbleibender Besserung am 3. Behandlungstag um Fluconazol erweitert. Schlussendlich Nachweis von Ureaplasma spp. im Trachelsekret, so dass das Regime um eine 14-tägige Clarythromycintherapie erweitert wurde. Hierunter klinische Besserung und Stabilisierung der Beatmungssituation. Ein Keimnachweis im Blut gelang zu keinem Zeitpunkt. Im vaginalen Abstrich der Mutter kein Nachweis einer Ureaplasma besiedlung.

Schlussfolgerung

Die Relevanz von Infektionen mit Ureaplasma spp. rückt seit den letzten 15-20 Jahren zunehmend in den Focus auf neonatalen Intensivstationen. Zu den kurzfristigen Problemen einer solchen Infektion zählen neben einer akuten, neonatalen Pneumonie auch die hochgradige intraventikuläre Hämorrhagie, die Retinopathie des Frühgeborenen sowie die nekrotisierende Enterocolitis.

Im vorliegenden Fall zeigt sich eindrücklich die Schwere einer akuten, para- bzw. postnatalen Infektion mit Ureaplasma spp. im Sinne einer Pneumonie und „early-onset BPD“.

Bei klinischen und radiologischen Zeichen einer Pneumonie und „early-onset BPD“ ist daher ein gezieltes Erfassen einer möglichen Ureaplasmainfektion durch Gewinnung von geeignetem Material, z.B. Trachealsekret und maternalem Vaginalabstrich, sinnvoll.

Case Reports

P-017, PKV 10-04

Low-grade ist nicht harmlos

M. Huber¹, I. H. Tamer¹, K. Bress², K.-P. Hunfeld³, U. Müller-Ladner¹

¹Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, DE

²Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, ärztliche Leitung des Antibiotic Stewardship, Bad Nauheim, DE

³Krankenhaus Nordwest, Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, DE

Eine 52-jährige Patientin stellt sich wegen einer chronischen Monarthritis des rechten Knies vor. Diese sei progressiv nach einer Meniskus- sowie nachfolgenden Kreuzbandplastik-OP aufgetreten und seither persistent.

Im Verlauf erfolgten mehrfache Gelenkpunktionen durch verschiedene Untersucher, zwei Radiosynoviorthesen und eine Synovektomie. Bei Verdachtsdiagnose einer septischen Arthritis mit postoperativem Fieber und Nachweis eines 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* (Gelenkpunktat) erfolgte eine 14-tägige orale Amoxicillintherapie. Ein erneuter Nachweis von *Finegoldia* blieb ohne Therapiekonsequenz. Aufgrund wechselnder Kniegelenkschwellungen und Entzündungsparameter (CRP max. 1,6 mg/dl) lag die Prednisolondosis über Monate bei 10-20 mg/d.

Bei Erstvorstellung liegt eine Gonitis rechts mit humoraler Entzündungskonstellation (CRP max. 3,9 mg/dl) vor. Eine auswärtige Knochenszintigraphie markierte nur die Gonitis. Bei fehlendem Hinweis auf eine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung zeigten sich bildmorphologisch dennoch diffuse Synovialproliferationen bei nur geringem Gelenkerguss. Unter dem Verdacht auf eine chronische septische Monarthritis mit wiederholtem Nachweis von *Finegoldia* erfolgte eine rheumachirurgische Vorstellung zur arthroskopischen Probengewinnung für die mikrobiologische Aufarbeitung. Eine Kultur (Pusaustritt aus einem Bohrkanaal bei Schraubenlockerung der Kreuzbandplastik) wies *Finegoldia magna* nach.

Gelenk- und Knocheninfektionen sind meist durch aerobe Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Enterobakterien bedingt. Anaerobe Infektionen verursachen 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 bei zweifachem Nachweis, potentiellen Infektionswegen, Biofilm-begünstigendem Fremdmaterial und Nachweis einer chronischen Entzündung niedriger Intensität. Neue mikrobiologische Techniken unterstützen die Diagnostik.

Case Reports

P-018

Nachweis von Toxoplasmose-IgM als Kreuzreaktion durch Transfusion übertragene Hepatitis-E-IgG in einem pädiatrischen Patienten vor Knochenmarktransplantation

L. Rink¹, S. Goretzki^{1,2,3}, O. Basu⁴, B. Dogan^{1,3}, S. Voigt⁵, H.-L. Verhasselt⁶, J. Kehrmann⁶, U. Felderhoff-Müser^{1,2}, C. Dohna-Schwake^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Essen, Kinderklinik I, Neonatologie, Päd. Intensivmedizin, Päd. Infektiologie, Neuropädiatrie, Essen, DE

²Universitätsklinikum Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences C-TNBS, Essen, DE

³Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie (WZI), Essen, DE

⁴Universitätsklinikum Essen, Kinderklinik III, Päd. Hämatologie-Onkologie, Pneumologie, Kardiologie, Rheumatologie, Essen, DE

⁵Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, DE

⁶Universitätsklinikum Essen, Institut für medizinische Mikrobiologie, Essen, DE

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) ist ein Protozoon, das hauptsächlich durch den Verzehr ungenügend gegartem Fleisch und durch Kontakt zu Kot infizierter Katzen übertragen. Die Seroprävalenz beträgt 20% bei 18 bis 29-jährigen in Deutschland und ist mit dem Alter stark zunehmend. Die Inzidenz von *T. gondii* Infektionen unter Polychemotherapie sind nicht beschrieben, Infektionen nach Stammzelltransplantation sind mit einer Inzidenz von 0,3 bis 15% beschrieben, Infektionen in immunsupprimierten Patienten sind oft letal. Wir berichten über einen 6-jährigen Jungen, welcher aufgrund einer therapieresistenten akuten T-Lymphoblasten-Leukämie für eine Knochenmarktransplantation evaluiert wurde. In diesem Rahmen wurden IgM-Antikörper gegen *T. gondii* erstmalig im Routine-Screening am 07/22 mit 33 AU/ml via CLIA nachgewiesen. Eine *T. gondii*-PCR war mehrfach negativ, ein kraniales MRT zeigte keine verdächtigen Läsionen und der Patient zeigte keine klinischen Symptome einer *T. gondii*-Infektion. Die IgM-Antikörper gegen *T. gondii* stiegen bis maximal 115 AU/ml und fielen anschließend über zwei Monate sukzessive ab (komplette Negativierung 09/22). *T. gondii*-IgG-Antikörper waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar.

Eine *T. gondii* IgM Diagnostik mittels Immunoblot und ELISA am nationalen Toxoplasmose-Referenzzentrum in Göttingen war zeitgleich negativ.

Der Patient erhielt keine *T. gondii*-spezifische Behandlung, die Polychemotherapie wurde fortgesetzt, und im September 2022 eine Knochenmarktransplantation durchgeführt.

Im Verlauf stellte sich heraus, dass der Patient am 06/22 ein IgG Thrombozyten-Konzentrat transfundiert wurden, in welchem mit Hepatitis E (HEV) IgG nachweisbar war (nach HEV Primärinfektion des Spenders). Die HEV PCR und Serologie wurden zwischen Februar und September 2022 wiederholt durchgeführt, es konnten keine HEV-RNA oder HEV-IgM/IgG beim Patienten nachgewiesen werden.

Da im Referenzzentrum kein *T. gondii*-IgM nachgewiesen wurde, der Patient asymptomatisch und die *T. gondii*-IgM-Antikörper ohne Therapie nur passager nachweisbar waren schließen wir darauf, dass das mittels CLIA nachgewiesene *T. gondii*-IgM durch die via Transfusionen übertragenen HEV-IgG verursacht wurden.

Interessanterweise zeigte sich keine Cytomegalovirus oder Epstein-Bar-Virus Kreuz-Reaktivität, welche für HEV vielfach vorbeschrieben ist. HEV kontaminierte Bluttransfusionen sind selten. 0,0013 bis 0,281% der weltweit asymptomatischen Blutspender haben eine HEV Virämie.

Case Reports

P-019

Ausgedehnte Hirnabszesse bei 19 Monate altem männlichen Kleinkind: ein Fallbericht

M. Bous¹, S. Goedicke-Fritz¹, S. Meyer², R. Horneff¹, M. Flotats Bastardas¹, M. Geipel¹, P. Hoffmann¹, A. Simon³, F. Berger⁴, S. Linsler⁵, J. Oertel⁵, M. Zemlin¹

¹Universität des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg/ Saar, DE

²Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Klinik für Kinder-und Jugendmedizin, Karlsruhe, DE

³Universität des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg/ Saar, DE

⁴Universität des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg/Saar, DE

⁵Universität des Saarlandes, Klinik für Neurochirurgie, Homburg/Saar, DE

Hirnabszesse im Kindesalter sind sehr selten, aber lebensbedrohlich und erfordern ein interdisziplinäres Therapieregime. Wir berichten von einem 19 Monate alten Jungen, der intubiert und beatmet aus einer benachbarten Kinderklinik verlegt wurde. Vorangegangen war über 7 Tage anhaltendes Fieber bis 39,2 °C. Bei initial vermuteter SARS-CoV-2-Infektion wurde unter der Verdachtsdiagnose eines PIMTS eine Therapie mit Immunglobulinen und Corticosteroiden begonnen. Im Verlauf erhielt der Patient zudem Cefuroxim intravenös. Drei Tage nach Entlassung erneute Vorstellung in der externen Klinik bei Fieber, eitriger Rhinorrhoe, verlegter Nasenatmung, gerötetem Augenlid, zudem Kopfschmerzen. Während des dortigen Aufenthaltes kam es zu Erbrechen, zunehmender Vigilanzminderung und einer Anisokorie; in der Notfall-MRT zeigten sich multiple raumfordernde frontoparietotemporaler Hirnabszesse (Durchmesser der Läsionen: 1,6 cm bis 3,7 cm) mit konsekutiver Mittellinienverlagerung. Daraufhin erfolgte ein unmittelbare neurochirurgische Abszessevakuation mit nachfolgendem Intensivaufenthalt. Initial erhielt der Patient eine kalkulierte Therapie mit Meropenem und Teicoplanin. Entsprechend des intraoperativen Nachweises von *Streptococcus intermedius* Therapie mit Cefotaxim und Metronidazol über insgesamt 6 Wochen. Ein verbliebener frontaler Abszess erforderte eine zweite neurochirurgische Intervention, danach war der klinische und bildgebende Verlauf günstig. Von neurologischer Seite war die Anisokorie regredient bei einem ansonsten unauffälligen neurologischen Status. Als Ursprung des Hirnabszesses sehen wir eine im Verlauf computertomographisch nachgewiesene Osteomyelitis mit partieller Destruktion des *Os sphenoidalis* bzw. des *Clivus ossis sphenoidalis*.

Die Diagnosestellung bei Hirnabszessen im Kindesalter ist aufgrund der zu Anfang unspezifischen Symptomatik oft schwierig. Die Verdachtsdiagnose PIMS bei anhaltendem Fieber nach SARS-CoV-2 Infektion sollte im Verlauf kritisch hinterfragt werden, wenn die Therapie keine Besserung verursacht. Entscheidend ist die umgehende Bildgebung bei neu aufgetretenen neurologischen Symptomen, denn die frühzeitige interdisziplinäre Therapie reduziert die Mortalität und Langzeitmorbidität.

Case Reports

P-020

Disseminierte Mikrosporidien (*Enterocytozoon bieneusi*) Infektion in einem Kind nach Knochenmarktransplantation diagnostiziert durch next generation sequencing (NGS)

L. Rink¹, F. Pirot², J. Dedy³, T. Bauch¹, C. Marchand², C. Merienne², M. Rabodonirina⁴, B. Dogan^{1,5}, M. Höfs⁶, M. Steindor⁶, E. Tschiedel¹, A. Daniels¹, N. Bruns¹, S. Grumaz⁷, P. M. Rath⁸, S. Voigt⁹, T. Brenner¹⁰, U. Felderhoff-Müser^{1,11}, C. Dohna-Schwake^{1,5,11}, S. Goretzki^{1,5,11}

¹Universitätsklinikum Essen, Kinderklinik I, Neonatologie, Päd. Intensivmedizin, Päd. Infektiologie, Neuropädiatrie, Essen, DE

²Krankenhaus Edouard Herriot - Hospices Civils de Lyon, Institut für Infektionskrankheiten, Parasitologie und Mykologie, Lyon, FR

³Universität Duisburg-Essen, Apotheke, Essen, DE

⁴Krankenhaus Edouard Herriot - Hospices Civils de Lyon, Institut für Infektionskrankheiten, Parasitologie und Mykologie, Lyon, FR

⁵Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie (WZI), Essen, DE

⁶Universitätsklinikum Essen, Kinderklinik III, Päd. Hämatologie-Onkologie, Pneumologie, Kardiologie, Rheumatologie, Essen, DE

⁷Nosendo GmbH, Duisburg, DE

⁸Universitätsklinikum Essen, Institut für medizinische Mikrobiologie, Essen, DE

⁹Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, DE

¹⁰Universitätsklinikum Essen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Essen, DE

¹¹Universitätsklinikum Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences C-TNBS, Essen, DE

Ein 13-jähriger männlicher Patient mit homozygoter (HbSS) Sichelzellenanämie verstarb 367 Tage nach haploider Knochenmarktransplantation (KMT) an schwer therapierbaren, seltenen, invasiven Infektionen. Wir berichten über die Rolle von Next Generation Sequencing (NGS) freier mikrobieller DNA in der Diagnostik der Infektionen.

46 Tage nach KMT wurde eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD) des Darmes vermutet und mit hochdosierten immunsuppressiven Medikamenten behandelt. An Tag 72 nach KMT war histologisch keine GvHD nachweisbar. Bei persistierenden teils hämorrhagischen Durchfällen wurden weitere Darmbiopsien durchgeführt, teils mit einer GvHD I-II° des Darmes.

Der klinische Zustand des Patienten verschlechterte sich bis hin zum Multiorganversagen (mit Darmblutung und respiratorischem Versagen) an Tag 328 nach KMT mit anhaltender Entzündung ohne identifizierten Erreger. Ein NGS identifizierte erstmalig DNA von *Enterocytozoon bieneusi* (*E. bieneusi*) im Blut. Dieser Befund wurde in Blut, Stuhl und Bronchialflüssigkeit durch Polymerase-Kettenreaktion am Nationalen Referenzlabor für Mikrosporidien (Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg) bestätigt.

E. bieneusi ist das häufigste Mikrosporidium, das Menschen infiziert, überwiegend immungeschwächte Personen. Die Diagnose einer disseminierten Mikrosporidiose ist schwierig, offizielle Behandlungsrichtlinien existieren nicht, insbesondere nicht für pädiatrische Patienten. In der Literaturrecherche erwies sich Fumagillin als die wirksamste Behandlung, ist jedoch für medizinische Zwecke nicht mehr im Handel erhältlich.

Fumagillin wurde freundlicherweise aus Frankreich geliefert; nach 14 Tagen Fumagillin 20 mg zweimal täglich (BID) war kein *E. bieneusi* mehr nachweisbar. Der hämorrhagische Durchfall setzte aus und die Atemsituation besserte sich. Der Patient verschlechterte sich 343 Tage nach KMT aufgrund einer (im initialen NGS nachgewiesenen) Azol-resistenten invasiven Aspergillose. Trotz aggressiver Therapie mit liposomalem Amphotericin B und Caspofungin war die Infektion nicht beherrschbar. Der Patient verstarb 367 Tage nach KMT.

Seltene Erreger, wie Mikrosporidien müssen vor allem bei immunsupprimierten Patienten differentialdiagnostisch bedacht werden. Eine frühere Diagnose hätte eventuell die hohe Immunsuppression gefolgt von einer invasiven Aspergillose verhindern können. Der *E. bieneusi* Nachweis gelang in diesem Fall durch NGS und ohne Fumagillin wäre eine Eradikation wahrscheinlich nicht möglich gewesen.

Case Reports

P-021

Subakute Sklerosierende Panenzephalitis bei 5-jährigem Kind

F. I. Maier¹, A. Khazaleh¹, B. Hagemann², M. Kaestner¹, H. Ehrhardt¹, S. Cirak¹, J. Krämer¹, T. Schranz¹, V. Herbener¹, S. Baranowski¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, DE

²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Ulm, DE

Hintergrund

Maserninfektionen stellen trotz Impfung immer noch ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar, besonders für Kinder. 2019 starben weltweit ca. 207.000 Kinder an einer Maserninfektion, die meisten jünger als 5 Jahre [1]. Eine mögliche Spätfolge einer Maserninfektion ist die Subakute Sklerosierende Panenzephalitis (SSPE). Diese meist tödliche Erkrankung tritt bei 4 – 11/100.000 Masernfällen auf, bei einer Infektion in den ersten 5 Lebensjahren ist das Risiko deutlich erhöht (1:3300) [1].

Fallbericht

Wir berichten über ein bisher gesundes, 5-jähriges ukrainisches Mädchen, das im Status epilepticus in unserer Klinik vorgestellt wurde. Die Patientin sei vor 3 Monaten zu Hause von der Treppe gestürzt. Im Verlauf seien rezidivierende zerebrale Krampfanfälle und Entwicklungsrückschritte aufgefallen. Das Kind habe nach und nach nicht mehr Laufen, Sprechen oder selbstständig essen können. Der Impfstatus sei nach ukrainischem BoA_Image_Frame vollständig, dies schließt eine einmalige Impfung gegen Masern im Alter von 12 Monaten ein. Im Heimatland konnte trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache gefunden werden und es kam trotz antikonvulsiver Therapie nicht zu einem Sistieren der Krampfanfälle. Bei Aufnahme wurde ein cMRT durchgeführt, das ubiquitär postentzündlich-narbige Veränderungen sowie teils auch aktive Entzündungsherde zeigte. Eine Meningitis konnte laborchemisch ausgeschlossen werden, es gelang der Nachweis eines erhöhten Gesamt-IgG. Das EEG zeigte sich pathologisch im Sinne einer Enzephalopathie III°, es waren keine Radermecker-Komplexe zu sehen. In der Liquor-Diagnostik gelang der Nachweis von Masern-IgG in stark erhöhter Konzentration. In Zusammenschau aller Befunde konnten wir die Diagnose einer Subakuten Sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) nach den Dyken-Kriterien stellen [2]: 2 Major-Kriterien (erhöhte Masern-Antikörper im Liquor und typische Klinik) sowie 1 Minor-Kriterium (überwiegender Anteil von spezifischem IgG im Liquor). Das Stadium wurde mit 2-3 bestimmt.

Unter optimierter antikonvulsiver Therapie konnte der klinische Zustand der Patientin stabilisiert werden, es zeigten sich weniger Krampfanfälle und eine gebesserte Vigilanz.

Fazit

Insbesondere in Zeiten von Migration und Klimawandel kommt unser Gesundheitswesen mit Erkrankungen in Kontakt, die bei uns zuletzt kaum zu erwarten waren. Umso wichtiger ist es, Erkrankungen wie eine SSPE als seltene Spätkomplikation der Maserninfektion auch bei durchgeführter Immunisierung zu bedenken.

Literaturangaben:

[1] Robert Koch Institut, (2022), Masern in Deutschland und weltweit. Epidemiologisches Bulletin, Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin, 34, 2023-01-05

[2] Sidra K. Jafri et al., (2018), Subacute Sclerosing Panencephalitis – current perspectives., Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, 67-71, 2023-01-05

Case Reports

P-022

Diagnosis of pulmonary cystic echinococcosis by Next Generation Sequencing. A Case Report.

C. de Angelis, A. Killer, K. Yaqubi, C. Weigel, E. Müller, T. Feldt, T. Lüdde, B. Jensen

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, DE

Next generation sequencing (NGS) is a DNA sequencing technology, which has revolutionized genomic research. NGS enables the conventional characterization of pathogens based on morphology, staining characteristics and metabolic criteria to be supplemented by a genomic definition of pathogens. In clinical practice NGS has huge potential, but is presently used primarily for research and has not yet translated widely into routine clinical practice. This case report describes the use of circulating free DNA (cfDNA) analysis through NGS for the diagnosis of pulmonary cystic echinococcosis (CE). In most cases, predominantly hepatic manifestations occur, although extrahepatic disease is common. Diagnosis is mainly made by sonography, CT, MRI and serological tests. Here, we report a 57-year-old Caucasian woman, born in Turkey, with a history of hepatic CE and subsequent albendazole therapy, which has since been discontinued. Some years after treatment she presented with chronic coughing. A CT scan performed in March 2022 revealed a lung mass in the middle lobe without typical aspect of pulmonary CE. Sonography showed a larger stage CE3b liver lesion with calcifications and an adjacent small stage CE5 lesion located in close proximity to the lung lesion, whereas the diaphragm appeared intact. Routine laboratory tests revealed an increased level of IgE and eosinophilia (10,3%). We performed bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) of segment 4 and sent it for DISQVER® NGS analysis, in addition to standard parasitological diagnostic. The cfDNA detected is analyzed and, after comparison with a database, the pathogens that can be detected in relevant quantities in the analysis are highlighted. The results showed a significant amount of cfDNA of *Echinococcus granulosus*, indicating a pulmonary manifestation of the CE. Microscopy from BAL remained without successful pathogen detection. Only the presence of cfDNA detection of *Echinococcus granulosus* allowed rapid initiation of renewed antiparasitic treatment with albendazole, which was subsequently switched to mebendazole due to hepatotoxicity. Alternatively, a diagnosis could have been confirmed only by performing a thoracic surgical procedure. NGS testing may allow more rapid and comprehensive diagnosis of rare infections, especially when they present atypically. However, further studies are needed to determine its sensitivity and specificity in this context.

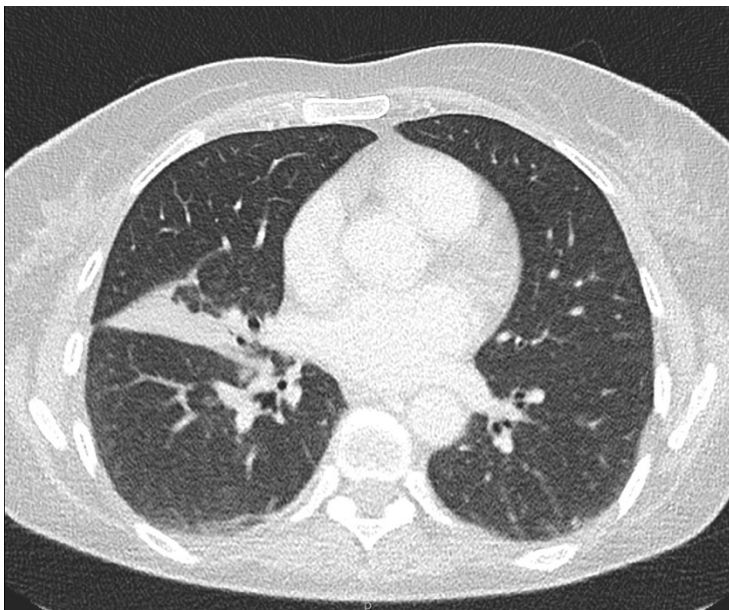


Figure 1: Computed tomography based imaging of the pulmonary manifestation of the cystic echinococcosis in the right middle pulmonary lobe (segment 4), 48,9x36,3x61,9 millimeters.

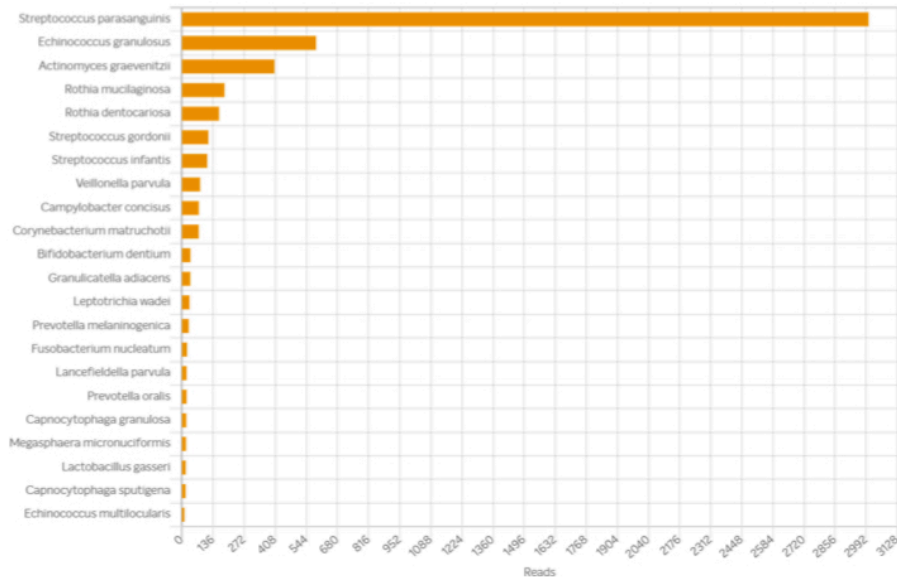


Figure 2: Data of the DISQVER® analysis. Pathogenes are listed according to statistical relevance of circulating free desoxyribonucleic acid (cf-DNA) detected in the sample (reads).

Literaturangaben

- [1] Brunetti et al., (2009), Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans, *Elsivir, Acta tropica*, Pavia, Italy, 3, 3.3, 2022-11-30, Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010 Apr;114(1):1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001. Epub 2009 Nov 3, University of Pavia
- [2] Agudelo et al., (2015), Cystic Echinococcosis, *Journal of Clinical Microbiology*, Oklahoma, 3, 1, 2023-01-15, Agudelo Higuera NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic Echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 2016 Mar;54(3):518-23. doi: 10.1128/JCM.02420-15. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26677245; PMCID: PMC4767951., Oklahoma University Health Science Center

Case Reports

P-023

Ausbruch mit *Trichophyton quinckeanum* in einer Wohneinrichtung für Kinder und Jugendliche

L. Jung¹, P. Nenoff², S. Uhrlaß³, H. Trawinski¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

²Labopart - Medizinische Laboratorien, Labor Leipzig-Mölbis, Rötha OT Mölbis, DE

³Labopart - Medizinische Laboratorien,, Labor Leipzig-Mölbis, Rötha OT Mölbis, DE

Einleitung

Dermatomykosen ausgelöst durch *Trichophyton (T.) quinckeanum* sind in Deutschland selten, nehmen allerdings in den letzten Jahren deutlich zu. Ausgehend von infizierten Mäusen wird der Pilz häufig über Haustiere auf Menschen übertragen und kann zu Ausbrüchen in Haushalten oder Gemeinschaftseinrichtungen führen.

Fallbericht

Zwei Mitarbeiterinnen einer Wohneinrichtung für Kinder und Jugendliche in Thüringen stellten sich mit juckenden, plaqueartigen Hauterscheinungen im Sinne einer Tinea corporis im September 2022 in unserer Infektiologischen Ambulanz vor. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits bei allen 12 Bewohner:innen sowie insgesamt vier Mitarbeitenden der Einrichtung ähnliche Symptome aufgetreten. Erstmals waren die Beschwerden etwa sechs Wochen zuvor bei einem 11-jährigen Kind aufgetreten. Mehrfache allgemeinmedizinische und dermatologische Vorstellung hatten zu keiner Diagnose geführt. Aufgrund des initialen Verdachts auf Flohbisse war in der Einrichtung eine Kontrolle durch Experten der Schädlingsbekämpfung durchgeführt worden, bei der kein Befall mit Bettwanzen oder Flöhen festgestellt werden konnte.

Bei klinischem Verdacht auf eine Dermatomykose versendeten wir Hautschuppen der beiden Patientinnen in ein mykologisches Labor, wo *T. quinckeanum* via PCR und Kultur nachgewiesen werden konnte. Ausgangspunkt des Infektionsgeschehens war wahrscheinlich die Katze der Einrichtung, welche bereits über längere Zeit Symptome einer Dermatomykose aufwies und kurz vor Beginn des Ausbruchs verstarb.

Mäusefavus

Mäusefavus ist eine durch *T. quinckeanum* ausgelöste Dermatomykose, welche sich klinisch als Tinea corporis und capitis manifestiert. Seit 2016 steigt die Anzahl von Infektionen mit dem zoophilen Dermatophyten in Deutschland an. Haustiere (v.a. Katzen) stellen die häufigste Infektionsquelle dar. Aufgrund der morphologischen Ähnlichkeit mit *T. mentagrophytes* kann die richtige Identifizierung herausfordernd sein. Hier können unterstützend molekulare Diagnostikmethoden wie PCR-Microarrays zum Dermatophyten-DNA-Nachweis eingesetzt werden. Therapeutisch kommen topische, Dermatophyten-wirksame Antimykotika (z.B. Azole, Ciclopirox, Terbinafin) zum Einsatz. Bei Tinea capitis kann systemisch mit Terbinafin behandelt werden. Die Therapiedauer liegt bei mindestens zwei bis vier Wochen.

Schlussfolgerung

Bei gehäuftem Auftreten von Tinea corporis in Gemeinschaftseinrichtungen sollten Dermatomykosen wie *T. quinckeanum* als Auslöser in Betracht gezogen werden.

Case Reports

P-024

Eine rezidivierende *Serratia marcescens*-Bakteriämie.

M. Banz¹, M. Diab², N. Memisevic³, S. Hagel¹

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, DE

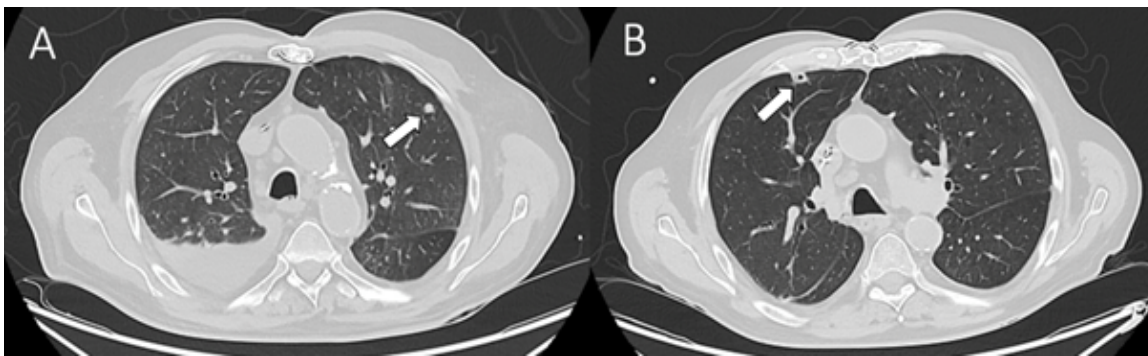
²Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, DE

³Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, DE

Ein 79-jähriger Patient wird mit Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß, sowie Rücken- und Schulterschmerzen in der Notaufnahme vorstellig. Relevante Vorerkrankungen umfassen eine ischämische Kardiomyopathie (HFrEF), eine ICD-Implantation vor 1,5 Jahren, ein Diabetes Mellitus Typ II und Harnblasen- und Prostatakarzinom.

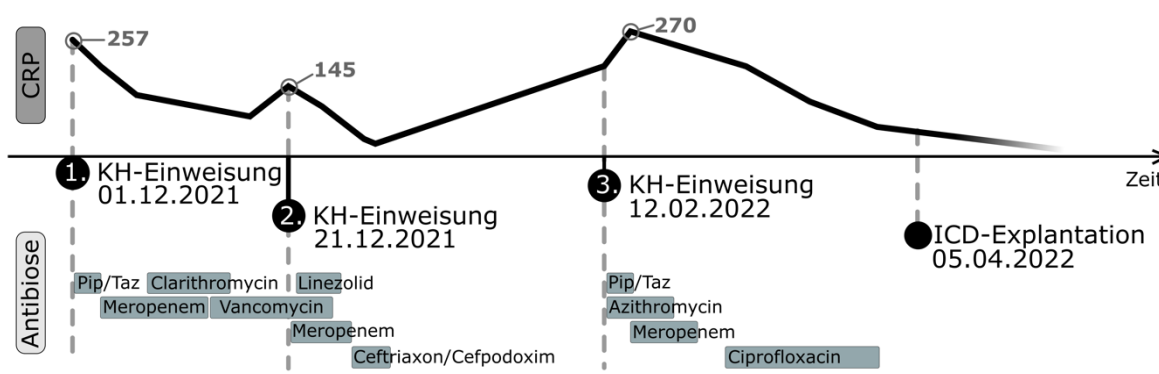
In der Notaufnahme wies der Patient Fieber, erhöhte CRP- (271 mg/l) und PCT- (4,08 ng/ml) Werte und den Befund von fleckförmigen, unscharfen Verdichtungen im Röntgen-Thorax auf. Auffällig war, dass dies bereits die dritte Episode einer *S. marcescens*-Bakteriämie innerhalb der letzten 10 Wochen darstellte. Der erste Nachweis erfolgte im Rahmen eines stationären Aufenthaltes aufgrund einer Harnwegsinfektion. Vier Tage nach Entlassung folgte die erneute stationäre Aufnahme mit Lungenbefunden im CT-Thorax, die als pneumonische Infiltrate gewertet wurden.

Sechs Wochen nach der Entlassung wurde der Patient erneut mit *S. marcescens* in den Blutkulturen stationär aufgenommen. Ein erneutes CT-Thorax wies eine Größenprogredienz der alten- sowie neue Lungenbefunde auf, die nun am ehesten als septische Embolien gedeutet wurden.



Vergleichs-CT der Lunge. A: 2. Episode, B: 3. Episode

Daraufhin wurde die Diagnostik auf ein TEE und PET-CT erweitert. Während das PET-CT eine Spondylodiszitis in HWK 4/5 aufwies, zeigte sich im TEE eine flottierende Struktur an der ICD-Sonde. Es wurde die Entscheidung zur Sondenextraktion des ICD getroffen und in den intraoperativ entnommenen mikrobiologischen Kulturen der ICD-Sonde glückte der Nachweis von *S. marcescens*.



Eine chronologische Übersicht der KH-Einweisungen, CRP-Verlaufs und der Antibiose

Infektionen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen der Therapie mit kardialen elektronischen Implantaten (CIED) [1]. Das Risiko für eine CIED-Infektion liegt bei 0.6-3.4% im ersten Jahr und steigt mit zunehmender Komplexität der implantierten Aggregate an [1][2]. In einer prospektiven Studie der Duke University zeigte sich bei 132 Patient:innen mit CIED und Bakteriämie mit gram-negativen Erregern eine besonders hohe Prävalenz von CIED-Infektionen bei *P.aeruginosa*- (54%) und *S. marcescens*- (47%), gegen moderate Prävalenzen bei Blutsrominfektionen der anderen gram-negativen Erreger von 7,7% [3]. Diese Daten unterstützen unser Anliegen bei CIED-Träger:innen mit *Serratia* oder *Pseudomonas* Bakteriämien an eine CIED-assoziierte Infektion zu denken und diese entsprechend zu untersuchen.

Literaturangaben

- [1] Blomström-Lundqvist C, (2020), European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections). , EP Europace, <https://doi.org/10.1093/europace/euz246>
- [2] Döring M, (2018), The Diagnosis and Treatment of Pacemaker-Associated Infection, Dtsch Arztebl Int, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0445>
- [3] Maskarinec SA, (2017), The Risk of Cardiac Device-Related Infection in Bacteremic Patients Is Species Specific: Results of a 12-Year Prospective Cohort., Open Forum Infect Dis , <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx132>

Case Reports

P-025

Cerebral abscess due to *Listeria monocytogenes* infection in silent diabetes mellitus: Case presentation, treatment and patient outcome

M. Steinbrecher¹, C. Wolfert², C. Maurer³, H. Messmann¹, E. Shiban², B. Sommer², A. Fuchs¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, DE

²Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Neurochirurgie, Augsburg, DE

³Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Augsburg, DE

Introduction

Invasive listeriosis most often presents as bacteremia or neurolisteriosis. Cerebral infection mostly manifests as meningitis or meningoencephalitis, but cerebral abscesses are a rare manifestation.

Case presentation

We present a case of a 51-year old patient with progressive right sided hemiparesis caused by a cerebral abscess due to *Listeria monocytogenes* infection. The initially suspected cerebral ischemia or bleeding was ruled out. Magnetic resonance imaging led to the suspected diagnosis of an angiocentric lymphoma. An open cerebral biopsy was performed, revealing an intracranial abscess formation. After abscess evacuation and identification of *Listeria monocytogenes*, anti-infective treatment with ampicillin and gentamicin was started. After repeated cerebral imaging with signs of ongoing tissue inflammation after 6 weeks we chose to prolong the therapy with oral amoxicillin until resolution of signs of intracerebral inflammation after 12 weeks, documented by repeated cerebral magnetic resonance imaging.

During hospitalization the patient was diagnosed with diabetes mellitus type II and diabetes treatment was initiated. The patient was discharged without any persistent neurologic deficits.

Discussion

For the treatment of bacterial brain abscesses, 4-6 weeks of intravenous antimicrobial treatment after surgical drainage are recommended. However, first line therapy of invasive cerebral listeriosis is not well established. We decided to use a combination treatment using ampicillin and gentamicin, followed by prolonged oral treatment due to ongoing tissue inflammation.

Conclusion

No evidence-based treatment recommendations are available for brain abscess caused by *Listeria monocytogenes*. We report a case with favorable outcome after anti-infective ampicillin- and gentamicin-based therapy. Systematic assessment of treatment would be desirable.

Case Reports

P-026

Chylothorax durch hepatische Echinokokkose mit infiltrativem Wachstum durch das Zwerchfell in die linksseitige Pleura: Ein Fallbericht.

A. Schneider^{1,2}, S. Klengel³, C. Lübbert^{1,2,4}, H. Trawinski^{1,2}

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Bereich Infektions- und Tropenmedizin, Medizinische Klinik I, Leipzig, DE

²Universitätsklinikum Leipzig AöR, Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin, Leipzig, DE

³MVZ für Diagnostik und Therapie RadCom GmbH, Riesa, DE

⁴Klinikum St. Georg GmbH, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Leipzig, DE

Hintergrund

Die alveoläre Echinokokkose (AE) ist eine in Deutschland endemische parasitäre Zoonose. Meist ist die Leber das primär betroffene Organ. Durch ein infiltratives Wachstum in benachbarte Strukturen kann es zu zahlreichen Komplikationen kommen. Eine vollständige operative Entfernung aller Herde in Kombination mit einer antiparasitären Therapie über mindestens zwei Jahre ist die einzige kurative Therapieoption.

Fallbeschreibung

Eine 59-jährige Patientin stellte sich aufgrund von zunehmender Belastungsdyspnoe und ungewolltem Gewichtsverlust vor. Eine Computertomographie zeigte einen linksseitigen chyloösen Pleuraerguss sowie multiple intrahepatische Raumforderungen mit Infiltration des Zwerchfells und der linksseitigen Pleura (**Abb.**).

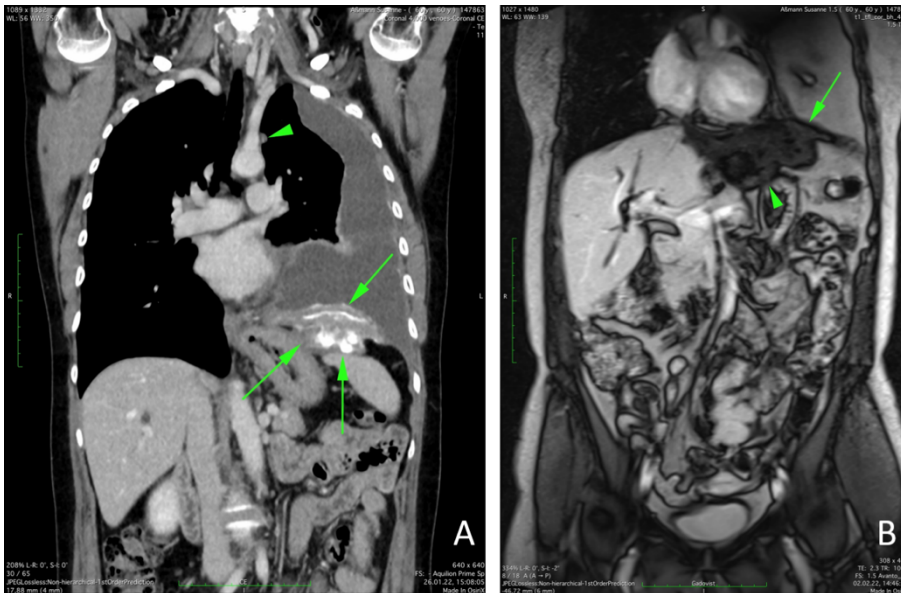


Abb.: A (CT): Fibrotische, kalzifizierende Infiltration des Zwerchfells und der Milz (grüne Pfeile), Chylothorax; Echinokokkus-Zyste in der Pleura (grünes Dreieck). B (MRT): Infiltratives Wachstum der Echinokokkus-Herde per continuitatem von der Leber in das linke Zwerchfell (grüner Pfeil, grünes Dreieck)

Die initiale bildgebende Interpretation der Befunde als hepatozelluläres Karzinom mit infiltrativem Wachstum konnte durch eine Leberbiopsie histologisch nicht bestätigt werden. Histologisch imponierten amorphe Nekrosen unklarer Genese. In einer sich anschließenden Magnetresonanztomographie wurde die Verdachtsdiagnose einer infiltrativ wachsenden AE gestellt, woraufhin eine erneute Leberbiopsie erfolgte. Die spezifische pathohistologische Untersuchung des Lebergewebes führte in Zusammenschau mit einer positiven *Echinococcus*-Serologie zur Bestätigung der Diagnose einer AE. Die ausgedehnten hepatischen und pulmonalen Manifestationen wurden im interdisziplinären Klinikboard als inoperabel eingeschätzt. Es wurde eine antiparasitäre Behandlung mit Albendazol eingeleitet sowie zur Linderung der Dyspnoe eine videoassistierte thorakoskopische Operation (VATS) mit Entlastung des Chylothorax und anschließender Talkumpleurodesse durchgeführt. Zwei Monate postoperativ war die Patientin asymptomatisch. Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT-Untersuchung mit [¹⁸F]-Fluor-2-desoxy-d-glucose (FDG) im selben Zeitraum zeigte eine deutliche Regredienz der Herde. Weitere AE-Herde konnten ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung: Dieser Fall zeigt eine seltene Form der AE mit Durchwanderung des Zwerchfells und linksseitiger pleuraler Infiltration. Unseres Wissens nach handelt es sich dabei um die erstmalig beschriebene Komplikation eines Chylothorax infolge einer Echinokokkose. Die Fallbeschreibung unterstreicht das variable Erscheinungsbild der Erkrankung, bei der respiratorische Symptome selten auch die Erstmanifestation darstellen können. Ein thorakaler Befall sollte bei Erstdiagnose einer AE immer ausgeschlossen werden.

Case Reports

P-027, PKV 10-01

Junge Colitis ulcerosa Patientin mit Abszessformation einer Mukor-Mykose mit Anschluss an Aorta und Wirbelsäule

P. Weber¹, H. Rohn¹, S. Dolff¹, L. Jacquet¹, M. Zettler¹, M. Konik¹, P.-M. Rath², D. Theegarten³, J.-W. Treckmann⁴, L. Umutlu⁵, O. Witzke¹

¹Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

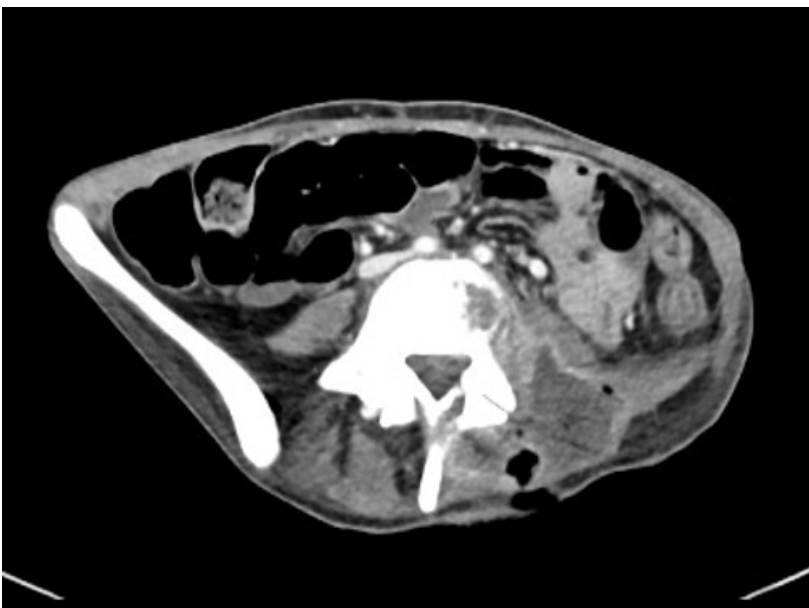
²Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für Med. Mikrobiologie, Essen, DE

³Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für Pathologie, Essen, DE

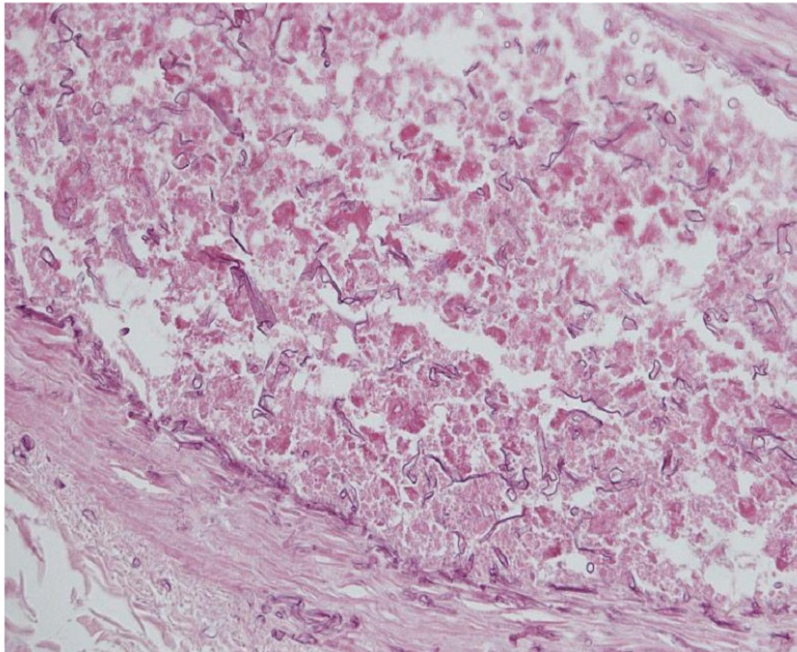
⁴Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Allgemeinchirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, DE

⁵Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, DE

Eine 24-jährige Patientin mit Colitis ulcerosa unter immunsuppressiver Therapie mit Ustekinumab wurde mit einer Spondylodiszitis mit angrenzendem paravertebralem Abszess nach septischem Schock aufgrund eines Peritonsillarabszesses zu uns überwiesen. Komplikativ traten während des stationären Aufenthaltes schwere Colitisschübe auf, die wiederholt hochdosierte Kortisonstoßtherapien erforderlich machten. Die radiologische Verlaufskontrolle zeigte eine deutliche Progression des Lokalbefundes, insbesondere des paravertebralen Abszesses mit Kontakt zur Aorta. Dieser wurde erneut operativ saniert. In dem chirurgisch gewonnenen histologischen Präparat konnte eine invasive Mykose nachgewiesen werden, eine molekulargenetische Untersuchung bestätigte eine Mukormykose. Eine systemische Dissemination konnte bei einer anschließenden Umfelddiagnostik ausgeschlossen werden. Eine Behandlung mit hochdosiertem liposomalem Amphotericin B (10 mg/kg KG) und Isavuconazol wurde eingeleitet und von der Patientin gut vertragen. Die lokalen Befunde bilden sich unter der Therapie langsam zurück. Die Möglichkeit einer weiteren chirurgischen Reparatur wird immer in Betracht gezogen, aber aufgrund des Kontakts mit der Aorta und dem Duralsack sind weitere Eingriffe nur mit hohem perioperativem Risiko möglich. Während schwere Mukormykosen bei hämato-onkologischen und anderen chronisch stark immunsupprimierten Patienten relativ häufig sind, ist unser Fall bemerkenswert. Bislang sind nur wenige Mukormykosen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben worden. Wie in anderen Risikogruppen sind vor allem eine hochdosierte Steroidtherapie, sowie der Einsatz weiterer Immunsuppressiva wie Azathioprin oder TNF-alpha-Blockern, mit dem Auftreten von Mukormykosen assoziiert. Unsere Patientin erhielt passager eine hochdosierte Steroidtherapie. Zudem war im Vorfeld die Colitis ulcerosa mit Ustekinumab, einem monoklonalen Antikörper, der den IL-12- und IL-23-Signalweg blockiert, behandelt worden. Ustekinumab ist bisher nicht mit einem generell erhöhten Risiko für schwere infektiöse Komplikationen beschrieben worden und wurde in Bezug auf Mykosen bisher eher mit kutanen, leichten Candida-Mykosen in Verbindung gebracht. Zusammenfassend belegt unser Fall, dass bei hochdosierter Steroidtherapie in Kombination mit einem Biologikum an das Auftreten einer schweren Mukormykose auch in nicht-klassischen Risikokohorten gedacht werden sollte.



CT-Abdomen-Aufnahme mit Darstellung des paravertebralen Abszesses



Histologie (HE):

Intravaskulärer
Pilznachweis

Histologiebefund mit Nachweis des Intravaskulären Pilznachweises

Literaturangaben

- [1] Najfari et al, (2019), Fatal rhinocerebral mucormycosis in a patient with ulcerative colitis receiving azathioprine and corticosteroid, *Current Medical Mycology*, 5(1): 37-41, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488282/pdf/cmm-5-037.pdf>
- [2] Li et al., (2020), Fungal infection risks associated with the use of cytokine antagonists and immune checkpoint inhibitors, *Exp Biol Med* (Maywood), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400728/>
- [3] Sandborn W et al., (2021), Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies, *Inflamm Bowel Dis*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205635/>

Case Reports

P-028

Malaria with unusual features – a diagnostic opportunity

J. Jochum¹, M. Feischen², S. Jordan¹, B. Kreuels³, D. Tappe³, M. Ramharter¹, D. Wiemer²

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Medical Dep. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, DE

²Bundeswehr Hospital Hamburg, Department of Tropical Medicine, Hamburg, DE

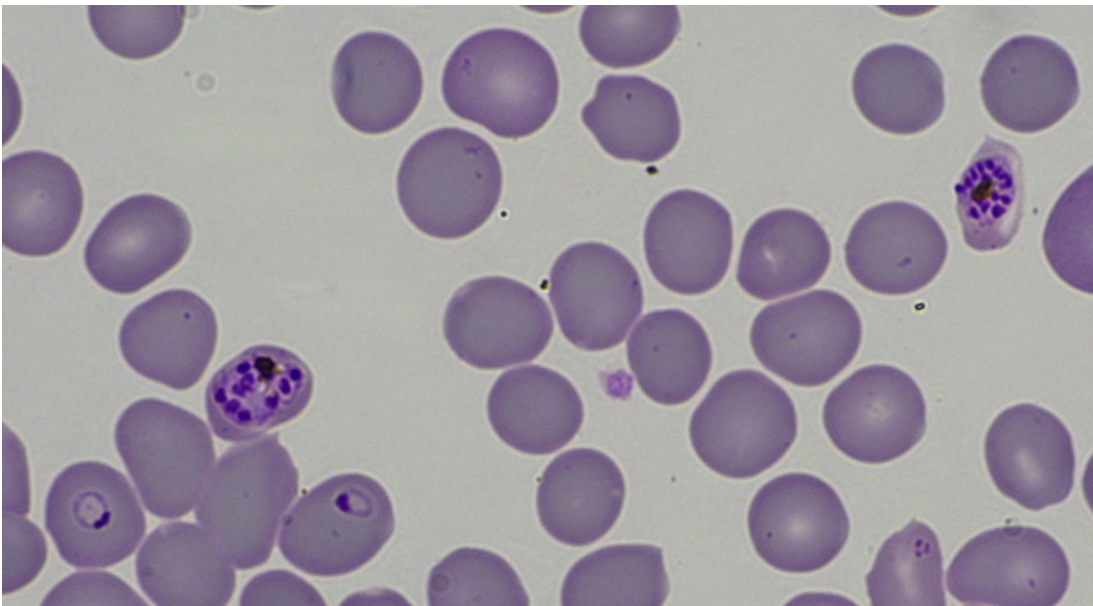
³Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, DE

Background

Diagnosis of malaria relies increasingly on antigen testing or even PCR instead of microscopy. With this approach, morphology and developmental stage of the parasites are not evaluated – information that may be of importance occasionally. We present a case where this additional microscopic information allowed the diagnosis of a serious concomitant condition.

Case description

A 38-year-old man presented with a history of intermittent fever for 5 weeks after travel to Côte d' Ivoire 6 weeks before. Since thrombocyte count was 238.000/ μ L, malaria was initially not judged to be the leading differential diagnosis. PCR testing for SARS-CoV-2 turned out positive. Blood microscopy was performed anyway and revealed the presence of plasmodium parasites in 3% of erythrocytes. Strikingly, besides typical ring-form trophozoites and gametocytes of *Plasmodium falciparum*, a large number of schizonts was also present.



Thin blood film of plasmodium trophozoites and schizonts, Diff-Quick stain, original magnification 1000 x

PCR confirmed mono-infection with plasmodium falciparum. The patient had a parasite clearance time of more than two weeks after treatment with artemether/lumefantrine and eventually received a second treatment course with atovaquone/proguanil. An explanation for the unusual presentation was sought. Ultrasonography revealed asplenia, which was unknown to the patient. The diagnosis allowed adequate management of this condition, as the patient was counselled regarding self-administration of antibiotics in case of fever and vaccinations against encapsulated bacteria and influenza were performed. Haemoglobin electrophoresis was consistent with sickle cell trait, giving a possible explanation for the relatively mild clinical course despite prolonged untreated malaria and asplenia.

Conclusion

The case features a number of unusual findings. Normal thrombocyte count is uncommon and may increase the risk to miss the diagnosis of malaria, particularly when another explanation for the febrile illness is found (as SARS-CoV-2 infection in the reported case). The diagnostic clue of identifying abundant schizonts – prompting an evaluation for functional or anatomic asplenia – would have been missed without the use of blood microscopy. Clinicians may benefit from being familiar with the appearance of malaria in asplenic patients.

Case Reports

P-029, PKV 09-01

iGAS Reports – Chamäleon der pädiatrischen Infektiologie

R. Astudillo¹, A. Sutterer-Verrelli¹, A. C. Feuerecker¹, A. F. Jansson¹, M. Olivieri¹, I. Borggräfe¹, M. Paolini², C. Ziegler³, B. Uhl⁴, K. Knoflach¹, U. von Both¹

¹Ludwig Maximilians Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, DE

²Ludwig Maximilians Universität München, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München, München, DE

³Ludwig Maximilians Universität München, Kinderorthopädie und –traumatologie, Muskuloskelettales Universitätszentrum München, München, DE

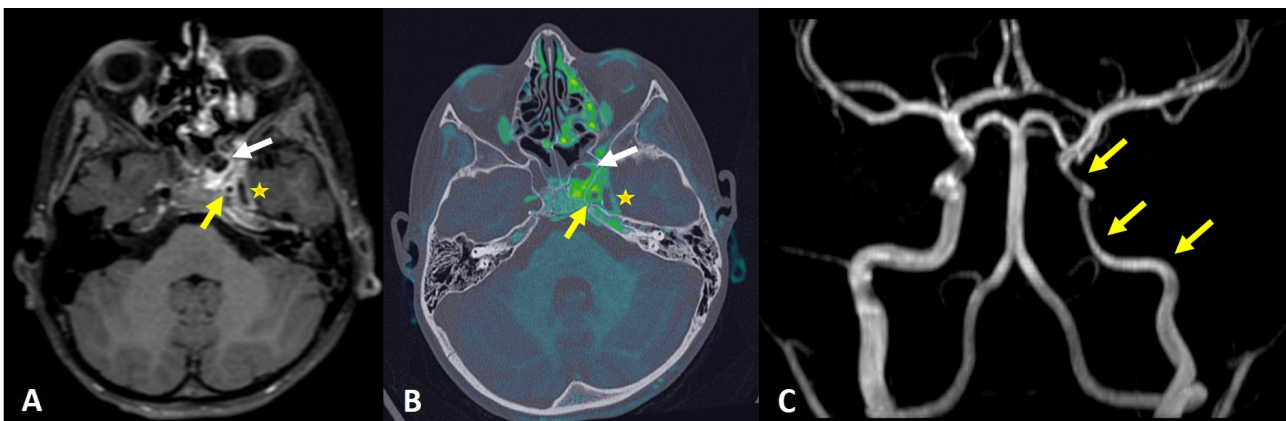
⁴Ludwig Maximilians Universität München, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, München, DE

Einleitung

Weltweit wurde in den vergangenen Monaten über eine Zunahme invasiver Infektionen mit Gruppe-A-Streptokokken (iGAS), *Streptococcus pyogenes*, berichtet. Neben dem Toxic Shock Syndrom und der nekrotisierenden Faszitis kann die klinische Präsentation dieser schwerwiegenden Erkrankungen vielfältig sein.

Fallbeschreibungen

1) Ein 9-jähriger Junge wird mit Abduzensparese links, Kopfschmerzen und Müdigkeit vorgestellt. Klinisch weist er eine Pharyngitis, Otitis media und Sinusitis sowie laborchemisch erhöhte Infektparameter auf. Das cMRT zeigt eine ausgeprägte Sinusitis (S. maxillares und S. sphenoidales) und einen entzündlichen Prozess im Sinus cavernosus, Arteriitis der A. carotis interna (ACI) mit kritischer Lumeneinengung und Beteiligung der temporo-mesialen Meningen. Im CT der Nasennebenhöhlen keine eindeutige Darstellung eines knöchernen Durchbruchs aber Indikation zur endoskopischen Sanierung. Der Liquor ist unauffällig. In der Blutkultur vom Aufnahmetag Nachweis von GAS, es erfolgt die Umstellung der kalkulierten antibiotischen Therapie auf intravenöses (iv) Penicillin G und Clindamycin und eine prophylaktische Antikoagulation.



cMRT/cCT zu Fall 1. A) cMRT, Blackblood-Sequenz B) Fusion cMRT/cCT, hellgrün: Kontrastmittel (KM) Anreicherung C) MRT, Time-of-Flight-Sequenz. Weißer Pfeil: Posteriore Zelle in S. sphenoidalis mit KM-Anreicherung. Gelber Pfeil: A. carotis interna mit kritischer Lumeneinengung (cavernöses und petroses Segment). Gelber Stern: Meningeale KM-Anreicherung.

2) Ein 10-jährige Junge wird mit starken Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Gewichtsabnahme nach einem fieberhaften Infekt vorgestellt. Klinisch zeigt er eine Pharyngitis, Ikterus, Petechien sowie mehrere entzündete große Gelenke. Die Aufnahme erfolgt bei unklarer inflammatorischer Multisystemerkrankung. Bei erhöhten Infektwerten wird eine kalkulierte antibiotische Therapie (iv Piperacillin/Tazobactam) initiiert. Im Verlauf erfolgt aufgrund einer klinischen Verschlechterung mit respiratorischer Partialinsuffizienz und Polyserositis eine Methylprednisolonstoß-Therapie. Daraufhin teilweise klinische Besserung und Demaskierung eines ausgeprägt schmerzhaften Hüftgelenks links mit Erguss und periartikulärer Abszessformation (Sonographie und MRT). In der Gelenkspunktion Nachweis von GAS (Mikroskopie, PCR, Kultur). Unter antibiotischer Therapie (iv Penicillin und Clindamycin) und nach operativer Lavage langsam klinische Besserung.

Fazit

GAS-Infektionen sind häufig und verlaufen oft mild, jedoch können auch schwere klinische Verläufe als iGAS auftreten, die differentialdiagnostisch an andere Systemerkrankungen wie den M. Still, PIMS-TS oder ein Kawasaki-Syndrom denken lassen. Surveillance-Systeme wie der comARI-Survey schulen die Awareness und fördern den Austausch bezüglich möglicher Ursachen und therapeutischer Konsequenzen.

Case Reports

P-030

First case of *Capnocytophaga canimorsus* meningitis at our university hospital and in Germany: case report and literature review

R. Kardashi*¹, A. Boiti¹, A. Frenz¹, S. Rössler^{1,2}, K. de With¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinische Infektiologie, Dresden, DE

²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Dresden, DE

Capnocytophaga canimorsus is a gram negative rod-shaped bacillus commonly found in oral flora of dogs and cats. It rarely causes human infections and is associated with animal bites. The range of clinical manifestations is broad, including wound infections, bacteremia, meningitis, and fatal septic shock. We describe the first case of *C. canimorsus* meningitis at our university hospital, and to our knowledge, the first one in Germany.

Case report

A 87-year-old female patient was delivered to our emergency department after being found alone in precarious condition, unconscious and with multiple hematomas. GCS score was 12. Anamnesis was not possible due to dysarthria. Vital signs were normal. The patient was at no point febrile. At clinical examination, she presented neck stiffness but no other focal neurological deficits. A lumbar puncture showed elevated cells (222 MPt/L), predominantly neutrophile granulocytes (88%), glucose 2,3 mmol/l and lactate 8,43 mmol/l. CRP and PCT were elevated. An empiric therapy with ampicillin and ceftriaxone was started.

The cerebral spinal fluid (CSF) gram stain revealed gram negative rods. A multiplex PCR for the detection of common meningitis pathogens, including *Listeria*, was negative. Therefore, ampicillin was stopped. 2 sets of blood cultures turned positive for *C. canimorsus*, identified by MALDI-TOF MS 6 days after admission. 7 days after admission the same pathogen was identified in CSF cultures. Despite thorough examination, we could not find any animal bites or scratches. Anamnesis through third parties recalled no animal exposure history. Endocarditis and spondylodiscitis were ruled out.

Due to further clinical deterioration and increasing CRP and PCT, antibiotic therapy was escalated to meropenem on day 5 after admission. At that point, an antibiogram was still not available.

Therapy was deescalated to ampicillin after showing adequate susceptibility to β -lactam and prompt clinical improvement, and was continued until hospital discharge. 4 weeks after, there were no signs of persistent infection.

Conclusion

C. canimorsus is a rare pathogen, able to cause meningitis. A review of english literature from 1994 to 2022 revealed 26 cases (see Tab. 1). We did not find published cases in Germany. The slow growing nature of the pathogen makes it difficult to promptly identify it. It is important to go through a thorough medical history, including animal exposure. *C. canimorsus* is generally susceptible to β -lactam antibiotics.

Tab. 1.: reported cases of *C. canimorsus* meningitis in english literature from 1994 to 2022.

Year	Country	Article	Sex	Age	Animal (Dog) exposure
1994	France	Blanche et al.	M	57	Yes
2003	France	Le Moal et al.	M	45	Yes
2006	Switzerland	Gottwein et al.	M	54	Yes
2006	France	Meybeck et al.	M	65	Yes
2006	USA	Risi GF et al.	F	65	Yes
2007	The Netherlands	De Boer et al.	M	69	Yes
2009	Spain	Gasch et al.	M	64	Yes
2012	Denmark	Monrad et al.	M	66	n.k.
			M	79	n.k.
2015	The Netherlands	Van Samkar et al.	M	78	Yes
			M	37	Yes
			M	60	No
2016	The Netherlands	Beernick et al.	M	52	Yes
2017	France	Beltramone et al.	M	49	Yes
2017	USA	Delman et al.	F	70	Yes
2018	Italy	Bertin et al.	F	69	Yes
			M	65	Yes
2019	USA	Hansen et al.	M	71	No
2020	Ireland	Hannon DM et al.	F	77	Yes
2020	Czech Republic	Prasil et al.	M	74	Yes
2020	USA	Bering et al.	M	67	Yes
2021	United Kingdom	Malik et al.	M	n.r.	Yes
2021	USA	Asif et al.	F	55	Yes
2021	Ireland	O'Riordan et al.	M	75	No
2022	Brazil	Farias et al.	M	85	Yes
2022	USA	Fennell et al.	F	38	Yes
Median age: 63.4 years old. 77% male and 23% female. 90% reporting animal exposure.					

n.r.: not reported; n.k.: not known.

Literaturangaben

- [1] S. Chesdachai et al., (2021), The characteristics of Capnocytophaga Infection: 10 Years of Experience, Oxford University Press on behalf of Infectious Diseases Society of America, Open Forum Infect Dis. , 1-6, doi: 10.1093/ofid/ofab175. PMID: 34327254; PMCID: PMC8314946.
- [2] D. M. Hannon, (2019), A case of Capnocytophaga canimorsus meningitis and bacteraemia, Royal Academy of Medicine in Ireland, Irish journal of Medical Science, 251-252
- [3] C. Beauvueille et al. , (2022), Capnocytophaga zoonotic infections: a 10-year retrospective study (the French CANCAN study), Springer Verlag GmbH, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 581-588
- [4] T. Butler, (2015), Capnocytophaga canimorsus: an emerging cause of sepsis, meningitis and post-splenectomy infection after dog bites, Springer Verlag, European Journal of Microbiology and Infectious Diseases , 1271-1280

Case Reports

P-031

A challenge for antibiotic therapy: multiple multidrug resistant bacteria in a trauma patient

V. van Almsick^{1,2}, N. Effelsberg¹, F. Schuler³, A. Mellmann¹, V. Schwierzeck¹

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene, Münster, DE

²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kardiologie I: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Münster, DE

³Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, DE

Background

While carbapenemase-producing Gram-negative bacteria (4MRGN) are still rare in our region, our hospital occasionally admits international patients from areas with a significantly higher incidence of antimicrobial resistance (AMR). Here we demonstrate how long read whole genome sequencing (lrWGS) can be used to identify the resistance mechanisms of 4MRGN isolates in a patient with complex infection caused by multidrug-resistant bacteria.

Case description

In May 2022, our hospital admitted a trauma patient referred from the Ukraine for surgery. Screening results identified five 4MRGN isolates and six isolates with no resistance to carbapenems but to acylureidopenicillins, cephalosporins and quinolones (3MRGN). Antimicrobial susceptibility testing was performed using VITEK® 2 (Biomérieux, France) and minimal inhibitory concentration (MIC) for antibiotics were interpreted according to the 2022 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, v 11.0) criteria. Reduced sensitivity to carbapenems were confirmed using gradient MIC strips (Biomérieux, France). Both 3- and 4MRGN isolates were sequenced by lrWGS (Pacific Biosciences, USA) for genotyping and identification of AMR genes.

Results

In total, 11 isolates were analysed by lrWGS and resulted in 7 different species and resistance mechanisms, respectively: 2 *Klebsiella pneumoniae* isolates (one 4MRGN with a *bla*_{OXA-48} gene located on an IncR plasmid and one 3MRGN), 1 *Morganella morganii* isolate (4MRGN with a *bla*_{OXA-48} gene located on an IncL/M plasmid), 2 *Escherichia coli* isolates (one 4MRGN with a *bla*_{NDM-5} gene located on an IncF plasmid and one 3MRGN), 1 *Proteus mirabilis* isolate (3MRGN), 1 *Enterobacter cloacae* (3MRGN), 2 *Pseudomonas aeruginosa* isolates (one 4MRGN with a chromosomal *bla*_{NDM-1} gene and one 3MRGN) and 2 *Acinetobacter baumannii* isolates (one 4MRGN with a chromosomal *bla*_{OXA-23} gene and one 3MRGN). Because of complex bone and soft tissue infections, the patient was treated with different combinations of antibiotics during his admission including meropenem and colistin. Both 4MRGN with a *bla*_{OXA-48} gene showed a MIC to meropenem smaller than 1mg/L. In all isolates, no colistin resistance was found.

Discussion

Patients suffering from 4MRGN infection require a multidisciplinary treatment approach. Here, lrWGS data can help to identify resistance genes and mechanisms and support antibiotic therapy choices.

Case Reports

P-032

EBV (Ebstein-Barr-Virus)-getriggerte klinische Manifestation eines Antiphospholipidsyndroms (APS) mit beidseitiger Nebenniereneinblutung bei LA-assoziiertem Hypoprothrombinämie-Syndrom (LAHPS)

L. Knop¹, H. Haberland², T. Tenenbaum¹

¹Sana Klinikum Lichtenberg, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, DE

²Sana Klinikum Lichtenberg, Kinder- und Jugendmedizin, Endokrinologie und Diabetologie, Berlin, DE

Fragestellung

Bedeutung von EBV als potenziellem Auslöser von Autoimmunerkrankungen und LAHPS als seltene APS-assoziierte Blutungsursache im Kindes- und Jugendalter.

Methode

Der Fall eines Patienten mit vermutlich EBV-getriggertem APS bei familiärer Prädisposition für Systemischen Lupus erythematoses (SLE) wird vorgestellt. Es erfolgte zudem eine Literaturrecherche zur seltenen Manifestation eines APS durch LAHPS und dem Zusammenhang zwischen EBV-Infektionen und APS im Kindes- und Jugendalter.

Resultat

Ein 15-jähriger Junge präsentierte sich initial mit Flankenschmerzen, Erbrechen und steigenden Retentionsparametern. Im Verlauf zeigte sich neben zunehmender Abgeschlagenheit eine Hyponatriämie und hoch normales Serum-Kalium, so dass die Verdachtsdiagnose eines M. Addison mit prärenalem Nierenversagen durch Elektrolytverlust gestellt wurde. Als Ursache für die primäre Nebenniereninsuffizienz zeigte sich MR-tomographisch eine beidseitige Nebenniereneinblutung. In der erweiterten Diagnostik konnte der Verdacht auf ein APS gestellt werden (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-IgG und Anti- β 2-Glykoprotein I-IgG positiv). Die Literaturrecherche ergab als seltene -aber in diesem Fall wahrscheinlichste- Ursache für die Blutungsneigung das LA-assoziierte Hypoprothrombinämie-Syndrom (LAHPS).

Im infektiologischen Work-up wurde bei Lymphadenitis mesenterialis eine ansonsten subklinisch verlaufende EBV-Infektion (IgM 82U/ml (≤ 20), IgG/EBNA unauffällig), als möglicher Trigger für die APS-Manifestation bei familiärer SLE-Prädisposition, nachgewiesen.

Die aktuelle Analyse der Literatur zeigte eine zunehmende Bedeutung viraler Infektionen wie EBV in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie APS und SLE.

Fazit

Dieser Fall unterstreicht die Relevanz viraler Infektionen in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und präsentiert in diesem Zusammenhang eine seltene APS-assoziierte Blutungsneigung im Kindes- und Jugendalter.

Case Reports

P-033

Fallbericht: Pulmonale Rundherde unter Immunsuppression bei Colitis ulcerosa

F. Eißler¹, N. Frühauf¹, D. Wilmes², A. Groll³, C. Nauck⁴, T. Tenenbaum¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sanaklinikum Berlin Lichtenberg, Pädiatrie, Berlin, DE

²Robert Koch Institut, FG16, Erreger von Pilz- und Parasiteninfektionen und Mykobakteriosen, Berlin, DE

³Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Universitätsklinik Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, DE

⁴Sanaklinikum Lichtenberg, Radiologie, Berlin, DE

Hintergrund

Opportunistische Infektionen spielen bei Patienten bei ausgeprägter Immunsuppression unter Chemotherapie eine bedeutsame Rolle. Die Bedeutung von Infektionen durch Pilze oder atypischen Mykobakterien bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) ist bislang kaum im Fokus.

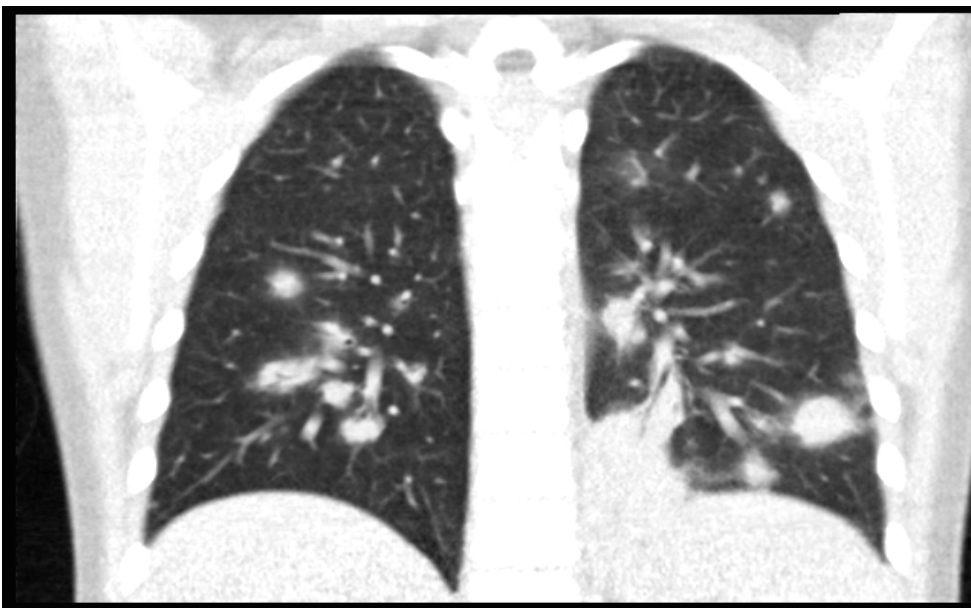
Methode

Es folgt ein Fallbericht einer pädiatrischen Patientin mit Verdacht auf eine invasive Aspergillose unter immunsuppressiver Therapie, sowie eine Literaturrecherche zur Einordnung schwerer opportunistischer Infektionen bei Patienten mit CED.

Fallbericht

Eine 11-jährige Patientin mit vorbekanntem Diabetes Mellitus Typ I, Autoimmunthyreoiditis, Psoriasis und Colitis ulcerosa unter immunsuppressiver Therapie mit Methylprednisolon und Methotrexat, sowie vorausgegangener Immunsuppression mit Adalimumab, präsentierte sich mit prolongiertem täglichem Fieber bis 39°C seit 4 Wochen, teils produktiven Husten, Dyspnoe und schlechter Belastbarkeit. Es bestand eine positive Reiseanamnese mit Thailandaufenthalt 2 Monate zuvor.

Im Röntgen-Thorax zeigte sich ein pathologischer pulmonaler Befund mit bilateralen rundlichen Infiltraten und hilärer Lymphadenopathie. Eine angeschlossene Computertomografie ergab multiple pulmonale Rundherde mit unscharfer Begrenzung, sowie ein flächiges Infiltrat, bildmorphologisch passend zu einer invasiven Aspergillose (). Paraklinisch zeigten sich mäßig erhöhte Entzündungsparameter. Eine erweiterte Infektionsdiagnostik (inklusive *Histoplasma* Antigen Detektion, *Histoplasma* spezifische qPCR) erbrachte keinen Erregernachweis, bis auf eine positive Kultur von *Mycobacterium intracellulare* im Magensaft.



Multiple noduläre Rundherde und infiltrative Veränderungen Lungen-MRT (coronarer Anschnitt)

Es wurde eine Ampicillin/Sulbactam und antimykotische Therapie mit Voriconazol initiiert. Darunter besserte sich die klinische Symptomatik kontinuierlich bei auch bildmorphologischer Befundregredienz. Die immunsuppressive Therapie wurde pausiert. In der Literatur finden sich einzelne Fallberichte von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen oder Tuberkulose unter Immunsuppression bei CED, eine atypische Mykobakteriose ist hingegen selten. Insbesondere eine Steroidtherapie scheint das Risiko einer opportunistischen Infektion zu erhöhen.

Schlussfolgerung

Opportunistische Infektionen bedürfen auch bei pädiatrischen CED-Patienten unter Immunsuppression ein erweitertes infektiologisches Work-up, da Diagnostik und Therapie herausfordernd sind.

Case Reports

P-034

Aktuelle Relevanz von Diphtherie in der Differenzialdiagnostik bei unklaren kutanen Läsionen

A.-J. Hutchings¹, J. H. Park¹, J. Große-Onnebrink¹, K. Masjosthusmann¹, A. Berger², A. Sing², T. Kaiser¹

¹Universitätsklinikum Münster, Kinder- und Jugendmedizin, Münster, DE

²Konsiliarlabor für Diphtherie am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, DE

In unserer pädiatrischen Notaufnahme stellte sich eine unbegleiteter, minderjähriger (17J), afghanischer Flüchtling vor. Aufgrund der Sprachbarriere war eine Anamneseerhebung nur eingeschränkt möglich. Bei Vorstellung zeigte sich ein auffälliges Hautbild mit multiplen Effloreszenzen unterschiedlichen Stadiums, die einer dermatologischen oder infektiösen Erkrankung nicht eindeutig zuzuordnen waren (Abbildung 1). Übliche serumchemische und serologische Untersuchungen waren ohne Befund. Es trat eine rasche Besserung des Lokalbefundes unter lokaler antiseptischer sowie systemischer antibiotischer Therapie mittels Cefaclor ein; im Verlauf jedoch konnten wir aus der Kultur aus Hautabstrichen *Corynebacterium diphtheriae* mit positivem Diphtherietoxin Nachweis isolieren. Wir stellten die Therapie resistogramm- und leitlinien-gerecht auf Erythromycin und Clindamycin um [i,ii].

Der Patient hatte einen positiven Diphtherie-Impfstatus; dennoch schützt die Impfung nicht vor Besiedelung, lokaler Infektion oder Ausbreitung. Von besonderer Bedeutung war in diesem Fall die Wohnform der Einzelperson, nämlich eine Wohngemeinschaft mit mehreren unbegleiteten minderjährigen Personen. Diphtherie ist selten, insbesondere seit der Einführung weltweiter Impfprogramme. Diphtherieausbrüche haben zugenommen [iii, iv], beachtenswert zuletzt 10/22 im Vereinigten Königreich in einem Aufnahmeeinrichtung für Asylbewerber [v]. Bei der aktuellen Globalisierungs- und Migrationsdynamik ist es zwingend erforderlich, dass internationale Impfdaten erhalten und „historische“ Erkrankungen in der diagnostischen Ausarbeitung berücksichtigt werden müssen.



Abbildung 1: Buntes Läsionsbild bei Aufnahme in unserer Kinderpoliklinik als Manifestation einer kutanen Diphtherie.

Literaturangaben

[i] (2017), Operational protocol for clinical management of diphtheriae, World Health Organisation, <https://www.who.int/publications/i/item/operational-protocol-for-clinical-management-of-diphtheria>

[ii] DGPI Handbuch, (2018), Infektionen bei Kindern und Jugendlichen

[iii] (2022), Diphtheria; Rapid Risk Assessment 2022, European Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/diphtheria-cases-migrants-europe-corynebacterium-diphtheriae-2022.pdf>

[iv] (2022), Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/diphtheria-cases-migrants-europe-corynebacterium-diphtheriae-2022.pdf>

[v] (2022), Diphtheria: cases among asylum seekers in England, health protection report (data to 25 November 2022), Government of the United Kingdom, <https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-cases-among-asylum-seekers-in-england-2022/diphtheria-cases-among-asylum-seekers-in-england-2022>

Case Reports

P-035

Q-Fieber Pneumonie: Eine seltene Zoonose als Ursache für ambulant erworbene Pneumonien von Reiserückkehrern

T. Nordmann^{1,2}, D. Wiemer³, M. Halfter³, A. Vanegas Ramirez⁴, S. Jordan^{1,2}, M. Ramharter^{1,2}, J. Jochum^{1,2}

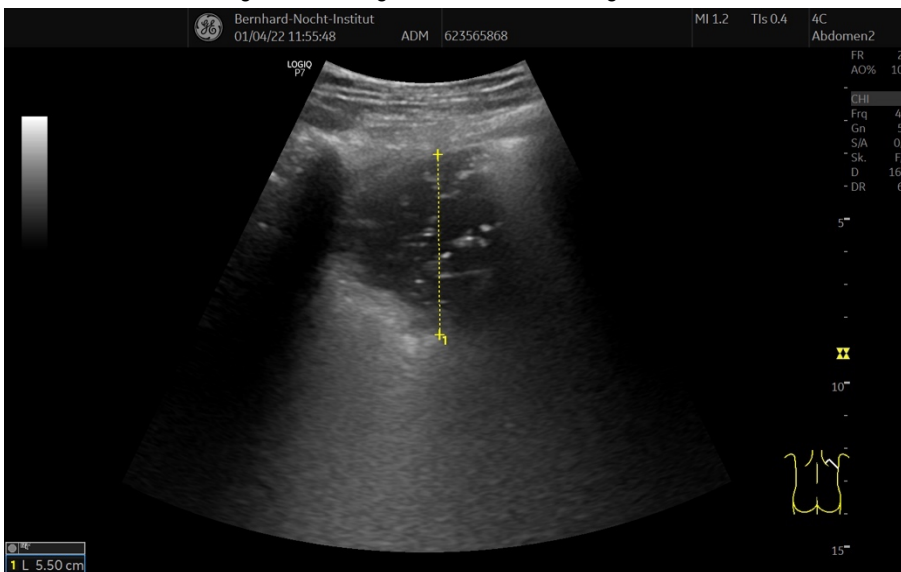
¹Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Forschung, Hamburg, DE

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Hamburg, DE

³Bundeswehrkrankenhaus, Klinik I - Innere Medizin, Fachbereich Tropenmedizin und Infektiologie, Hamburg, DE

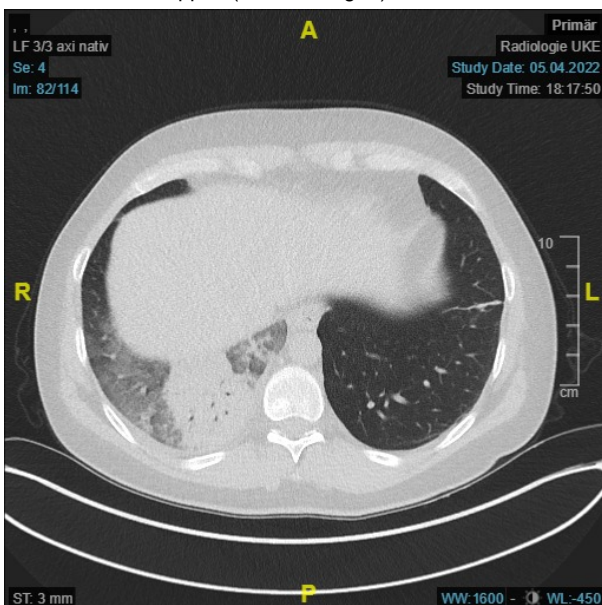
⁴Bundeswehrkrankenhaus, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Hamburg, DE

Nach einem 3-wöchigen Familienbesuch in Zentralbrasilien stellte sich ein 39-jähriger Patient mit Fieber, Myalgien und Abgeschlagenheit in unserer Ambulanz für Tropenerkrankungen vor. Bis auf einen erhöhten CRP-Wert von 245 mg/l waren die Laboruntersuchungen initial unauffällig. In einer Kontrolluntersuchung vier Tage später fielen zusätzlich erhöhte Leberwerte (AST, ALT, GGT) und eine Thrombozytose auf. Nachdem sonographisch eine Konsolidierung mit Bronchopneumogramm und B-Linien über dem dorsobasalen Unterlappen rechts im Sinne einer Pneumonie festgestellt wurden (s. Abbildung01), wurde eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin eingeleitet, die bei weiterer Verschlechterung nach drei Tagen auf Moxifloxacin umgestellt wurde.



Lungensonographie: Konsolidierung mit Bronchopneumogramm und B-Linien im rechten Unterlappen

In einer low-dose CT-Thorax-Aufnahme fanden sich fleckige, konfluierende Infiltrate mit umgebenen Milchglastrübungen (Halo Zeichen) im rechten Unterlappen (s. Abbildung02).



Low-dose CT-Thorax: Fleckförmiges, konfluierendes Infiltrat mit umgebender Milchglastrübung (Halo Zeichen) im rechten Unterlappen als charakteristisches Zeichen einer Q-Fieber Pneumonie

Nach einigen Tagen kann es zu einer deutlichen Symptombesserung unter der antibiotischen Therapie. Die Verdachtsdiagnose eines akuten Q-Fiebers konnte erst einen Monat nach Symptombeginn gesichert werden, als die serologischen Ergebnisse auf eine Infektion mit *C. burnetti* hinwiesen (*C. burnetti* Phase II IgM 1:1536, Phase II IgG 1:256, Phase I IgM 1:384, Phase I IgG negativ), sodass ein 14tägiger Therapiezyklus mit Doxycyclin (2 x 100 mg pro Tag) ergänzt wurde. Aktuell erfolgen weiterhin serologische Verlaufskontrollen im 6-Monatsintervall zum Ausschluss einer chronischen Manifestation der Coxiellen-Infektion. Ein Echokardiographie wurde zum Ausschluss von Herzkklappenvitien ergänzt.

Die Zoonose Q-Fieber, ausgelöst durch den Erreger *Coxiella burnetti*, ist eine seltene Ursache für febrile Erkrankungen bei Reiserückkehrern. Eine Pneumonie gilt als Kardinalsymptom eines akuten Q-Fiebers. Charakteristisch für die Q-Fieber Pneumonie sind rundlich, fleckige Infiltrate mit einem Halo-Zeichen.

Die Diagnose eines Q-Fiebers kann durch direkten Erregernachweis (PCR, Kultur, Immunhistochemie) oder durch die Zusammenschau von klinischen Befunden und serologischen Parametern (ELISA, Immunfluoreszenz) gestellt werden. Da erste serologischer Parameter erst 2-3 Wochen nach Symptombeginn nachgewiesen werden können und der Erregernachweis meist nicht gelingt, können die radiologischen Zeichen und charakteristische Laborveränderungen entscheidende Hinweise auf eine *C. burnetti*-Infektion geben, bevor die Laborbefunde zur Diagnosestellung zur Verfügung stehen.

Case Reports

P-036

Schwartz-Bartter-Syndrom als schwerwiegende parainfektöse Komplikation einer COVID-19-assoziierten Varizella-Zoster-Virus-Reaktivierung – Ein Fallbericht

P. Obermeier^{1,2}, C. Plinke², S. Buder^{2,3}

¹Vaccine Safety Initiative, Berlin - Schönefeld, DE

²Vivantes Klinikum Neukölln, Dermatologie und Venerologie, Berlin, DE

³Robert Koch-Institut, Konsiliarlabor für Gonokokken, Fachgebiet Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger, Berlin, DE

Hintergrund

Das Schwartz-Bartter-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH) ist eine Störung der Osmoregulation; das Kardinalzeichen ist eine Serum-Hyponatriämie. Meist wird das Syndrom paraneoplastisch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom beschrieben. Seltener tritt es als parainfektöse Komplikation auf.

Methode

Im Januar 2023 stellte sich eine 75-jährige Patientin mit seit 5 Tagen bestehenden schmerzhaften (8/10 NRS) Effloreszenzen am linken Unterkiefer und Ohr in unserer dermatologischen Rettungsstelle vor. Zudem beklagte sie ein starkes Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen und eine Verschlechterung ihrer vorbekannten depressiven Verstimmung. Ein grippaler Infekt mit Husten habe 7 Tage vor der Hautveränderung begonnen.

Hausmedikation (Vorerkrankungen): Candesartan/Hydrochlorothiazid-Kombinationspräparat (arterielle Hypertonie), Metformin (Diabetes mellitus), Betahistin (Schwindel), Edoxaban (Vorhofflimmern).

Impfanamnese

3-fach gegen COVID-19 geimpft (zuletzt Anfang 2022), keine Herpes-Zoster-Impfung.

Klinisch fanden sich unilateral gruppierte Erosionen und Krusten auf erythematösem Grund im Dermatom V3 (**Abbildung 1**) und ein einzelnes aberrierendes Bläschen pektoral. Unauffälliger Status, Euvolämie. Reduzierter Allgemeinzustand, kein Meningismus.

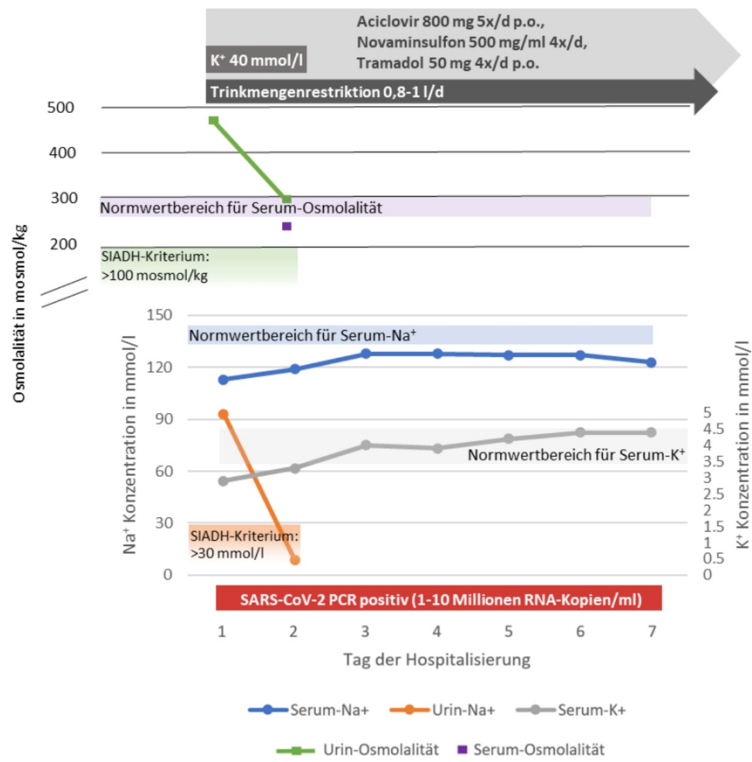
Laborchemische Auffälligkeiten sind in **Abbildung 2** dargestellt, positive SARS-CoV-2 PCR, Thorax-CT unauffällig.

Resultat: Wir stellten die Diagnosen Herpes zoster mandibularis, COVID-19 und SIADH mit schwerster symptomatischer Hyponatriämie. Die Hospitalisierung erfolgte zur Therapie mit Aciclovir 800 mg 5x/d p.o., Lokalthherapie sowie Analgesie mit Novaminsulfon 500 mg/ml 40° 4x/d und Tramadol 50 mg 4x/d p.o. Wir pausierten das Thiaziddiuretikum, supplementierten initial K⁺ 40 mmol/l i.v. und limitierten die Trinkmenge (max. 1 l/d). Die Elektrolytabweichungen regulierten sich langsam. Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen sowie Haut- und Allgemeinbefund besserten sich innerhalb einer Woche. Atemwegssymptome blieben mild.

Fazit: SIADH als parainfektöse Komplikation bei Herpes zoster oder COVID-19 erfährt zunehmende Beachtung. Wir berichten den ersten Fall von SIADH assoziiert mit Herpes zoster *und* COVID-19. Pathophysiologische Zusammenhänge und Epidemiologie bedürfen weiterer Untersuchungen. Wir lenken den Fokus auf diese schwerwiegende Komplikation, da eine rasche Identifikation und angemessene Behandlung – in unserem Fall mit effektiver Analgesie und Trinkmengenrestriktion – entscheidend sind.



Herpes zoster mandibularis



Überblick über den zeitlichen Verlauf der Therapie und Ergebnisse der Diagnostik

Case Reports

P-037

Organisierende Pneumonie als Differentialdiagnose bei unklarer respiratorischer Verschlechterung

L. Stocker¹, J. Götz¹, R. Sprute¹, P. Schommers¹, C. Adler², K. Frank², C. Heneweer³, N. Jung¹, G. Fätkenheuer¹

¹Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, DE

²Uniklinik Köln, Klinik III für Innere Medizin, Köln, DE

³Uniklinik Köln, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Köln, DE

Hintergrund

Organisierende Pneumonien sind seltene interstitielle Lungenerkrankungen, welche differentialdiagnostisch sowohl bei immunsupprimierten als auch bei immunkompetenten Patientinnen und Patienten mit einer unklaren respiratorischen Verschlechterung berücksichtigt werden sollten. In der Regel ist der Verlauf chronisch und langsam progredient.

Fallbeschreibung

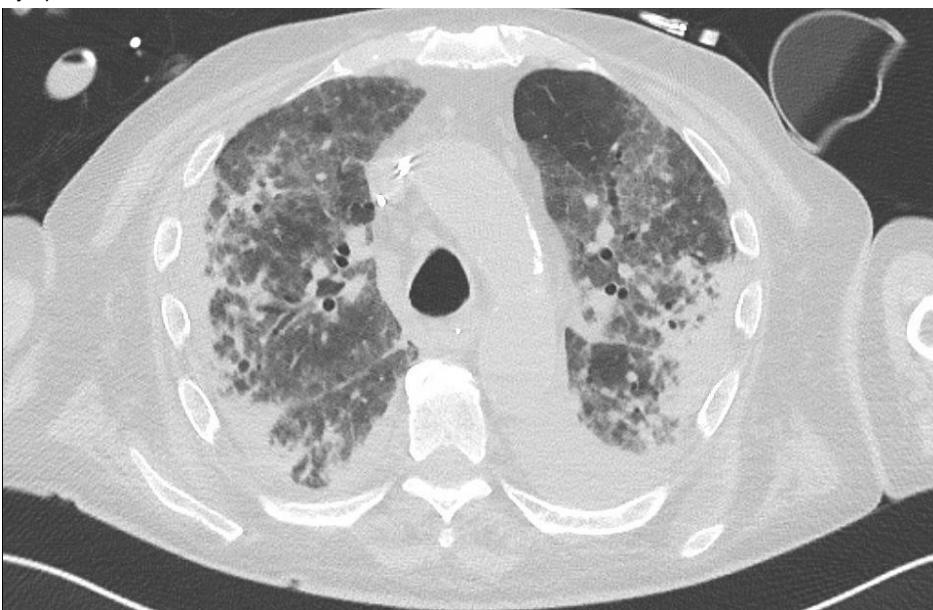
Wir berichten von zwei Patienten mit einem fulminanten Verlauf einer organisierenden Pneumonie auf der kardiologischen Intensivstation. Beide Patienten benötigten aufgrund schwerer kardialer Grunderkrankungen eine intensivmedizinische Betreuung. Im Verlauf mussten beide Patienten wegen einer respiratorischen Insuffizienz intubiert und beatmet werden. Bei klinischer und radiologischer Diagnose (CT) einer Pneumonie wurde jeweils eine empirische Therapie mit Breitspektrumantibiotika angesetzt. Hierunter kam es zu einer weiteren klinischen Verschlechterung.

Patient 1 erhielt aufgrund eines septischen Schocks eine supportive Therapie mit Corticosteroiden, worunter sich eine klinische Besserung zeigte. Bei unklaren pulmonalen Infiltraten erfolgte eine bronchoskopisch gewonnene Biopsie, in der histologisch eine organisierende Pneumonie diagnostiziert wurde.

Bei Patient 2 wurde die Diagnose einer organisierenden Pneumonie aufgrund einer respiratorischen Verschlechterung und progredienten pulmonalen Infiltraten unter antimikrobieller Therapie klinisch gestellt. Wegen der respiratorischen Insuffizienz konnte bei diesem Patienten keine histologische Sicherung erfolgen. Unter einer immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon kam es zu einer prompten und anhaltenden respiratorischen Verbesserung, sodass die Diagnose anhand des klinischen Verlaufs bestätigt werden konnte. Patient 1 sprach auch unter Erweiterung der immunsupprimierenden Therapie nicht auf die Therapie an und verstarb im weiteren Verlauf aufgrund einer kardiopulmonalen Verschlechterung.

Zusammenfassung

Organisierende Pneumonien sind eine diagnostische Herausforderung. Sie sollten auch bei einem fulminanten Verlauf mit unklarer respiratorischer Verschlechterungen sowie persistierenden Infiltraten unter antiinfektiver Therapie differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Goldstandard der Diagnosesicherung ist eine histologische Sicherung, die nach Möglichkeit immer angestrebt werden sollte. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung kommt es unter einer immunsupprimierenden Therapie meist zu einer raschen Besserung der Symptomatik.



Patient 1, CT Thorax ohne Kontrastmittel: Bipulmonale Infiltrate, teilweise konfluierend in den basalen Lungenabschnitten. Befund passend zu einer organisierenden Pneumonie.



Patient 2, CT Thorax ohne Kontrastmittel: Bipulmonale Infiltrate im Sinne von strukturellen Lungenveränderungen, ausgedehnte Pleuraergüsse beidseits.

Case Reports

P-038

Infektion durch Streptococcus equi – disseminierte klinische Manifestation bei einem 66-jährigen Mann

J. Woitalla, M. Chkonia, F. Waldeck, S. Hauswaldt, D. Nurjadi, J. Rupp

Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, UKSH Campus Lübeck, Lübeck, DE

Hintergrund

Streptococcus equi stellt ein wichtiges Pathogen von Pferden dar. Die Übertragung erfolgt über Tröpfchen. Infektionen beim Menschen sind selten.

Fallvorstellung

Ein 66-jähriger Mann wurde notfallmäßig aufgrund von akut aufgetretener Somnolenz, Fieber und Meningismus in die Klinik eingewiesen. In den letzten Tagen habe er immer wieder Fieber gehabt. Der Patient ist Pferdehalter, es bestand zuvor Exposition gegenüber einem kranken Pferd.

Klinisch zeigte sich eine Glasgow Coma Scale von 9, ein Pendelnystagmus, eine Hemiparese rechtsseitig, Aphasie und ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion. Als Vorerkrankungen bestanden eine koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Presbyakusis und Zustand nach einer operativen Reparatur eines Mitralklappensegels vor 20 Jahren. In der Lumbalpunktion imponierte eine Pleozytose, in der MRT fielen Eiterspiegel in den Ventrikeln sowie Hygrome auf. Nach Abnahme von Blutkulturen wurde eine empirische Therapie mit Ceftriaxon, Ampicillin und Aciclovir eingeleitet. Mikrobiologisch gelang der Nachweis von *Streptococcus equi* in den Blutkulturen und im Liquor, sodass die antibiotische Therapie auf Penicillin deeskaliert wurde. Bei zunehmender Vigilanzminderung erfolgte die Intubation und Verlegung auf die Intensivstation. In der Elektroenzephalographie zeigten sich schwere Allgemeinveränderungen ohne Anhalt für einen konvulsiven Status. Echokardiographisch stellte sich eine Vegetation an der Mitralklappe dar, sodass die Therapie gemäß ESC-Guidelines um Gentamicin erweitert wurde. Die Vegetation war in der Kontrolluntersuchung komplett regredient. Die neurologische Symptomatik besserte sich im Verlauf deutlich, der Patient wies keine kognitiven Einschränkungen nach Extubation auf. Allerdings fiel als Residuum eine Anakusis auf, sodass eine Cochleaimplantation erforderlich war. Als Genese zeigte sich bildmorphologisch eine meningitische Labyrinthitis. Die Eiterspiegel in den Ventrikeln waren zu dem Zeitpunkt deutlich rückläufig. Im Rahmen der Umfelddiagnostik konnte sonographisch ein infrarenales Bauchaortenaneurysma sowie ein Aneurysma der A. iliaca communis diagnostiziert werden.

Schlussfolgerung

Streptococcus equi kann schwere Erkrankungen inklusive Meningitis, Endokarditis und abdominelle Aneurysmata auslösen. Bei entsprechender Exposition gegenüber Pferden sollte differentialdiagnostisch daran gedacht werden. Eine frühe Diagnose und adäquate antibiotische Therapie sind für das Überleben und Outcome entscheidend.

Case Reports

P-039

Sexuelle Übertragung von *Strongyloides stercoralis*

M. Nürnberg, A. K. Lindner, U. Aurbach, G. Equihua Martinez, B. Yedikat, S. Kotsias-Konopelska

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Center für Global Health, Institut für Internationale Gesundheit, Berlin, DE

Fallbeschreibung

Ein 52-jähriger Mann mit behandelter HIV-Infektion stellt sich zur Diagnostik bei möglicher Exposition gegenüber *Strongyloides* (*S.*) *stercoralis* vor. Er gab an, dass bei zwei Sexualpartnern (Männer, die Sex mit Männern haben, MSM) die Diagnose im Rahmen von bereits länger bestehenden gastrointestinalen Beschwerden gestellt wurde. Der vorstellige Patient sei noch nie in tropische oder subtropische Regionen gereist. Beschwerden wurden verneint, der klinische Befund war unauffällig.

Laborchemisch zeigte sich eine leichte Eosinophilie (0,95/nl), ein deutlich erhöhtes IgE (1185 kU/l, Normwert < 100 kU/l) sowie ein hoch positiver Titer für *Strongyloides stercoralis*. In der Stuhlmikroskopie nach Anwendung eines Stuhlanreicherungsverfahrens (SAF-Methode) fanden sich Larven von *S. stercoralis*. Nebenbefundlich wurden Eier von *Enterobius vermicularis* in analen Abklatschpräparaten nachgewiesen.

Eine Therapie mit Ivermectin und anschließend mit Mebendazol sowie entsprechende Hygienemaßnahmen wurden eingeleitet. Die Kontrolluntersuchungen des Stuhls waren in der Folge unauffällig.

Fazit

Die sexuelle Übertragung von *S. stercoralis* gehört zu den weniger bekannten Übertragungswegen und ist lediglich in Fallbeispielen beschrieben [1]. Eine mögliche fäkale Exposition in der Sexualanamnese kann auch ohne Reiseanamnese in endemische Regionen auf eine Infektion mit *S. stercoralis* hinweisen.

Literaturangaben:

[1] Sorvillo F, Mori K, Sewake W, Fishman L. (1983), Sexual transmission of *Strongyloides stercoralis* among homosexual men. , Br J Vener Dis. , 342, 59(5), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1046228/pdf/brjvendis00011-0058a.pdf>, 2023-02-06

Case Reports

P-040, PKV 04-02

Whipple's Disease and human intestinal spirochetosis in a 70-year-old patient with first diagnosis of HIV related immunodeficiency

L. Jacquet¹, O. Witzke¹, S. Dolff¹, A. Moter², A. Bokemeyer³, M. Zettler¹

¹Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, Berlin, DE

³Universitätsmedizin Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, DE

A 70-year-old male patient was admitted to a primary care hospital complaining of watery diarrhea lasting for a few months, weight loss and mental change.

An upper endoscopy with gastric and duodenal biopsies and colonoscopy were performed leading to the diagnosis of esophageal candidiasis and human intestinal spirochetosis (HIS). In addition, a first diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection was made. A neurological consultation led to the diagnosis of a mild dementia.

The patient was transferred to the department of infectious diseases at the University Hospital Essen for further diagnostic workup and initiation of antiretroviral therapy with emtricitabine, tenofovir alafenamide and bicitgravir. With a CD4 count was 49/μl (5,65 %) and a viral load of 1.452.000 IU/ml, we offered antibiotic prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole. In addition, he received metronidazole for ten days for treatment of HIS.

After clinical stabilization and the adjustment of therapy, he was discharged home. Later, after reassessment of the biopsies performed in the initial upper endoscopy, the suspicion of *Tropheryma whipplei* in duodenal biopsies was surprisingly made. The patient was readmitted and underwent a second upper endoscopy, wherein PAS-positive staining and a positive PCR test result for *Tropheryma whipplei* confirmed the diagnosis of *Tropheryma whipplei* in duodenal biopsies.

In addition and because of the mild cognitive impairment, a lumbar puncture was performed and did not result in detection of *Tropheryma whipplei* and JC Virus in the cerebrospinal fluid. Since the diagnosis of Whipple's disease was established in this patient, we currently intend to initiate the treatment of Whipple's disease.

Gastroenteritis in immunocompromised hosts offers a broad spectrum of differential diagnoses and an extensive diagnostic workup is necessary. Rare diseases like HIS and Whipple's disease should be kept in mind.

In summary, we present a rare case of a 70-year-old male patient with Whipple's disease and human intestinal spirochetosis with first diagnosis of HIV related immunodeficiency.

COVID-19

P-042

Immune responses in hospitalized COVID-19 patients during breakthrough infection with SARS-CoV-2 variants Delta, Omicron-BA.1 and Omicron-BA.5

M. Bormann¹, L. Brochhagen², M. Alt², M. Otte², L. Thümmeler², L. van de Sand², I. Kraiselburd², A. Thomas², J. Gosch², P. Braß², S. Dolff², U. Dittmer², O. Witzke², F. Meyer², M. Lindemann², A. Schönfeld², H. Rohn², A. Krawczyk²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

²Universitätsklinikum Essen, Essen, DE

Background

Breakthrough infections with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants of concern (VOCs) are increasingly observed in vaccinated individuals. We investigated the humoral and cellular immune responses of hospitalized COVID-19 patients during Delta and Omicron infection waves.

Methods

The corresponding VOC of these patients was identified by whole genome sequencing. Humoral immune responses were analyzed by ELISA and a cell culture-based neutralization assay against SARS-CoV-2 D614G isolate (wildtype), Alpha, Delta (AY.43) and Omicron (BA.1 and BA.5). Cellular immunity was evaluated with an IFN- γ ELISpot assay.

Results

On a cellular level, patients showed a minor IFN- γ response after stimulating PBMCs with mutated regions of VOCs. Neutralizing antibody titers against Omicron-BA.1 and especially BA.5 were strongly reduced in SARS-CoV-2 breakthrough infections. Double-vaccinated patients with Delta breakthrough infection showed a significantly increased neutralizing antibody response against Delta compared to double-vaccinated uninfected controls (median complete neutralization titer (NT₁₀₀) 640 versus 80, $p < 0.05$). Omicron-BA.1 infection increased neutralization titers against BA.1 in double-vaccinated patients (median NT₁₀₀ of 160 in patients versus 20 in controls, $p = 0.07$) and patients that received booster vaccination (median NT₁₀₀ of 50 in patients versus 20 in controls, $p = 0.68$). For boosted patients with BA.5 breakthrough infection, we found no enhancing effect on humoral immunity against VOCs.

Conclusion

Delta and Omicron-BA.1 but not Omicron-BA.5 infections boosted the humoral immunity in double-vaccinated patients and patients with booster vaccination. Despite BA.5 breakthrough infection, those patients may still be vulnerable for reinfections with BA.5 or other newly emerging variants of concern.

COVID-19

P-043

Frühe Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder Rekonvaleszenzplasma reduziert die Sterblichkeit bei nicht geimpften COVID-19 Hochrisikopatienten

L. Thümmeler^{1,2}, M. Lindemann², P. Horn², V. Lenz², M. Konik³, A. Gäckler⁴, K. Boss⁴, F. Theodoropoulos⁵, V. Besa⁵, C. Taube⁵, T. Brenner⁶, O. Witzke³, A. Krawczyk^{1,7}, H. Rohn³

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

²Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, DE

³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, DE

⁵Universitätsmedizin Essen, Klinik für Pneumologie, Essen, DE

⁶Universitätsklinikum Essen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Essen, DE

⁷Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, DE

Vulnerable patients such as immunosuppressed or elderly patients are at high risk for a severe course of COVID-19 upon SARS-CoV-2 infection. Immunotherapy with SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies (mAb) or convalescent plasma represents a considerable treatment option to protect these patients from a severe or lethal course of infection. However, monoclonal antibodies are not always available or less effective against emerging SARS-CoV-2 variants. Convalescent plasma is more commonly available and may represent a good treatment alternative in low-income countries. We retrospectively evaluated outcomes in individuals treated with mAbs or convalescent plasma and compared the 30-day overall survival with a patient cohort that received supportive care due to a lack of SARS-CoV-2 specific therapies between March 2020 and April 2021. Our data demonstrate that mAb treatment is highly effective in preventing severe courses of SARS-CoV-2 infection. All patients treated with mAb survived. Treatment with convalescent plasma improved overall survival to 82% compared with 61% in patients without SARS-CoV-2 targeted therapy. Our data indicate that early convalescent plasma treatment may be an option to improve the overall survival of high-risk COVID-19 patients. This is especially true when other antiviral drugs are not available or their efficacy is significantly reduced, which may be the case with emerging SARS-CoV-2 variants.

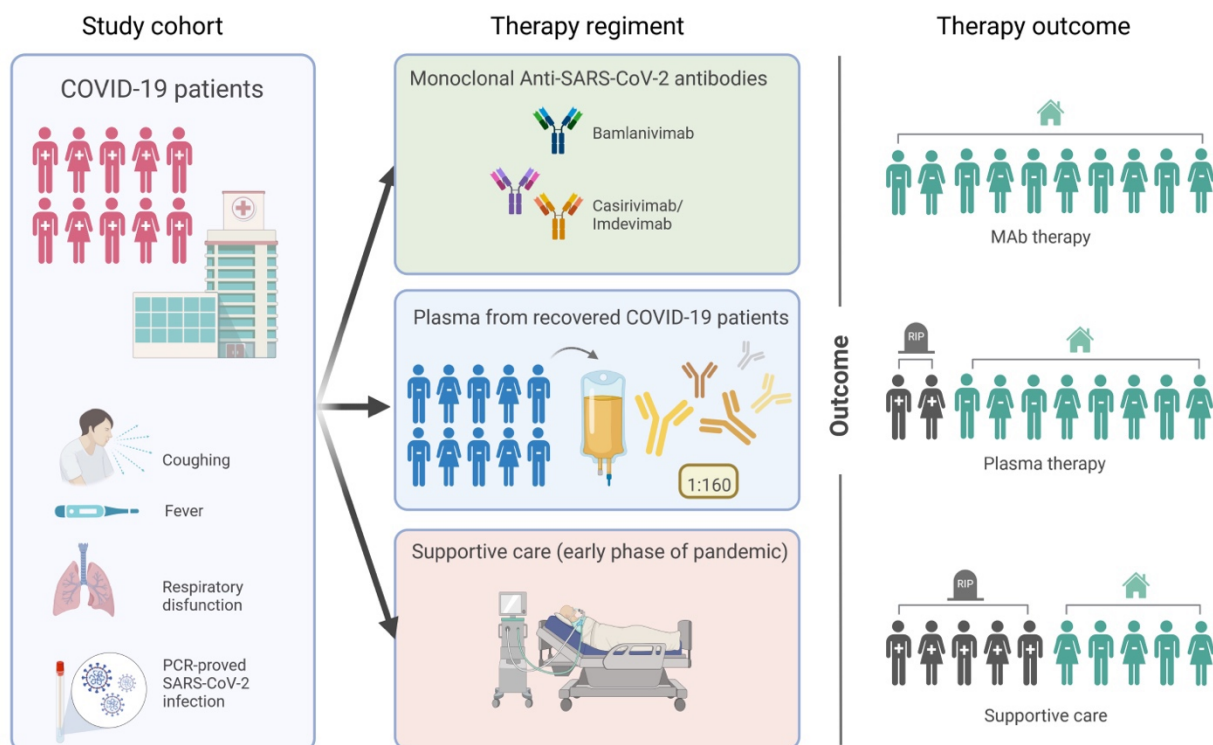


Figure 1. Study overview. Vulnerable patients at high risk for a severe course of COVID-19 were enrolled in the present study. The efficacy of monoclonal antibody treatment and convalescent plasma treatment was investigated and compared with best supportive care. As outcome parameter, 30-day mortality was assessed.

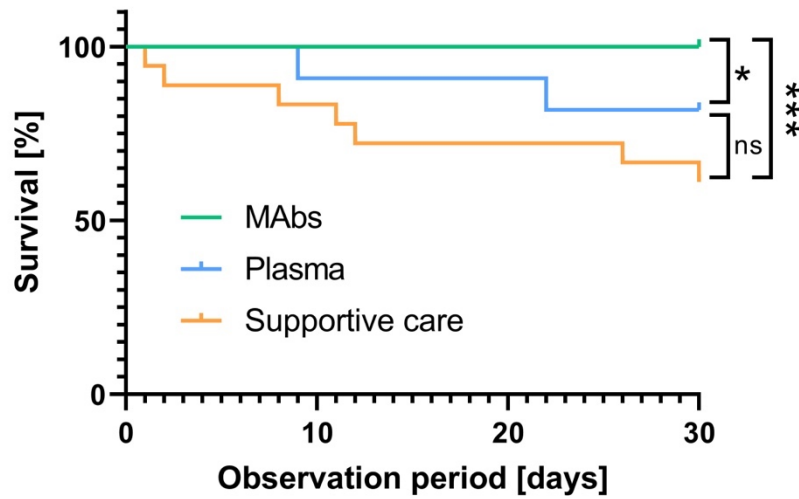


Figure 2. Overall survival of COVID-19 patients received mAbs, convalescent plasma or supportive care. The survival of the patients was monitored for 30 days after initiating the treatment. Differences in the overall survival at day 30 were calculated using the Chi-square test. Comparisons were considered significant at * $p < 0.05$ and ***

COVID-19

P-044

Evaluation der Dauer von Stationsquarantänen bei COVID-19 Ausbrüchen im Krankenhaus

H. Tönnies, C. Böing, A. Mellmann, V. Schwierzeck

Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene, 48155 Münster, DE

Fragestellung

Während der COVID-19 Pandemie wurde die große Herausforderung der Infektionsprävention bei gleichzeitiger Sicherstellung der Regelversorgung in einem Krankenhaus deutlich. Insbesondere ein COVID-19 Ausbruch auf einer Station stellte den Normalbetrieb vor einigen Problemen, da in der Regel Quarantänemaßnahmen eingeleitet werden, die sowohl mit ökonomischen als auch mit organisatorischen Nachteilen einhergehen. In dieser Studie wurde daher untersucht, wann eine Stationsquarantäne bei einem COVID-19 Ausbruch aus infektionspräventiver Sicht beendet werden kann, um den Ausbruch sowohl effektiv einzudämmen als auch die Station nicht länger als nötig unter Quarantäne zu stellen.

Methode

Im Rahmen dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden alle COVID-19 Ausbrüche an einem Universitätsklinikum im Zeitraum 2020-2023 untersucht, bei denen eine Stationsquarantäne umgesetzt wurde. Das lokale Quarantänekonzept sah vor, die Stationsquarantäne bei Ausbruchsbeginn zunächst auf 10 bis 14 Tage festzulegen. Eine PCR-Testung auf SarS-CoV-2 inklusive Ganzgenomsequenzierung erfolgte unverzüglich bei verdächtiger Symptomatik. Zusätzlich wurden alle Patient*innen bei Ausbruchsbeginn und in regelmäßigen Abständen zeitgleich per PCR getestet. Bei jedem Ausbruch wurde analysiert, wann in Abhängigkeit von Screeningergebnissen keine positiven Fälle mehr auftraten.

Resultat

Analysiert wurden insgesamt 15 Ausbrüche. In etwa 27% (4/15) der untersuchten Ausbrüche traten nach negativen Testergebnissen der gesamten Station noch positive Fälle auf. Bei zwei Ausbrüchen (13%) kam es nach negativem Stationscreening an Tag 5 nach Ausbruchsbeginn noch zu weiteren Nachweisen. In keinem Fall wurde bei einem negativen Screening, das mindestens 5 Tage nach Auftreten des letzten positiven Falls stattfand, noch weitere positive Fälle auf der Station beobachtet.

Fazit

Anhand dieser Daten kann die Hypothese aufgestellt werden, dass ein negatives Stationscreening 5 Tage nach letztem positiven Befund mit einer hohen Wahrscheinlichkeit das Erliegen des Ausbruchs bedeutet und man damit ein Beenden der Stationsquarantäne erwägen kann. Diese Beobachtung war während des gesamten Beobachtungszeitraum für alle SarS-CoV-2 Varianten zutreffend. Um Aussagen zur Generalisierbarkeit diese Ergebnisse zu tätigen, wären vergleichbare Untersuchungen anderer Häuser mit anderen Hygienekonzepten wünschenswert.

COVID-19

P-045

Mortalitäts-Scores für COVID-19 : Systematisches Review und kritische Diskussion der Anwendbarkeit

K. S. Appel¹, R. Geisler¹, D. Maier², S. M. Hopff³, J. J. Vehreschild^{1,3,4}

¹Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, Frankfurt am Main, DE

²German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Frankfurt and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Frankfurt am Main, DE

³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Germany, Cologne, DE

⁴German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Cologne, Germany, Cologne, DE

Hintergrund

Parallel zu intensiven Forschungsbemühungen zur Score-basierten Prädiktion des Verlaufs der Coronavirus Erkrankung 2019 (COVID-19) entwickeln sich Therapien, Varianten und Immunkompetenz der Bevölkerung dynamisch. Die Vielfalt an klinischen Scores führte, trotz des Stratifizierungsbedarfs zur Priorisierung in der Patient:innenversorgung, bislang nicht zur Empfehlung klinischer Score in der S3-Leitlinie. Wir führten deshalb ein systematisches Review klinischer Scores durch, um die klinischen Entscheidungen unterstützen zu können.

Methodik

Das Vorgehen basiert auf den *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *Boa_Image_Frames* und umfasste bis April 2022 publizierte Originalstudien (PubMed, Web of Science). Publikationen wurden in das Review eingeschlossen, wenn die dort entwickelten COVID-19 Scores einen transparenten Algorithmus mit Endpunkt Mortalität beschreiben. Zudem wurde für ein über definierte Qualitätskriterien selektiertes Set von Scores (Level 2: multizentrisches Design, Validierungskohorte, AUC ≥ 0.75 , Punktesystem) eine *Risk of Bias* (ROB)-Analyse nach dem *Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool* (PROBAST) durchgeführt.

Ergebnisse

Von 1019 Veröffentlichungen konnten anhand des Abstract- und Volltextscreenings 67 Publikationen mit 79 Scores in das qualitative Review einbezogen werden, wovon wiederum 18 Scores die oben genannten Qualitätskriterien erfüllten. Eine Synthese der Charakteristika ist in **Tab. 1** dargestellt. Es kann hervorgehoben werden, dass die Mehrheit der Scores im Rahmen monozentrischer (51.6%) und retrospektiver (86.1%) Studien entwickelt wurde. Ein Überblick über die verwendeten Prädiktoren (**Abb. 1**) zeigt die primäre Nutzung von Labor- (v.a. C-reaktives Protein) und soziodemographischen Daten (v.a. Alter). Die ROB-Analyse identifizierte einen verlässlichen Score, den ISARIC *4C Mortality Score* (4C) von Knight *et al.*. Der 4C wurde in 21 Studien aus 16 Ländern extern validiert und zeigt eine robuste Vorhersagegenauigkeit (AUC 0,60-0,93).

Fazit

Das Review verdeutlicht die heterogenen Qualitätsstandards und die eingeschränkte Generalisierbarkeit der fokussierten Scores. Häufig steht die hohe Komplexität der Anwendbarkeit entgegen. Auch der 4C erfordert die Erhebung von acht Variablen aus fünf Prädiktorkategorien. Weitere Validierungsstudien in repräsentativen Kohorten können künftig zur Entwicklung valider klinischer Scores beitragen.

Charakteristikum	Alle	Level	
	N = 79 (n (%))	Level 1 N = 61 (n (%))	Level 2 N = 18 (n (%))
Studiendesign			
Prospektiv	7 (8.9%)	6 (9.8%)	1 (5.6%)
Retro- und prospektiv	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Retrospektiv	68 (86.1%)	53 (86.9%)	15 (83.3%)
Unbekannt	3 (3.8%)	2 (3.3%)	1 (5.6%)
Multizentrisches Design			
≥ 2 Zentren	39 (49.4%)	21 (34.4%)	18 (100.0%)
Anzahl Patient:innen			
≥ 1000	32 (40.5%)	18 (29.5%)	14 (77.8%)
Sektor			
Stationär/Notaufnahme	74 (93.7%)	59 (96.7%)	15 (83.3%)
Ambulant oder stationär* ¹	5 (6.3%)	2 (3.3%)	3 (16.7%)
Population			
Patient:innen in der Notaufnahme	4 (5.1%)	1 (1.6%)	3 (16.7%)
Stationäre Patient:innen ohne Restriktion auf spezifischen (Gesundheits-)Zustand	65 (82.3%)	52 (85.2%)	13 (72.2%)
Stationäre Patient:innen mit schwerer Erkrankung	8 (10.1%)	7 (11.5%)	1 (5.6%)
Stationäre und ambulante Patient:innen	2 (2.5%)	1 (1.6%)	1 (5.6%)
Studienzeitraum (Entwicklungskohorte)			
2020	-	-	16 (88.9%)
2020-2021	-	-	2 (11.1%)
Land			
China	16 (20.3%)	13 (21.3%)	3 (16.7%)
USA	13 (16.5%)	9 (14.8%)	4 (22.2%)
Italien	6 (7.6%)	6 (9.8%)	0 (0.0%)
Deutschland	2 (2.5%)	1 (1.6%)	1 (5.6%)
Andere	42 (53.2%)	32 (52.5%)	10 (55.5%)
Zeitpunkt der Prädiktion			
Einweisung Krankenhaus/Notaufnahme	70 (90.9%)	56 (94.9%)	14 (77.8%)
Einweisung Intensivstation	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
SARS-CoV2-Testung/Diagnose	5 (6.5%)	2 (3.4%)	3 (16.7%)
Andere	1 (1.3%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)
Modellierungsmethode*²			
Logistische Regression	-	-	8 (44.4%)
Cox Regression	-	-	8 (44.4%)
LASSO Regression	-	-	4 (22.2%)
Andere	-	-	5 (27.8%)
Umgang mit fehlenden Werten			
Multiple Imputation	-	-	4 (27.8%)
Validierungskohorte			
Vorhanden	51 (64.6%)	33 (54.1%)	18 (100.0%)
Diskrimination			
AUC der stärksten Validierungsmethode ≥ 0.75	64 (82.1%)	46 (76.7%)	18 (100.0%)
Kalibrierung			
Methodik durchgeführt	-	-	9 (50.0%)
Anwendung			
Formel	19 (24.1%)	19 (31.1%)	0 (0.0%)
Punktebasiert	59 (74.7%)	41 (67.2%)	18 (100.0%)
Punktebasiert und Formel	1 (1.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)

*¹ Manche Studien schlossen sowohl ambulante als auch stationäre Patient:innen zur Entwicklung des Scores ein.

*² In (teils) mehrschrittigem Prozess sind multiple Methoden möglich.

Tab. 1: Charakteristika der eingeschlossenen COVID-19 Mortalitätsscores.

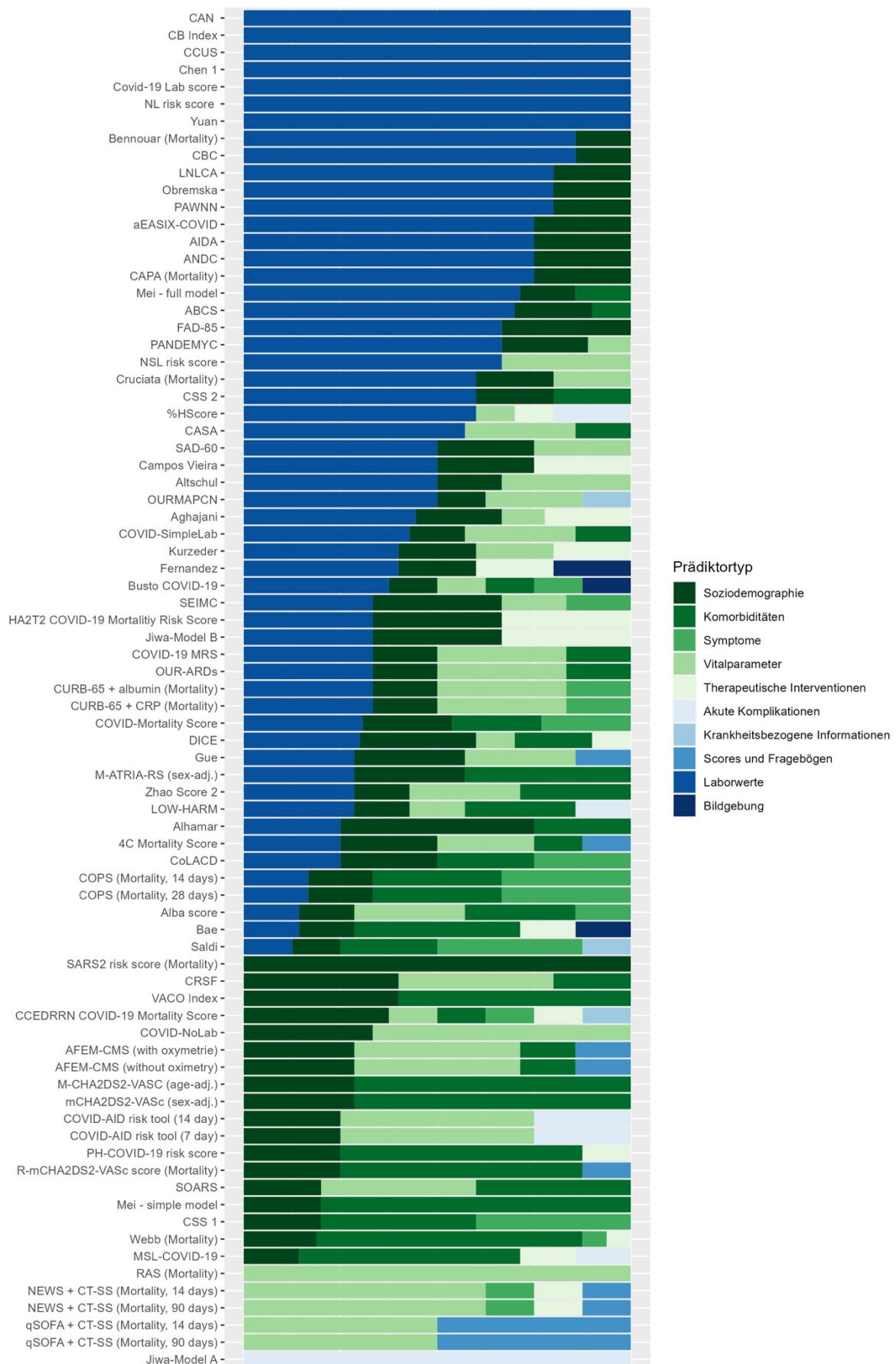


Abb. 1: Prädiktorkategorien der COVID-19 Mortalitätsscores. Die Sortierung der Scores wird bestimmt durch (I) die absolute Anzahl an Kategorien und (II) den relativen Anteil über alle Scores hinweg. Der Farbverlauf von grün nach blau deutet die Verfügbarkeit der Kategorie an, wobei diese im Zweifel auch von der Versorgungsstufe abhängt

COVID-19

P-046

Impact of tocilizumab on inflammatory markers and clinical outcome in a single-center cohort of COVID-19 patients

S. Gliga^{1,2}, A. Killer^{1,2}, N. Freise^{1,2}, H. M. Orth^{1,2}, C. de Angelis¹, P. Massion², C. Ackermann², B. Jensen^{1,2}, T. Luedde^{1,2}, T. Feldt^{1,2}

¹Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, DE

²Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, DE

Background

The excessive release of IL-6 and other inflammatory cytokines plays a key role in the pathophysiology of severe COVID-19. It was presumed that the use of IL-6/IL-6 receptor- inhibitors such as tocilizumab may reduce morbidity and mortality of COVID-19. Tocilizumab is now recommended as adjuvant therapy for patients with rapidly deteriorating COVID-19 and marked inflammation. There are limited data on the efficacy in clinical practice, the potential to identify patients who may particularly benefit based on inflammatory parameters and the course of inflammatory markers during therapy with tocilizumab.

Methods

A retrospective, single center cohort study of COVID-19 patients who received tocilizumab between February 25th 2020 and 1st of June 2021. Clinical and inflammatory parameters were measured/documented before and up to one week after tocilizumab administration. Our primary outcome was mortality, secondary outcomes included effects of tocilizumab on inflammatory parameters (IL-6, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT)) and their association with mortality.

Results

76 predominantly male (72.4%) patients were included in the study, most of whom (75%) had cardiovascular risk factors or required dialysis. About two thirds (65.8%) required non-invasive or invasive ventilation at the time of tocilizumab administration. The mortality was 25% overall, but increased to 53.8% in the subgroup of patients who required invasive ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) at the time of tocilizumab administration. Deceased patients had higher baseline IL-6 levels before (median 145.2 vs 83 pg/ml, $p=0.026$) and peak IL-6 levels after (median 6224 vs 770 pg/ml, $p<0.0001$) tocilizumab compared to patients who survived. Whilst median PCT and CRP values consistently declined after tocilizumab (Figure 1), 42.1% of deceased patients had a renewed CRP increase after tocilizumab, compared to only 7.1% of surviving patients ($p=0.0011$). We observed bacterial superinfections in 63.2% (47/76) of patients receiving tocilizumab, of which 31.25% died (compared to 14.3% of patients without superinfection, ($p=0.17$)).

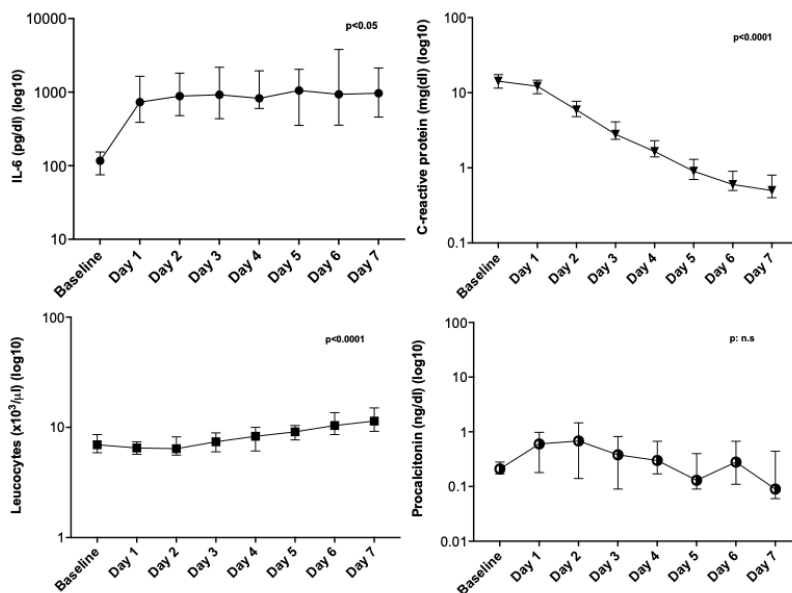


Figure 1. Evolution of inflammation markers from baseline (before Tocilizumab) until day 7 after Tocilizumab administration. Medians and 95 % Confidence intervals (CI) are presented. Mixed effects analysis

Conclusions

Mechanical ventilation, higher IL-6 serum levels before as well as higher IL-6 peak levels after the administration of tocilizumab and a renewed increase in CRP (after previous decline) after Tocilizumab were associated with a higher risk of mortality. Bacterial superinfections were common after administration of tocilizumab.

COVID-19

P-047

Veränderungen von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit nach einer SARS-CoV-2-Infektion - Beobachtung über 6 Monate in einer prospektiven, kontrollierten Kohortenstudie

L. Wagenhäuser^{1,2}, J. Reusch^{1,2}, A. Gabel¹, J. Mees¹, T.-T. Lãm³, L. B. Krone^{4,5}, A. Frey², A. Schubert-Unkmeir³, L. Dölken⁶, S. Frantz², O. Kurzai^{3,7}, M. Krone^{1,3}, N. Petri²

¹University Hospital Würzburg, Infection Control and Antimicrobial Stewardship Unit, Würzburg, DE

²University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine I, Würzburg, DE

³University of Würzburg, Institute for Hygiene and Microbiology, Würzburg, DE

⁴University of Oxford, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford, GB

⁵University of Bern, University Hospital of Psychiatry and Psychotherapy, Bern, CH

⁶University of Würzburg, Institute for Virology and Immunobiology, Würzburg, DE

⁷Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology– Hans-Knoell-Institute, Jena, DE

Background

Previous evidence on the quality of life after COVID-19, including long-COVID-19 reports, is primarily limited to uncontrolled or biased data or to hospitalised COVID-19 patients. However, evidence on the impact of a SARS-CoV-2 infection on quality of life and work ability in the long-term trajectory, including a control cohort, is scarce.

Methods

As part of the prospective CoVacSer study, quality of life and work ability were examined from the 29th of September 2021 to the 2nd of December 2022 among 1,515 individuals. Data on sociodemographic aspects was collected using an electronic questionnaire before, 14 days after, three and six months following a PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF), with its four dimensions physical health, psychological health, social relationships, and environment, as well as the Work Ability Index (WAI) were used. As a control group, individuals without any prior SARS-CoV-2 infection were followed-up within the same intervals after their third COVID-19 vaccination. Within both groups, individuals with a further SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccination during the follow-up period were excluded.

Findings

The WHOQOL-BREF and WAI score trajectory could be comparatively observed among 454 infected individuals and 1,061 control individuals. Physiological and psychological health-related quality of life as well as work ability were significantly impaired 14 days after a SARS-CoV-2 infection compared to the control cohort. This initial impairment of both dimensions of quality of life and the WAI recovered to the control group level after three and six months after infection. For the WHOQOL-BREF dimensions of social relationships and environment no influence of SARS-CoV-2 infection could be observed compared to the control group.

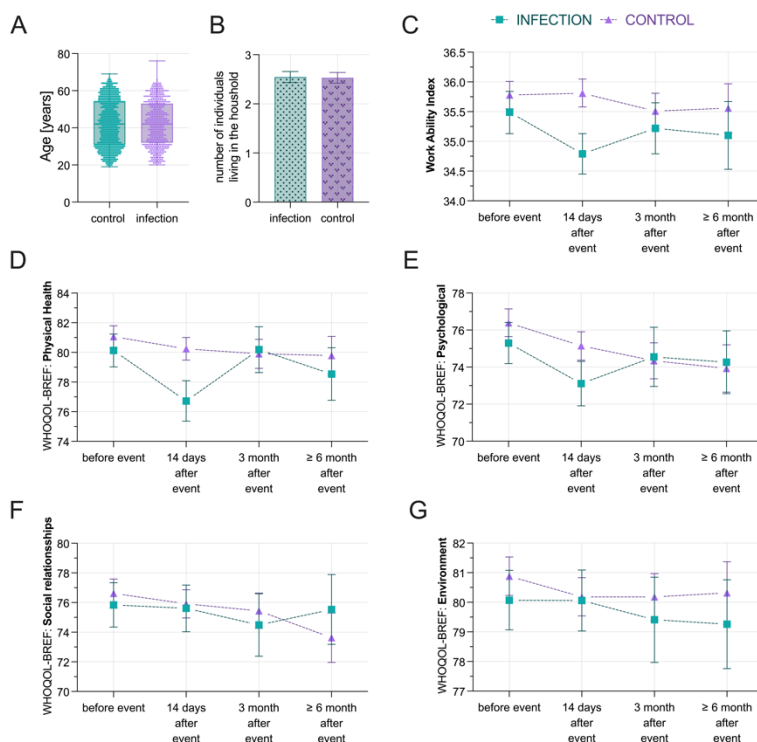


Figure 1: Long-term development of quality of life and work ability. 1A) Age characteristics, 1B) mean individuals living together with in

the household, 1C) long-term development of the WAI, 1D) to 1G) four dimensions of the WHOQOL-BREF index. Error bars indicate 95% CI.

Interpretation

Quality of life in the dimension of physical and psychological health as well as work ability is temporarily restricted after SARS-CoV-2 infection. Quality of life and ability to work, however, were on a similar level three and six months after infection, with predominantly the Omicron SARS-CoV-2 virus variant, compared to uninfected individuals.

COVID-19

P-048

Sex differences in the adaptive immune response in the Post-COVID-19 Syndrome

A. Pernpruner¹, M. Ruzicka², G. J. Ibarra Fonseca³, C. Benesch¹, E. Valdinoci⁴, S. Feldmann³, V. Ober³, J. Roider³, J. Bogner³, K. Adorjan⁴, H. C. Stubbe¹

¹LMU Klinikum, Department of Medicine II, München, DE

²LMU Klinikum, Department of Medicine III, München, DE

³LMU Klinikum, Department of Medicine IV, München, DE

⁴LMU Klinikum, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, München, DE

Question

The COVID-19 pandemic has highlighted the need for more research on the Post-COVID-19 Syndrome (PCS). A significant proportion of individuals infected by SARS-CoV-2 experience persisting symptoms, including fatigue, respiratory, cardiac and neuro-psychological sequelae. These symptoms demand an effective therapy and lead to increasing public health and socioeconomic burdens.

This study aims to characterize PCS from clinical, immunological and genetical perspectives. To comprehend the pathophysiology, it is essential to analyze the response of the adaptive immune system, seen in the B-cell-receptor- and T-cell-receptor-repertoire [1].

Research suggests that different mechanisms regulate the immune response of men and women [2]. Therefore, this project investigates the influence of sex on the diversity of the BCR- and TCR-repertoire.

Methods

For this study we obtained PBMCs of 100 patients with characteristic PCS symptoms, referred by their general practitioner. The baseline and follow-up visits after 3-6 months included the collection of clinical data and extensive blood tests with specific SARS-CoV-2 antibody titres and immunological and genetical analyses on PBMCs. Additionally, data and PBMCs of 90 study participants of the NAPKON cohort were investigated. 20 patients with a non-COVID-19 related infection were recruited as control group.

The immunological profile was studied using FACS.

To analyse the BCR- and TCR-repertoire, mRNA was extracted from PBMCs and transcribed into cDNA. The cDNA is currently being sequenced using the Oxford Nanopore Technology. We aim to complete all sequencing by the end of 4/2023.

Results

In contrast to the acute COVID-19 infection, sex-disaggregated data reveals a higher prevalence and severity in women. Also, a broader spectrum of symptoms counting fatigue, myalgia and depression is reported [3].

Our study focuses on the relationships between the adaptive B- and T-cell response, the BCR- and TCR-repertoire, the interaction with the innate immune-system, cellular and humoral factors and the clinical presentation, considering sex, symptoms, course of disease and outcome.

Conclusion

There is still a gap of knowledge regarding the sex differences in diversity of BCR- and TCR-repertoire, especially in view of the changes in PCS. Investigating the pathophysiology and immune-dysregulation observed in PCS could lead to specific, even sex-based therapies.

Literaturangaben:

[1] Schultheiß, C. et al., (2020), Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease., *Immunity*, 442-455e.4, Ausgabe 53, Band 2

[2] Klein, S. L. & Flanagan, K. L., (2016), Sex differences in immune responses., *Nat. Rev. Immunol.*, 626–638, 16

[3] Fernández-de-las-Peñas, C. et al., (2022), Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study., *J. Clin. Med.*, 413 , 11

COVID-19

P-049

A Cost and Resource Utilization Study of COVID-19 Patients Treated in German Tertiary Care Hospitals

S. Sikdar¹, S. Wingen-Heimann², G. Sauer², K. Seibel², D. Meier¹, E. Hamelmann³, C. Stellbrink⁴, J. Erber⁵, M. Nauck⁶, S. Blaschke⁷, S. Göpel⁸, D. Jarczак⁹, C. Römmele¹⁰, A. Teufel¹¹, M. Krawczyk¹², S. Hansch¹³, M. Dreher¹⁴, P.-R. Tepasse¹⁵, M. Vehreschild¹, S. Tasci¹⁶, M. Scherer¹, M. Stecher², L. Mitrov², J. Schneider¹, K. S. Appel¹, C. Bauer¹⁷, J.-P. Reese¹⁷, D. Krefting¹⁸, D. Stahl¹⁹, J. Bleeck²⁰, K. Hoppe²¹, T. Riese

¹Goethe University Frankfurt, Department II of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Frankfurt am Main, DE

²University of Cologne, Department I of Internal Medicine, Cologne, DE

³Bielefeld University, Medical School and University Hospital, Bielefeld, DE

⁴Bielefeld University, Academic Department of Cardiology and Internal Intensive Care Medicine, Bielefeld, DE

⁵Technical University of Munich, School of Medicine, Department of Internal Medicine II, Munich, DE

⁶University Medicine Greifswald, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, DE

⁷University Medical Center Goettingen, Emergency Department, Goettingen, DE

⁸University Hospital of Tuebingen, Department of Internal Medicine I, Tuebingen, DE

⁹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Intensive Care Medicine, Hamburg, DE

¹⁰University Hospital of Augsburg, Internal Medicine III – Gastroenterology and Infectious Diseases, Augsburg, DE

¹¹Heidelberg University, Department of Internal Medicine II, Division of Hepatology, Division of Clinical Bioinformatics, Mannheim, DE

¹²Saarland University, Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, DE

¹³University Hospital Regensburg, Department for Infectious Diseases and Infection Control, Regensburg, DE

¹⁴Medicine University Hospital Aachen, Department of Pneumology and Intensive Care, Aachen, DE

¹⁵University Hospital Münster, Department of Medicine B for Gastroenterology, Hepatology, Endocrinology and Clinical Infectiology, Münster, DE

¹⁶Helios Clinic Bonn / Rhein-Sieg, Clinic for Pneumology, Sleep Medicine and Respiratory Medicine, Bonn, DE

¹⁷Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, Würzburg, DE

¹⁸University Medical Center Goettingen, Goettingen, DE

¹⁹University Medicine Greifswald, Independent Trusted Third Party, Greifswald, DE

²⁰Otto-von-Guericke University Magdeburg, Orthopedics and Trauma Surgery, Magdeburg, DE

²¹University Hospital Würzburg, Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, Würzburg, DE

Background

Inpatient treatment of patients infected with the Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-virus 2 (SARS-CoV-2) results in a significant burden for patients and healthcare personnel. However, German nationwide data about the health economic burden of SARS-CoV-2 do not exist.

Methods

The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON) database of the Cross-sectoral Platform was used for analysis of cost and resource utilization. Comprehensive data of inpatient cost factors associated with SARS-CoV-2 treatment were analyzed from the German societal perspective and included all patients hospitalized between 11/2020 – 03/2022. Calculation of inpatient resource costs was based on German Diagnosis Related Groups tariffs and cheapest manufacturer drug prices as provided by the Lauer-Taxe and included treatment on different hospital wards, mechanical ventilation, and targeted medication for treatment of SARS-CoV-2. All cost values are referred to 2022 values.

Results

Overall, 1,284 patients from 28 participating centers were included into our analysis. The median age was 59 years (range: 18 – 95 years) and 499 patients (39%) were female. The mean overall hospital length of stay (LOS) per patient was 13 days (95% CI: 12.3 - 13.6 days), resulting in mean overall costs of €10,892 (95% CI: €10,061 - €11,723). Three hundred forty-one patients (27%) were treated on an intensive care unit (ICU) and 113 (9%) patients received mechanical ventilation. Out of these patients, the mean duration on an ICU was 15 days (95% CI: 14.6 – 16.2 days) per patient. The most important cost drivers were treatment on an ICU, treatment on general ward, and the need of mechanical ventilation, resulting in mean costs of €5,618 (95% CI: €4,869- €6,366), €3,177 (95% CI: €3,017 - €3,338), and €1,235 (95% CI: €1,123- €1,347) per patient, respectively.

Conclusion

Our study demonstrates the health economic burden of inpatient treatment of SARS-CoV-2 patients. In order to reduce the overall treatment costs, improved treatment strategies, especially on the intensive care unit, are required.

COVID-19

P-050

Sensitivity of tests and the potential impact of circulating SARS-CoV-2 variants - Data from seven QCMD SARS-CoV-2 Antigen Testing External Quality Assessment (EQA) challenges, 2021-2022

O. Donoso Mantke¹, V. M. Corman^{2,3,4}, F. Taddei⁵, E. McCulloch⁶, D. Niemeyer^{2,3}, L. Grumiro⁵, G. Dirani⁵, G. Gatti⁵, M. Brandolini⁵, S. Zannoli⁵, A. Yousef⁶, P. S. Wallace⁶, C. Drosten^{2,3}, V. Sambri⁵, H. G. Niesters⁷

¹Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD), Berlin, DE

²Institut für Virologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, DE

³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Berlin, DE

⁴Labor Berlin-Charité Vivantes GmbH, Berlin, DE

⁵Unit of Microbiology, The Great Romagna Area Hub Laboratory (AUSL), Pievesestina di Cesena (FC), IT

⁶Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD), Glasgow, GB

⁷The University of Groningen, University Medical Center Groningen, Division of Clinical Virology, Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, Groningen, NL

Background

While nucleic acid amplification tests (NAATs) remain the gold standard for clinical diagnostic detection of SARS-CoV-2 due to the high sensitivity and specificity, population testing with antigen tests has become a central part of testing policies for COVID-19 control and surveillance in many countries. Several regulatory-cleared tests are commercially available. However, their performance has been evaluated with early-pandemic variants, and continuous post-market review is consequently needed to determine whether detection rates of tests might be impacted by current variants or emerging variants of SARS-CoV-2.

Methods

Beginning in May 2021, several international EQA schemes (currently 7 challenges in total) have been distributed by Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD, Glasgow, Scotland, UK), containing inactivated SARS-CoV-2-positive samples of various genetic strains (including variants of concern, VOCs: e.g., Delta, Omicron BA.1, BA.2, BA.4, BA.5) at different concentrations and negative samples, to support testing infrastructures with high-quality proficiency testing options for their antigen tests [laboratory-based and point-of-care (PoC) tests, including lateral flow rapid antigen tests (LFTs)]. The primary EQA objectives are to assess the sensitivity of antigen tests and the potential impact of circulating SARS-CoV-2 strains on their performance.

Results

All core samples were correctly reported by 76.1 to 97.1% at participant level and by 73.5 to 93.1% at dataset level within the different challenges. Sensitivity differences could be shown in viral loads and SARS-CoV-2 strains/variants including the impact on performance by a B.1.1.7-like mutant strain with a deletion in the nucleoprotein gene.

Conclusion

EQA schemes provide valuable data to inform participants about weaknesses in their testing process or methods and support ongoing assay evaluations for regulatory approval or post-market surveillance. Therefore, the performance of COVID-19 diagnostic antigen-based testing should be continuously monitored to ensure their usefulness.

COVID-19

P-051

COWIR - Eine epidemiologische Studie in einer HIV- und PrEP-Kohorte während der SARS-CoV-2 Pandemie

T. Rodrigues Martins¹, N. H. Brockmeyer¹, K. Serova², S. Nambiar¹, I. Mordhorst¹, C. Tiemann³, D. Münstermann³, A. Skaletz-Rorowski¹, A. Potthoff¹

¹WIR - Walk In Ruhr, Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Bochum, DE

²Institut für Erziehungswissenschaft der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, DE

³Labor Krone, Bad Salzulfen, DE

Fragestellung

Analyse von Sexualverhalten und sexuell übertragbare Infektionen (STI) während der Pandemie. Senkt die antiretrovirale Therapie (ART) oder die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion/Erkrankung?

Methode

Korrelative Studie mit drei Kohorten (HIV+/ART, n = 226; PrEP, n = 199 und ART-/PrEP-naiv, n = 257) und zwei Messwiederholungen (T1: 02/21 - 07/21, T2: 07/21 - 03/22). Die Kohorten wurden im Hinblick auf Sexualverhalten (Fragebogen) und Diagnostik von STI (T. pallidum, N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium) inferenzanalytisch verglichen, und zwar unter Berücksichtigung einer zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektion mittels SARS-CoV-2 NCP IgG Antikörper (NCP IgG AK), des Impfstatus (Anti-RBD-Antikörpertiter) und des Messzeitpunktes.

Resultat

682 Proband:innen (83,1% männlich, 16,9% weiblich) wurden eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der HIV+/ART-Kohorte (Ø 45,7 Jahre) ist im Vergleich zur PrEP-Kohorte (Ø 39,4 Jahre) und der A/P-naiven Kohorte (Ø 31,7 Jahre) höher. 84,5% der HIV+/ART-Kohorte identifizieren sich als Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), 7,1% als heterosexuell und 4,4% als Frauen. Die A/P-naive Kohorte setzt sich aus 59,1% Männern (61,8% heterosexuell, 35% MSM) und 40,9% Frauen zusammen. Die NCP IgG AK-Titer, unterscheiden sich nicht zwischen den Kohorten. Die Anzahl der Sexualpartner:innen (in den letzten 6 Monaten) unter den HIV+/ART- und A/P-naiven-Kohorten war in T1 und T2 vergleichbar. Im Gegensatz dazu gab die PrEP-Kohorte zu T2 signifikant mehr Sexualpartner:innen an als zu T1. Es wurden keine signifikanten Veränderungen bei STI zwischen T1 und T2 in den HIV+/ART- und A/P-naiven-Kohorten beobachtet. Ein signifikanter Anstieg von T. pallidum wurde jedoch von T1 auf T2 in der PrEP-Kohorte beobachtet.

Fazit

Die Verwendung von ART und PrEP zeigt keinen Einfluss auf das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion/Erkrankung. Eine zu geringe Größe der Studienpopulation, um eine Signifikanz zu demonstrieren, ist anzunehmen. Bis auf einen Anstieg der T. pallidum-Infektionen in der PrEP-Kohorte zu T2 werden keine signifikanten Unterschiede bei STI zwischen T2 und T1 bei den HIV+/ART- sowie A/P-naiven Kohorten beobachtet. Wir vermuten, dass der Anstieg der T. pallidum-Infektionen in der PrEP-Kohorte im Zusammenhang mit ihrer erhöhten Anzahl von Sexualpartner:innen steht; im Gegensatz zu den HIV+/ART- und A/P-naive Kohorten, bei denen keine Unterschiede zwischen T2 und T1 beobachtet werden.

COVID-19

P-052

SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern im Vorschulalter nicht überproportional - eine Auswertung über wöchentliche Lolli-Testungen in 21 Dresden Kindertageseinrichtungen über 17 Monate – KitaCoviDD19-Studie

J. Schneider¹, T. Horst¹, J. Blankenburg¹, M. Doehardt¹, J. Hermann¹, C. Gano¹, S. Dreßen¹, C. Seiler², R. Fischer², R. Berner¹, J. Armann¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

Fragestellung

Kleinkinder stellen aufgrund ihres noch eingeschränkten Hygienebewusstseins und der oft erschwerten Umsetzbarkeit von Schutzmaßnahmen eine sensible Population bezüglich der Weitergabe von Atemwegsinfektionen dar. Ziel dieser Studie war es daher, belastbare Daten zur Übertragung von SARS-CoV-2 in dieser Altersgruppe zu sammeln.

Methode

An 21 Kindertageseinrichtungen im Stadtgebiet Dresden wurde ab dem 03.08.2021 bis 20.12.2022 wöchentlich die Möglichkeit zur Abgabe eines Speicheltests (Lolli-Probe) für eine PCR-Testung auf SARS-CoV-2 angeboten. Personal der Einrichtung sowie Kinder führten am Abgabetag zu Hause den Lolli-Test nach Anleitung durch und gaben zwei Proben in der Einrichtung ab. Diese wurden erfasst und einrichtungsbezogen zu ca. 10 Proben in einem Pool vereint und im Labor auf SARS-CoV-2 untersucht. Bei positivem Pool wurden alle Zweitproben dieses Pools untersucht und somit der infizierte Studienteilnehmer:in identifiziert. Studienteilnehmer:innen, welche urlaubs- oder krankheitsbedingt die Einrichtung an diesem Tag nicht besucht haben, erhielten die Möglichkeit zur Abgabe einer gekennzeichneten Probe, die separat untersucht wurde.

Ergebnisse

Insgesamt nahmen jeweils 20,6% der Kinder aus 21 Einrichtungen teil. Wöchentlich beteiligten sich durchschnittlich 236 Probanden - 176 Kinder und 60 Mitarbeitende. Die Abgabezahlen sowie die positiven Fallzahlen erreichten ihren Höhepunkt im Frühjahr 2022. Über den Studienzeitraum von 17 Monaten wurden in 16 Fällen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Wochen positiv getestete Kinder oder Personal in einer Einrichtung identifiziert. Nur in einer Einrichtung zog sich der Ausbruch über fünf Wochen. Insgesamt wurde bei 5,4 % der Pools (n=126/ 2348) eine Einzelprobe als positiv identifiziert (n=231 /12.689). Davon entfallen 104 (45%) auf symptomfrei positiv getestete Kinder. Der zeitliche Verlauf der nachgewiesenen positiv getesteten Kindern entsprach in etwa dem der 7-Tages-Inzidenz der Stadt Dresden¹.

Fazit

Obwohl nur etwa ein Fünftel der Kinder einer Einrichtung am Lolli-test teilnahm, entsprach das Infektionsgeschehen den SARS-CoV-2-Infektionszahlen der Stadt Dresden. Dies spricht dafür, dass auch symptomfreie Studienteilnehmer:innen, welche die Einrichtung besuchten und nur zufällig positiv getestet wurden, die Infektion nicht übermäßig weitergaben.

Literaturangaben

[1] 7-Tages-Inzidenz für SARS-CoV-2 in Dresden, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz-Tabellen.html, RKI

COVID-19

P-053

Composite immunity after mRNA vaccination and SARS-CoV-2 infection leads to higher serum levels of anti-S antibodies - observations from a cohort of employees at University Hospital of Augsburg

M. Engelmann¹, A. Muzalyova¹, J. M. Classen¹, C. Dhillon¹, S. Zellmer¹, E. Kling², R. Linné³, M. Bayer⁴, E. Schnoy¹, R. Hoffmann², H. Messmann¹, C. Römmele¹, A. Fuchs¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, 3. Medizinische Klinik (Gastroenterologie/Infektiologie), Augsburg, DE

²Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Labormedizin und Mikrobiologie, Augsburg, DE

³Universitätsklinikum Augsburg, Stellvertretende Kaufmännische Direktorin, Augsburg, DE

⁴Independent Scientist, Augsburg, DE

Background

The benefit of composite immunization against SARS-CoV-2 by vaccination and infection is controversial. Employees of the University Hospital of Augsburg were offered serial assessments of their anti-SARS-CoV-2 antibody levels to gain insight on antibody kinetics.

Methods

During this prospective cohort study, anti-SARS-CoV-2 antibody levels (anti-spike [S] and anti-nucleocapsid [N]) were determined in U/mL at up to 6 study visits starting prior to the 1st vaccination. Demographic data and medical information (e.g. medication, previous SARS-CoV-2 infection) were assessed.

Results

Between February 2021 and March 2022, 4,195 samples of 1,846 participants were analysed. The median age was 45 years (IQR 33-56), 88.6% were female, and 2.6% reported the use of a long-term immunosuppressive medication. Overall, 147 participants (8.0%) reported having a SARS-CoV-2 infection before or during the observation period. In 113 participants (6.1%), anti-N antibodies were present without knowledge of a previous infection. This was considered an immunization event equivalent to vaccination or recognized infection.

After an immunization event, anti-S antibody levels showed a steady decline with median antibody levels of 2,716 [IQR: 1,713-4,605] 14 days after the second vaccination decreasing to 810 [IQR: 495-1,243] within six months. The peak antibody levels increased with the number of immunization events. After 3 events, the median antibody level was 14,980 [IQR: 8,050-25,000] and after 4 events, over 50% of the participants reached antibody levels higher than the detection threshold of 25,000 U/mL.

With increasing age and in case of immunosuppressive medication, lower anti-S antibody titers were detected on average (Table 1).

Breakthrough infection following SARS-CoV-2 vaccination was associated with significantly lower antibody levels before the infection when compared to matched uninfected participants (669 [IQR: 401-1,332] vs. 978 [IQR: 534-1,587], p<0.01).

Conclusion

Higher anti-S levels resulting from repeated immunizing events are indicative of the efficacy of repeated immunizations, with evidence from our cohort suggesting a possible benefit of composite immunization.

The finding of lower anti-S levels before breakthrough infection is inconsistent with the current perception of a lack of predictive power of antibody levels for immunity against SARS-CoV-2, but should be interpreted cautiously because of the moderate cohort size in a selected population.

	All samples			2nd immunisation event			3rd immunisation event		
	Beta	T	Sig	Beta	T	Sig	Beta	T	Sig
Gender (female)	-0,013	-1,103	0,27	0,017	1,003	0,316	0,008	0,195	0,845
Age (in years)	-0,039	-3,267	0,001	-0,15	-8,903	<0,001	0,072	1,737	0,083
Chronic disease	-0,005	-0,417	0,677	-0,019	-1,083	0,279	-0,045	-1,059	0,29
Systemic immunosuppression	-0,037	-2,794	0,005	-0,047	-2,577	0,01	-0,144	-2,74	0,006
SARS-CoV-2 infection	0,114	9,489	<0,001	0,262	15,705	<0,001	-0,078	-1,844	0,066
Days since latest vaccination	-0,305	-25,428	<0,001	-0,31	-18,538	<0,001	-0,117	-2,76	0,006
No. of immunisation events	0,597	49,199							

Linear regressions with anti-SARS-CoV-2 spike IgG titer as dependent variable. "SARS-CoV-2 infection": categorical variable stating the effect on the antibody titer when one of the immunization events derived from infection rather than vaccination.

COVID-19

P-054

15-month attributes of post-COVID syndrome (PCS) in therapeutically vaccinated outpatients: a prospective, longitudinal observational cohort study with case control design

M. Augustin^{1,2,3}, M. Stecher¹, H. Wuestenberg¹, V. Di Cristanziano⁴, E. Pracht¹, D. Rauschnig^{1,3}, H. Gruell^{2,4}, F. Klein^{2,4}, M. Hallek¹, P. Schommers^{1,2,3,4}, C. Lehmann^{1,2,3}

¹Uniklinik Köln, Klinik 1 für Innere Medizin, Köln, DE

²Zentrum für Molekulare Medizin (ZMMK), Universität zu Köln, Köln, DE

³Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Köln-Bonn, DE

⁴Uniklinik Köln, Institut für Virologie, Köln, DE

Background

Whilst coronavirus disease 19 (COVID-19) vaccinations prior to severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) infection reduce the risk of post-COVID syndrome (PCS), the role of therapeutic vaccination in PCS recovery remains controversial. Hence, we present a 15 months longitudinal, prospective and observational cohort study to examine long-term clinical courses, PCS recovery with and without vaccination as well as humoral immune responses in initially unvaccinated PCS patients.

Methods

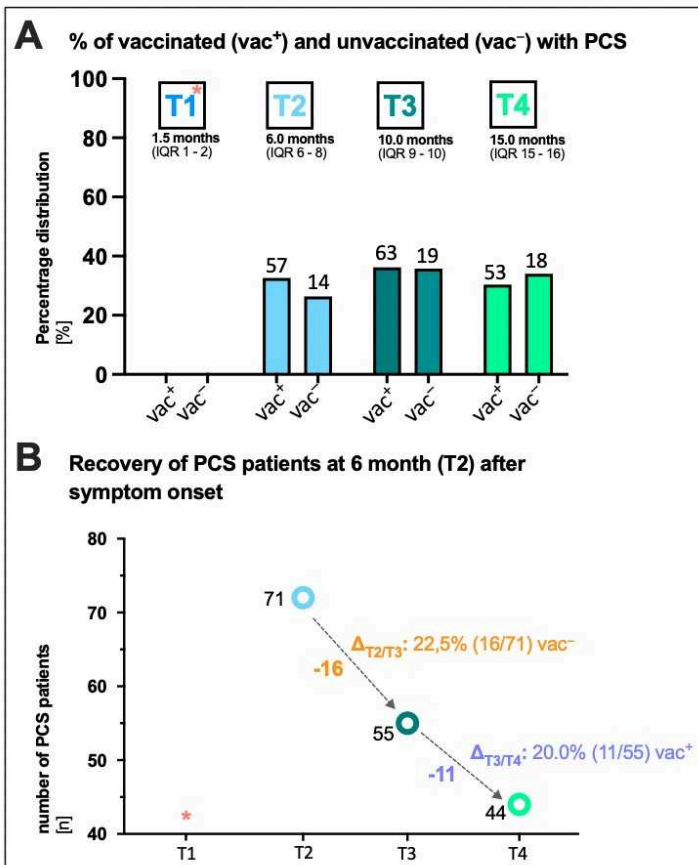
227 SARS-CoV-2 convalescents of our initial mild COVID-19 outpatient cohort (N=958) were included in this study. PCS was defined according to the WHO definition. 76.7% (174/227) of patients received at least one vaccination between 10 and 15 months after initial infection. SARS-CoV-2 immunoglobulin G (IgG) and symptom phenotypes (P) were longitudinally assessed. Using binomial regression models, odds ratios (OR) of attributes associated with long-term PCS were calculated.

Findings

35.8% (82/227) and 31.3% (71/227) of patients had PCS at months 10 and 15 (Figure 1A). SARS-CoV-2 IgG titers were equally distributed over time among age groups, sex, and PCS. PCS occurred in 30.5% (53/174) of vaccinated and 34.0% (18/53) of unvaccinated patients. Between 6 and 10 months ($\Delta T2/T3$: not yet vaccinated) and 10 and 15 months ($\Delta T3/T4$: vaccinated) after symptom onset (Figure 1B), a comparable fraction of PCS patients recovered ($\Delta T2/T3$: 22.5% and $\Delta T3/T4$: 20.0%). Fatigue/dyspnea (P2) and not anosmia/ageusia (P1) constituted PCS at month 15 (P2 23.9% versus P1 1.4%). Headache (P4) and diarrhea (P5) at baseline were risk factors for PCS at months 15, respectively (P4: OR 2.01 (95%CI 1.11-3.52), $p = .018$; P5: OR 3.01(95%CI 1.44-5.94), $p = .002$).

Interpretation

Distinct symptom phenotypes can constitute and predict long-term PCS 15 months after mild COVID. Recovery of PCS was observed similarly in both therapeutically vaccinated and unvaccinated patients. Thus, development of targeted PCS therapeutics is needed to improve patient care and future epidemiological investigations.



* According to the PCS definition by WHO, PCS not existent earlier than 3 months after symptom onset.

Figure 1 Post-COVID syndrome (PCS) in vaccinated and unvaccinated COVID-19 convalescents

A Absolute (n) and percentage (%) distribution of patients with post-COVID syndrome (PCS) at the respective visit (T1, T2, T3, T4). **B** Recovery of PCS patients between T2 and T3 ($\Delta_{T2/T3}$) without vaccination and between T3 and T4 ($\Delta_{T3/T4}$) following vaccination, respectively. WHO, world health organisation.

COVID-19

P-055, PKV 02-02

Bivalente BNT162b2mRNA Original/Omicron BA.4-5 Booster-Impfung: Nebenwirkungen und Arbeitsunfähigkeit im Vergleich zum monovalenten COVID-19 Booster

L. Wagenhäuser^{1,2}, J. Reusch^{1,2}, A. Gabel¹, L. B. Krone^{3,4}, O. Kurzai^{5,6}, N. Petri², M. Krone^{1,5}

¹University Hospital Wuerzburg, Infection Control and Antimicrobial Stewardship Unit, Wuerzburg, DE

²University Hospital Wuerzburg, Department of Internal Medicine I, Wuerzburg, DE

³University of Oxford, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford, GB

⁴University of Bern, University Hospital of Psychiatry and Psychotherapy, Bern, CH

⁵University of Wuerzburg, Institute for Hygiene and Microbiology, Wuerzburg, DE

⁶Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology– Hans-Knoell-Institute, Jena, DE

Question

For the bivalent mRNA-1273.214 vaccine (Wuhan-Hu-1/BA.1) slightly higher rates of the predominant adverse reactions have been reported. However, due to approval without an additional clinical study to date no evidence is available on adverse reactions and inability to work following a BA.4-5 adapted, bivalent COVID-19 vaccination.

Methods

This non-randomized controlled study examined adverse reactions, PRN (pro re nata) medication intake and inability to work after a fourth vaccination (i.e. second booster) among HCWs (healthcare workers) of the prospective CoVacSer study. The second booster was performed with the monovalent BNT162b2mRNA vaccine or the bivalent BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 vaccine.

Results

76 HCWs received a fourth dose of COVID-19 vaccination between the 13th of August 2021 and the 14th of October 2022. The rate of adverse reactions for the second booster dose was significantly higher among participants receiving the bivalent 84.6% (95% CI 70.3%-92.8%; 33/39) compared to the monovalent 51.4% (95% CI 35.9-66.6%; 19/37) vaccine ($p=0.0028$, Figure 1). Bivalent vaccinated participants further reported higher rates of adverse reactions in all subcategories. Also, there were more frequent intake of PRN medication and numerically higher rates of work ability restrictions in the bivalent vaccinated group.

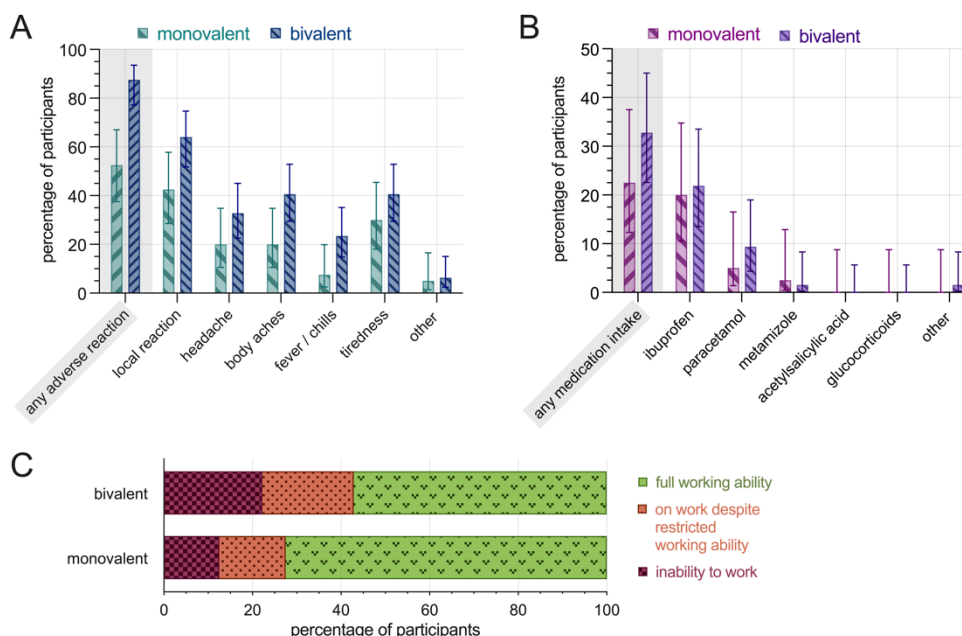


Figure 1: Post-vaccination adverse reactions, PRN medication, and inability to work following the second COVID-19 booster administration **A**) rate of adverse reactions, **B**) rate of PRN medication, **C**) work ability restrictions. Monovalent: BNT162b2mRNA (n=37), bivalent: BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 (n=39). **: $p<0.01$, *: $p<0.05$.

Conclusion

Individuals receiving a second COVID-19 booster vaccination with the bivalent BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 vaccine reported adverse reactions more frequently compared to those receiving the monovalent vaccine. Also, there was a trend towards an increased rate of inability to work and intake of PRN medication following bivalent vaccination. In the light of preprints reporting inconclusive results in neutralizing antibody levels between the compared vaccines, our results, and further studies on safety and reactogenicity of bivalent COVID-19 booster vaccines are highly important to aid clinical decision making in the choice between bivalent and monovalent vaccinations.

The full paper has been published in Clinical Microbiology and Infection: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.01.008>

COVID-19

P-056

Der Zusammenhang zwischen psychischer Gesundheit, Schlafqualität und der Immunogenität von COVID-19-Impfungen

I. Wagenhäuser^{1,2}, J. Reusch^{1,2}, A. Gabel¹, J. Mees¹, H. Nyawale^{3,4}, A. Frey², T.-T. Lâm⁴, A. Schubert-Unkmeir⁴, L. Dölken⁵, S. Frantz², O. Kurzai^{4,6}, M. Krone^{1,4}, N. Petri², L. B. Krone^{7,8}

¹University Hospital Würzburg, Infection Control and Antimicrobial Stewardship Unit, Würzburg, DE

²University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine I, Würzburg, DE

³Weill Bugando School of Medicine, Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Microbiology and Immunology, Mwanza, TZ

⁴University of Würzburg, Institute for Hygiene and Microbiology, Würzburg, DE

⁵University of Würzburg, Institute for Virology and Immunobiology, Würzburg, DE

⁶Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology– Hans-Knoell-Institute, Jena, DE

⁷University of Oxford, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford, GB

⁸University of Bern, University Hospital of Psychiatry and Psychotherapy, Bern, CH

Introduction

Sleep modulates the immune response and sleep loss can reduce the immunogenicity of certain vaccinations. Vice versa immune responses impact sleep. We aimed to investigate the influence of mental health and sleep quality on the immunogenicity of COVID-19 vaccinations and, conversely, of COVID-19 vaccinations on sleep quality.

Methods

The prospective CoVacSer study monitored mental health, sleep quality, and Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG titres in a cohort of 1,082 healthcare workers from the 29th of September 2021 to the 19th of December 2022. Questionnaires and blood samples were collected before, 14 days and three months after the third COVID-19 vaccination. In 154 participants the assessments were also conducted before and 14 days after the fourth COVID-19 vaccination.

Results

Healthcare workers with psychiatric disorders had slightly lower Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG levels before the third COVID-19 vaccination. However, antibody titres following the third and fourth COVID-19 vaccination ('booster vaccinations') were not significantly affected by mental health conditions. Moreover, the booster vaccinations did not impact self-reported sleep quality (Figure 1). Sleep quality did not affect the humoral immunogenicity of the COVID-19 booster vaccinations (Figure 2).

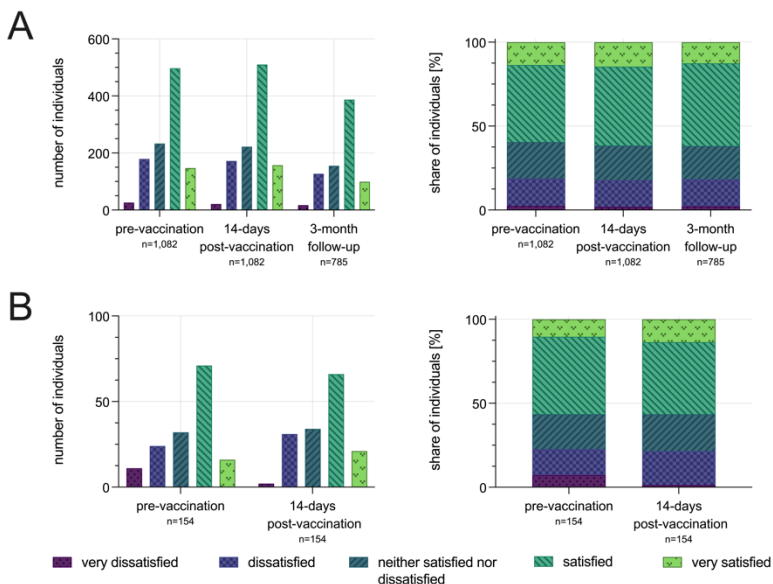


Figure 1: Effect of the COVID-19 vaccination on sleep quality A) Sleep quality pre-vaccination and after the third COVID-19 vaccination (left: absolute numbers, right: relative share). B) Sleep quality pre-vaccination and after the fourth COVID-19 vaccination. Sleep quality is stratified in five categories (very dissatisfied to very satisfied).

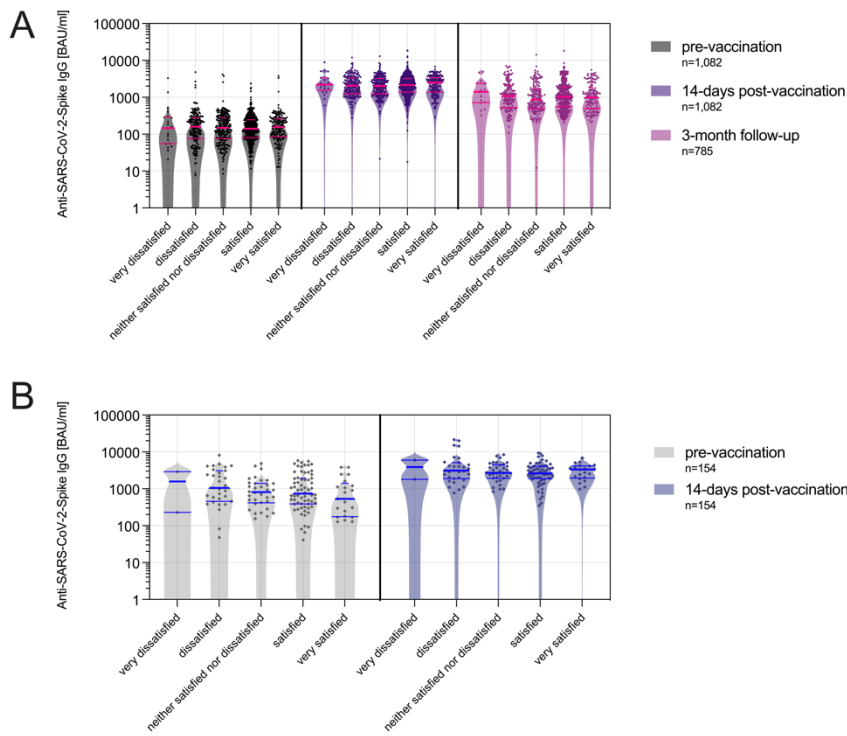


Figure 2: Effect of sleep quality on Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG levels A) Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG levels pre-vaccination and after the third COVID-19 vaccination. B) Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG levels pre-vaccination and after the fourth COVID-19 vaccination. IgG levels logarithmically scaled. BAU/ml: binding antibody units per milliliter.

Conclusion

Our data suggests that in a working population neither mental health nor sleep quality relevantly impact the immunogenicity of COVID-19 vaccinations and that COVID-19 vaccinations do not impact sleep quality. This study provides the first assessment of the putative bidirectional relationship between sleep quality and immunogenicity of COVID-19 vaccinations. Our findings will inform clinical practice regarding the recommendation of COVID-19 booster vaccination for individuals with mental health and sleep problems.

COVID-19

P-057

Clinical and serological evaluation of monoclonal antibody therapy in high-risk SARS-CoV2-infected patients: a single center, prospective observational study

J. Triebelhorn¹, J. Schneider¹, C. Spinner¹, R. Iakoubov¹, F. Voit¹, L. Wagner¹, A. Berthele², E.-M. Strauß², L. Renders³, A. Wilmann⁴, M. Marta⁴, C. Catharina⁴, E. Vogel⁴, S. Jeske⁴

¹University Hospital Rechts Der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Department of Internal Medicine II, München, DE

²University Hospital Rechts Der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Department of Neurology, München, DE

³University Hospital Rechts Der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Department of Nephrology, München, DE

⁴University Hospital Rechts Der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Institute of Virology, München, DE

Patients with certain pre-existing conditions (e.g. immunosuppressive therapy, age over 60 and comorbidities) are at high risk for severe COVID-19 disease. In these patients, treatment with monoclonal antibodies (mABs) was shown to reduce hospitalization and ICU-admission when applied shortly after SARS-CoV-2 infection. To decrease the rate of hospitalization with severe COVID-19 disease, our hospital established an outpatient mAB-treatment center. During the Delta and Omicron BA.1. waves of the COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 positive patients at risk for severe COVID-19 disease were evaluated for neutralization antibody (NAB) status within 7 days of symptom onset. Based on in-house treatment guidelines, NAB-positive patients received no mABs treatment, whereas vaccine non-responders or unvaccinated patients were treated with mABs.

Goal

This single center prospective observational study aimed to assess our clinical practice by comparing outcome depending on immunization status and mAbs treatment. In median 4 months after the initial visit (range 1.8-7.4 months), a clinical follow-up visit including patient interview and blood collection for analysis of humoral and cellular immunity after infection was scheduled.

Results

In total, over 260 patients were evaluated for mAbs therapy, 128 agreed to participate in this study. None of our participating patients died of COVID-19. Three patients required hospitalization despite receiving mABs treatment (all vaccine non-responders). One patient was hospitalized following mABs administration, a possible adverse reaction. Unvaccinated individuals (18.5%) and vaccine non-responder (18.0%) had a higher chance of re-infections than vaccine responding (seropositive) patients (3.7%) during the follow-up period. Vaccine non-responder also showed a significantly lower humoral response after natural infection in concentration of neutralizing and anti-nucleocapsid antibodies, whereas T-cellular immunity was not significantly different in between groups.

Conclusion

MABs treatment depending on NAB status appears to be a reasonable approach in SARS-CoV-2 infected patients particularly at risk for severe COVID-19 disease. Because of higher re-infection rate and significantly lower humoral response, early booster vaccination after infection and despite mABs treatment in vaccine non-responder should be generally recommended.

COVID-19

P-058, PKV 03-06

Acceptability and feasibility of Point-of-Care PCR-testing for the diagnosis of respiratory infections in vulnerable patient populations

H. Tolle¹, I. Morales Benavides¹, J. Wachinger², M. d. M. Castro Noriega¹, H. Clemen³, C. Denkinger¹

¹Institut für Infektions- und Tropenmedizin, Klinische Infektiologie, Heidelberg, DE

²Heidelberg Institute of Global Health, Heidelberg, DE

³Uniklinikum Heidelberg, Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, DE

Objectives

Point-of-Care (POC) PCR-testing can provide accurate, reliable, and timely results in the diagnosis of respiratory infections, such as SARS-CoV-2. Although POC PCR-testing has proven to be beneficial, scepticism among healthcare professionals persists. Its potential in improving health outcomes among vulnerable patient populations remains unexplored.

The aim of this study is to explore the acceptability and feasibility of POC PCR-testing in vulnerable populations.

Methods

Grounded Theory was used to conduct in-depth semi-structured interviews among a group of 40 stakeholders, including decisionmakers, healthcare workers and patients from clinical settings attended by vulnerable patient populations: 2 emergency departments (1 adult, 1 paediatric), 2 oncology units and 1 dialysis unit. Interview data was analysed following the framework approach¹, using the Thematic Framework of Acceptability², the Consolidated Framework for Implementation Research³ and Sustainability Theory⁴.

Results

Data from the paediatric emergency department showed that the acceptability of POC PCR-testing was predominantly influenced by the burden of testing as well as its perceived effectiveness. Burden of testing was associated with increased workload and costs, while POC PCR-tests were considered effective due to high accuracy and fast time-to-diagnosis, consequently facilitating targeted patient management and mitigating risk of transmission. Stakeholders were confident in performing the testing procedures and integrating them into their clinical workflow. However, disruption of patient care due to frequent testing was a major concern. Knowledge about POC PCR-testing was generally low, especially among doctors and patients. While all participants evaluated POC PCR-testing as medically reasonable in specific vulnerable populations, a wide range of levels of satisfaction and perceived importance of the intervention were expressed. Reluctance towards using POC PCR-testing was present primarily before implementation. Feasibility assessment is ongoing and acceptability is being explored in the other settings using the same approach.

Construct	Perceptions of stakeholders ^a	Construct	Perceptions of stakeholders
Burden & Opportunity cost <i>the amount of effort required and the extent to which benefits, profits, values have to be given up to engage in the intervention</i>	Cost - Financial: cost of testing (+) ^b , difficulty of reimbursement, lack of financing - Need for personal and technical resources Workload(+) - Time per test, laborious hygiene measures of isolation/cohorting - Waiting time, one POC testing device as "bottle neck" Discomfort of nasopharyngeal swab (+) and isolation Logistics - Data management, storage room for testing supplies - Finding a hospital bed for positive patients (+) Interference of testing with other patient care	Affective attitude <i>how an individual feels about the intervention</i>	Perceived Importance - POCT as only viable option Necessity for further patient management and treatment (+) - Sufficiency of current strategy (+) especially in participants of low intervention coherence Satisfaction and Trust - Confidence in testing device, correct handling, result accuracy (+) Aligning oneself with the opinions of experts - Fear of incorrect execution of testing procedures Feeling of security through fast knowledge of diagnosis and reliable results - Having "something tangible" to protect yourself and others (+) Reluctance(+) before and in beginning of the implementation process - Taking on the higher workload (+) - Scepticism about accuracy
Ethicality <i>the extent to which the intervention has good fit with an individual's value system</i>	Medical appropriateness „the means of choice“ - Especially in vulnerable groups and symptomatic patients (+) Quality assurance and integrability must be guaranteed Sense of responsibility - Evaluation as obligatory vs unwillingness to be tested - Perception as „additional burden“ vs „additional task“ Altruism - Protection of others (+), an inconvenience to be endured	Intervention coherence <i>the extent to which a participant understands the intervention and how it works</i>	Comprehension of infection, test characteristics and usage, quality assurance, standard operating procedures(+) - High in nurses, low in patients and doctors Misperceptions about test characteristics: necessity of a laboratory, Ag-testing, accuracy - Contradictions regarding current standard operating procedures(+) Insecurities about accuracy, cost(+), evidence, potential source of error
Self-efficacy <i>the participant's confidence that they can perform the behaviours required to participate in the interventions</i>	Perceived Manageability - Ease of use (+) Confidence in handling of devices and methodological expertise - Perceived difficulties Lack of staff (+), patient compliance, compliance with hygiene measures - Quick resolution of past problems Workflow(+) - Good fit of testing procedures with usual workflow - high frequent testing e.g. in screening not manageable Indication - Confidence in correct indication of testing	Perceived effectiveness <i>the extent to which the intervention is perceived as likely to achieve its purpose</i>	Testing Characteristics - High accuracy (+) compared to antigen (Ag)-tests, mostly anecdotal evidence - short time-to-diagnosis (+) compared to rt-PCR in the laboratory Consequences of testing - Targeted patient management (+) and contribution to diagnostic process Adequate hygienic measures, cohorting, facilitation of following patient transfers, less unnecessary burden due to false positive cases - Prevention of transmission (+) Between patients and to healthcare workers, no population level benefit - "Would not make a difference" No impact on treatment, risk of outbreak already well controlled

^a stakeholders are decisionmakers, healthcare workers and patients in a paediatric emergency care unit, who are involved with POC PCR testing for respiratory infections

^b most prevalent statements are marked with (+)

Figure 1: Analysis of Acceptability of POC PCR testing in a paediatric emergency unit based on the Theoretical Framework of Acceptability [2]

Conclusion

Preliminary findings suggest that acceptability of POC PCR-testing in vulnerable patient settings is generally high, but is often not considered as tolerable due to workload and cost. Acceptability appears to be higher among stakeholders with good comprehension of the intervention and appears to be higher after implementation than before.

Literaturangaben

- [1] Catherine Pope, Sue Ziebland, Nicholas Mays, (2000), Qualitative research in health care: Analysing qualitative data, BMJ books, Qualitative Research in Health Care
- [2] Sekhon, M., Cartwright, M. & Francis, J.J. , (2017), Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework, Springer Nature, BMC Health Services Research, <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2031-8>
- [3] CFIR Research Team-Center for Clinical Management Research, (2022), The Consolidated Framework for Implementation Research, <https://cfirguide.org/>, 2023-02-01
- [4] Lennox, L., Maher, L. & Reed, J., (2018), Navigating the sustainability landscape: a systematic review of sustainability approaches in healthcare, BMC, Implementation Science, <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0707-4>

COVID-19

P-059

T-Zell-vermittelte Immunität gegen SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Gesundheitswesen: Direkter Vergleich zweier Interferon-gamma Release Assays sowie Zusammenhänge zwischen zellulärer und humoraler Immunität

J. Martinek^{1,2}, H. Tomášková^{1,2}, A. Lochmanová^{1,3}, H. Zelená¹, J. Motlochová¹, K. Dieckmann⁴, E. Grage-Griebenow⁴, S. Saschenbrecker⁴, D. Zapf⁴, V. Herbst⁴, E. Ježo¹, J. Janošek⁵

¹Public Health Institute Ostrava, Ostrava, CZ

²Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, CZ

³Institute of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, CZ

⁴Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, DE

⁵Center for Health Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, CZ

T-cell responses are a crucial constituent in the adaptive immunity to SARS-CoV-2 and can be quantified using interferon-gamma (IFN- γ) release assays (IGRAs). This study aimed at comparing the results of two commercial IGRA systems, the EUROIMMUN Quan-T-Cell SARS-CoV-2 and the Oxford Immunotec T-SPOT.COVID, presenting the first head-to-head comparison of these two assays for the evaluation of SARS-CoV-2-specific T-cell activity. For this purpose, blood samples were collected at the Public Health Institute Ostrava from 90 health care professionals with a history of COVID-19 infection or vaccination. All samples were tested for T-cell-mediated immunity using the two IGRAs as well as for humoral immunity using the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA IgG and an in-house virus neutralization test. Similar results were obtained by both IGRAs, yet the sensitivity of the Quan-T-Cell appeared to be insignificantly higher than that of the T-SPOT.COVID. Both assays demonstrated excellent overall agreement with virus neutralization activity and anti-S IgG positivity, with the only exception that 4/6 subjects in the subgroup of unvaccinated Omicron convalescents were devoid of IgG. In these cases, however, T-cell responses were at least borderline positive, indicating that IGRAs provide higher sensitivity in detecting immune responses to SARS-CoV-2 than do IgG-specific assays. This applies particularly to unvaccinated persons who contracted only SARS-CoV-2 Omicron variant infection but is also likely to be relevant to other patient groups.

COVID-19

P-060

COVID-19-Isolierstation für obdachlose Menschen in Berlin: eine retrospektive Kohortenstudie

M. Hörig¹, S. M. Klaes², S. Krasovski-Nikiforovs², W. van Loon¹, L. Murajda³, R. C. Rodriguez³, C. Schade³, A. Specht¹, R. Zimmermann⁴, F. Mockenhaupt¹, J. Seybold⁵, A. Lindner¹, N. Sarma⁴

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charité Center für Global Health, Institut für Internationale Gesundheit, Berlin, DE

²Berliner Stadtmission, Berlin, DE

³Gesundheitsamt Berlin-Mitte, Berlin, DE

⁴Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch- Institut, Berlin, DE

⁵Charité-Universitätsmedizin Berlin, Ärztliches Direktorat, Berlin, DE

Einleitung

Im Mai 2020 wurde in Berlin eine COVID-19-Quarantäne- und Isolierstation für obdachlose Menschen eröffnet. Das Angebot umfasste neben einem geschützten Schlafplatz, Badezimmer und Lebensmittelversorgung auch medizinische Betreuung, Opioid-Substitutionstherapie, Versorgung mit Alkohol und Zigaretten, sowie soziale Beratung. Ziel dieser Studie war es den Verlauf der COVID-19-Erkrankung, sowie Bedarfe der Betroffenen und die Anforderungen an eine solche Einrichtung darzustellen.

Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie (Dez. 2020 bis Juni 2021) des Isolierbereichs der COVID-19-Quarantäne- und Isolierstation. Die Datengrundlage bildeten die demografischen und klinischen Daten aller SARS-CoV-2 PCR positiv getesteten Personen. Klinischer Verlauf, Gesundheitszustand, Dauer der Isolation und Inanspruchnahme der Angebote wurden analysiert. Ein Zusammenhang zwischen soziodemographischen Daten und einer vorzeitigen Beendigung der Isolation wurde mit dem Student's t-Test oder dem exakten Fisher-Test untersucht.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 139 obdachlose Menschen in die Studie eingeschlossen (89% männlich, Durchschnittsalter 45 Jahre). Davon waren 81% symptomatisch über eine Dauer (Median) von 5 Tagen (Range 1-26). Die Aufenthaltsdauer (Median) in der Einrichtung betrug 14 Tage (Range 2-41). Bei 80% lagen weitere, COVID-19 unabhängige Erkrankungen vor. Drei Personen (2%) wurden aufgrund einer niedrigen Sauerstoffsättigung ins Krankenhaus eingewiesen. Es traten keine Todesfälle auf. Psychische Auffälligkeiten wurden bei 20% beobachtet. Bei 17% wurde eine Opioid-Substitutionstherapie durchgeführt, 46% erhielten Alkohol zur Verminderung von Suchtdruck, und 65% nahmen soziale Unterstützungsangebote in Anspruch. Die Mehrheit (82%) beendete die vom Gesundheitsamt angeordnete Isolationszeit. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der vorzeitigen Beendigung der Isolationszeit und soziodemografischen Merkmalen.

Fazit

Die Einrichtung ermöglichte den betroffenen obdachlosen Menschen eine hohe Compliance mit der Isolation. Die integrierte medizinische Versorgung, Opioidsubstitution, Alkohol- und Nikotinvergabe, Sprachmittlung und soziale Unterstützungsangebote waren dabei vermutlich wesentliche Komponenten. Quarantäne- und Isolationseinrichtungen sind notwendig zum Gesundheitsschutz obdachloser Menschen und zur Infektionsprävention in der COVID-19-Pandemie. Sie müssen an den Bedarfen der betroffenen Personen ausgerichtet sein.

COVID-19

P-061

Parent attitudes towards COVID-19 vaccination and vaccination rate among pre-school children before general vaccine recommendation for children 5 years of age or older

E. Hick¹, G. Engels¹, K. Hecker¹, J. Forster², C. Härtel¹, O. Kurzai², N. Töpfner³, J. Liese¹, A. Streng¹

¹Uniklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, DE

²Uniklinikum Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, DE

³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, DE

Background

On November 26th, 2021, COVID-19 vaccine was EU-licensed for administration in children aged ≥ 5 years. On May 24th, 2022, the German Advisory Board on Vaccinations (STIKO) recommended general vaccination for children aged ≥ 5 years. We evaluated parent attitudes on COVID-19 vaccination and vaccination rate in pre-school children before general recommendation.

Methodology

Parent attitudes towards COVID-19 child vaccination, child vaccination status and previous PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection were collected questionnaire-based for children aged 2-6 years attending day care centers in Würzburg (Germany) in July 2022.

Results

Of 356 participating children, 53 (14.9%) were vaccinated against COVID-19; 50/53 (94.3%) between Nov 2021 and May 2022. Median age was 6 years (IQR 5-6) in vaccinated and 4 years (IQR 3-5) in unvaccinated children. Vaccination rates were 2.6% (6/223) in 2-4-year-old and 35.9% (47/131) in 5-6-year-old children; 9.4% of vaccinated and 10.0% of unvaccinated children had a chronic disease; 7/53 (13.2%) were vaccinated off-label.

Among 299 parents of unvaccinated children, 35.1% were willing to vaccinate their child, 18.4% were unwilling, and 46.5% were undecided. Parents with a migration background were more often unwilling (34.5%) compared to parents without (13.1%; $p=0.001$). Previous SARS-CoV-2 infection of the unvaccinated child (131/298; 44.0%) had no impact on the parents' willingness for future vaccination ($p=0.424$).

Parents of unvaccinated children declared the availability of an age-adjusted vaccine (51.2%), STIKO recommendation (46.2%) and pediatrician recommendation (42.5%) as the most important factors for COVID-19 child vaccination.

Discussion

Even before general recommendation, 36% of 5-6-year-old children were vaccinated against COVID-19, indicating high parental acceptance of the age-adjusted vaccine. Additional efforts are necessary to increase vaccination acceptance in parents with a migration background.

Financial support

Bavarian State Ministry of Health and Care (StMPEG) and the Bavarian Health and Food Safety Authority (LGL)

COVID-19

P-062

Psychosocial wellbeing among Berlin schoolchildren after the third COVID-19 wave: a cohort study assessing anxiety symptoms and health-related quality of life between June and September 2021

S. Theuring¹, M. Kern², F. Hommes¹, M. A. Mall³, J. Seybold⁴, F. P. Mockenhaupt¹, T. Glatz², T. Kurth²

¹Charité- Universitätsmedizin, Institute of International Health, Berlin, DE

²Charité - Universitätsmedizin, Institute of Public Health, Berlin, DE

³Charité - Universitätsmedizin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, DE

⁴Charité - Universitätsmedizin, Medical Directorate, Berlin, DE

Background

The COVID-19 pandemic has disproportionately affected the psychosocial health and wellbeing of children and adolescents. In this regard, the socioeconomic background is assumed to influence the risk for adverse psychosocial health outcomes. We conducted a cohort study among Berlin schoolchildren to assess levels of general anxiety disorder (GAD) and health-related quality of life (HRQoL) in the second pandemic year. Furthermore, we assessed the effect of household education and income of HRQoL levels.

Methods

We recruited 660 students from 24 Berlin schools to be examined at three time points between June and September 2021. Participants filled in questionnaires, including the GAD-7 tool on anxiety symptoms and the KIDSCREEN-10 tool for HRQoL. To adjust for non-random attrition, we applied inverse probability weighting. We describe reported GAD levels stratified by time point, sex, and school type and report odds ratios from univariate logistic regression. For HRQoL, we estimated potential effects of lower versus higher household income and education using generalized linear mixed models.

Results

In total, 551 participants (83%) filled in at least one questionnaire at any time point. In June 2021, 25% of the children and adolescents reported anxiety symptoms with a GAD-7 score ≥ 5 , decreasing to 16% in August 2021 and rising again to 26% in September 2021. Factors significantly linked with anxiety symptoms included being female, attending secondary school, households with lower education or lower income level, and COVID-19 vaccination. Regarding HRQoL, reported mean values were overall comparable to pre-pandemic European reference data, with girls and older children more likely to report lower HRQoL than boys or younger children. Lower household income did not affect HRQoL, whereas lower household education conferred a negative total effect ($\beta=-2.15$, 95% CI=-4.01 to -0.29, $p=0.024$).

Conclusion

Overall, anxiety in schoolchildren was lower in mid-2021 than in the first pandemic year, but still double compared to pre-pandemic data. Anxiety symptoms and low HRQoL during the second pandemic year were especially high in girls and older students. HRQoL had overall improved compared to pandemic onset. Even as the pandemic situation stabilizes, ongoing attention to the mental health status of schoolchildren is required, particularly regarding socioeconomically disadvantaged children.

COVID-19

P-063

SARS-CoV-2-Seroimmunität bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit von Infektionen und Impfungen im Sommer 2022 - die IMMUNEBRIDGE KIDS Studie

G. Engels¹, A.-L. Oechsle², A. Schlegte³, C. Maier³, S. Holzwarth⁴, A. Streng¹, B. Lange^{5,6}, A. Karch⁷, A. Petersmann^{8,9}, H. Streeck^{10,11}, S. Blaschke-Steinbrecher¹², C. Härtel¹, H. Schroten¹³, R. von Kries², R. Berner⁴, J. Liese¹, F. Brinkmann^{3,14}, N. Töpfer⁴, G. Engels¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, DE

²Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, München, DE

³Ruhr-Universität Bochum, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, DE

⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, DE

⁵Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Braunschweig, DE

⁶German Centre for Infection Research (DZIF), TI BBD, Braunschweig, DE

⁷Universität Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität, Münster, DE

⁸Universitätsmedizin Oldenburg, Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Oldenburg, DE

⁹Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald, DE

¹⁰Universitätsklinikum Bonn, Institut für Virologie, Bonn, DE

¹¹Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln, Bonn-Köln, DE

¹²Universitätsmedizin Göttingen, Zentrale Notaufnahme, Göttingen, DE

¹³Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Mannheim, DE

¹⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, DE

Hintergrund

Bis zum Auftreten der SARS-CoV-2-Omikron-Variante erkrankten Kinder seltener und weniger schwer an COVID-19 als Erwachsene, waren jedoch u. a. durch Präventionsmaßnahmen häufig belastet. Seit Auftreten der Omikron-Variante zeigt sich auch bei Kindern und Jugendlichen eine deutliche Zunahme an SARS-CoV-2-Infektionen.

Methode

Von Juli bis Oktober 2022 wurden im IMMUNEBRIDGE-Projekt des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) an den Standorten Würzburg, Bochum und Dresden in einer Querschnitterhebung bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren der SARS-CoV-2 Infektions-, Impf- und Serostatus ermittelt und der Gesundheitsstatus erfragt.

Ergebnisse

87% (70% [128/183] der Kleinkinder, 94% der Schulkinder [166/176] bzw. 99% der Jugendlichen [136/138]) hatten positive Antikörper gegen das S- oder N-Antigen von SARS-CoV-2. 40% (201/497) der Kinder waren geimpft (4%, 44% bzw. 83%). Der Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen wurden von den Sorgeberechtigten zum Zeitpunkt der Befragung insgesamt als sehr positiv angegeben.

Schlussfolgerung

Die SARS-CoV-2-Seroprävalenz war bei Kleinkindern niedriger als bei Schulkindern und Jugendlichen. Diese erklären sich hauptsächlich über unterschiedliche Impfquoten auf Basis der vorliegenden Impfpfehlungen und weniger durch unterschiedliche Infektionsinzidenzen zwischen den Altersgruppen. Gesundheitszustand und Lebensqualität fast aller Kinder wurden unabhängig vom SARS-CoV-2 Immunitätsstatus im Sommer 2022 als sehr gut eingeschätzt.

Finanzierung

Die Studie wurde im Rahmen des *ad hoc* Projektes IMMUNEBRIDGE des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (BMBF 01KX2121).

Finanziell unterstützt wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmenden in Würzburg durch das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (K3-2484-PN 22-38-V3-D28504/2022) sowie in Dresden durch den Freistaat Sachsen im Rahmen der Projektförderung „paedSaxCoviDD“.

COVID-19

P-064

Neurocognitive impairment in Post COVID-19 patients

M. Ruzicka¹, S. Sachenbacher², F. Heimkes², A. O. Uebleis², S. Karch², F. Große Wentrup², G. J. Ibarra Fonseca³, J. Bogner³, N. Wunderlich², C. Benesch⁴, E. Valdinoci^{2,4}, A. Pernpruner⁴, A. Thomas², K. Adorjan², H. C. Stubbe⁴

¹LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, DE

²LMU Klinikum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, DE

³LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, DE

⁴LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, DE

The Post COVID-19 condition is characterized by ongoing or newly developing and otherwise inexplicable symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection. Cognitive impairment is frequently observed in affected patients, and so far has been described to mainly affect concentration, memory, receptive language and/or executive function. In our study, we sought to further characterize the quality of cognitive affection and identify possible risk factors for developing long-term cognitive disability.

Patients presenting to our post-COVID^{LMU} outpatient department were included into our study upon informed consent and clinical data were collected using the lightweight clinical data acquisition and management software for clinical research (LCARS-C, LMU Munich). Neurocognitive testing (NCT) - composed of vocabulary tests, the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), Trail Making Test (TMT), Letter-Number-Span (LNS) and d2-R Test of Attention - was performed to further classify the areas of cognitive dysfunction.

In a total of 316 Post COVID-19 patients, 80.3% complained of reduced alertness, 64.4% of memory impairment and 35.1% of impaired speech, with more than 50% of affected patients attributing intermediate to severe impairment of everyday life to the respective symptoms. Patients who reported intermediate or high neurocognitive dysfunction (i.e. confusion, reduced focus/alertness or memory impairment) scored worse in the Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Fatigue Severity Scale (FSS) and the WHO Quality of Life Assessment (WHOQoL-BREF) physical health component (p-values: 0.010, 0.023, and 0.006 respectively). The results of NCT relative to age adjusted standard values (ASV) did not differ between patients complaining of intermediate to high versus mild cognitive affection. In fact, the results were within the normal range for most patients.

These observations suggest that neurocognitive impairment in Post COVID-19 patients is relatively mild and may be more pronounced in patients showing criteria of depression (PHQ-9), higher levels of fatigue (FSS) and an overall reduced quality of life (WHOQoL-BREF). While it remains elusive whether cognitive dysfunction results from or rather promotes signs of depression, an interdisciplinary clinical assessment including psychological evaluation of the patients in question appears imperative.

COVID-19

P-065

Evaluation of the host-response biomarker IP-10 in predicting SARS-CoV-2 infectiousness

S. A. Tegethoff¹, J. Eisenbeis², G. Danziger³, K. Last^{1,4}, J. Geisel⁵, J. Rissland², M. Krawczyk⁶, P. M. Lepper³, S. L. Becker¹, S. Smola^{2,7}, C. Papan^{1,4}

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, DE

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Virologie, Homburg, DE

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V: Pneumologie, Allergologie und Intensivmedizin, ECLS Zentrum Saar, Homburg, DE

⁴Universitätsklinikum Bonn, Institut für Hygiene und Public Health, Bonn, DE

⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Homburg, DE

⁶Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, DE

⁷Universität des Saarlandes, Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Saarbrücken, DE

Objectives

Polymerase chain reaction (PCR) testing is the gold standard in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Exhaustive testing of SARS-CoV-2 RNA load in the airways to possibly assess infectiousness seems uneconomical. We aimed (i) to evaluate the association of patient response, i.e. TRAIL, IP-10, and CRP with SARS-CoV-2 ct-values, and (ii) to detect possible predictors of infectiousness.

Methods

In this sub-analysis to our previously reported prospective cohort study (DIRECTOR), SARS-CoV-2 infectiousness was operationalized as PCR ct-values. Measurements of the three host-response biomarkers TRAIL, IP-10, and CRP were paired with cycle threshold (ct)-values measured to analyze possible associations. We used Spearman rank test for bivariate correlation, and Mann-Whitney U test to evaluate the difference in biomarker levels between infectious and non-infectious COVID-19 patients, defined as a cut-off ct-value of 30. In addition, we assessed diagnostic accuracy of biomarkers to detect infectiousness with a receiver operating characteristics (ROC) analysis.

Results

We included 177 ct-value biomarker pairs in this analysis. IP-10 ($r=-0.404$, $p<0.0001$) and CRP ($r=-0.150$, $p=0.046$), but not TRAIL ($r=-0.108$, $p=0.153$) showed a moderate correlation to paired ct-values, which improved when we analysed pairs of COVID-19 patients from normal care units only ($n=123$; IP-10 $r=-0.412$, $p<0.0001$; CRP $r=-0.191$, $p=0.034$) (Fig. 1). IP-10 levels were higher (median 663 pg/mL, IQR 1166) in the assumed to be “infectious” group ($ct\leq 30$) as compared to the “non-infectious” group (median 274 pg/mL, IQR 354.6) ($p<0.0001$). In ROC analysis, IP-10 (area under the ROC curve (AUC) 73.1%) outperformed both CRP (AUC 57.8%) and TRAIL (AUC 52.1%) in predicting possible SARS-CoV-2 infectiousness (Fig. 2). The IP-10 threshold of 410.4 pg/mL detected ct-values of ≤ 30 with a sensitivity of 70.9% and a specificity of 67%. Optimum sensitivity was reached with an IP-10 value of 3177 pg/mL, while a threshold of 109.3 pg/mL was required for optimum specificity.

Conclusions

IP-10 correlates with viral replication and could help distinguish between patients with high (“infectious”) and low (“non-infectious”) viral loads in the airways. However, external validation of our findings is needed, and further markers or combinations may be necessary to improve sensitivity and specificity. Biomarker POCT platforms could overcome economical limitations of PCR testing, and are not limited to SARS-CoV-2.

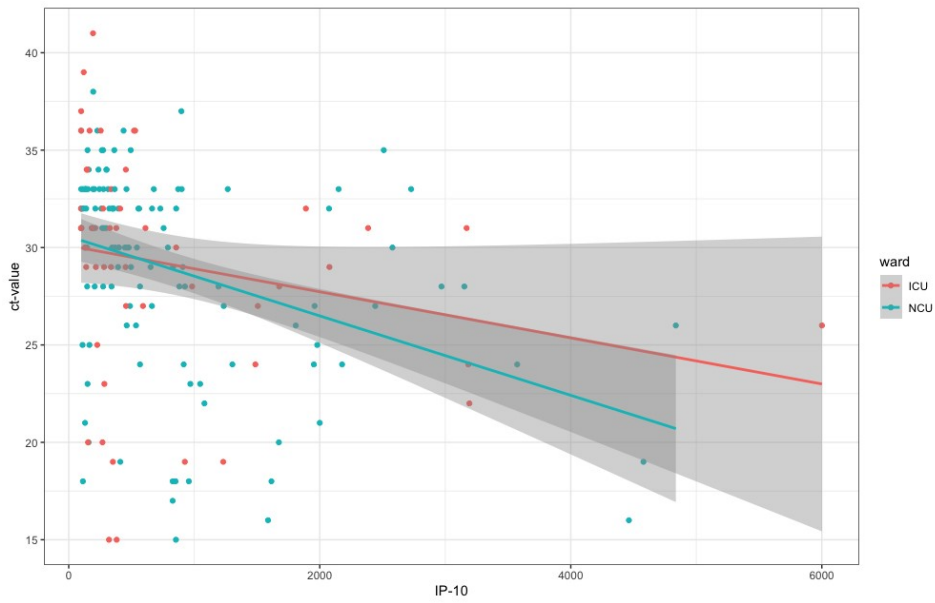


Figure 1: Correlation between pairs of ct-values and IP-10 (pg/mL) for normal care unit (NCU) patients and intensive care unit (ICU) patients

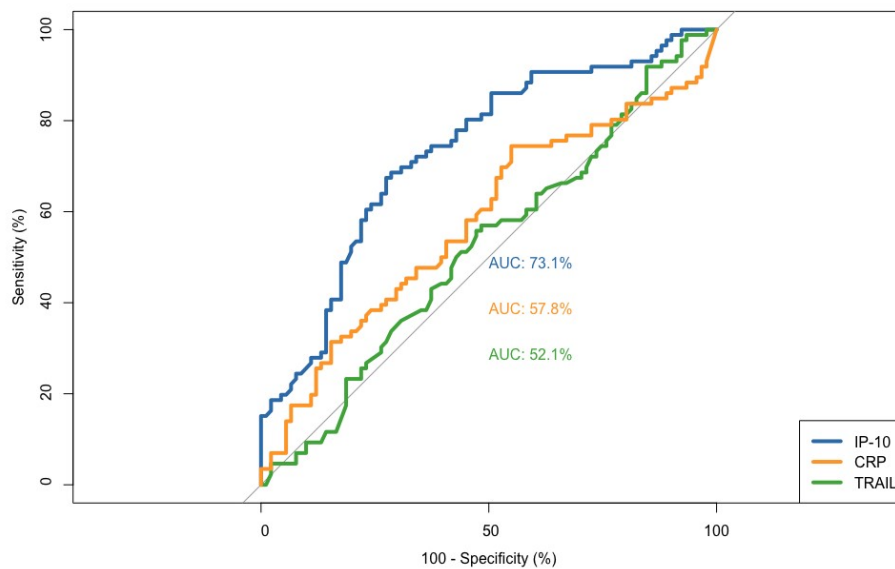


Figure 2: Receiver Operating Characteristics (ROC) curves for the biomarkers' detection of SARS-CoV-2 infectiousness, as assumed at ct-values ≤ 30

COVID-19

P-066

Markierungsfreie Analyse von Thrombozytenaggregaten mittels digitaler holographischer Mikroskopie zur Etablierung eines Point-of-Care-fähigen Biomarkers bei COVID-19

J. Erber¹, C. Klenk², T. Lahmer¹, O. Hayden², S. Rasch¹

¹Technische Universität München / Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, DE

²Technische Universität München, Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Biomedizinische Elektronik, München, DE

Fragestellung

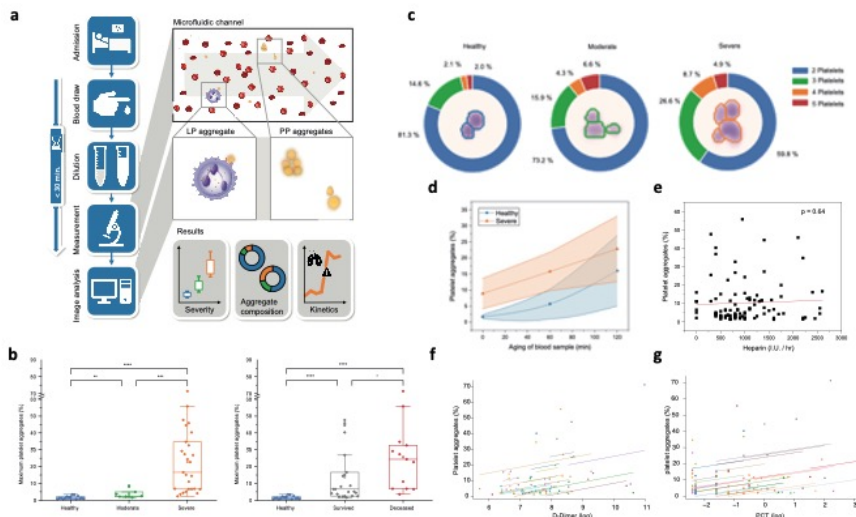
COVID-19 geht mit einem prothrombotischen Zustand einher und Mikro- und Makrothromben gelten als wichtige Ursachen für Multiorganschäden, die mitunter bei schweren Verläufen beobachtet werden. Bislang fehlt es an schnell verfügbaren Biomarkern, die das Risiko schwerer Verläufe verlässlich vorhersagen können. Ziel der vorliegenden Studie war die Etablierung eines Point-of-Care (POC)-geeigneten Messverfahrens zur Detektion von Thrombozytenaggregaten (TA) und Korrelation mit klinischen Parametern bei hospitalisierten COVID-19-Erkrankten.

Methode

Blutproben von 36 am Klinikum rechts der Isar hospitalisierten SARS-CoV-2-Infizierten (9 moderate, 27 schwere Fälle) und 15 gesunden Kontrollen wurden alle 2-5 Tage asserviert und innerhalb von 30 Minuten mittels digitaler holographischer Mikroskopie (DHM) analysiert. Hierbei werden nach einem Verdünnungsschritt mithilfe eines mikrofluidischen Systems ca. 50.000 Zellen pro Messung erfasst und durch Bildanalysealgorithmen charakterisiert. Die Messergebnisse wurden mit klinischen und laborchemischen Parametern korreliert (a).

Resultat

Bei COVID-19-Erkrankten konnten signifikant mehr zirkulierende TA nachgewiesen werden, welche mit der Schwere der Erkrankung korrelierten (schwer vs. gesund: $p < 0.0001$, schwer vs. moderat $p = 0.0006$, Verstorbene vs. Überlebende $p = 0.0285$, b). Neben der Anzahl der TA zeigte sich auch eine veränderte Zusammensetzung der TA (Thrombozyten pro Aggregat) in Abhängigkeit der Krankheitsschwere (c). Die Detektion der TA zeigte sich anfällig für Alterungseffekte durch prolongierte Lagerung (d), wohingegen eine Antikoagulation mit Heparin keinen Einfluss auf den Nachweis von TA hat (e). Es zeigte sich eine signifikante between-subject Korrelation zwischen TA und D-Dimeren (f), was andeutet, dass bei Patienten mit hohen Anteilen an TA auch hohe D-Dimere vorliegen. Für Procalcitonin und TA zeigte sich eine signifikante within-subject Korrelation (g), d.h. dass der Verlauf des inflammatorischen Parameters mit dem der TA korreliert.



a. Schematischer Studienablauf b. Anteil max. gemessener TA. c. Größenverteilung der TA. d. Gemessene TA nach 0, 60 und 120 min. e. TA unter verschiedenen Heparin-Dosen. f. Signifikante between-subject correlation von TAs und D-Dimer ($r = 0.46$, $p = 0.013$). g. Signifikante within-subject correlation für TA und Procalcitonin ($r = 0.26$, $p = 0.028$).

Fazit

Die DHM ist eine vielversprechende neue POC-Methode, die eine schnelle, markierungsfreie Analyse von Blutzellen im Hochdurchsatzverfahren ermöglicht. In der vorliegenden Studie konnte eine Korrelation von TA mit der Krankheitsschwere von COVID-19 nachgewiesen werden. Weitere Validierungsstudien sind wünschenswert um das Auftreten von TA und deren klinische Bedeutung auch im Kontext anderer Erkrankungen, z.B. der bakteriellen Sepsis, besser zu verstehen.

COVID-19

P-067

Ergebnisse der SARS-CoV-2 Seroprävalenz-Studie Schleswig-Holstein (S⁴H-Studie)

S. Wolff¹, N. Käding¹, S. Elsner², A. Katalinic², J. Rupp¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Lübeck, DE

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Lübeck, DE

Fragestellung

Von August-November 2022 wurde die SARS-CoV-2 Seroprävalenz-Studie Schleswig-Holstein (S⁴H) durchgeführt. Ziel war es den Anteil der Personen mit Nachweis von SARS-CoV-2 Antikörpern zu erfassen, Zusammenhänge mit anderen Merkmalen darzustellen sowie eventuelle regionale Unterschiede aufzuzeigen, um Handlungsempfehlungen für den Herbst/ Winter 2022 abzuleiten.

Methode

Im August/ September 2022 wurden 9000 Schleswig-Holsteiner*innen zwischen 18-85 Jahren postalisch zur Studienteilnahme eingeladen. Im Oktober erfolgte die Öffnung der Studie für die Allgemeinbevölkerung über die sozialen Netzwerke.

In 17 Schleswig-Holsteinischen Kinderarztpraxen wurden Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren rekrutiert.

Die Studienteilnahme beinhaltete die Registrierung, einen Dried-Blood-Spot (DBS) Test zum Nachweis von SARS-CoV-2 Spikeprotein (S1)- und Nucleocapsid (NUC)-Antikörpern (Ak) sowie einen Fragebogen zu Impfstatus, Vorerkrankungen und Basisdaten.

Resultate

Es konnten 5195 Erwachsene und 368 Kinder und Jugendliche eingeschlossen werden.

Von den **Erwachsenen** haben 93% 3 oder mehr Impfungen erhalten. Von allen Teilnehmenden wiesen 97% S1- und 16% NUC-Ak auf. Eine höhere NUC-Prävalenz fand sich in dichter besiedelten Regionen und bei Ungeimpften. 38% berichteten einen positiven PCR-Befund (90% davon in 2022).

Von allen **Kindern und Jugendlichen** waren 65% (5-11 Jahre: 46,3%, 11-17 Jahre 87%) mindestens einmal geimpft, von den chronisch erkrankten Kindern waren es 84%. Kinder aus Risikohaushalten waren signifikant häufiger geimpft. Bei 74% waren S1- und bei 20% NUC-Ak nachweisbar. 49% erhielten einen positiven PCR-Befund, 94% davon 2022. Von den Ungeimpften waren 32% S1- und 22% NUC-AK positiv, es zeigten sich keine signifikanten regionalen Unterschiede.

Fazit

Bei den Erwachsenen in S.-H. lassen sich analog zur Klassifizierung aus dem Immunebridge-Projekt¹ für 93% mind. 3 Expositionen (Infektion oder Impfung plus Immunkorrelat) und somit ein hoher Schutz gegen einen schweren Verlauf annehmen.

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen finden sich aufgrund der STIKO-Empfehlungen erhebliche Unterschiede der Impfquote für unterschiedliche Altersgruppen. Dennoch haben 32% der Kinder mind. 3 Expositionen und nur 24% der Kinder keinerlei Schutz vorzuweisen.

Anhand der erhobenen Daten und der sich insgesamt abschwächenden Krankheitsschwere bei SARS-CoV-2 Infektionen erfolgte im Herbst 2022 eine Neubewertung der Situation und COVID-Schutzmaßnahmen wurden zurückgeführt.

Literaturangaben:

[1] Lange, Berit, Jäger, Veronika K, Rücker, Viktoria, Harries, Manuela, Hassenstein, Max J, Dreier, Maren, von Holt, Isabell, Budde, Axel, Kurosinski, Marc-André, Armann, Jakob, Bartz, Antonia, Berner, Reinhard, Brandhorst, Gunnar, Brinkmann, Melanie, Budde, Kathrin, Deckena, Marek, Engels, Geraldine, Fenzlaff, Marc, Härtel, Christoph, ... Karch, André, (2022), 2. Interimsanalyse des IMMUNEBRIDGE-Projektes zur Kommunikation von vorläufigen Ergebnissen an das Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten, Zenodo.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7177592>

COVID-19

P-068

Humorale und zelluläre Immunantwort nach COVID-19-Impfung in Altenheimbewohnern

J. Martinek^{1,2}, H. Tomášková^{1,2,3}, J. Janošek³, H. Zelená², E. Ježo^{2,4}, E. Grage-Griebenow⁵, V. Král⁴, R. Mad'ar¹

¹Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, CZ

²Public Health Institute Ostrava, Ostrava, CZ

³Centre for Health Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, CZ

⁴Institute of Public Health Ústí nad Labem, Ústí nad Labem, CZ

⁵Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, DE

Introduction

The risk of a severe course of COVID-19 is increased in the elderly, particularly in those with chronic diseases. The objective of this study was to examine the complex immune response after vaccination in individuals aged ≥ 65 years in consideration of their COVID-19 history and the type of vaccine.

Methods

The study was conducted from September to October 2021 and included 375 nursing home residents that had been vaccinated with vaccines from Pfizer or Moderna (30-31 weeks before sampling) or AstraZeneca (23 weeks before sampling). For none of the participants a SARS-CoV-2 infection was documented in the period between vaccination and blood withdrawal. Samples were analyzed for antibodies against the spike (anti-S IgG) and the nucleocapsid protein (anti-N IgG), neutralizing antibody levels, and T cell activity (interferon-gamma release). Stata version 17 was used to calculate the prevalence with 95% confidence intervals (CI).

Results

Of all samples, 95.2% (95% CI: 92.5%-97.1%) were anti-S IgG positive and 92.8% (95% CI: 89.7%-95.2%) had positive neutralizing antibody titers. Interferon-gamma-release was detectable in 89.0% (95% CI: 84.5%-92.5%), indicating T cellular immunity. Compared to individuals vaccinated with Pfizer or Moderna vaccines, AstraZeneca vaccinees had the lowest immune response despite the shortest vaccination-to-test window. Vaccinated convalescents showed significantly higher results in all immune parameters than vaccinees without previous COVID-19.

Conclusion

Strong immune responses were detectable 5 to 7 months after COVID-19 vaccination in nursing home residents aged ≥ 65 years, especially in vaccinated convalescents, who appear to have higher protective immunity against SARS-CoV-2 than naive vaccinees.

COVID-19

P-069

Sicherheit des mRNA-Impfstoffes BNT162b2 gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu anderen zugelassenen Impfstoffen bei Kindern unter 5 Jahren

S. T. Holzwarth¹, W. C. G. Von Meißner², N. Toepfner¹, C. Strumann³, D. Drinka¹, D. Stuppe⁴, M. Jorczyk¹, J. Moor^{5,6}, J. Püschel⁷, M. Liss⁸, E. Von Poblitzki⁹, R. Berner¹, M. B. Moor¹⁰, C.-M. Chao^{11,12}

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, DE

²Hausärzte am Spritzenhaus, Baiersbronn, DE

³Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Lübeck, DE

⁴Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, DE

⁵Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, CH

⁶Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Universität Bern, Bern, CH

⁷Hausarztzentrum Greven, Greven, DE

⁸Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Düsseldorf, DE

⁹Praxis der Kinderärzte, München, DE

¹⁰Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, CH

¹¹Kardiopulmonales Institut, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, DE

¹²Kinder- und Jugendmedizin, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, DE

Hintergrund

SARS-CoV-2-Impfstoffe wurden zunächst für Erwachsene und dann für Jugendliche über 12 Jahren evaluiert und zugelassen. Für unter 5-jährige Kinder waren zum Zeitpunkt dieser Studie die Zulassungsstudien noch nicht abgeschlossen. Daher wurden bei Kindern, die vor Zulassung geimpft wurden, die auftretenden Symptome und Nebenwirkungsraten nach mRNA-Impfung mit BNT162b2 erfasst und mit Nicht-SARS-CoV-2-Impfstoffen verglichen.

Methode

Diese retrospektive Kohortenstudie schloss Kinder ein, die von deren Sorgeberechtigten für eine SARS-CoV-2-Impfung in ambulanten Einrichtungen in Deutschland registriert wurden. Insgesamt wurden zwischen dem 14. April und 9. Mai 2022 19 000 Emailadressen aus Impfdatenbanken für eine Onlineumfrage kontaktiert. Einschlusskriterien waren Alter der Kinder unter 5 Jahre bei Erhalt der ersten BNT162b2-Impfung sowie Bereitschaft der Sorgeberechtigten mit dem zugesandten Authentifizierungscode an der Umfrage teilzunehmen. Erfasst wurde die Häufigkeit von Symptomen nach 1 bis 3 Dosen von 3 bis 10 µg BNT162b2 in 11 Kategorien mit bavarischer Analyse und Regressionsmodellen, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe.

Ergebnisse

Die Studie schloss 7806 Kinder (Altersmedian, 3 Jahre [IQR, 2-4 Jahre] ein; 3824 [49.0%] davon waren weiblich). Die durchschnittliche Nachverfolgungszeit betrug 91,4 (SD 38,8) Tage nach der ersten BNT162b2-Impfung, die Antwortrate 41%. Die 10-µg-Dosierung war häufiger mit lokalen Symptomen an der Einstichstelle assoziiert als niedrigere Dosierungen. Die Wahrscheinlichkeit für Symptome insgesamt (Odds Ratio [OR], 1.62; 95% CI, 1.43-1.84), lokale Symptome (OR, 1.68; 95% CI, 1.38-2.05), muskuloskeletale Symptome (OR, 2.55; 95% CI, 1.32-4.94), dermatologische Symptome (OR, 2.18; 95% CI, 1.07-4.45) oder Symptome im Hals-Nasen-Rachenraum (OR, 6.37; 95% CI, 1.50-27.09) war dabei leicht niedriger nach BNT162b2-Gabe als nach Gabe von Nicht-SARS-CoV-2-Impfstoffen. Symptome, die eine Krankenhauseinweisung nötig machten (n = 10), kamen bei BNT162b2-Dosierungen von über 3 µg vor.

Schlussfolgerung

In dieser multizentrischen Kohortenstudie waren in der Kohorte der unter 5-jährigen Kinder die Symptome nach BNT162b2-Gabe insgesamt vergleichbar mit denen nach Gabe von Nicht-SARS-CoV-2-Impfstoffen. Die vorliegenden Daten könnten in Kombination mit Daten aus Zulassungsstudien genutzt werden, um die Sicherheit von BNT162b2 zu bewerten und Grundlage für Expertenempfehlungen zu BNT162b2-Impfungen in dieser Altersgruppe sein.

Literaturangaben

[1] Toepfner, N., von Meißner, W. C. G., Strumann, C., Drinka, D., Stuppe, D., Jorczyk, M., Moor, J., Püschel, J., Liss, M., von Poblitzki, E., Berner, R., Moor, M. B., & Chao, C. M., (2022), Comparative Safety of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine vs Other Approved Vaccines in Children Younger Than 5 Years., JAMA Network open, 5 (10), <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.37140>, 2023-02-06

COVID-19

P-070

Humoral response towards SARS-CoV-2 and other coronaviruses in individuals of same households

K. Rottmayer¹, I. Doxiadis¹, N. Lakowa², T. Grünewald², C. Lehmann¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Transfusionsmedizin, TPI-Labor, Leipzig, DE

²Klinikum Chemnitz, Klinik für Infektions- und Tropenmedizin, Chemnitz, DE

We examined if socially related individuals exhibit similar susceptibility to SARS-CoV-2 infection. In an immunogenetic survey 527 individuals were tested for immunogenetical markers [1], data from subjects belonging to the same households were analysed here. Antibodies against SARS-CoV-2 Spike, S1, S2, RBD, nucleocapsid moieties as well as S1 of HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 and HCoV-OC43, MERS-CoV and SARS-CoV were tested in a multiplex Luminex based assay (One Lambda, West Hills, CA, USA).

A total of 121 sera (68 female and 53 male individuals, 80/121 SARS-CoV-2 PCR positive) were collected during May 2020 and July 2021 from 50 different households. Mean number of household members was 2.41 (range 2-5). Three groups were formed: PCR+: all household members SARS-CoV-2-PCR positive, PCR-: all household members PCR negative and PCR+/-: households with discordant PCR results (including 26 PCR negative individuals). Group 1 comprised of 27, group 2 of five, and group 3 of 18 households.

Positive individuals of the PCR+/- group had antibodies against SARS-CoV-2 Spike, Spike 1, RBD 96% each, S2 100% and nucleocapsid 83%. PCR negative subjects had antibodies against nucleocapsid in 11.5%, which is indicative for SARS-CoV-2 infection.

Regarding endemic Coronaviruses in PCR negative persons of the PCR+/- group antibodies were present in 88-92%, not significantly different from PCR positive persons in this group (79-92%) or from individuals of the PCR+ group (79-92%).

In neither group antibodies against MERS-CoV were detected. Overall, SARS-CoV-2-PCR negative individuals had fewer antibodies against SARS-CoV: 11/41 vs. 65/80. (χ^2 32.1, $p < 0.00001$; OR for being PCR positive and having also SARS-CoV antibodies was 10.08; 95%CI 4.64-21.89).

Antibodies against endemic viruses seem not to protect from SARS-CoV-2 infection but rather indicate previous infection with the respective virus. A positive correlation of SARS-CoV-2 and SARS-CoV was observed.

The analyses of host immunological factors like HLA, HPA, blood groups and cytokines might provide answers into questions of individual susceptibility to SARS-CoV-2.

[1] Lehmann et al. *Biology* **2023**, 12, 37. <https://doi.org/10.3390/biology12010037>

COVID-19

P-071

Genetic Factors in fully mRNA-vaccinated Persons with SARS-CoV-2 wild type and alpha variant breakthrough Infections – a case series

T. Gruenewald^{1,2}, C. Lehmann³, N. Lakowa⁴, I. Kickstein², I. Doxiadis³

¹Klinikum Chemnitz, Klinik für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Chemnitz, DE

²Klinikum Chemnitz, Abteilung für Krankenhaus- und Umwelthygiene, Chemnitz, DE

³Universitätskrankenhaus Leipzig, Laboratorium für Transplantations Immunologie, Institut für Transfusionsmedizin, Leipzig, DE

⁴Agaplesion Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz, Chemnitz, DE

SARS-CoV-2 breakthrough infection after vaccination are common with the evolution of immuno-evasive viral variants. Vaccine effectiveness of mRNA vaccines for the prevention of infection dropped from early 85-95% during wild type and alpha variant dominance to roughly 30-50% in the omicron era.

We analyzed humoral and cellular immunity against SARS-CoV-2 as well as genetic factors in 10 individuals with a full primary vaccination series experiencing a breakthrough infection while the wild type virus and alpha variants were circulating.

Antibodies were detected by Luminex assay (One Lambda, West Hills, USA), SARS-CoV-2 T cell response was evaluated by T-SPOT® *Discovery* SARS-CoV-2 assay (Oxford Immunotech, UK). DNA was extracted by a commercial assay (QIAGEN, USA) according to manufactures instructions, while immunogenetics (HLA typing, blood group typing) was done by NGS and real-time PCR. Cytokine gene polymorphisms were analyzed using the CYTGEN test (One Lambda, West Hills, USA).

All individuals had antibodies against at least one SARS-CoV-2 spike antigen, only two were found to have nucleocapsid protein antibodies. Specific SARS-CoV-2 T cell response (spike, nucleocapsid and matrix proteins) was low in 7/8 subjects. There was no correlation between the amount of T cell response and Spike protein antibody BAU/ml ($r^2 = 0.0174$, $p > 0.5$). Antibodies against any endemic coronavirus were detectable in 60%, against SARS-CoV in 90%, and against MERS-CoV in none.

All individuals had at least one blood group O.01.x allele whereas blood group phenotype was O in four, and B O in three, A1 O in two, and A2 O in one. Lewis blood groups comprised Le(a+b-) in three, Le(a-b+) in seven.

Cytokine gene polymorphisms showed hypoinflammatory profile in all patients (IFN-gamma low expression genotype and TNF-alpha low expression genotype in 7/10 each, TGF-β1 high expression genotype in 7/10, IL-10 intermediate gene expression in 7/10). In contrast, IL-6 promoter expression genotype was high in 7/10. HLA NGS exhibited no unique pattern.

Immunogenetic factors in previous healthy persons with SARS-CoV-2 breakthrough infections revealed predominant hypoinflammatory cytokine expression patterns, low T cell reactivity to SARS-CoV-2 antigens and only few nucleocapsid antibodies detected.

Blood group O.01.x allele was found in all patients and Le(a+b-) phenotype, which is considered to confer low susceptibility to SARS-CoV-2 infection, in 30% of the individuals.

COVID-19

P-072

Development and validation of the SACOV-19 score for identifying patients at risk of complicated or more severe COVID-19

A.-L. Johlke¹, U. M. Mahjan¹, J. Eberl², P. Shamsrizi³, F. Voit², J. Vielhauer¹, C. Benesch¹, N. Ben Khaled¹, F. Reinecke⁴, W.-S. Rudi⁵, M. Klein⁶, C. Jakob⁷, M. Oswald⁸, R. König⁸, C. Schulz¹, J. Mayerle¹, H. C. Stubbe¹

¹LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, DE

²Universitätsklinikum Rechts der Isar, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, München, DE

³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung, Hamburg, DE

⁴LMU Klinikum, Klinik für Anästhesiologie, München, DE

⁵LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik I, München, DE

⁶LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, DE

⁷Universitätsklinikum Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

⁸Universitätsklinikum Jena, Center for Sepsis Control and Care, Jena, DE

Identifying patients at risk of complicated or more severe COVID-19 is critical as these patients may need monitoring, antiviral treatment and/or hospitalization. We developed a machine learning-based clinical score to identify patients with asymptomatic/mild COVID-19 who are at risk of progressing to complicated or more severe COVID-19 [1]. To this end, records of SARS-CoV-2 positive patients from the multi-center Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS) were used [2]. For training the predictive model 1233 LEOSS records were selected. A composite predictive score (SACOV-19, Score for the prediction of an advanced stage of COVID-19) with eleven variables was derived from the predictor model. A good predictive performance with an area under the curve (AUC) of 0.73 ± 0.01 was observed in the validation dataset of the LEOSS cohort ($n = 2264$ patients). In addition to temperature, age, body mass index and smoking habits, variables were identified that indicate lung involvement (respiratory rate, oxygen saturation, dyspnea), inflammation (CRP, LDH, lymphocyte count) and acute kidney damage at the time of diagnosis [1]. To prospectively validate the performance of SACOV-19, we conducted a three-center prospective study.

We enrolled adult patients with acute COVID-19 in three German hospitals who were diagnosed with early, uncomplicated stage COVID-19 within 72 hours of baseline. We measured the SACOV-19 score at baseline and performed a follow-up after 30-days.

We included 124 patients between 12/2021 and 4/2022 in the PREDICT-COVID-study. At a cut-off of >3 , the SACOV-19 score predicted worsening to complicated or more severe COVID-19 with a sensitivity of 94% and a specificity of 55% with an AUC of 0.816 (CI 95%: 0.722, 0.909). We compared the SACOV-19 score to similar predictive tools, such as CURB-65 or qCSI [3]. SACOV-19 outperformed the other tools in predicting deterioration to complicated or more severe COVID-19. The SACOV-19 score requires only standard parameters with high availability. This allows the score to be implemented easily even in resource limited settings, as long as a standard laboratory can be obtained. Given its good performance, the SACOV-19 score is a viable tool to support decision-making in patients presenting with acute COVID-19.

Literaturangaben

[1] Jakob CEM, (2021), Prediction of COVID-19 deterioration in high-risk patients at diagnosis: an early warning score for advanced COVID-19 developed by machine learning, Infection

[2] Jakob CEM, (2021), First results of the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)", Infection

[3] Haimovich, (2020), Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation, Annals of Emergency Medicine

COVID-19

P-073

SARS-CoV-2 seroprevalence in Berlin kindergarten children and their families, September 2020 and September 2021

J. Bernhard¹, S. Theuring¹, F. Hommes², W. van Loon¹, F. Böhringer³, M. Mall⁴, J. Seybold⁵, T. Kurth⁶, R. Rubio Acero⁷, A. Wieser⁷, F. Mockenhaupt¹

¹Institut für Internationale Gesundheit / Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

²Robert Koch-Institut, Berlin, DE

³Labor Berlin - Charité Vivantes Services GmbH, Berlin, DE

⁴Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin / Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁵Vorstand Krankenversorgung / Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁶Institut für Public Health / Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁷Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin / LMU München, München, DE

Background

The role of kindergarten children regarding SARS-CoV-2 infection dynamics remains incompletely understood. Infection prevention is challenging at this early stage of life, and asymptomatic infections in the youngest children might have led to underestimation. We assessed SARS-CoV-2 seroprevalence in kindergarten children, staff, and their families in September 2020 and September 2021 in Berlin, Germany.

Methods

In September 2020 and September 2021, children, staff, and household members connected to 12 randomly selected Berlin kindergartens were interviewed on sociodemographic and behavioral parameters, and finger-prick blood samples were collected on filter paper. SARS-CoV-2 anti-S and anti-N antibodies were assessed (2020: Euroimmun; 2021: Roche Elecsys test kits). We assessed seroprevalence in the three participant groups, the proportion of so far unrecognized SARS-CoV-2 infections discernible by serological assays, and factors associated with preceding SARS-CoV-2 infection.

Results

In September 2020, only one childcare worker showed IgG seroreactivity (0.15%; 1/672). In September 2021, 306 participants could be analyzed, including 55 (18.0%) daycare children, 44 (14.4%) staff, and 207 (67.6%) household members. SARS-CoV-2 antibodies were present in 64.1% of all participants. This included 54.9% and 9.2% of individuals with serological evidence of vaccination and previous infection, respectively. Previous infection was seen in 14.5% of kindergarten children, 6.8% in staff, and 8.2% in household members. Previously undiagnosed infections had occurred in 12.5% of kindergarten children, 5.4% of staff, and 3.6% of household members ($P=0.03$). Preceding infections were associated with reported contact with a case outside the kindergarten and never wearing a facemask.

Conclusion

By September 2021, two-thirds of our cohort were SARS-CoV-2 seroreactive, largely due to vaccination in adults. Kindergarten children showed the highest proportion of non-vaccine-induced seropositivity and a significantly increased proportion of previously unrecognized SARS-CoV-2 infection. Silent infections in preschool children need to be considered when interpreting SARS-CoV-2 infections in the kindergarten context.

COVID-19

P-074

Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 Omicron sublineage BA.1/2 and BA.4/5 breakthrough infections and BA.4/5-adapted vaccines in healthcare workers

P. Tober-Lau¹, N. H. Le¹, D. Hillus¹, W. Hirst¹, J. Tiedemann¹, T. Schwarz², A. Pioch¹, C. Conrad¹, A.-M. Ollech¹, L. Huang¹, S. Jentzsch¹, Y. Ahlgrimm³, V. M. Corman², L. E. Sander^{1,4}, F. Kurth¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Virologie, Berlin, DE

³Berlin Institute of Health, Clinical Study Center, Berlin, DE

⁴Berlin Institute of Health, Berlin, DE

Background

Rapid development and global roll-out of effective COVID-19 vaccines has saved millions of lives¹. However, the emergence of the Omicron variant in late 2021, exhibiting over 30 spike mutations, led to a pronounced immune escape² and impaired effectiveness against infection of the original monovalent wild-type vaccines³. Omicron-adapted mRNA vaccines were developed, aiming to improve specific immunity to Omicron variants. We investigated antibody and T cell responses to original (wt) and bivalent BA.4/5 (omi) vaccination, comparing them to BA.1/2 or BA.4/5 breakthrough infections

Methods

Health care workers (HCW) who had received three doses of COVID-19 vaccines and who had not been previously infected with SARS-CoV-2 were recruited from a prospective observational cohort study conducted at Charité - Universitätsmedizin Berlin. Blood sampling was performed before and approximately 4 weeks after a 4th vaccination or a breakthrough infection, respectively. Antibodies against SARS-CoV-2 were investigated using the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay (Roche Diagnostics). SARS-CoV-2 S1 reactive CD4 and CD8 T cells were measured by flow cytometry.

Results

In total, 144 COVID-19 naive HCW (median age 40 years (IQR: 31-54); 111/144 (77%) female) had received 3 vaccinations. As 4th SARS-CoV-2 antigen contact, 25 persons reported breakthrough infections (BTI) with BA.1/2, and 31 persons reported BA.4/5 BTI; 26 persons received a 2nd booster with ancestral monovalent mRNA vaccine (WT), and 19 HCW received BA.4/5 bivalent mRNA vaccine (OMI). At baseline, before 4th antigen contact, median anti-RBD IgG levels were higher in BA.1/2 BTI (8.273 U/ml) and WT vaccinated (5.491 U/ml) than in BA.4/5 BTI (3.398 U/ml) and OMI vaccinated (2.546 U/ml) persons. After 4th antigen contact, BA.1/2 (19.200 U/ml) and BA.4/5 (20.830 U/ml) BTI had markedly higher anti-RBD IgG levels than WT (13.380 U/ml) and OMI (10.240 U/ml) vaccinated persons. T cell data was available for 16-20 persons per subgroup. S1-reactive T cell frequencies were slightly higher following BTI than vaccination, irrespective of subvariant and vaccine.

Conclusion

Preliminary data indicate higher antibody levels following BTI, compared to WT or OMI booster vaccination, but only minor differences in T cell response. In order to quantify the variant-specific antibody response we are currently conducting an Omicron-adapted serology as well as pseudovirus neutralisation testing against different strains of SARS-CoV-2.

Literaturangaben

[1] Watson, O.J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A.B., Winskill, P., and Ghani, A.C., (2022), Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study, *Lancet Infect. Dis.*, 1293–1302, 22, [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00320-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00320-6/fulltext)

[2] Gruell, Henning; Vanshylla, Kanika; Tober-Lau, Pinkus; Hillus, David; Schommers, Philipp; Lehmann, Clara; Kurth, Florian; Sander, Leif E; Klein, Florian, (2022), mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant, *Nature Medicine*, 477–480, 28, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01676-0>

[3] Andrews, Nick; Stowe, Julia; Kirsebom, Freja; Toffa, Samuel; Rickeard, Tim; Gallagher, Eileen; Gower, Charlotte; Kall, Meaghan; Groves, Natalie; O'Connell, Anne-Marie; Simons, David; Blomquist, Paula B; Zaidi, Asad; Nash, Sophie; Iwani Binti Abdul Aziz, Nurin; Thelwall, Simon; Dabrera, Gavin; Myers, Richard; Amirthalingam, Gayatri; Gharbia, Saheer; Barrett, Jeffrey C; Elson, Richard; Ladhani, Shamez N; Ferguson, Neil; Zambon, Maria; Campbell, Colin N J; Brown, Kevin; Hopkins, Susan; Chand, Meera, (2022), Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant, *The New England Journal of Medicine*, 1532-1546, 16, doi.org/10.1056/NEJMoa2119451

COVID-19

P-075

First use of TIXAGEVIMAB–CILGAVIMAB prophylaxis in a 3-years-old child with severe aplastic anemia undergoing HSCT

S. Rossi¹, E. Soncini¹, G. Baresi¹, G. Albrici¹, L. Signorini², F. Porta¹, R. F. Schumacher¹

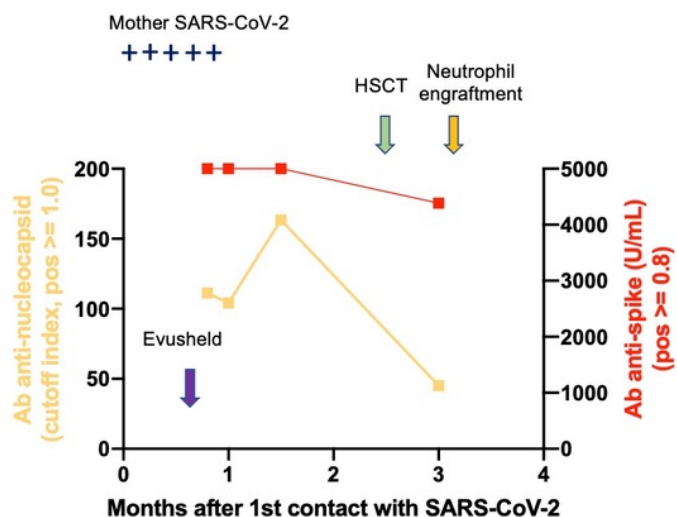
¹University Children's Hospital, "Ospedale dei Bambini" - ASST Spedali Civili, Brescia, IT

²ASST Spedali Civili, Infectious Diseases, Brescia, IT

SARS-CoV-2 infection can result in a life-threatening complication for children with hematologic diseases, malignancies and hemopoietic cell transplant (HSCT) recipients. Neutralizing antibodies like the combination of the two Fc-modified human monoclonal antibodies Tixagevimab–Cilgavimab that bind to distinct non-overlapping epitopes of the SARS-CoV-2 spike protein prophylaxis or treatment also in immunocompromised patients or those not eligible for COVID-19 vaccination, but the combination is only licensed for patients ≥ 12 years old.

We report on a 3-years-old girl of African ethnicity affected by severe aplastic anemia that was successfully treated with Tixagevimab–Cilgavimab after and during intense and prolonged exposure to SARS-CoV-2.

The patient was diagnosed with severe aplastic anemia (SAA) and thus a candidate for haploidentical HSCT. Due to her age, the patient had not received any vaccination against SARS-CoV-2. On admission to the HSCT-unit, routine nasal swabs performed on the patient and her mother revealed SARS-CoV-2 asymptomatic infection in the mother, while the patient was negative. Given the urgency for HSCT and considered that there was no other caregiver available to stay with the child, after multidisciplinary discussion and ethical advice we decided to treat the child with the combination Tixagevimab–Cilgavimab. As there was no published pediatric dosage, we decided to give one single dose of 100 mg of each antibody (100 mg + 100 mg). The injections were well tolerated with no acute or late adverse events. The prophylaxis was successful as the patient did not show positivity for SARS-CoV-2 in all the following (twice-weekly) nasal swabs and remained asymptomatic during the transplant procedure and thereafter until discharge. The patient, who did not receive intravenous Immunoglobulin, was repeatedly tested for the presence of anti-nucleocapsid and anti-spike antibodies that both remained positive until at least 3 months after the injections. While the latter is well explained by the prophylaxis, the former most probably shows contact with SARS-CoV-2, that, however, did not lead to the much-feared clinical picture of Coronavirus disease.



Time course

To our knowledge this was the first published use of Tixagevimab–Cilgavimab in a child <12years-old. Our experience shows that this prophylaxis can be well tolerated by children and thus can be a useful tool in the prevention of SARS-CoV-2 infection also in immunocompromised, unvaccinated children.

COVID-19

P-076

Analyse des stationären Versorgungsspektrums von Patienten mit HIV-Infektion in der Infektiologischen Abteilung eines Zentrums der Maximalversorgung vor und nach Beginn der COVID19 Pandemie

S. Schlabe, M. B. Monin, S. Breitschwerdt, G. Rieke, K. van Bremen, D. Kaczmarek, E. Blume, C. Schwarze-Zander, C. P. Strassburg, J. Nattermann, J.-C. Wasmuth, J. K. Rockstroh, C. Boesecke

Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, DE

Fragestellung

Die COVID19-Pandemie hatte große Auswirkungen auf die Versorgung stationärer Patienten durch Verschiebung elektiver Eingriffe, kapazitätsbedingte Friktionen sowie aus Gründen des Infektionsschutzes und Lockdowns. In dieser Studie sollen spezifische Änderungen in der stationären Versorgung von Patienten mit chronischer HIV-Infektion während der COVID19-Pandemie analysiert werden.

Methode

In dieser retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit HIV-Diagnose eingeschlossen, die in den 26 Monaten vor (1.1.2018-28.2.2020) sowie nach Beginn der COVID19-Pandemie (1.3.2020 – 30.4.2022) in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn stationär aufgenommen wurden. Aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem wurden soziologische Daten sowie Parameter zur HIV-Infektion erfasst. Der Aufnahmegrund wurde eingeteilt in Infektiologie akut/elektiv, Gastroenterologie akut/elektiv, Onkologie/Hämatologie, Nephrologie, Neurologie, ED HIV, SARS-CoV2 und andere.

Resultat

Die Zahl der aufgenommenen Patienten und stationären Diagnosen wies keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlechts, Alter und CD4-Zellzahl auf. Eine verminderte Zahl stationärer Aufnahmen war lediglich auf die beiden Lockdown-Zeiträume Frühjahr und Winter 2020 beschränkt. Liegedauer und Outcome waren nicht signifikant unterschiedlich.

	Vor Pandemie	während Pandemie	t-Test bzw. Chi-Quadrat-Test
stationäre Aufnahmen	189	193	
Patienten	110	112	
Geschlecht männlich [%]	83 [75,5%]	85 [75,9%]	p=0,09
Alter [Jahre, IQR]	54 [20]	53 [21,25]	p=0,43
HIV replikativ (VL>40/mL) [%]	36/109 [33%], 1 fehlend	45/108 [41,67%], 4 fehlend	p=0,07
CD4/µl [Median, IQR]	360 [561]	298 [482]	p=0,38
Outcome: verstorben [%]	9 [4,76%]	9 [4,66%]	p=0,96

Vergleich der stationären HIV-Patienten bzgl. soziologischer Daten und HIV-Parameter

Die Zahl der stationär behandlungspflichtigen Patienten mit einer Erstdiagnose HIV war bis Ende 2020 reduziert, die Gesamtzahl nicht signifikant unterschiedlich. Es waren lediglich stationäre Aufnahmen aufgrund gastroenterologischer Behandlungsdiagnosen signifikant seit Pandemiebeginn vermindert und zwar sowohl Akutaufnahmen (Blutungen, Dekompensation einer Lebererkrankung) als auch Elektivaufnahmen (Vorsorge- oder Kontrollendoskopien, Stentwechsel).

Aufnahmegrund	vor Pandemie	während Pandemie	t-Test bzw. Chi-Quadrat-Test
Erstdiagnose HIV [%]	16 [8,47%]	14 [7,25%]	p=0,07
SARS-CoV2 [%]		15 [7,77%]	
Infektiologie [%]	akut: 41 [21,69%]; elektiv: 3 [1,59%]	51 [26,42%]; elektiv 6 [3,11%]	akut: p=0,14; elektiv: p=0,16
Gastroenterologie [%]	akut: 35 [18,52%]; elektiv: 47 [24,87%]	akut: 18 [9,33%]; elektiv: 30 [15,54%]	akut: p<0,05*; elektiv: p<0,05*
Onkologie/Hämatologie [%]	18 [9,52%]	26 [13,47%]	p=0,22
Kardiologie/Pneumologie/Angiologie [%]	10 [5,29%]	8 [4,15%]	p=0,6
Neurologie [%]	7 [3,7%]	10 [5,18%]	p=0,22
Intoxikation [%]	2 [1,06%]		p=0,15
andere [%]	2 [1,06%]	4 [2,07%]	p=0,42

Vergleich der stationären HIV-Patienten bezüglich des stationären Aufnahmegrundes

Stationäre Aufnahmen aufgrund SARS-CoV2-Infektionen konzentrierten sich auf die Zeit während der Alpha- und Deltawelle. In beiden

Zeiträumen verstarb die gleiche Anzahl Patienten, an den Folgen einer SARS-CoV2-Infektion verstarb lediglich ein Patient.

Fazit

Während in den 26 Monaten vor und nach Pandemiebeginn eine ähnliche Zahl stationärer Aufnahmen durchgeführt wurden. Die Anzahl stationärer Aufnahmen wegen akuter und elektiver gastroenterologischer Krankheitsbilder blieb signifikant vermindert und wurde nicht nachgeholt. Als Ursachen muss der Ausfall an endoskopischen Vorsorgemaßnahmen, strengere Indikationsstellung stationärer Durchführung oder Zurückhaltung bei Patienten diskutiert werden.

COVID-19

P-077

Cytokine polymorphism in SARS-CoV-2 infection in members of same household

M. Saal¹, K. Rottmayer¹, I. Doxiadis¹, N. Lakowa², T. Grünewald², C. Lehmann¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Transfusionsmedizin, TPI-Labor, Leipzig, DE

²Klinikum Chemnitz, Klinik für Infektions- und Tropenmedizin, Chemnitz, DE

Immune response to and the course of SARS-CoV-2 infections vary. Therefore, we selected from our cooperative study of University Hospital Leipzig and Hospital Chemnitz, in which 527 individuals were tested for immunogenetical markers [1] those from the same household.

We selected genetically related individuals (grand parents, siblings, children) as well as partners. Cytokines play a crucial role in cellular communication and innate immune response against viral infections. Published data show interferences between actions of viruses and cytokine polymorphism [doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001]. We focused on the question, if variants of cytokine genes may be associated with different SARS-CoV-2 infection rates. In total, we examined 60 households, with 84 females and 72 males (age range 1-87 years). The cohort was split into three groups: 1. every household member is SARS-CoV-2 PCR positive (PCR+), 2. every member is PCR negative (PCR-), and 3. person from the same household with discordant PCR results (PCR+/-). The latter group was of special interest (16 households with 22 positive PCR and 22 negative PCR individuals).

Cytokine genotyping was done using the CYTGEN assay (One Lambda, West Hills, CA, USA), which includes the following cytokines: TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6, and IFN-gamma. In total, 24 variants were tested by sequence specific PCR, followed by gel electrophoresis, strictly following the manufacturers recommendations.

Overall, the highest frequencies were seen for TNF-alpha GG low expression (76%), TGF- β 1 TT GG high expression (42%), IL-10 GCC ACC (28%), IL-6 GC high expression (54%) and INF-gamma TA intermediate expression (50%).

In the discordant cohort (PCR+/-) a higher prevalence of IFN-gamma TA (intermediate cytokine expression, 32% +PCR vs. 64% -PCR; $p=0,021$), a lower prevalence of IFN-gamma TT (high cytokine expression, 41% +PCR vs. 18% -PCR) and a higher prevalence of IL-10 variant GCC/ACC (intermediate cytokine expression, 23% +PCR vs. 45% -PCR) in PCR negative compared to PCR positive individuals. Our results indicate an influence of anti-inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 infection.

Further analyses including immunogenetical parameters as HLA, BG, HPA, and antibodies might elucidate the additive role of these genes and their products in SARS-CoV-2 infection.

[1] Lehmann et al. *Biology* **2023**, 12, 37. <https://doi.org/10.3390/biology12010037>

COVID-19

P-078

Evidence for broad cross-reactivity of NSP12-directed CD4+ T-cell response with pre-primed responses directed against Common Cold Coronaviruses in COVID-19 patients

T. Westphal^{1,2}, M. Mader¹, L. Cords¹, H. Karsten¹, M. Knapp¹, S. Schulte¹, L. Hermanussen¹, M. M. Addo^{1,2,3,4}, A. W. Lohse^{1,2}, A. Sette⁵, S. Pischke^{1,2}, W. W. Kwok⁶, J. Sidney⁵, J. Schulze zur Wiesch^{1,2}

¹UKE Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie mit Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin), Hamburg, DE

²DZIF, Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, DE

³UKE Hamburg-Eppendorf, Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung, Hamburg, DE

⁴Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Infektionsimmunologie, Hamburg, DE

⁵La Jolla Institute for Immunology, Center for Infectious Disease and Vaccine Research, La Jolla, US

⁶Benaroya Research Institute at Virginia Mason, Seattle, US

The Non-Structural-Protein 12 (NSP12) of severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) has a high sequence homology with common cold coronaviruses (CCC). Here, the NSP12-specific T-cell response was comprehensively assessed after in vitro T-cell expansion with 185 overlapping 15-mer peptides covering the SARS-CoV-2 NSP12 using interferon- γ (IFN- γ) enzyme-linked immunospot assay (ELISpot) and IFN- γ intracellular cytokine staining (ICS) on a single peptide level in a cohort of 27 COVID-19 patients and 14 uninfected and pre-pandemic controls. There was a comparable breadth of low magnitude NSP12 peptide-specific CD4+ T-cell responses with an average number of 12.82 responses (range 0-25) between COVID-19 patients and seronegative controls including pre-pandemic samples. The most frequently recognized peptides aa236-250 and aa246-260 in COVID-19 patients were located in regions that only showed a CCC homology overlap up to 60 %, whereas aa686-700 and aa741-755, which were the most detected specificities in seronegative controls, showed a homology up to 90 %. In CCC-specific peptide-expanded T cell cultures of seronegative individuals, the corresponding SARS-CoV-2 NSP12 peptide specificities also elicited responses in vitro. However, the NSP-12 peptide-specific response repertoire only partially overlapped in patients analyzed in parallel before and after a SARS-Cov-2 infection. The results of these studies indicate the presence of pre-primed, cross-reactive CCC-specific T-cell responses in conserved regions of the virus, but also underline the complexity of the analysis and the understanding of the pathophysiological role of the SARS-Cov-2 specific T-cell response and cross-reactivities with the other CCC

COVID-19

P-079

Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in livestock from Central Ethiopia

T. B. Tufa^{1,2,3}, Y. Eggers^{1,2,4}, T. B. Tufa⁵, F. Hunstig^{1,2}, N. Debala^{1,3}, A. Worku⁶, H. M. Orth^{1,2}, L. Müller⁷, T. Lüdde^{1,2}, T. Feldt^{1,2}

¹Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, ET

²University Hospital and Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Düsseldorf, DE

³Arsi University, College of Health Sciences, Asella, ET

⁴Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, DE

⁵Addis Ababa University, College of Veterinary Medicine and Agriculture, Bishoftu, ET

⁶Addis Ababa University, College of Health Sciences, Addis Ababa, ET

⁷University Hospital and Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Institute of Virology, Düsseldorf, DE

Background

Evidence is limited regarding transmission of SARS-CoV-2 virus from humans to animals and vice versa. In this study, we determined the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in livestock in pastoral communities in central Ethiopia.

Methods

This cross-sectional study was performed from January to June 2021 in five districts with close human-animal interactions and assuming a high incidence of SARS-CoV-2 infection at the same time. We collected nasal swabs, whole blood and health information from randomly selected animals (camels, cattle, goats and sheep) after obtaining consent of the owners, as well as socio-demographic information of the owners. We performed RT-PCR test from the swabs and performed anti-SARS-CoV-2 S and N antibody testing from serum samples using COBAS e411 analyzer (Roche Diagnostics GmbH Sandhofer, Germany). The titer of SARS-CoV-2 Wuhan-Hu1 wild type specific neutralizing antibodies was determined by an endpoint dilution neutralization assay using a Vero cell culture.

Results

The overall seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 S- or N-antibodies in livestock was 10% (12/115). 9 cattle, 2 goats and 1 sheep but none of the camels were positive for S- or N-antibodies, of which 58% (n=7; 5 cattle, 1 goat and 1 sheep) were positive for both antibodies, whereas 42% (n=5; 4 cattle and 1 goat) were positive for anti-SARS-CoV-2 S antibodies only. We found high mean anti-SARS-CoV-2 S and N antibody concentrations in goat (88.8 U/ml and 50 U/ml) and in sheep (149.8 U/ml and 14.3 U/ml) compared to cattle (3.3 U/ml and 1.81 U/ml). Among the animals tested positive for anti-SARS-CoV-2 antibodies, one cattle and one goat were reported to have a history of recent clinical symptoms of an infection. Of the animals tested positive for S- or N-antibodies, 50% (n=6) had neutralizing antibody titers of 1:10 to 1:40. In none of the animals, SARS-CoV-2 was detected by RT-PCR.

Conclusion

This study is the first report of SARS-CoV-2 seroprevalence in livestock in Central Ethiopia. We report an overall seroprevalence of 10% of anti-SARS-CoV-2 S- or N-antibodies in livestock from pastoral communities during the pandemic. The study warrants further investigation of the role of livestock as SARS-CoV-2 reservoir.

Key words

anti-SARS-CoV-2 S, anti-SARS-CoV-2 N, neutralization titer, livestock, pastoral community.

COVID-19

P-080

Sex differences in the clinical picture and disease perception of the Post-COVID syndrome

C. Benesch¹, A. Pernpruner¹, E. Valdinoci^{1,2}, M. Ruzicka³, G. Ibarra⁴, F. Grosse Wentrup², S. Sachenbacher², F. Heimkes², N. Wunderlich², A.-L. Johlke¹, C. Schulz¹, J. Mayerle¹, J. Bogner⁴, K. Adorjan², H. C. Stubbe¹

¹LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, DE

²LMU Klinikum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, DE

³LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, DE

⁴LMU Klinikum, Medizinische Klinik IV, München, DE

Acute COVID-19 can lead to long-lasting symptoms referred to as Long-COVID or Post-COVID-Syndrome (PCS) among other names and definitions [2]. In the acute SARS-CoV-2 infection, marked sex-differences have been observed [1]. Similarly, marked sex-differences have been identified in the clinical presentation of PCS. Women are more frequently affected by PCS. And the symptoms affecting women seem to differ comparing women and men. The underlying mechanisms are not clear. Also, PCS poses a major burden on an individual's quality of life, as well as their perception of physical and mental wellbeing. In this analysis, we aimed to understand sex-differences in the clinical presentation of PCS as well as their corresponding impact on individual quality of life, as well as on mental and physical wellbeing. Within the Post-COVID-Care study, we assessed clinical picture and course of study participants was assessed within study visits by a study physician and a psychologist. Patient reported outcomes (PRO) using instruments such as WHOQOL-BREF, FSS and PHQ9 were recorded by the participants through questionnaires using the LCARS-M app (LMU-Klinikum, Munich, Germany). Signs and symptoms, as well as PROs were evaluated by sex and age group.

Most striking differences were observed for palpitations, which were most frequent in women between 18 and 45 years ($p < 0.001$). Another consistent and striking differences was muscle and joint pain, which was most frequent in women older than 45 years ($p = 0.004$). While statistically not significant, women reported slightly higher scores for PHQ9 (higher scores being associated with depression) and a statistical trend to lower scores in the physical health component of the WHOQOL-BREF (lower values being associated with a lower quality of life in the respective domain). To investigate the relation of symptoms associated with sex and age groups, we performed a correspondence analysis (Figure 1). Exemplary, palpitations, night sweats and confusion were associated with each other and female sex.

We will conduct a thorough evaluation of course and outcome as soon as the follow-up of our study cohort is concluded. Our preliminary results yield first insights into sex differences in the clinical picture and disease perception of PCS. These differences might reflect different needs in care and follow-up of PCS patients.

Literaturangaben:

[1] Pijls, (2022), Temporal trends of sex differences for COVID-19 infection, hospitalisation, severe disease, intensive care unit (ICU) admission and death: a meta-analysis of 229 studies covering over 10M patients

[2] Nalbandian, (2021), Post-acute COVID-19 syndrome

COVID-19

P-081

Preliminary results of the Post COVID-Care study

H. C. Stubbe¹, C. Benesch¹, A. Pernpruner¹, G. Ibarra², M. Ruzicka³, F. Grosse Wentrup⁴, F. Heimkes⁴, S. Sachenbacher⁴, J. Bogner², C. Schulz¹, J. Mayerle¹, K. Adorjan⁴

¹LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, DE

²LMU Klinikum, Medizinische Klinik IV, München, DE

³LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, DE

⁴LMU Klinikum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, DE

After acute COVID-19, many patients suffer from long-lasting symptoms. When symptoms continue longer than 12 weeks after acute COVID-19 and are not explained by other etiologies, this is referred to as Post-COVID-Syndrome (PCS) among other names and slightly varying definitions [1]. Up to 87% of patients hospitalized with COVID-19 suffer from PCS.

Because of high COVID-19 case numbers, PCS is affecting more and more patients and is becoming an increasing public health burden. Reliable evidence investigating its pathophysiological and clinical characteristics as well as efficacious management strategies is scarce. Diagnostic criteria and algorithms are not yet well established. Current management strategies are under constant development. With this study, we aimed to identify risk factors for the development of PCS, define and confirm PCS phenotypes and investigate the impact of current management strategies on PCS patients. Finally, we aimed to estimate the medical resources currently employed for managing PCS patients.

To this end, we included patients who were referred to our PCS consultations. We recorded high-resolution longitudinal data using smartphone apps and smart watches as well clinical data from routine visits at our department. We conducted a follow-up of at least six months. If patients exhibited symptoms after 6 months, we scheduled another follow-up after 12 months. At the time of writing, the follow-ups were ongoing. Patients who were treated at our hospital, had a SARS-CoV-2 infection during the past 12 months, and did not suffer from COVID-19, were included as controls.

Between 3/2022 and 12/2022, we included 350 participants (316 PCS patients and 34 controls). The majority (61.7%) were women. The most common symptoms were fatigue, followed by impaired alertness, memory impairment and dyspnea. While not absent in the control group, most symptoms were much more frequent in the PCS group. Additionally, we observed worse results in patient reported outcomes such as WHOQOL-BREF, FSS, and PHQ9 (all $p < 0.001$). Currently, we are conducting the pending follow-up visit and completing the case documentations. We hope that our findings will help delineate the diagnosis PCS more clearly and generate sound hypotheses for future clinical studies of the management of PCS.

Literaturangaben:

[1] Nalbandian, (2021), Post-acute COVID-19 syndrome

Emerging Infections

P-082

Psychiatric sequelae and psycho-social impact of Lassa fever in survivors in Edo State, Nigeria

E. Okogbenin¹, C. Kriebel^{2,3,4}, B. Awesh¹, M. Obagaye¹, F. Erah¹, O. J. Seb-Akahomen¹, P. Erohubie¹, E. Akpaikpe¹, G. Eifdiyi⁵, E. Agho⁵, P. O. Nwokike¹, O. Edeawe⁵, J. Okoeguale^{5,6}, A. H. Yassari⁷, M. Ramharter^{2,4}, C. Erameh^{5,8}, S. Okogbenin^{5,6}, T. Omansen^{2,3,4}

¹Irrua Sepcialist Teaching Hospital, Department of Psychiatry, Irrua, NG

²Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Tropical Medicine, Hamburg, DE

³Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Virology, Hamburg, DE

⁴German Center for Infection Research, Partner Sites Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, DE

⁵Irrua Sepcialist Teaching Hospital, Institute of Lassa Fever Research and Control, Irrua, NG

⁶Irrua Sepcialist Teaching Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Irrua, NG

⁷University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Psychiatry, Hamburg, DE

⁸Irrua Sepcialist Teaching Hospital, Department of Medicine, Irrua, NG

Question

Lassa fever is a viral haemorrhagic fever associated with case fatality rates of up to 30% in West Africa. Psychiatric sequelae are common in survivors of infectious disease outbreaks with high consequence pathogens. While high rates of PTSD have been reported in survivors of Ebola virus disease, there is only limited research on the psycho-social and psychiatric aspects of Lassa fever. The objective of this study was to assess the occurrence of psychiatric diagnosis and self-reported psychosocial impact of the disease in survivors of Lassa fever in Edo State, Nigeria.

Methods

In a cross-sectional study, survivors of Lassa fever were recruited 1-24 months post discharge. Participants filled a 15-item Likert scale questionnaire targeted at identifying their beliefs and psycho-social impact of the infection. Furthermore, PHQ-9, GAD-7, and PCL-5, well-validated and established tools were used to screen for depression, anxiety, and PTSD, respectively. Participants scoring above cut-off scores were further evaluated using the Mini Neuropsychiatric Interview (MINI) to confirm diagnosis. A control group of age- and sex-matched community controls was recruited.

Results

Currently in total 113 participants and 49 controls were recruited. A majority of patients reported that they were scared of Lassa fever and feared for their life when being diagnosed with the infection. In addition, most participants reported that their stay on the Lassa fever isolation ward was stressful for both the patients themselves and their families. Anxiety and depression were as common as in the control group, however a higher rate of 7% of actual PTSD diagnosis was found.

Conclusion

To date little data is available how the disease is perceived in Nigeria. This knowledge however is greatly needed to steer appropriate public health interventions. This study indicates that Lassa fever is perceived as a highly stressing and potentially lethal infection by affected individuals. Psychiatric sequelae, particularly post-traumatic stress disorder, were found to be a problem among survivors of Lassa.

Lassa fever is associated with considerable fear, trauma and stigmatization for survivors – results from a qualitative study in Edo State, Nigeria

E. Okogbenin¹, F. Erah¹, A. Benjamin¹, O. Obagaye¹, O. J. Seb-Akahomen¹, E. Paul¹, O. Edeawe², E. Akpaikpe¹, G. Eifediyi², E. Agho², P. O. Nwokike¹, U. M. Aiterebhe², C. Oseghale², J. Okegualé^{2,3}, C. Eraméh^{2,4}, S. Park⁵, S. Okogbenin^{2,3}, M. Ramharter^{6,7,8}, L. Hübl^{6,7,8}, T. Omansen^{6,7,8,9}

¹Irrua Specialist Teaching Hospital, Department of Psychiatry, Irrua, NG

²Irrua Specialist Teaching Hospital, Institute of Lassa Fever Research and Control, Irrua, NG

³Irrua Specialist Teaching Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Irrua, NG

⁴Irrua Specialist Teaching Hospital, Department of Medicine, Irrua, NG

⁵Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Medical Anthropology, Hamburg, DE

⁶Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Clinical Research, Hamburg, DE

⁷University Medical Center Hamburg, I. Department of Medicine, Tropical Medicine Division, Hamburg, DE

⁸German Center for Infection Research, Partner Sites Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, DE

⁹Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Virology, Hamburg, DE

Background

Lassa fever is a viral hemorrhagic fever (VHF) caused by the Lassa virus, a BSL-4 pathogen, in West Africa. Affected individuals who are tested positive are quarantined and treated in isolation units under strict biohazard protection protocols. Depending on the outbreak and treatment center, the case fatality rate of LF can be up to 40%. Nigeria is a hotspot for Lassa fever and annual outbreaks occur with Edo State being an epicenter. To date, not much is known about the perception of the disease by survivors within the affected communities. Within this study we aimed to close this important knowledge gap and create more evidence to steer public health interventions to fight Lassa fever.

Methods

Between May 2022 and October 2022, in total 56 Lassa fever survivors who had been treated at Irrua Specialist Teaching Hospital were recruited for a qualitative study. Participants were invited to the hospital and their demographic data were recorded. Participants were then invited to participate in expert-led focus group discussions (FGDs). In total 7 FGDs were conducted within the study period. Audio recordings of the FGDs were transcribed verbatim into English language and subsequently analyzed to identify important concepts mentioned by the participants.

Results

Participants reported fear of the disease Lassa fever due to its potentially lethal outcome. Some participants reported that at first, they did not believe their positive test results and delayed health-care seeking until they were more ill or tested positive a second time. During further discussions it became clear that LF is heavily stigmatized within the community. Participants reported that they did not dare to tell their peers about their diagnosis, sometimes inventing stories why they were away (for hospitalization). In addition, one participant admitted to having registered at the Lassa fever isolation ward under a false name. Furthermore, several participants reported still suffering from the fact that they had had Lassa fever.

Conclusions

Fear, trauma and stigmatization have been identified as main outcomes in this qualitative study. These have considerable relevance for public health as patients may delay health-care seeking and infect others. In addition, stigmatization can have a long-term negative psychological effect on survivors and also hinders recruitment for studies including vaccine and drug trials.

Neurological manifestations of acute Lassa viral hemorrhagic fever– results from a case series in Edo State, Nigeria

H. Müller¹, C. Eramen^{2,3}, O. Edeawe^{2,3}, J. Okegualé^{2,4}, C. Sih^{2,5,6}, S. Günther^{5,6}, L. Oestereich^{5,6}, M. Ramharter^{1,6}, T. Omansen^{1,5,6}, S. Okogbenin^{2,3}

¹Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, Hamburg, DE

²Institute of Lassa Fever Research and Control, Irrua Specialist Teaching Hospital, Irrua, Nigeria, Irrua, NG

³Department of Medicine, Irrua Specialist Teaching Hospital, Irrua, Nigeria, Irrua, NG

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Irrua Specialist Teaching Hospital, Irrua, NG

⁵Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany, Hamburg, DE

⁶German Center for Infection Research, Partner Sites Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Hamburg, DE

Background

Lassa fever (LF) causes a viral hemorrhagic fever (VHF) in severely affected individuals in West Africa. Patients exhibit nonspecific signs of an acute febrile illness such as malaise, fever, joint and muscle pain and abdominal complaints. Two hallmarks of severe LF are acute kidney injury and neurological complications, such as meningitis and seizures. In two cases, presence of Lassa virus in the cerebrospinal fluid was found (1). This suggests a possible neurotropism of Lassa virus which would be of high relevance for the development of medical countermeasures such as supportive care guidelines and drug and vaccine development. In this study we aimed at a detailed description of patients with neurological complications.

Methods

A total of 12 patients that exhibited signs of neurological complications were enrolled in this case series between February and March 2022 at the Irrua Specialist Teaching Hospital in Edo State, Nigeria. Participants were only enrolled when Lassa fever was confirmed with RT-PCR. Screening, enrollment and study visits were conducted and supervised by two trained, experienced neurologists. Study visits included a detailed neurological examination and in total three electroencephalography (EEG) recordings. In addition, blood draws were performed (hematology, clinical chemistry, electrolytes, blood gas analysis and bedside coagulation parameter testing).

Results

The mean age of the study population was 40 years (+/- 13). Of the 12 patients 8 patients were female. Of the patients described, 6 (50%) had clinical signs of meningitis (meningism, cephalgia, nausea/vomiting, photophobia). A total of 4 (33%) patients exhibited seizures. The patients in the cohort all had severe acute Lassa fever. Four (33%) patients had renal failure with uremia. EEG findings, especially a general slowing of the EEG background activity correlated with the clinical signs and severity of the disease. Four patients (33%) had a fatal disease outcome.

Conclusions

We here report a first detailed, expert-neurological examination of prospectively recruited patients with severe, acute Lassa fever. The clinical neurological findings differed between patients. In four patients neurological symptoms such as seizures or altered mental state could also be explained by metabolic causes such as acute renal failure. Some patients however exhibited focal neurological deficits pinpointing towards a possible CNS involvement of Lassa fever.

HIV / AIDS

P-085

Development of visual grading system (TSAS) to evaluate therapeutic outcome of Human papilloma Virus (HPV)-associated anal lesions in HIV-positive and negative patients

M. Rohner¹, S. Sammet¹, F. Maischack¹, D. Schadendorf², S. Esser¹

¹Universitätsklinikum Essen, HIV/STD-Ambulanz, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Essen, DE

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Essen, DE

Background

Prevalence of anal squamous cell carcinoma (ASCC) is increasing worldwide, especially among people living with HIV (PLWH) and men who have sex with men (MSM) with persistent high risk HPV infection. The vast majority develop from precancerous lesions such as anal intraepithelial neoplasia (AIN) for which treatment has shown to be effective preventing progression to cancer. However, the scarcity of data on effectiveness of treatment modalities creates new challenges for medical care providers. To improve objective comparison of treatment modalities the Therapy Surveillance Anal Score (TSAS) was developed.

Methods

This retrospective analysis includes data from patients receiving treatment for HPV-associated anal lesions at HIV and sexually transmitted infections (STI) outpatient clinic of University Hospital Essen from 01/2015-12/2021. Key Inclusion criteria were evaluable histopathological result of an HPV-associated anal lesion at baseline, at least 1 year-follow-up and the absence of anal cancer in the patient's history. Due to the association of lesion size and risk of progression to ASCC, TSAS is solely based on visual appearance of overall HPV-associated anal lesion (number of lesions times size). The aim is to reach a maximum of clinical applicability yet providing a precise evaluation of outcome by combining treated lesions with new lesions during follow-up to include local as well as systemic treatment effects.

Results

152 Patients predominantly MSM and PLWH were included in this analysis. TSAS was applied to 1000 visits, 568 interventions for a total of 320 patient-follow-up-years. On average patients visited the clinic 6.6 times within 25.4 months and underwent 3.7 interventions, surgical (excision and electrocautery) as well as non-surgical (trichloroacetic acid and imiquimod) according to the recent guidelines. When applying TSAS to overall clinical treatment outcome (baseline to last visit) 38% showed a complete remission, 31% a partial remission and 22% presented with a stable disease. In 14 cases clinical progression was seen. Additionally, 93.4% developed new lesions during the follow-up period.

Conclusion

TSAS has proven to be a useful tool to compare treatment outcome showing a positive effect, considering nearly 70% of the patients showed clinical improvement. However, recurrence rates and development of new lesions were very high.

Therapy Surveillance Anal Score (TSAS)	
1) New lesions?	<ul style="list-style-type: none"> a. Yes – How many? b. No
2) Treated lesions	<ul style="list-style-type: none"> a. Complete Remission (CR) – No lesions can be seen anymore b. Partial Remission (PR) <ul style="list-style-type: none"> i. $\geq 1/3 - 2/3$ decrease in overall lesion size ii. $\geq 2/3$ decrease in overall lesion size c. Stable Disease (SD) – neither 1/3 increase nor decrease d. Progression (PD) $\geq 1/3$ increase in overall lesion size
3) Overall clinical evaluation (New lesions + Treated lesions)	<ul style="list-style-type: none"> a. Complete Remission (CR) – No lesions can be seen anymore b. Partial Remission (PR) <ul style="list-style-type: none"> i. $\geq 1/3 - 2/3$ decrease in overall lesion size ii. $\geq 2/3$ decrease in overall lesion size c. Stable Disease (SD) – neither 1/3 increase nor decrease d. Progression (PD) $\geq 1/3$ increase in overall lesion size

Therapy Surveillance Anal Score (TSAS)

HIV / AIDS

P-086

Lenacapavir with bNAbs GS-5423 and GS-2872 dosed every 6 months in people with HIV

J. Eron¹, S. Little², G. Crofoot³, P. Cook⁴, P. J. Ruane⁵, D. T. Jayaweera⁶, E. DeJesus⁷, S. E. Waldmen⁸, B. Grewe⁹, M. Mehrotra¹⁰, L. VanderVeen¹¹, H. Huang¹², S. Collins¹³, J. Baeten¹⁰, M. Caskey¹⁴

- ¹ID Clinic at UNC Eastowne, UNC Center for AIDS research, Chapel Hill, NC 27514, US
- ²Jacobs Medical Center at UC San Diego Health, Infectious diseases, La Jolla, CA 92037, US
- ³Crofoot Research Center, Houston, TX 77098, US
- ⁴ECU The Brody School of Medicine, Infectious Diseases, Greenville North Carolina, US
- ⁵Ruane Medical & Liver Health Institute, Los Angeles Californien, US
- ⁶Jackson Memorial Hospital, Infectious Diseases, Miami Florida, US
- ⁷Orlando Immunology Center, Orlando Florida, US
- ⁸UC Davis Medical Center, Internal Medicine, Sacramento Californien, US
- ⁹Gilead Sciences GmbH, Martinsried/München, DE
- ¹⁰Gilead Sciences Inc., Clinical Development Virology, Foster City, US
- ¹¹Gilead Sciences Inc., Clinical Virologiy, Foster City, US
- ¹²Gilead Sciences Inc., Biostatics Virology, Foster City, US
- ¹³Gilead Sciences Inc., Clinical Research Virology, Foster City, US
- ¹⁴Rockefeller University, New York Ny 10065, US

Lenacapavir (LEN) is a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor in development for long-acting HIV treatment and prevention. GS-5423 and GS-2872 are broadly neutralizing antibodies (bNAbs). GS-5423 is derived from 3BNC117 and targets the CD4 binding site of HIV-1 glycoprotein (gp) 120; GS-2872 is derived from 10-1074 and binds to the V3 loop of gp120. Both bNAbs were modified to extend their half-life to allow less frequent dosing. We conducted a phase 1b randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of LEN + GS-5423 + GS-2872 dosed every 6 months in people with HIV.

Methods

Participants were adults living with HIV virologically-suppressed ≥ 2 years (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on ART, sensitive to both bNAbs by HIV proviral DNA phenotype (PhenoSense mAb IC90 ≤2ug/mL, Monogram Biosciences), a CD4 nadir ≥350, and CD4 count ≥500 at study entry. Participants were randomized 1:1 to two active treatment groups consisting of LEN (927 mg subcutaneous after oral loading) + GS-5423 (30mg/kg IV) + GS-2872 (10 mg/kg in Group 1 and 30 mg/kg in Group 2 IV). Participants were monitored clinically with plasma HIV-1 RNA every four weeks until the primary endpoint at Week 26. The primary endpoint was safety; secondary endpoints included virologic outcomes by FDA Snapshot analysis.

Results

Of 124 screened participants, 55 were sensitive to both bNAbs, 21 were randomized, and 20 received the complete study regimen. The median age was 44 yrs (IQR 34, 51); 14% were female; 14% Black, 14% Asian, 33% Hispanic/Latinx; median CD4 count was 909 (IQR 687, 1270). There were no serious adverse events (AEs), no grade 4 or 5 AEs, and no AEs leading to study drug discontinuation. Two participants had grade 3 AEs: one with injection site cellulitis and one with injection site erythema at the site of LEN injection. One participant in Group 1 had a confirmed HIV RNA ≥ 50 copies/mL (155 copies/mL, confirmed 524 copies/mL) at Week 16 and resuppressed with reinitiation of baseline ART; one participant in Group 2 withdrew consent at Week 12 (with HIV-1 RNA <50 copies/mL). 18/20 (90%) participants had HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 26. (Table 1).

Conclusion

The combination of LEN + GS-5423 + GS-2872 was well-tolerated with high efficacy for 6 months in selected virologically-suppressed persons living with HIV. These results provide a proof-of-concept that this combination could provide long-acting treatment for HIV with twice-yearly dosing.

Table 1: Efficacy as determined by the US FDA-defined Snapshot Algorithm at Week 26

	LEN + GS-5423 + GS-2872 10 mg/kg	LEN + GS-5423 + GS-2872 30 mg/kg
	(N=10)	(N=10)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL, N (% [95% CI])	1* (10%, [0.3%, 44.5%])	0
HIV-1 RNA <50 copies/mL, N (% [95% CI])	9 (90%, [55.5%, 99.7%])	9 (90%, [55.5%, 99.7%])
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons [§] and Last Available HIV-1 RNA <50 copies/mL	0	1 (10%)*

*Resistance tests pending
 *Withdrew from the study after week 12
 §Reasons other than AE/Death or lack of efficacy

Table 1: Efficacy as determined by the US FDA defined Snapshot Algorithm at week 26

HIV / AIDS

P-087

Week 52 Subgroup Efficacy of Lenacapavir in heavily treatment-experienced PWH

O. Ogbuagu¹, S. Segal-Maurer², E. DeJesus³, A. Avihingsanon⁴, O. Osiyemi⁵, C. Hoffmann⁶, H. Wang⁷, H. Dvory-Sobol⁸, M. Rhee⁸, J. Baeten⁸, J.-M. Molina⁹

¹Yale University School of Medicine, Internal Medicine, New Haven CT, US

²New York Presbyterian Queens, Infectious Diseases, Flushing New York, US

³Orlando Immunology Center, Orlando Florida, US

⁴HIV-NAT Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, TH

⁵Triple O Research Institute PA, Infectious Diseases, West Palm Beach Florida, US

⁶ICH Hamburg, Hamburg, DE

⁷Gilead Sciences Inc., Biostatistics Virology, Foster City, US

⁸Gilead Sciences Inc., Clinical Development Virology, Foster City, US

⁹University of Paris Cite, Hospital Saint Louis, Infectious Diseases, Paris, FR

Background

Lenacapavir (LEN), a potent first-in-class long-acting inhibitor of HIV-1 capsid function, is in development for treatment and prevention of HIV-1. CAPELLA is an ongoing Phase 2/3 study in people with HIV-1 (PWH) who are heavily treatment-experienced (HTE) and who are viremic on their current regimen with multi drug resistance (MDR). At Week 52, LEN in combination with an optimized background regimen (OBR) led to high rates of virologic suppression (78%, 56/72) and CD4 increase (median 84 cells/ μ L). We report subgroup analyses of Week 52 efficacy by baseline HIV-1 RNA, CD4, INSTI resistance, and OBR in both cohorts.

Methods

The study included randomized and nonrandomized cohorts. In the randomized cohort, participants were randomized (2:1) to add oral LEN (600 mg on Days 1 and 2, 300 mg on Day 8) or placebo to their failing regimen. At Day 15 (D15), those on oral LEN received subcutaneous (SC) LEN 927 mg every 6 months (Q6M); those on placebo started the oral lead-in, followed by SC Q6M. Randomized participants discontinued the failing regimen and initiated an investigator-selected OBR at D15. In the nonrandomized cohort, participants initiated OBR concurrent with LEN (OBR concurrent with LEN oral lead-in). Week 52 efficacy was assessed in both cohorts using FDA snapshot algorithm.

Results

72 participants enrolled (36 in each cohort). 46% (33/72) had 4-class resistance (NRTI, NNRTI, PI, and INSTI); 17%(12/72) had no fully active agents in the OBR. High rates of virologic suppression achieved among participants who had baseline high HIV-1 RNA, low CD4, INSTI resistance, suboptimal OBR, and regardless of use of DTG and DRV in the OBR (Table).

Conclusions

In this population of PWH who were heavily treatment-experienced with limited treatment options due to MDR HIV, LEN in combination with OBR led to high rates of viral suppression, regardless of baseline HIV-1RNA, CD4 count, INSTI resistance, and number of fully active OBR agents.

Table: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 52 (Snapshot Algorithm) by Subgroup

Subgroups	Randomized and nonrandomized cohorts (n=72)
Overall	78% (56/72)
Baseline CD4 < 200 cells/ μ L	72% (33/46)
Baseline CD4 \geq 200 cells/ μ L	88% (23/26)
Baseline HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL	81% (47/58)
Baseline HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL	64% (9/14)
With INSTI Resistance	78% (39/50)
Without INSTI Resistance	75% (15/20)
0 fully active agents in OBR	75% (9/12)
1 fully active agents in OBR	77% (20/26)
\geq 2 fully active agents in OBR	79% (27/34)
With dolutegravir	67% (24/36)
Without dolutegravir	89% (32/36)
With darunavir	77% (34/44)
Without darunavir	79% (22/28)
With ibalizumab	82% (14/17)
Without ibalizumab	76% (42/55)

HIV-1 RNA < 50copies/mL at Week 52 (Snapshot Algorithm) by Subgroup

HIV / AIDS

P-088

Leave No One Behind: Sustained Virological Suppression Despite Extensive Drug-Resistant HIV-infection

H. Trawinski¹, M. Rhee², C. Hoffmann³

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Infektions- und Tropenmedizin, Leipzig, DE

²Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, Director of Clinical Research, San Mateo, Kalifornien, US

³Infektionsmedizinisches Zentrum Hamburg, ICH Stadtmitte, Hamburg, DE

Background

In individuals with multiclass HIV drug resistance, virological suppression can be challenging. Since 2020, three new options such as lenacapavir, fostemsavir and ibalizumab have become available for these rare cases.

Case report

We describe a person with HIV-1 infection and documented virological failure to > 20 prior antiretroviral therapies over a period of more than 20 years. The patient showed pan-resistance to all approved antiretroviral drugs. Even with a "Giga-HAART regimen" consisting of TAF/F/darunavir/c, atazanavir, AZT, dolutegravir (quadruple dose), maraviroc, valganciclovir, T-20 and interferon, HIV RNA remained detectable at about 10 000 copies/ml, accompanied by a decline in CD4 T-cells and several severe HIV-related clinical events. However, following the introduction of a new ART regimen in early 2021 comprising lenacapavir (given as an investigational agent in the Phase II/III CAPELLA study), fostemsavir and ibalizumab (plus TDF and FTC), HIV-1 RNA was suppressed for the first time ever and remained consistently below 50 copies/ml for over 21 months. Of note, treatment was well tolerated (with the exception of moderate injection reactions and elevated grade II transaminases) and resulted in significant immunological and clinical stabilization of the patient.

Conclusion

We report our encouraging findings in a heavily treatment-experienced patient with pan-resistant HIV-1 infection who achieved sustained virological control for the first time in his life after the introduction of the three new agents lenacapavir, fostemsavir and ibalizumab. These new agents appear to represent a turning point in achieving virological control in people with multiclass HIV resistance.

HIV / AIDS

P-089

The implementation of every 2-months cabotegravir and rilpivirine long-acting injections from the perspective of healthcare providers in the German CARLOS cohort, 6-month outcomes

J. Scherzer¹, C. Jonsson-Oldenbüttel², S. Schneeweis³, C. Wyen⁴, J. Borch⁵, K. Ummard-Berger⁶, N. Postel⁷, E. Rodriguez⁸, C. Gutner⁹, K. M. Dymek¹, B. Westermayer¹⁰, K. Bernhardt¹

¹ViiV Healthcare, München, DE

²MUC Research GmbH, München, DE

³Praxis Hohenstaufenring, Köln, DE

⁴Praxis Ebertplatz, Köln, DE

⁵Praxis Goldstein, Berlin, DE

⁶UBN/Praxis, Berlin, DE

⁷prinzed, München, DE

⁸Praxisgemeinschaft ViRo Schillerkiez, Berlin, DE

⁹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, US

¹⁰GSK, München, DE

Question

Long-acting (LA) cabotegravir (CAB) plus rilpivirine (RPV) is the first LA regimen recommended in treatment guidelines for maintenance of viral suppression in people living with HIV (PLHIV)¹. Here we describe concerns, barriers and facilitators of the implementation of LA therapy from a healthcare provider (HCP) perspective.

Method

The prospective CARLOS study is a non-interventional, 3-year multi-center cohort study in PLHIV being switched from daily oral therapy to CAB+RPV LA in accordance with the label in routine clinical care in Germany. Interim analysis includes quantitative data from HCPs (physicians, nurses, office staff) at 22 sites across Germany. Implementation questionnaires were administered at baseline (BL) and month 6 (M6).

Result

At data cut, BL questionnaire had been completed by 43 HCPs (across 18 sites), M6 questionnaire by 38 HCPs (across 18 sites). Previous experience administering CAB+RPV LA from clinical trials was reported by 65% of HCPs at BL (n=28/43).

At M6, overall feeling about implementing CAB+RPV LA was positive in 92% of HCPs (n=35/38) (extremely 21%/very 42%/somewhat positive 29%) with no difference between those with or without prior trial experience (94% [n=16/17] vs. 90% [19/21]).

Average patient time spent in clinic/practice was estimated to be ≤40 minutes by 50% of HCPs (n=19/38) and ≤20 minutes by 37% of HCPs (n=14/38). 66% of HCPs (n=25/38) considered time spent in clinic as extremely or very acceptable for the patients.

The table shows the top 3 HCP techniques to minimize pain during injection and HCP advice for reducing soreness after the injection.

To compare implementation concerns at BL and M6, only sites responding to both the BL and M6 questionnaires were included (14 sites).

The top-rated implementation concerns related to patients' ability to adhere to injections and possible risk of resistance development.

Most concerns identified at BL showed a decrease in mean scores at M6 (Figure).

Conclusion

The CARLOS cohort provides first insights in HCP perspectives on injectable LA treatment for PLHIV in a real-world setting in Germany. Although some concerns remained during the first 6 months, the overall feeling about implementing CAB+RPV LA was positive in the majority of HCPs.

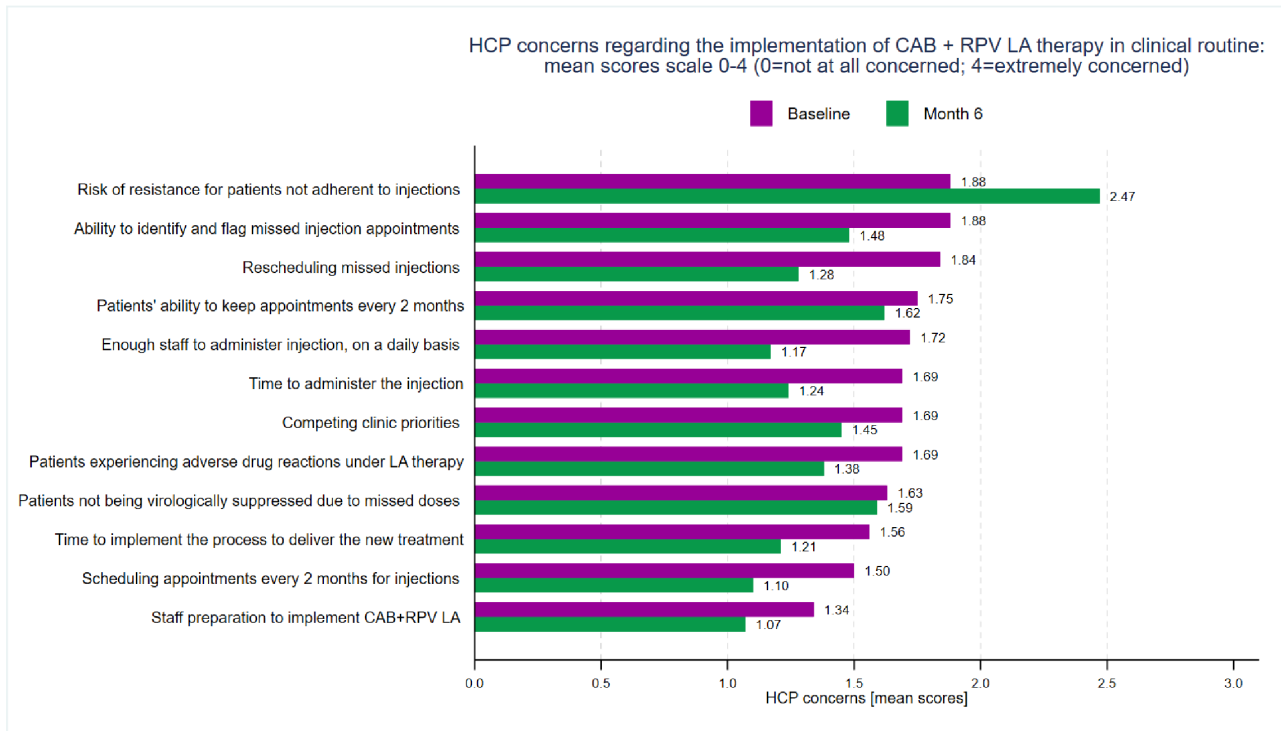


Figure. HCP concerns regarding the implementation of CAB + RPV LA therapy in clinical routine (only sites having completed both a BL and M6 questionnaire were included; BL: n=32 HCPs, M6: n=29 HCPs).

Table. Top 3 injection techniques to minimize injection pain and muscle soreness

Month 6: top 3 techniques to minimize pain during injection	
Slow speed of pushing intramuscular injections	74% (n=28/38)
Having patient relax muscle prior to injection	71% (n=27/38)
Assuring medication being at room temperature	66% (n=25/38)
Month 6: top 3 advice provided for reducing soreness after the injection	
Taking over-the-counter pain relievers	50% (n=19/38)
Using cold compresses	42% (n=16/38)
Avoiding prolonged sitting	39% (n=15/38)

HIV / AIDS

P-090

Overcoming barriers and achieving optimal implementation of cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB+RPV LA): Staff study participant (SSP) results from the CAB+RPV Implementation Study in European Locations (CARISEL)

L. Slama¹, M. Crusells-Canales², J. Olalla Sierra³, R. DeMoor⁴, M. Ait-Khaled⁵, S. Dakhia⁵, H. Van Mechelen⁶, A. Hamilton^{7,8}, M. Hadi⁹, D. Filipenko⁹, F. Brown⁹, E. L. Low⁹, C. Gutner¹⁰, M. Czarnogorski¹⁰, J. Neumann¹¹

¹Service d'immunoinfectiologie, Hôtel-Dieu, Paris, FR

²Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, ES

³Internal Medicine Department, Costa del Sol Hospital, Marbella, Málaga, ES

⁴GSK, Collegeville, PA, US

⁵ViiV Healthcare, Brentford, London, GB

⁶ViiV Healthcare, Wavre, BE

⁷University of California, Los Angeles, CA, US

⁸Center for the Study of Healthcare Innovation, Implementation and Policy, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, CA, US

⁹Evidera, London, GB

¹⁰ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, US

¹¹ViiV Healthcare, München, DE

Question

Cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) is the first complete long-acting (LA) regimen for maintaining HIV-1 virologic suppression, presenting a novel treatment paradigm. CARISEL, an implementation–effectiveness study, examines strategies to support implementing CAB+RPV LA dosed every 2 months across five European countries. Barriers and strategies for optimal implementation are reported herein.

Method

Quantitative and qualitative data on barriers and facilitators for optimal implementation were collected from staff study participants (SSPs) across 18 sites at Month (M) 1, M5, and M12 (**Table**).

Result

All top five barriers reported at M1 markedly decreased by M12, including risk of resistance for non-adherent patients (M1, 35% [n=24/69]; M12, 16% [n=10/62]), enough injectors (M1, 35% [n=24/69]; M12, 24% [n=15/62]), injection pain/soreness (M1, 33% [n=23/69]; M12, 16% [n=16/62]), scheduling around patient holidays (M1, 32% [n=22/69]; M12, 8% [n=5/62]), and patients being non-virologically suppressed due to missed dose (M1, 30% [n=21/69]; M12, 15% [n=9/62]). At M12, quantitative data showed most SSPs (76%, n=47/62) felt “very” or “extremely positive” about implementing CAB+RPV LA, and qualitative data revealed the most frequently reported SSP facilitator of acceptability was a positive opinion about CAB+RPV LA (90%, n=56/62). At M1 and M12, SSPs believed CAB+RPV LA was appropriate for a wide variety of patients including, but not limited to, those who have pill fatigue, are concerned with HIV status disclosure, and experience stress regarding daily pill compliance. Top tips (>50%) for reducing pain included: slow speed of pushing the injection (60%, n=37/62), relaxed muscle (53%, n=33/62), and room temperature medication (57%, n=35/62). During M12 interviews, SSPs (32%, n=20/62) discussed the information they wished they had before starting the study, including on pain/soreness to discuss with patients before injections, additional information about medication preparation and injections, the level of patient interest in CAB+RPV LA, and treatment complexity.

Conclusion

SSP quantitative and qualitative data demonstrated that perceptions of implementation barriers decreased over time and CAB+RPV LA perceptions were positive throughout implementation. Tips for optimizing implementation success include techniques for minimizing injection discomfort and treatment education. SSPs recognized that a wide range of patients were appropriate for CAB+RPV LA.

Table. SSP sample size for quantitative and qualitative data by time point

	Month 1	Month 5	Month 12
Quantitative data	70	68	62
Qualitative interviews	70	68	62

SSP, staff study participant.

HIV / AIDS

P-091

Three-year B/F/TAF use in treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) PLWH in the BICSTaR study in Canada, France and Germany

S. Schellberg¹, P. Khaykin², C. Wyen³, J. J. De Wet⁴, A. Wong⁵, C. Duvivier⁶, O. Robineau⁷, B. Albuquerque⁸, S. Schreiber⁸, D. Thorpe⁹, M. Heinzkill⁸, S. Sahali¹⁰, T. Saifi¹¹, T. Cassidy¹², C. D. Spinner¹³

¹Novopraxis Berlin GbR, Berlin, DE

²MainFrachArzt, Frankfurt, DE

³Praxis am Ebertplatz, Köln, DE

⁴Spectrum Health, Faculty Medicine, Vancouver, CA

⁵ID Clinic Regina General Hospital, Infectious Diseases, Saskatchewan, CA

⁶Maladies Infectieuses Tropicales Centre Médical de l'Institut Pasteur, Paris, FR

⁷University of Lille, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France, Infectious Diseases, Lille, FR

⁸Gilead Sciences GmbH, Medical Affairs, Martinsried/München, DE

⁹Gilead Sciences Europe Ltd, Stockley Park, GB

¹⁰Gilead Sciences S.A.S., Medical Affairs HIV, Paris, FR

¹¹Gilead Sciences Canada, Inc., Medical Affairs HIV, Ontario, CA

¹²Gilead Sciences Europe Ltd., RWE Virology, Stockley Park, GB

¹³Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, DE

Background

BICSTaR is an ongoing, 2-year, multi-country, non-interventional, prospective, cohort study evaluating effectiveness and safety of B/F/TAF in clinical practice in antiretroviral therapy (ART)-naïve (TN) and ART-experienced (TE) people living with HIV. After 2 years (main study), eligible participants from Germany, France and Canada could remain in the study for an additional 3 years (extension phase).

Methods

We present 36M results (24M+12M of extension phase). Enrollment was between Jun 2018-Aug 2019 (data cut: Aug 2022). Pooled data were analyzed for viral suppression (HIV-1 RNA < 50 copies/mL, missing=excluded [M=E] / discontinuation=failure [D=F]), safety, SF-36 and HIV Symptom Index (HIV-SI). Viral suppression rates were also examined by age, sex, and race.

Results

Of 781 participants (391, 177, 213 from Germany, Canada, France) 122 were TN and 659 TE, and 449 (57%) entered the extension phase. The TN group included 28% with late diagnosis (CD4 < 200 cells/μL and/or ≥ 1 AIDS-defining event). For TN/TE, 90%/87% were male; median age was 39/49 years; 26%/48% were ≥ 50 years old. At 3 years, 97% and 97% (M=E) and 76% and 78% (D=F) of TN and TE participants were virally suppressed, respectively. Comparable viral suppression was shown by age, sex, and race (Table 1). Persistence on B/F/TAF was 86% and 85% after 3 years for TN and TE participants, respectively. Median changes in CD4 cell count/μL and CD4/CD8 ratio were +232 (TN), +44 (TE) and +0.5 (TN), +0.06 (TE).

No treatment-emergent resistance to B/F/TAF components was reported. Drug-related adverse events (DRAEs) and serious DRAEs were observed in 16%/0% in TN and 14%/0.3% in TE participants. Discontinuation of B/F/TAF due to DRAEs occurred in 7% overall. Most commonly reported reasons were weight increase (2%), depression (1%), and fatigue (1%). Median weight change after 3 years was +4.3 kg (p=0.003) and +1.7 kg (p < 0.001) for TN and TE.

Overall bothersome symptom count in HIV-SI showed improvements (median change) in TN participants at 3 years (-2, p < 0.05), remaining stable in TE (0.0, n.s.). SF-36 mental component scores improved for TN (median change: 2.4, p=0.026) and TE (1.4, p=0.008).

Conclusions

3-year follow-up of the BICSTaR cohort demonstrated high effectiveness and persistence with B/F/TAF use in routine clinical practice. B/F/TAF was well tolerated with few drug-related discontinuations. Improvements were seen in HIV-related symptom burden and mental health scores.

Table 1: HIV-1 RNA Viral Load

Groups	HIV-1 RNA < 50 copies/mL			
	Baseline		Month 36	
	N	% (95% CI) [n]	N	% (95% CI) [n]
Total TN, n=122	120	<1 (0, 5) [1]	60	97 (89, 100) [58]
Total TE, n=659	595	93 (90, 95) [551]	367	97 (95, 99) [356]
Age (years)				
TN				
< 50, n=90	88	1 (0, 6) [1]	44	96 (85, 99) [42]
≥ 50, n=32	32	0	16	100 (79, 100) [16]
TE				
< 50, n=343	307	91 (87, 94) [278]	177	96 (92, 98) [170]
≥ 50, n=316	288	95 (92, 97) [273]	190	98 (95, 99) [186]
Sex				
TN				
Male, n=110	109	<1 (0, 5) [1]	55	96 (88, 100) [53]
Female, n=12	11	0	5	100 (48, 100) [5]
TE				
Male, n=571	520	93 (91, 95) [485]	328	97 (95, 99) [318]
Female, n=88	75	88 (78, 94) [66]	39	97 (87, 100) [38]
Ethnicity				
TN				
Black, n=12	11	0	4	100 (40, 100) [4]
Other, n=107	106	<1 (0, 5) [1]	55	96 (88, 100) [53]
TE				
Black, n=66	59	83 (71, 92) [49]	30	93 (78, 99) [28]
Other, n=586	529	94 (91, 96) [495]	335	97 (95, 99) [326]

TE, treatment experienced; TN, treatment naïve

HIV-1 RNA Viral Load

HIV / AIDS

P-092

Implementation of cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB+RPV LA): Primary results from the CAB+RPV Implementation Study in European Locations (CARISEL)

B. J. van Welzen¹, L. Vandekerckhove², C. Jonsson-Oldenbützel³, L. Hocqueloux⁴, M. Ait-Khaled⁵, G. Bontempo⁶, R. DeMoor⁷, J. Scherzer⁸, R. D'Amico⁹, N. Barnes¹⁰, M. Hadi¹⁰, E. L. Low¹⁰, S. Bakhshi Anand¹⁰, M. Czarnogorski⁶, C. Gutner⁶, S. Kreuzaler⁸

¹UMC Utrecht, Utrecht, NL

²University Hospital Ghent, Ghent, BE

³MUC Research GmbH, München, DE

⁴CHR d'Orléans, Hôpital de la Source, Orléans, FR

⁵ViiV Healthcare, Brentford, London, GB

⁶ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, US

⁷GSK, Collegeville, PA, US

⁸ViiV Healthcare, München, DE

⁹ViiV Healthcare, Durham, NC, US

¹⁰Evidera, London, GB

Question

CARISEL examines the acceptability, appropriateness, and feasibility of CAB+RPV LA administered every 2 months for virologically suppressed people living with HIV-1, and implementation support for staff study participants (SSPs) in HIV centers across Europe.

Method

18 clinics were randomized to implementation support packages: Enhanced Arm (Arm-E) and Boa_Image_Frame Arm (Arm-S). Arm-E included skilled wrap-around team meetings, face-to-face injection training, continuous quality improvement, and provider/patient toolkits. Arm-S included video injection trainings and provider/patient toolkits. SSPs provided quantitative/qualitative feedback, and patient study participant (PSP) clinical data were collected over 12 months. SSPs completed questionnaires on acceptability (AIM), appropriateness (IAM), and feasibility (FIM) of implementation and intervention.

Result

13/18 (72%) clinics had no previous CAB+RPV LA experience and were generally distributed equally across arms. 60 SSPs responded at Month (M) 1 and M12. Mean AIM/IAM/FIM scores were ≥ 3.8 at M12 for implementation- and intervention-based measures (**Table**). All implementation measures improved over time. An ANCOVA controlling for provider type showed no significant difference between arms. Interview data showed that CAB+RPV treatment attributes (eg, reduced dosing frequency) were the strongest drivers of SSP acceptability, PSPs found CAB+RPV LA appropriate, and feasibility facilitators outnumbered barriers. 56% (35/62) of SSPs reported optimal implementation within 1–3 months, with more Arm-S SSPs (22%, 7/32) still working on implementation than Arm-E (13%, 4/30) at M12. Most (71%) SSPs in France and Spain reached optimal implementation in 1–3 months. Time spent in the clinic across study visits averaged 67.2 minutes in Arm-E and 65.1 minutes in Arm-S. At M12, 68% (42/62) of SSPs thought the time spent in clinic was “very” or “extremely acceptable” across arms. Overall, 93% of injections occurred within ± 7 days of the target date. At M12, 87% (373/430) of PSPs maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL, and the proportion with HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL was 0.7% (3/430; FDA Snapshot).

Conclusion

In CARISEL, most European clinics had no prior CAB+RPV LA experience. Despite this, high implementation acceptability, appropriateness, and feasibility levels were seen regardless of implementation arm. Implementation measures improved over time. CAB+RPV LA demonstrated high effectiveness and a low rate of viral failure.

Table. SSP Perception of Acceptability, Appropriateness, and Feasibility*

	Month 1 Mean (SD)			Month 5 Mean (SD)			Month 12 Mean (SD)		
	Total	Arm-E	Arm-S	Total	Arm-E	Arm-S	Total	Arm-E	Arm-S
Acceptability of Implementation Measure (AIM-Imp)	3.8 (0.76)	3.8 (0.76)	3.9 (0.75)	4.0 (0.72)	4.0 (0.79)	4.1 (0.65)	4.2 (0.71)	4.0 (0.77)	4.3 (0.63)
Implementation Appropriateness Measure (IAM-Imp)	3.8 (0.77)	3.8 (0.78)	3.9 (0.78)	4.0 (0.74)	3.9 (0.89)	4.2 (0.53)	4.1 (0.70)	3.9 (0.76)	4.2 (0.63)
Feasibility of Implementation Measure (FIM-Imp)	4.0 (0.64)	4.0 (0.66)	4.0 (0.64)	4.1 (0.72)	4.1 (0.82)	4.2 (0.61)	4.1 (0.73)	4.0 (0.81)	4.3 (0.61)
Acceptability of Intervention (CAB+RPV LA) Measure (AIM-Int)	4.6 (0.50)	4.6 (0.43)	4.6 (0.56)	4.5 (0.50)	4.5 (0.50)	4.5 (0.51)	4.5 (0.60)	4.5 (0.66)	4.5 (0.55)
Intervention (CAB+RPV LA) Appropriateness Measure (IAM-Int)	4.2 (0.54)	4.3 (0.53)	4.2 (0.57)	4.3 (0.57)	4.3 (0.43)	4.3 (0.68)	4.3 (0.54)	4.2 (0.47)	4.3 (0.60)
Feasibility of Intervention (CAB+RPV LA) Measure (FIM-Int)	4.2 (0.56)	4.2 (0.55)	4.3 (0.58)	4.5 (0.49)	4.6 (0.47)	4.5 (0.51)	4.4 (0.60)	4.4 (0.66)	4.4 (0.54)

*Acceptability, appropriateness, and feasibility measures are rated on a 1–5 Likert scale: 1 “completely disagree”; 2 “disagree”; 3 “neither agree nor disagree”; 4 “agree”; 5 “completely agree.”

Arm-E, Enhanced Arm; Arm-S, Standard Arm; CAB, cabotegravir; LA, long-acting; RPV, rilpivirine; SD, standard deviation; SSP, staff study participant.

HIV / AIDS

P-093

SOLAR 12-Monatsdaten der randomisierten Switch-Studie von CAB+RPV LA vs. oralem B/FTC/TAF

M. N. Ramgopal¹, A. Castagna², C. Cazanave³, V. Diaz-Brito⁴, R. Dretler⁵, S. Oka⁶, O. Osiyemi⁷, K. Sutton⁸, D. Sutherland-Phillips⁹, A. Berni⁹, C. Latham⁸, F. Zhang¹⁰, R. D'Amico⁸, K. Smith⁸, J. van Wyk¹¹, S. Kreuzaler¹², P. Bartholomaeus¹³

¹Midway Immunology and Research Center, Fort Pierce, FL, US

²Vita-Salute University San Raffaele Scientific Institute, Milan, IT

³Department of Infectious Diseases, Pellegrin Hospital, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, FR

⁴Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Sant Boi de Llobregat, ES

⁵Infectious Disease Specialists of Atlanta, Decatur, GA, US

⁶AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, JP

⁷Triple O Research Institute PA, West Palm Beach, FL, US

⁸ViiV Healthcare, Durham, NC, US

⁹GSK, Brentford, London, GB

¹⁰GSK, Collegeville, PA, US

¹¹ViiV Healthcare, Brentford, London, GB

¹²ViiV Healthcare, München, DE

¹³ViiV Healthcare München, München, DE

Question

Cabotegravir (CAB)+rilpivirine (RPV) administered monthly or Q2M is a complete long-acting (LA) regimen for maintaining HIV-1 suppression. We present results from SOLAR, the first randomized comparison of CAB+RPV LA Q2M vs. continued daily oral bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/FTC/TAF).

Method

SOLAR (NCT04542070) is a Phase 3b, randomized (2:1), open-label, multicenter, noninferiority (NI) study assessing switching virologically suppressed adults to CAB+RPV LA (with/without oral lead-in [OLI]) Q2M vs. continuing B/FTC/TAF. The primary analysis was based on the pre-specified modified intention-to-treat exposed (mITT-E) population (n=11 excluded from the ITT-E for protocol deviation). The primary endpoint was the proportion with plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (FDA Snapshot, 4% NI margin) at M11 (LA without OLI)/M12 (LA with OLI and B/FTC/TAF). Other endpoints were the proportion with plasma HIV-1 RNA < 50 c/mL (FDA Snapshot, -12% NI margin), incidence of confirmed virologic failure (CVF; 2 consecutive HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL), safety, tolerability, treatment satisfaction (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status version [HIVTSQs]), and preference.

Result

Of 670 participants (pts; mITT-E), 447 switched to LA (173 [39%] with OLI; 274 [61%] without OLI) and 223 (33%) continued B/FTC/TAF. Baseline (BL) characteristics were similar between arms; 18% female sex at birth, 21% Black, median age (range) of 37 years (18–74). At M11/12, noninferior efficacy of LA vs. B/FTC/TAF was demonstrated for the proportion with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (**Table**). 2 (0.4%) and 3 (0.6%) pts receiving LA had CVF in the mITT-E and ITT-E populations, respectively; all developed resistance at failure. Excluding injection site reactions (ISRs), AEs and serious AEs were comparable between arms; drug-related AEs were more frequent in the LA arm (20% vs. $< 1\%$). More LA arm pts had AEs leading to withdrawal (6% vs. $< 1\%$). Most ISRs were Grade 1 or 2 (98%). Mean adjusted HIVTSQs scores improved significantly ($p < 0.001$) for LA (+3.36) vs. B/FTC/TAF (-1.59) pts from BL (LA, 57.88; B/FTC/TAF, 58.38; descriptive) to M11/12. Most (90%, n=382/425) pts preferred LA vs. oral therapy (5%, n=21/425) at M11/12 or withdrawal.

Conclusion

At M11/12, CAB+RPV LA Q2M demonstrated noninferior virologic efficacy vs. B/FTC/TAF. Switching to CAB+RPV LA from B/FTC/TAF was efficacious, well tolerated, improved treatment satisfaction, and was preferred by most pts.

Table. SOLAR Key Efficacy and Safety Outcomes at Month 12

Outcome	mITT-E*		ITT-E	
	Q2M (n=447)	B/FTC/TAF (n=223)	Q2M (n=454)	B/FTC/TAF (n=227)
Primary endpoint†				
HIV-1 RNA \geq 50 c/mL (FDA Snapshot), n (%)	5 (1)	1 (<1)	6 (1)	1 (<1)
Adjusted difference (95% CI)	0.7 (-0.7, 2.0)		0.9 (-0.5, 2.2)	
Data in window not below 50 c/mL	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Discontinued for lack of efficacy	1 (<1)	0	2 (<1)	0
Discontinued for other reason while not below 50 c/mL	1 (<1)	0	1 (<1)	0
No virologic data, n (%)	39 (9)	15 (7)	42 (9)	15 (7)
Discontinued due to AE or death	13 (3)	1 (<1)	14 (3)	1 (<1)
Discontinued for other reason	24 (5)	13 (6)	26 (6)	13 (6)
On study but missing data in window	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Key secondary efficacy endpoint†				
HIV-1 RNA <50 c/mL (FDA Snapshot), n (%)	403 (90)	207 (93)	406 (89)	211 (93)
Adjusted difference (95% CI)	-2.7 (-7.0, 1.7)		-3.5 (-7.9, 0.9)	
CVF, n (%)	2 (<1)	0	3 [‡] (<1%)	0
Safety summary[§]				
Outcome	Q2M (n=454)		B/FTC/TAF (n=227)	
All AEs, n (%)	405 (89)		172 (76)	
Excluding ISRs	349 (77)		172 (76)	
Any Grade 3–5	55 (12)		26 (11)	
Grade 3–5 excluding ISRs	42 (9)		26 (11)	
Drug-related AEs, n (%)	327 (72)		2 (<1)	
Excluding ISRs	90 (20)		2 (<1)	
Any Grade 3–5	22 (5)		0	
Grade 3–5 excluding ISRs	7 (2)		0	
Serious AEs, n (%)	21 (5)		15 (7)	
Drug-related	4 (<1)		0	
AEs leading to discontinuation, n (%)	25 (6)		2 (<1)	
Discontinued for ISR-related reasons, n (%)	11 (2)		NA	
Number of injections	5952		NA	
Number of ISR events	1915		NA	

*After Month 6, due to critical findings related to significant and persistent non-compliance to protocol requirements, the primary analysis population was modified to exclude all 11 participants from one study site.

†Per-protocol analyses were consistent with mITT-E.

‡Two participants in the mITT-E population had CVF. An additional participant with CVF was in the ITT-E population. All three participants had emergent RPV and/or INI RAMs while on LA therapy.

§Maintenance; safety population (n=681; includes the 11 participants excluded from the mITT-E population).

||Includes participants who discontinued due to ISR AEs, and an additional participant who withdrew from the study citing injection intolerability. This also includes one participant who was excluded from the primary analysis (mITT-E) population.

AE, adverse event; B/FTC/TAF, bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide; CI, confidence interval; CVF, confirmed virologic failure; FDA, U.S. Food and Drug Administration; INI, integrase inhibitor; ISR, injection site reaction; ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; mITT-E, modified intention-to-treat exposed; NA, not applicable; Q2M, every 2 months; RAM, resistance-associated mutation; RPV, rilpivirine.

HIV / AIDS

P-094

Effectiveness of Dolutegravir + Lamivudine in Real-world Studies in People With HIV-1 With M184V/I Mutations: A Systematic Review and Meta-analysis

M. Kabra¹, T. J. Barber^{2,3}, C. Allavena⁴, A.-G. Marcelin⁵, S. Di Giambenedetto⁶, J. Pasquau⁷, N. Gianotti⁸, M. Turner⁹, C. Harrison⁹, T. Wynne⁹, G. Verdier¹⁰, C. Parry¹, B. Jones¹, C. Okoli¹, J. Priest¹¹, E. Letang¹², M. Schneider¹³

¹ViiV Healthcare, Brentford, London, GB

²Ian Charleson Day Centre, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, GB

³Institute for Global Health, University College London, London, GB

⁴CHU Hôtel-Dieu, Nantes, FR

⁵Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, FR

⁶Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, IT

⁷Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, ES

⁸IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, IT

⁹HEOR Ltd, Cardiff, GB

¹⁰ViiV Healthcare, Montréal, QC, CA

¹¹ViiV Healthcare, Durham, NC, US

¹²ViiV Healthcare, Madrid, ES

¹³ViiV Healthcare, München, DE

Question

Historical drug resistance results are not always available when considering treatment options. In the phase 3 TANGO and SALSA trials evaluating switch to dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC), absence of historical resistance results or presence of archived M184V/I mutations did not impact efficacy. This meta-analysis describes virologic failure (VF) using real-world data from people with HIV-1 (PWH) receiving DTG+3TC in suppressed-switch settings, with historical RNA- or archived proviral DNA-detected M184V/I.

Method

A systematic literature review was performed following Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. Embase®, Ovid MEDLINE®, MEDLINE® In-Process, and Cochrane library (January 2013-March 2022) and relevant conference archives (2016-2021) were searched for real-world studies reporting virologic outcomes for PWH receiving DTG+3TC. A targeted literature review was performed to identify randomized controlled trials (RCTs) assessing M184V/I impact on DTG+3TC efficacy. Studies were screened for populations reporting historical M184V/I mutations before DTG+3TC initiation. Fixed- and random-effects model analyses were conducted from real-world studies (primary objective). Sensitivity analyses were performed using RCT data (secondary objective).

Result

Of 3492 publications and 198 abstracts, 5 real-world studies met search criteria and were analyzed; the targeted literature review also identified 5 relevant RCTs. Few VFs and no treatment-emergent resistance mutations were reported at each time point (Table). Random-effects model–estimated proportions (95% CI) of PWH with historical M184V/I with VF at Weeks 24, 48, and 96 were low in real-world studies (0.01 [0.00-0.14], 0.03 [0.01-0.08], and 0.04 [0.01-0.17], respectively) and RCTs at Week 48 (0.01 [0.00-0.04]); common-effects model estimates for RCTs reporting zero VF events at Weeks 24 and 96 were 0.00 (0.00-0.02) and 0.00 (0.00-0.03), respectively. Including all studies increased sample sizes without significantly impacting estimates.

Conclusion

Although overall M184V/I incidence was low, real-world studies of PWH with historical M184V/I receiving DTG+3TC identified low incidence of VF through 96 weeks, as did sensitivity analyses from RCTs. Though not indicated in PWH with known resistance mutations, this meta-analysis provides data on outcomes with DTG+3TC in PWH with incomplete history or in cases where archived M184V/I was inadvertently missed.

Table. Summary of VF Definitions and Outcomes for PWH With M184V/I RAMs Receiving DTG+3TC in Real-world Studies and RCTs

Study (cohort)	PWH with pre-switch M184V/I, n/N (%)	M184V/I identification method	VF time point, week	VF outcomes, n/N (%)	VF definition
Real-world studies					
Hocqueloux 2021 (Dat'AIDS)	105/695 (15.11)	RNA and proviral DNA genotypes (pooling both)	24	1/105 (0.95)	2 consecutive confirmed VL >50 c/mL or 1 VL >200 c/mL
			48	2/105 (1.90)	
			96	2/105 (1.90)	
Santoro 2021 (LAMRES)	36/533 (6.75)	RNA and proviral DNA genotypes	24	2/36 (5.56)	2 consecutive confirmed VL >50 c/mL or 1 VL >200 c/mL
			48	2/36 (5.56)	
			96	3/36 (8.33)	
Borghetti 2021 (ODOACRE)	48/669 (7.17) ^a	Historical genotypes; does not specify RNA or proviral DNA	24	0/45	1 VL ≥1000 c/mL or 2 consecutive VL ≥50 c/mL
			48	1/45 (2.22)	
			96	2/45 (4.44)	
Galizzi 2020 (NR)	47/174 (27.01) ^b	Either RNA or proviral DNA genotypes at baseline (before switch)	24	—	2 consecutive confirmed VL >50 c/mL or 1 VL >50 c/mL followed by ART modification or 1 VL >1000 c/mL
			48	1/47 (2.13)	
			96	—	
Hidalgo-Tenorio 2019 (DOLAMA)	4/178 (2.25)	Baseline RNA genotype	24	—	2 consecutive VL >50 c/mL
			48	1/4 (25.00)	
			96	—	
RCTs					
ART PRO	21/41 (51.22)	Historical DNA genotype	24	0/21	VL ≥50 c/mL
			48	0/21	
			96	0/21	
SOLAR 3D	50/100 (50.00)	Historical genotypes; does not specify RNA or proviral DNA	24	—	VL ≥50 c/mL
			48	1/50 (2.00)	
			96	—	
TANGO	4/322 (1.24)	Proviral DNA genotype	24	0/4 ^c	VL ≥50 c/mL followed by consecutive VL ≥200 c/mL
			48	0/4	
			96	—	
DOLULAM	17/27 (62.96)	RNA and proviral DNA genotypes	24	0/17	VL >50 c/mL
			48	0/17	
			96	0/17	
SALSA	5/192 (2.60)	Proviral DNA genotype	24	—	VL ≥40 c/mL and/or target detected
			48	1/5 (20.00) ^d	
			96	—	

ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; NR, not reported; PWH, people with HIV-1; RAM, resistance-associated mutation; RCT, randomized controlled trial; 3TC, lamivudine; VF, virologic failure; VL, viral load. ^aCohort reference reporting the proportion with VF for individuals with M184V/I was used for analysis (n=45 individuals with M184V/I). ^bAssumption: n=60 PWH with M184V/I were reported out of N=220 total PWH with available pre-switch genotype resistance data across 2 groups but not reported for DTG+3TC specifically. Table n with M184V/I was calculated according to the proportion of PWH in the DTG+3TC (n=174) vs other group (n=46). ^cAssumption: Week 24 was not reported, but reports described no VF to Week 48. ^dVFs and discontinuations were not directly reported; study reported n (%) with VL <40 c/mL and target not detected (TND), and here the participant had VL <40 c/mL with qualitative target detected (TD) outcome.

HIV / AIDS

P-095

TANGO 196-Wochendaten: Dauerhafte Wirksamkeit nach Umstellung von einem TAF-basierten Regime auf das 2 Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudin

S. De Wit¹, F. Bonnet², O. Osiyemi³, F. Bisshop⁴, J. Olalla⁵, J.-P. Routy⁶, C. Wyen⁷, R. Moodley⁸, K. Pappa⁹, R. Wang⁹, J. Oyee¹⁰, P. Saggu¹⁰, E. Letang¹¹, B. Wynne⁹, B. Jones⁸, K. Smith⁹, M. Ait-Khaled⁸, M. Schneider¹², N. Ruppert¹³

¹CHU Saint-Pierre, Université Libre de Bruxelles, Brüssel, BE

²CHU de Bordeaux, Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Bordeaux, FR

³Triple O Research Institute PA, West Palm Beach, FL, US

⁴Holdsworth House Medical Brisbane, Queensland, AU

⁵Unidad de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, ES

⁶McGill University Health Centre, Montreal, QC, CA

⁷Praxis Ebertplatz, Köln, DE

⁸ViiV Healthcare, Brentford, London, GB

⁹ViiV Healthcare, Durham, NC, US

¹⁰GSK, Brentford, London, GB

¹¹ViiV Healthcare, Madrid, ES

¹²ViiV Healthcare, München, DE

¹³ViiV Healthcare München, München, DE

Question

Switching to DTG/3TC has demonstrated durable and non-inferior efficacy vs continuing 3-/4-drug regimens for maintaining virologic suppression in people living with HIV-1 through Week (W) 48 in SALSA and W144 in TANGO. Efficacy and safety at W196 from TANGO, for those who were virologically suppressed on TAF-based regimens at baseline and switched to DTG/3TC at W148 and for those who switched to DTG/3TC at Day 1, are presented.

Method

TANGO evaluated efficacy and safety of switching to DTG/3TC from stable TAF-based regimens in virologically suppressed adults (HIV-1 RNA <50 c/mL for >6 months) with no prior virologic failure. Participants were stratified by baseline third agent class and randomized 1:1 to switch to DTG/3TC at Day 1 (Early-Switch [ES] group) or continue TAF-based regimens for 144 weeks. Those continuing TAF-based regimens and maintaining virologic suppression at W144 switched to DTG/3TC at W148 (Late-Switch [LS] group). Efficacy through W196 was analyzed via Snapshot algorithm (ITT-E population). Clinical safety and laboratory toxicity were also evaluated.

Result

Overall, 369 participants switched to DTG/3TC at Day 1 (ES) and 298 switched to DTG/3TC at W148 (LS). A high proportion of the ES group maintained virologic suppression through Year 4, with few new safety events between W144 and W196 (Table). After 48 weeks of DTG/3TC, the LS group at W196 and the ES group at W48 had comparable proportions of participants with virologic suppression and similar safety profiles (Table). Through W144, no DTG/3TC participants met confirmed virologic withdrawal (CVW) criteria vs 3 TAF-based regimen participants. Post-W144, no LS group participants and 1 ES group participant met CVW criteria at W196. No resistance-associated mutations were observed for any CVW.

Conclusion

Switching from 3-/4-drug TAF-based regimens to the 2-drug regimen DTG/3TC showed durable efficacy, high barrier to resistance, and good tolerability through 4 years, with few new safety events between Years 3 and 4. W196 efficacy and safety in the LS group were consistent with W48 data in the ES group. These results support DTG/3TC as a robust and well-tolerated treatment alternative to 3-/4-drug TAF-based regimens with fewer antiretroviral agents for maintaining virologic suppression.

Table. Summary of TANGO Study Outcomes at Week 196

Parameter, n (%)	ES DTG/3TC (N=369)		LS DTG/3TC (N=298)	
	Day 1 to Week 48	Day 1 to Week 144	Day 1 to Week 196	Week 148 to Week 196
Efficacy outcomes (Snapshot, ITT-E population)				
HIV-1 RNA <50 c/mL	344 (93)	317 (86)	306 (83)	278 (93)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0 (0)
No virologic data	24 (7)	51 (14)	60 (16)	20 (7)
Key safety outcomes (safety population)				
Any AE	295 (80)	336 (91)	347 (94)	239 (80)
AEs leading to withdrawal	13 (4)	23 (6)	25 (7)	9 (3)
Drug-related grade 2-5 AEs	17 (5)	21 (6)	23 (6)	11 (4)
SAEs	21 (6)	57 (15)	65 (18)	15 (5)
Fatal AEs	1 (<1)	3 (<1)	4 (1)	0 (0)
Confirmed virologic withdrawals (all screened participants)	0 (0)	0 (0)	1 (<1) ^a	0 (0)

AE, adverse event; DTG/3TC, dolutegravir/lamivudine; ES, Early-Switch; LS, Late-Switch; SAE, serious AE.

^aNo resistance-associated mutations were observed.

HIV / AIDS

P-096, PKV 04-05

High rates of human cytomegalovirus sero-prevalence, virus reactivation, and antibody-effector functions among people living with the human immunodeficiency virus

L. Schöler¹, V. T. K. Le-Trilling¹, S. Albayrak-Rena², E. Richter³, H. Streeck³, U. Dittmer^{1,4}, S. Esser^{2,4}, M. Trilling^{1,4}, L. Schöler^{1,5}

¹University Hospital Essen, Institute for Virology, Essen, DE

²University Hospital Essen, Department of Dermatology and Venerology, Essen, DE

³University Hospital Bonn, Institute for Virology, Bonn, DE

⁴University Hospital Essen, Institute for Translational HIV Research, Essen, DE

⁵Universitätsmedizin Essen, Institut für Virologie, Essen, DE

Background

As consequence of human immunodeficiency virus (HIV)-induced immunosuppression, various opportunistic pathogens including the human cytomegalovirus (HCMV) frequently reactivate. HCMV is among the most prevalent HIV co-pathogens and causes clinically relevant complications such as retinitis or the life-threatening interstitial pneumonia in people living with HIV (PLWH). Accordingly, HCMV-induced diseases constitute acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining clinical conditions. In a cohort from Frankfurt, colleagues showed an HCMV sero-prevalence rate in PLWH far above overall prevalence in the general German population. Given the importance of HCMV for PLWH, we currently assess the HCMV sero-prevalence and HCMV-specific antibody effector functions (AEF) such as HCMV neutralization, complement-enhanced HCMV neutralization, and Fc gamma receptor (FcγR) activation as well as the IgG subclass composition in HIV-infected individuals who either did or did not reactivated HCMV.

Methods

We have established and validated a panel of assays for the quantification of individual AEFs such as the in-cell-ELISA based neutralization test (documented for other viruses in PMID: 33162987, 35536867). Furthermore, we make use of a panel of FcγR reporter cell lines generated in Prof. Hengel's group (see e.g., PMID: 23023090). This methodology will be applied to determine HCMV-specific AEFs in a cohort of PLWH.

Results

So far, we have analyzed 72 sera from PLWH. In 69 samples (95.8%), HCMV-neutralizing antibodies were detectable, confirming the high sero-prevalence of HCMV in PLWH. In 19.4% of samples, HCMV reactivation was detected. Compared to the samples in which no HCMV reactivation was detected, these samples showed significantly higher HIV viral loads and a tendency towards lower CD4 T cell numbers. Interestingly, a significantly higher HCMV-specific FcγRI (CD64) activation was detected in samples in which HCMV reactivation was evident. Similarly, trends towards higher FcγRIIA (CD32A), FcγRIIB (CD32B), and FcγRIII (CD16) activation as well as higher HCMV neutralization titers were observed in samples obtained during HCMV reactivation.

Conclusion

Our results indicate a high HCMV sero-prevalence and frequent HCMV reactivation events in PLWH. The high frequency of HCMV reactivation may repetitively booster the humoral immune system, leading to increased HCMV-specific antibody effector functions.

HIV / AIDS

P-097

Longer-term (3-year) effectiveness and safety of B/F/TAF for the treatment of HIV in the German BICSTaR cohort

C. Stephan¹, D. S. Beer², M. Waizmann³, A. Meurer⁴, T. Heuchel⁵, S. Schreiber⁶, B. Albuquerque⁶, M. Heinzkill⁶, T. Cassidy⁷, A. Marongiu⁷, D. Thorpe⁸, S. Esser⁹

¹Universitäts-Klinikum Frankfurt, Innere Medizin 2, Infektiologie, Frankfurt, DE

²Praxis Dr. Knechten, Aachen, DE

³Praxis Dr. Michael Waizmann, Leipzig, DE

⁴Zentrum für Innere Medizin und Infektiologie (ZIMI), München, DE

⁵MEDCENTER Chemnitz, Infektiologische Ambulanz und Leberzentrum, Chemnitz, DE

⁶Gilead Sciences GmbH, Medical Affairs, Martinsried/München, DE

⁷Gilead Sciences Europe Ltd., RWE Virology, Stockley Park, GB

⁸Gilead Sciences Europe Ltd, Stockley Park, GB

⁹Universitätsmedizin Essen, Zentrum für HIV, AIDS, Proktologie und Geschlechtskrankheiten, Essen, DE

Background

BICSTaR is a prospective, ongoing, observational cohort study evaluating the effectiveness and safety of B/F/TAF in clinical practice in antiretroviral therapy (ART)-naïve (TN) and ART-experienced (TE) people living with HIV (PLWH). Originally planned as a two-year study, BICSTaR has been extended to 5 years in Germany, France and Canada in order to collect longer-term, real-world data on B/F/TAF.

Methods

This 3-year (visit window 30-42M) analysis included PLWH receiving B/F/TAF in clinical practice (enrolled from Jun-2018, data cut-off Aug-2022) from 20 German sites. Outcome parameters included HIV-1 RNA (loss-to-follow-up/missing/discontinued=excluded [M=E]; discontinued=failure [D=F] analysis), drug-related (DR) adverse events (AEs) and study drug discontinuations.

Results

Of 391 German participants included in the current analysis, 216 also entered the extension phase. Baseline characteristics are depicted in Table 1.

Among 208 participants with available VL data at 3 years, 202 had HIV-1 RNA < 50 c/mL (M=E: TN 97.0%, TE 97.1%; D=F: TN 78.0%, TE 73.6%). There were improvements in both, median CD4 cell count (TN: from 437 to 879 CD4 cells/mL; TE: 699 to 772 CD4 cells/ μ l) and median CD4/CD8 ratio (TN: from 0.31 to 1.0; TE: from 0.80 to 0.96). No resistance emerged to the components of B/F/TAF.

After 3 years, 97 DRAE and 2 serious DRAEs occurred in 67 and 2 individuals, respectively. There were 0 deaths in the TN group and 6 deaths in the TE group (all unrelated to B/F/TAF). During the 3-year-follow-up, there were 68 (17.4%) total study drug discontinuations (7 [10.6%] TN and 61 [18.8%] TE). 37 (9.5%) individuals discontinued B/F/TAF due to DRAE (5 [7.6%] TN and 32 [9.8%] TE). Among DRAEs leading to discontinuations, the most common were weight increase (3 [4.5%] TN and 9 [2.8%] TE), psychiatric symptoms (1 [1.5%] TN and 9 [2.8%] TE, 1 with SAE) and gastrointestinal symptoms (0 TN and 7 [2.2%] TE). Most common ART regimens after discontinuation were DOR/3TC/TDF (n=14), DTG/3TC (n=8) and EVG/c/F/TAF (n=4). Over 3 years, median weight increased from 70.4 kg (n=57) at baseline to 76.4 kg (n=18) in TN and from 78.0 kg (n=268) to 81.3 kg (n=132) in TE.

Conclusion

This 3-year analysis of the German BICSTaR cohort demonstrated that B/F/TAF is a highly effective and well-tolerated treatment option for TN and TE PLWH in routine clinical practice.

Table 1 Demographics and baseline characteristics of participants who entered the extension phase vs. those who did not enter the extension phase

German study population		Did not enter extension phase N=175	Entered extension phase N=216	Total population starting B/F/TAF N=391
Gender, n (%)	Female (n=28)	15 (8.6)	13 (6.0)	28 (7.2)
Age at B/F/TAF initiation	median age (years) (IQR)	45 (35-53)	47 (37.5-54)	46 (37-54)
	<50 years (n=242), n (%)	113 (64.6)	129 (59.7)	242 (61.9)
	<65 years (n=374), n (%)	163 (93.1)	211 (97.7)	374 (95.7)
Race, n (%)	White (n=363)	157 (89.7)	206 (95.4)	363 (92.8)
	Black (n=14)	8 (4.6)	6 (2.8)	14 (3.6)
	Other (n=14)	10 (5.7)	4 (1.9)	14 (3.6)
CDC Stage at Baseline, n (%)	A1 (n=134)	60 (34.7)	74 (34.3)	134 (34.4)
	A2 (n=104)	44 (25.4)	60 (27.8)	104 (26.7)
	A3 (n=26)	12 (6.9)	14 (6.5)	26 (6.7)
	B1 (n=6)	4 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.5)
	B2 (n=32)	13 (7.5)	19 (8.8)	32 (8.2)
	B3 (n=28)	11 (6.4)	17 (7.9)	28 (7.2)
	C1 (n=2)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
	C2 (n=7)	6 (3.5)	1 (0.5)	7 (1.8)
	C3 (n=50)	23 (13.3)	27 (12.5)	50 (12.9)
	Previous ART, n (%)	No (n=66)	30 (17.1)	36 (16.7)
TDF-based regimen taken immediately prior to B/F/TAF initiation		36 (25.0)	29 (16.1)	65 (20.1)
TAF-based regimen taken immediately prior to B/F/TAF initiation		87 (60.4)	133 (73.9)	220 (67.9)
Late diagnosis, n (%)	Single- vs. multi-tablet regimen taken immediately prior to B/F/TAF initiation	90 (62.5)	99 (55.0)	189 (58.3)
	CD4 <350 cells/ μ L and/or at least one AIDS defining event	15 (53.6)	10 (29.4)	25 (40.3)
	CD4 <350 cells/ μ L	36 (23.4)	31 (15.7)	67 (19.1)
	CD4 <200 cells/ μ L	18 (11.7)	9 (4.6)	27 (7.7)
	HIV viral load >100,000 cp/mL	15 (9.6)	10 (5.1)	25 (7.0)
BMI	median BMI (kg/m ²) (IQR)	23.9 (21.6-26.9)	24.2 (22.1-27.2)	24.2 (21.9-27.2)
Comorbidities, n (%)	History of or ongoing neuropsychiatric disorders ongoing	46 (26.3)	76 (35.2)	122 (31.2)
Suppression rate, n (%)	HIV viral load <50 cp/mL	110 (70.1)	153 (77.3)	263 (74.1)

Demographics and baseline characteristics of participants who entered the extension phase vs. those who did not enter the extension phase

HIV / AIDS

P-098

Predictors of Hepatitis B Treatment Response in People with HIV/HBV Coinfection

A. Avihingsanon¹, C. L. Leong², C.-C. Hung³, M.-P. Lee⁴, K. Supparatpinyo⁵, F. Zhang⁶, H. Wang⁷, H. Martin⁸, J. Hlndman⁸, F. Mack⁹, J. Baeten⁸, S. Kiertiburanakul¹⁰

¹HIV-NAT Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, TH

²Kuala Lumpur General Hospital, Department of Medicine, Kuala Lumpur, MY

³National Taiwan University Hospital, Taipei, TW

⁴Instituto Dominicano de Estudio Virologicos IDEV, Santiago, DO

⁵Chiang Mai University, Chiang Mai, TH

⁶Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Clinical and Research Center of Infectious Diseases, Beijing, CN

⁷Gilead Sciences Inc., Biostatistics Virology, Foster City, US

⁸Gilead Sciences Inc., Clinical Development Virology, Foster City, US

⁹Gilead Sciences GmbH, Medical Affairs, Martinsried/München, DE

¹⁰Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Faculty of Medicine, Bangkok, TH

Background

Response to hepatitis B treatment in people with HIV-1/HBV varies by baseline (BL) HBV DNA level and HBeAg status. Here we present a subanalysis of 48W outcomes from a phase 3 study (ALLIANCE) comparing bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) vs dolutegravir + emtricitabine/tenofovir disoproxilfumarate (DTG+F/TDF) in participants initiating treatment for HIV-1 and HBV to examine HBV DNA suppression and predictors of HBs/eAg loss in this coinfecting population.

Methods

Adults with HIV-1/HBV were randomized 1:1 to initiate blinded treatment with B/F/TAF or DTG+ F/TDF (with corresponding placebo). Coprimary endpoints were proportion with HIV-1 RNA < 50 copies/mL (Snapshot) and HBV DNA < 29 IU/mL (missing=failure) at W48: B/F/TAF was noninferior to DTG+F/TDF at achieving HIV-1RNA < 50 copies/mL and superior at achieving HBV DNA < 29 IU/mL (Avihingsanon et al., AIDS 2022). Subgroup analyses determined the proportion with HBV DNA < 29 IU/mL stratified by BL HBV DNA < or ≥ 8log10 IU/mL and HBeAg status (-/+ at BL). A multivariate analysis (MVA) was conducted to evaluate predictors of HBV DNA < 29 IU/mL and HBs/eAg loss.

Results

243 participants were randomized/treated (121 B/F/TAF, 122 DTG+F/TDF) from 46 sites globally. HBV DNA <29 IU/mL was achieved by 53% (63% B/F/TAF, 43% DTG+F/TDF), HBsAg loss by 9% (13% B/F/TAF, 6%DTG+F/TDF) and HBeAg loss by 20% (26% B/F/TAF, 14% DTG+F/TDF). Among those with BL HBV DNA < 8log10 IU/mL (116/241), B/F/TAF-treated participants achieved significantly higher rates of HBV DNA < 29IU/mL compared to DTG+F/TDF (87% vs 68%, p=0.008); for those with HBV DNA ≥8 log10 IU/mL at BL(125/241), B/F/TAF was also numerically higher (39% vs 23%, p=0.073). Among those who were HBeAg+ at BL(187/241), B/F/TAF-treated participants achieved significantly higher rates of HBV DNA < 29 IU/mL compared to DTG+F/TDF (51% vs 31%, p=0.0065); in those who were HBeAg- (54/241), response was also numerically higher (100% vs 92%, p=0.055). Baseline predictors of HBV DNA < 29 IU/mL from a MVA were: HBeAg-, HBVDNA < 8 log10 IU/mL, ALT >ULN and treatment with B/F/TAF; BL predictors of HBs/eAg loss included BL ALT>ULN and BL CD4 ≥200 cells/μL (Table 1).

Conclusions

In adults with HIV-1/HBV coinfection initiating therapy, B/F/TAF resulted in superior HBV DNA suppression compared to DTG+F/TDF. In MVA, B/F/TAF treatment was an independent predictor of HBV DNA suppression.

Table 1. Multivariate Logistic Regression Analysis

	Predictor	Contrast	Odds Ratio	95% CI	p-value
HBV DNA <29 IU/mL	HBeAg	Negative vs Positive	17.1	(3.84, 76.22)	0.0002
	HBV DNA (log10)	<8 vs ≥8	5.22	(2.63, 10.33)	<0.0001
	ALT (AASLD ULN)	>ULN vs ≤ULN	2.29	(1.19, 4.42)	0.0137
	Treatment	B/F/TAF vs DTG+F/TDF	2.44	(1.29, 4.61)	0.006
HBsAg Loss	ALT (AASLD ULN)	>ULN vs ≤ULN	5.31	(1.70, 16.62)	0.0041
	CD4 (cells/μl)	≥200 vs <200	13.32	(1.74, 102.28)	0.0128
	Treatment	B/F/TAF vs DTG+F/TDF	1.97	(0.73, 5.29)	0.1775
HBeAg Loss	ALT (AASLD ULN)	>ULN vs ≤ULN	2.83	(1.31, 6.13)	0.0083
	CD4 (cells/μl)	≥200 vs <200	2.98	(1.21, 7.36)	0.0178
	Treatment	B/F/TAF vs DTG+F/TDF	1.72	(0.79, 3.72)	0.1685

Multivariate Logistic Regression Analysis

HIV / AIDS

P-099

Weight, body-mass-index, and waist-to-hip ratio changes of people living with HIV (PLH) and the general population within 5 years

L. Mavarani¹, A. Potthoff², S. Albayrak-Rena³, F. Kaiser³, M. Hower⁴, S. Dolff⁵, D. Schadendorf³, B. Schmidt¹, S. Esse^{3,6}

¹Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, DE

²WIR „Walk in Ruhr“, Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, DE

³Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, DE

⁴Medizinische Klinik Nord (Pneumologie / Infektiologie / Intensivmedizin), Klinikum Dortmund, Klinik der Universität Witten/ Herdecke, Dortmund, DE

⁵Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, DE

⁶Institut für HIV translationale Forschung, Essen, DE

Background

Overweight and obesity gained a steady increase in the general population and people living with HIV (PLH) within the last decades. Weight gain is a multifactorial process. It is associated with demographic factors, diet, exercise habits, psychological health, other comorbidities, and co-medications. Additionally, PLH under antiretroviral therapy (ART) may have an increased risk of gaining weight in adulthood. The present study evaluated body weight, body-mass-index (BMI), and waist-to-hip ratio (whr) change over 5 years of follow-up in PLH compared to the general population.

Methods

The HIV HEART (HIVH) study is a prospective cohort to assess cardiovascular risk in PLH. Descriptive statistics for baseline and 5-year-follow-up characteristics were presented for HIVH and the population-based Heinz Nixdorf Recall Study (HNR) matched 1:2 by age and sex. Linear regression models were calculated to assess the association of HIV on weight, BMI, and whr at baseline and the absolute and relative changes after 5 years.

Results

Baseline characteristics of HIVH- and HNR-participants (N=585 and N= 1170, respectively; 15% female; age: 55±7 years) are shown in Table 1.

	Baseline				5-Year Follow Up				
	HIVH		HNR		HIVH		HNR		
	N	% / MEAN ± SD	N	% / MEAN ± SD	N	% / MEAN ± SD	N	% / MEAN ± SD	
sex	female	585	86 (14.7 %)	1170	172 (14.7 %)	585	86 (14.7 %)	1170	172 (14.7 %)
age	[years]	585	54.9 ± 6.8	1170	54.9 ± 6.8	585	60.1 ± 6.8	1170	60.0 ± 6.8
blood pressure	systolic [mmHg]	516	139.3 ± 19.1	1168	133.6 ± 19.1	474	137.4 ± 18.3	1168	134.7 ± 19.2
	diastolic [mmHg]	516	84.0 ± 11.6	1168	83.6 ± 10.8	474	81.9 ± 10.9	1168	81.1 ± 10.8
diabetes mellitus	yes	559	52 (9.3%)	1170	158 (13.5 %)	82	82 (14.0 %)	1170	228 (19.5 %)
total cholesterol	[mg/dl]	578	212.5 ± 42.5	1166	225.0 ± 37.6	556	215.8 ± 46.5	1167	220.6 ± 40.9
LDL	[mg/dl]	522	130.1 ± 38.2	1162	143.8 ± 35.3	526	136.2 ± 41.7	1167	130.9 ± 34.3
HDL	[mg/dl]	543	50.0 ± 15.8	1165	52.8 ± 15.2	522	50.9 ± 15.9	1167	54.6 ± 14.4
weight	[kg]	585	77.8 ± 14.5	1170	84.1 ± 14.4	585	79.7 ± 15.7	1170	85.1 ± 14.8
BMI	[kg/m ²]	585	25.1 ± 4.2	1170	27.7 ± 4.0	585	25.8 ± 4.8	1170	28.2 ± 4.2
Waist-Hip Ratio		472	0.98 ± 0.07	1169	0.95 ± 0.08	468	0.98 ± 0.07	1170	0.97 ± 0.08
smoking	yes	490	213 (43.47 %)	1170	337 (28.80 %)	520	206 (39.62 %)	1168	286 (24.49 %)
std. abs. weight difference / 5 years	[kg]					585	1.61 ± 6.37	1170	1 ± 5.13
std. rel. weight difference / 5 years	[%]					585	2.18 ± 8.04	1170	1.33 ± 5.98
std. abs. bmi difference / 5 years	[kg/m ²]					585	0.59 ± 2.20	1170	0.46 ± 1.72
std. rel. bmi difference / 5 years	[%]					585	2.4 ± 8.33	1170	1.79 ± 6.05
std. abs. whr difference / 5 years						418	0 ± 0.08	1169	0.02 ± 0.06
std. rel. whr difference / 5 years	[%]					418	-0.04 ± 8.12	1169	2.08 ± 6.2

HIVH & HNR characteristics (matched 1:2 by age and sex)

While weight and BMI change within 5 years showed a higher increase in HIVH, the whr difference was decreasing in HIVH and increasing in HNR. The results of the linear regression models showed a 6 kg lower baseline weight (95% CI -7.5 to -4.6) and 2.5 units lower baseline BMI (95% CI -3.0 to -2.2) in HIVH compared to HNR. After 5 years of follow-up, the weight and BMI change were 0.9% (95% CI 0.2 to 1.5) and 0.6% (95% CI -0.1 to 1.3) higher in HIVH compared to HNR. Whr at baseline was 0.03 units higher in HIVH compared to HNR (95% CI 0.02 to 0.04). The whr difference was 2.1% lower in HIVH compared to HNR after 5 years (95% CI -2.9 to -1.4).

Conclusions

While PLH showed on average a lower weight and BMI than the general population, weight, and BMI gain after 5 years was higher in

PLH. W_{hr} in PLH was higher than in the general population at baseline and after 5 years, but the change in w_{hr} after 5 years showed, that the w_{hr} difference decreased between PLH compared to the general population. The differences between PLH and the general population regarding anthropomorphic parameters might be associated with HIV-specific risk factors, such as type of therapy and lifestyle, but could also be a result of coming-back-to-normal effects of ART.

The effect of cotrimoxazole prophylactic therapy on nasal carriage of cotrimoxazole resistant *Staphylococcus aureus* among people living with HIV in Central Ethiopia

Y. Eggers^{1,2,3}, B. Terefe^{2,4,5}, R. Ambachew⁵, S. Ali⁵, T. Lüdde^{2,3}, T. Feldt^{2,3}, T. B. Tufa^{2,3,4}

¹Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, DE

²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, ET

³University Hospital and Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Düsseldorf, DE

⁴Arsi University, College of Health Sciences, Asella, ET

⁵St. Pauls' Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, ET

Background

In people living with HIV (PLWH), cotrimoxazole prophylactic therapy (CPT) is recommended to prevent opportunistic infections. This practice may be a risk factor for colonization with cotrimoxazole resistant *Staphylococcus aureus* (COTRSA) and the risk of subsequent infection. The effects of CPT on the development of COTRSA are not well studied, but clinically relevant. Therefore, we investigated the effect of CPT on nasal COTRSA colonization in PLWH treated in the Asella Referral and Teaching Hospital (ARTH) in Central Ethiopia.

Methods

This cross-sectional study was conducted in the HIV-clinic of the ARTH from April to July 2022. After written informed consent obtained, we collected nasal swabs from a convenience sample of 400 PLWH participants (200 being on CPT vs. 200 not being on CPT). Socio-demographic and clinical data were recorded using a standardized questionnaire and extracted from medical records. The swabs were inoculated on 5% sheep blood agar and mannitol salt agar. Gram staining and biochemical tests were performed to identify *S. aureus*. Antimicrobial susceptibility testing (AST) was done by using Kirby-Bauer disk diffusion method.

Results

The overall *S. aureus* colonization rate was 13% (53/400), and the proportion of COTRSA among all isolates was 57% (30/53). There was a trend towards higher *S. aureus* carriage in PLWH not receiving CPT (17%; 33/200) compared to those receiving CPT (10%; 20/200) ($p=0.057$). However, the rate of COTRSA among *S. aureus* isolates was significantly higher in PLWH being on CPT compared to those being not on CPT (75% vs. 45.5%; $p=0.04$). Not surprisingly, low CD4 cell count ($CD4 > 200/\mu l$) was associated with higher COTRSA colonization rate ($p=0.03$). The majority of *S. aureus* isolates were resistant to penicillin G (92.5%), but none of the isolates was methicillin resistant (MRSA).

Conclusion

PLWH being on cotrimoxazole prophylactic therapy (CPT) had lower rates of nasal colonization with *S. aureus*, but a higher rate of COTRSA among the isolates. In this study, we did not find a single MRSA isolate, in accordance with our previous findings. However, cotrimoxazole resistance should be considered when treating infections caused by *S. aureus* in the study area.

Key words: Cotrimoxazole prophylaxis, cotrimoxazole-resistant, people living with HIV

Infektionen bei Immunsuppression (außer HIV / AIDS)

P-101

Pre-Exposure Immunization by Tixagevimab/Cilgavimab in Hematological Malignancy and COVID-19 in the EPICOVIDEHA Registry

J. Salmanton-García¹, F. Marchesi², C. Buquicchio³, O. A. Cornely⁴, L. Pagano⁵

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, IT

³Ematologia con Trapianto, Ospedale Dimiccoli Barletta, Barletta, IT

⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

⁵Hematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Rome, IT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination reduced the mortality rate in patients with hematological malignancy (HM), but it remains high. Therefore, additional strategies to prevent COVID-19 progression, increasing the antibody coverage in these immunosuppressed patients are needed. Until today, only few studies have analyzed the efficacy of tixagevimab/cilgavimab to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and related complications, including hospitalization, with real world data from patients with HM. Here, we report cases of breakthrough COVID-19 after prophylactic tixagevimab/cilgavimab from the EPICOVIDEHA registry (www.clinicaltrials.gov; NCT04733729).

Among the 8,125 patients with HM and COVID-19 registered between March 2020 and November 2022, 47 (0.05%) had received prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab. Twenty-seven (57.4%) were male; the median age was 69 (absolute range 41-87) and 28 (59.6%) patients had at least one comorbidity besides HM. Lymphoproliferative disorders (44/47, 93.6%) were the main underlying HM. SARS-CoV-2 strains were genotyped in 7 (14.9%) cases only, and all belonged to the omicron variant. Forty (85.1%) patients had received vaccinations prior to tixagevimab/cilgavimab injection. Among vaccinated patients, 37 (78.7%) had received at least two doses. Eleven (23.4%) patients had a mild SARS-CoV-2 infection, 21 (44.7%) a moderate infection without need of hospital admission, while 8 (17.0%) had severe infection and 2 (4.3%) critical. Thirty-six (76.6%) patients were treated, either with monoclonal antibodies, antivirals, corticosteroids, or with combination schemes. Overall, 10 (21.3%) were admitted to a hospital. Among these, two (4.3%) were transferred to intensive care unit (ICU) and one (2.1%) of them died. This patient was a 69-year-old male, vaccinated with 3 mRNA doses and underlying cardiopathy, diabetes, liver disease, pulmonary disease, and smoking history. He was diagnosed with Burkitt's Lymphoma six months before and was under active chemotherapy at the time of COVID-19 diagnosis. The treating medical team attributed his death to COVID-19 and to HM.

Real world data on HM receiving prophylactic tixagevimab/cilgavimab are limited to single center observational studies. Thus, desirably, further studies should incorporate HM patients to confirm the best drug administration strategies in immunosuppressed patients.

Epidemiology of COVID-19 infection, community-acquired respiratory viral infections and seasonal influenza in patients with haematological malignancies: from EPICOVIDEHA to EPIFLUEHA

J. Salmanton-García¹, F. Marchesi², O. A. Cornely³, L. Pagano⁴

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, IT

³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

⁴Hematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Rome, IT

Background

Before the appearance of SARS-CoV-2 infection, seasonal influenza had an impact on hospitalization and survival of hematological malignancy patients. Moreover, community-acquired respiratory virus (CARV) infections, mostly caused by respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, human metapneumovirus and rhinovirus, are associated with a high morbidity and mortality rate especially in case of lower respiratory tract involvement. Despite concerns about the risk of CARV and seasonal influenza infection in patients with immunosuppression, the actual rate and effect of infection in the hematological population are not well defined. Except for seasonal influenza, specific vaccination against CARV infections is not available, and clear evidence of antiviral treatment efficacy is not demonstrated in these patients. On the other hand, influenza vaccination is recommended for all patients with HM and transplant recipients, although a lower immune response is expected in case of anti B cell immunotherapy and recent (<6 months) transplant. We aim to assess the epidemiology and outcomes of patients with HM infected of SARS-CoV-2, CARV and seasonal influenza.

Methods

The survey is online accessible at www.clinicalsurveys.net. Access is guaranteed after an email expressing interest to participate to jon.salmanton-garcia@uk-koeln.de. Collected variables include demographics, underlying diseases, hematological malignancy, respiratory viral infection, and outcome. Inclusion criteria will be: age below 18 years, active HM within the last 5 years prior to respiratory viral infection, and positive laboratory-based test for a respiratory viral infection. Clinical details from every documented patient will be validated by experts in hematology and infectious diseases.

Results

Both general and topic-targeted publications with the data from patients will be performed from the first year of the registry set-up. Topic-related analyses on diverse cutting-edge topics will be developed after a prior proposal from any active contributor after the agreement from the steering committee of the registry.

Conclusions

EPIFLUEHA is a ready-to-use survey aiming to gather epidemiological data from HM with CARV. This survey will help to better understand the features of these patients and to ameliorate their clinical management. Additionally, it will enable the partnership of international groups of hematologists and infectious diseases specialists.

Molnupiravir compared to nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in high-risk patients with haematological malignancy in Europe. A matched-paired analysis from the EPICOVIDEHA registry

J. Salmanton-García¹, F. Marchesi², B. Weinbergerova³, C. Buquicchio⁴, N. Colovic⁵, J. van Praet⁶, P. Koehler⁷, I. Falces-Romero⁸, F. Farina⁹, F. Itri¹⁰, A. Romano¹¹, L. Pagano¹², O. A. Cornely¹³

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, IT

³Masaryk University Brno, Brno, CZ

⁴Ematologia con Trapianto, Ospedale Dimiccoli Barletta, Barletta, IT

⁵University Clinical Center Serbia, Belgrade, CS

⁶7. Department of Nephrology and Infectious diseases, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Brugge, BE

⁷University Hospital Cologne, Cologne, DE

⁸Hospital Universitario La Paz, Madrid, ES

⁹IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, IT

¹⁰San Luigi Gonzaga Hospital - Orbassano, Orbassano, IT

¹¹Ematologia, Ospedale di Catania, Catania, IT

¹²Hematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Rome, IT

¹³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

Background

Molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir are antivirals aiming to prevent the development of severe forms of acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. Nirmatrelvir/ritonavir was authorised in Europe in December 2021. Molnupiravir is not yet licensed in Europe. Molnupiravir may be an alternative to nirmatrelvir/ritonavir, because of less frequent adverse reactions and fewer drug-drug interactions. Little is known about comparative efficacy of the two drugs in patients with haematological malignancy (HM) at high-risk of severe COVID-19. Thus, we assess the effectiveness of molnupiravir compared to nirmatrelvir/ritonavir in our HM patient cohort.

Methods

Clinical data of patients treated either with molnupiravir or nirmatrelvir/ritonavir monotherapies for COVID-19 were retrieved from the EPICOVIDEHA registry. Patients treated with molnupiravir were matched in sex, age (± 5 years), baseline HM severity and hospital admission to controls treated with nirmatrelvir/ritonavir.

Results

A total of 108 patients receiving molnupiravir for the clinical management of COVID-19 were matched to an equal number of controls receiving nirmatrelvir/ritonavir. Patients under molnupiravir treatment had a higher prevalence of lymphopenia (lymphocytes count < 201 cells/ μ l, $n=16$, 15%) as compared to those under nirmatrelvir/ritonavir ($n=6$, 6%, $p=0.025$). Although a similar proportion of vaccinated patients was observed in both groups (molnupiravir $n=73$, 68% vs nirmatrelvir/ritonavir $n=76$, 70%), those under nirmatrelvir/ritonavir more often had received four doses ($n=21$, 19%) as compared to the ones under molnupiravir ($n=4$, 4%, $p=0.002$). Nevertheless, no differences were noted in COVID-19 severity ($p=0.736$). No statistically significant differences were identified in overall mortality rate (molnupiravir $n=8$, 7% vs nirmatrelvir/ritonavir $n=7$, 6%, $p=1.0$) or in survival probability (d30 $p=0.39$, d60 $p=0.70$, d90 $p=0.92$, last day of follow up $p=0.92$). In all patients, deaths were either attributed to COVID-19 or the infection contributed to death.

Conclusions

In high-risk patients with HM and COVID-19, molnupiravir showed a mortality rate comparable to nirmatrelvir/ritonavir in this matched-pair analysis. Molnupiravir appears to be an alternative for COVID-19 treatment.

Rätselfhafte Lungeninfiltrate unter B-Zell-Depletion mit RituximabM. Huber¹, K. Bress², K. A. Nickolaus³, S. Kaya⁴, K. Madlener⁵, U. Lange¹, U. Müller-Ladner¹, I. H. Tamer¹¹Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, DE²Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, ärztliche Leitung des Antibiotic Stewardship, Bad Nauheim, DE³Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Allgemeine und Onkologische Pneumologie, Bad Nauheim, DE⁴Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. Chirurgische Intensivstation, Bad Nauheim, DE⁵Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, Bad Nauheim, DE

Im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion entwickelte eine 55-jährige Patientin unter Rituximab- und Leflunomid-Therapie bei langjährigem Sjögren-Syndrom (chronische Sinusitis, Bronchitis, Arthritis) tägliche Fieberschübe und trockenen Husten. Bei erhöhtem CRP (6,5 mg/dl) waren mittels CT nur diskrete Milchglasveränderungen und Konsolidierungen (DD Infektriduen) nachweisbar. Bei ausbleibendem Ansprechen auf Moxifloxacin besserte Prednisolon 50 mg/d den klinischen Zustand. Bei überraschender SARS-CoV-2-Viruspersistenz in der PCR (CT-Wert 27) trotz negativen Schnelltests wurde einmalig Sotrovimab verabreicht.

Trotz initialer Besserung trat nach 4 Wochen erneut afebrile Belastungsdyspnoe auf, die nach Labor (NT-pro-BNP 4280 pg/ml, Troponin T 32 pg/ml) und MRT auf eine Peri-Myokarditis zurückzuführen war. Eine Teilremission wurde unter pausierter Leflunomid-/Rituximab-Therapie durch eine mehrwöchige Prednisolongabe erreicht. Die SARS-CoV-2-PCR war weiterhin positiv (CT-Wert 21).

Nach 3 Wochen kam es erneut zu afebriler, progredienter Belastungsdyspnoe mit Hypoxämie bei persistierend positiver SARS-CoV-2-PCR (CT-Wert 27, Genomsequenzierung B5.2.1), jedoch regredienten Herzenzymen. In der CT zeigten sich ausgedehnte Infiltrate (betont apiko-subpleural), die trotz Antibiose (Meropenem, Ciprofloxacin) innerhalb einer Woche zunahmten mit wechselnden Lokalisationen. Die mikrobiologische Diagnostik (Lavage, Blutkulturen, universelle Sepsis-PCR) blieb negativ. Unter dem Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonie (COP) erbrachte ein Prednisolonstoß (250 mg/d) ein partielles Ansprechen, jedoch kam es zu einer schweren akuten Hypoxämie mit dem Bild eines ARDS, das durch High-Flow-O₂-Therapie, Negativbilanzierung, fortgesetzt Prednisolon (50 mg/d) und Gabe von Remdesivir gebessert wurde. Differenzialdiagnostisch wurde eine reaktivierte COVID-Pneumonie bei chronischem Trägerstatus oder eine Virus-induzierte atypische COP, weniger eine pulmonale Manifestation der Kollagenose diskutiert.

Nach der intensivmedizinischen Therapie war die SARS-CoV-2-PCR nur vorübergehend negativ, wurde aber kurzfristig erneut positiv, so dass eine individuelle Entscheidung zu einer zweiten Remdesivir-Therapie getroffen wurde bei a.e. chronischem SARS-CoV-2-Trägerstatus unter B-Zell-Hemmung. Unter Prednisolon-Reduktion und pneumologischer Rehabilitation benötigte die Patientin im Verlauf keinen Sauerstoff mehr und blieb erstmals nach 5 Monaten dauerhaft SARS-CoV-2-negativ in der PCR.

Improved clinical outcome of COVID-19 in haematologic malignancy patients receiving a fourth dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine: an EPICOVIDEHA reportJ. Salmanton-García¹, F. Marchesi², L. Pagano³, O. A. Cornely⁴¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE²IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, IT³Hematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Rome, IT⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE**Background**

There is a lack of consolidated data has resulted in a general skepticism on anti-SARS-CoV-2 fourth dose efficacy. As a consequence, only few individuals received a fourth dose, despite several data supports the low immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematological malignancies.

Methods

Any patient included in the EPICOVIDEHA registry was eligible as long as they could fulfill these criteria: a) active HM within the last five years before COVID-19 diagnosis, b) patients ≥ 18 years old, c) laboratory-based diagnosis of SARS-CoV-2 infection, and d) reception of a fourth anti-SARS-CoV-2 dose before COVID-19 diagnosis.

Results

6867 HM patients with SARS-CoV-2 infection have been registered in the EPICOVIDEHA registry. Of these, 51 (0.7%) were diagnosed with COVID-19 after having received a fourth vaccine dose. Most of those (30/51, 58.8%) were male; median age was 71 years (IQR 65-73) comprising only three patients below the age of 50 years. Twelve patients (12/51, 23.5%) did not present any baseline underlying conditions besides the HM. Lymphoproliferative malignancies were prevalent (47/51, 92%). Most patients had a controlled HM at the time of COVID-19 diagnosis (30, 58.8%). Patients received the fourth vaccine dose at a median of 32 days (IQR 13-54) before COVID-19 diagnosis, almost exclusively mRNA based (50/51, 98%). COVID-19 remained asymptomatic or mild in almost all cases (49/51, 96%), with only one case of critical infection (2%) requiring intensive care. Hospital admission rate was 47.1% with a median hospital stay of 9 days (IQR 5-14). Only 26 patients (51%) received a specific treatment for SARS-CoV-2, with almost all of them (18/26, 69.2%) receiving monoclonal antibodies. Patients were followed up for a median of 65 days (IQR 26-86) and only two died (3.9%) due to COVID-19.

Conclusions

In conclusion, with the caution derived from the limited patient number and the intrinsic nature of this study, our data show favorable clinical presentation and outcome of breakthrough SARS-CoV2 infections in HM who previously received a fourth dose of anti SARS-CoV-2 vaccine. The data suggests that a second vaccine booster may be of particular importance to protect this particularly vulnerable patient population from severe or potentially life-threatening COVID-19.

Infektionen bei Kindern und Jugendlichen

P-106

Streptococcus pyogenes bei Kindern mit parapneumonischen Pleuraergüssen und Pleuraempyemen (PPE/PE) – Patientencharakteristika und Subtypenverteilung (ESPED Studie, 2010-2020)

E.-L. Tanzberger¹, A. Streng¹, P. Niekler¹, J. Forster², C. Schoen², M. van der Linden³, J. Liese¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, DE

²Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, DE

³Universitätsklinikum RWTH Aachen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken, Aachen, DE

Hintergrund

Streptococcus pyogenes (*Spy*) ist nach *S. pneumoniae* der zweithäufigste Erreger von PPE/PE bei Kindern in Deutschland¹. Aufgrund von Sequenzunterschieden des zellwandständigen M-Proteins erfolgt eine Einteilung in Subtypen (*emm*-Typen). Die in Deutschland vorherrschenden Subtypen bei invasiven *Spy*-Erkrankungen² sind *emm1* (32%), *emm28* (15%), und *emm89* (15%). Wir analysierten Patientencharakteristika und *emm*-Typen bei Kindern mit *Spy*-assoziierten PPE/PE.

Methode

Von Oktober 2010 bis Juni 2020 wurden alle stationäre Patienten <18 Jahren mit Drainage-pflichtigem oder länger als 7 Tage bestehendem PPE/PE infolge einer Pneumonie über das ESPED-System (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) erfasst und bakterielle Erregernachweise aus Blutkultur oder Pleurapunktat (Kultur/PCR) registriert. Zusätzlich wurde eine kostenfreie Analyse von Pleurapunktat mittels eubakterieller 16S-rDNA PCR angeboten und *Spy*-Nachweise am NRZ subtypisiert.

Ergebnisse

In den 10 Studienjahren (SJ) wurden 210 Kinder mit *Spy*-assoziierten PPE/PE registriert (Alter im Median 3 J. [IQR 1-5]; 49% männlich; 19% mit Vorerkrankung); die jährliche Inzidenz stieg von 0,045 (SJ1) auf 0,329 (SJ10) pro 100.000 Kinder. Die stationäre Aufenthaltsdauer lag im Median bei 17 Tagen (IQR 14-22). 176 (84%) Kinder wurden intensivmedizinisch behandelt, im Median für 7 Tage (IQR 4-12). In der Sonographie (n=190) zeigte sich Pleuraerguss-Stadium 1/2/3 in 47%/39%/14%. 19% der Kinder erhielten eine video-assistierte Thorakoskopie, 6% eine offene Thorakotomie. Zwei Kinder (1%) verstarben; 7 (3%) zeigten gesicherte und 23 (11%) mögliche Folgeschäden. Der *Spy*-Nachweis erfolgte in 27/183 (15%) Proben aus Blutkultur und/oder in 198/206 (96%) aus Pleurapunktat. In 35 von 71 Einsendungen konnte der *Spy*-Subtyp bestimmt werden, am häufigsten war *emm1*(29/35; 83%), gefolgt von *emm12* (3/35; 9%) und *emm3*, *emm68* und *emm75* (jeweils 1/35; je 3%).

Diskussion

Spy-assoziierte PPE/PE wurden im SJ10 bei 1/3 aller pädiatrischen PPE/PE-Fälle mit Erregernachweis diagnostiziert. Die Inzidenz stieg von 2010 auf 2020 um das 7,3-fache an, mit einem bisherigen Inzidenz-Maximum im präpandemischen SJ10 (2019/2020). In Deutschland lag der Anteil von PPE/PE-assoziierten *emm1* bei 83% (29/35); höher als bei Kindern in Spanien³ (14/27; 52%) und vergleichbar zu Frankreich⁴ (17/22; 77%).

Finanzielle Unterstützung: Pfizer Pharma GmbH (Berlin)

Referenzen

¹Liese 2018, ²Imöhl 2017, ³Sanchez-Encinales 2019, ⁴Bellulo 2016

P-107

Schwerwiegende Komplikation einer nekrotisierenden Pneumonie bei rezidivierender Weichteilinfektion mit PVL-positivem *Staphylococcus aureus*A. Flach¹, T. Tenenbaum², T. Stöhring², G. Ibbeken¹, M. Noatnick¹¹Sana Klinikum Lichtenberg, Kinderchirurgie, Berlin, DE²Sana Klinikum Lichtenberg, Pädiatrie, Berlin, DE**Fragestellung**Begünstigen PVL-positive *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen?**Methode**

Der Fall einer Patientin mit Zustand nach rezidivierenden Weichteilinfektionen und im Verlauf nekrotisierender Pneumonie wird beschrieben. Es erfolgte zudem eine Literaturrecherche bei schwerwiegenden Komplikationen bei Infektionen mit PVL-positivem MRSA.

Resultat

Ein 15-jähriges Mädchen präsentierte sich rezidivierenden mit Weichteilabzessen an unterschiedlicher Lokalisation. Es erfolgte der Nachweis eines PVL-positiven MRSA und anschließend eine entsprechende chirurgische Sanierung. Des Weiteren erfolgten begleitend MRSA-Sanierungsmaßnahmen.

Die Patientin stellte sich 6 Monate nach erstmaliger Präsentation mit Fieber, in reduziertem Allgemeinzustand und mit pulmonaler Symptomatik vor. Laborchemisch zeigten sich bei Aufnahme eine Leukopenie (1 Gpt/l) und ein erhöhtes CRP (130 mg/l). Die Patientin entwickelte eine nekrotisierende Pneumonie. Trotz adäquater MRSA-wirksamer Therapie kam es zu einer Zustandsverschlechterung mit Ausbildung des Vollbilds eines septischen Schocks. Im Rahmen der Diagnostik erfolgte der Nachweis eines PVL-positiven MRSA im Nasenrachen-Raum. Im Verlauf erfolgte die chirurgische Dekortikation ohne Teilresektion rechts sowie eine Tracheostomaanlage. Nach 9 Wochen Aufenthalt erfolgte die Entlassung zur Rehabilitationsmaßnahme. Im Verlauf kam es intermittierend zu 8 stationär therapiebedürftigen Pneumonien ohne chirurgischen Interventionsbedarf. Der Tracheostomaverschluss erfolgte nach einem Jahr. Die aktuelle Analyse der Literatur zeigte schwerwiegende Komplikationen nach PVL-positiver Infektion mit MRSA in bis zu 10%.

Fazit

Dieser Fall zeigt, dass sich aus Weichteilinfektionen bei PVL-Nachweis eine lebens einschränkende Komplikation entwickeln kann. Neben einer effektiven antibiotischen Therapie können wiederholt chirurgische Interventionen notwendig sein. Komplikation durch PVL-tragende *S. aureus* Stämme sind zwar selten, können jedoch intensivmedizinisch und kinderchirurgisch herausfordernd werden.

Hohe Krankheitslast durch schwere Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen im Herbst/Winter 2022/23 - DGPI Ad hoc-Atemwegsinfektionserfassung

M. Doenhardt¹, N. Diffloth¹, C. Gano¹, J. Schneider¹, T. Tenenbaum², D. Schneider³, A. Trotter⁴, R. Berner¹, J. P. Armann¹, M. Doenhardt⁵

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, DE

²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sana Klinikum Lichtenberg, Akademisches Lehrkrankenhaus, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

³Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Klinikum Dortmund, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Dortmund, DE

⁴Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Hegau-Bodensee-Klinikum Singen, Singen, DE

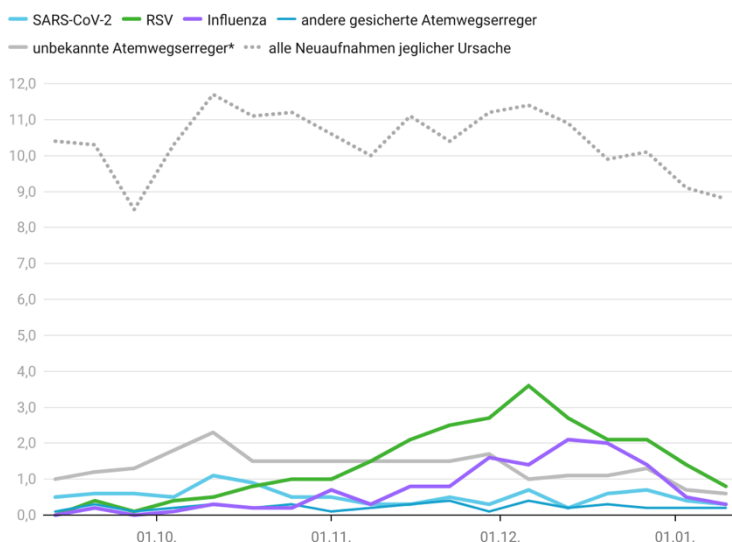
⁵Alle teilnehmenden Kliniken, Bundesweit, DE

Fragestellung

Aufgrund der durch die Pandemiemaßnahmen verursachten populationsbezogenen Immunitätslücken für saisonal auftretende Atemwegsviren und der Erfahrung der schweren und ungewöhnlich frühen RSV-Welle 2021 war eine hohe Belastung der Kinderkliniken im Herbst/Winter 2022/2023 durch respiratorische Virusinfektionen erwartbar. Daher erfolgte eine Erfassung der Belastung durch verschiedene Erreger von Atemwegsinfektionen (AWI) anhand einer deutschlandweiten Stichprobe von pädiatrischen Kliniken.

Neuaufnahmen mit Atemwegsinfektionen, durchschnittliche Fälle pro Tag pro meldende Klinik

Gemeldete Neuaufnahmen seit 13.09.2022. Daten aktualisiert am 16.01.2023.



Grafik: In der DGPI Ad hoc-Atemwegsinfektions-Erfassung gemeldete neu aufgenommene Kinder und Jugendliche in Deutschland. * Erregernachweis steht aus/nicht durchgeführt. Es gelten Neuaufnahmen aufgrund von klinischer Atemwegsinfektion als Hauptdiagnose durch SARS-CoV-2, RSV, Influenza oder andere gesicherte Atemwegserreger. • Quelle: DGPI Ad hoc-Atemwegsinfektions-Erfassung • Erstellt mit Datawrapper

Neuaufnahmen mit Atemwegsinfektionen, durchschnittliche Fälle pro Tag pro meldende Klinik

Methode

Die wöchentliche Abfrage *Ad hoc-Atemwegsinfektionserfassung* der DGPI startete am 13.09.2022. Die Meldung der Anzahlen von AWI durch SARS-CoV-2, RSV, Influenzaviren oder andere Atemwegserreger erfolgte online durch Personal der teilnehmenden Kliniken. Die Gesamtzahl von stationären Neuaufnahmen als auch die Anzahl von denjenigen mit AWI als Hauptaufnahmediagnose sowie die Anzahl von aufgrund von AWI intensivstationär behandelten Patient:innen wurden an einem Stichtag pro Woche, Dienstag 0-24h, erfasst.

Ergebnisse

Durchschnittlich beteiligten sich wöchentlich deutschlandweit 39 Kliniken (11,8% aller Kinderkliniken). Während sich mit 9-11 Fällen die durchschnittliche Anzahl von Neuaufnahmen pro Klinik pro Meldetag [nNA] über die Beobachtungszeit relativ konstant verhielt, stieg der Anteil von Aufnahmen aufgrund von AWI ab KW40 stetig an (27.09.: 21,4%; 15.11.: 36,2%). Ein Maximum erreichte der Anteil von Aufnahmen mit AWI in KW50 (06.12.: 50%; 5,7 nNA). Zu diesem Zeitpunkt erreichten ebenfalls die Neuaufnahmen aufgrund von RSV (3,6 nNA) als auch eine Woche später die aufgrund von Influenzavirus-Infektionen (2,1 nNA) ihren Höhepunkt. Die Höchstzahlen der durchschnittlichen intensivstationären Belastung aufgrund AWI [nITS] zeigten sich zeitverzögert erst in KW52 (20.12.) mit durchschnittlich 3 nITS. Auch hier waren RSV mit 1,7 nITS und Influenza mit 1,2 nITS die vorherrschenden Erreger. Zum Jahreswechsel 2022/23 zeichnete sich vorerst [Stand 10.01.2023] ein Rückgang der Neuaufnahmen sowie der intensivstationären Fälle ab.

Fazit

Insbesondere im November/Dezember 2022 zeigte sich eine deutliche Zunahme der Krankheitslast mit AWI in den meldenden Kinderkliniken. Insbesondere RSV und Influenza machten dabei den größten Anteil aus. SARS-CoV-2 spielte eine untergeordnete Rolle. Die Ergebnisse unterstreichen die Wertigkeit einer systematischen Erfassung von Infektionskrankheiten zur objektivierbaren und dynamischen Darstellung der tatsächlichen Krankheitslast.

Literaturangaben

[1] Tenenbaum T, Doenhardt M, Diffloth N, Berner R, Armann JP, (2022), High burden of RSV hospitalizations in Germany 2021-2022, *Infection*, 1587-1590, 50 (6), doi: 10.1007/s15010-022-01889-6

[2] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, (2023), Ergebnisse der Atemwegsinfektions-Erfassung, <https://dgpi.de/awi-erfassung-update/>

Tuberkulose als Differentialdiagnose für einen metastasierten Hirntumor

A. Wagner¹, S. Becker², W. J. Schulz-Schaeffer³, S. Schneitler², J. Oertel⁴, S. Senger⁴, D. München⁴, A. Haußmann⁵, W. Reith⁵, S. Heidtmann¹, R. Furtwängler¹, A. Simon¹, D. Schöndorf¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Saar, DE

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Saar, DE

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Neuropathologie, Homburg, Saar, DE

⁴Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurochirurgie, Homburg, Saar, DE

⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Homburg, Saar, DE

Case description

A previously healthy sixteen-year-old male presented to the emergency department with weakness after recurrent vomiting for two weeks, sensitivity to light and altered taste. Previously he has complained of headaches for several months. Physical examination was remarkable for unsteady gate and paresthesia in the left upper extremity as well as left proximal lower extremity.

Papilledema was noted in fundus exam. Cranial MRI showed a right sided temporomesial contrast enhanced mass (20 x 23 mm) with perifocal edema as well as an irregularly shaped contrast enhanced mass in the left cerebellum with extensive perifocal edema, compromising the adjacent sulci, the fourth ventricle and the vermis as well as the cerebellar pedunculus, which led to hydrocephalus. Total resection of the right cerebellar lesion was achieved. Neuropathological examination revealed a granulomatous inflammation with central caseous necrosis with formation of an abscess-like peripheral ridge with desmoplastic reaction. Cellular components were epithelioid cells and giant cells.

IGRA in serum and specific PCR tests as well as Kinyoun and Auramine stains for acid fast rods and mycobacterial culture remained negative in the resected tissue, and in stomach secretions, urine and liquor. However, upon taking a more detailed travel history, the patient stated that he traveled to the Caucasus as a two-year-old and recently had his grandmother from the Caucasus visit. Therefore, tuberculosis was considered among the likely differential diagnoses and he was treated with rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, ethambutol and moxifloxacin. In addition, he received therapy with steroids, at first intravenous dexamethasone and later oral prednisolone for a total of four weeks.

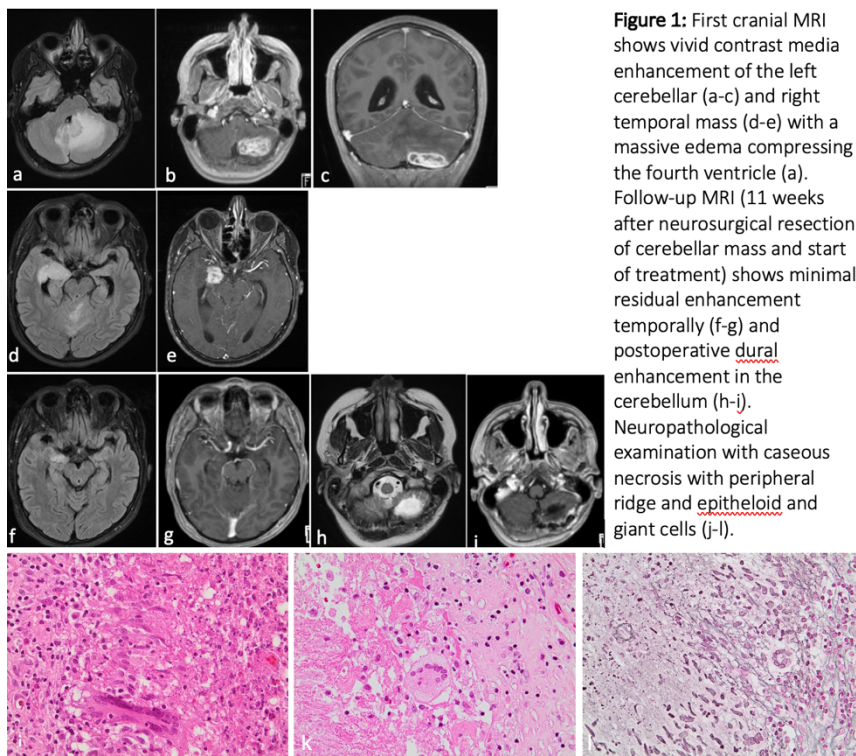


Figure 1: First cranial MRI shows vivid contrast media enhancement of the left cerebellar (a-c) and right temporal mass (d-e) with a massive edema compressing the fourth ventricle (a). Follow-up MRI (11 weeks after neurosurgical resection of cerebellar mass and start of treatment) shows minimal residual enhancement temporally (f-g) and postoperative dural enhancement in the cerebellum (h-i). Neuropathological examination with caseous necrosis with peripheral ridge and epithelioid and giant cells (j-l).

Follow up and outcome

He received a combination of above mentioned five drugs for two months. Following that, isoniazide and rifampicine will be continued for a total of one year. So far, he has tolerated treatment well and is asymptomatic. Follow-up imaging showed complete remission of the temporomesial lesion that was not resected and no new lesions. This case demonstrates the importance of considering tuberculosis in patients with a second-generation migration background as well as that in extrapulmonary tuberculosis (especially CNS tuberculosis). Mycobacterial diagnostics show low sensitivity and detection is often not possible.

Infektion als Ursache für Fieber in einem Patienten mit Fieber-Syndrom

A. Wagner¹, R. Furtwängler¹, T. Gomes², F. Reiner², T. Schönberger², S. Nemat³, P. S. Raczeck³, C.-M. Meier⁴, D. Praschmo⁴, S. Becker⁵, A. Simon¹, T. Illhardt⁶, E. Sturm⁶, D. Schöndorf¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Saar, DE

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Saar, DE

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Homburg, Saar, DE

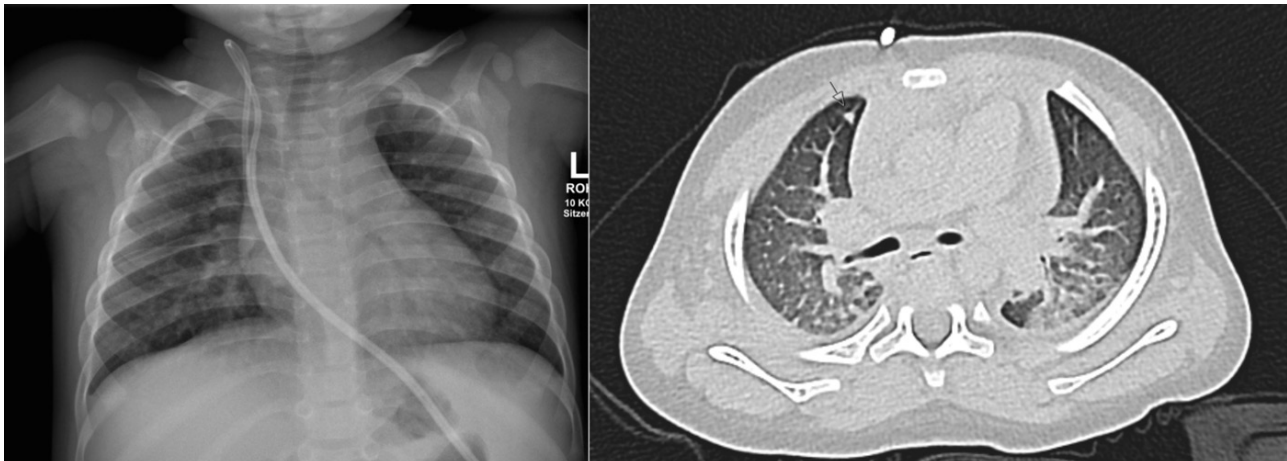
⁴Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Homburg, Saar, DE

⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Saar, DE

⁶Universitätsklinikum Tübingen, Kinderheilkunde I - Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie, Tübingen, DE

Case presentation

A 15-month-old male with a known fever syndrome presented to the emergency department with fever of 40.6°C and vomiting. He had previously been diagnosed with a DNase-2-deficiency following recurrent fever episodes and started Ruxolitinib therapy six months before the current presentation. He received parenteral nutrition at home. Since then, he has been fever-free for four months. Due to portal hypertension, he has hypersplenism with pancytopenia.



Chest X ray and CT scan upon admission

On the day of admission, physical exam revealed no suspicious findings other than reduced general status. Laboratory studies showed low leukocytes of 3100/μl (ANC of 2000/μl), elevated C-reactive protein of 83.7 mg/l and procalcitonin of 70.4 ng/ml. Blood cultures were positive for *Staphylococcus aureus* with a time to positivity of 6:15 hours. Chest x-ray showed inhomogeneous opacities of both lungs, suspicious for abscesses. A CT scan of the lungs revealed several consolidations, mainly peripherally, the largest measuring 9 mm as well as hilar lymphadenopathy. In addition, there was right cervical soft tissue opacity along the Hickman catheter.

Empiric broad-spectrum antibiotics with piperacillin-tazobactam and teicoplanin was started and de-escalated to cefazolin according to the antibiogram. Fosfomycin was added for better penetration in abscesses. Antibiotic treatment was continued for 28 days.

The patient became asymptomatic quickly, CRP returned to normal levels at day twelve of antibiotic therapy and a repeat CT scan after 28 days of antibiotics showed significant decrease in the size of the lesions, perihilar lymphadenopathy was completely reversed.

Discussion

Pharyngeal screening swabs during prior hospital stays were repeatedly positive for *Staphylococcus aureus*. A month prior he was admitted because of a defect in his Hickman catheter which had to be repaired with a silicone adhesive. Contamination by pharyngeal *Staphylococcus aureus* contamination, anytime from the occurrence of the damage until repair of the catheter, is a likely origin of the current infection with septic emboli. This case also demonstrates the importance of a high level of suspicion for threatening infectious agents as a cause of fever in a patient with a fever syndrome, especially when on effective therapy for said syndrome and with other risk factors such as a central line with parenteral nutrition and pancytopenia.

T cell repertoire breadth correlates with vulnerability to respiratory infections in the LoewenKIDS birth cohort

C. Gottschick¹, L. Paschold², S. Langer¹, B. Klee¹, S. Diexer¹, I. Aksentijevich³, C. Schultheiß², O. Purschke¹, P. Riese⁴, S. Trittel⁴, R. Haase⁵, F. Dressler⁶, W. Eberl⁷, T. Strowig⁸, C. Guzman⁴, R. Mikolajczyk¹, M. Binder²

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Halle (Saale), DE

²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Department für Innere Medizin IV (Hämatologie und Onkologie), Halle (Saale), DE

³National Institutes of Health, Inflammatory Disease Section, National Human Genome Research Institute, Bethesda, US

⁴Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, Braunschweig, DE

⁵Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Klinik für Neonatologie und Kinderintensivmedizin, Halle (Saale), DE

⁶Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, DE

⁷Klinikum Braunschweig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Braunschweig, DE

⁸Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Mikrobielle Immunregulation, Braunschweig, DE

We set out to gain insight into peripheral blood B and T cell repertoires from 120 infants of the LoewenKIDS birth cohort to investigate determinants of vulnerability for early life respiratory infections. Low antigen-dependent somatic hypermutation of B cell repertoires, as well as low T and B cell repertoire clonality, high diversity, and high richness especially in public T cell clonotypes reflected the immunological naivety at 12 months of age when high thymic and bone marrow output are associated with relatively few prior antigen encounters. Infants with inadequately low T cell repertoire diversity or high clonality showed higher numbers of acute respiratory infections over the first four years of life. No correlation of T or B cell repertoire metrics with other parameters such as sex, birth mode, older siblings, pets, the onset of daycare, or duration of breast feeding was noted. Together, this study supports that – regardless of T cell functionality – the breadth of the T cell repertoire is instrumental for protection against acute respiratory infections in the first four years of life. Moreover, this study provides a precious resource of millions of T and B cell receptor sequences from infants with available metadata for researchers in the field.

Evaluation von CXCL13 als diagnostischen Marker bei 284 Kindern und Jugendlichen der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (2013-2021) mit V.a. Neuroborreliose.

J. Eßlinger¹, L. Jung¹, T.-T. Lâm², A. Streng¹, C. Schön², V. Fingerle³, J. Liese¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie, Würzburg, DE

²Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, DE

³Nationales Referenzzentrum für Borrelien, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, DE

Fragestellung

Die sichere Diagnosestellung einer akuten Lyme Neuroborreliose (LNB) ist anhand der etablierten Kriterien nicht immer möglich. Das Chemokin CXCL13 zeigt im Liquor bei Erwachsenen eine hohe Sensitivität und Spezifität für eine LNB.[1] Wir untersuchten CXCL13 als diagnostischen Marker einer LNB im Kindes- und Jugendalter.

Methode

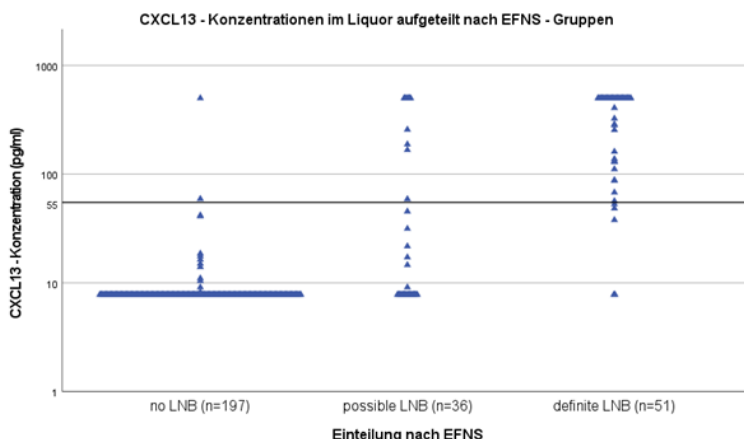
Es wurde CXCL13 mittels ELISA (Human CXCL13/BLC/BCA; R&D Systems; assay range: 7,8 – 500 pg/ml) in Liquorproben von 284 hospitalisierten Kindern mit Verdacht auf LNB bestimmt. 232 Proben stammen von Patienten mit asservierten Liquores (2013-2018), 52 Patienten wurden prospektiv eingeschlossen (2018-2021). Alle Patienten wurden anhand der EFNS-Leitlinie Neuroborreliose in drei Gruppen eingeteilt: no LNB (nLNB, n = 197), possible LNB (pLNB, n = 36) und definite LNB (dLNB, n=51). [2]

Resultat

In der Gruppe nLNB hatten 182/197 (92,4%) der Patienten CXCL13-Werte unter der Nachweisgrenze (7,8 pg/ml). Über der Nachweisgrenze (≥ 500 pg/ml) war CXCL13 bei einem Patienten (0,5%) mit Ureaplasmeninfektion. Die übrigen 14 (7,1%) Patienten hatten Werte zwischen 7,8 und 59,3 pg/ml (Median: 14,5 pg/ml). In der Gruppe pLNB hatten 19/36 (52,8%) der Probanden einen CXCL13-Wert $<7,8$ pg/ml, 7/36 (19,4%) einen Wert ≥ 500 pg/ml und 10 (27,8%) der Patienten einen Wert zwischen 9,1 und 257,1 pg/ml (Median: 38,45 pg/ml). In der Studiengruppe dLNB war CXCL13 in 31/51 (60,8%) der Proben ≥ 500 pg/ml, bei 18/51 (35,3 %) der Patienten lagen die Werte zwischen 37,9 und 407 pg/ml (Median 129,9 pg/ml). Zwei Patienten (3,9 %) mit dLNB hatten Werte $<7,8$ pg/ml: ein mit Immunglobulinen und Antibiotika vorbehandelter Patient mit Guillán-Barré-Syndrom und ein Patient mit peripherer Fazialisparese. Bei einem Cut-Off Wert von 55 pg/ml ergab sich für die Gruppen dLNB und pLNB im Vergleich zur Gruppe nLNB eine Sensitivität von 65,5 % (95%-CI = (54,5%; 75,2%)). Die Spezifität betrug 99% (95%-CI = (96%; 100%)). Bei der alleinigen Betrachtung der Gruppe dLNB gegenüber der Gruppe nLNB betrug die Sensitivität 90,2% (95%-CI = (77,9%; 96,3%)).

Fazit

Die Ergebnisse zeigen CXCL13 bei Verwendung eines Cut-Off Wertes von 55 pg/ml als hoch spezifischen Marker, insbesondere für den Ausschluss einer LNB im Kindes- und Jugendalter. Dadurch kann CXCL13 in Zukunft einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik der LNB einnehmen und dazu beitragen, unnötige und aufwändige Antibiotikatherapien zu vermeiden.



Literaturangaben:

[1] Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U, (2018), Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis, Clin Microbiol Infect, 1234-1240, Dec;24(12)

[2] Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, (2010), European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis, Eur J Neurol, 8-16, Jan;17(1)

Stationäre Krankheitslast des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) bei Kindern im Alter von ≤ 2 Jahren in Deutschland: retrospektive Analyse von Krankenhausdaten aus einer nationalen Vollerhebung, 2019-2021

M. Wick, O. Damm, R. Kramer, M. Bangert

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, DE

Fragestellung

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein Erreger, der in saisonalen Wellen Atemwegserkrankungen wie Pneumonie, Bronchitis und Bronchiolitis verursacht. In erster Linie sind Säuglinge und Kleinkinder betroffen. Nationale Daten zur Epidemiologie und zum Ressourcenverzehr durch RSV-Erkrankungen sind begrenzt. Ziel dieser Studie ist die Quantifizierung der Anzahl der RSV-bedingten Krankenhausaufenthalte bei Kindern im Alter von ≤ 2 Jahren, sowie des damit verbundenen Ressourcenverzehrs im stationären Sektor in Deutschland.

Methode

Öffentlich zugängliche Krankenhausdaten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), basierend auf einer nationalen Vollerhebung, wurden retrospektiv für die Kalenderjahre 2019 bis 2021 analysiert. Alle Fälle mit einer Hauptdiagnose einer schweren akuten respiratorischen Infektion (SARI, ICD-10 Codes J09-J22) wurden extrahiert. RSV-Fälle wurden als Fälle mit einer primären RSV-spezifischen Diagnose von entweder J12.1 (Pneumonie), J20.5 (Bronchitis) oder J21.0 (Bronchiolitis) definiert. Für RSV-Hospitalisierungen wurden die durchschnittliche Verweildauer (VWD), sowie die Anteile der intensivmedizinisch behandelten und mechanisch beatmeten RSV-Hospitalisierungsfälle ermittelt.

Resultat

Von 2019 bis 2021 gab es in Deutschland 72.821 Krankenhausaufenthalte von Kindern im Alter von ≤ 2 Jahren mit einer Hauptdiagnose von RSV (2019: 26.052, 2020: 15.407, 2021: 31.362). In dieser Altersgruppe machte RSV 39,2% aller SARI-bedingten Krankenhausaufenthalte aus. Die Mehrheit der RSV-bedingten Krankenhausaufenthalte (54.342) trat bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr auf, wobei RSV 57,8% aller SARI-Krankenhausaufenthalte in dieser Altersgruppe verursachte. Bei 48,1% der RSV-Fälle in der Altersgruppe ≤ 2 Jahre war die Hauptdiagnose Bronchiolitis, gefolgt von Bronchitis (28,8%) und Pneumonie (23,1%). Die mittlere VWD betrug 4,5 Tage, 5,6% der Fälle wurden auf die Intensivstation aufgenommen und 4,6% der Fälle wurden mechanisch beatmet.

Fazit

RSV verursacht eine erhebliche Krankheitslast und ist eine der Hauptursachen für SARI-bedingte Krankenhausaufenthalte von Kindern im Alter von ≤ 2 Jahren in Deutschland. Unsere Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit, Strategien zur Prävention von RSV bei Säuglingen und Kleinkindern zu erforschen und zu bewerten.

Diese Studie wurde von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH finanziert.

Rezidivierende Pneumokokken Meningitis – eine Fallvorstellung

D. Plaschka¹, J. Scherer¹, J. Winter², G. Reichelt², G. Staatz³, M. A. Brockmann⁴, K. Poplawska⁵

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, DE

²Universitätsmedizin Mainz, Sektion Neuropädiatrie, Mainz, DE

³Universitätsmedizin Mainz, Sektion Kinderradiologie, Mainz, DE

⁴Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie, Mainz, DE

⁵Universitätsmedizin Mainz, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose, Mainz, DE

Einleitung

Nach der Implementierung der Impfungen gegen *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* und *Haemophilus influenzae* ist die Inzidenz der bakteriellen Meningitis in Industriestaaten im pädiatrischen Kollektiv über zwei Lebensmonaten gesunken. Bei Säuglingen unter zwei Monaten bleibt die Inzidenz mit 81/100.000 am höchsten, hier sind die typische Erreger Gruppe B-Streptokokken und *Escherichia coli*. Unbehandelt erreicht die Erkrankung eine Mortalität von nahezu 100%, auch mit optimaler Behandlung ist die Morbidität hoch und neurologische Folgeschäden häufig.

Fallvorstellung

Eine bisher gesunde, vier Jahre alte Patientin stellte sich mit Erbrechen, Fieber, Kopfschmerzen und Berührungsempfindlichkeit seit einem Tag vor. Bei klinisch meningealen Zeichen erfolgte die Lumbalpunktion und empirische Therapie mit Cefotaxim und Aciclovir. Die Liquorkultur wies Pneumokokken Serotyp 11 A auf. Nach 10 Tagen Therapie kam es zur vollständigen Erholung.

Drei Wochen nach Entlassung stellte sie die Patientin mit erneut gleicher Symptomatik vor. Mittels point of care Polymerase-Kettenreaktion wurden Pneumokokken nachgewiesen. Bei Rezidiv einer Pneumokokken Meningitis erfolgte die kombinierte Therapie mit Cefotaxim und Rifampicin, sowie supportiv zur Reduktion möglicher neurologischer Folgeschäden die Therapie mit Dexamethason. Auslösend der zweiten Episode war Pneumokokken Serotyp 16 F.

Bei zweiter invasiver Pneumokokken Infektion ergab sich kein Anhalt für einen Immundefekt oder anatomische Auffälligkeiten im Sinne einer Fistel oder eines Liquorlecks. Es kam zur vollständigen Erholung. Die Entlassung erfolgte mit Amoxicillin/Clavulansäure über zwei Wochen.

5 Tage nach Beendigung der oralen Prophylaxe erfolgte die Wiedervorstellung mit erneutem Verdacht der Meningitis. Es konnten ebenfalls Pneumokokken Serotyp 16 F im Liquor nachgewiesen werden. Mittels intrathekaler Kontrastmittelgabe konnte ein Liquorleck im Bereich des Cavum Meckeli nachgewiesen und anschließend operativ gedeckt werden. Nach erneuter Therapie konnte die Patientin in unbeeinträchtigtem Zustand entlassen werden. Weitere Episoden traten nicht auf.



cMRT - Liquorleck

Zusammenfassung

Einer wiederholten invasiver Pneumokokken Infektion, mit unterschiedlichen Serotypen, bei einer immungesunden Patientin lag ein Liquorleck zu Grunde. Dieses konnte jedoch nicht mittels konventioneller Bildgebung, sondern nur mit intrathekaler Kontrastmittelgabe nachgewiesen werden.

Literaturangaben

- [1] C.N. van Ettekoen, D. van de Beek, M.C. Brouwer, (2017), Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges, *Clinical Microbiology and Infection*, 601 - 606
- [2] Jean Gaschignard et al, (2014), Invasive Pneumococcal Disease in Children Can Reveal a Primary Immunodeficiency, *Clinical Infectious Diseases* , 244-51
- [3] Laia Alsina et al, (2015), Recurrent Invasive Pneumococcal Disease in Children: Underlying Clinical Conditions, and Immunological and Microbiological Characteristics, *Plos one*, 1371
- [4] Amira Masri et al, (2018), Recurrent meningitis in children: etiologies, outcome, and lessons to learn, *Child's Nervous System*, 1541-1547

P-115

Two cases of pediatric pulmonary cystic echinococcosisG. Equihua Martinez¹, C. Jensch², A. Schneider³, A. Lindner¹, H. Girschick², J. Richter¹¹Charité Universitätsmedizin, Institut für Internationale Gesundheit, Berlin, DE²Vivantes Klinikum Friedrichshain, Children's Hospital, Berlin, DE³Charité Universitätsmedizin, Department of Pediatric Surgery, Berlin, DE

The lung is the second most frequently involved organ in cystic echinococcosis (CE).

Case 1

A ten-year-old Bulgarian boy of Turkish descent was small for age but otherwise well until one day he started vomiting and collapsed in the school WC. He was rescued by his teacher and transported with the ambulance to the next hospital where an allergic rash on his entire body was noticed. Cystic echinococcosis (CE) was diagnosed based on chest X ray showing circular structures in the left inferior lung lobe (Fig. 1a). Initially, the differential blood count was normal, but later eosinophilia evolved. Serology was also initially negative and turned positive during the days after the acute clinical event. Treatment was administered with albendazole (ABZ) 15 mg/kg/d for six months + the scolicial anti-helminthic praziquantel (PZQ) 50 mg/d was added for 5 days. A couple of weeks later he experienced a similar serious episode. Therefore, surgery was performed under ABZ + PZQ coverage (Fig. 1b). ABZ was continued for 3 months after surgery. Since then, the boy is well.

Case 2

A six-year-old boy who grew up in Vietnam, Greece and Italy. He was small for age but otherwise well until one day when he started coughing bloody membranes. He was taken to a hospital where high eosinophilia and two circular masses in right middle and inferior lung lobe were detected. Highly positive serology confirmed the suspicion of pulmonary CE.

Since the parents were reluctant to make the boy undergo invasive surgery and he had evidently had a spontaneous rupture of his pulmonary cyst conservative therapy with ABZ 15 mg/d for three months was attempted. The patient was stable until one year later, when he once again expectorated blood and membrane fragments of the rest of the pulmonary echinococcal cyst (Fig. 2) whereas allergic phenomena were not observed. ABZ therapy was resumed and PZQ 50 mg/kg/d was added for five days. Four months later, he again experienced an episode with hemoptysis. Surgery is envisaged.

Pulmonary CE usually requires surgical therapy (1) because the scar and cyst cavity left in the lung even after successful antihelminthic therapy is a risk factor for recurrent bleeding and for bacterial overgrowth. Although conservative therapy may sometimes be successful, the majority of cases with larger cysts require surgical treatment (2,3). Generally, possibly minimally invasive surgical methods are preferred (1,4).

Infektionsimmunologie / Impfungen

P-116

Country-specific needs, ethics and regulatory requisites related to implementing a trial volunteer registry across Europe: the VACCELERATE volunteer registry experience

J. Salmanton-García¹, E. Álvarez-Barco², C. D. Argyropoulos³, A. Macken², J. Wyatt², P. Mallon², O. A. Cornely⁴, Z. D. Pana³

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²University College Dublin, National University of Ireland, Dublin, IE

³European University of Cyprus, Nicosia, CY

⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

Background

The pan-European VACCELERATE network established the first transnational harmonised registry that serves as single entry-point for volunteers willing to participate in trials in Europe. The responsible ethics committee (EC) granting the favourable opinion to the establishment of the registry both for adults and children is the EC of the Medical Faculty of the University of Cologne (UoC), Cologne, Germany. However, each country is advised to inform their local EC to discuss specific requirements. We aimed to summarise the ethics and regulatory processes for the activation of the first transnational European clinical trial volunteer registry.

Methods

The VACCELERATE Volunteer Registry managing team had individual explanatory meetings with each National Coordinator (NC), interested to include their country in the Volunteer Registry. The key points for the registry activation are the translations into the new languages and the favourable opinion of the local EC. A copy of UoC EC approval for the Volunteer Registry both in German and English versions, a description of the Volunteer Registry, data handling, role of each country – data management and data protection and implications for the volunteers registered was handled to each NC.

Results

Although most countries had either a national or both a local and a national body involved in ethics approval, in the case of the activation of the Volunteer Registry, the favourable opinion was granted by the national regulatory/bioethical authorities. Time to approval ranged from 2 to > 24 weeks. While the reported time for approval concerned research studies in general, 4 countries reported that fast-track reviews in case of the registry. 88% of the countries could obtain an expedited review and approval process for exceptional circumstances (i.e., COVID-19 pandemic).

Conclusions

Despite the briefing and materials provided to NC, a disparity exists between the interpretation of what was needed to get the Volunteer Registry approved in the individual countries and the presentation of the Volunteer Registry to the ethics approval bodies. The involvement and advice of local data protection officers at early stages would facilitate and accelerate the process. The required ethics approval processes for volunteer registries should become easier with the roll-out and harmonisation of GDPR legislation across Europe.

P-118

Public health communication for vaccine trials: the VACCELERATE pan-European toolkit

J. Leckler¹, C. D. Argyropoulos², J. Salmanton-García³, O. A. Cornely¹, Z. D. Pana²

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

²European University of Cyprus, Nicosia, CY

³Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

Background

The present work exhibits a set of harmonised vaccine trial educational and promotional tools for the general public, designed and disseminated by the pan-European VACCELERATE network. The main objective is to raise awareness of vaccine trial participation in the general population, but also to increase the information accessibility to trustful sources regarding vaccine trials.

Methods

The tools' development has followed the aims and principles of the VACCELERATE project, focusing on trial inclusiveness and equity and they are adjusted to the local country requirements to improve public health communication.

Results

The educational material provides the European Union's (EU) general public with fundamental knowledge about vaccine clinical research, as well as informs the public about possible benefits and disadvantages of trial participation.

Conclusions

The produced material could also be useful for filling knowledge gaps of healthcare personnel and providing the appropriate future patient education for vaccine trials, as well as to tackle vaccine hesitancy and parents' concerns for potential participation of children in vaccine trials.

Establishing the VACCELERATE Site Network: Capacity Mapping of Clinical Trial Sites

P. Wipfler¹, J. Salmanton-García¹, G. Vella², S. H. I. Hofstraat³, P. Bruijning-Verhagen³, O. A. Cornely¹

¹University Hospital Cologne, Cologne, DE

²Healex GmbH, Cologne, DE

³University Medical Center Utrecht, Utrecht, NL

Background

The clinical research network VACCELERATE established the VACCELERATE Site Network, a platform for clinical trial sites mapping. Acting as an information broker between sites and sponsors, the ultimate aim of the Site Network is to boost the conduct of clinical trials across country borders. The Site Network is organized and coordinated within the communication platform ClinicalSite (<https://clinicalsite.org/>).

Methods

The Site Network is open for registration for all clinical trial sites in Europe, with a worldwide expansion planned. Sites can participate by applying to the VACCELERATE Coordination Office (trialsites@vaccelerate.eu), receiving access to ClinicalSite. ClinicalSite is a platform for information and data exchange between stakeholders in clinical trials, adapted to support the needs of the Site Network. Site information such as location and type of organization, information about previous experience conducting (vaccine) clinical trials, available infrastructure and preferences, as well as certificates for site and staff can be stored and updated by designated persons in respective partnership spaces. A certification system was set up to prioritize qualified, experienced and motivated trial sites and encourage inexperienced trial sites to improve their qualification. Uploading current GCP certificates and investigator CVs, experience in vaccine trials and cooperating certified laboratories is awarded with different levels of certification badges. To also conduct capacity building, VACCELERATE offers online courses to the sites. Once, the uploaded certificates are reviewed, the corresponding certification badge is available for download. ClinicalSite offers the option to share documents such as SOPs and to request a read receipt.

Results

A network of capable clinical trial sites in Europe has been built and is constantly expanding, with 487 sites in 39 countries as of January 2023. It has been employed for 21 requests from vaccine developers as well as for scientific surveys, allowing a better understanding of pandemic situations from a trial site's perspective.

Conclusion

The capacity mapping performed by the ClinicalSite tool within the VACCELERATE Site Network enables functional matching of clinical trial sites with sponsors. The platform provides necessary functions to collect relevant information and organize the trial sites according to their capabilities, alongside other quality assessment tools developed within VACCELERATE.

Poliovirus vaccination status among adult participants in the VACCELERATE Volunteer Registry

J. A. Nacov^{1,2,3}, J. Salmanton-García^{1,2}, H.-J. Schmitt^{1,2,3}, O. A. Cornely^{1,2,3,4}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, DE

²University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital of Cologne – Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, DE

⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, DE

Background

In 2022, cases of poliomyelitis related to circulating vaccine derived polioviruses (cVDPV) occurred in unvaccinated persons in non-endemic countries. Consequently, poliovirus vaccination coverage in non-endemic countries needs to be elucidated. The EU funded VACCELERATE Volunteer Registry was used for this citizen science initiative.

Methods

Over 30 000 adult volunteers in 15 European countries registered at VACCELERATE.eu. Adult volunteers were invited to fill an eCRF on first entry in the oldest available vaccination card and poliovirus vaccinations including number, type, valence and time of administration. Underlying chronic diseases were known from initial registration.

Results

Between 28.10.2022 and 23.11.2022, 5 989 of 31 333 (19%) volunteers completed the eCRF, most participants originating from Germany (95.9%), followed by Ireland (1.5%) and Austria (0.5%).

Within German volunteers, complete vaccination status against poliovirus, defined as ≥ 4 trivalent vaccine doses or equivalent mono-/bivalent oral vaccines, was found in 2 249 (41.3%) volunteers. In 1 204 (22.1%) volunteers, vaccination status was uncertain despite receipt of 4-5 doses, as type and valence were not specified. A total of 313 (5.7%) volunteers did not know whether they had been vaccinated; 528 (9.7%) volunteers stated they had been vaccinated, but number of doses was unknown. From the 1 155 (21.2%) volunteers with incomplete immunization, 62 volunteers (1.1%) declared never having been vaccinated against poliovirus, and 19 (1.7%) had active cancer within prior two years. Mean year of oldest vaccination certificate in volunteers with complete vaccination status was 1978 and mean year of birth 1975. In volunteers with incomplete vaccination status 1992 and 1978 respectively. Men had complete vaccination in 35.7% versus 61.8% in women.

	Overall		Complete vaccination		Incomplete vaccination		Uncertain vaccination	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Polio vaccine doses								
0	62	1.1	.	.	62	5.4	.	.
1	221	4.1	.	.	221	19.1	.	.
2	360	6.6	.	.	360	31.2	.	.
3	512	9.4	.	.	512	44.3	.	.
4	805	14.8	236	10.5	.	.	569	27.8
5	1009	18.5	374	16.6	.	.	635	31.1
6	698	12.8	698	31.0
7	390	7.2	390	17.3
8	219	4.0	219	9.7
9	133	2.4	133	5.9
10	90	1.7	90	4.0
11	46	0.8	46	2.0
12	28	0.5	28	1.2
13	19	0.3	19	0.8
14+	16	0.3	16	0.7
Unknown whether vaccinated	313	5.7	313	15.3
Vaccinated, unknown doses	528	9.7	528	25.8
Birth year	1975 (1964-1986) [1932-2003]		1975 (1966-1987) [1932-2003]		1968 (1959-1982) [1933-2003]		1978 (1964-1987) [1936-2003]	
Year oldest vaccination booklet	1984 (1971-1995) [1941-2022]		1978 (1969-1989) [1951-2021]		1992 (1974-2003) [1941-2022]		1986 (1976-1995) [1950-2022]	
Sex								
Female	3123	57.3	1391	61.8	585	50.6	1147	56.1
Male	2185	40.1	803	35.7	540	46.8	842	41.2
Diverse	12	0.2	4	0.2	2	0.2	6	0.3
Underlying conditions								
High blood pressure	788	14.5	278	12.4	213	18.4	297	14.5
Coronary heart disease or history of heart attack	97	1.8	16	0.7	35	3.0	46	2.2
Heart failure	54	1.0	10	0.4	19	1.6	25	1.2
Asthma, COPD, chronic bronchitis or emphysema	443	8.1	173	7.7	107	9.3	163	8.0
Chronic hepatitis B or C	8	0.1	2	0.1	4	0.3	2	0.1
Chronic non-infectious liver disease including liver cirrhosis	28	0.5	12	0.5	8	0.7	8	0.4
Chronic kidney disease including renal insufficiency	34	0.6	9	0.4	8	0.7	17	0.8
20 kg or more overweight	560	10.3	206	9.2	135	11.7	219	10.7
Diabetes mellitus	165	3.0	43	1.9	59	5.1	63	3.1
HIV	52	1.0	18	0.8	19	1.6	15	0.7
Cancer currently being treated or having been treated in the last 2 years	72	1.3	23	1.0	19	1.6	30	1.5
Epilepsy	33	0.6	13	0.6	8	0.7	12	0.6
Serious chronic illness of the stomach or intestine	49	0.9	13	0.6	15	1.3	21	1.0
Serious disease of the musculoskeletal system	62	1.1	18	0.8	14	1.2	30	1.5
Mental illness	299	5.5	112	5.0	74	6.4	113	5.5
History of stroke	32	0.6	11	0.5	14	1.2	7	0.3
Other illness	1247	22.9	497	22.1	266	23.0	484	23.7

Table 1. Summary of the volunteer characteristics and numbers

Conclusions

Poliovirus vaccination status is difficult to assess due to absent or incomplete records on previously administered doses, indicating the need for integral electronic vaccination recording. The closer the year of oldest available vaccination certificate and birth, the more likely complete vaccination status was reported. The same applies to female sex. Few patients with cancer particular at risk reported to have incomplete polio vaccination status.

P-121

A Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) is Efficacious in Adults \geq 60 Years of Age (YOA)

M. G. Ison¹, A. Papi², J. M. Langley³, D.-G. Lee⁴, I. Leroux-Roels⁵, F. Martinon-Torres⁶, T. F. Schwarz⁷, R. N. van Zyl-Smit⁸, N. Dezutter⁹, N. de Schrevel¹⁰, L. Fissette⁹, M.-P. David⁹, M. Van Der Wielen⁹, L. Kostanyan⁹, V. Hulstrom⁹, L. Lakemeyer¹¹, L. Lakemeyer¹¹

¹Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, US

²University of Ferrara, St. Anna University Hospital, Ferrara, IT

³Dalhousie University, IWK Health and Nova Scotia Health, Halifax, CA

⁴The Catholic University of Korea, Seoul, KR

⁵Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, BE

⁶Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, ES

⁷Klinikum Würzburg Mitte, Campus Juliusspital, Würzburg, DE

⁸University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, ZA

⁹GSK, Wavre, BE

¹⁰GSK, Rixensart, BE

¹¹GSK, München, DE

Question

RSV-associated acute respiratory infections (ARI), particularly lower respiratory tract diseases (LRTD), present a significant disease burden in older adults. Currently, there are no approved vaccines against RSV. We present results from an ongoing study designed to demonstrate the vaccine efficacy (VE) of the AS01E-adjuvanted RSVPreF3 OA in adults \geq 60 YOA.

Methods

This ongoing, phase 3, observer-blind, placebo-controlled, multi-country study (NCT04886596) enrolled adults \geq 60 YOA from the northern and southern hemispheres. Participants were randomized (1:1) to receive a single dose of RSVPreF3 OA or placebo before the RSV season. The primary objective was to demonstrate VE of a single dose of RSVPreF3 OA in preventing RSV-confirmed LRTD during one RSV season (criterion: lower limit of VE confidence interval [CI] $>$ 20%). VE is reported also against severe RSV-confirmed LRTD, RSV-confirmed ARI, RSV-confirmed LRTD and RSV-confirmed ARI by RSV subtype (RSV-A and RSV-B), and RSV-confirmed LRTD by age, baseline comorbidity and frailty status. RSV-A/B was confirmed by quantitative RT-PCR.

Results

A total of 26,664 participants were enrolled, of whom 24,966 (RSVPreF3 OA: 12,467; placebo: 12,499) were included in the exposed set and 24,960 (RSVPreF3 OA: 12,466; placebo: 12,494) in the efficacy analysis. The mean age was 69.5 (\pm 6.5) years and 51.7% were women. Over a median follow-up of 6.7 months (maximum 10.1 months), 47 RSV-confirmed LRTD episodes were reported (RSVPreF3 OA: 7; placebo: 40), resulting in a VE of 82.6% (96.95% CI: 57.9–94.1), thus the primary objective was met. Consistently high VE across the clinical spectrum of RSV disease, from RSV-confirmed ARI (71.7% [95% CI: 56.2–82.3]) to severe RSV-confirmed LRTD (94.1% [95% CI: 62.4–99.9]) was observed. High VE was seen in different age groups and regardless of RSV subtype, baseline comorbidity or pre-frail status (**Figure 1**). Cumulative incidence curves for RSV-confirmed LRTD and RSV-confirmed ARI showed persistent efficacy throughout the follow-up (**Figure 2**).

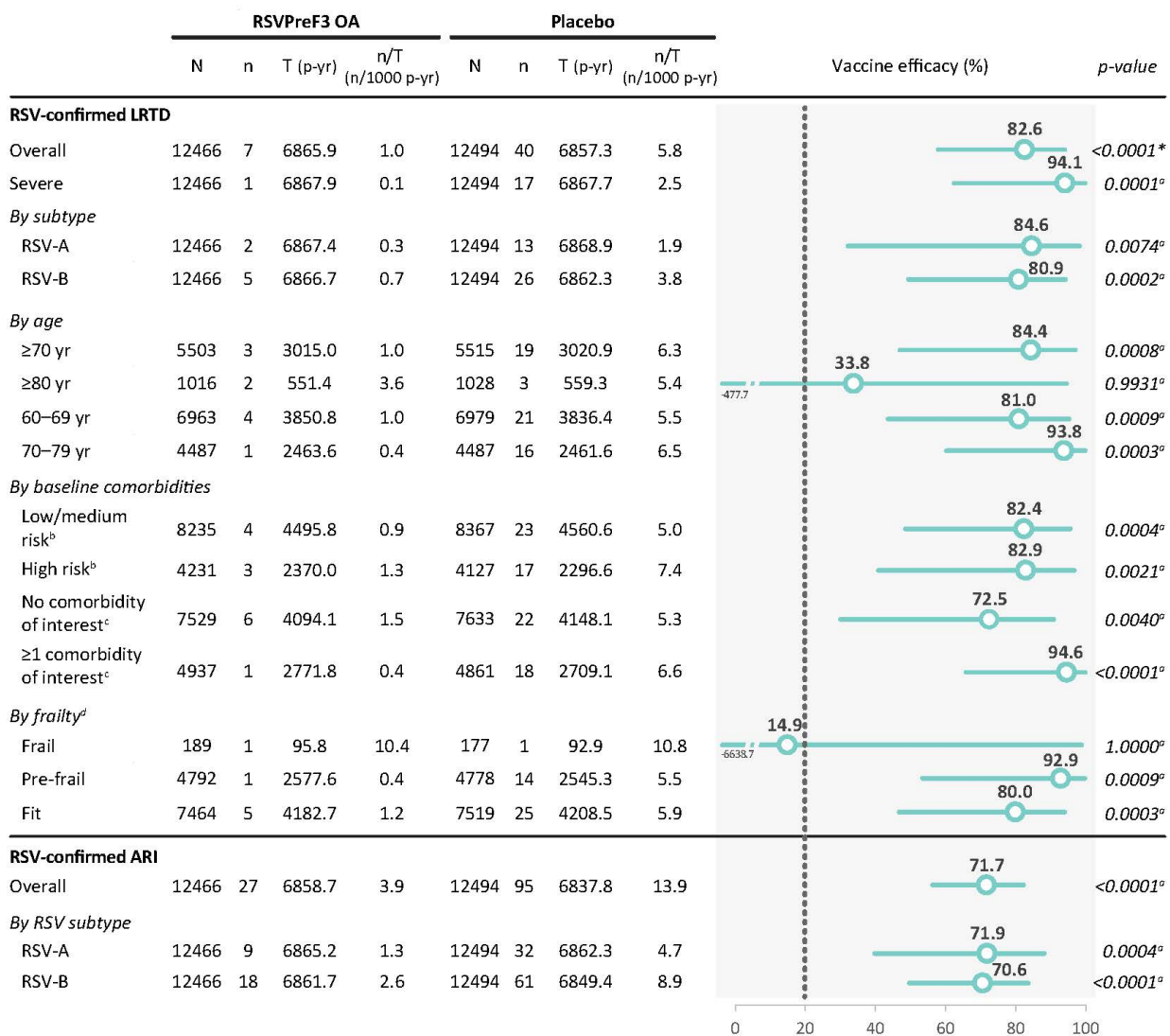
Conclusion

A single RSVPreF3 OA dose is highly efficacious against RSV-confirmed LRTD and RSV-confirmed ARI in adults \geq 60 YOA, regardless of RSV disease severity, RSV subtype, baseline comorbidity and pre-frail status.

Funding: GlaxoSmithKline Biologicals SA

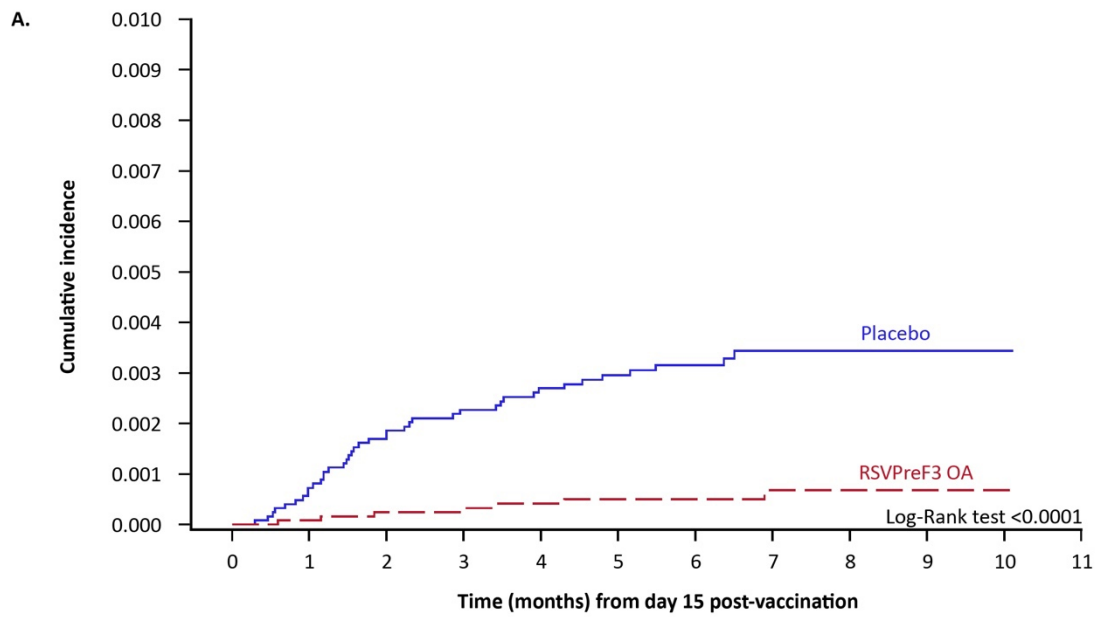
Encore: This abstract is an ENCORE of an abstract presented at IDWeek 2022 (<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1868>)

Figure 1. Vaccine efficacy against first episodes of RSV-confirmed LRTD and RSV-confirmed ARI (modified exposed set)



Cases reported up to the efficacy data lock point of 11 April 2022. **N**, number of participants in the modified exposed set; **n**, number of participants with ≥1 RSV-confirmed LRTD (identified by the adjudication committee) or ≥1 RSV-confirmed ARI; **T**, sum of follow-up time (from day 15 post-vaccination until first occurrence of the event, data lock point or drop-out); **p-yr**, person-years; **n/T**, incidence rate of participants reporting at least one event. Error bars represent 96.95% confidence intervals (CI) for primary objective (RSV-confirmed LRTD, overall) and 95% CI for other endpoints. *Two-sided exact p-value conditional to number of cases comparing incidence rates; °Two-sided exact nominal p-value conditional to number of cases comparing incidence rates. ^bCharlson comorbidity index: low/medium risk, participants with baseline comorbidity score ≤3; high risk, participants with baseline comorbidity score >3. ^cComorbidities of interest included chronic obstructive pulmonary disease, asthma, any chronic respiratory/pulmonary disease, chronic heart failure, diabetes mellitus type 1 or type 2 and advanced liver or renal disease. ^dFrailty status assessed using a gait speed test: frail, participants with a walking speed <0.4 m/s or not able to perform the test; pre-frail, participants with a walking speed of 0.4–0.99 m/s; fit, participants with a walking speed ≥1 m/s. Note: RSV subtype was unknown for 1 RSV-confirmed LRTD and 2 RSV-confirmed ARI episodes.

Figure 2. Cumulative incidence curves for RSV-confirmed LRTD (A) and RSV-confirmed ARI (B) reported up to the efficacy data lock point (modified exposed set)

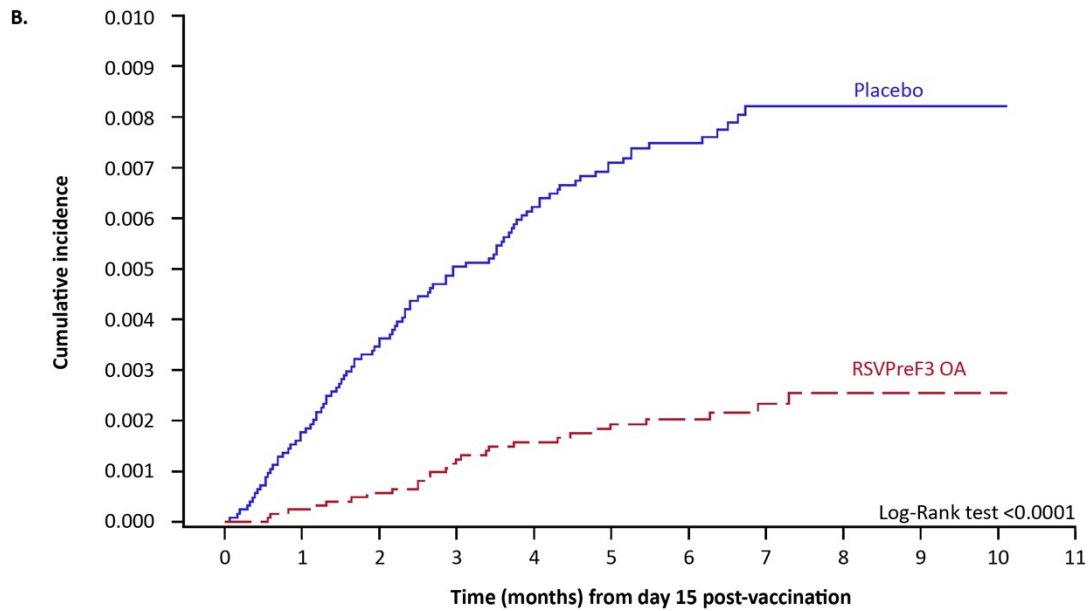


Number at risk

RSVPreF3 OA	12466	12392	12286	11892	11655	11046	8320	5495	2727	571	2	0
Placebo	12494	12403	12290	11887	11640	11022	8291	5464	2709	559	2	0

Cumulative number of cases

RSVPreF3 OA	0	1	3	4	5	6	6	7	7	7	7	7
Placebo	0	9	21	28	33	36	38	40	40	40	40	40



Number at risk

RSVPreF3 OA	12466	12390	12282	11881	11641	11029	8305	5481	2717	570	2	0
Placebo	12494	12390	12268	11853	11597	10973	8255	5441	2697	554	2	0

Cumulative number of cases

RSVPreF3 OA	0	3	7	15	19	23	24	26	27	27	27	27
Placebo	0	22	43	62	76	86	90	95	95	95	95	95

A Candidate Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Investigational Vaccine (RSVPreF3 OA) Is Immunogenic when Administered in Adults \geq 60 Years of Age: Results at 6 Months after Vaccination

T. F. Schwarz¹, S.-J. Hwang², P. Ylisastigui³, C.-S. Liu⁴, K. Takazawa⁵, M. Yono⁶, J. Ervin⁷, C. Andrews⁸, C. Fogarty⁹, T. Eckermann¹⁰, D. Collete¹¹, M. de Heusch¹², N. De Schrevel¹¹, B. Salaun¹¹, M. Lievens¹², C. Maréchal¹², P. Nakanwagi¹², V. Hulström¹², [M. Stern](#)¹³

¹Institute of Laboratory Medicine and Vaccination Centre, Klinikum Würzburg Mitte, Standort Juliusspital, Würzburg, DE

²En Chu Kong Hospital, New Taipei City and Taipei Veterans General Hospital and Department of Family Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University School of Medicine, Taipei, TW

³Alliance for Multispecialty Research, Fort Myers, FL, US

⁴China Medical University Hospital, Department of Community and Family Medicine, Taichung, TW

⁵Medical Corporation Shinanokai Shinanozaka Clinic, Tokyo, JP

⁶Nishi-Kumamoto Hospital, Department of Clinical Pharmacology and Urology, Souseikai, Kumamoto, JP

⁷AMR Kansas City MO formerly Center for Pharmaceutical Research, Kansas City, KS, US

⁸Diagnostics Research Group, San Antonio, TX, US

⁹Spartanburg Medical Research, Spartanburg, SC, US

¹⁰Hausarztpraxis Heimeranplatz, München, DE

¹¹GSK, Rixensart, BE

¹²GSK, Wavre, BE

¹³GSK GmbH & Co KG, Fachbereich Impfstoffe, München, DE

Question

RSV infections are frequent and can lead to respiratory complications in older adults (OA). However, there is no licensed RSV vaccine yet. Here we present immunogenicity results up to month (M) 6 after vaccination with the RSVPreF3 OA.

Methods

In this phase 3 multi-country ongoing study (NCT04732871), adults \geq 60 years of age were randomized (3:1:1) to receive RSVPreF3 OA and to be followed up for 3 years. All participants received a dose of RSVPreF3 on day (D) 1. Humoral immune (HI) and cell-mediated immune (CMI) responses were measured in subsets of participants at pre-vaccination (D1), D31 and M6. HI outcomes included RSV-A and RSV-B neutralizing antibody (NAb) geometric mean titers (GMTs) and RSVPreF3-specific immunoglobulin G (IgG) antibody geometric mean concentrations (GMCs). The CMI response was assessed in terms of frequency of RSVPreF3-specific CD4⁺ T-cells and CD8⁺ T-cells expressing at least 2 activation markers including at least 1 cytokine among CD40L, 4-1BB, IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-13, IL-17 (polypositive T-cells).

Results

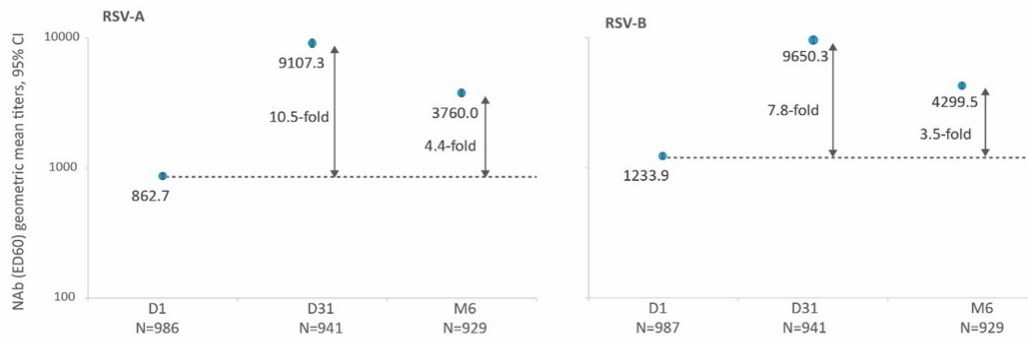
A total of 1653 participants received a dose of RSVPreF3 OA. Of these, 987 participants were included in the HI subset and 566 in the CMI subset at D1. The RSV-A and RSV-B GMTs and RSVPreF3-specific IgG GMCs increased between D1 and D31 followed by a decline until M6. At D31, RSV-A and RSV-B NAb GMTs were 10.5-fold and 7.8-fold higher than pre-vaccination (Figure), and RSVPreF3-specific IgG antibody GMCs was 12.2-fold higher than pre-vaccination levels. At M6, the RSV-A and RSV-B GMTs were 4.4-fold and 3.5-fold, and RSVPreF3-specific IgG antibody GMCs were 4.7-fold above pre-vaccination levels. The RSVPreF3-specific polypositive CD4⁺ T-cell median frequency (events/10⁶ cells) increased from 191 (below assay quantification limit) to 1339 at D31 and declined to 666 (above assay quantification limit) by M6. No RSVPreF3-specific CD8⁺ T-cell response was detected after RSVPreF3 OA vaccination.

Conclusion

In adults \geq 60 years of age, 1 dose of RSVPreF3 OA was shown to be immunogenic, with both high HI and specific CMI responses at D31 post-vaccination and remained 3.5–4.7 fold above pre-vaccination levels at M6. This study will continue to monitor the immunogenicity of RSVPreF3 OA up to 3 years.

Funding: GlaxoSmithKline Biologicals SA

Encore: This abstract is an ENCORE of an abstract presented at IDWeek 2022 (<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.174>)



CI, confidence interval; **D**, day; **ED60**, serum dilution inducing 60% inhibition in plaque-forming units; **M**, month; **NAb**, neutralizing antibody; **N**, number of participants with available results.

Development and validation of an antigen-based microarray for screening and detection of human IgG antibodies against vaccine antigens and transfer to a Lateral-Flow Assay

E. Müller^{1,2}, S. Burgold-Voigt^{1,2}, S. D. Braun^{1,2}, S. Monecke^{1,2,3}, D. Zopf⁴, K. Frankenfeld⁵, D. Krähmer⁵, T. Schumacher⁶, H.-H. Söffing⁷, R. Ehricht^{1,2,8}

¹Leibniz-Institute of Photonic Technology (Leibniz-IPHT), Optical Molecular Diagnostics and System Technology, Jena, DE

²InfectoGnostics Research Campus, Centre for Applied Research, Jena, DE

³Dresden University Hospital, Institute for Medical Microbiology and Virology, Dresden, DE

⁴OQmented, Jena, DE

⁵INTER-ARRAY, Research Center for Medical Technology and Biotechnology (fzmb GmbH), Bad Langensalza, DE

⁶Institut Virion\Serion GmbH, Würzburg, DE

⁷Senova Gesellschaft für Biowissenschaft und Technik mbH, Weimar, DE

⁸Friedrich Schiller University Jena, Institute of Physical Chemistry, Jena, DE

Vaccination is one of the most important achievements of modern medicine. High vaccination rates generate herd immunity, preventing disease, suffering, death, and high social and economic damages. To determine the immune status after vaccination, antibody screening on plasma samples or sera is performed. With current methods, this usually requires expensive hardware in specialized laboratories. The aim of this work is to develop a rapid test that determines antibodies generated by several vaccines simultaneously, reliably, and cost-effectively with minimal sample volumes of capillary blood.

A protein microarray-based assay was developed containing 37 different preparations of 14 antigens of pathogens for which the Standing Commission on Vaccination (STIKO) recommends vaccination (*Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, viruses causing polio, measles, mumps, rubella and varicella zoster). For the verification of the assay, 62 previously ELISA-tested sera were analyzed with the protein microarrays. A receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed using ELISA results as reference and threshold values were calculated for each antigen preparation.

A diagnostic sensitivity of 1 was determined for 22 of 37 and a diagnostic specificity of 1 was obtained for 20 of 37 antigen preparations. For the remaining antigen preparations, the diagnostic sensitivity ranged from 0.46 to 0.98, the diagnostic specificity ranged from 0.43 to 0.91 and AUCs from 0.60 to 0.99. The antigen preparations with the best diagnostic sensitivities and specificities were selected. These antigens should be transferred to a spotted, multiparameter lateral flow assay that should be used outside of laboratory settings in the next stage of the project.

The assay offers an ideal method for the performance evaluation of many different proteins in serological assays to determine the optimal antigen or antigen combination for diagnostic point of care test development such as spotted Lateral-Flow tests. The assay can be expanded by adding additional or modified antigens and could also be used to detect IgM in order to monitor the serological response to acute infections or directly after vaccinations. Multi-parameter serology with protein microarrays provides an optimal tool for the development of fast and economic point-of-care tests and yield more information than conventional serological methods.

P-124

Robust humoral and cellular spike-specific immunity after bivalent BA.4/5 mRNA vaccination irrespective of previous SARS-CoV-2 infectionR. Urschel¹, T. Schmidt¹, S. Bronder¹, V. Klemis¹, U. Sester², M. Sester¹¹Universität des Saarlandes, Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie, Homburg, DE²SHG Klinikum Völklingen, Medizinische Klinik III: Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Immunologie und Dialyse, Völklingen, DE**Aim**

Increasing infection rates due to SARS-CoV-2 Omicron variants demanded the development of variant adapted vaccines to reduce immune escape and boost immunity against the prevailing Omicron BA.5 variant. Knowledge is limited as to how a prior infection influences cellular and humoral immunity after vaccination with the bivalent BA.5 adapted BioNTech vaccine.

Method

127 immunocompetent participants were recruited, of whom 67 had a history of SARS-CoV-2 infection. Blood samples were analysed before and 2 weeks after vaccination with the bivalent vaccine. SARS-CoV-2-specific T cells were determined from whole blood after 6h stimulation with overlapping peptides of SARS-CoV-2 spike protein from the parental strain and variants BA.1, BA.2 and BA.4/5. Analysis of induced cytokines IFN γ , IL-2 and TNF α as well as CTLA-4 was carried out by flow-cytometry. Spike-specific IgG antibodies were quantified using ELISA and antibody mediated neutralization was investigated.

Results

Both groups showed a significant vaccine-induced increase of anti-spike IgG antibodies as well as CD4 and CD8 T cells ($p < 0.0001$) with similar levels towards spike from the parental strain and variants of concern. Individuals with previous infection showed higher levels of anti-spike IgG antibodies prior to vaccination ($p < 0.0001$) and lower increase of antibodies post vaccination (8.4-fold increase) compared to non-infected individuals (16.5-fold increase; $p = 0.0002$). In contrast, no significant difference in spike-specific T cell levels after vaccination was found between the groups. Cytokine expression was similar for the different variant specific T cells in both the non-infected and infected. The dominant subsets were multifunctional, triple cytokine positive CD4 T cells and IFN γ TNF α double positive CD8 T cells. No differences in CTLA-4 expression were observed between the non-infected and infected participants.

Conclusion

Vaccination with the bivalent vaccine boosted both humoral and cellular immunity in immunocompetent individuals irrespective of immunological differences at baseline depending on their infection status. The differences in IgG levels before vaccination were not visible after vaccination, with non-infected individuals showing a higher increase in antibodies and specific T cells. Finally, spike-specific T cell levels did not differ between parental and the tested variants indicating substantial cross-reactivity and robust cellular protection from severe disease.

Experience with an in-house-COVID 19-vaccination programme for mentally ill patients

R. Kardashi*, K. Wilke*, K. de With

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinische Infektiologie, Dresden, DE

Background

Mental illness is a risk factor for severe SARS-CoV-2 infection. Factors such as the deterioration of psychological conditions during the pandemic, reduced self-care, precarious social conditions, and limited medical access not only affected disease severity but also contributed to lower vaccination rates in this population. Studies have shown that patients hospitalized with mental illness have lower vaccination rates compared to the general population.

Methods

During the pandemic, the division of infectious diseases established a vaccination consulting service at the university hospital of Dresden and rolled out an in-house-COVID 19 – vaccination programme for inpatients. The vaccination team consists of an infectious disease physicians and an infectious disease pharmacist. In case of preventive vaccination with mRNA vaccine, patient informed the team about medical history and declared their consent. The team collected sociodemographic data, ICD-10 main diagnosis, and vaccination data for every patient from 19.11.2021 to 20.01.2023.

Results

248 (~23%) out of 1096 vaccination consultations belonged to the departments of psychotherapy, psychosomatic medicine, psychiatry and psychotherapy. The team visited 217 patients with a mean age of 41 years (18-92) of whom 39% were male and 61% were female. 145 patients received inpatient treatment usually over weeks, while the rest received treatment in the day-clinic or on an outpatient basis. 196 (90%) of the 217 patients were primary immunized with two documented vaccinations. Six patients received only the first vaccination of whom two were SARS-CoV-2-infected when they were about to be vaccinated for the second time. 144 (66%) received their third or fourth booster vaccination. 21 visited patients were not vaccinated. Results for patients and consultations by diagnoses are shown in table 1.

Conclusions

Studies indicate that vaccine hesitancy or opposition is not the primary factor contributing to low vaccination rates among mentally ill patients, but rather the lack of possibilities, medical structures, and limited time dedicated to providing information. Our impressive vaccination rate of 90% shows that with the right structure and preparation, even mentally ill patients who are undergoing long-term medical treatment can be successfully vaccinated.

Diagnosis (ICD 10: F1-F6)	Patients (n)	Sex (m/f)	Age (mean, min-max)	Total consultations	Inhouse/day-clinic/outpatient stay (n)	First/second (primary immunization)	Booster vaccination (third or fourth)	Additional consultations
Depression (moderate/severe) (F3)	72	32/40	44 (18-86)	76	43/29/4	4/8	53	11
Phobia, panic/anxiety/obsessive-compulsive/post-traumatic stress disorders (F4)	54	12/42	37 (19-68)	67	33/18/16	9/17	32	9
Schizophrenia (F2)	29	17/12	48 (19-72)	36	23/5/8	8/10	17	1
Dependency syndromes (alcohol, drugs) (F1)	26	17/9	43 (19-79)	31	29/0/2	4/5	19	3
Personality disorders (F6)	21	3/18	29 (18-61)	21	3/16/2	2/0	16	3
Eating disorders (anorexia/bulimia nervosa) (F5)	9	3/6	25 (18-44)	11	9/0/2	3/3	3	2
Other than F1-F6	6	1/5	64 (33-92)	6	5/1/0	0/2	4	0
Total	217	85/132	41 (18-92)	248	145/69/34	30/45	144	29

Literaturangaben

- [1] Wiegand HF, Maicher B, Rueb M, Wessels P, Besteher B, Hellwig S, Pfennig A, Rohner H, Unterecker S, Hölzel LP, Philipsen A, Domschke K, Falkai P, Lieb K, Adorjan K (2022). COVID-19 vaccination rates in hospitalized mentally ill patients compared to the general population in Germany: Results from the COVID Ψ Vac study. *European Psychiatry*, 65(1), e41, 1–6 <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.33>
- [2] Farcas A, Christi P, Fagen J, Iftene F. Possible predictors of Covid-19 vaccine hesitancy in the psychiatric population - A scoping review. *Psychiatry Res Commun*. 2022 Dec;2(4):100075. doi: 10.1016/j.psycom.2022.100075. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36118596; PMCID: PMC9467935.
- [3] Raffard, S.; Bayard, S.; Eisenblaetter, M.; Attal, J.; Andrieu, C.; Chereau, I.; Fond, G.; Leignier, S.; Mallet, J.; Tattard, P.; et al. Attitudes towards Vaccines, Intent to Vaccinate and the Relationship with COVID-19 Vaccination Rates in Individuals with Schizophrenia. *Vaccines* 2022, 10, 1228. <https://doi.org/10.3390/vaccines10081228>

Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 Omicron sublineage BA.5 breakthrough infections and BA.4/5-adapted vaccines in elderly persons

N. H. Le¹, P. Tober-Lau¹, D. Hillus¹, W. Hirst¹, J. Tiedemann¹, T. Schwarz², I. Landgraf³, A. Pioch¹, C. Conrad¹, A.-M. Ollech¹, L. Huang¹, S. Jentzsch¹, Y. Ahlgrimm⁴, V. M. Corman², F. Kurth¹, L. E. Sander¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Virologie, Berlin, DE

³Hausarztpraxis am Agaplesion Bethanien Sophienhaus, Berlin, DE

⁴Berlin Institute of Health, Clinical Study Center, Berlin, DE

Background

The emergence of the SARS-CoV-2 Omicron variant caused high infection rates, also among the vaccinated population worldwide, including groups with high risk for developing severe COVID-19, such as the elderly (01). Bivalent Omicron-BA.4/BA.5-adapted COVID-19 mRNA vaccine were introduced to potentially induce a more stable and higher neutralisation capacity against the Omicron sublineages (02). Yet, at the time of introduction the immunogenicity of bivalent boosters was unclear, particularly in high risk populations. In our study we investigated humoral and T cell response to the Omicron vaccine in elderly persons and compared it to so-called hybrid immunity elicited by Omicron sublineage BA.4/5 breakthrough infections.

Methods

Elderly participants (>70 years) were enrolled at a general practitioner's office in Berlin, Germany. Blood samples were collected at baseline before, and at 4 weeks after the 4th vaccination, or after breakthrough infection or bivalent Omicron BA.4/5 adapted booster vaccination, respectively. Antibodies against SARS-CoV-2 were investigated using the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay (Roche Diagnostics). Frequency of SARS-CoV-2 S1 specific T cells were measured by flow cytometry.

Results

A total of 51 elderly persons (mean age 82 years) who had received 3 doses of mRNA COVID-19 vaccines were included in the serological analyses. One month after 4th vaccination with monovalent mRNA vaccine, anti-RBD IgG levels had increased from median 4275,5 U/ml to 11410 U/ml.

In late 2022, 24 (47%) participants were infected with the BA.4/5 variant, and the remaining 27 (53%) received a bivalent Omicron BA.4/5 adapted vaccine. In participants with BA.4/5 breakthrough infection, anti-RBD IgG levels increased from median 3866,5 U/ml to median 25.000 (upper limit of detection) 1 month after infection. In participants receiving an adapted vaccine levels increased from 2452 U/ml to 14060 U/ml 1 month after vaccination.

T cell data was available for 15 persons per group. S-specific T cell frequencies were 4-fold higher following a breakthrough infection, compared to levels after vaccination (0.063% vs. 0.014%).

Conclusion

Our preliminary findings suggest that so-called hybrid immunity generated by breakthrough infection elicits stronger humoral and cellular immune responses, compared to Omicron-adapted bivalent vaccines in the elderly. Further analyses of Omicron-adapted serology as well as pseudovirus neutralisation are pending.

Literaturangaben:

[01] <https://covid19.who.int/data>, 2023-02-06, World Health Organization

[02] Chalkias et al., (22), A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19, New England Journal of Medicine, 1279-1291, 387, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208343>

Infektionsbiologie / Infektionsdiagnostik

P-127, PKV 01-04

Performance of T-Track® TB, a Novel Dual Marker RT-qPCR-based Whole-Blood Test for Improved Detection of Active Tuberculosis

J. Meier, S. Möbus, F. Heigl, F. Kanis, M. Modjesch, H. Guldan, S. Barabas, L. Deml

Mikrogen GmbH, Regensburg, DE

Tuberculosis (TB) is one of the leading causes of death by an infectious disease. It remains a major health burden worldwide, in part due to misdiagnosis. Improved diagnostic tests allowing faster and more reliable diagnosis of patients with active TB are therefore urgently needed. This prospective study examined the performance of the new molecular whole-blood test T-Track® TB, which relies on the combined evaluation of *IFNG* and *CXCL10* mRNA levels, and compared it to that of the QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Diagnostic accuracy and agreement analyses were conducted on whole blood of 181 active TB patients and 163 non-TB controls. T-Track® TB presented a sensitivity of 94.9% and a specificity of 93.8% for the detection of active TB vs. non-TB controls. In comparison, the QFT-Plus ELISA showed a sensitivity of 84.3%. Sensitivity of T-Track® TB was significantly higher ($p < 0.001$) than that of QFT-Plus. Overall agreement of T-Track® TB with QFT-Plus to diagnose active TB was 87.9%. Out of 21 samples with discordant results, 19 were correctly classified by T-Track® TB while misclassified by QFT-Plus (T-Track® TB-positive/QFT-Plus-negative) and two samples were misclassified by T-Track® TB while correctly classified by QFT-Plus (T-Track® TB-negative/QFT-Plus-positive). Our results demonstrate the good performance of the T-Track® TB molecular assay and its suitability to accurately detect TB infection, and discriminate active TB patients from non-infected controls.

The needle in the haystack – detection and molecular analysis of low amounts of multi resistant pathogens in whole blood samples

M. Reinicke^{1,2}, C. Diezel^{1,2}, S. Braun^{1,2}, I. Engelmann^{2,3}, T. Liebe^{2,3}, O. Lemuth^{2,3}, R. Ehricht^{1,2,4}

¹Leibniz-Institute of Photonic Technology, Optical Molecular Diagnostics and System Technology, Jena, DE

²InfectoGnostics Research Campus, Jena, DE

³Blink AG, Jena, DE

⁴Friedrich Schiller University Jena, Institute of Physical Chemistry, Jena, DE

Bloodstream infections, caused by bacteria or fungi, represents a high health risk for affected patients. Early detection and identification of the causative pathogen are the only way to enable a rapid and targeted treatment of the infection and thus to lower rates of complications and to increase the chances of survival. The current standard in clinical diagnostics is blood culture, which is time-consuming so that for several days only a calculated therapy can be administered. Molecular detection of bloodstream infections is a rapidly evolving field, which has the potential to save time and improve patient outcomes. The use of molecular techniques can provide rapid and accurate diagnosis of the infecting pathogen, but the complexity of the sample, low number of target sequences and the high amount of human DNA make it difficult to achieve reliable results.

Our newly developed method enables specific amplification of multiple genetic species and resistance markers simultaneously, despite a high background of human DNA. The pre-amplification is performed in a two-step process using chimeric primers which contain a unique artificial and a target-specific sequence part. Pre-amplification was carried out with minimal template amounts of 20 copies per target genome with addition of up to 1 µg of human DNA as background per reaction. Results were verified and quantified by standard real-time PCR, showing a specific increase of at least 1000 copies per reaction of each genetic marker in a multiplex and multi-DNA approach. To transfer the method to clinical samples, whole blood was spiked with bacteria and prepared by several filtration steps, a mechanical lysis and used as template for the pre-amplification method. A minimum of 7 CFU/ml of whole blood was achieved in experiments using whole blood samples.

In addition to rapid adaptation and further addition of new targets, the method allows to be coupled and synchronised with all other molecular mono- and multiplex amplifications and can also be used in and with Point of Care solutions.

P-129

Wanted: *Pseudomonas* and *Staphylococcus* - New diagnostic approaches in Cystic Fibrosis! Is 16S rRNA gene sequencing an equivalent diagnostic tool to conventional microbiology?

R. L. Knoll^{1,2}, E. K. Robert¹, V. Rossow², K. Hilbert¹, P. Wanka¹, L. M. Beck¹, L. Cloos¹, L. Legat¹, B. Hillen³, V. Süß¹, O. Nitsche¹, V.-H. Jarquín-Díaz², S. Gehring¹, S. K. Forslund², K. Poplawska¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Kinderklinik, Mainz, DE

²Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and Charité Universitätsmedizin Berlin, ECRC-AG Forslund, Berlin, DE

³Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Department of Sports Medicine, Disease Prevention and Rehabilitation, Mainz, DE

Objectives

Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas aeruginosa* (PA) or *Staphylococcus aureus* (SA) causes progressive health decline in people with Cystic Fibrosis (pwCF). Therefore, it is of enormous interest to detect those pathogens rapidly and reliably. Here, we evaluate whether 16S rRNA gene sequencing (16S) can compete conventional microbiology (CM) in detecting *Pseudomonas* and *Staphylococcus* in respiratory samples.

Methods

We analyzed 43 sputum samples and 172 cough swabs of 35 pwCF, collected between September 2020 and October 2022. All samples had CM screening for pathogens and 16S for microbiome characterization.

Results

The positivity rate for *Pseudomonas* in sputum was 49% for both 16S and CM. The sensitivity for *Pseudomonas* detection by 16S sequencing when compared to CM as the gold standard was 76% (specificity 77%). The positivity rate for *Staphylococcus* in sputum was 56% for CM and 51% for 16S rRNA gene sequencing. Compared to CM, sensitivity for *Staphylococcus* detection by 16S in sputum was 67% (specificity 68%). Both methods performed equally in detecting *Pseudomonas* and *Staphylococcus* in sputum (Mc Nemar: $p = 1$ (*Pseudomonas*), $p = 0.7$ (*Staphylococcus*))

The positivity rate for *Pseudomonas* in cough swabs was 16,2% for both 16S and CM. The sensitivity for *Pseudomonas* detection by 16S in cough swabs was 68 % (specificity 94%). The positivity rate for *Staphylococcus* in cough swabs was 58% for CM and only 22% for 16S. Sensitivity for *Staphylococcus* detection by 16S sequencing in cough swabs when compared to CM was 27% (specificity 85%). Both methods performed equally in detecting *Pseudomonas* in cough swabs, but were significantly different for *Staphylococcus* detection (Mc Nemar: $p = 4.523e-11$).

Conclusion

16S performs equally to CM for *Staphylococcus* and *Pseudomonas* detection in sputum, as well as for *Pseudomonas* detection in cough swabs.

Suitability of T-Track® SARS-CoV-2 for detection of SARS-CoV-2 reactive cells

F. Kanis, L. Deml, H. Guldán, S. Barabas, J. Meier, S. Möbus, M. Modjesch, F. Heigl

Mikrogen GmbH, Regensburg, DE

Several studies have proven the prominent role of cell-mediated immunity (CMI), and T cells in particular, in the clinical course after SARS-CoV-2 infection. Therefore, analysis of SARS-CoV-2-responsive CMI may represent an interesting strategy to assess status of immune protection in vulnerable patient populations.

This prospective study examined the performance of the new molecular whole-blood test T-Track® SARS-CoV-2, which relies on the combined evaluation of IFNG and CXCL10 mRNA levels to detect SARS-CoV-2-reactive T-cells. Analyses were conducted on whole blood of 68 naïve controls, 143 fully vaccinated donors, 61 donors with booster vaccination, and 55 donors with previous SARS-CoV-2 infection.

T-Track® SARS-CoV-2 S1 and N antigen stimulations presented sensitivities of 100% / 87.3% and specificities of 95.6% / 80.9% for the detection of SARS-CoV-2 infection vs. naïve, non vaccinated controls.

In addition, S1 protein-reactive T cells were detectable 90.4% and 93.1% of fully vaccinated donors and donors with booster vaccination, respectively. Overall agreement of T-Track® TB results with serology was 93.4% for S1 and 79.1% for NP. Numbers of reactive T cells detected using T-Track SARS-CoV-2 decreased slightly over time were more stable than titers of SARS CoV-2-reactive antibodies.

Our results demonstrate the excellent performance of the T-Track® SARS-CoV-2 molecular assay and its suitability to monitor SARS-CoV-2 reactive T-cells.

P-131

Metagenomisches Next Generation Sequencing (mNGS) im Alltag der Klinischen Infektiologie

S. Kalbitz¹, J. Ermisch¹, O. Nickel², N. Kellner^{1,3}, C. Lübbert^{1,4,5}

¹Klinikum Sankt Georg, Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

²Klinikum Sankt Georg, Medizinische Mikrobiologie und molekulare Diagnostik, Leipzig, DE

³Klinikum Sankt Georg, Immunodefektzentrum Leipzig, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiency Diseases, Leipzig, DE

⁴Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Leipzig, DE

Einleitung

Patienten mit komplexen infektionsassoziierten Krankheitsbildern - mit und ohne antiinfektive Prophylaxe - stellen auch mit modernen diagnostischen Methoden eine Herausforderung dar, insbesondere wenn ein Direktnachweis des Erregers innerhalb kurzer Zeit notwendig ist. Das mNGS stellt eine neue und schnelle Methode dar, kleinste Mengen von freier Erreger-DNA im Blut nachzuweisen.

Methoden

Wir berichten über den Einsatz von mNGS im Rahmen eines Pilotprojektes in der klinischen Routine eines Schwerpunktversorgers. Hierbei wurde mNGS bei einem heterogenen Patientenkollektiv eingesetzt. Es wurden therapienaive und bereits unter antiinfektiver Therapie befindliche Patienten mit Sepsis, unklarem Fieber, Gelenkprotheseninfektionen, Organtransplantierte und HIV-Infizierte untersucht. Die Indikation zur Durchführung des Tests wurde durch einen infektiologisch weitergebildeten Facharzt gestellt.

Resultate

Es wurden 53 Patienten (41% männlich) mit einem Altersmedian von 49 Jahren (Bereich 0 – 80 Jahre) mittels mNGS (DISQVER; Fa. Noscendo) untersucht. Der Großteil der Patienten (43/53, 81%) wurde internistisch betreut, wobei 32/53 (60%) auf zwei infektiologischen Stationen versorgt wurden. Bei 23/53 Patienten (43%) gelang ein Erregernachweis, mit insgesamt 52 nachgewiesenen Erregerspezies (EBV: 10 Nachweise, CMV: 5, *Escherichia coli*: 3; *Pseudomonas aeruginosa*: 2; HHV-6: 2).

32 dieser Erregernachweise wurde als klinisch relevant bewertet, wobei in 14/32 Fällen (44%) eine spezifische Therapie erfolgte. 18 Fälle mit Erregernachweis mittels mNGS blieben ohne therapeutische Konsequenz. Bei 16 Fällen, in denen ein klinisch relevanter bzw. behandlungsbedürftiger Erregernachweis erfolgte, war ein primärer oder sekundärer Immundefekt (HIV-Infektion, primäre Antikörpermangelsyndrome, iatrogene Immunsuppression) vorhanden. In 15 Fällen war der Erregernachweis mittels mNGS auch über Blutkulturen oder PCR-Diagnostik zeitnah verfügbar. In einem Fall verblieb das mNGS negativ, trotz positiver Blutkulturen.

Fazit

mNGS stellt eine vielversprechende, schnelle Ergänzung im Armamentarium des Klinikers dar. Dabei ist nicht nur die Detektion von Erregern im Blut bzw. Serum möglich, welche bisher nur indirekt zeitverzögert serologisch nachweisbar sind oder für die keine Routine-PCR-Diagnostik etabliert ist (z.B. *Pneumocystis jirovecii*, *Echinococcus* spp., *Toxoplasma gondii*). Zusätzlich ist eine Ausschlussdiagnostik zur Reduktion des Antiinfektivaesatzes relevant.

Migrationsanalysen neutrophiler Granulozyten im Modell der humanen Endotoxämie - der Inflammation auf der Spur

M. Cherneha¹, H. Abdulla¹, O. Witzke¹, B. Wilde², B. Tebbe³, A. A. Tuz⁴, Z. Cibir⁴, J. Schmidt⁵, H. Engler⁵, S. Benson⁶, J. Reinold^{1,6}, M. Gunzer^{4,7}

¹Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Klinik für Infektiologie, Essen, DE

²Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, DE

³Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Medizinische Intensivtherapie, Essen, DE

⁴Universität Duisburg-Essen, Institut für Experimentelle Immunologie und Bildgebung, Essen, DE

⁵Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Essen, DE

⁶Universität Duisburg-Essen, Universitätsmedizin Essen, Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Essen, DE

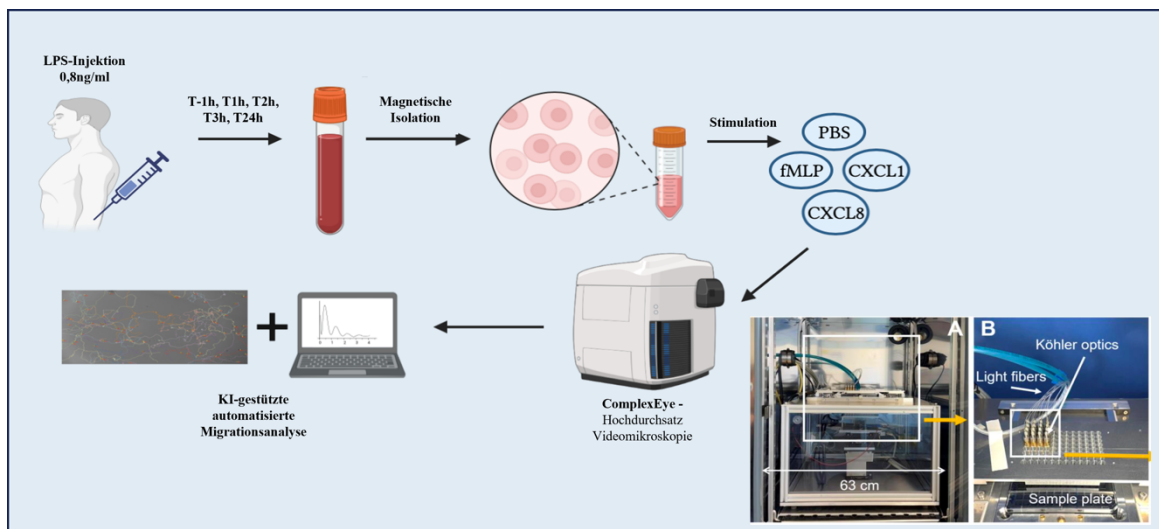
⁷Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V., Dortmund, DE

Fragestellung

Bereits in frühen Prodromalstadien einer systemischen Inflammation weisen neutrophile Granulozyten messbare Veränderungen ihres Migrationsverhaltens auf, noch bevor klinische Symptome objektivierbar sind. Obwohl die Mechanismen der Neutrophilenmigration zu großen Teilen verstanden sind, findet dieses Wissen aus technischen Gründen bislang keine Anwendung in der klinischen Diagnostik. In diesem Projekt wird eine neuartige Methode zur Videomikroskopie-gestützten Migrationsanalyse neutrophiler Granulozyten als diagnostisches Instrument im Modell der humanen Endotoxämie untersucht.

Methode

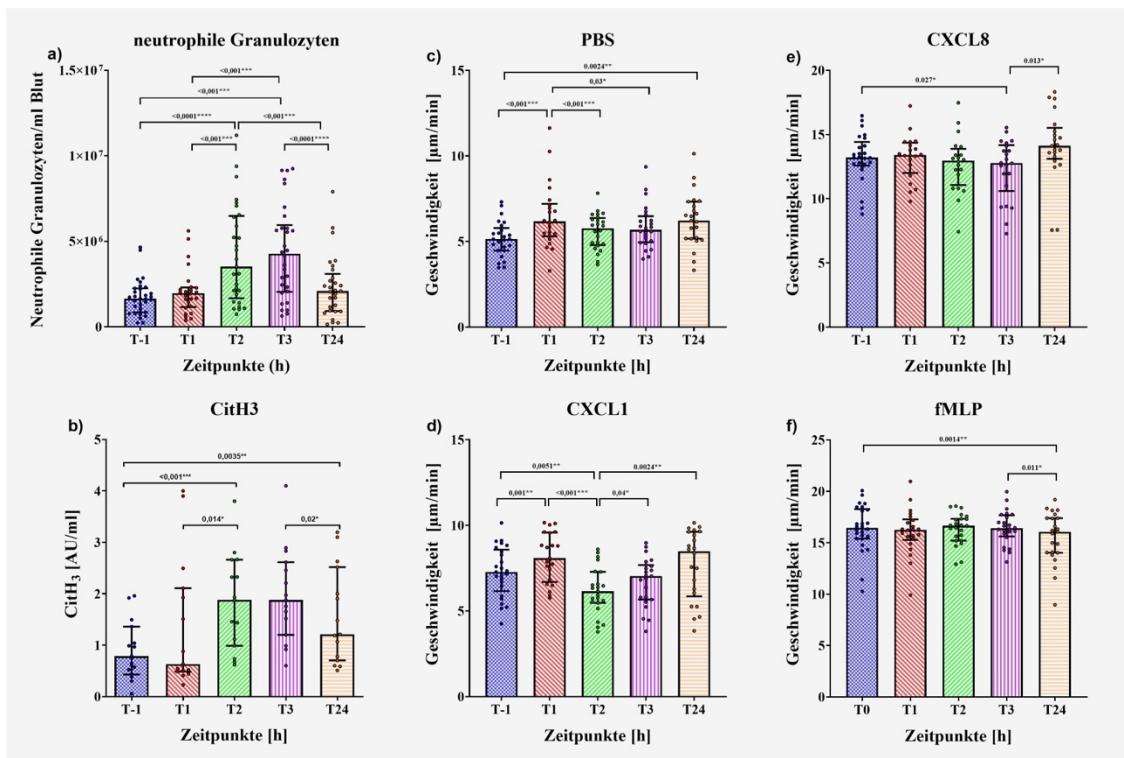
35 gesunde Probanden erhielten unter medizinischer Überwachung eine Injektion von 0,8 ng/kg Körpergewicht Lipopolysaccharid (LPS). Jeweils eine Stunde vor, sowie eine, zwei, drei und 24 Stunden nach Injektion wurden Blutproben abgenommen, aus denen mittels magnetischer negativ-Isolation neutrophile Granulozyten isoliert wurden. Zur Migrationsanalyse wurde das ComplexEye - ein von uns eigens entwickeltes Hochdurchsatz Videomikroskop - verwendet, welches die gleichzeitige Aufnahme von 16 Ansätzen ermöglicht. Neben unstimulierten Neutrophilen wurde die Migration von mit CXCL1, fMLP und CXCL8 stimulierten Neutrophilen untersucht. Bei 15 der 35 Probanden wurde im Plasma die Menge an citrulliniertem Histon H3 (CitH3) als Marker für das Ausmaß der NETose mittels ELISA bestimmt.



Dargestellt ist der experimentelle Ablauf. Nach LPS-Injektion erfolgt die Isolation neutrophiler Granulozyten aus dem peripheren Blut, welche mit den entsprechenden Stimuli inkubiert werden. Hiernach erfolgt die Videomikroskopie mittels ComplexEye mit nachfolgender KI-gestützter Migrationsanalyse.

Resultat

Nach LPS-Injektion ließ sich eine Leukozytose nachweisen, welche das Maximum nach 3h erreichte und nach 24h rückläufig war. Die Menge an CitH3 im Plasma verlief parallel zu der Leukozytose. Bei den nicht stimulierten Granulozyten zeigte sich bereits eine Stunde nach LPS-Injektion ein signifikanter Anstieg der Migrationsgeschwindigkeit sowie des Anteils migrierender Zellen, welche sich bereits zur zweiten Stunde normalisierten. In den stimulierten Ansätzen zeigte sich eine Stunde nach LPS-Injektion ein Anstieg der Geschwindigkeit CXCL1-stimulierter Granulozyten. 2h nach Injektion bei CXCL1-, und 3h nach Injektion bei CXCL8-stimulierten Neutrophilen zeigte sich ein Abfall der Geschwindigkeit unter die Baseline.



Dargestellt sind jeweils der Median und die Interquartilsabstände. a) Granulozytenzahl zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. b) Nachweis von CitH3 mittels Elisa in arbitrary units/ml. c-f) Geschwindigkeit migrierender neutrophiler Granulozyten ohne Stimulation c), sowie unter Stimulation mit d) CXCL1, e) CXCL8 und f) fMLP.

Fazit

Im Modell der humanen Endotoxämie erlaubt die Migrationsanalyse neutrophiler Granulozyten eine funktionelle Messung der Neutrophilenaktivität im Verlauf einer systemischen Inflammation. Dank moderner Hochdurchsatz Videomikroskopie erscheint eine individualisierte Risikostratifizierung anhand von Migrationsanalysen für ausgewählte hoch-Risiko Populationen möglich.

Literaturangaben

- [1] Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF. (2017), Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update., *J Cell Mol Med.*, 1687-1697., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571534/>
- [2] Jones CN, Moore M, Dimisko L, Alexander A, Ibrahim A, Hassell BA, Warren HS, Tompkins RG, Fagan SP, Irimia D., (2014), Spontaneous neutrophil migration patterns during sepsis after major burns., *PLoS One*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260850/>
- [3] Marc Schuster, Mischa Moeller, Lea Bornemann, Clara Bessen, Charlyn Sobczak, Saskia Schmitz, Laura Witjes, Katja Kruithoff, Christina Kohn, Olga Just, Andrea Kündgen, Noreen Pundt, Benedikt Pelzer, Christophe Ampe, Marleen Van Troys, Arnd Nusch, Rainer Haas, Ulrich Germing, Lennart Martens, Karl-Heinz Jöckel, Matthias Gunzer, (2018), Surveillance of Myelodysplastic Syndrome via Migration Analyses of Blood Neutrophils: A Potential Prognostic Tool., *J Immunol*, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801071>
- [4] Langer MM, Sichelschmidt S, Bauschen A, Bornemann L, Guckenbiehl S, Gunzer M, Lange CM., (2022), Pathological neutrophil migration predicts adverse outcomes in hospitalized patients with liver cirrhosis., *Liver Int.*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15486>

Etablierung der elektronischen Nase Cyranose® 320 zur nicht-invasiven Diagnostik viraler Atemwegsinfekte

J. Kellner¹, M. Bous¹, A. Häntsch¹, C. Kol², M.-L. Gierend², A. Sternjakob³, S. Smola³, R. Stutz¹, E. Kaiser¹, M. Zemlin¹, S. Goedicke-Fritz¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, DE

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Homburg, DE

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Virologie, Homburg, DE

Hintergrund

Epidemien und Pandemien sind in den meisten Fällen durch Krankheitserreger ausgelöst, die durch Tröpfcheninfektion bzw. Aerosole übertragen werden. Vor allem geschlossene Räumlichkeiten, wie Krankenhäuser, Schulen, Kindergärten oder öffentliche Verkehrsmittel, bieten ein ideales Umfeld für die Übertragung. Herkömmliche Antigen-Schnelltests können aufgrund ihrer begrenzten Sensitivität und Spezifität falsch-negativ ausfallen, sind zeitaufwendig und insbesondere für Kinder und Menschen mit eingeschränkter Kooperationsfähigkeit unangenehm, wenn nasopharyngeale Abstriche erforderlich sind. Daher möchten wir mithilfe volatiler organischer Substanzen eine neue, nicht-invasive Methode zur Detektion von Atemwegserkrankungen etablieren. Diese werden durch verschiedene (patho-)physiologische Vorgänge emittiert und können durch sog. „elektronische Nasen“, die dem Riechsystem von Säugetieren nachempfunden sind, detektiert werden.

Methoden

Es wurden Ausatemluft, Schweiß sowie Speichel von an Atemwegsinfektionen Erkrankten (Influenzavirus: n=6, SARS-CoV2: n= 3; Testung mittels Multiplex-PCR) und von einer bezüglich viraler respiratorischer Erreger negativ getesteter Kontrollgruppe (n=61) gesammelt und mittels elektronischer Nase Cyranose® 320 analysiert. Die Auswertung durch eine lineare Diskriminanzanalyse und die Bestimmung von Mahalanobis-Distanz (MD) und Kreuzvalidierungswert (CVV) erfolgte über PCNose, sowie über R und GnuPlot.

Ergebnisse

Bei allen verwendeten Probematerialien (Ausatemluft, Schweiß und Speichel) gelang eine signifikante Unterscheidung (MD > 1,96) zwischen der negativ getesteten Kontrollgruppe und an mit Influenzavirus bzw. SARS-CoV-2 erkrankten PatientInnen. Zudem war eine Unterscheidung zwischen Influenzavirus- bzw. SARS-CoV-2- Infizierten möglich.

Diskussion

Mit Hilfe der elektronischen Nase haben wir eine Methode etabliert, anhand derer sich PatientInnen mit SARS-CoV-2 und Influenzavirus durch Analyse volatiler organischer Substanzen voneinander unterscheiden lassen. Wir verwendeten leicht und schmerzfrei zu gewinnende Untersuchungsmaterialien. Die Analysen liefern in wenigen Minuten Ergebnisse und bergen somit großes Potenzial zur großflächigen Nutzung, wie z.B. bei Großveranstaltungen, aber auch in Notaufnahmen oder Ambulanzen.

Infektionsepidemiologie / Öffentliches Gesundheitswesen / Surveillance

P-134

Demographic and Health Monitoring in Rural Massanga (Tchibanga and Four-Place)

R. D. Houtsa Temgoua¹, G. Mombo-Ngoma²

¹Medical Research Centre of Lambarene, Clinical operations, Lambaréné, GA

²Medical Research Centre of Lambaréné, Clinical Operations, Lambaréné, GA

Introduction

The lack of reliable demographic and health information represents one of the major weaknesses of health systems in developing countries, particularly in sub-Saharan Africa. It complicates the planning, implementation and evaluation of both public health programs and health research activities. In Gabon, a demographic and health survey are conducted regularly (every 10 years) and provides information on national indicators, but the cross-sectional nature of the data collection, its temporal spacing and the concern for aggregating indicators at a national level limit the control of demographic and health events between surveys.

The project consists of implementing a Demographic and Health Monitoring System (SUDESA) in the rural areas of Mighoma/Tchibanga, Four-Place and their surroundings.

Objective

To collect consistent data over time on the socio-demographic and health characteristics of the populations in a well-defined geographic area.

Methodology

10,000 households will be enrolled in the initial census for longitudinal follow-up over a 15-year period at intervals of 3 months to a maximum of one year. After signing the informed consent form, a form including data on: demographics, birth and death rates, migration, infectious diseases, and non-communicable diseases will be filled out. Primary analyses will determine the prevalence and incidence of communicable and non-communicable diseases.

Results

Preliminary socio-demographic results obtained in Four-Place in October 2022 show that out of 118 identified households, 205 peoples were enumerated (58% male, 58% insured by the national health insurance company (CNAMGS), 57% with a paid activity), distributed in 61 households. Preliminary demographic and health results will be presented at the conference.

Conclusion

Reliable information collected longitudinally will be used to inform and influence health policies, and thus to allocate more efficiently the resources intended for the improvement of the lives of the populations.

Key words: epidemiology; reliability; sociodemographic; public health

Literaturangaben

[EDSG2] Direction Générale des Statistiques (DGS), (2012), Enquête Démographique et de Santé 2012, 2013-04-01, <https://microdata.worldbank.org/index.php/collections/dhs>

P-135

Virale Erreger akuter unterer Atemwegserkrankungen bei Kindern unter 2 Jahren in Würzburger Kinderarztpraxen, Wintersaison 2022/2023 (ResVirKids-Studie)K. Hecker¹, H. Bethe¹, G. Engels¹, K. Knies², B. Weißbrich², J. Liese¹, A. Streng¹, K. Hecker³¹Uniklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, DE²Universität Würzburg, Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg, DE³Uniklinik Würzburg, Kinderklinik, Würzburg, DE**Zielsetzung**

Aktuelle populationsbasierte Daten zur viralen Ätiologie von ambulant behandelten akuten Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kleinkindern fehlen in Deutschland. Zudem führten die nicht-pharmazeutische Präventionsmaßnahmen in der SARS-CoV-2-Pandemie bzw. deren spätere Reduktion zu starken Schwankungen in der Zirkulation viraler Erreger, u.a. von RSV. Ziel dieser Studie ist die Bestimmung der Inzidenz, Ätiologie und klinischen Charakteristika akuter unterer Atemwegserkrankungen (UAE) bei ambulant behandelten Kindern <2 Jahren in der Wintersaison 2022/23.

Methode

Ab November 2022 wurden in 7 (44%) der Würzburger Kinderarztpraxen alle Kinder <2 Jahren aus Stadt/Landkreis Würzburg mit der Diagnose einer akuten UAE registriert. An einem wöchentlichen Stichtag wurden zusätzlich oropharyngeale Abstriche für eine PCR Untersuchung auf SARS-CoV-2 und 17 weitere virale Erreger (Multiplex-PCR FTD 21™) entnommen. Demographische und klinische Daten wurden erfasst.

Ergebnisse

Während der ersten 8 Erhebungswochen wurden in den 7 Praxen 197 Kinder mit UAE registriert (im Durchschnitt 3-4 Kinder je Praxis und Woche) sowie an den Stichtagen 52 Kinder (im Durchschnitt ca. 1 Kind je Praxis und Wochenstichtag) in die Probennahme eingeschlossen. Das Alter lag im Median bei 14 Monaten (IQR 8-18); 45% Kinder waren weiblich. 97% erhielten die Diagnose Bronchitis/Bronchiolitis, 5,6% „Pseudo-Krupp“ und 1,5% Pneumonie. Am häufigsten wiesen auffällige auskultatorische Befunde (84,3%), Pfeifen/Giemen/Stöhnen (53,8%) und Tachypnoe (15,7%) auf eine UAE hin.

Bei 49/52 (94,2%) Kindern wurden insgesamt 73 virale Erreger nachgewiesen: RSV (32; 43,8%), endemisches Coronavirus (12; 16,4%), Influenzavirus (11; 15,1%), Rhinovirus (7; 9,6%), Adenovirus (5; 6,8%), Bocavirus (3; 4,1%), Parainfluenzavirus (2; 2,7%), humanes Metapneumovirus (1; 1,4%). Bei 19/49 (39%) Kindern wurden mehrere Viren detektiert (15 x 2 Viren, 3 x 3 Viren, 1 x 4 Viren). RSV und Influenzavirus lagen in 63% bzw. 64% als Monoinfektion vor.

Fazit

Bezogen auf die Population von 5500 Kindern <2 Jahren in Würzburg wurde die monatliche Inzidenz von UAE im November und Dezember 2022 auf 40/1000 Kinder <2 Jahren (95%-CI 37-44) geschätzt. Davon waren 44% RSV- und 15% Influenza-assoziiert. SARS-CoV-2-assoziierte UAE wurden bis Woche 8 nicht detektiert, trotz der ansteckenderen Omikron-Variante und generellen Reduzierung von SARS-CoV-2- Präventionsmaßnahmen.

Finanzielle Unterstützung Sanofi Pasteur S.A. (Lyon, Frankreich).

P-136

A fast and economic protein-microarray based approach for serotyping of *Salmonella enterica* strains.

S. D. Braun^{1,2}, E. Müller^{1,2}, S. Monecke^{1,2}, D. Gary³, K. Frankenfeld³, R. Ehricht^{1,2,4}

¹Leibniz-Institute of Photonic Technology (Leibniz-IPHT), Jena, DE

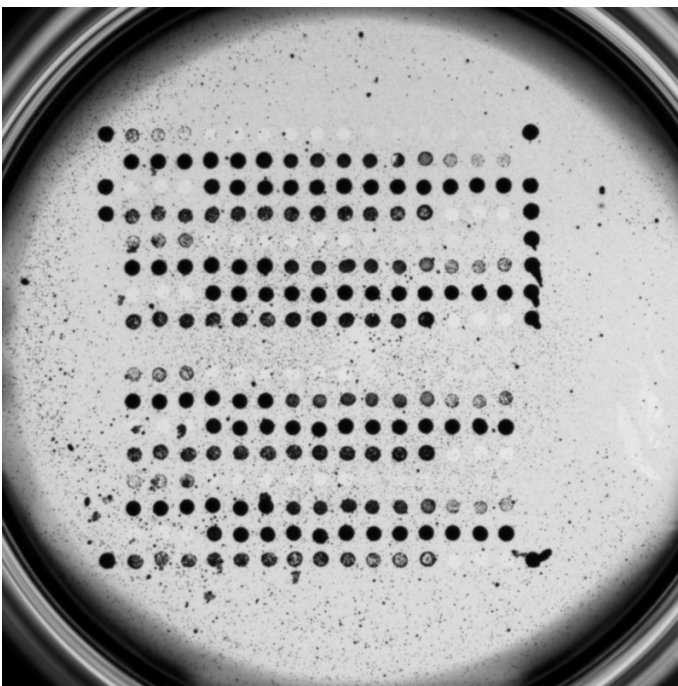
²InfectoGnostics Research Campus, Centre for Applied Research, Jena, DE

³Research Center for Medical Technology and Biotechnology (fzmb GmbH), INTER-ARRAY, Bad Langensalza, Germany., DE

⁴Friedrich Schiller University, Institute of Physical Chemistry, Jena, DE

Salmonella is a genus of bacteria that can cause foodborne illness in humans. It is one of the most common causes such diseases in Europe, with an estimated 200,000 cases of salmonellosis occurring each year. The most common serotypes of *Salmonella* in Europe are Typhimurium and Enteritidis. *Salmonella* can be found in a variety of foods, including poultry, eggs, beef, pork, and seafood. It can also be found in contaminated water, soil, and animal feces. Symptoms of salmonellosis include diarrhoea, fever, abdominal cramps, and vomiting. In severe cases, it can lead to dehydration, sepsis, and even death. Non-typhoid serotypes can also cause bloodstream infections and in sub-Saharan Africa, they are the most commonly isolated bacteria from the blood of people who have fever and causing a case fatality rate of up to 25%. Classical serotyping of *Salmonella* relies on agglutination of bacterial cultures with specific sera. This allows discrimination of numerous strains, facilitating epidemiological investigations on suspected outbreaks. However, this method requires experienced labour to perform, consumes relatively high volumes of precious reagents, and takes a minimum of three days to perform.

Our work presents a feasibility study of a protein-based microarray for the determination of *Salmonella* serotypes. The microarray carries a set of antibodies, each of which is specific to a particular *Salmonella* O- and H-antigens. All antibodies are covalently immobilized on known position on the array surface and are used to capture the corresponding antigens from a *Salmonella* culture. Bound antigens are then detected by a second, biotin-labeled antibody, which subsequently binds peroxidase conjugate that triggers a local precipitation of a dye resulting in the formation of spots on the surface which can be photographed and analysed. The microarray is able to determine multiple *Salmonella* serotypes, such as Typhimurium and Enteritidis, in a single assay. Positive signals could be obtained for O:4 and O:5 with the corresponding serovar *S. Typhimurium* and more important, both H-antigens H1:i and H2:1,2 could be determined. Such results demonstrate that the microarray is a promising tool for the rapid and accurate determination of *Salmonella* serotypes. The system presented herein is fast, very economical, accurate, requires only small sample volumes, and can be quickly and easily expanded and adapted to new serovars and sera.



Example microarray of *Salmonella enteritidis* ser. Typhimurium

P-137

The severity of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children during SARS-CoV-2/ COVID-19 Pandemic

S. M. Maslowski^{1,2}, C. Karagiannidis^{3,4}, P. Ahmad-Nejad^{5,6}, S. C. Thal^{7,8}, S. Wirth⁹, M. Aydin^{9,10}

¹Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Klinik für Anästhesiologie, Wuppertal, DE

²Universität Witten/Herdecke, Department für Humanmedizin, Witten, DE

³Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln, DE

⁴Universität Witten/Herdecke, Lehrstuhl für Pneumologie, Witten, DE

⁵Universität Witten/Herdecke, Lehrstuhl für Mikrobiologie und Laboratoriumsmedizin, Witten, DE

⁶Helios Universitätsklinikum, Laboratoriumsmedizin, Wuppertal, DE

⁷Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Klinik für Anästhesiologie und Notfallmedizin, Wuppertal, DE

⁸Universität Witten/Herdecke, Lehrstuhl für Anästhesiologie, Witten, DE

⁹Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Wuppertal, DE

¹⁰Universität Witten/Herdecke, Experimentelle Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Witten, DE

Background

Globally, one of the leading causes of hospitalization in childhood is a respiratory syncytial virus (RSV) infection [1]. RSV infections usually follow a recurrent seasonal pattern, which has been disrupted with the beginning of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, and its non-pharmaceutical measures [02]. As regulations are eased, off-season activity of RSV infections starts. It is largely hypothesized that these pandemic-associated changes may also lead to increased and particularly severe RSV courses[03].

Aim

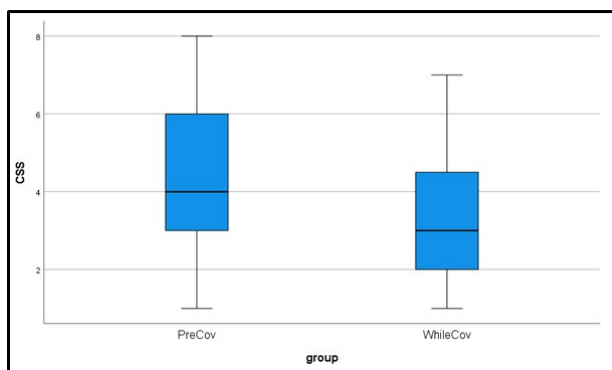
This study aims to identify the impact of the COVID-19 pandemic on the severity of RSV infections in hospitalized children under the age of four.

Method

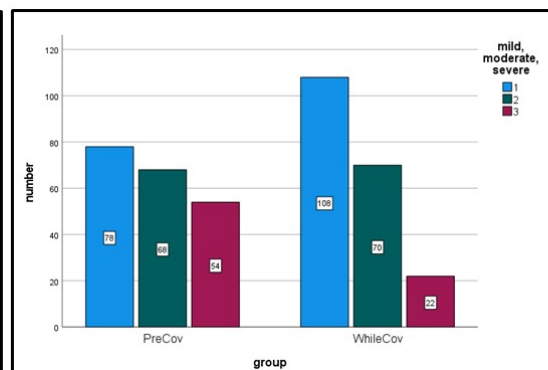
The clinical data of 400 children, respectively including $n = 200$ before (=PreCov) and during the pandemic (=WhileCov) hospitalized due to an RSV infection was included. To investigate the range of clinical severity, the period of hospitalization, the clinical severity score (CSS) application, and the number of respiratory treatments were studied (Figure 1).

Results

The results revealed that children hospitalized during the pandemic had less severe RSV infections as measured by CSS. More than 50% of RSV-infected children in the 'WhileCov' had CSS scores of 3 or lower, which was defined as 'mild'. Interestingly, this group was hospitalized for a median length of 3 days, significantly shorter than a median of 4 days before the pandemic, and the patients also required fewer respiratory treatments.



a) CSS across the groups 'PreCov' and 'WhileCov'



b) Numbers of mild, moderate and severe cases

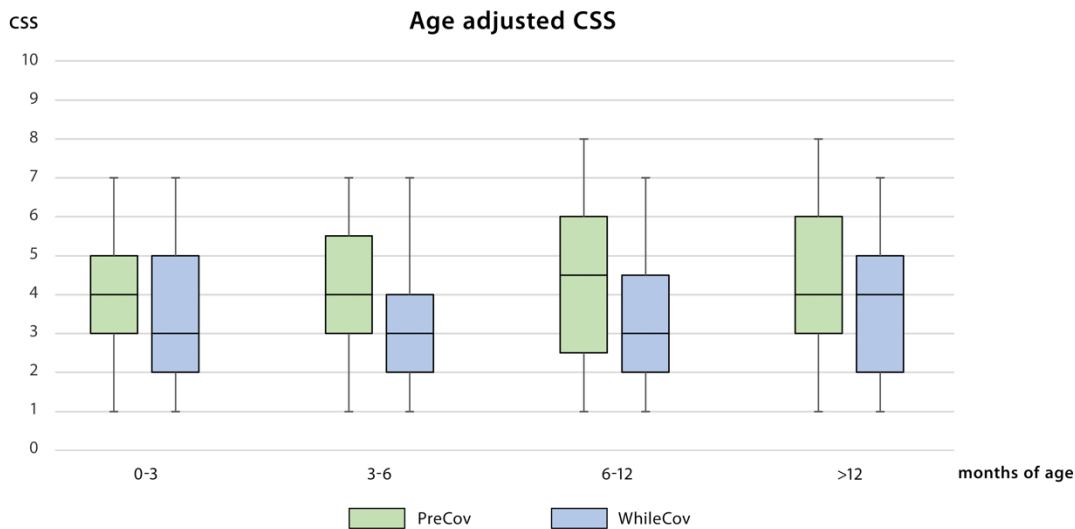
		CSS: mild, moderate, severe			Total	
		1	2	3		
Group	PreCov	total	78	68	54	200
		% of group	39,0%	34,0%	27,0%	100,0%
	WhileCov	total	108	70	22	200
		% of group	54,0%	35,0%	11,0%	100,0%
Total		total	186	138	76	400
		% of group	46,5%	34,5%	19,0%	100,0%

c) Observed cases of mild, moderate and severe RSV infections

CSS 'PreCov' and 'WhileCov'. a) Representation of raw CSS scores across the groups with significant differences in mean values. b) The

classification of severity based on CSS scores: mild 1-3 (blue); moderate 4-5 (green), severe ≥ 6 (red).

The mean age significantly differ across the groups, where children of 'WhileCov' were 0.83 ± 0.85 compared to those of the 'PreCov' who were 0.49 ± 0.47 years of age (Figure 2). When considering groups of 0-3, 3-6, 6-12 and older than 12 months, clinical severity scores significantly declined with increasing age only in children between 0-3 months ($R = -0.18$; $p < 0.05$). Children under 3 months also comprised the largest proportion of all age groups (147/400; 36,8%). In all age groups CSS were higher in the 'PreCov' group.



Age adjusted Clinical Severity Scores. Significant differences in CSS in children 0-3 (n=147; $U=1894,50$; $Z=-2.941$; $p < 0.01$) and 3-6 months (n=84; $U=614$; $Z=-2.433$; $p < 0.05$) of age. Children between 6-12 (n=83) and over 12 months of age (n=86) showed no significant difference in clinical severity across the groups.

Conclusion

Epidemiologic changes in RSV seasonality evoked concerns for increased severity of upcoming RSV seasons resulting in higher hospitalization rates with severely ill infants. This study indicates in a large cohort of hospitalized children, that RSV infections were less severe during the current pandemic, which may contribute to relieving the concerns of parents and healthcare professionals.

Literaturangaben

- [1] Shi, T., D. A. McAllister, K. L. O'Brien, E. A. F. Simoes, S. A. Madhi, B. D. Gessner, F. P. Polack, E. Balsells, S. Acacio, C. Aguayo, et al., (2017), "Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study.", *Lancet*, 946-58
- [02] Obando-Pacheco, P., A. J. Justicia-Grande, I. Rivero-Calle, C. Rodríguez-Tenreiro, P. Sly, O. Ramilo, A. Mejias, E. Baraldi, N. G. Papadopoulos, H. Nair, et al. "Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview.", (2018), "Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview.", *J Infect Dis*, 1356-64
- [03] Anglemyer, A., G. Rutherford, T. Walls and Y. Maldonado, (2022), "Unusual interseasonal rsv activity in the southern and northern hemispheres.", *J Infect Dis*

Entscheidungsverhalten zur Einwilligung in Studienmodule bei Patient:innen des Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON)

K. Tilch¹, S. M. Hopff¹, K. Appel², M. Kraus^{3,4}, B. Lorenz-Depiereux³, L. Pilgram^{2,5}, G. Anton^{3,6}, S. Berger⁷, R. Geisler², K. Haas⁸, T. Illig⁹, D. Krefting¹⁰, R. Lorbeer^{11,12,13}, L. Mitrov¹, M. Muenchhoff^{6,14}, M. Nauck¹⁵, C. Pley⁷, J.-P. Reese⁸, S. Rieg¹⁶, M. Scherer², M. Stecher^{1,17}, C. Stellbrink¹⁸, H. Valentin, C. Winter, M. Witzernath, J. J. Vehreschild

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Köln, DE

²Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, DE

³Helmholtz Center Munich, Institute of Epidemiology, Research Unit Molecular Epidemiology, München, DE

⁴German Center for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Munich, München, DE

⁵Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁶German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Munich, München, DE

⁷Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, NUM Coordination Office, Berlin, DE

⁸Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Julius Maximilian University of Würzburg, Würzburg, DE

⁹Hannover Unified Biobank, Hannover Medical School, Hannover, DE

¹⁰Department of Medical Informatics, University Medical Center Göttingen, Göttingen, DE

¹¹Deutsches Herzzentrum der Charité –Medical Heart Center of Charité and German Heart Institute Berlin, Institute of Computer-assisted Cardiovascular Medicine, Berlin, DE

¹²Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich, München, DE

¹³German Center for Cardiovascular Disease Research (DZHK e.V.), München, DE

¹⁴Max von Pettenkofer Institute & GeneCenter, Virology, Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians University, München, DE

¹⁵Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, DE

¹⁶Division of Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Centre – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, DE

¹⁷German Center for Infection Research (DZIF), Partner-Site Cologne-Bonn, Köln, DE

¹⁸Bielefeld University, Medical School and University Medical Center East Westphalia-Lippe, Klinikum Bielefeld, Academic Department of Cardiology and Internal Intensive Care Medicine, Bielefeld, DE

Hintergrund

Ein wichtiger Schritt zur erfolgreichen Durchführung von klinischen, multizentrischen Studien ist die Konzeption und Ausarbeitung von Informationsmaterial und Einwilligungserklärungen für die Teilnehmenden. Nur so kann eine ausreichende Aufklärung mit anschließender Einwilligung gewährleistet werden. Im Rahmen des Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON) wurden erstmalig an allen deutschen Universitätskliniken, sowie lokalen Krankenhäusern und Arztpraxen Patient:innen in eine gemeinsame Studie eingeschlossen. Dies ermöglicht es, ein repräsentatives Bild über das Studien-Einwilligungsverhalten von Patient:innen in Deutschland zu erhalten.

Methode

In diesem Projekt wurde das Einwilligungsverhalten von COVID-19 Patient:innen der Sektorenübergreifenden (SÜP) und Hochauflösenden Plattform (HAP) von NAPKON analysiert. Neben der allgemeinen Einwilligung zur Teilnahme an der NAPKON Studie konnten in SÜP und HAP unterschiedliche zusätzliche Module ausgewählt werden, für die separate Einwilligungen notwendig waren. Die Einwilligungsdaten wurden dem Rekrutierungsbericht der unabhängigen Treuhandstelle entnommen und deskriptiv ausgewertet.

Ergebnis

Zum Stichtag 31.12.22 lagen insgesamt 2,369 positive Studieneinwilligungen für die SÜP und 640 für die HAP vor. Die meisten Einwilligungen in Zusatzmodule der SÜP erfolgten zur erneuten Kontaktaufnahme im Falle zusätzlicher Befunde (96%) oder für weitere Studien (96%) und zur Erhebung medizinischer Daten bei vorbehandelnden Ärzt:innen (96%). Bei der HAP willigten die meisten Patient:innen in eine Rekontaktierung für Zusatzbefunde (95%), weitere Studien (95%) und zu Genanalysen (95%) ein. Dem Datentransfer in Nicht-EU Länder standen die Patient:innen deutlich zurückhaltender gegenüber (SÜP 84%, HAP 86%). Die geringste Einwilligung in der SÜP war zur Bioprobensammlung (71%), wobei neben dem Patient:innenwillen standortabhängige Faktoren eine Rolle spielten, in der HAP war es die zusätzliche CT-Untersuchung (74%).

Zusatzeinwilligung	Ja	Nein	Insgesamt
Bioprobensammlung	1,690 (71%)	679 (29%)	2,369
Datentransfer in nicht-EU Länder	1,981 (84%)	388 (16%)	2,369
Rekontaktierung weitere Studien	2,267 (96%)	102 (4%)	2,369
Rekontaktierung Zusatzbefunde	2,272 (96%)	97 (4%)	2,369
Datenerhebung von Vorbehandlern	2,284 (96%)	85 (4%)	2,369

Zusatzeinwilligungen von Patient:innen der SÜP in NAPKON. Es wird die Zahl der Patient:innen, die ihre Zustimmung zu spezifischen Einwilligungen gegeben oder verweigert haben als absolute Zahl und als Anteil der befragten Bevölkerung angegeben.

Zusatzeinwilligung	Ja	Nein	Insgesamt
Rekontaktierung weitere Studien	610 (95%)	30 (5%)	640
Rekontaktierung Zusatzbefunde	601 (95%)	29 (5%)	630
Genanalysen	600 (95%)	30 (5%)	630
Datentransfer in nicht-EU Länder	515 (86%)	83 (14%)	598
Zusätzliche Computertomographie	264 (74%)	95 (26%)	359
Kooperation mit Industriepartnern	275 (86%)	46 (14%)	321
Zusätzliche Blutproben (Substudie)	100 (78%)	28 (22%)	128

Zusatzeinwilligungen von Patient:innen der HAP in NAPKON. Es wird die Zahl der Patient:innen, die ihre Zustimmung zu spezifischen Einwilligungen gegeben oder verweigert haben als absolute Zahl und als Anteil der befragten Bevölkerung angegeben.

Fazit

Insgesamt ist das Einwilligungsverhalten gegenüber Zusatzmodulen in der national repräsentativen NAPKON Studie positiv. Die Einwilligungsraten im Hinblick auf Rekontaktierungen und zusätzliche nicht-invasive Untersuchungen wie genetische Analysen waren höher als für invasive Eingriffe wie zusätzliche Bioprobensammlungen. Die Ergebnisse unterstreichen insbesondere die Wichtigkeit der Beurteilung einer Studie durch die lokalen Ethikkommissionen, um die Patient:innensicherheit zu gewährleisten.

P-139

Respiratorische Viren bei asymptomatischen Kindern und Betreuungspersonal in Kindertagesstätten während der SARS-CoV-2-Pandemie im Zeitraum Oktober 2020 - Juli 2021

A. Streng¹, J. Forster², G. Engels¹, K. Knies³, J. Wallstabe², F. Pietsch², B. Weißbrich³, O. Kurzai², J. Liese¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg, DE

²Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg, DE

³Universität Würzburg, Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg, DE

Hintergrund

Um während der Corona-Pandemie mögliche SARS-CoV-2 Übertragungen innerhalb von Kindertagesstätten (Kitas) frühzeitig zu detektieren, wurden Screening-Untersuchungen asymptomatischer Kita-Kinder und -BetreuerInnen auf SARS-CoV-2 eingeführt. Zusätzlich wurden nicht-pharmazeutische Maßnahmen implementiert, die auch die Zirkulation von anderen respiratorischen Viren reduzieren können. Wir analysierten respiratorische Screening-Proben auf SARS-CoV-2 und zusätzlich auf das Vorhandensein weiterer viraler Erreger.

Methode

In Würzburger Kitas wurden an je 3 Stichtagen im Winterhalbjahr 2020/21 (Okt, Nov, Feb) und im Sommerhalbjahr 2021 (Mai, Jun, Jul) Nasenabstriche oder Mundspülwasser von asymptomatischen Kindern (Alter 1-6 Jahre) und BetreuerInnen entnommen. Diese wurden auf SARS-CoV-2 und 17 weitere respiratorische Viren mittels PCR bzw. multiplex PCR (FTD-21™) getestet und der „cycle threshold“-Wert als Indikator für die Viruslast bestimmt (<25 hohe/25-35 mittlere/>35 niedrige Viruslast).

Ergebnis

Insgesamt wurden 474 Proben untersucht (336 [70,9%] von 150 Kindern; 138 [29,1%] von 58 BetreuerInnen). 79/474 (16,7%) Proben waren Virus-positiv (19,6% bei Kindern, 9,4% bei BetreuerInnen). Insgesamt lagen 87 Virennachweise vor (in 8/79 [10,1%] Proben als virale Ko-detektionen): Rhinovirus (44; 50,6%), Adenovirus (23; 26,4%), endemisches Coronavirus (7; 8,0%), Enterovirus (4; 4,6%), Parainfluenzavirus (3; 3,4%), RSV (2; 2,3%), Bocavirus (2; 2,3%), Parechovirus (1; 1,1%) und SARS-CoV-2 (1; 1,1%); Influenza- und humanes Metapneumovirus (hMPV) wurden nicht nachgewiesen. RSV, Bocavirus, Parechovirus und SARS-CoV-2 wurden nur bei Kindern detektiert. Der Anteil von Rhinovirus war bei Kindern höher als bei BetreuerInnen (11,9% vs. 2,9%; p=0,001); Parainfluenza, RSV und Parechovirus wurden nur im Sommer nachgewiesen. Bei 57,5%/41,4%/1,1% der 87 Virusnachweise lag eine niedrige/mittlere/hohe Viruslast vor.

Diskussion

Bei 17% der asymptomatischen Teilnehmenden konnten trotz der pandemischen Präventionsmaßnahmen respiratorische Viren nachgewiesen werden, vorwiegend Rhinovirus und Adenovirus. Im Winterhalbjahr 2020/21 wurden typische saisonale Viren wie RSV, Influenza und hMPV nicht detektiert. Die klinische und epidemiologische Bedeutung von PCR Nachweisen bei asymptomatischen Kindern und Erwachsenen, insbesondere die Relevanz der Viruslast für die Virusübertragung, ist unklar und sollte weiter untersucht werden.

Finanzielle Unterstützung

BMBF und StMPG / LGL Bayern

P-140

Economic costs of antimicrobial resistance: a cost-of-illness studyD. Tominski

Vivantes Auguste Viktoria Klinikum, Infektiologie, Berlin, DE

Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) causes a large proportion of health care costs. These costs are driven by longer hospital stays, higher morbidity and mortality, administration of broad spectrum antibiotics, which are often more expensive than standard antibiotics. The economic burden of the five most common resistant pathogens have never been calculated for Germany. Published costs of other countries like the USA or Great Britain cannot be compared with the German DRG system due to the difference of billing systems.

Method

The health economic method used to calculate the costs was the cost-of-illness study. In this non-comparative analysis, all costs incurred for a disease are summarised for a defined period. Indirect costs were determined by the human capital method. In the present study, the costs incurred for patients infected with or colonised by MRSA, resistant *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* as well as vancomycin-resistant Enterococci were calculated for 2015.

Results

Calculations based on published data and prevalences showed that the expenditure for the treatment of infections with resistant pathogens was 1.27 billion €. At least 651.74 million € up to a maximum of 1.77 billion € were incurred in additional costs due to colonisation with resistant pathogens. The costs for patients colonised by resistant pathogens going to rehabilitation after hospitalization were 349.37 million €. This calculation also takes into account the loss of productivity due to increased morbidity and mortality. Using the human capital method, costs amounting to another 831.33 million €. In summary, this results in at least 3.10 billion € up to a maximum of 4.22 billion € additional costs due to infection and colonisation by resistant pathogens in 2015.

The share of total health expenditure in 2015 was 0.09 to 1.22 percent.

Conclusion

Despite comparatively low prevalence figures due to AMR in Germany, the economic impact is nevertheless considerably high.

P-141

Enterovirus Surveillance in Deutschland: Entwicklungen während der COVID-19 Pandemie

K. Keeren¹, S. Böttcher², S. Diedrich²¹Robert Koch- Institut, Geschäftsstelle der Nationalen Kommission für die Polioeradikation/ FG 15, Berlin, DE²Robert Koch- Institut, Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren/FG 15, Berlin, DE

Fragestellung

Zur Überwachung der Poliofreiheit wird in Deutschland die Enterovirus-Surveillance (EVSurv) durchgeführt. Sie steht bundesweit allen Kliniken kostenlos zur Verfügung und bietet eine Enterovirus-Diagnostik für Patienten mit Symptomen, die mit einer Polioinfektion kompatibel sind. Während der COVID-19-Pandemie haben die nicht-pharmazeutischen Maßnahmen zur Eindämmung der Übertragung von SARS-CoV-2 auch die Übertragung anderer viraler Erreger reduziert. Hier wird der Einfluss dieser Maßnahmen auf die Enterovirus Surveillance beschrieben.

Methode

Auch während einer Pandemie ist es wichtig, durch geeignete Laboruntersuchungen zu belegen, dass in Deutschland keine Polioviren zirkulieren. Im Rahmen der EVSurv werden vorrangig Stuhl- aber auch Liquorproben von Patienten mit Verdacht auf aseptische Meningitis/Enzephalitis oder akute schlaffe Lähmung (AFP) im Rahmen des qualitätsgeprüften Labornetzes für Enterovirusdiagnostik (LaNED) auf Enteroviren (EV) untersucht. EV positive Proben werden typisiert, um Polioviren auszuschließen.

Resultat

Vor der COVID 19-Pandemie wurden jährlich zwischen 2.000 und 3.000 Proben (70 % Stuhl, 28 % Liquor) untersucht. Von 2020 bis 2022 ging die Zahl der Proben auf jährlich ca. 1300 zurück. Auch die Positivraten waren im Vergleich zu den Jahren vor der Pandemie (23 %) deutlich niedriger (2020: 2,6 %, 2021: 4,7 % und 2022: 12,7 %). Die Zahl der AFP-Fälle, die während der COVID-19-Pandemie getestet wurden, ging nicht so stark zurück: 31-38 AFP-Fälle wurden getestet, verglichen mit 26-78 AFP-Fällen, die zwischen 2006 und 2019 jährlich getestet wurden. Die EV-Positivrate bei AFP-Fällen war 2020 (0 %) und 2021 (3 %) im Vergleich zu den Vorjahren (6,5 % bis 14 %) sehr niedrig und stieg 2022 wieder auf 13 %. Polioviren wurden in der EVSurv weder vor noch während der COVID-19-Pandemie nachgewiesen.

Fazit

Während der COVID-19-Pandemie wurden deutlich weniger Proben für die EVSurv eingeschendet. Die EV-Positivrate in diesen Proben war ebenfalls geringer. Unsere Daten zeigen einen leichten Anstieg der EV-Positivraten im Jahr 2022 im Vergleich zu 2020 /2021. Die Probenanzahl erreichte aber noch nicht annähernd das vorpandemische Niveau, so dass die Aussagekraft dieser syndromischen Surveillance derzeit begrenzt ist.

P-142

Lessons learned from German national testing strategies during the COVID-19 pandemic: a qualitative study of key stakeholders

K. E. Skipio¹, M. Abd El Aziz¹, A. Berner-Rodoreda², L. Busetto³, M. Gaedert¹, M. d. M. Castro Noriega¹, S. A. McMahon-Roessle², S. Ciesek³, C. M. Denking¹

¹Infections- und Tropenmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, DE

²Heidelberg Institut für Global Health, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, DE

³Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, DE

Introduction

Testing became a cornerstone in the response to COVID-19. The pandemic exposed weaknesses in the approval processes of new diagnostic tests, the definition of unified testing policies, and a coordinated scale-up in the German healthcare system. To address these weaknesses and inform future pandemic diagnostic preparedness, we explore testing-related processes with key national experts and stakeholders in Germany.

Methods

Our sample is based on a key stakeholder mapping across the following actors: regulatory bodies, policymakers, healthcare providers, end-users, and the diagnostic industry. We are conducting a qualitative exploratory study using semi-structured interviews with decision-makers drawn from the above sample. The saturation of data is projected with a sample size of 30-40 interviews. Transcribed recordings and debriefing notes are analyzed with a thematic framework approach [1] informed by the non-adoption, abandonment, scale-up, spread, and sustainability of patient-facing health and care technologies implementation framework (NASSS) and the Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR). Recruitment is ongoing and final results are expected by 06/2023.

Results

Preliminary findings, based on six interviews with scientific policy advisors (n=4) and medical specialists (n=2), highlight challenges with testing policies and test equipment. Testing policies were described as confusing, differing between national, state, and local levels, and having little relevance for practical application. Key informants critiqued the non-representation of relevant scientific fields (e.g., public health) and vulnerable groups such as children and the elderly in policy deliberation and decision-making bodies. Testing was hampered by challenges in the regulatory approval, scale-up, and quality assurance of novel tests such as antigen tests or sampling methods (e.g., Lolli-Method), notably when used by lay persons. The unconventional and rapid collaboration of local decision-makers from various sectors in so-called "task forces" during the initial phase of the pandemic was widely appreciated.

Discussion

Our preliminary findings suggest the need for improved communication and harmonization of testing policies across health levels. Engagement of multiple stakeholders in guidance development may contribute to enhancing practical use and their adoption.

Literaturangaben

[1] Pope, C. Ziebland, S. Mays, N., (2000), Qualitative research in health care. Analysing qualitative data., *BMJ*, 320(7227):114-6. doi: 10.1136/bmj.320.7227.114. PMID: 10625273; PMCID: PMC1117368., 114-6, 320(7227), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117368/>, 2023-02-06

P-143

Online-Umfrage zur Mpox-Impfung: Verträglichkeit, Impfstatus und demographische Besonderheiten

A. Zeder, H. Karg, K. Huber, A. von Schrader, G. Fröschl, V. Thiel, A. Niederfahrenhorst, C. Janke, B. Mayer, R. Spindler, C. Rothe, M. Schunk

LMU Klinikum, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, München, DE

Fragestellung

Welche Nebenwirkungen treten nach der Mpox-Impfung (Imvanex®/Jynneos®, MVA-Impfstoff) auf und inwieweit sind diese von demographischen Faktoren und Impfstatus beeinflusst?

Methode

Anonymisierte Online-Befragung aller Mpox-Impflinge des Tropeninstituts am LMU Klinikum seit September 2022. Erfassung von Nebenwirkungen (Symptombeginn, Intensität, Dauer), Impfstatus, demographischen Daten und Sexualverhalten.

Resultat

>1400 Impflinge nahmen an der Umfrage teil, >1200 beantworteten sie vollständig; >200 davon hatten die Mpox-Zweitimpfung erhalten. 52% aller Impflinge gaben Nebenwirkungen nach der Impfung an. Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Schmerzen (41%) und Rötung (32%) an der Einstichstelle sowie Abgeschlagenheit (23%).

25% der Impflinge hatten bereits eine (Nicht-Mpox-)Pockenimpfung erhalten; bei ihnen traten Nebenwirkungen signifikant seltener auf (47% vs. 54%).

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter der Impflinge und dem Auftreten von Nebenwirkungen.

Auffallend war der hohe Anteil männlicher Patienten (98%) sowie MSM (davon 97%) im untersuchten Kollektiv.

Fazit

Schmerzen und Rötung an der Impfstelle sowie Abgeschlagenheit waren die häufigsten Nebenwirkungen nach der Mpox-Impfung; im Vergleich zur Zulassungsstudie [1] traten diese im hier untersuchten Kollektiv seltener auf. Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen befanden sich im Bereich anderer prophylaktischer Impfungen.

Es fanden sich in unserem Kollektiv keine Hinweise auf demographische Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen.

Der hohe MSM-Anteil unter den Impfingen ist als erfolgreiches Ansprechen einer Risikogruppe zu werten.

Die Online-Umfrage als Methode zur Datenerhebung wurde von den Impfingen gut angenommen und bietet z.B. auch in der Reisemedizin zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten.

Literaturangaben

[1] Overton ET et al., (2018), Immunogenicity and safety of three consecutive production lots of the non replicating smallpox vaccine MVA: A randomised, double blind, placebo controlled phase III trial., PLoS One

P-144

Häufung von Hautdiphtherie mit polymikrobieller Mischinfektion bei Geflüchteten – Erfahrungen aus der Landeserstaufnahmestelle (LEA) Freiburg

A. Nazary¹, B. Spielberger^{1,2}, A. Hansel¹, E.-M. Kleiße¹, C.-G. Lehr¹, M. Utz³, G. Häcker³, S. Rieg¹, W. V. Kern¹

¹Klinik für Innere Medizin II, Infektiologie, Freiburg, DE

²Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, DE

³Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, DE

Hintergrund

Die Diphtherie ist mit weniger als 100 Fällen pro Jahr in Europa sehr selten geworden. In den letzten Jahren häuften sich jedoch Fälle unter Migranten/Geflüchteten; vor allem 2022 scheint es zu einer sehr starken Zunahme der Fallzahlen gekommen zu sein. Ziel unseres Beitrags war es, die Erfahrungen der LEA Freiburg mit den jüngsten Diphtheriefällen zusammenzufassen und vor allem auf die Häufung von Mischinfektionen der Haut/Weichgewebe bei Nachweis von *Corynebacterium diphtheriae* (CD) hinzuweisen.

Methoden: Retrospektive Analyse der klinischen und Labordaten mit Darstellung des Verlaufs von 27 Fällen aus der Freiburger LEA mit CD-Nachweis in der Zeit 8-12/2022. Erregeridentifizierung mit Tellurit- oder Columbia-Blutagar mit Fosfomycinplättchen, MALDI-TOF und Nachweis des *tox*-Gens mittels PCR.

Ergebnisse

Alle 27 Patienten waren männlich. Das mittlere Alter betrug 24 Jahre (18-49 Jahre). Herkunftsländer waren Afghanistan (56%), Syrien (41%) und Marokko (4%). Alle befragten Patienten waren über die Balkanroute geflüchtet. Eine genaue Impfanamnese war nicht möglich. Das klinische Bild einer Rachendiphtherie lag bei keinem Patienten vor. In der Mehrzahl (25/27) der Patienten fanden sich in der Regel bereits länger bestehende (mit Mittel 22 Tage [3-60]) pustulöse und ulzerierende, oft multiple Hautläsionen, vorwiegend an Unterschenkeln (63%), Füßen (41%) und Händen (22%), in zwei Fällen (4%) auch am Penis. Ein Patient mit Hautulzera ohne CD-Nachweis und zwei Patienten ohne Hautläsionen (im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen entdeckt) waren asymptomatisch im Rachen mit CD kolonisiert. Bei 23 der 24 CD-positiven Hautläsionen war der Toxin-Nachweis positiv. In der Mehrzahl dieser Fälle (21/24) wurden zusätzlich *S. aureus* (48% MRSA) und *S. pyogenes*, in 2/24 zusätzlich *S. pyogenes* nachgewiesen. Die Läsionen heilten unter Antibiotika-Therapie und topischer antiseptischer Behandlung vollständig ab.

Schlussfolgerungen

Bei der medizinischen Versorgung von Geflüchteten sollte im Falle von subakuten entzündlichen Hautläsionen an die Diphtherie gedacht werden und der spezielle kulturelle Nachweis angefordert werden.

Die Läsionen sind klinisch kaum von Ecthymata/Pyodermien zu unterscheiden und stellten fast immer polymikrobielle Mischinfektionen dar.

Sekundärfälle mit Rachen-Kolonisierung sind möglich, bleiben jedoch bei bestehender Immunität asymptomatisch. Eine Impfung der Betroffenen sowie der potenziell Exponierten ist bei unklarer Impfanamnese notwendig.

P-145

Aufbau eines freiwilligen Mpox-Impfmonitorings in Deutschland

A. Hofmann, A. Siedler, J. Stratil, K. Jansen, U. Marcus, V. Bremer, U. Koppe

Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Berlin, DE

Hintergrund

Zur Bekämpfung des Mpox-Ausbruches in Deutschland wurde vom Bund Impfstoff zur Verfügung gestellt. Um einen Überblick über die Inanspruchnahme der Mpox-Impfungen zu erhalten, wurde ein freiwilliges Mpox-Impfmonitoring zum Start der Impfkampagne Ende Juni 2022 in Deutschland am Robert Koch-Institut (RKI) etabliert.

Methode

Im Rahmen des Impfmonitorings übermitteln Impfstellen Informationen zu den durchgeführten Impfungen an das RKI. Das RKI führt Plausibilitätskontrollen durch und berichtet monatlich die Anzahl der durchgeführten Impfungen.

Ergebnis

Insgesamt haben 160 Impfstellen aus 15 Bundesländern Impfungen gemeldet. Mit Stand vom 6.1.2023 wurden 57.605 durchgeführte Impfungen aus den Monaten Juni bis Dezember 2022 übermittelt. Etwa zwei Drittel der Impfungen wurden dabei in Berlin (44,9%) und Nordrhein-Westfalen (22,3%) durchgeführt. Für den August wurde die größte Anzahl an Impfungen ($n=12.257$; 21,3%) übermittelt. 96,8% der Impfungen wurden Männern verabreicht. Für die Altersgruppe der 30-39-Jährigen wurde der höchste Anteil an Impfungen (34,4%) übermittelt. Die meisten Impfungen wurden dabei in Arztpraxen (78,4%) administriert, gefolgt von Universitätskliniken und Klinikambulanzen. Die Impfungen wurden zu 89,0% als Präexpositions- und zu 7,9% als Postexpositionsprophylaxe verabreicht. 70,5% der übermittelten Impfungen waren Erstimpfungen und 28,9% Zweitimpfungen. Im Zeitverlauf wurden die meisten Erstimpfungen im August (27,2% aller Erstimpfungen) und im November die meisten Zweitimpfungen (36,0% aller Zweitimpfungen) durchgeführt. Im Dezember wurden 1.933 (33,1%) Erst- und 3.909 (66,7%) Zweitimpfungen durchgeführt.

Fazit

Die Dokumentation der durchgeführten Impfungen ist notwendig, um die Nutzung der zur Verfügung stehenden Impfdosen national und international zu überwachen. Nachdem die Infektionszahlen in Deutschland gesunken sind, wird das Impfangebot zwar etwas weniger als zu Beginn, aber weiterhin gut angenommen. Aktuell werden vorrangig Impfserien durch Zweitimpfungen komplettiert. Aber auch im Dezember war ein Drittel der durchgeführten Impfungen Erstimpfungen. Dies zeigt das starke Interesse an dem Angebot der Impfung und der Vorbeugung gegen die in Deutschland neu aufgetretene Erkrankung mit Mpox. Das Impfangebot sollte daher weiter bestehen. Begonnene Impfserien sollten vervollständigt werden.

P-146

Krankheitslast und direkte Gesundheitskosten von RSV-assoziierten Krankenhausaufenthalten bei Kindern verschiedener Altersgruppen – bundesweite stationäre Daten (Deutschland 2010-2019)

P. Niekler, D. Goettler, J. Liese, A. Streng

Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie, Würzburg, DE

Einleitung

RSV-assoziierte Hospitalisierungen (RSV-H) in Deutschland im Zeitraum 2010-2019 betrafen zu 95% Kinder. Detaillierte Daten zu RSV-H in verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen sind bislang nur begrenzt verfügbar.

Methoden

Mittels ICD-10-GM-basierter Ferndatenabfrage der Krankenhausstatistik-Datenbank des Statistischen Bundesamtes wurden klinische Angaben sowie direkte Kosten der stationären Krankenhausbehandlung für Kinder mit laborbestätigter RSV-H (ICD10-GM-Codes für RSV J12.1/J20.5/J21.0 als Primärdiagnose) in 5 Altersgruppen erhoben.

Ergebnisse

In den Jahren 2010-2019 wurden 123.091 Kinder <18 Jahre (J) (Median <1 J; Quartile 0;1; 56,7% männlich) mit RSV-H registriert, jährlich zwischen 9.907 (2011) und 15.286 (2019). 70% (n=85.563) der Kinder waren <1 J, 29% (n=35.979) 1-4 J, 1% (n=1.145) 5-9 J, 0,2% (n=276) 10-14 J und 0,1% (n=128) 15-17 J (**Tab. 1**). Der Anteil an Kindern mit ausgewählten Grunderkrankungen (Lungen-, Immunsystem- bzw. kardiale Erkrankungen, Adipositas, Asthma, neurologische Störungen) lag jeweils unter 2%, mit jeweils einer höheren Rate bei Kindern 5-17 J. 50,7% aller Kinder hatten eine RSV-Bronchitis. Der Anteil an Kindern mit RSV-Pneumonie lag insgesamt bei 49,5% und war am niedrigsten bei Kindern <1 J (44%) und am höchsten bei Kindern 5-9 J (64%). Eine zusätzliche bakterielle Pneumonie (n=2886; 2,3%) war am häufigsten bei Kindern >9 J (7%-9%). 5193 (4%) Kinder hatten eine Otitis media, am häufigsten 1-4-Jährige (8%). Die Aufenthaltsdauer lag bei 5 Tagen (Median; Quartil 3;7). Intensivstationär behandelt wurden in 10 Jahren insgesamt 2829 (2,3%) Kinder, mit Zunahme der Rate an Intensivpatienten mit dem Alter (2,1% bei Kindern <1 J; 17,2% bei 15-17 J). 92 (0,07%) verstarben, darunter 10 (0,64%) Kinder >4 Jahre.

Die direkten Krankenhauskosten pro Kind lagen im Mittel (SD) bei 3707 EUR (± 5235) und im Median (Quartile) bei 3550 EUR (2224;3982). Am niedrigsten waren die Kosten bei Kindern 1-4 J mit im Mittel 3443 EUR (± 4924) und am höchsten bei 15-17-Jährigen mit 6684 EUR (± 9984).

Diskussion

Die vorliegende Erhebung von RSV-H repräsentiert eine Minimalschätzung, da nur RSV Primär Diagnosen berücksichtigt wurden. Pädiatrische RSV-H betrafen zu 99% Kinder <5 J. Ältere Kinder mit RSV-H hatten häufiger Vorerkrankungen, insbesondere neurologische Störungen, und öfter einen schweren Krankheitsverlauf.

Finanzielle Förderung: GlaxoSmithKline (EPI-RSV-031).

Datenquelle: Statistisches Bundesamt, DRG Statistik 2010-2019, Projekt 4458-2021.

Table 1 General characteristics of children with RSV-associated hospitalization (primary ICD-10 diagnosis of RSV) in Germany, January 2010-December 2019, stratified by five age groups (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-17 years). Data source: German Statistical Office.

	Age, years					
	All <18	<1	1-4	5-9	10-14	15-17
All cases, N (%)	123091 (100)	85563 (100)	35979 (100)	1145 (100)	276 (100)	128 (100)
Age, median (quartiles)	0 (0;1)	0 (0;0)	1 (1;2)	6 (5;7)	12 (10;13)	16 (15;16)
Age, mean (\pm SD)	0.55 (\pm 1.23)	0 (\pm 0)	1.53 (\pm 0.81)	6.19 (\pm 1.34)	11.74 (\pm 1.38)	15.83 (\pm 0.77)
Sex						
Female, N (%)	53245 (43.3)	36368 (42.5)	16174 (45.0)	528 (46.1)	117 (42.4)	58 (45.3)
Selected risk factors, N (%)						
Chronic disease of LRT	1499 (1.2)	565 (0.7)	791 (2.2)	106 (9.3)	27 (9.8)	10 (7.8)
Disease of circulatory system	1490 (1.2)	794 (0.9)	580 (1.6)	64 (5.6)	24 (8.7)	28 (21.9)
Nervous system disorder	2036 (1.7)	480 (0.6)	1123 (3.1)	267 (23.3)	113 (40.9)	53 (41.4)
Selected complications, N (%)						
RSV pneumonia, J12.1	60972 (49.5)	37674 (44.0)	22319 (62.0)	731 (63.8)	174 (63.0)	74 (57.8)
RSV bronchitis, J20.5	62402 (50.7)	47794 (55.9)	14027 (39.0)	421 (36.8)	104 (37.7)	56 (43.8)
RSV bronchiolitis, J21.0	4032 (3.3)	3464 (4.0)	555 (1.5)	8 (0.7)	5 (1.8)	0 (0)
RSV other illness, B97.4	2828 (2.3)	2191 (2.6)	602 (1.7)	26 (2.3)	6 (2.2)	3 (2.3)
Pneumonia, bacterial	2886 (2.3)	1436 (1.7)	1345 (3.7)	72 (6.3)	24 (8.7)	9 (7.0)
Otitis Media	5193 (4.2)	2120 (2.5)	3022 (8.4)	43 (3.8)	4 (1.4)	4 (3.1)
Treatment/Fatality						
Intensive care	2829 (2.3)	1827 (2.1)	833 (2.3)	108 (9.4)	39 (14.1)	22 (17.2)
Hospital stay in days, median (quartiles)	5 (3;7)	5 (3;7)	4 (3;6)	4 (3;7)	5 (3;9)	5.5 (3;10.5)
In-hospital fatality	92 (0.07)	34 (0.04)	48 (0.13)	5 (0.44)	XXX	XXX

Data are N (percent) or median (quartiles), unless otherwise specified. Cases were assigned to study years (January - December) by date of hospital discharge. ICD-10-GM codes are either primary or secondary diagnosis; multiple nominations of RSV codes per patient are possible. If at least one age group contained less than 3 patients, data was removed for patient data protection (XXX). LRT: Lower Respiratory Tract.

P-147

Schnellextraktionsmethoden zur Überwachung des mikrobiellen Keimprofils im Abwasser

S. Schurig¹, R. Kobialka¹, A. Wende², E. Eger³, P. Lübke⁴, K. Schaufler^{3,4}, A. Abd El Wahed¹, U. Truyen¹

¹Institut für Tierhygiene und öffentliches Veterinärwesen, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, Leipzig, DE

²Xpedite Diagnostics GmbH, München, DE

³Institut für Infektionsmedizin, Christian-Albrecht-Universität und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, DE

⁴Institut für Pharmazie, Universität Greifswald, Greifswald, DE

Die Untersuchung von Abwasser ist eine vielversprechende Methode, um Frühwarnsysteme für Krankheitsausbrüche zu etablieren und eine sichere Einleitung des Abwassers in die Umwelt zu gewährleisten. Metagenomanalysen sind dabei von Vorteil, da damit nicht nur ein spezifischer Erreger, sondern das vollständige Keimprofil ermittelt werden kann. Grundvoraussetzung für eine zuverlässige molekulare Detektion ist ein geeignetes Extraktionsverfahren. Ziel der Studie war es, eine schnelle und einfache Extraktionsmethode für Bakterien in Abwasser zu entwickeln, welche einen im Feld anwendbaren Nachweis von Pathogenen ermöglicht.

Die Extraktionsmethode basiert auf einer Separation der DNA von anderen Zellbestandteilen mittels sogenannter Magnetic Beads. Zum Aufschluss der Zellen wurden verschiedene Methoden, wie die Zugabe von Proteinase K, alkalische Behandlung und Bead-Beating gewählt. Abwasser wurde mit gram-positiven (*S. Aureus*) und gram-negativen Bakterien (*E. Coli*) versetzt und die Effektivität der Extraktionsmethoden durch real-time PCR bestimmt. Zur Evaluierung der Methode bei verschiedenen Konzentrationen, wurde eine Verdünnungsreihe getestet und die Ergebnisse, mit denen einer Silica-Säulenextraktionsmethode verglichen. Um die Anwendbarkeit für Metagenomanalysen zu garantieren, wurde die Extraktion mit Nanopore Sequenzierung kombiniert und die Pufferzusammensetzungen entsprechend optimiert.

Die Extraktions-Effizienz variierte stark zwischen den einzelnen Vorbehandlungen. Der Einsatz von Proteinase K und Bead-Beating in Kombination mit Magnetic Beads resultierte im Vergleich zur Referenzmethode in einem zwei- bis dreifachen Anstieg detektierbarer DNA. In allen Verdünnungsstufen konnten mit der Bead-Beating basierten Schnellextraktion in der real-time PCR und der Nanopore Sequenzierung vergleichbare Ergebnisse, mit denen der Referenzmethode erzielt werden.

Mit der hier entwickelten Methode können Bakterien schnell, zuverlässig und standortunabhängig aus Abwasser extrahiert werden. Das Protokoll ist für die Erregerdetektion mittels real-time PCR und Nanopore Sequenzierung anwendbar.

P-148

Isothermal amplification combined with lateral flow detection for rapid detection of Zika virusR. Kobialka^{1,2}, J. Benkaroun³, P. Mertens⁴, Q. Gillemann⁴, C. T. Diagne^{5,6}, A. Abd El Wahed¹, M. Weidmann²¹Leipzig University, Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Leipzig, DE²Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Institute for Microbiology and Virology, Senftenberg, DE³University of Stirling, Institute of Aquaculture, Stirling, GB⁴Coris Bioconcept, Gembloux, BE⁵Institut Pasteur de Dakar, Arboviruses and Haemorrhagic Fever Viruses Unit, Virology Department, Dakar, SN⁶Institut Pasteur de Dakar, DIATROPIX, Dakar, SN

Africa faces outbreaks of viral haemorrhagic fevers (VHFs), caused by different families of viruses. Infection with these viruses leads to variable symptoms, which makes it hard to give a firm diagnosis. However, even a case definition based on symptoms will not be decisive as shown by ninety percent of suspect cases tested according to the case definition during the Ebola disease outbreak in West-Africa scoring negative for Ebola virus.

Therefore, differential diagnostics are crucial to identify the specific hemorrhagic fever pathogen, but also the most common non hemorrhagic differentials as treatment and epidemiological procedures vary. Among differentials that can occur in epidemic proportions are arboviruses such as Dengue virus, Chickungunya virus and Zika virus.

Since the 2015-2016 large Zika virus outbreak it has emerged that infection of pregnant women can lead to malformation of the embryo. However accurate diagnostic for Zika virus is often limited to few medical centers.

The aim of this study was to develop a sensitive, rapid molecular test, without the need of special electronical devices for the detection of Zika virus. Reverse transcription recombinase polymerase amplification (RT-RPA) was used for isothermal amplification of viral RNA. To avoid the need of an electronical device, results were visualized using a nfo-probe and lateral flow detection (LFD). For extraction control, Sigma virus, a virus only infecting insects, was added. A duplex system was established to enable simultaneous detecting of both, Zika and Sigma virus. To evaluate limit of detection (LOD), ten-fold serial dilution of molecular Zika standard was tested.

This assay could detect down to 10^2 RNA copies/reaction in under 35 minutes.

The developed test is a promising method for rapid detection of Zika virus. To evaluate clinical performance of the assay, blood samples, collected in Institut Pasteur de Dakar, Senegal are going to be screened.

Infektionsprävention / Hygiene

P-149, PKV 02-05

Negative Folgen der Kontaktisolation im Krankenhaus bei Patienten und Personal

S. Gaube^{1,2}, S. Däumling¹, I. Biebl², A. Rath¹, A. Caplunik-Pratsch¹, W. Schneider-Brachert¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, DE

²Ludwig-Maximilians-Universität München, LMU Center for Leadership and People Management, München, DE

Fragestellung

Die Kontaktisolation von Patienten mit multiresistenten Erregern (MRE) ist ein wesentlicher Bestandteil der Infektionspräventionsstrategie in Krankenhäusern. Diese Praxis kann jedoch für die Patienten und das Personal nachteilige Folgen haben. In einer Studienreihe untersuchten wir 1) die psychische Gesundheit und das Wohlbefinden isolierter Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten und 2) die Arbeitsbelastung und Risikowahrnehmung des Personals bei der Versorgung isolierter und nicht isolierter Patienten.

Methoden

Für die Patientenstichprobe wurde eine gematchte Fall-Kontroll-Studie mit $N = 267$ Patienten durchgeführt, die in einem Haus der Maximalversorgung aufgenommen wurden. Wir untersuchten ihr Maß an Angst, Depression, Einsamkeit, Patientenzufriedenheit und den Informationsstand über ihren MRE-Status. Für die Personalstichprobe verwendeten wir ein Messwiederholungsdesign, um die Arbeitsbelastung und das wahrgenommene Risiko einer Kolonisierung bei der Durchführung einer Versorgungstätigkeit an isolierten und nicht isolierten Patienten bei $N = 45$ Mitarbeitenden zu messen.

Resultate

Isolierte Patienten waren signifikant unzufriedener ($p = 0.037$), zeigten aber kein höheres Maß an Angst, Depression und Einsamkeit im Vergleich zu Kontrollpatienten. Das Gefühl, unzureichend über ihren MRE-Status informiert zu sein, war der stärkste Prädiktor ($p < 0.001$) für die Unzufriedenheit der isolierten Patienten. Das Personal empfand die Versorgung isolierter Patienten als körperlich anstrengender ($p = 0.004$), mühsamer ($p = 0.022$) und frustrierender ($p = 0.005$), und die Gesamtarbeitsbelastung war signifikant höher ($p = 0.003$). Die Wahrnehmung des Kolonisierungsrisikos bei der Betreuung isolierter Patienten war wesentlich höher als bei nicht isolierten Patienten ($p = 0.002$). Außerdem war eine höhere Risikowahrnehmung mit einer höheren Arbeitsbelastung assoziiert ($p = 0.022$).

Fazit

Diese Ergebnisse unserer Studienreihe zeigen, wie wichtig es für das Wohlbefinden der Patienten ist, rechtzeitig relevante und verständliche Informationen über die Hintergründe und Folgen ihrer Infektion oder Kolonisierung mit MRE zu erhalten. Darüber hinaus empfindet das Personal die Versorgung von kontaktisolierten Patienten als zusätzliche Belastung. Die hohe Risikowahrnehmung könnte darauf hindeuten, dass das Personal kein ausreichendes Vertrauen in die Wirksamkeit ihrer persönlichen Schutzausrüstung hat, was möglicherweise weiter zur Belastung beiträgt.

Impfmotivation und Risikowahrnehmung: Genderthema oder Frage der Profession?

S. Kolbe-Busch¹, B. Krüger¹, J. K. Luz¹, C. Lübbert², I. F. Chaberny¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin, Leipzig, DE

²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Infektiologie, Fachbereich Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

Frage

Selbsteinschätzung von Impfmotivation und Risikowahrnehmung von Impfungen und impfpräventablen Erkrankungen bei Studierenden (ST) und Auszubildenden (AB) in der Humanmedizin.

Methode

Im Mai 2018 wurden ST der Humanmedizin im 3. Studienjahr und AB in der Krankenpflege bzw. medizinisch-technischen Assistenzberufen mittels quantitativem Fragebogen zum Thema Impfen befragt. Die Einschätzung der Risiken und der Motivation erfolgten auf einer 5-stufigen Likert-Skala. Zur Beurteilung der Risikoeinschätzung und der Motivation wurden die Werte der entsprechenden Items zu Gesamtscores berechnet und diese mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Resultat

Fragebögen von 256 ST und 135 AB (insgesamt 66 % weiblich (w) und 34 % männlich (m)) wurden ausgewertet: Im Mittel gaben 89 % Kenntnis über den eigenen Impfstatus an, 96 % Impfschutz gegenüber Masern, > 90 % gegenüber Mumps, Röteln, Tetanus und Hepatitis B, 39 % gegenüber Influenza. Als häufigste Informationsquelle wurden Haus- und Betriebsärzt:innen (46 %) angegeben.

	Gesamt	ST	AB	p (ST vs. AB)	m	w	p (m vs. w)
Risikoeinschätzung Erkrankungen	3,38	3,44	3,24	< 0,001	3,38	3,38	0,875
Risikoeinschätzung Impfungen	2,57	2,50	2,71	0,002	2,43	2,61	0,007
Impfmotivation	3,63	3,52	3,85	< 0,001	3,64	3,63	0,960

Risikoeinschätzung und Impfmotivation gegenüber impfpräventablen Erkrankungen (Mittelwerte der Gesamtscores: 1 = niedrig bis 5 = hoch)

Das Risiko impfpräventabler Erkrankungen für die eigene Gesundheit wurde insgesamt eher hoch eingeschätzt, das Risiko von Impfungen niedriger. ST schätzten das Erkrankungsrisiko generell signifikant höher ein als AB. Das Risiko von Impfungen wurde von AB signifikant höher eingeschätzt als von ST und von Frauen signifikant höher als von Männern. Die Impfmotivation war geschlechtsunabhängig eher hoch, darunter bei AB höher als bei ST.

	Gesamt	ST	AB	p (ST vs. AB)	m	w	p (m vs. w)
Risiko Influenza	2,55	2,49	2,65	0,073	2,52	2,56	0,466
Risiko Influenza- Impfung	1,95	1,72	2,40	< 0,001	1,68	2,07	< 0,001

Risikoeinschätzung von Influenza-Infektion und -Impfung (Mittelwerte der Gesamtscores: 1 = niedrig bis 5 = hoch)

Fazit

Die gesamte Gruppe teilte die Einschätzung, dass ohne Impfung kein ausreichender Schutz gegenüber Erkrankungen und berufsbedingt ein hohes Infektionsrisiko besteht. Dementsprechend sind die Impfquoten hoch. Bei der ärztlichen Impfberatung sollte berücksichtigt werden, dass die Sorge vor unerwünschten Impfwirkungen bei AB und bei Frauen höher ist als bei anderen Gruppen.

Entlastung des Gesundheitspersonals in der Intensivmedizin durch Aufhebung der Kontaktisolation von Patient:innen mit 3MRGN?

C. Hering¹, B. Schlosser², R. Leistner^{2,3}, E. Lemke², P. Gastmeier², P. Gellert¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaft, Berlin, DE

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin, DE

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Prof. Siegmund, Berlin, DE

Hintergrund und Fragestellung

Die Kontaktisolation hat erwießenermaßen Nachteile für die betroffenen Patienten und stellt zusätzlich eine zeitliche und organisatorische Belastung für das Stationspersonal dar. Im Rahmen der SIMoN Studie (www.simon-studie.de) wurde die Kontaktisolation von Patienten mit 3MRGN auf deutschen Intensivstationen durch eine alternative Präventionsstrategie mit Fortbildungen und intensivierten Händehygiene Compliance Messungen ersetzt. Eine Substudie verfolgt die Fragestellung, ob im Rahmen der SIMoN-Studie eine Reduktion der Arbeitsbelastung des Gesundheitspersonals gemessen werden kann.

Methode

Vor Aufhebung der Kontaktisolation (Beobachtungsphase) und nach Beginn der Interventionen (Aufhebung der Kontaktisolation von 3MRGN) wurden die Mitarbeiter auf den teilnehmenden Intensivstationen aufgefordert, freiwillig einen digitalen Fragebogen zu beantworten. Dieser wurde anhand etablierter Fragebögen spezifisch auf die Fragestellung abgestimmt. Neben Soziodemographie wurde der allgemeine Gesundheitszustand (AGZ) abgefragt, Belastungen bei der Versorgung von Patient:innen mit 3-MRGN, als auch Stress (Stressskala; DASS-21), Angst (GAD-2) sowie Depressivität (PHQ-2).

Resultate

In der Beobachtungsphase beantworteten 147 Mitarbeiter:innen, und während Interventionsphase 154 Mitarbeiter:innen die Befragung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Allgemeinen Gesundheitszustands, Stress, Angst und Depressivität. Zwischen Beobachtungs- und Interventionsphase konnte eine Entlastung bei der Versorgung von Patient:innen mit 3MRGN erhoben werden. Die Verwendung der Schutzkleidung im Rahmen der Boa_Image_Framehygiene - und nicht wie vor Studienstart auch zusätzlich wegen Nachweis von 3MRGN - stellte für Mitarbeiter:innen eine Entlastung dar (allgemein und in Notfallsituationen: $p < 0.01$ und < 0.05). Auch positiv wurde der reduzierte Zeitaufwand, ($p = 0.05$), das verbesserte Zeitmanagement ($p < 0.05$) und der Transport zu diagnostischen Bereichen ($p < 0.05$) wahrgenommen.

Fazit

Die dargelegten Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass der Wegfall der Kontaktisolation von Patient:innen mit 3MRGN und die Verstärkung horizontaler Präventionsmaßnahmen mit einer Entlastung des Personals in deren Arbeitsalltag assoziiert ist.

P-152

Von der Hygiene zur gesunden Ernährung, ein umfassendes Projekt zur Prävention der Unterernährung bei Kleinkindern In Ouagadougou

E. Chiara¹, C. Bakyono¹, S. Da Col², A. Yanogo³, T. Zongo³, A. Zorome³, F. Balbone³, A. A. Ouedraogo⁴, R. F. Schumacher⁵

¹Medicus Mundi Italia (MMI), Country Office, Ouagadougou, BF

²Medicus Mundi Italia (MMI), Brescia, IT

³"Association d'Assistance pour les Maladies Infectieuses" (ADAPMI), Ouagadougou, BF

⁴Médecin du District de Boulmiougou, Ouagadougou, BF

⁵University Children's Hospital, "Ospedale dei Bambini" - ASST Spedali Civili, Brescia, IT

Einführung

In Burkina Faso, einem vom Terror gequältem Land der Sahelzone, ist fast 1/10 der Bevölkerung intern vertrieben, was das große Hungerproblem vor allem bei Kindern <2 Jahren verschärft. MMI, seit 20 Jahren im Land aktiv, hat zusammen mit ADAPMI, einer lokalen Partner-ONG, ein Projekt zur Verbesserung von Hygiene und Ernährung in 6 Gesundheitseinrichtungen (CSPS) im Bezirk Boulmiougou am Rande der Hauptstadt gestartet.

Ziel

Ziel war es a) 800 Mütter gefährdeter Familien in grundlegenden Hygienemaßnahmen zu unterrichten und b) die Ernährung von 1600 Kindern im Alter 6-23 Monaten zu verbessern, indem gezeigt wird, wie man gesunde, nahrhafte Lebensmittel mit lokal verfügbaren Zutaten zubereitet, und c) Hygienekits an die gefährdetsten Familien zu verteilen.

Methode

Für jedes CSPS wurde ein Team aus einem Gemeindegesundheitsshelfer und zwei Moderatoren ausgebildet, das Hygienesitzungen und Kochvorführungen für je 15 Mutter-Kind-Paare durchführte: Nach einer Lektion über Kinderernährung folgte eine praktische Kochphase und dann wurde das Essen an die Kinder verfüttert. Außerdem wurden in jedem CSPS monatlich Hygienesitzungen abgehalten und Hygienesets, bestehend aus Besen, Kehrschaufel, Eimer, Mopp, 2 Seifenstücken und 2 Wasserkesseln, an die Betreuungspersonen gefährdeter Familien verteilt, die anhand eines Fragebogens ausgewählt wurden.

Ergebnisse

Von II-XI 2022 wurden 120 Sitzungen abgehalten. Insgesamt profitierten davon 2021 Säuglinge und Kinder unter 2 Jahren. Ebenso wurden 60 Hygienesitzungen abgehalten, bei denen 790 Betreuer gefährdeter Familien geschult wurden und je ein Hygiene-Kit erhielten. In organisierten Gesprächsgruppen wurden die von den Müttern erworbenen „guten Praktiken“ überprüft: Sie erzählten uns, dass sie Säuglingen über 6 Monaten Fleisch geben können indem sie es zerstampfen, und dass sie Obst und Gemüse mit Seife waschen. Während der Sitzungen demonstrierten die Mütter ihre Kenntnisse, insbesondere das Rösten von Mehl, das Händewaschen vor dem Kochen, sowie das Waschen der Hände und Mäuler der Kinder vor und nach dem Essen.

Diskussion und Schlussfolgerung

Dank des Enthusiasmus aller beteiligten Gesundheitsfachkräfte konnten wir das Projekt vollständig umsetzen. Außerdem kamen durch die Kochseminare mehr Mütter mit unterernährten Kindern in die CSPS, und die Termine wurden besser eingehalten, was die Behandlung von Unterernährung insgesamt verbesserte. Wir werden das Projekt nun auf ein größeres Gebiet ausweiten und harte Daten erheben.

Verbesserte Händehygiene und intensivierete Schulung aseptischer Tätigkeiten reduzieren dialyseassoziierte Infektionseignisse bei ambulanten Dialysepatienten: eine cluster-randomisierte, kontrollierte Studie im Stepped-Wedge-Design (DIPS-Studie)

B. Weikert¹, T. S. Kramer¹, F. Schwab¹, C. Graf-Allgeier², S. Wolke¹, I. Kröcher², P. Gastmeier¹, C. Geffers¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin, DE

²PHV - Patienten Heimversorgung Gemeinnützige Stiftung, Bad Homburg v.d.H, DE

Hintergrund

Dialysepatienten sind aufgrund ihres Gefäßzugangs anfällig für dialyseassoziierte Infektionen, insbesondere für katheterassoziierte Blutstrominfektionen. Blutstrominfektionen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und sollten bestmöglich verhindert werden.

Bisher fehlt Evidenz, welche Präventionsmaßnahmen zu einer Reduktion von dialyseassoziierten Infektionen beitragen. Ziel der DIPS-Studie (Dialyseassoziierte Infektionsprävention und -surveillance) war es, den Effekt intensiverer Schulungen zu Handhygiene und aseptischen Tätigkeiten in ambulanten Dialyseeinrichtungen zu untersuchen.

Methoden

Die DIPS-Studie als multizentrische, cluster-randomisierte, kontrollierte Studie im Stepped-Wedge-Design wurde von Oktober 2019 bis September 2021 durchgeführt. 43 ambulante Dialyseeinrichtungen führten das Interventionsbündel zu Händehygiene und aseptischen Tätigkeiten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten ein. Als primäres Outcome wurden Inzidenzdichten zu dialyseassoziierten Infektionseignissen (DAIE), wie Blutstrominfektionen (BSI), Infektionen mit Start von i.v. Antiinfektiva (IAS) und lokale Infektionen am Gefäßzugang (LASI) pro 1.000 Dialysebehandlungen berechnet. Als sekundäres Outcome wurde die Veränderung der Händedesinfektions-Compliance betrachtet.

Ergebnisse

Insgesamt gingen 1.413.457 Hämodialysebehandlungen in die Auswertungen ein. Die Inzidenzdichte an DAIE betrug 0,71 pro 1.000 Dialysebehandlungen (95%CI 0,65-0,78) in der Kontrollgruppe und 0,31 (95% 0,27-0,36) in der Interventionsgruppe. Alle Infektionseignisse (BSI, IAS, LASI) gingen in der Interventionsgruppe zurück, allein der Effekt in der Gruppe der BSI war nicht statistisch signifikant. Stratifiziert nach Gefäßzugang zeigte sich der größte Reduktionseffekt in der Patientengruppe, welche mit einem ZVK versorgt war. Hier lag die Inzidenzdichte an DAIE in der Kontrollgruppe mit 2,36 Ereignisse pro 1.000 Dialysebehandlungen (95%CI 2,21-2,61) mit Abstand am höchsten. Des Weiteren zeigte sich nach Interventionseinführung eine Verbesserung der Händedesinfektions-Compliance von 58,2% (Kontrollgruppe) auf 64,6% (Interventionsgruppe).

Diskussion

Intensivierte Schulungen in Händehygiene und aseptischen Tätigkeiten führen zu einer Reduktion an dialyseassoziierten Infektionen in der ambulanten Dialysebehandlung. Eine standardisierte Infektionssurveillance ist Voraussetzung für die Evaluation solcher Präventionsmaßnahmen.

Umsetzung von infektionspräventiven Maßnahmen im OP – reine Routine?

S. Kolbe-Busch, J. K. Luz, F. Buchta, D. Beck, A. Behne, I. F. Chaberny

Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin, Leipzig, DE

Frage

Wie hoch ist die Compliance bei etablierten Maßnahmen zur Prävention postoperativer Wundinfektionen während der Operation und wodurch wird sie beeinflusst?

Methode

In 2 Operationsabteilungen mit insgesamt 5 Fachabteilungen (Gynäkologie, Kinderchirurgie, Viszeralchirurgie, Orthopädie / Unfallchirurgie und Urologie) wurde die Compliance des medizinischen Personals mit etablierten infektionspräventiven Maßnahmen während der OP durch direkte Beobachtung von Hygienefachpersonal erhoben: chirurgische Händedesinfektion (CHD), Tragen des Mund-Nasen-Schutzes (MNS), Richten steriler Instrumente, Hautantiseptik des OP-Feldes und OP-Feld-Abdeckung. Nach Abschluss der Beobachtungsphase wurden mittels quantitativem Fragebogen auf einer 7-stufigen Likert-Skala die Selbsteinschätzung der Compliance sowie die Einstellung zu infektionspräventiven Maßnahmen erhoben und Mittelwerte (MW) - für CHD- und MNS-Compliance auch getrennt für ärztliches Personal und Pflegepersonal - berechnet und verglichen.

Resultat

Bei 49 Operationen wurde die Compliance erhoben. Für die Bewertung der Selbsteinschätzung standen 108 Fragebögen (Rücklaufquote 30 %) zur Verfügung. Die korrekte Durchführung der CHD und das korrekte Tragen des MNS wurde von beiden Berufsgruppen selbst als hoch eingeschätzt, bei der Fremdbeobachtung schnitten beide Berufsgruppen gleichermaßen gut ab. Bei der Compliance-Beobachtung wurden Defizite beim Richten steriler Instrumente erkannt, da keine Abdeckung bis zum OP-Beginn erfolgte.

Maßnahme	MW Fremdeinschätzung	Compliance in %	MW Selbsteinschätzung	Compliance in %
Richten steriler Instrumente	9,8		94,8	
Hautantiseptik	86,1		82,9	
OP-Feld-Abdeckung	93,5		95,8	

Maßnahmen des OP-Teams: Selbst- und Fremdeinschätzung

Bei der Befragung zeigte sich, dass die Umsetzung der Maßnahmen eine hohe Priorität hat, die Maßnahmen als geeignet zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen bewertet wurden (MW = 6,6) und notwendige Fähigkeiten als vorhanden angegeben wurden (MW = 4,5). Die konkrete Planung zur effektiven Umsetzung der Maßnahmen wurde dagegen eher gering eingeschätzt (MW = 3,7).

Fazit

Neben dem Feedback von direkter Compliance-Beobachtung allein, kann ein Vergleich dieser Fremdeinschätzung mit den Ergebnissen der Selbsteinschätzung als Grundlage für maßgeschneiderte Schulungen zu infektionspräventivem Verhalten genutzt werden, Optimierungsbedarf für unbewusst ablaufende Routinen aufzeigen und Offenheit für Verbesserungsmöglichkeiten erzeugen. Die Befragung zeigte eine Differenz zwischen Motivation und konkreter Planung der Umsetzung.

A cross-sectional survey on knowledge, attitudes and practices on intensive care and prevention and control of high-consequence infectious diseases among healthcare workers in intensive care units in Rwanda, 2022

L. Schneider¹, V. Ndagijimana², M. Umutoni², M. Abdelrhman¹, H. Shaikh¹, A. Phuti¹, T. Cronen³, M. Nkeshimana⁴, P. Banguti^{5,6}, C. Karamira⁷, E. Seruyange^{5,8}, T. Piening⁷, T. Pärtsch⁷, S. Nsanzimana⁹, F. Mockenhaupt¹, C. Mambo Muvunyi², M. Gertler¹, E. Rwagasore²

¹Institute of International Health, Charité Universitätsmedizin, Berlin, DE

²Rwanda Biomedical Centre, Kigali, RW

³Department of Infectious Diseases, Respiratory Medicine and Critical Care, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

⁴University Teaching Hospital of Kigali, Kigali, RW

⁵College of Medicine and Health Sciences, University of Rwanda, Kigali, RW

⁶King Faisal Hospital Kigali, Kigali, RW

⁷Robert-Koch-Institut, Berlin, DE

⁸Rwanda Military Hospital, Kigali, RW

⁹University Teaching Hospital of Butare, Butare, RW

Introduction

Knowledge, attitudes and practices (KAP) on the management as well as prevention and control of high-consequence infectious diseases (HCIDs[ES1]) are used to assess healthcare workers' (HCWs) readiness and capacity to react in outbreaks. However, there is few data regarding intensive care personnel in sub-Saharan Africa where the incidence of HCID outbreaks is higher than in high-resource contexts. This study aimed at exploring training needs of intensive care personnel in Rwanda to inform the future activities of the Efficiency by Edification – Center of Excellence (EFO-COE) project's high-level isolation (intensive care) unit and training hub in Rwanda.

Methods

A cross-sectional survey was carried out among medical and paramedical professionals working in the four main operating intensive care units (ICUs) in Rwanda. A total number of 109 HCWs consented to participate representing approximately 80% of the target population. The self-administered questionnaire collected data on the socio-demographic and professional background as well as KAP regarding intensive care, HCIDs[ES1] and infection prevention control (IPC). Results of the knowledge section were summarized as percentage of correct answers.

Results

Regarding self-perceived knowledge, 57.4% and 54.6% of respondents grade their knowledge on critical care and IPC, respectively, as very good or good. The personal risk of contracting a serious infection is estimated as high or very high by 49.1%. Looking at self-reported practices, 32.4% report never or rarely using goggles or face shields for aerosol-generating procedures. Similarly, only 73.2% state that they „always“ or „often“ avoid recapping of needles, while 10.3% report to „never“ or „rarely“ avoid this. The average knowledge score [MF1] is 0.59 (SD=0.13); physicians, 0.7 (SD=0.14); nurses, 0.57 (SD=0.12). Participants did perform comparably well on HCIDs and critical care management. In a multivariable linear regression model, only professional background and never having attended a critical care refresher training predict the knowledge score.

Conclusion

To our knowledge, this is the first KAP study on intensive care and IPC of HCIDs among ICU personnel in a low-resource setting. The results point to an overall good knowledge base, upon which a specialized qualification program may build. Nevertheless, reported poor IPC practices, e.g. recapping of needles, imply the need for training on basic IPC procedures.

Sequenzierung von invasiven Vancomycin resistenten *E. faecium* Blutkulturisolaten von 2018 bis 2021 zeigt keine Dominanz eines spezifischen Komplextyps

A. Caplunik-Pratsch, A. Rath, B. Kieninger, J. Fritsch, B. Salzberger, W. Schneider-Brachert, [F. Hitzenbichler](#)

Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Regensburg, DE

Fragestellung

Blutstrominfektionen mit Vancomycin resistenten *E. faecium* (BSI-VRE) nehmen europaweit zu. Durch die Sequenzierung aller invasiven VRE Isolate soll geklärt werden, ob bestimmte Sequenztypen (ST) mit einem höheren Risiko für invasive Infektionen assoziiert sind („epidemiologische high risk clones“) und ob für diese Infektionen mit VRE andere klinische Risikofaktoren gelten als für Infektionen mit Vancomycin sensiblen *E. faecium* Isolaten (VSE).

Methoden

In einer retrospektiven Analyse aus den Jahren 2018-2021 am UKR werden alle VSE und VRE Blutkulturisolate aus der mikrobiologischen Datenbank erfasst, es erfolgt ein *whole genome sequencing* (WGS) aller verfügbaren VRE Isolate, sowie ein *core genome multilocus sequence typing* (*cgMLSTyping*) und eine Analyse von Resistenzgenen mittels *SeqSphere (Ridom)* / *NCBI AMR Finder Plus*. Zudem sollen auch klinische Parameter über ein retrospektives Aktenstudium erhoben werden (letzteres *work in progress*).

Ergebnisse

128 Patienten mit VRE und 221 Patienten mit VSE BSI konnten aktuell identifiziert werden. Im Jahr 2018 waren VSE-BSI doppelt so häufig wie VRE-BSI (53 vs. 21), hier zeigte sich eine stetige Zunahme und schließlich Dominanz der VRE-BSI bis 2021 (hier 48 vs. 44). WGS Ergebnisse liegen von 126/128 VRE Isolaten vor: VanB zeigte sich mit 60% aller Isolate dominant (nur 4% VanAB). In der MLST Analyse zeigten sich 9 verschiedene STs: am häufigsten waren ST117 (51, 40%), ST80 (43, 34%) und ST1299 (20, 16%). CgMLST konnte 5 (89/126, 71%) Komplextypen (CT) als besonders häufig nachweisen: ST80/CT1065 (26%); ST1299/CT1903 (12%); ST117/CT5130 (14%); ST117/CT71 (10%); ST117/CT3247 (9%). Nur ST80/CT1065 war über den gesamten Studienzeitraum nachweisbar, während die anderen CTs sich über die Zeit immer wieder änderten. Die Analyse der CTs aus VRE Erstisolaten des Jahres 2020 (47% Isolate vom rektalen Screening, Daten aus einem anderen Projekt unserer Arbeitsgruppe, Rath et al, nicht publiziert bislang) zeigte eine ähnliche Verteilung der CTs über die Zeit wie bei den BSI Isolaten.

Fazit

Wir konnten einen Anstieg der VRE-BSI sehen, der durch einzelne dominante CTs verursacht war (keine „Hochrisikoklone“), die Verteilung der CTs bei BSI entspricht in etwa der Verteilung in VRE Isolaten im Screening. Eine Korrelation mit klinischen Parametern (Antibiotikavorthherapie, Aufnahmestation, Vorerkrankungen) ist aktuell geplant.

Post pandemic hand hygiene compliance among healthcare workers at the Asella Referral and Teaching Hospital in Central Ethiopia

Y. Eggers^{1,2,3}, N. Debala^{2,4}, F. Hunstig^{2,3}, G. Lemma⁴, D. Batu⁴, T. Lüdde^{2,3}, T. Feldt^{2,3}, T. B. Tufa^{2,3,4}

¹Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, DE

²Hirsch Institute of Tropical Medicine, Asella, ET

³University Hospital and Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Düsseldorf, DE

⁴Arsi University, College of Health Sciences, Asella, ET

Background

Healthcare-associated infections (HCAIs) continue to pose a significant risk to hospitalized patients. Hand hygiene compliance in healthcare settings reduces the spread of HCAIs, and has been emphasized during the COVID-19 pandemic. Therefore, we aimed to assess hand hygiene compliance after the COVID-19 crisis at the Asella Referral and Teaching Hospital (ARTH) in Central Ethiopia.

Methods

A cross-sectional study was carried out between May and July 2022 at the ARTH. Prior to data collection, wall-mounted dispensers and pocket bottles with locally produced, alcohol-based handrub (according to the WHO recommendations) were procured, accompanied by professional hand hygiene trainings. The subsequent assessment consisted of a survey on the theoretical knowledge of health care workers (HCW) on hand hygiene and an observation of the hand hygiene compliance by trained personnel according to the WHO "my five moments for hand hygiene" checklist. Chi-square test was used to determine the compliance across the different wards, professions, and hand hygiene opportunities (HHO) according to the WHO checklist.

Results

We observed 179 HCWs and a total of 883 hand hygiene opportunities (HHO). The overall compliance rate was 22.7% (200/883) and varied by the specific HHO according to "my five moments for HH", with the highest rates observed "after contact with body fluids" (100%), followed by "after patient contact" (80.9%) and with the lowest rates observed for the opportunities "before aseptic technique" (2.2%). Compliance also varied among the different wards, with the highest rate on the neonatal intensive care unit (31.5 %) and the lowest rate on the surgical wards (15%, $p < 0.001$). There was no significant difference between the different occupational groups, however, there was a trend towards a higher compliance in residents (28%) compared to midwives (19%).

Conclusion

We reported that overall hand hygiene compliance was still low at 22.7%, which, however, is an increase of more than 100% compared to our previous findings in 2016 at the same hospital (also after training initiatives). This may be due to greater public awareness of the importance of hygiene measures during the COVID-19 pandemic. Continuous improvement and monitoring of hand hygiene practice at the study site is essential for the prevention of hospital-acquired infections.

Keywords: *Hand hygiene compliance, hand hygiene opportunities, WHO five moments, COVID-19, Ethiopia*

Klinische Infektiologie (allgemein)

P-158

Research nurses in Europe: education paths and key tasks, results from VACCELERATE

J. Salmanton-García¹, F. A. Stewart², P. Wipfler², S. H. I. Hofstraat³, P. Bruijning-Verhagen³, O. A. Cornely²

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

³UMC Utrecht, Utrecht, NL

Background

From January 2023, VACCELERATE offers a specific course to become “Research Nurse”. The term “Research Nurse” makes reference to nurses actively participating in the conduct of clinical trials and epidemiological studies. Despite being key to clinical research environment, the requirements of becoming a research nurse, or which tasks are assigned, might vary between countries. We aimed to depict the current situation in Europe.

Methods

Relevant bodies in charge of nursing education in general, and Research Nurses in particular, were contacted between October 1st and November 15th, 2022, following advice of the VACCELERATE National Coordinators and the VACCELERATE Site Network. Participants were asked to complete an online survey on Research Nurse education in their country.

Results

Responses from 38 countries were collected. Apart from “study nurse” (n=22, 58%), “clinical research nurse” or “research nurse” were the most commonly used terms to refer to such staff (n=13, 34%, each). Before becoming a Research Nurse, a nursing degree was necessary in 33 (87%) countries, for which training may take 3-5 years (Figure 1). A Good Clinical Practice (GCP) course was necessary to become a Research Nurse in 24 (63%) out of 38 countries. Overall, courses relevant for compliance with Research Nurse tasks are provided by different bodies, such as: online institutions (n=18, 47%), organisations external to the respective clinical trial unit (n=16, 42%), or on site at hospitals or universities (n=14, 37%, each). Eighteen (47%) countries reported the existence of dedicated Research Nurse courses in their boundaries, but 29 (76%) considered them necessary. Administration of investigational medicinal products (country n=33, 87%) was the most commonly assigned task, both in phase I-IV clinical trials and registry trials/observational studies. Other relevant tasks were processing of blood samples (n=32, 84%), patient training for new medicines/procedures (n=30, 79%), and shipment of clinical samples (n=29, 76%). Obtaining patient informed consent (n=18, 47%) or prescription of investigational medicinal products (n=6, 16%) was a task in only a few countries.

Conclusions

Despite the baseline educational background varying widely between countries within Europe, the tasks assigned to Research Nurses are generally similar, which may consist of study administrative tasks, sample processing and patient training.

Non-HACEK gram negative bacilli infective endocarditis: data from a retrospective German cohort study

J. Dörfler, M. Stegemann, F. Kurth, T. Lingscheid

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Fächerverbund Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, Berlin, DE

Background

Infective endocarditis caused by *non-HACEK* gram negative bacilli (GNB-IE) is rare but associated with significant morbidity and high case fatality. International guidelines recommend antibiotic combination therapy for GNB-IE. However, evidence on optimal management and treatment is limited.

Objective

The objective of this study was to describe characteristics of GNB-IE cases in order to better understand risk factors and identify factors associated with outcome.

Methods

We conducted a retrospective observational cohort study including adult patients with definite *non-HACEK* GNB-IE according to modified Duke Criteria treated at Charité university hospital Berlin between 2018 and 2021. Demographic, clinical and microbiological data were analyzed regarding clinical outcome and 1-year all-cause mortality.

Results

We included 15 patients with definite *non-HACEK* GNB-IE (10 male, median age 68 years). Patients had a median Charlson Comorbidity Index of 4 (IQR 3-6). Predisposing factors for infection were found in 87% (13/15) of patients: 54% (7/13) presented with prosthetic valve GNB-IE, 46% (6/13) had a central venous catheter (CVC) and 31% (4/13) had an intracardiac device. Urinary tract infections were the leading source of infection (40% (6/15) of patients), followed by CVC infections (33%, 5/15). *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* were the most common pathogens (27% respectively) (Table 1).

Table 1 - Patient characteristics, source of infection and microbiological data

Variable	Frequency / Distribution n/n (%) / Median (IQR)
Male	10/15 (67%)
Age	68 (59-75)
Previous IE	3/15 (20%)
CCI	4 (3-6)
Native valve IE	8/15 (53%)
Prosthetic valve IE	7/15 (47%)
Involved valve	
Aortic valve	12/15 (80%)
Mitral valve	3/15 (20%)
Predisposing factors	13/15 (87%)
Prosthetic valve	7/13 (54%)
Central venous catheter	6/13 (46%)
Intracardiac device	4/13 (31%)
Immunosuppression	3/13 (23%)
Source of infection	
Central venous catheter	5/15 (33%)
Urinary	6/15 (40%)
Gastrointestinal	3/15 (20%)
Pulmonary	2/15 (13%)
Dental	2/15 (13%)
Meningeal	1/15 (6.7%)
Pathogens	
<i>Escherichia coli</i>	4/15 (27%)
<i>Proteus mirabilis</i>	4/15 (27%)
<i>Pseudomonas</i>	2/15 (13%)
<i>Aeruginosa</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/15 (6.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/15 (6.7%)
<i>Raoultella ornitholytica</i>	1/15 (6.7%)
<i>Moraxella lacunata</i>	1/15 (6.7%)
<i>Achromobacter sp.</i>	1/15 (6.7%)

IQR: interquartile range, IE: infective endocarditis, CCI: Charlson Comorbidity Index

Patient characteristics, source of infection and microbiological data

All patients received six weeks of antibiotic treatment. Recommended combination therapy was applied in 73% (11/15) of cases, of whom

64% (7/11) received a beta-lactam + quinolone and 36% (4/11) received a beta-lactam + aminoglycoside combination. Complications due to IE occurred in 73% (11/15) of patients, predominantly intracardiac abscesses (55%, 6/11) and embolic events (46%, 5/11). Cardiac surgery was performed in 47% (7/15) of patients, most commonly for embolism prevention (71%, 5/7) and severe valve failure (57%, 4/7). One-year all-cause mortality was 40% (6/15) with lower mortality in patients who underwent cardiac surgery (43%, 2/7) compared to patients without cardiac surgery (57%, 4/8) (Table 2).

Table 2 – Clinical data and outcome

Variable	Frequency n/n (%)
Beta-lactam monotherapy	4/15 (27%)
Dual combination therapy	11/15 (73%)
Beta-lactam + quinolone	7/11 (64%)
Beta-lactam + aminoglycoside	4/11 (36%)
Complications	11/15 (73%)
Intracardiac abscess	6/11 (55%)
Infectious complications	5/11 (46%)
Septic shock	2/5 (40%)
Persistent bacteremia	1/5 (20%)
Spondylodiscitis	1/5 (20%)
Psoas abscess	1/5 (20%)
Septic encephalopathy	1/5 (20%)
Embolism	5/11 (46%)
Cardiac / valve failure	5/11 (36%)
Multiorgan failure	2/11 (18%)
Cardiac surgery	7/15 (47%)
Indication for cardiac surgery	
Uncontrolled infection	5/7 (71%)
Embolism prevention	5/7 (71%)
Severe valve failure	4/7 (57%)
In-hospital mortality	3/15 (20%)
1-year all-cause mortality	6/15 (40%)

Clinical data and outcome

Conclusion

GNB-IE affects a vulnerable, elderly patient cohort with high comorbidity and distinct risk factors for infection. Although guideline conform antibiotic combination therapy was applied in a majority of cases, GNB-IE was associated with high complication rates, frequent indication for cardiac surgery and high mortality.

Efficiency by Edification – Center of Excellence: Designing a training concept for infection prevention & control and clinical care management of High Consequence Infectious Diseases in Kigali, Rwanda

T. Piening¹, T. Paerisch¹, A. C. Rodriguez Martinez¹, E. Rwagasore², M. Nkeshimana², P. Banguti², M. Stegemann³, A. Uhrig³, T. Cronen³, C. Burschberg³, H. Peters⁴, M. Gertler⁵, L. Schneider⁵, S. Gies⁶, D. Villinger⁶, L. Liebau⁶, C. Mambo Muvunyi²

¹Robert Koch Institute, Centre for Biological Threats and Special Pathogens (ZBS), Berlin, DE

²Rwanda Biomedical Center, Kigali, RW

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Infectious Diseases, Respiratory Medicine and Critical Care, Berlin, DE

⁴Dieter Scheffner Center for Medical Education, Dean's Office of Study Affairs, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, DE

⁵Institute of International Health, Charité Centre Global Health, Charité - Universitätsmedizin, Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, DE

⁶medmissio - Institute for Global Health, Würzburg, DE

Introduction

"Efficiency by Edification – Center of Excellence" (EFO-COE) aims at strengthening the health system of Rwanda with regards to Emerging Infectious Diseases (EIDs) and High Consequence Infectious Diseases (HCIDs) through the construction of a high-level isolation unit (HLIU) in Kigali, Rwanda as well as the conceptualization and realization of a training program for health care workers (HCW). The training focuses on the clinical care management of HCIDs and infection prevention & control (IPC), which will cater to healthcare workers and associated professionals that are needed to operate and maintain such a facility. The project is funded by the Federal Ministry of Health Germany (BMG) through the Global Health Protection Program (GHPP).

Methods

In 2022, a training needs assessment was conducted, which included a Knowledge, Attitude & Practices survey amongst intensive care staff in Kigali, Rwanda, followed by a joint workshop with Rwandan and German project partners in November 2022. Using a participatory approach, the topics addressed included: identification of target groups, main training needs, potential training partners and sustainable operational and institutional aspects of the future COE. Facilitated discussions also provided a common understanding of how the COE would operate and be integrated in the current Rwandan academic context.

As part of the outcome of the workshop different training curriculum working groups were formed.

Outcomes

Focus of the future training will lie on the qualification of medical and non-medical staff working in the new HLIU. This will include theoretical as well as practical training exercises in clinical management of HCIDs, critical care, infectious diseases including antimicrobial stewardship and also knowledge in the use of personal protective equipment (PPE). Training pilots are planned for the first quarter of 2023. Monitoring and evaluation data as well as lessons learned will be presented in the conference and will inform and shape the final training concept.

Monkeypox: demographic and clinical characteristics of patients with suspected or confirmed monkeypoxvirus infection in a specialized infectious disease outpatient clinic in Munich, Germany.

K. Huber¹, A. B. Mayer¹, A. Niederfahrenhorst¹, R. Spindler¹, G. Fröschl^{1,2}, G. Bretzel^{1,2}, M. Schunk^{1,2}, S. Zange^{2,3}, R. Wölfel^{2,4}, M. Hölscher^{1,2}, C. Rothe^{1,2}

¹LMU Klinikum, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, München, DE

²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort München, München, DE

³Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, DE

⁴Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, DE

Method

Case series for description of the demographic and clinical characteristics of 77 patients who presented for evaluation of a suspected monkeypoxvirus (MPOXV) infection (mpox) at the Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine (DIDTM), LMU Klinikum from 05/15/2022 to 08/12/2022.

Results

A total of 77 symptomatic patients presented to DIDTM for evaluation of MPXV infection. In 68 (68/77; 88%) molecular biological evidence of mpox was available. Of these 68 patients, 19 were examined for the first time in the DIDTM and the mpox was confirmed by molecular biological methods, 49 presented for follow-up examination with already PCR-confirmed mpox diagnosis.

100% of the confirmed mpox cases are men and belong to the MSM (men having sex with men) community. In 16% (11/68) patients were diagnosed with at least one other sexually transmitted disease (STD) at the time of mpox diagnosis. In 28% (19/68) of the MPXV confirmed patients, HIV infection was present. In 45% (31/68) the MPXV infection was the first STD ever diagnosed.

Nine patients (11%; 9/77) had clinically relevant differential diagnoses. Of these patients, four were female and five were male. In four of this subgroup (4/9; 44%), varicella zoster virus DNA was detected by molecularbiological methods in the smear from the patients efflorescences. In 22% (2/9) infections with *Staphylococcus aureus* were clinically diagnosed as impetigo or in one case as superinfected scabies. Furthermore, one hand-mouth-foot disease, skin irritations after a herpes zoster infection and one reaction after an insect bite reaction were diagnosed in patients with orthopoxvirus negative PCR results.

Conclusion

All mpox cases were PCR confirmed and diagnosed exclusively in men of the MSM community. The clinical courses were dependent on comorbidities, localization and severity of lesions and therapy.

The differential diagnoses, after molecular biological exclusion of an MPXV infection, show outstanding clinical relevance for diagnostic and infection control, not least to avoid stigmatization of the affected person and adapt hygiene measures.

Invasive *Campylobacteriose* – eine Fallserie

S. Prescher¹, S. Faucheux², M. Roch³, T. Grünewald¹

¹Klinikum Chemnitz, Klinik für Infektions- und Tropenmedizin, Chemnitz, DE

²Klinikum Chemnitz, Abteilung Krankenhaus- und Umwelthygiene, Chemnitz, DE

³Zentrum für Diagnostik am Klinikum Chemnitz, Abteilung Mikrobiologie /Infektionsimmunologie, Chemnitz, DE

Campylobacter-Infektionen manifestieren sich in der Regel als lebensmittelassoziierte Diarrhoen. Bakteriämien werden hingegen selten beobachtet.

Zwischen 2016 und 2022 wurden sieben Patienten mit invasiven *Campylobacter*-Infektionen (definiert durch den Nachweis in der Blutkultur) behandelt. In drei Fällen ließ sich *Campylobacter jejuni* (CJ), in einem Fall *Campylobacter coli* (CC) und in drei Fällen *Campylobacter fetus* (CF) isolieren.

Keiner der CF-Fälle war mit einer Durchfall-Symptomatik assoziiert. Die Aufnahme dieser Patienten (ein Mann bzw. zwei Frauen im Alter zwischen 67 – 79 Jahren) erfolgte jeweils aufgrund von Fieber bzw. Sepsis. Alle Patienten hatten einen zugrundeliegenden Immundefekt nach antineoplastischer Therapie und/oder B-Zell-ablativer Therapie.

Bei den Patienten mit Bakteriämien durch CJ und CC, handelte es sich ausschließlich um Männer (Alter 71 – 88 Jahre). Alle hatten klinische Zeichen einer Sepsis. In zwei Fällen lag eine Enteritis vor (beide CJ). Nur in zwei von vier Fällen lagen Risikofaktoren vor: ein Patient mit CJ-Bakteriämie hatte ein kolorektales Karzinom, ein weiterer mit CC-Bakteriämie litt vorbestehend an einer Colitis ulcerosa sowie an einer B-CLL mit B-Zell-ablativer Therapie fünf Jahre zuvor. Beide Patienten hatten einen komplizierten Verlauf mit septischem Schock und Multiorganversagen. Kein Patient verstarb, alle erholten sich innerhalb einer Woche nach Beginn der Therapie.

Zusammenfassend finden sich in der kleinen Fallserie zwei klinische Verläufe: eine klassische Sepsis bei Patienten mit CF und eine enterogene Sepsis bei Patienten mit Bakteriämien durch CJ und CC. Es ist davon auszugehen, dass sowohl Wirts- als auch Erreger-abhängige Faktoren das Auftreten einer invasiven *Campylobacter*-Infektion beeinflussen.

Klinische Mikrobiologie

P-163

A comparison of the Nugent score and a multiplex real-time PCR for the detection of bacterial vaginosis in pregnant women

T. Theiler¹, S. Schoeler¹, M. Möllers², F. Schuler¹, I. D. Olaru¹, F. Schaumburg¹

¹Universitätsklinikum Münster, Medizinische Mikrobiologie, Münster, DE

²Universitätsklinikum Münster, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster, DE

Background

Bacterial vaginosis (BV) is the most common cause of vaginitis and can be associated with unfavourable obstetric outcomes. The reliability of the Nugent score is investigator-dependent, and the correlation with PCR methods is moderate. Previous studies were mainly performed on women of childbearing age but most of them did not consider pregnant women. In this study, we aimed to compare the Nugent score and a multiplex real-time PCR for the diagnosis of BV in pregnant women.

Methods

A prospective cross-sectional study was conducted among pregnant women with suspected BV presenting to the University Hospital Münster (9/2021–11/2022). The Nugent Score was calculated based on a Gram stained cervical swab. In parallel, the sample was tested using a multiplex PCR for BV (Allplex Bacterial Vaginosis plus Assay) which detects seven BV-related bacteria simultaneously (e.g. *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp.) and is automatically interpreted (normal, intermediate, positive). The performance of the Nugent score test compared to the multiplex PCR was computed using the multiplex PCR as the reference standard. For computing the test performance, intermediate and positive results were combined.

Results

The Nugent score of 131 pregnant women was positive in five (3.8%), intermediate in 27 (20.6%), and negative in 99 (75.6%) cases. The multiplex PCR results were positive in 12 (9.2%), intermediate in nine (6.9%) and negative in 110 (84%) cases. The sensitivity (62%, 95%CI: 41-79%) and specificity (83%, 95%CI: 75-89%) of the Nugent Score were moderate. The negative predictive value was good (92%, 95%CI: 85-96%).

Conclusion

The Nugent score has a moderate sensitivity and specificity compared to the multiplex PCR to detect BV in pregnant women, but has its value in ruling out BV.

Welche kulturbasierte Methode eignet sich am besten zum Nachweis von Gruppe-B-Streptokokken?

S. Schoeler¹, T. Theiler¹, M. Möllers², I. D. Olaru¹, F. Schuler¹, F. Schaumburg¹

¹Universitätsklinikum Münster, Medizinische Mikrobiologie, Münster, DE

²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster, DE

Fragestellung

Streptococcus agalactiae kolonisiert den Geburtskanal bei 10-30% der Frauen im gebärfähigen Alter. Peripartal kommt es bei etwa 50% der kolonisierten Mütter zu einer vertikalen Übertragung der Erreger auf das Neugeborene. In 1-2% der mit *S. agalactiae* besiedelten Neugeborenen entwickelt sich eine schwere invasive Gruppe-B-Streptokokken (GBS)-Infektion. In dieser Studie wurden sechs verschiedene kulturbasierte Methoden zur Detektion von *S. agalactiae* miteinander verglichen.

Methode

In die Studie wurden Zervix-, Vaginal- und kombinierte Vaginal-Rektal-Abstriche von schwangeren Patientinnen des Universitätsklinikums Münster eingeschlossen (9/2021–1/2023). Die kulturelle Anlage erfolgte parallel anhand von sechs Methoden (Studienarme): Direktausstrich auf Colistin-Nalidixinsäure (CNA)-Agar (1) und chromogenem GBS-Agar (Thermo Scientific™ *Brilliance*™ GBS Agar, 2); Übernachtenreicherung des Abstrichs in selektiver Todd-Hewitt-Bouillon bzw. Thioglycolat-Bouillon mit anschließendem Ausstrich auf jeweils CNA (3,5) und GBS-Agar (4,6). Die Nährmedien wurden bei 37C°±1C° für 24 Stunden kultiviert. Die Erregeridentifikation erfolgte nach phänotypischer Selektion *S. agalactiae*-verdächtiger Kolonien mittels MALDI-TOF. Als Goldstandard diente der „composite reference standard“ zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität. Hierzu wurden die Ergebnisse von fünf der Methoden als Goldstandard zusammengefasst und mit der jeweils verbliebenen Methode verglichen.

Resultat

Insgesamt wurden 180 Patientinnen in die Studie eingeschlossen (Medianes Alter: 32 Jahre, Range 18-51). Davon wurde bei 34 Frauen eine GBS-Besiedlung nachgewiesen (18,9%). Die höchste Sensitivität mit 97% hatte der Nachweis auf GBS-Chromagar nach vorheriger Anreicherung in Todd-Hewitt-Bouillon, gefolgt vom Nachweis auf GBS-Chromagar mit vorheriger Anreicherung der Probe in Thioglycolat-Bouillon (94%). Der Nachweis auf GBS-Agar ohne Anreicherung hatte eine Sensitivität von 91%. Beim CNA-Agar betrug die Sensitivität 79% ohne Anreicherung und 88% nach vorheriger Anreicherung in Thioglycolat-Bouillon bzw. 91% in Todd-Hewitt-Bouillon. Die Spezifität lag bei allen Methoden bei 100%.

Fazit

Die höchste Sensitivität zum Nachweis von GBS hat der GBS-Chromagar nach vorheriger Anreicherung in Todd-Hewitt-Bouillon.

Chronic wound infection-associated *Klebsiella pneumoniae* small colony variant isolate exhibiting a phenotypic hyper-splitting phenomenon

E. Dogan¹, K. Sydow², S. E. Heiden², E. Eger³, G. Wassilew⁴, R. A. Proctor⁵, J. A. Bohnert¹, E. A. Idelevich^{1,6}, K. Schaufler^{2,3}, K. Becker¹

¹University Medicine Greifswald, Friedrich Loeffler-Institute of Medical Microbiology, Greifswald, DE

²University of Greifswald, Pharmaceutical Microbiology, Institute of Pharmacy, Greifswald, DE

³Christian-Albrecht University Kiel and University Medical Center Schleswig-Holstein, Institute of Infection Medicine, Kiel, DE

⁴University Medicine Greifswald, Center for Orthopaedics, Trauma Surgery and Rehabilitation Medicine, Greifswald, DE

⁵University of Wisconsin Medical School, Departments of Medical Microbiology/Immunology and Medicine, Madison, WI, US

⁶University Hospital Münster, Institute of Medical Microbiology, Münster, DE

Background

The small colony variant (SCV) phenotype has been associated with chronic and relapsing infections. While numerous studies are available on staphylococcal SCVs, there are only a few reports and studies on SCVs of Gram-negative bacteria, except for those formed in the lungs of cystic fibrosis patients. In this study, we examined a special case of a clinical *K. pneumoniae* SCV which repeatedly generated phenotypic switches into four distinct colony morphologies subsequent to subcultivation.

Methods

K. pneumoniae isolates displaying the SCV and normal phenotypes were recovered from an immunocompetent 23-year-old man with shrapnel shell injury during routine diagnostics from urine and tissue samples. Each phenotype was primarily characterized according to the colony morphology and the results of minimal inhibitory concentration testing of several antibiotics. All phenotypes were repeatedly sub-cultivated and the generated phenotypes were analyzed and subjected to whole-genome sequencing (WGS).

Results

After previous isolation of *K. pneumoniae* wildtype isolates, SCVs were isolated alongside normal-sized phenotypes after prolonged antibiotic treatment. Subcultivation of different SCV colonies always resulted in a separation into four different colony morphotypes including one SCV phenotype, resembling the initial SCV, and three normal-sized phenotypes differing by colonial color and appearance (Figure). While these normal-sized phenotypes remained stable after re-cultivation, generated SCV isolates remained unstable and regularly split again into the four phenotypes described above. Interestingly, the four phenotypes exhibited different susceptibility profiles ranging from largely antibiotic-susceptible to multidrug-resistant patterns. Considering both colonial morphotypes and susceptibility patterns, 14 phenotypes were recorded. Applying WGS, clonal identity of all phenotypes could be confirmed and genomic analysis revealed that all isolates belonged to the high-risk *K. pneumoniae* sequence type 147.

Conclusions

To the best of our knowledge, we describe for the first time a constant generation of four distinct colony morphologies originating from a single *K. pneumoniae* SCV phenotype, which we would like to designate "phenotypic hyper-splitting". Since SCVs are notorious for immune evasion and increased antibiotic resistance, further studies are warranted to investigate the molecular mechanisms and pathogenic impact of this phenotype switching phenomenon.

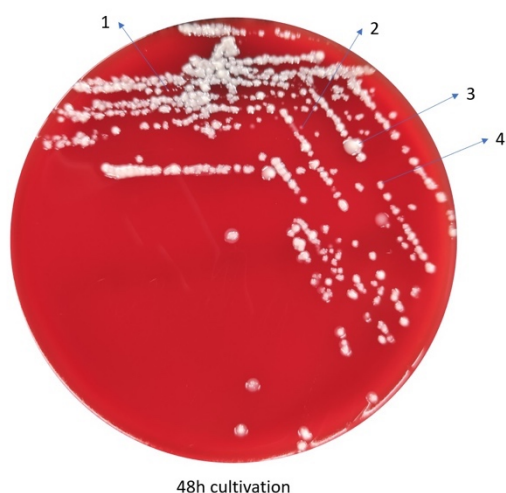


Figure. *Klebsiella pneumoniae* displaying one SCV phenotype (1) and three normal-sized phenotypes (2, 3, 4)

Der mukoide Phänotyp bei *Staphylococcus aureus* in den Atemwegen von Mukoviszidose Patienten wird nicht nur durch eine 5bp-Deletion in der intergenischen Region des *ica*-Operons verursacht, sondern auch durch andere Mutationen, wie solche in *icaR*

B. Schwartbeck¹, C. Rumpf¹, R. J. Hait¹, C. Decker¹, T. Janssen¹, K. Romme¹, A. Dübbers², P. Küster³, U. Graepler-Mainka⁴, H. Hebestreit⁵, S. van Koningsbruggen-Rietschel⁶, S. Renner⁷, B. Wollschläger⁸, S. Nährig⁹, F. Stehling¹⁰, A. Schlegte¹¹, M. Ballmann¹², S. Junge¹³, S. Sutharsan¹⁴, B. C. Kahl¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, DE

²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster, Münster, DE

³Clemenshospital Münster, Münster, DE

⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, DE

⁵Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, DE

⁶CF-Studienzentrum, Kinderklinik, Universität Köln, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Köln, DE

⁷Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, AT

⁸Universitätsklinikum Halle, Halle, DE

⁹LMU, Universitätsklinikum München, München, DE

¹⁰Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Essen, Essen, DE

¹¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin am St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum, Abt. für Pädiatrische Pneumologie, Bochum, DE

¹²Fachbereich Mukoviszidose, Klinik für Pneumologie, Univeritätsmedizin Essen, Ruhrländklinik, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

¹³Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, DE

¹⁴Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, DE

Staphylococcus aureus ist einer der vorherrschenden Erreger, der aus den Atemwegen von Personen mit zystischer Fibrose (PmCF) isoliert werden kann und häufig eine persistierende Lungeninfektion verursacht. Hierbei kommt es, wahrscheinlich als Folge selektiver Anpassung an die veränderte Wirtsumgebung, zu spezifischen Veränderungen dieses Pathogens. Kürzlich identifizierten wir in respiratorischen Proben von PmCF *S. aureus*-Isolate, die einen mukoiden Phänotyp (PTs) aufwiesen [1]. Diese besaßen eine 5bp-Deletion (5bp-del) in der intergenischen Region (IGR) des interzellulären Adhäsion (*ica*) Operons, welches mehrere Gene umfasst, deren Genprodukte für die Synthese eines *polysaccharide intercellular adhesin*-abhängigen Biofilms verantwortlich sind. Ziel dieser Studie war es zu analysieren, ob es auch andere Mutationen gibt, die bei *S. aureus* zur Ausprägung des mukoiden PT führen.

Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurden Atemwegsproben an unser Labor in Münster geschickt und diese auf Columbia Blut- und Kongorot (KR)-Agar ausgestrichen, mit letzterem können mukoide von nicht-mukoiden *S. aureus* unterschieden werden [1]. Die Fähigkeit aller Isolate zur Biofilmbildung wurde mittels Plattenassay getestet sowie alle einer *spa*-Typisierung und einer Sequenzierung der IGR unterzogen. Wurde in der IGR die 5bp-del nicht nachgewiesen, wurde das gesamte *ica*-Operon sequenziert.

611 PmCF wurden durch 13 deutsche und 1 österreichisches CF-Zentrum rekrutiert. Die Prävalenz mukoider Isolate betrug 9,43% (41/435 *S. aureus*-positiven Proben). Die *spa*-Typisierung für bis dato 835 analysierte Isolate zeigte, dass unter diesen mit mukoidem PT t091 der am weitesten verbreitete *spa*-Typ ist (12%). Auf KR mukoid wachsende Isolate bildeten auch im Plattenassay einen Biofilm. Das Screening nach der 5bp-del wurde bisher für 19 PmCF durchgeführt, wobei sie bei Isolaten von 9 PmCF nachgewiesen werden konnte. Mukoide Isolate von 6 PmCF wiesen unterschiedliche Mutationen in *IcaR*, dem Repressor des *ica*-Operons, auf. Bei einigen mukoiden Isolaten von 4 der 19 PmCF konnte weder die 5bp-del noch eine Mutation in *icaR* identifiziert werden.

Neben der unerwartet hohen Prävalenz an mukoiden *S. aureus* zeigten wir, dass die 5bp-del während einer chronischen *S. aureus* Infektion häufig zu finden ist und dass es auch Mutationen in *icaR* sowie weitere, ungeklärte Mutationen gibt, die zu einer Biofilmbildung führen. Mögliche Auswirkungen des mukoiden PT auf den klinischen Status werden derzeit ausgewertet.

Klinische Virologie

P-167

Klinischer Verlauf und Outcome von Neonaten mit Enterovirus-Meningitis.

A. Waldthaler¹, T. Tenenbaum², P. Michel¹, M. Eichler¹

¹Sana Klinikum Lichtenberg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Berlin, DE

²Sana Klinikum Lichtenberg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie, Berlin, DE

Fragestellung

Enteroviren sind die häufigsten Erreger viraler Meningitiden im Kindesalter. Welche sind die klinischen Charakteristika dieser Infektion in der Neonatalperiode und wie ist das Outcome?

Methode

Es wurden in einer retrospektiven Fallserie der klinische Verlauf und das Outcome von drei Neonaten mit Enterovirus-Meningitis beschrieben. Es erfolgte eine Literaturrecherche zum klinischen Management bei neonataler Enterovirus-Meningitis und zu Komplikationen.

Resultat

Zwischen 07/22 -09/22 wurden drei reifgeborene Neonaten (Mittelwert 13,6 LT) mit Enterovirusmeningitis stationär behandelt. Alle Patienten hatten eine positive Umgebungsanamnese für fieberhaften Infekt und präsentierten sich mit Fieber (Mittelwert 38,8°C) und Veränderung im Trink- und/oder Schlafverhalten. Keiner der Patienten zeigte respiratorische oder neurologische Symptome, Erbrechen, Durchfall oder ein Exanthem. Laborchemisch zeigten sich mäßig erhöhte Entzündungsparameter (Mittelwert CRP 21,9mg/l, IL6 10pg/ml). Im Liquor zeigten zwei der drei Patient eine deutlich erhöhte Zellzahl mit vorwiegend mononukleären Zellen (Zellzahl 2-439n/µl, Mittelwert 274n/µl), bei normalem Eiweiß-, Glukose- und Laktatwerten. Bei allen gelang mittels RT-PCR der Nachweis von Enterovirus im Liquor. Alle Patienten erhielten eine Antibiose, welche bei zwei Patienten nach Erhalt des Enterovirus-Nachweises abgesetzt wurde. Bei einem Patienten wurde die Antibiose aufgrund ansteigender Entzündungsparameter bis zur vollständigen Entfieberung fortgeführt (Mittelwert Antibiosedauer 2,3 Tage). Keiner der Patienten zeigte Komplikationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 3,3 Tagen. Interessanterweise waren alle Patienten in den folgenden 4-22 Wochen (Mittelwert 15 Wochen) mit einer RSV-Infektion erneut in unserer Klinik vorstellig.

Die aktuelle Analyse der Literatur zeigte eine deutlich höhere Inzidenz für Enterovirus-Meningitiden als bakterielle Meningitiden in der Kohorte von Neonaten. Die Inzidenz schwerer Komplikationen bis hin zum Tode liegt bei Neonaten zwischen 1-7%. Frühgeborene haben ein höheres Risiko für einen komplikationsreichen Verlauf. Über 95% der Patienten zeigen eine unauffällige neurologische Entwicklung.

Fazit

Bei der Abklärung von Fieber bei Neonaten sollte eine Enterovirus-Infektion differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Der Nachweis mittels PCR in Liquor oder Stuhl kann potentiell die Dauer der Antibiose sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzen.

Mikrobiom

P-168

Small extracellular vesicles from the gut-microbiome exhibit memory-like inflammatory features in murine neutrophils by a TLR-dependent pathway

T. Laiqi¹, H. Hudalla¹, N. Köstlin-Gille², C. Gille¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neonatologie, Heidelberg, DE

²Universitätsklinikum Tübingen, Neonatologie, Tübingen, DE

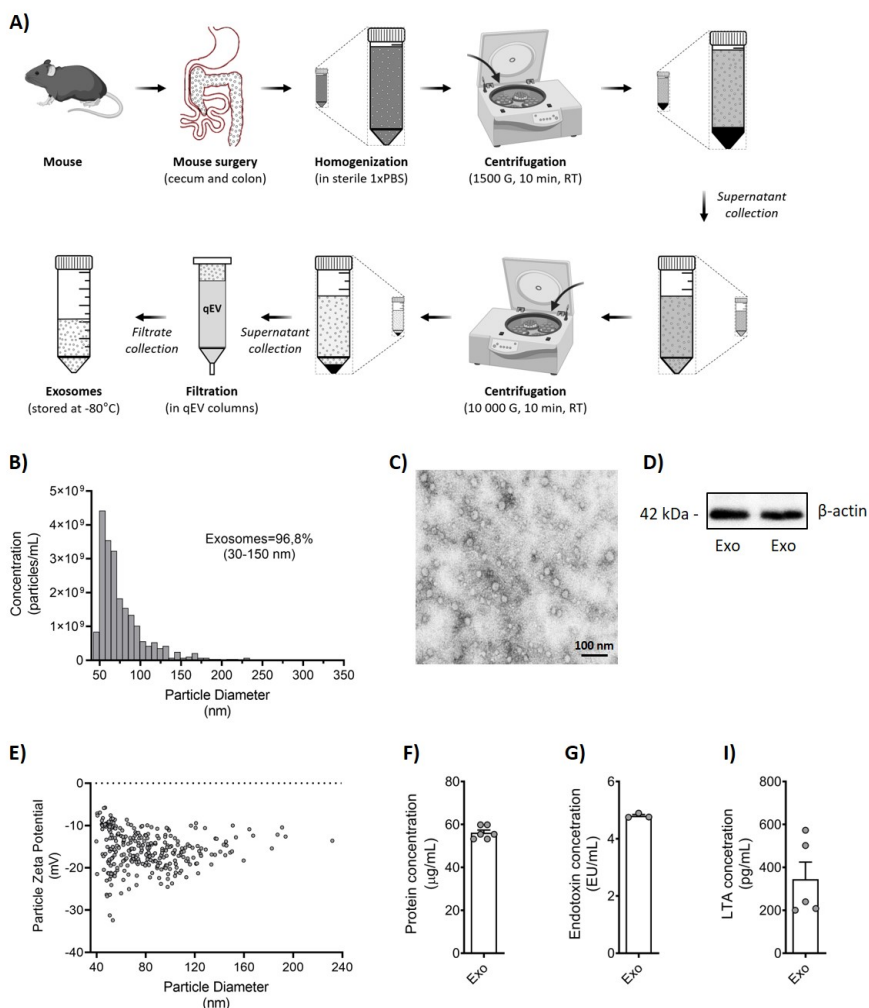
Introduction

Neutrophils are classically characterized as merely reactive innate effector cells. However, the microbiome is known to shape the education and maturation process of neutrophils, improving their function and immune-plasticity¹. Recent reports demonstrated that murine neutrophils possess the ability to exert adaptive responses after exposure to bacterial components². We hypothesized that gut microbiota-derived small extracellular vesicles (sEVs) could represent a missing link between the immuno-modulatory properties of the gut and peripheral immune cells such as neutrophils.

Methods

High purity small EVs were collected from colon stool samples and characterized by various molecular techniques (TRPS; TEM; western blotting; measurement of protein, endotoxin and LTA levels) (Figure 1). Cells were stimulated using a two-step protocol, priming for 1h by increasing concentrations of sEVs on day 1 and re-challenging them by a fixed dose of LPS (100 ng/mL) on day 2. Samples were collected 4h after the 2nd challenge and assayed for cytokine and ROS production using ELISA or H2DCFDA techniques, whereas the signaling mechanism was elaborated by western blotting technique.

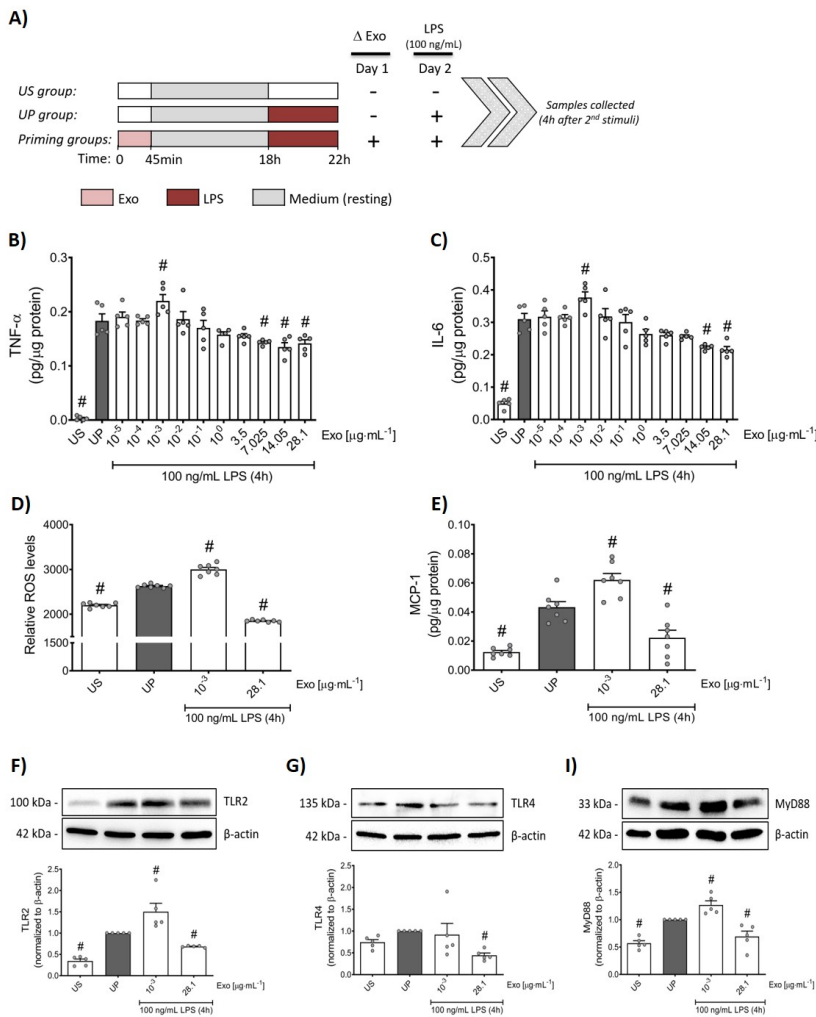
Figure 1



Results

Bone marrow neutrophils primed by microbiota-derived sEVs are capable to exhibit memory-like features in a concentration-dependent manner *in vitro*. Priming by low concentration of sEVs after subsequent challenge by LPS triggered increased production of pro-inflammatory mediators (i.e., TNF- α , IL-6, ROS and MCP-1) – trained immunity, mediated particularly by TLR2/MyD88 pathway³ (Figure 2). Contrary, tolerant neutrophils primed by high concentrations of sEVs an anti-inflammatory phenotype, marked by diminished levels of pro-inflammatory mediators regulated by TLR2- and TLR-4 pathway³.

Figure 2



Conclusion

This study adds supporting evidence to the concept microbiota-mediated immune-memory of innate immune cells such as neutrophils.

References

- Gollwitzer et al. *Trends Immunol.* (2015); 36: 684–696.
- Lajqi et al. *Int J Mol Sci.* (2021); 22(18):9803.
- Lajqi et al. *Biomedicines* (2022); 10(2):442.

Multiresistente Erreger

P-169

Umfrage zu MRE-Kolonisation und/oder Infektionen durch MRE bei ukrainischen Kindern und Jugendlichen

T. Hühne^{1,2,3}, B. Dogan^{1,2,3}, U. Felderhoff-Müser^{1,2}, C. Dohna-Schwake^{1,2,3}, L. Martin⁴, S.-C. Goretzki^{1,2,3}

¹Klinik I, Neonatologie, Päd. Intensivmedizin, Päd. Infektiologie, Neuropädiatrie, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

²Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences C-TNBS, Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

³Westdeutsches Zentrum für Infektiologie (WZI), Universität Duisburg-Essen, Essen, DE

⁴Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Vorstand Krankenversorgung - Antibiotic Stewardship, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, DE

Multiresistente Erreger (MRE) bezeichnen bakterielle Erreger, die ausgeprägte Resistenzen gegenüber Antibiotika aufweisen. Hierzu gehören vor allem Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), Vancomycin-/Linezolid-resistente Enterokokken (VRE/LRE) und multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN).

Eine MRE-Besiedlung kann zur Übertragung als auch zur Infektion führen. Hospitalisierte Patienten sind besonders empfänglich. Um eine Übertragung/Infektion zu verhindern, werden in der Versorgung pädiatrischer Patienten Abstriche auf MRE als „Screening“ abgenommen. Hierbei richtet man sich in Deutschland vornehmlich nach Empfehlungen der KRINKO.

Kinder und Jugendliche aus der Ukraine zeigen vergleichsweise einen hohen Anteil an mehreren MRE-Besiedlungen mit ausgeprägter antimikrobieller Resistenz. Dies betrifft vor allem vorbehandelte Patienten, die oft mit gram-negativen multiresistenten Erregern, wie *A. baumannii* oder *K. pneumoniae*, besiedelt sind.^{1,2,3} Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) hat aufgrund der Relevanz für einzelne antibiotische Therapien eine angepasste Empfehlung für ein intensiviertes „Screening“ bei dieser Patientengruppe veröffentlicht.^{4,5}

Die hier zu präsentierenden Daten werden im Rahmen einer retrospektiven multizentrischen Online-Umfrage erhoben, welche von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Essen bewilligt (22-10943-BO) und von der DGPI begrüßt wurde.

Erfasst werden Patienten <18 Jahren mit mindestens 3-monatigem Aufenthalt in der Ukraine, die ein MRE-Screening erhalten haben und an einem der teilnehmenden Zentren seit Beginn des Ukraine-Kriegs bis zum 31.03.23 behandelt werden. Dabei werden Kolonisation, vorliegende Resistenzen, relevante Infektionen, Therapien und Outcome dokumentiert. Stand 10.10.22 wurden 40 Patienten erfasst, wobei die Umfrage am 10.01.23 gestartet und nach dem 02.04.23 final ausgewertet wird. Bei den erfassten Patienten waren 14 MRE-besiedelt (35%).

Aktuell ist unklar, ob eine Besiedlung klinisch relevant für Kinder und Jugendliche ist und ob von der regulären empirischen antibiotischen Therapie abgewichen werden sollte. An der Charité-Universitätsmedizin Berlin und Universitätsmedizin Essen haben wir uns aufgrund der Vielzahl an pädiatrischen Patienten aus der Ukraine mit dieser Frage vermehrt beschäftigt. Die Literatur bietet hierfür bislang wenige Daten, sodass diese Umfrage dazu beitragen soll, die Versorgung dieser Patientengruppe zu verbessern.

Literaturangaben

[1] WHO Regional Office for Europe, (2022), Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data, WHO Regional Office for Europe and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Copenhagen, <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2022/antimicrobial-resistance-surveillance-in-europe-2022-2020-data-2022> , 2022-09-30

[2] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), (2012), Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), Bundesgesundheitsbl 2012, Springer Verlag, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf , 2022-09-30

[3] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), (2014), Ergänzung zu den "Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen" (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Situation, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), Epidemiologisches Bulletin, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/21_14.pdf?__blob=publicationFile, 2022-09-30

[4] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014, Bundesgesundheitsbl 2014, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/MRSA_Rili.pdf?__blob=publicationFile, 2022-09-29

[5] PD Dr. med. Johannes Pfeil et al., (2022), Aktualisierte Empfehlungen zur infektiologischen Versorgung von Flüchtlingen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland (Stand 30. März 2022) – angemeldet als S1-Leitlinie (AWMF Register Nr. 048 – 017), AWMF, https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-017l_S1_Infektiologische-Versorgung-von-Fluechtlingen-im-Kindes-und-Jugendalter__2022-07.pdf, 2022-09-30

Multiresistente Erreger

P-170

First reported case of human infection with *Chromobacterium violaceum* in Gabon

R. W. Lendamba¹, R. W. Lendamba², P. P. Mbehng Nguema³, M. Y. Moussounda⁴, G. Nsi⁵, E. Avoune épouse Ella Missang⁶, D. G. Okwu⁷, Y. Mouanga-Ndzime⁸, C. B. Ako'o Mve⁹, J. F. Mavoungou³, G. Mombo-Ngom¹⁰

¹Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Department of Clinical Operations, Lambaréné/Moyen-Ogouée, GA

²Centre de Recherches Médicales de Lambaréné, Lambaréné/Moyen-Ogouée, GA

³Research Institute for Tropical Ecology (IRET), Libreville, GA

⁴Hôpital d'Instruction des Armées Omar Bongo Ondimba (HIAOBO), Libreville, GA

⁵University of Sciences and Technology of Masuku (USTM), Franceville, GA

⁶Centre Hospitalier Régional Amissa Bongo of Franceville (CHRABF), Franceville, GA

⁷Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Department of Clinical Operations, Lambaréné, GA

⁸Centre Interdisciplinaire de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), Franceville, GA

⁹Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Lambaréné, GA

¹⁰Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL), Department of Clinical operations (Head), Lambaréné, GA

Background

Mostly found in soil and still water in the subtropics and tropics, *Chromobacterium violaceum* is a Gram-négative bacillus that rarely infects humans.

Nethertheless, when *Chromobacterium violaceum* infections do occur, they result in great distress because they are unrecognized and poorly addressed.

Objective

The aim here is to describe what appears to be the first human case of *Chromobacterium violaceum* infection in Gabon.

Method

A 12-month female baby was admitted to the paediatric ward of the Centre Regional Hospital Amissa Bongo of Franceville in Gabon with a fever that had been lingering for a week. The child was first put under antimalarial treatment for 3 days (following a thick blood smear positive for *Plasmodium falciparum*) combined with a 10-day prophylactic course of antibiotics (association of 500mg Ceftriaxone and Tobramycine).

Subsequently, a post-treatment urine cytobacteriological examination was performed: the urine was plated on CLED agar medium, incubated for 24 hours at 37°C, and a urine dipstick (UD) was then carried out.

Isolated bacterial colonies were identified with the Vitek 2 system (bioMérieux, France) and antibiotic susceptibility tests were run based on the Kirby-Bauer method (interpretation based on the breaking points given by the CLSI for *Escherichia coli*).

The UD revealed leukocyturia ($30.10^3\mu\text{L}^{-1}$) and greyish non-pigmented bacterial colonies (positive for catalase and oxidase) found on CLED (DGU= 10^4UFC.mL^{-1}) were identified as *Chromobacterium violaceum*.

Antibiotic susceptibility tests exhibited resistance to drugs of the following classes: the beta-lactams (Ticarcillin, Ertapenem, Cefotaxime, Ceftazidime and Ceftriaxone), aminoglycosides (Gentamicin and Tobramycin), urinary quinolones (Nalidixic acid) and sulphonamides (Trimethoprim/Sulfamethoxazole).

Conclusion

Chromobacterium violaceum seems to be a severe emerging human pathogen that requires prompt, adequate and lab results antibiotic-based treatment to prevent fatal outcomes.

Keywords: *Chromobacterium violaceum*, Urinary tract infection, Antibiotic resistance, Severe emerging pathogen, Gabon

Multiresistente Erreger

P-171, PKV 05-02

Carbapenemase-produzierende gramnegative Bakterien in Krankenhausabwässern, Kläranlagen und Oberflächengewässern in der Metropolregion Leipzig im Jahr 2020

M. Hoffmann¹, M. A. Fischer², B. Neumann³, K. Kieseewetter¹, I. Hoffmann⁴, G. Werner², Y. Pfeifer², C. Lübbert⁵

¹Limbach Analytics, Labor Leipzig, Leipzig, DE

²Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode, DE

³Klinikum Nürnberg, Institut für Krankenhaushygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Nürnberg, DE

⁴MVZ Dr. Reising-Ackermann & Kollegen, Mikrobiologie und Hygiene, Leipzig, DE

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

Hintergrund

Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli* verursachen weltweit Ausbrüche in Krankenhäusern. Ein wichtiger Übertragungsweg in die aquatische Umwelt ist der urbane Wasserkreislauf. Ziel der Studie war es, das Vorkommen dieser Bakterien in Abwässern von Krankenhäusern und Kläranlagen sowie in Oberflächengewässern in einem deutschen Ballungsraum zu bestimmen und durch genomische Vergleiche zu charakterisieren.

Methoden

In 2 Zeiträumen im Jahr 2020 wurden 366 Proben aus dem Abwasser von Krankenhäusern und Kläranlagen sowie dem Wasser von Badeseen gesammelt und auf chromogenen Screening-Medien für MRE kultiviert. Bakterienkolonien mit unterschiedlicher Farbe/Morphologie wurden einer Speziesidentifizierung sowie PCR-basiertem Carbapenemase-Gen-Screening unterzogen. Die Genome aller nachgewiesenen *K. pneumoniae*- und *E. coli*-Isolate wurden sequenziert und ihr Gehalt an Resistenzgenen analysiert, gefolgt von einer Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) des Kerngenoms.

Ergebnisse

Die Analyse von 32 *K. pneumoniae*- und 43 *E. coli*-Isolaten ergab mindestens 1 Carbapenemase-Gen in allen außer 3 *E. coli*-Isolaten. *K. pneumoniae* produzierte hauptsächlich KPC-2 (n=15) und OXA-232 (n=15), während *E. coli* verschiedene Enzyme aufwies (KPC-2, n=12; VIM-1, n=6; OXA-48, n=5; NDM-5, n=4; KPC+OXA-232, n=3; GES-5, n=3; GES-5+VIM-1, n=2; IMP-8+OXA-48, n=2). 8 bzw. 12 Sequenztypen (ST) konnten für *K. pneumoniae* und *E. coli* identifiziert werden. 2 Cluster von *K. pneumoniae* ST14 mit OXA-232 wurden im Abwasser von 2 benachbarten Krankenhäusern und der nachgeschalteten Kläranlage nachgewiesen. KPC-2 produzierende *K. pneumoniae* ST11, ST17 und ST258 sowie KPC-2 positive *E. coli* ST10 und ST167 wurden immer im Abwasser verschiedener Krankenhäuser nachgewiesen. Interessanterweise wurden mehrere Cluster von *E. coli* ST635 mit VIM-1, GES-5, OXA-48 oder KPC-2 in Abwässern von 3 Krankenhäusern gefunden; NDM-5-positive *E. coli* ST617 und ST457 wurden nur in einer Kläranlage und in Flusswasser nachgewiesen.

Schlussfolgerungen

Unsere Daten zeigen v.a. ein krankenhausspezifisches Vorkommen verschiedener Carbapenemase-produzierender *K. pneumoniae*- und *E. coli*-Stämme, die zu "globalen epidemischen Klonen" gehören, in Abwasserproben, die die lokale Epidemiologie repräsentieren. Andererseits könnte *E. coli* ST635, von dem nicht bekannt ist, dass er Infektionen beim Menschen verursacht, als Reservoir/Vektor für die Verbreitung von Carbapenemase-Genen in der Umwelt dienen.

Multiresistente Erreger

P-172

Surgical-site infections following caesarean section delivery in urban Uganda

L. Mbabazi¹, L. Sserubiri², S. Hahn³, V. Nakate¹, J. Musaaazi¹, H. Nabajja¹, S. Nsibirwa¹, A. von Braun³

¹Infectious Diseases Institute, College of Health Sciences, Makerere University, Kampala, UG

²Kawempe National Referral Hospital, Kampala, UG

³Universitätsklinik Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

Background

Surgical site infections (SSI) are feared complications of caesarean sections (CS). In low-resource settings such as Uganda, the majority of CS are emergency procedures, which bear a higher risk of infectious complications compared to elective CS. Routine microbial diagnostics are not available; subsequently, accurate nosocomial surveillance data on SSI from this region is scarce and treatment is largely empirical.

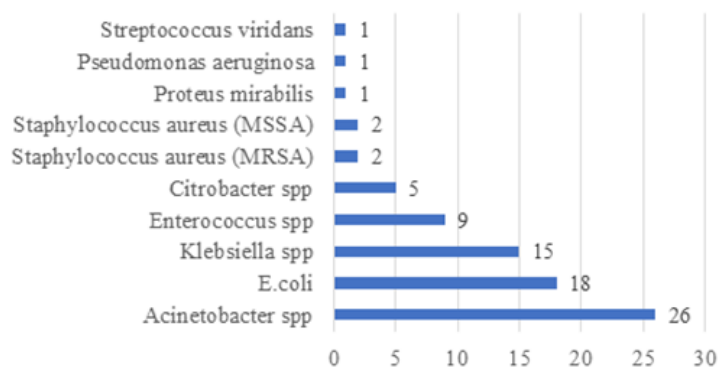
Methods

We conducted a prospective observational study on the postnatal ward of Kawempe National Referral Hospital (NRH) in Kampala, Uganda, which is the largest provider of obstetric care in the region (25.000 births per year). Women > 16 years with clinical signs of SSI following CS were eligible for inclusion. Analysis of bacterial growth and susceptibility testing was done from deep wound swabs taken from the site of infection. The primary objective was to describe the identified bacterial pathogens and susceptibility patterns.

Results

From May 2021 to January 2022, 66 women were included. The mean age was 25.5 years (IQR 21-29). The majority had no history of chronic illness, 5 (7.6%) participants were HIV seropositive on antiretroviral treatment. The mean time between delivery by CS and diagnosis of SSI was 12.2 days (IQR 8-15). Almost all women required surgical treatment for the SSI, predominantly debridement (n=51, 82%).

A total of 50 (75.8%) wound swabs revealed bacterial growth. Eighty bacterial pathogens were identified, of which the majority was gram-negative (n=66, 82.5%). Type and frequency of bacterial pathogens identified from wound swabs are shown in the Figure. Of note, almost all gram-negative isolates were resistant to first choice antibiotic treatment with third generation cephalosporines (94-100%). Additionally, a large proportion of *Acinetobacter* spp. isolates were resistant to carbapenems (65.4%) and tetracyclines (61.9%), while resistance to amikacin and colistin was rarely observed. The majority of *Enterococcus* spp. proved to be resistant to vancomycin (62.5%).



Type and number of pathogens identified from wound swabs (n=80); Figure legend: MSSA = Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; E.coli = *Escherichia coli*

Conclusion

Acinetobacter spp. were commonly identified in our study population, which is a difficult to treat infection in this setting. Routine microbiological diagnostics are urgently needed in resource-limited settings in order to improve patient care directly and contribute to surveillance on antimicrobial resistance.

Multiresistente Erreger

P-173

Hochdosiertes inhalatives Stickstoffmonoxid bei pulmonaler Infektion mit multiresistentem Keim bei einer Patientin mit Zystischer Fibrose.

A. Bigl¹, F. Prenzel², C. Gebauer¹, N. Dietze³

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Neonatologie, Leipzig, DE

²Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Leipzig, DE

³Universitätsklinikum Leipzig AöR, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Leipzig, DE

Wir berichten von einer zum Zeitpunkt der Behandlung 17-Jährigen Patientin mit Zystischer Fibrose und einer exazerbierten pulmonalen Infektion mit einem multiresistenten *Acromobacter xylosoxidans*. Bei kritischem klinischen Zustand erfolgte eine initiale antibiotische Kombinationstherapie mit Hochdosis-Meropenem, Tigecyclin und Moxifloxacin sowie inhalativem Amikacin. Darunter keine wesentliche Besserung der klinischen Symptomatik jedoch Entwicklung einer schweren Hepatopathie. Bei drohendem Leberversagen deshalb Umstellung der antibiotischen Therapie auf Ceftazidim, Fosfomycin und inhalatives Colistin. Dennoch kam es zu einer weiteren, kritischen klinischen Verschlechterung mit ausgeprägter Dyspnoe, Fieber, sowie einer massiven Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV1 minimal 28). Im interdisziplinären Team fiel der Entschluss auf Grundlage der publizierten Daten (C. Deppisch et al 2016) und bei maximal ausgeschöpfter konventioneller Therapie einen individuellen Heilversuch mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) zu versuchen. Dazu erfolgte viermal täglich für 30 Minuten die Applikation von iNO via CPAP über Maske mit maximal möglicher NO-Dosierung (Ziel 160 ppm) für insgesamt 5 Tage. Diese Applikation wurde gut toleriert und es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die Kombination aus intravenöser und inhalativer antibiotischer Therapie, sowie inhalativer Stickstoffmonoxidtherapie führte nach 3 Tagen zur Entfieberung und Stabilisierung der pulmonalen Situation bei der Patientin. Damit war eine Transition in die Erwachsenenpulmologie möglich. Perspektivisch besteht nun bei der Patientin die Möglichkeit eine Lungentransplantation durchzuführen.

Inhalatives Stickstoffmonoxid eröffnet somit eine zusätzliche, alternative, erfolgversprechende Therapiemöglichkeit bei ausgeschöpften konventionellen Therapiemöglichkeiten im Rahmen eines individuellen Heilversuches. Weiterführende Forschung auf diesem Gebiet ist notwendig, um die Möglichkeiten und Risiken dieser Methode besser zu verifizieren.

Multiresistente Erreger

P-174

Males are at Higher Risk for Infections with Multidrug Resistant Organisms than Females

C. Kodde^{1,2}, M. Bonsignore^{3,4}, J. Köhler⁵, K. Schwegmann⁶, I. Nachtigall^{7,8}

¹Department of Respiratory Diseases "Heckeshorn". Helios Hospital Emil-von-Behring, Berlin, Germany, Berlin, DE

²Universität Charité- Virchow Klinikum, Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Berlin, DE

³Helios Hospitals Duisburg. Germany, Department of Infectious Diseases and Prevention, Duisburg, DE

⁴Helios Universitätsklinikum Wuppertal. University of Witten/Herdeck, Center for Clinical and Translational Research, Witten, DE

⁵Helios Health, Berlin, DE

⁶Helios Klinikum Hildesheim, Krankenhaushygiene, Hildesheim, DE

⁷Helios Hospital Emil-von-Behring, Berlin, Germany, Department of Respiratory Diseases and Infectiology, Berlin, DE

⁸Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Berlin, DE

Introduction

Bacteria with multiple resistances to antibiotics (multidrug-resistant organisms, MDRO) are on the rise globally. In the last 15 years, the number of infections due to MDRO has doubled in Germany [1]: nowadays, about 55,000 patients develop an infection with antibiotic resistant bacteria every year. Few data have been published on the role of the sex of patients, indicating that males are affected more often. The aim of our study was to determine the odds of males with respect to MDRO, colonisations and to different infection sites in comparison to females.

Material and Methods

We analysed retrospectively surveillance data on infections and colonisations collected from 2015 to 2020 in 86 hospitals of the Helios Group in Germany. We stratified patient's data according to sample localisation, age and gender.

Results

Out of 7.081.708 patients, 33.023 patients had a detected infection with a MDRO. The proportion of males (n=18.310) among these patients was higher than that of females (n=14.713; $p < 0.001$). In 24.231 patients, the sample origin of infection was known: mostly urine (45.89%), followed by superficial skin/soft tissue (18.44%), blood cultures (15.06%), deep skin/soft tissue (11.52%) and respiratory sample (9.09%). Males had significantly more often MDRO infection in all sample sites with increasing age ($p < .001$) besides urine infections, which were more often in females ($p = .004$). Highest incidence of MDRO infection were reported for blood cultures among males between 91-95 years (154.4 per 100 000 patients; OR 0.680; 95% CI 0.491-0.941, see Fig. 1).

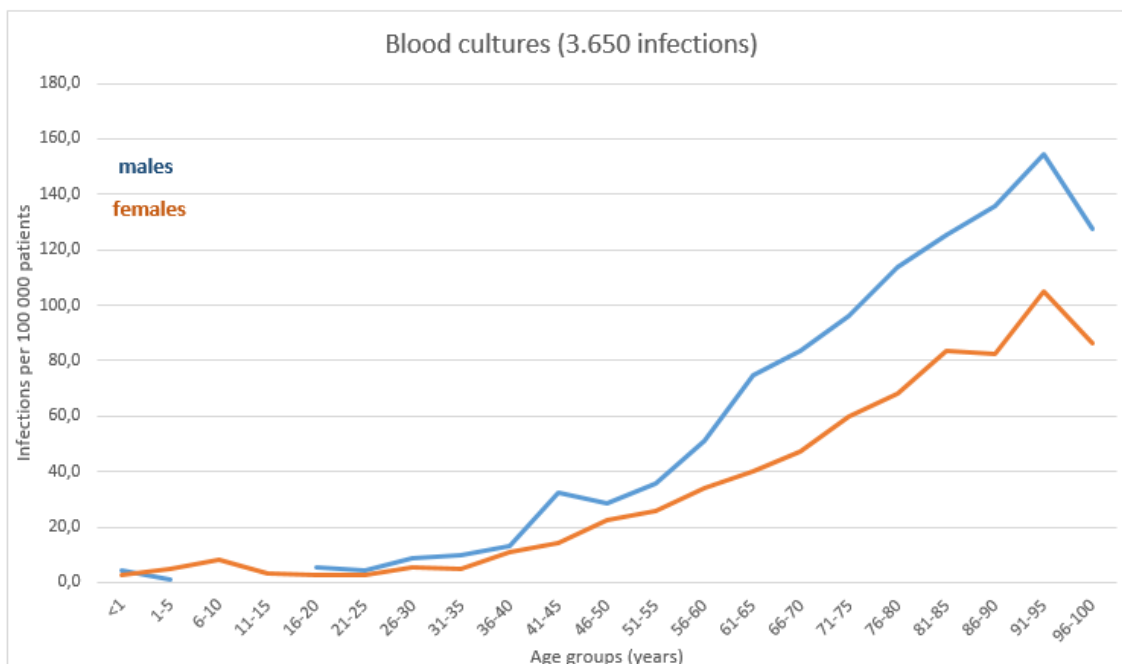


Fig.1 Blood cultures detection of MDRO are significantly more often in males than females increasing with age.

Generally, males had significantly more often infections with *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacterales*, *Klebsiella spp.*, ($p < .001$) whereas females had more detection of *E. coli* ($p < .001$).

Conclusion

In our wide-ranged investigation, we showed that among patients with MDRO infections more males than females were found. This becomes particularly apparent in age groups >50 years old. Previous studies suggest that this is due to different health and behavioural status [[2], [3]]. Females had more often positive urine sample and consequently infection with *E. coli*, probably because of the female anatomical structures (e.g. shorter urethra). The significant susceptibility of males regarding MDRO need to be in the spotlight of further studies.

Literaturangaben

- [1] Remschmidt, C., S. Schneider, E. Meyer, et al, (2017), Surveillance of antibiotic use and resistance in intensive care units (SARI): a 15-year cohort study, *Deutsches Ärzteblatt*, 114(50), 858
- [2] Walter, J., S. Haller, H.-P. Blank, et al., (2015), Incidence of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Germany, 2010 to 2014, *Eurosurveillance*, 30067, 20(46)
- [3] de Kraker, M.E., M. Wolkewitz, P.G. Davey, et al., (2011), Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1598-1605, 55(4)

Multiresistente Erreger

P-175

Bacteremia in oncologic patients in Santiago de Compostela University hospital: a retrospective study

A. Alrstom¹, L. Leon.Mateos², R. López López²

¹Damascus University, Infectious Diseases, Damascus, SY

²Santiago de Compostela University, Oncology, Santiago de Compostela, ES

Background

Bloodstream infections (BSI) in oncologic patients can lead to sepsis and increase in hospital stay and mortality. Understanding the etiology and risk factors of BSI is important in providing appropriate treatment and reducing the morbidity and mortality in these patients.

Methods

A retrospective study was conducted at Santiago de Compostela University Hospital in Spain on 150 bacteremic patients from the oncology department over the last five years (2018-2022). Data was collected on factors such as tumor types, tumor stages, comorbidities, laboratory values, previous treatments, and more. Bacterial isolates were analyzed for their susceptibility to antibiotics and for the presence of resistance genes such as the Verona integron-encoded metallo-lactamase (VIM-MBL). A multivariate regression model was used to evaluate the mortality risk factors and the length of hospital stay.

Results

The most common types of cancer were colon cancer (14%) and pulmonary cancer (11.3%). The average duration of hospital stay was 17.98 ± 13.84 days and the average duration of antibiotics treatment was 9.81 ± 5.68 days. 56.6% of the bacteria causing bacteremia was gram-negative and 39.9% was gram-positive. 2.04% (2/98) of gram-negative isolates were *Klebsiella oxytoca* with VIM-MBL. All gram-negative isolates were susceptible to amikacin. The most common gram-positive isolate was *Staphylococcus aureus* (26.08%). Increased age above 60 years and the presence of central venous lines were associated with a statistically significant increased length of hospital stay ($p=0.015$, 0.039 , respectively). Hypoalbuminemia showed a trend towards increased in-hospital mortality but without statistical significance (OR = 1.82, 95% CI (0.38-8.74)).

Conclusion

This study highlights the importance of understanding the etiology and risk factors of BSI in oncologic patients to improve patient outcomes. The presence of VIM-MBL producing *Klebsiella oxytoca* highlights the need for continuous surveillance of antibiotic resistance in these patients. The results of this study can help guide clinical decision making and improve patient outcomes in the management of BSI in oncologic patients.

Neue antimikrobielle Substanzen / Pharmakologie

P-176

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Antimykotika und Midostaurin bei FLT3-mutierter akuter myeloischer Leukämie - klinische Implikationen der therapeutischen Arzneimittelüberwachung

C. Joisten^{1,2}, C. Müller³, S. Mellinghoff^{1,2}, C. Maurer¹, K.-A. Kreuzer¹, M. Wiesen³, P. Köhler¹, O. Cornely^{1,2,4,5}, J. Stemler^{1,2,4}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, DE

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, DE

³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Pharmacology at the Laboratory Centre, Department of Therapeutic Drug Monitoring, Cologne, DE

⁴German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, DE

⁵University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, DE

Background

Midostaurin is a FLT3-inhibitor for the treatment of acute myeloid leukaemia (AML) that is metabolized via CYP3A4 and therefore has potential for drug-drug interactions (DDI) with triazole antifungals routinely administered for prophylaxis of invasive fungal disease (IFD). We determined midostaurin and posaconazole plasma concentrations and investigated adverse events (AE) resembling DDI when both drugs were administered concomitantly.

Methods

Twice weekly trough levels were performed for both posaconazole and midostaurin with validated LC-MS/MS methods. Demographic and clinical characteristics of patients were collected. Potential DDI of midostaurin were documented and independently reviewed by two physicians and attributed to DDI or otherwise in a five-level scale.

Results

Twenty-four patients were eligible for analysis (22 patients with AML, 2 patients with systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm). A high inter- and intra-individual variability of midostaurin and posaconazole plasma exposure was observed. Inter-individual concentrations ranged from <0.01 mg/l to 24.5 mg/l for midostaurin (Figure 1) and from <30 µg/l to 2571 µg/l for posaconazole (Figure 2).

In the DDI analysis exanthema (1/24; 4,2%) was evaluated as possibly related to increased midostaurin exposure. Prolonged QTc interval on electrocardiogram (2/24; 8,3%), perimyocarditis, hyperbilirubinemia/liver cell necrosis, diarrhea and nausea (each 1/24; 4,2%) were classified as probably related. Midostaurin dose was reduced in one patient by 50% and discontinued in three patients due to severe AE. Six patients (25%) developed IFD (two *Aspergillus* spp., one coinfection with *Aspergillus* spp. and *Rhizomucor* spp. and three possible IFD according to the revised 2019 EORTC/MSG criteria).

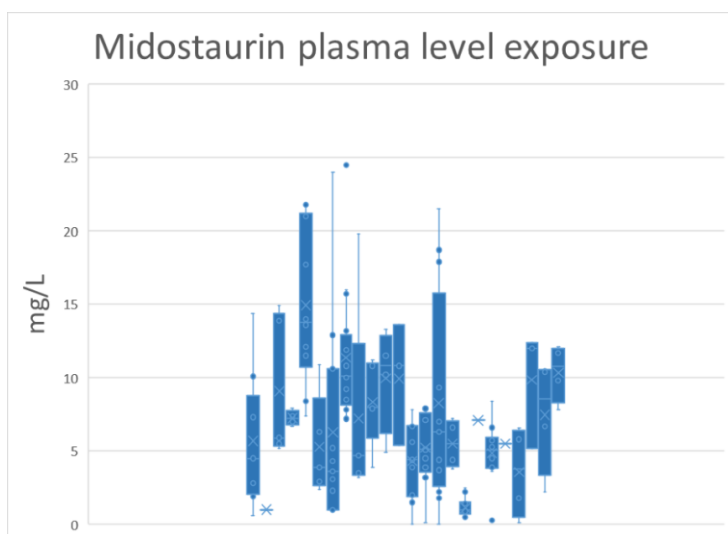


Fig. 1 Midostaurin plasma levels of 24 patients

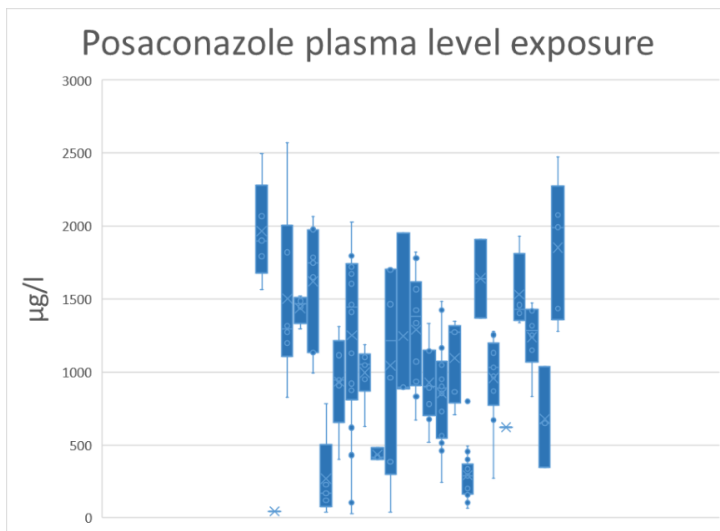


Fig. 2 Posaconazole plasma levels of 24 patients

Conclusion

DDI of posaconazole and midostaurin are clinically meaningful. TDM may serve for decision-making when DDI with strong CYP3A4 inhibitors are suspected clinically and could help to individually adapt the doses of both medications to reduce toxicity.

Antimikrobielle Aktivität von Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam, Cefiderocol und neuen Darobactin-Analoga gegen multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* Isolate von Patienten mit Cystischer Fibrose

L. Kolberg¹, M. Marnier^{2,3}, J. Horst^{1,4,5}, N. Böhringer^{3,6}, J. Huebner^{7,8}, I. D. M. Kresna³, Y. Liu³, U. Mettal³, L. Wang³, M. Meyer-Buehn⁷, S. Mihajlovic², M. Kappler⁷, T. F. Schäberle^{2,3,6}, U. von Both^{1,8}

¹Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, DE

²Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (IME), Branch for Bioresources, Giessen, DE

³Justus-Liebig-University of Giessen, Giessen, DE

⁴Institute for Medical Information Processing, Biometry, and Epidemiology – IBE, LMU Munich, München, DE

⁵Pettenkofer School of Public Health, München, DE

⁶German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Giessen-Marburg-Langen, Giessen, DE

⁷Dr. von Haunersches Kinderspital, München, DE

⁸German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Munich, München, DE

Background

Antimicrobial resistance (AMR) and multi-drug-resistant gram-negative (MRGN) pathogens are an increasing threat to health care. Patients with chronic pulmonary disease, like cystic fibrosis (CF), are particularly vulnerable and depend heavily on effective antibiotic therapy. We evaluated antimicrobial activity of recently licensed drugs ceftazidime-avibactam (CZA), ceftolozane-tazobactam (C/T) and cefiderocol (FDC) as well as two novel preclinical antibiotics, darobactin B (DAR B) and B9 (DAR B9), against clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from CF patients.

Methods

Between 2006 and 2018, 66 MRGN *P. aeruginosa* samples were obtained from CF patients at a paediatric tertiary care hospital in Munich, Germany. Antimicrobial susceptibility to CZA, C/T, and FDC was determined by gradient diffusion testing using Etest Strips (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy). Minimum inhibitory concentrations (MIC in µg/mL) were determined. Antimicrobial activity was assessed as MIC still showing efficacy in 50% or 90% of the isolates. Antipseudomonal activity of darobactin B and B9 was assessed by micro-broth-dilution assays. MIC was defined as the lowest concentration inhibiting growth by at least 80% relative to the growth control.

Results

Of 66 investigated *P. aeruginosa* isolates, 53% were resistant to CZA, 49% to C/T and 30% to FDC, including 52 isolates obtained from CF patients prior to market introduction of CZA and C/T. Both novel preclinical compounds performed better (CZA and C/T) or in close range to the licensed drugs (FDC).

Conclusion

Our results highlight the necessity of global consistency in the area of antibiotic stewardship to prevent AMR from further impairing the potency of antibiotics. Since resistance to CZA, C/T and FDC may be due to pre-existing resistance mechanisms there is an urgent need to support the development of novel antimicrobials, preferably with a new mode of action such as darobactin B and B9, two very promising antimicrobial compounds for the treatment of critically ill patients suffering from MRGN infections.

Pilzinfektionen

P-178

Laboratory capacities to diagnose and treat invasive fungal infections in Austria, Germany and Switzerland

J. Salmanton-García¹, M. Hoenigl², B. Willinger³, O. A. Cornely⁴

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²Medical University Graz, Graz, AT

³Medical University of Vienna, Vienna, AT

⁴University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

Background

Invasive fungal infections (IFI) are a major threat for patients under immunosuppression or with viral infections. Access to appropriate tools is vital for early diagnosis and management. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey on laboratory capacities aims to decipher the diagnostic capacity and availability of treatments for IFIs to guide health professionals, patients, and policymakers.

Methods

The ECMM IFI diagnostic capacity survey is accessible at clinicalsurveys.net/uc/IFI_management_capacity. The survey was disseminated to all mycologists affiliated with the ECMM and via social media (i.e., LinkedIn or Twitter) and email. Collected dimensions were a) institution profile, b) self-perceptions on IFI, c) microscopy, d) culture and fungal identification, e) serology, f) antigen detection, g) molecular tests and h) therapeutic drug monitoring.

Results

50 centers have participated from Germany (n=30), Switzerland (n=6) and Austria (n=4) (Figure 1). IFI incidence was reported as very low or low in 50% of the institutions. *Aspergillus* spp. (94%) and *Candida* spp. (92%) were considered the most relevant fungi. Most of the institutions (96%) had access to cultures, 92% perform susceptibility. Regarding other diagnostic tests, 94% utilize microscopy, 92% antigen detection assays, with 92% *Aspergillus* galactomannan assays, and 88% molecular tests and antibody tests, each. There was no statistically significant difference in the access to any technique between countries. At least one triazole was available for prescribing in 92% of the institutions, same as for echinocandins; liposomal amphotericin B could be used in 84%, with no statistically significant differences between countries.

Conclusions

Austria, Germany and Switzerland are generally well prepared to diagnose and treat invasive fungal infections. However, some small size institutions miss access to certain diagnostic tools and antifungal drugs.

Pilzinfektionen

P-179

Dermatophyten in Südostasien – erste epidemiologische Untersuchung aus Kambodscha

S. Uhrlaß¹, S. Mey², D. Koch¹, H. Mütze¹, C. Krüger¹, M. Monod³, P. Nenoff¹

¹labopart - Medizinische Laboratorien, DC Bauer, Dr. Gerber, Prof. Bühling, Prof. Nenoff - Partnerschaft, Labor Leipzig-Mölbis, Rötha OT Mölbis, DE

²Preah Kossamak Hospital, Department of Dermatology, Phnom Penh, KH

³Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Dermatology Service, Lausanne, CH

Fragestellung

Dermatomykosen zählen zu den häufigsten Dermatosen in Kambodscha. Ziel dieser Untersuchung war es, das Vorkommen von Dermatophyten in diesem südostasiatischen Land zu untersuchen.

Patienten und Methoden

Von Juni 2017 bis Juli 2018 wurden Hautschuppen von insgesamt 67 Patienten mit oberflächlicher Dermatophytose zur mykologischen Diagnostik entnommen. Die kulturelle Identifizierung der Dermatophyten wurde durch Sequenzierung der "internal transcribed spacer"- (ITS)-Region der rDNA und des Gens des Translation Elongation Factor (TEF)-1 α bestätigt.

Resultate

Die Patienten litten an einer Tinea corporis mit inguinalis/cruris, 42/67 (63 %), Tinea capitis/faciei, 14/67 (21 %), Tinea corporis mit capitis/faciei 6/67 (9 %), Tinea manuum mit pedis 2/67 (3 %), Tinea pedis 2/67 (3 %) und Tinea manuum 1/67 (1 %). Sowohl durch Kultur als auch durch PCR wurde in 52 (78 %) von 67 Proben ein Dermatophyt nachgewiesen. Kulturpositiv waren 42 (81 %) von 52 Proben, PCR-positiv waren 50 (96 %). Folgende Dermatophyten wurden gefunden: *Trichophyton (T.) rubrum*, 36/52 Stämme (69 %, 29 durch Kultur, 7 durch PCR), *T. mentagrophytes/ T. interdigitale (TM/TI)* 9/52 (17 %, 6 durch Kultur, 3 durch PCR) und *Microsporum (M.) canis* 5/52 Stämme (10 %, alle durch Kultur). Sowohl ein Stamm von *Nannizzia (N.) incurvata* 1/52 (2%) als auch *N. nana* 1/52 (2%) wurden isoliert. Basierend auf den Ergebnissen der Sequenzierung konnten wir zeigen, dass 2 *T. mentagrophytes*-Stämme von den 9 *TM/TI*-Stämmen den neuen ITS Typ XXV Cambodia repräsentierten. Wir fanden einen *T. mentagrophytes*-Stamm vom Typ VIII India, dieser entspricht jetzt *T. indotinea*. Dieses Isolat war Terbinafin-resistent und wies die Aminosäuresubstitution Phe397Leu in der Squalenepoxidase auf. Drei Stämme von *T. interdigitale* Typ II* wurden nachgewiesen.

Fazit

Dies ist die erste Erhebung zur Epidemiologie von Dermatophyten in Kambodscha. Derzeit ist *T. rubrum* die häufigste Art in Kambodscha. Ein Stamm von *T. indotinea* (*T. mentagrophytes* VIII) wurde erstmals nachgewiesen. Ein Höhepunkt war die Erstbeschreibung des neuen Genotyps von *T. mentagrophytes* Typ XXV Cambodia.

Pilzinfektionen

P-180

Identifizierung von Dermatophyten in Bagdad, Irak – Ausbreitung des Terbinafin-resistenten *Trichophyton indotineae*

S. Uhrlaß¹, A. F. H. Alhilaifawi^{2,3}, K. E. Sharquie⁴, H. R. Alhamami⁴, G. H. A. Al-Qahar⁵, M. K. H. Tabra⁵, D. Koch¹, H. Mütze¹, C. Krüger¹, A. Burmester⁶, C. Wiegand⁶, U.-C. Hipler⁶

¹labopart - Medizinische Laboratorien, DC Bauer, Dr. Gerber, Prof. Bühling, Prof. Nenoff - Partnerschaft, Labor Leipzig-Mölbis, Rötha OT Mölbis, DE

²Dermatology Office, Schongau, DE

³University of Baghdad, Department of Dermatology, Baghdad, IQ

⁴University of Baghdad, Department of Dermatology, College of Medicine, Baghdad, IQ

⁵Baghdad Medical Teaching Hospital, Department of Dermatology, Baghdad, IQ

⁶Universitätsklinikum Jena, Klinik für Hautkrankheiten, Jena, DE

Fragestellung

Aus dem Irak liegen wenige Daten zum Vorkommen von Dermatophyten vor. Es wurde eine Studie zur Prävalenz von Dermatophyten unter Verwendung molekularer Methoden in Bagdad, Irak, durchgeführt.

Methode und Patienten

Im Zeitraum von April bis Dezember 2019 wurden bei 92 ambulanten Patienten in Bagdad Hautschuppen mit Verdacht auf oberflächliche Dermatophytosen entnommen. Die mykologische Diagnostik erfolgte mit kulturellen und molekularbiologischen Methoden. Der *Trichophyton (T.) interdigitale/mentagrophytes*-Komplex wurde durch Genotypisierung weiter unterteilt.

Resultate

In 63 (68 %) von 92 Proben wurden sowohl durch Kultur als auch PCR (Polymerase-Kettenreaktion) ein Dermatophyt nachgewiesen. Kulturpositiv waren 43 (81 %) von 63 Proben, PCR-positiv 57 (90 %). Die folgenden Dermatophyten wurden gefunden: *Trichophyton (T.) mentagrophytes/ T. interdigitale (TM/TI)*, 40 (63 %, 26 durch Kultur, 14 durch PCR), *Microsporum (M.) canis*, 7 (11 %, 6 durch Kultur, 1 durch PCR), *Epidermophyton floccosum*, 6 (10 %, jeweils 3 durch Kultur und PCR), *T. rubrum*, 5 (8 %, 3 durch Kultur, 2 durch PCR), *T. violaceum*, 2 (3 %, 2 durch Kultur). Es wurde jeweils ein Stamm von *Nannizzia incurvata* (2 %), *T. benhamiae* (2 %) und *M. ferrugineum* (2 %) isoliert. Basierend auf den Ergebnissen der Sequenzierung konnte gezeigt werden, dass unter den 26 kulturell isolierten *T. mentagrophytes*-Stämmen 18 *T. indotineae* (*T. mentagrophytes* VIII India), 5 *T. mentagrophytes* V (Iran) und 2 anthropophile *T. interdigitale* II* waren. 7 (39 %) von den 18 *T. indotineae*-Stämmen waren Terbinafin-resistent. Die resistenten Stämme wiesen die Aminosäuresubstitution Phe397Leu des Squalenepoxidase-Gens auf.

Fazit

Durch die Einbeziehung von neuen molekularen Methoden zur Dermatophyten-Diagnostik und Resistenztestung konnte in Bagdad überraschenderweise der sich von Indien ausbreitende Dermatophyt *T. indotineae* (*T. mentagrophytes* Genotyp VIII) nachgewiesen werden. Besorgniserregend ist die Ausbreitung von Terbinafin-resistenten Dermatophyten. Ein Therapieversagen bei der Behandlung mit Terbinafin ist zu erwarten. Das Mittel der Wahl für diese Dermatophyten-Infektionen ist Itraconazol.

Pilzinfektionen

P-181

COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) is an independent risk factor for barotrauma

J. Steinke¹, J.-H. Naendrup¹, J. Grans-Siebel¹, P. Köhler^{1,2}, B. Böll¹

¹Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, DE

²Uniklinik Köln, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Köln, DE

Research question

Barotrauma is a common and prognostically relevant complication in coronavirus-19 disease (COVID-19)-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS), occurring in up to 33% of mechanically ventilated patients.[1] The incidence of barotrauma is higher in COVID-19-associated ARDS than in ARDS of other origin and constitutes an independent risk factor for mortality.[2] Studies on risk factors for barotrauma in ARDS patients show associations with younger age, male sex, elevated plateau pressure and increased tidal volumes, while data about risk factors for barotrauma in patients with ARDS due to COVID-19 are scarce.

Aim

We analyzed a propensity-matched cohort of critically ill COVID-19 patients to identify risk factors for the occurrence of barotrauma.

Methods

ICU patients with confirmed COVID-19 were considered eligible if requiring mechanical ventilation for more than 48 hours due to moderate to severe ARDS, as defined by the Berlin criteria. Clinical outcomes, complications as well as the longitudinal course of ventilation parameters and laboratory values were retrospectively obtained from patient charts and discharge reports.

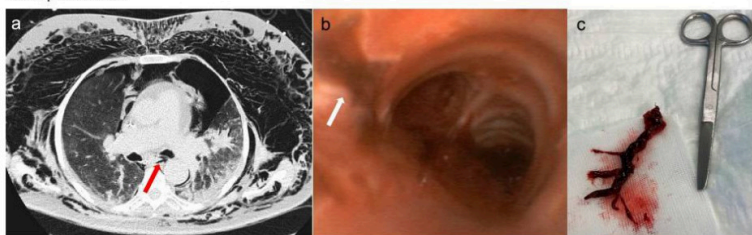
Matching of barotrauma and non-barotrauma patients was performed with propensity-score estimation using a multivariate logistic regression model adjusting for the following suggested risk factors for barotrauma: age, sex, plateau pressure and tidal volume per predicted body weight at the time of intubation or admission.

Conclusion

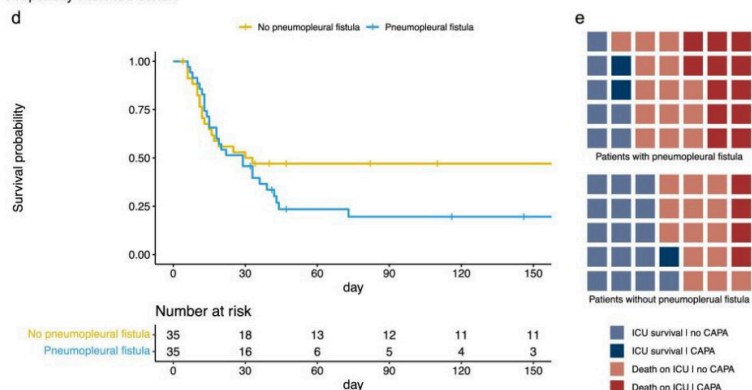
Our study demonstrated that the odds to develop barotrauma were more than five times higher in CAPA versus non-CAPA patients (Odds ratio: 5.34). Along with the severity of COVID-19, CAPA appears to be an independent risk factor for this complication in ventilated COVID-19 patients.

With regards to ICU mortality in 74% of barotrauma patients, our results are consistent with a previously reported 72% 30-day mortality in intubated COVID-19 patients with barotrauma and underline the significance of this complication as an independent risk factor for mortality [2]. Interestingly, multiple logistic regression analyses revealed only CAPA and the APACHE II score to be independent predictors for the occurrence of barotrauma. Identifying CAPA as a risk factor for worse outcome mandates for sophisticated diagnostics to achieve early recognition and treatment initiation.

Case presentation



Propensity-matched cohort



ICU Survival in COVID-19 ARDS Patients with and without Barotrauma and Incidence of CAPA

Matched barotrauma	Overall, N = 70 ¹	No, N = 35 ²	Yes, N = 35 ²	p-value ²	Multiple logistic regression analysis for barotrauma occurrence Multiple logistic regression analysis for the occurrence of barotrauma with the following factors: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score at the time of admission or intubation, chronic lung disease, ventilator-associated pneumonia, COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA), duration of ventilation and primarily used ventilation mode (APRV: Airway pressure release ventilation; LTV: Low tidal volume ventilation)																																												
Demographics																																																	
age (years) *	61.0 (54.0, 68.5)	61.0 (53.5, 69.5)	61.0 (54.5, 66.0)	0.8																																													
sex *				0.8																																													
female	21 (30%)	11 (31%)	10 (29%)																																														
male	49 (70%)	24 (69%)	25 (71%)																																														
Comorbidities																																																	
chronic lung disease	10 (14%)	6 (17%)	4 (11%)	0.5																																													
chronic kidney disease	6 (8.6%)	4 (11%)	2 (5.7%)	0.7																																													
cardiovascular disease	16 (23%)	9 (26%)	7 (20%)	0.6																																													
immunosuppression	11 (16%)	6 (18%)	5 (14%)	0.7																																													
Status on admission																																																	
APACHE II score	23.0 (20.0, 26.0)	23.0 (20.0, 26.0)	22.0 (20.0, 25.5)	0.6																																													
Horowitz index	119.2 (84.4, 174.8)	131.2 (94.6, 178.4)	103.8 (75.1, 170.0)	0.3																																													
maximum pressure (cmH ₂ O) *	30.0 (27.2, 30.0)	30.0 (26.5, 30.0)	30.0 (28.0, 30.0)	0.9																																													
tidal volume (ml/kg PBW) *	5.7 (4.8, 6.7)	5.7 (4.8, 6.7)	5.6 (4.8, 6.8)	0.6																																													
Complications																																																	
ventilator associated pneumonia	70	15 (43%)	28 (80%)	0.001																																													
CAPA (ECMM /ISHAM criteria)	70	5 (14%)	13 (37%)	0.029																																													
septic shock	70	28 (80%)	31 (89%)	0.3																																													
Outcome																																																	
ICU survival	70	17 (49%)	9 (26%)	0.048																																													
duration of ventilation (days)	69	13.0 (8.5, 17.0)	19.5 (14.0, 30.8)	0.001																																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Event N</th> <th>OR¹</th> <th>95% CI¹</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APACHE II score</td> <td>46</td> <td>1.15</td> <td>1.03, 1.32</td> <td>0.011</td> </tr> <tr> <td>chronic lung disease</td> <td>46</td> <td>1.14</td> <td>0.20, 9.25</td> <td>0.884</td> </tr> <tr> <td>ventilator associated pneumonia</td> <td>46</td> <td>1.39</td> <td>0.41, 4.71</td> <td>0.598</td> </tr> <tr> <td>duration of ventilation (days)</td> <td>46</td> <td>0.98</td> <td>0.92, 1.03</td> <td>0.426</td> </tr> <tr> <td>ventilation mode</td> <td>46</td> <td></td> <td></td> <td>0.486</td> </tr> <tr> <td>APRV</td> <td></td> <td>—</td> <td>—</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LTV</td> <td></td> <td>0.62</td> <td>0.16, 2.41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CAPA</td> <td>46</td> <td>5.34</td> <td>1.05, 43.6</td> <td>0.043</td> </tr> </tbody> </table>					Characteristic	Event N	OR ¹	95% CI ¹	p-value	APACHE II score	46	1.15	1.03, 1.32	0.011	chronic lung disease	46	1.14	0.20, 9.25	0.884	ventilator associated pneumonia	46	1.39	0.41, 4.71	0.598	duration of ventilation (days)	46	0.98	0.92, 1.03	0.426	ventilation mode	46			0.486	APRV		—	—		LTV		0.62	0.16, 2.41		CAPA	46	5.34	1.05, 43.6	0.043
Characteristic	Event N	OR ¹	95% CI ¹	p-value																																													
APACHE II score	46	1.15	1.03, 1.32	0.011																																													
chronic lung disease	46	1.14	0.20, 9.25	0.884																																													
ventilator associated pneumonia	46	1.39	0.41, 4.71	0.598																																													
duration of ventilation (days)	46	0.98	0.92, 1.03	0.426																																													
ventilation mode	46			0.486																																													
APRV		—	—																																														
LTV		0.62	0.16, 2.41																																														
CAPA	46	5.34	1.05, 43.6	0.043																																													
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval																																																	

Patient characteristics and multiple logistic regression analysis for barotrauma occurrence

Literaturangaben

- [1] Kahn, Michael R.; Watson, Richard L.; Thetford, Jay T.; Wong, Joseph Isaac; Kamangar, Nader, (2021), High Incidence of Barotrauma in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019, *Journal of Intensive Care Medicine*, 646–654, 6, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967021/>, 2023-01-09
- [2] Gazivoda VP, Ibrahim M, Kangas-Dick A, Sun A, Silver M, Wiesel O., (2021), Outcomes of Barotrauma in Critically Ill COVID-19 Patients With Severe Pneumonia, *Journal of Intensive Care Medicine*, 1176–1183, 10, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151633/>, 2023-01-04

Pilzinfektionen

P-182

The current state of laboratory mycology and access to antifungal treatment in Europe: a European Confederation of Medical Mycology survey

J. Salmanton-García¹, M. Hoenigl², J.-P. Gangneux³, A. Alastruey-Izquierdo⁴, S. Arikon Akdagli⁵, K. Lagrou⁶, V. Özenci⁷, A. Vena⁸, O. A. Cornely⁹

¹Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, DE

²Medical University Graz, Graz, AT

³CHU de Rennes, INSERM, Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail, (UMR_S 1085), University of Rennes, FR

⁴Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, ES

⁵Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, TR

⁶KU Leuven, Leuven, BE

⁷Karolinska University Hospital, Stockholm, SE

⁸Ospedale San Martino, Genova, IT

⁹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, DE

Background

Invasive fungal infections (IFI) are a major threat for patients under immunosuppression or with viral respiratory infections. Thus, access to appropriate tools is vital for early diagnosis and clinical management. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey on laboratory capacities in Europe deciphers the current diagnostic capacity and availability of treatments for IFI to guide health professionals, patients, and policymakers.

Methods

The ECMM IFI diagnostic capacity survey is online accessible at www.clinicalsurveys.net/uc/IFI_management_capacity/. The survey aimed to collect the following dimensions: a) institution profile, b) perceptions on IFI in the respective institution, c) microscopy, d) culture and fungal identification capacity, e) serology, f) antigen detection, g) molecular tests availability, and h) therapeutic drug monitoring.

Findings

As of January 2022, 388 centres from 45 countries have participated in the survey. *Candida* spp. (94%) and *Aspergillus* spp. (90%) were considered the most relevant pathogens. Most institutions (99%) had access to culture, 94% performed susceptibility testing. Regarding the availability of other diagnostic tests, 97% utilize microscopy, 94% antigen detection assays, 85% molecular tests, mostly PCR, and 84% antibody tests. In all techniques, except microscopy, there were significant access differences between countries according to their gross domestic product (GDP). At least one triazole was available for prescribing in 94% of the institutions, whereas at least one echinocandin in 89% and liposomal amphotericin B in 78%, with statistically significant differences according to the country GDP. The access to TDM of azoles, significantly varied between the analysed countries ($p < 0.001$).

Interpretation

Europe is acceptably well prepared to diagnose and treat IFI. However, some institutions, particularly those in countries with a GDP <30,000 US\$ lack access to certain diagnostic tools and antifungal drugs. These limitations need to be overcome to ensure that all patients in Europe receive best diagnostic and therapeutic management.

Pilzinfektionen

P-183

Herausforderung Voriconazol-Langzeithherapie – ein Fallbericht

A. Pecar, P. H. Kuhlmann, C. Crowell, J. Hübner, M. Kappler, U. von Both

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, LMU München, München, DE

Eine 10-jährige Patientin entwickelte nach Ertrinkungsunfall eine multifokale *Scedosporium*-Infektion mit Meningoencephalitis und Osteomyelitis. Sie wurde mit Voriconazol (V) i.v. behandelt, initial mit der üblichen Dosierung von 18 mg/kg/d in 2 ED (d1) und ab d2 mit 16 mg/kg/d in 2 ED. Bei Voriconazol sind Serumspiegelkontrollen (Talspiegel) obligat, als Soll-Talspiegel werden bei ZNS-Infektionen 2000-6000 µg/l empfohlen [ESCMID], wir strebten den oberen Bereich von 4000-6000 µg/l an. Erst unter sehr hohen Tagesdosen und einer Aufteilung auf 3 ED (27-30 mg/kg/d) konnten die gewünschten Talspiegel erreicht werden. Da V durch die CytochromP450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert wird und gleichzeitig deren Aktivität hemmt wurde der V-Serumspiegel bei unserer Patientin im Verlauf durch zahlreiche Interaktionen beeinflusst: durch Metamizol, Methylprednisolon (erniedrigt); durch Meropenem, Omeprazol (erhöht). Die Umstellung von i.v. auf p.o. gelang gut mit der gleichen Dosierung, die Bioverfügbarkeit von V liegt bei einer nüchternen Einnahme bei ca. 96 %. Etwa 3 Monate nach Therapiebeginn zeigten sich trotz hohen Dosen im Bereich von 32-36 mg/kg/d V-Talspiegel unter 4000 µg/l, die möglicherweise durch Autoinduktion erklärbar sind. Um in den oberen empfohlenen Talspiegel-Bereich zu kommen, wurde die Dosierung schrittweise auf bis zu 55 mg/kg/d erhöht. Je nach Talspiegel erfolgte eine Dosisanpassung. 16 Monate nach Therapiebeginn kam es unter einer Dosierung von 49 mg/kg/d in 2 ED zu deutlich zu hohen Talspiegeln von > 10.000 µg/l ohne plausible Erklärung. Die Leberenzyme waren deutlich erhöht (GOT/ASAT > 275 U/l, GPT/ALAT > 125 U/l, gamma GT > 340 U/l), darüber hinaus zeigten sich ausgeprägte Hautreaktionen (Rötung, starker Juckreiz) und ein schwer beeinträchtigtes Allgemeinbefinden. Voriconazol musste abgesetzt werden und wurde erst wieder begonnen, nachdem der Talspiegel auf unter 1000 µg/l abgefallen war. Schlussfolgerung: Auch bei einer monatelangen Voriconazoltherapie kann auf eine kontinuierliche Serumspiegelkontrolle nicht verzichtet werden. Die nicht lineare Pharmakokinetik von V, Interaktionen und Autoinduktion stellen während der gesamten Therapiedauer große Herausforderungen dar.

Pilzinfektionen

P-184

TDM-unterstützte kombinierte systemische und lokale antimykotische Therapie bei invasiver Aspergillusinfektion einer Verbrennungswunde. Ein Fallbericht

N. Malmström¹, C. Lübbert², J. Gille³

¹Klinikum St. Georg Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Septische Chirurgie, Leipzig, DE

²Klinikum St. Georg Leipzig, Infektiologie und Tropenmedizin, Leipzig, DE

³Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Leipzig, DE

Einführung

Die Pilzinfektion von Brandverletzungen ist eine gefürchtete Komplikation mit hoher Letalität, die eine multimodale chirurgische und antimykotische Therapie erfordert. Hinsichtlich therapeutischer Optionen finden sich in der Literatur bisher nur Kasuistiken und retrospektive Fallserien. Wir berichten über eine erfolgreiche Behandlung eines Schwerbrandverletzten mit invasiver Pilzinfektion von Brandwunden mittels systemischer und lokaler Anwendung von Antimykotika unter Dosissteuerung durch therapeutisches Drugmonitoring (TDM).

Fall

Bei einem männlichen Patient (176 cm, 97 kg) mit Verbrennungen Grad 2b-3, 52% der Körperoberfläche, erfolgten im Schwerbrandverletzentrum Nekrektomie und Fremdhautdeckung. Ab Tag 12 wurde *Aspergillus fumigatus* mikroskopisch und in der mykologischen Kultur (mit MALDI-TOF-Speziesidentifikation) bei histologisch sichtbarem invasivem Hyphenwachstum nachgewiesen. Die sofort initiierte intravenöse Therapie mit Isavuconazol (ISZ) in üblicher Dosierung ergab im steady state einen Spiegel von 0,763 mg/L. Durch Dosiserhöhung auf 400 mg/d wurde der Zielbereich von 2,1-2,5 mg/L erreicht. Bei persistierendem Nachweis von *A. fumigatus* wurde ab Tag 22 für 3 Tage zusätzlich Amphotericin B (AmB) 0,3% Lösung lokal appliziert. So konnte im Gewebe ein ISZ-Spiegel von 28,8 mg/L und im Serum ein AmB-Spiegel von 0,03 mg/L nachgewiesen werden. Die Pilzkulturen blieben im Verlauf negativ. Eine orale Sequenztherapie mit Voriconazol (VCZ) vervollständigte die 12 Wochen Gesamttherapiedauer. Der therapeutische Zielbereich (3,28 mg/L) konnte erst mit einer VCZ-Dosis von 1200 mg/d erreicht werden.

Diskussion

Die initial niedrigen ISZ-Serumspiegel unter Boa_Image_Framedosisierung unterstreichen den Stellenwert eines TDM insbesondere bei Schwerbrandverletzten. Da systemische Antimykotika avitales Gewebe nicht durchdringen, ist zusätzlich eine in der Routine nicht etablierte lokale Antimykotika-Therapie zu erwägen. Der vorhandene, wenn auch niedrige Serumspiegel des lokal applizierten AmB lässt auf eine Gewebedurchdringung mit geringer systemischer Resorption schließen.

Schlussfolgerung

Die kombinierte systemische und lokale Applikation von Antimykotika kann möglicherweise zur Verbesserung der Therapieergebnisse bei Pilzinfektionen von Brandverletzungen beitragen. Hochwertige klinische Studien sind nötig, um die Evidenz für dieses Vorgehen mit den zur Verfügung stehenden Substanzen zu verbessern.

Literaturangaben

[1] Warren LR et al, (2017), Treatment of invasive aspergillus-associated wound infection incorporating topical amphotericin B. Wound, Wound Practice and Research, 98-100, 25

[2] Pruskowski KA et al, (2021), Diagnosis and Management of Invasive Fungal Wound Infections in Burn Patients, Eur Burn J , 168-83, 2

Spezielle Organinfektionen (z.B. Herz, Knochen / Gelenke, Haut / Weichgewebe, ZNS, Devices)

P-185

Spontane Drainage eines retropharyngealen Abszesses bei einem immunkompetenten Erwachsenen: ein Fallbericht

I. Bardanis

Krankenhaus von Ikaria, Ikaria, GR

Introduction

A retropharyngeal abscess is one of the deep neck space infections. Amongst adults it is considered a rare entity, appearing in immunocompromised patients, or following a regional trauma or an instrumental procedure^{1,2}.

Objective

This paper aims at presenting a spontaneous drainage of a retropharyngeal abscess in an otherwise immunocompetent patient.

Case report

A 47-year old male, with otherwise negative medical history, appeared complaining of sore throat, dysphagia, fever. Swollen cervical lymph nodes were palpated. On inspection of the oropharynx diffuse edema of the mucosa was observed. He was admitted and treated with intravenous fluids and clindamycin. A plain radiograph of the neck revealed remarkable widening of the soft tissue between the airway and the vertebral bodies. A CT scan was arranged. Meanwhile he started complaining of swallowing something with a "strange taste". On examination a spontaneous rupture was observed. The pus had already drained by itself. The patient was kept under intravenous clindamycin for two more days showing a fast improvement and then released with clindamycin orally. One year afterwards no recurrence has appeared.

Discussion

Spontaneous drainage of a parapharyngeal abscess has been reported in the literature³ with no further need for surgical drainage. Spontaneous drainage is also common in pharyngeal mucosal space abscesses⁴. However, according to a search in current medical literature, spontaneous drainage of a retropharyngeal abscess has not yet been described. All cases of abscesses described in literature as spontaneous drainage were treated with intravenous antibiotic therapy under observation.

Literature

[1] Harkani A, Hassani R, et al, "Retropharyngeal Abscess in Adults: Five Case Reports and Review of the Literature", The Scientific World Journal, vol. 11, Article ID 915163, 7 pages, 2011.

[2] Gaillard F, Yu Jin T, et al, Retropharyngeal abscess. Reference article, Radiopaedia. org (Accessed on 09 Jan 2023).

[3] Berkembrock C, Werner L, et al, (2021) Spontaneous Drainage of Large Parapharyngeal Abscess, Clinical Medical Reviews and Reports. 3(6).

[4] Lachanas V, Maiou H, et al, Pharyngeal mucosal space abscess. A special entity that merits special management: our experience in 106 cases. Authorea. March 30, 2022.

P-186, PKV 01-06

Multisensibel und doch so tückisch

M. Huber¹, I. H. Tamer¹, K. Bress², K.-P. Hunfeld³, U. Müller-Ladner¹

¹Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, DE

²Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, ärztliche Leitung des Antibiotic Stewardship, Bad Nauheim, DE

³Krankenhaus Nordwest, Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, DE

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. 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.

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.

Fünf Blutkulturen sowie die mikrobiologische Aufarbeitung des OP-Präparates bestätigten 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 bestätigten sich unterschiedlich alte septische Embolien in Milz, Niere und Darm sowie eine Rezidivendokarditis der Mitralklappe.

Tropenkrankheiten / Reisemedizin / Parasitologie

P-187

Serologischer Nachweis einer Infektion mit dem West-Nil-Virus bei Bewohnern der Zentralukraine

T. Kotelevska¹, T. Kotelevska^{1,2}

¹Poltava State Medical University, Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Poltava, UA

²Staatliche Medizinische Universität Poltava, Abteilung für Infektionskrankheiten mit Epidemiologie, Poltava, UA

West Nile virus (WNV) infection is a mosquito-borne zoonosis that is endemo-epidemic in Europe. The disease affects countries in southern, eastern and western Europe.

The earliest reports of cases of WNV circulation in humans and birds in Ukraine belong to the 70s of the 20th century, but official records of the disease began in 2011 as sporadic cases. According to Ukraine's Ministry of Health monthly reporting forms, there were 159 cases of chronic WNV infection reported in the country between 2011 and 2022. 63 (39.6%) of cases were reported in the central part of Ukraine (Poltava region).

We set out to investigate serologically the presence of WNV in people living in the central part of Ukraine (Poltava region). *Methods:* In the present study, a total of 403 human sera were collected from local patients in Poltava region who contacted regional hospitals for gastrointestinal conditions during 2011-2022; then, these sera were tested for WNV using commercial anti-IgM and IgG ELISA kits. Also, 113 blood donors were tested for anti-IgG for WNV in 2019 and 2021.

Results: Among febrile patients, the overall IgM and IgG seropositivity rates for WNV were 15.6% and 7.94%, respectively; among blood donors, the IgG rate was 10.6%. *Interpretation and conclusion:* According to the obtained data, the central part of Ukraine (Poltava region) has all conditions for formation of natural WNV infection; further studies are needed to get a better understanding of the epidemiological dynamics of WNV in the region and its impact on public health.

Informationsangebote für Ärztinnen und Ärzte zum Umgang mit außergewöhnlichen Infektionskrankheiten

A. Schneider, N. Thurner

Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, Berlin, DE

Fragestellung

Das Ebolafieber-Geschehen 2014/15, die COVID-19-Pandemie und Affenpockenfälle 2022 haben gezeigt, dass medizinisches Personal einen hohen Informationsbedarf zum Umgang mit außergewöhnlichen Infektionskrankheiten aufweist, die zunächst nicht zum medizinischen Alltag gehören.

Ambulant tätige Ärztinnen und Ärzte werden als wichtige Anlaufstelle in Gesundheitsfragen in der Allgemeinbevölkerung wahrgenommen und standen im Mittelpunkt dieser Studie. Ziel war es, ihren Informationsbedarf zu analysieren, um anwendungsspezifische und zielgruppengerechte Informationsmaterialien zu entwickeln.

Methoden

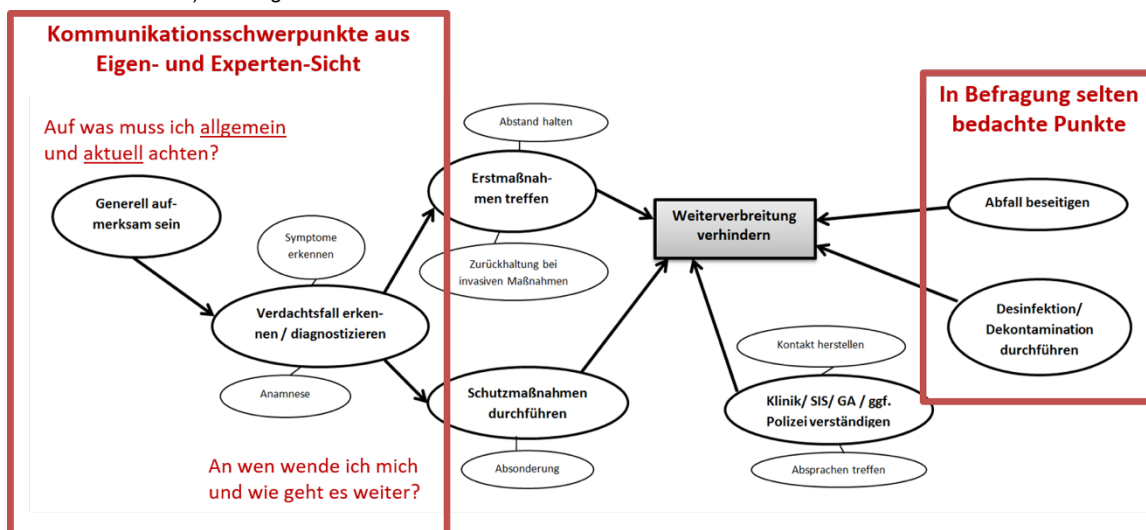
Das Vorgehen orientierte sich an dem mentalen Model-Ansatz zur Risikokommunikation [1]. Mithilfe einer Zielgruppenanalyse wurden Aufgaben der niedergelassenen Ärzteschaft in außergewöhnlichen biologischen Gefahrenlagen und resultierende Informationsbedürfnisse (Szenario Reiserückkehrer: Lungenpest) erhoben.

Aufbauend auf Diskussionsrunden am Robert Koch-Institut wurden in einer qualitativen Befragung von 50 niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten (4 Fokusgruppen; 23 Interviews) diese Themen im Detail untersucht. Ergebnisse wurden in Workshops mit Expertinnen und Experten aus Wissenschaft, Öffentlichem Gesundheitsdienst und Infektiologie diskutiert, um Empfehlungen zur Kommunikationsverbesserung zu entwickeln.

Resultat

Ohne aktuellen Bezug gab es ein geringes Problembewusstsein, Wissen und Interesse an der Thematik. Im akuten Fall, d.h. bei Eintreten außergewöhnlicher biologischer Gefahrenlagen, kann hingegen mit einem hohem Informationsbedarf bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten gerechnet werden.

Als Kommunikationsschwerpunkte wurde das Erkennen von außergewöhnlichen biologischen Gefahrenlagen (Warnhinweise, mögliche Szenarien), Informationen zu Kontaktstellen (An wen kann ich mich wenden?) sowie konkrete Maßnahmen (zum Beispiel Schutzmaßnahmen) herausgearbeitet.



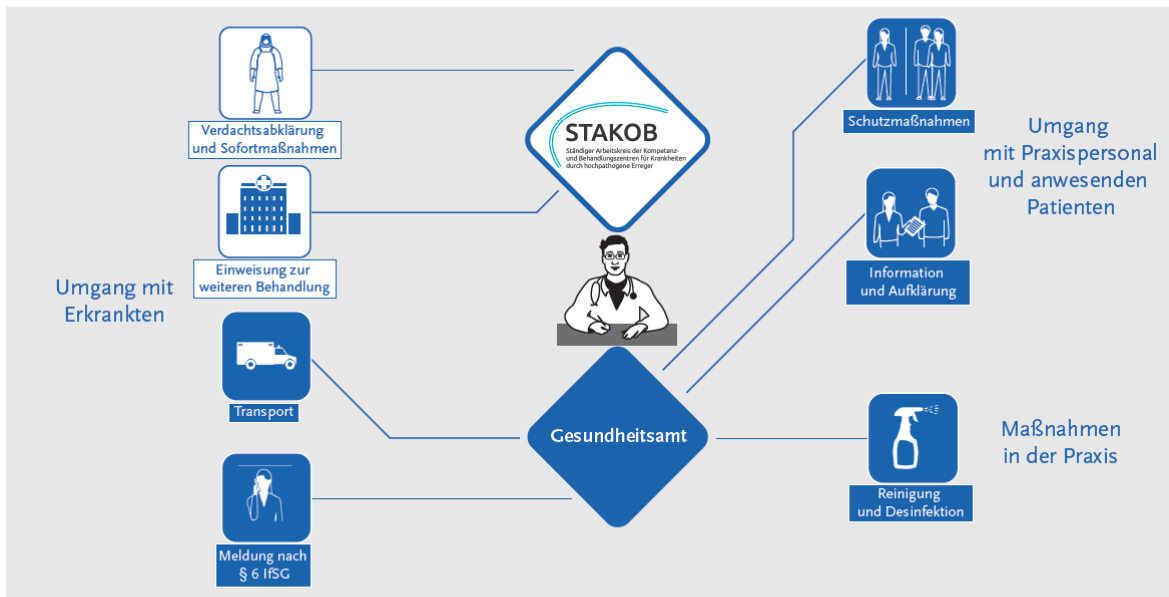
Aufgaben und Informationsbedarf niedergelassener Ärztinnen und Ärzte

Dies wurde in einem Erklärfilm aufgegriffen, der anhand eines Lungenpest-Fallbeispiels einen idealtypischen Handlungsablauf in außergewöhnlichen biologischen Gefahrenlagen und relevante, unterstützende Akteure vorstellt.



Erkrankungen durch hochpathogene Erreger - Ihr Expertennetzwerk hilft

ROBERT KOCH INSTITUT



STAKOB Behandlungszentrum
www.stakob.de



Lokales Gesundheitsamt
www.rki.de/mein-gesundheitsamt



Mehr Informationen
HCID Diagnostik Tool

Erklärfilm-Ausschnitt / Übersicht über Aufgabenschwerpunkte und unterstützende Akteure

Fazit

Handlungsorientierte, zeitnahe Informationen und Anlaufstellen mit 24h Verfügbarkeit sind zur Unterstützung von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten in außergewöhnlichen biologischen Gefahrenlagen entscheidend. Außerdem ist Kontakt mit der Zielgruppe über Fachgruppen und Fachgesellschaften wichtig, um zielgerichteten Wissenstransfer sicherzustellen.

Literaturangaben:

[1] Wood MD, Thorne S, Kovacs D, Butte G, Linkov I., (2017), Mental Modeling Approach, NY: Springer New York, New York, 13–31

Verringern helle Textilien die Stichrate von Vektor-Mücken? Eine simulierte Feldstudie aus Mali, Westafrika.

U. Benz¹, M. M. Traore², E. E. Revay², A. S. Traore², A. M. Prozorov², I. Traore², A. Saldaitis³, A. S. Kone², R. V. Yakovlev^{4,5}, Y. Ziguime², G. Petrányi², S. Samake², A. Keita², G. C. Muller², T. Weitzel⁶, C. Rothe¹

¹Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Med. Klinik IV, München, DE

²University of Sciences Techniques and Technology of Bamako, Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology, University Clinical Research Centre, Bamako, ML

³Nature Research Centre, Vilnius, LT

⁴Altai State University, Barnaul, RU

⁵Tomsk State University, Laboratory of Biodiversity and Ecology, Tomsk, RU

⁶Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Travel Medicine Program, Santiago, CL

Hintergrund

Die Malariaempfehlungen sieben europäischer Länder raten Reisenden einhellig zum Schutz vor Mücken lange Kleidung zu tragen. Hinsichtlich des Einflusses der Helligkeit der Textilien auf die Stichrate besteht jedoch kein Konsens.

Zielsetzung

Bestimmung der Auswirkungen von schwarzer, weißer und schwarz/weiß kontrastierter Kleidung auf die Anlockungsrate verschiedener Vektormückenarten bei Tages- und Nachtzeit.

Methodik

In simulierten Feldversuchen in Mali, Westafrika, haben wir Mosquito Magnet Fallen (Model 3300) als Ersatz für Menschen mit schwarzen, weißen und schwarz/weiß kontrastierten Textilüberzug verwendet. Diese CO₂-Fallen wurden je an 10 Folgetagen bei Tag sowie in hellen (Vollmond) und dunklen Nächten (Neumond) aufgestellt. Die Versuche wurden im urbanen Setting (Bamako) für *Aedes aegypti* und im ländlichen Setting für *Anopheles gambiae* s.l. und *Culex pipiens* s.l. durchgeführt. Mückenfänge wurden stündlich aufgezeichnet.

Ergebnisse

Die untersuchten Mücken zeigten artspezifische Stechraten.

Ae. aegypti: Die Anzahl an Tagesfängen war deutlich höher als die der Nachtfänge. Am Tag und in hellen Nächten waren die schwarz/weiß kontrastierten Ziele signifikant attraktiver als jeweils schwarz und weiß, während schwarz signifikant attraktiver war als weiß. In dunklen Nächten zogen die kontrastreichen und schwarzen Ziele mehr Mücken an als weiße, aber die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Cx. pipiens s.l.: Tagsüber wurden kaum Exemplare gesammelt. In hellen Nächten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen schwarz/weiß kontrastierten und schwarzen Zielen, aber beide zogen signifikant mehr Mücken an als die weißen. In dunklen Nächten war der Trend derselbe, aber die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

An. gambiae s.l.: Die DNA-Analyse einer Teilpopulation von 100 Anophelinen zeigte, dass während des Versuchs *An. coluzzii* mit 87 % die dominante Spezies war, während die restlichen Anophelinen *An. gambiae* s.s. waren. In hellen Nächten zogen die schwarzen Ziele signifikant mehr *Anopheles* an als kontrastierte und weiße, es bestand keine Signifikanz zwischen kontrastierten und weißen Zielen. In dunklen Nächten war keine Präferenz erkennbar.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse zeigten, dass helle Textilfarben die Stichraten durch Mücken bei Tag und in hellen Nächten deutlich verringern. Diese Ergebnisse sind wichtig für Reisende in Gegenden mit mückenübertragenen Infektionen, in denen eine möglichst geringe Stechattraktivität angestrebt wird.

P-190

Effects of 24-nor-ursodeoxycholic and ursodeoxycholic acid on mitochondrial dynamics in the liver of Schistosoma mansoni infected miceM. Sombetzki¹, C. Fuchs², D. Křivská¹, E. Sokolov³, I. Sokolova³, F. Winkelmann¹, M. Löbermann¹, M. Trauner², E. C. Reisinger¹¹Universitätsmedizin Rostock, Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Sektion Nephrologie, Rostock, DE²Medizinische Universität Wien, Hans Popper Labor für Molekulare Hepatologie, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Abteilung für Innere Medizin III, Wien, AT³Universität Rostock, MNF / Institut für Biowissenschaften Abt. Meeresbiologie, Rostock, DE**Background and aims**

Hepatic fibrosis and granuloma formation around tissue entrapped eggs characterize the pathology of *Schistosoma mansoni* (*S.m.*) infection. *S.m.* infection affects mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics (fusion/fission), and regulates innate and adaptive immune responses. We have already shown that 24-nor-ursodeoxycholic acid (*norUDCA*) has anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in *S.m.* induced liver injury. The mechanism behind this is not yet fully understood. We therefore aimed to investigate whether *norUDCA* exerts its beneficial effects on liver fibrosis in murine schistosomiasis by compensating mitochondrial dysfunction.

Methods

NMRI mice were infected with 50 *S.m.* cercariae and after 12 weeks received either *norUDCA*- or ursodeoxycholic acid (UDCA)-enriched diet (0.5% wt/wt) for 4 weeks to evaluate liver pathology, as well as analyze mitochondrial dynamic genes expression level and respiration in isolated hepatocyte mitochondria using high-resolution respirometry.

Results

NorUDCA improved mitochondrial dynamics by reduction of mitochondrial fragmentation and enhancement of mitochondrial inner and outer membrane fusion. Moreover, *norUDCA* but not UDCA treatment of infected animals significantly improved OXPHOS capacity and ratio of respiration in the uncoupled state, and additionally increases the electron transport system capacity and cytochrome C oxidase function. Conclusion: Our results demonstrate protective effects of *norUDCA* on hepatocyte mitochondria function which in turn contributes another piece to the puzzle of the broad effects of *norUDCA* on *S.m.* associated liver pathology.

P-191

Assoziationen zwischen *Schistosoma mansoni*-Infektionen, Leberschädigungen und Plasmodienarten in Azaguié, Côte d'Ivoire

M.-T. Leibenguth^{1,2}, A. Abd El Wahed³, D. S. Kigbafori^{4,5}, J. T. Coulibaly^{4,5,6,7}, K. Y. N'Gbesso⁸, J. Utzinger^{6,7}, S. L. Becker^{1,6,7}, S. Schneitler¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Universität des Saarlandes, Homburg, DE

²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, DE

³Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig, Leipzig, DE

⁴Centre Suisse de Recherches Scientifiques en Côte d'Ivoire (CSRS), Abidjan, CI

⁵Université Félix Houphouët-Boigny (UFHB), Abidjan, CI

⁶Swiss Tropical and Public Health Institute, Allschwil, CH

⁷Universität Basel, Basel, CH

⁸Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (MSHP), Centre de Santé Urbain d'Azaguié, Azaguié, CI

Hintergrund

Die verschiedenen Arten der Plasmodien, den Erregern der Malaria, unterscheiden sich unter anderem in ihrer epidemiologischen Verteilung, aber auch der Krankheitsschwere der ausgelösten Malariaerkrankung. Ein entscheidender Entwicklungsschritt aller Plasmodien findet in der Leber statt.

Der Trematode *Schistosoma mansoni* kommt in vielen Regionen koendemisch mit Plasmodien vor und kann bei chronischer Infektion zu Leberschädigungen führen.

Ziel

In der folgenden Studie untersuchten wir, inwiefern Leberschädigungen und *S. mansoni*-Infektionen mit der Prävalenz der verschiedenen Plasmodienarten assoziiert sind.

Methoden

Wir screenen 696 Personen in der Elfenbeinküste auf das Vorhandensein einer Leberfibrose mittels transientser Elastographie (TE). Zudem wurde eine Stuhlmikroskopie (zweifache Kato-Katz-Untersuchung auf *S. mansoni* und andere intestinale Helminthen) durchgeführt und Blutproben der Teilnehmer mittels molekularer Assays auf Plasmodien gescreent und bei Nachweis eine molekulare Artendifferenzierung durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 17 % (n = 119) der Teilnehmer wurde in der TE eine Leberfibrose festgestellt und bei 30 % (n = 77) der Teilnehmer mit vorliegender Stuhlmikroskopie (n = 261) wurde eine Infektion mit *S. mansoni* nachgewiesen.

Jeder zweite Teilnehmer (n = 121) mit vorliegender PCR-Untersuchung (n = 242) war mit Plasmodien infiziert. Die häufigste nachgewiesene Art war *P. falciparum* (78 %; n = 94), gefolgt von *P. ovale* (21 %; n = 25), *P. malariae* (16 %; n = 19) und *P. vivax* (2 %; n = 2). 14 % der infizierten Teilnehmer (n = 17) waren mit mindestens zwei verschiedenen Plasmodienarten koinfiziert.

Bei Teilnehmern mit Leberfibrose machten *P. falciparum*-Infektionen einen signifikant geringeren Anteil der Plasmodieninfektionen aus als bei Teilnehmern ohne Leberfibrose (68 % (n = 25) vs. 85 % (n = 69); p = 0,027). Ebenso war, unabhängig von einer Leberschädigung, der Anteil von *P. falciparum* an den Plasmodieninfektionen signifikant niedriger, wenn zusätzlich eine Infektion mit *S. mansoni* vorlag (64 % (n = 21) vs. 86 % (n = 73) p = 0,007).

Fazit

Wir konnten zeigen, dass *S. mansoni*-Infektionen und das Vorliegen einer Leberfibrose mit einem geringeren Anteil von *P. falciparum* an den Plasmodieninfektionen assoziiert sind.

P-192

Coinfections and antimicrobial treatment in a cohort of Malaria tropica in a non-endemic country: a ten-year experience

R. Idris¹, C. P. Küpper-Tetzel¹, J. Kessel¹, G. Schüttfort¹, S. Hoehl², N. Kohmer², C. Graf^{2,3}, M. Hogardt⁴, S. Besier⁴, T. A. Wichelhaus⁴, M. J. G. T. Vehreschild¹, C. Stefan¹, N. Wetzstein¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Abteilung für Infektiologie, Frankfurt, DE

²Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, DE

³Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Gastroenterologie und Hepatologie, Frankfurt, DE

⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, DE

Introduction

Malaria tropica remains one of the deadliest infectious diseases worldwide. In Germany, it is mainly an imported infection among travelers. Rates of coinfection are often unknown, and a clinical rationale for the beneficial use of calculated antibiotic therapy in patients with malaria and suspected coinfection is lacking.

Methods

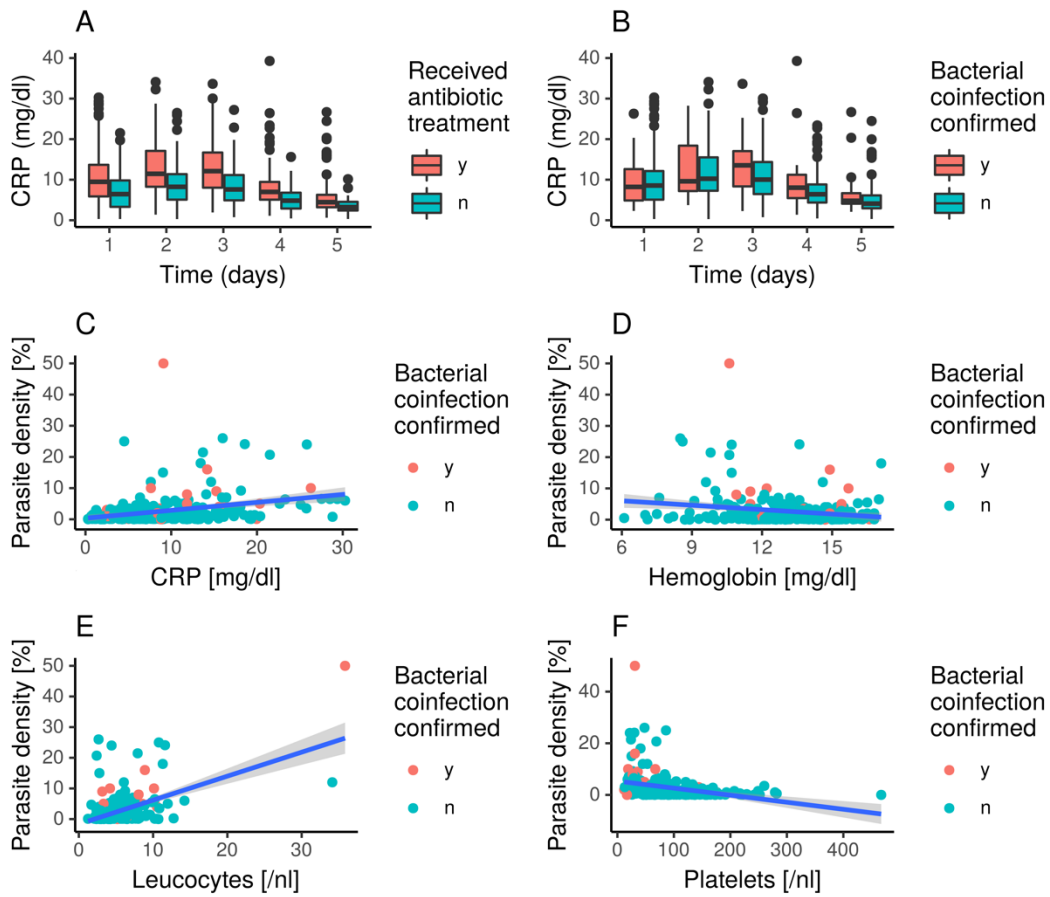
We conducted a retrospective analysis of all in-patients treated with Malaria tropica at a German infectious diseases center in vicinity to one of Europe's major airports for 2010-2019. Clinical data, as well as radiological, microbiological and virological examinations were retrospectively assessed. Logistic regression and time to event analysis were used to evaluate predictors for the use of antibacterial substances, as well as their influence on clinical course.

Results

In total, 264 patients were included. Of those, 64 % received an additional antibacterial therapy (n=169), with cephalosporines being the substance group most frequently administered (n=120, 71 %). Twenty-nine patients (11.0 %) were found to have suffered from a relevant bacterial coinfection, with only a small fraction having relevant bacteremia (n=3, 1.4 % of all patients with blood cultures). CRP levels were significantly higher in patients receiving antibiotic treatment than in those that did not, but no difference in CRP levels between patients with and without confirmed bacterial coinfection could be observed. The strongest predictors for the use of an additional antibiotic therapy were a confirmed coinfection and an abnormal chest radiograph.

Conclusion

Although bacterial coinfections were rare in patients with malaria at our center, the risk does not seem negligible. This data points rather towards individual risk assessment in respective patients than to general empiric antibiotic use.



CRP values for days 1 to 5 stratified by the reception of antibiotic treatment (A) and confirmation of a bacterial coinfection (B), as well as correlation between parasite density and CRP, hemoglobin, leucocytes and platelets (C, D, E, F).

P-194

Performance neuer Nukleoprotein-basierter ELISAs in der Serodiagnostik akuter Infektionen mit dem Krim-Kongo-Fieber-Virus

Y. Cosgun¹, A. Aydemir¹, H. Hedef¹, A. Öz Kamiloglu², E. Grage-Griebenow³, O. Klemens³, E. Lattwein³, K. Stiba³, J. M. Klemens³, S. Saschenbrecker³, G. Korukluoglu¹

¹National Arboviruses and Viral Zoonotic Diseases Laboratory, Microbiology Reference Laboratories Department, Public Health General Directorate of Turkey, Ankara, TR

²EUROIMMUN Turkey, Ankara, TR

³Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, DE

Introduction

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) causes a highly contagious disease, that is transmitted by ticks and has high case-fatality rates in humans. It is circulating in many Asian and African countries, but also spreading to and within Europe. To cope better with future outbreaks of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), the WHO has pointed out the need for development and validation of CCHF diagnostics, including serological assays. Here, we analyzed the performance of two new nucleoprotein-based Anti-CCHFV IgM and IgG ELISAs (EUROIMMUN).

Methods

Both ELISAs were compared to the VectoCrimean-CHF-IgM and -IgG ELISAs (Vector-Best) using the CCHFV Mosaic 2 IgM and IgG indirect immunofluorescence assays (IFA, EUROIMMUN) as reference. Assay sensitivity was determined using 49 acute-phase serum samples from symptomatic CCHFV-infected patients. The assessment of specificity was based on sera from 30 negative control patients (symptomatic at-risk group), 30 healthy blood donors and 29 patients with hantavirus or sandfly fever virus infections. All samples originated from Turkey.

Results

Sensitivity of the EUROIMMUN ELISAs (IgM: 98.0%, IgG: 47.1%) exceeded that of the Vector-Best ELISAs (IgM: 95.9%, IgG: 35.3%). Specificity for IgM was slightly higher using the EUROIMMUN ELISA (86.4% vs. 84.7%), while both IgG ELISAs yielded a specificity of 100%. Comparison of the quantitative results revealed a very strong positive correlation between both test systems (IgM: $r=0.868$, IgG: $r=0.913$), whereas the qualitative agreement was substantial for IgM (84.1%, $\kappa=0.673$) and IgG (94.9%, $\kappa=0.791$).

Conclusion

The new EUROIMMUN Anti-CCHFV ELISAs are standardized and easy-to-use tools that reliably support the identification of acute CCHF cases, making them suitable for laboratories involved in on-site outbreak support.

Long-term unisexual infection with *Schistosoma mansoni* in mice has the potential to boost the immune response to oviposition of challenge infectionM. Sombetzki, C. Reinholdt, F. Winkelmann, N. Koslowski, E. C. Reisinger

Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Tropenmedizin, Infektionskrankheiten und Sektion Nephrologie, Rostock, DE

The complexity of the *Schistosoma* spp. life cycle and their effective immune evasion strategies, makes vaccine development challenging. Unisexual infection models, that excludes any immunomodulatory effects of the parasite eggs, may contribute to a better understanding of complex immunological processes and identification of new targets for vaccine research. We have recently shown that long-term unisexual infection with schistosomes in mice results in an unpolarized Th1/Th2 response associated with an abnormally enlarged spleen and diffuse liver inflammation. Herein, we investigated whether (i) unisexual worms can mate after three months of single sex infection and (ii) thus the Th2 response induced by oviposition can reverse or heal the described systemic inflammation. Therefore, we infected 6–8 weeks old female C57BL/6J mice with 100 male or female cercariae and reinfected with the opposite sex for the same period after 12 weeks. At 24 weeks after initial infection, we histologically examined worm mating, as evidenced by the presence of parasite eggs, infection-related pathology associated with eggs, and characterization of fibrosis in the livers. Single worms are able to mate months after unisexual infection and start oviposition. Egg deposition has been associated with a typical Th2 immune response in the liver after unisexual reinfection, accompanied by increased recruitment of CD4+ T cell immune cells. Hepatic collagen levels were significantly increased in the reinfected groups compared to the naive and unisexually infected group. Our results indicate that the eggs are able to restore the Th1/Th2 immune balance of a previous unisexual infection. However, the organ damage caused by the unisexual worms does not subside, but rather provides the baseline for the emerging egg-triggered inflammation and fibrosis. Since single schistosomes can mate even several weeks after unisexual infection and then accumulate worm- and egg-related organ damage, infection status without positive egg detection is very important, especially in areas with low prevalence.

P-196

Optimierung und technische Validierung vereinfachter, kommerzieller DNA-Extraktionsverfahren für *Mycobacterium ulcerans* und *Mycobacterium leprae* für den Einsatz im Feld

T. Tsulaia¹, M. Saar¹, A. Wende², G. Bretzel¹
¹Klinikum der Universität München, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, München, DE

²Xpedite Diagnostics, München, DE

Fragestellung

Zum labordiagnostischen Nachweis von *Mycobacterium leprae* und *Mycobacterium ulcerans* stehen sowohl Real-Time qPCR- als auch für die Anwendung am Point-of-Care geeignete LAMP-Formate zur Verfügung [1][2][3][4]. Das akkreditierte PCR-Labor der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin verwendet für die DNA-Extraktion diagnostischer Proben die vergleichsweise komplexe Gentra Puregene Methode (Qiagen®). Zielsetzung der vorliegenden Studie war die technische Validierung dreier vereinfachter und damit für die Anwendung im Feld geeigneter kommerzieller Extraktionsverfahren (Genolyse®, Hain Lifescience; SwiftX™ DNA und SwiftX™ ParaBact, Xpedite Diagnostics) für *M. ulcerans* und *M. leprae* im Vergleich zu Gentra Puregene.

Methode

Die technische Validierung der drei Methoden erfolgte anhand von je 36 Bakteriensuspensionen aus 12 *M. ulcerans* Kulturen sowie aus inaktivierten *M. leprae* jeweils mit hoch-positiver [n=12], medium-positiver [n=12] und niedrig-positiver [n=12] Bakterienlast. Zunächst wurden mögliche Protokoll- und Puffervarianten der SwiftX™ Verfahren kombiniert, um die größtmögliche Sensitivität zu ermitteln. Im Anschluss wurden mittels qPCR- und LAMP-Assays Intra- und Interassay-Präzision, Sensitivität und Spezifität, Matrixeffekte, Linearität und Nachweisgrenze (limit of detection) ermittelt.

Resultate

Die Schnellverfahren extrahieren DNA von *M. ulcerans* und *M. leprae* mit großer Effizienz und sind ihrer Sensitivität nach der Gentra Puregene Methode mindestens gleichwertig. Während die Gentra Puregene Methode einen größeren apparativen Aufwand (Thermoblock, Zentrifuge, Eismaschine, Vortexer) erfordert, etwa 12 h dauert und die Kosten ca. 2 € pro Test betragen, benötigen die vereinfachten Extraktionsverfahren weniger Geräte (Genolyse®: Thermoblock, Zentrifuge; SwiftX™ Thermoblock, Magnet), dauern nur etwa 20 min bis 1 h, die Kosten liegen bei weniger als 1 € pro Test. Darüber hinaus eignen sich die SwiftX-Methoden für die Anwendung am Point-of-Care, da sie aufgrund Magnetpartikel-basierter Zellanreicherung keine Zentrifugation von Zellen erfordern.

Fazit: SwiftX™ DNA mit Proteinase K stellte sich als beste Methode zur Extraktion von *M. ulcerans* und *M. leprae* aus Abstrichproben heraus, die sich durch einfache Handhabung sehr gut zum Einsatz in der Routinediagnostik eignen und auch die DNA-Extraktion anderer Hautpathogene (z.B. Leishmanien) ermöglicht.

Literaturangaben

- [1] Beissner, M., Symank, D., Phillips, R.O., Amoako, Y.A., Awua-Boateng, N.-Y., Sarfo, F.S., Jansson, M., Huber, K.L., Herbinger, K.-H., Battke, F., Löscher, T., Adjei, O., Bretzel, G., (2012), Detection of Viable *Mycobacterium ulcerans* in Clinical Samples by a Novel Combined 16S rRNA Reverse Transcriptase/IS2404 Real-Time qPCR Assay, PLOS Neglected Tropical Diseases 6, (8):e1756
- [2] Beissner, M., Phillips, R.O., Battke, F., Bauer, M., Badziklou, K., Sarfo, F.S., Maman, I., Rhomberg, A., Piten, E., Frimpong, M., Huber, K.L., Symank, D., Jansson, M., Wiedemann, F.X., Banla Kere, A., Herbinger, K.-H., Löscher, T., Bretzel, G., (2015), Loop-Mediated Isothermal Amplification for Laboratory Confirmation of Buruli Ulcer Disease—Towards a Point-of-Care Test, PLOS Neglected Tropical Diseases 9, (11):e0004219
- [3] Beissner, M., Woestemeier, A., Saar, M., Badziklou, K., Maman, I., Amedifou, C., Wagner, M., Wiedemann, F.X., Amekuse, K., Kobara, B., Herbinger, K.-H., Kere, A.B., Löscher, T., Bretzel, G., (2019), Development of a combined RLEP/16S rRNA (RT) qPCR assay for the detection of viable *M. leprae* from nasal swab samples, BMC Infectious Diseases 19, (1):753
- [4] Saar, M., Beissner, M., Gültekin, F., Maman, I., Herbinger, K.-H., Bretzel, G., (2021), RLEP LAMP for the laboratory confirmation of leprosy: towards a point-of-care test. BMC Infectious Diseases 21, (1):1186

P-197

Umgang mit Impfausweisen – eine Geschlechterfrage?

L. Klein, J. Gülker, N. Bühler, T. Kaspers, N. Thul, P. Jung, S. L. Becker, S. Schneitler

Universität des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, DE

Fragestellung

Die COVID-19 Pandemie hat Impfpässe und die korrekte Dokumentation, aufgrund der mit ihr verbundenen Einschränkungen, in den Mittelpunkt der gesellschaftlichen Diskussion gerückt. Dabei war fraglich, ob diese gesteigerte Medienpräsenz ebenfalls zu einer erhöhten Awareness und einem Unterschied in der Wahrnehmung des Impfpasses als wichtiges Dokument geführt hat und ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied im Umgang mit diesem gibt.

Methode

Monozentrische Rekrutierung in einer Ambulanz für SARS-CoV-2 Testung bei Reisenden im Zeitraum 1.3.-30.7.2021. Der Impfstatus wurde erhoben und nach den STIKO-Empfehlungen (2020/2021) ausgewertet, additiv erfolgte eine Erhebung zu anamnestischen Impfdaten und -einstellung.

Resultat

Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte (N=353) lag bei 44,8 Jahren. 51,8% (183) der Teilnehmenden waren Männer, 48,2% (170) Frauen. 85% (300) der Teilnehmenden legten im Rahmen der Studie einen Impfpass vor. Dabei fehlten bei signifikant mehr teilnehmenden Männern der Impfpass (Männer 12% (36), Frauen 5,7% (17), (p-Wert 0,0115). Insgesamt legten in der Kohorte 19,4% (32) der Teilnehmenden vollständige Impfunterlagen vor, weitere 80,6% (133) nur einen Teil.

Einen Migrationshintergrund gaben 25,2% (89) Personen an, davon 12,7% (45) Frauen und 12,5% (44). Männer. 19,7% (59) der Personen mit Migrationshintergrund konnten einen Impfnachweis vorlegen, von diesen waren 64,0% (38) weiblich. Auch hier zeigte sich, dass signifikant mehr Frauen mit Migrationshintergrund einen Impfpass vorlegen konnten als Männer (p-Wert 0,0003) und dass die Angabe eines Migrationshintergrundes insgesamt mit einem erhöhten Risiko für einen fehlenden Impfnachweis einhergeht (p-Wert < 0.0001).

In Bezug auf die Auswertung des Impfstatus zeigte sich, dass bei anamnestischer Angabe einer reisemedizinisch erfolgten Beratung kein besserer Impfstatus hinsichtlich STIKO-empfohlener Routineimpfungen erhoben werden konnte (p = 0,5593).

Fazit

Bei Männern lagen seltener schriftliche Impfunterlagen vor. Ein Migrationshintergrund war zusätzlich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines fehlenden Impfpasses assoziiert, auch hier häufiger bei Männern als bei Frauen. Diese Punkte sollten in der reisemedizinischen Beratung stärker berücksichtigt werden, ebenso wie eine Überprüfung des Impfschutzes gegen die für Deutschland empfohlenen STIKO-Boa_Image_Frameimpfungen.

P-198

Regionally adapted assessment methods to analyze anemia and nutritional status in children: A health prevention project and observational study in the Andean region of Riobamba, EcuadorL. Herrmann^{1,2}, H. Seeba², M. Omar Mosquera³, N. Cabezas³, A. C. Lara Dutan^{2,4}, J. Spring², V. Wiemker²¹Helios Klinikum Emil von Behring, Innere Medizin/Pneumologie, Berlin, DE²UnifiedForHealth e.V., Berlin, DE³Fundacion Omar Mosquera, Riobamba, EC⁴Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, EC**Research Question**

The efficacy of prevention programs depend on the choice of regionally appropriate reference standards to assess anemia and nutritional status. Within the Andean population, being characterized by low average height, the use of WHO percentiles and WHO hemoglobin altitude correction may generate an overestimation of stunting and anemia. The project served the threefold purpose of, firstly, exploring the health and nutritional status; secondly, providing basic medical care; and thirdly, investigating the impact of international versus regional reference standards for hemoglobin levels and anthropomorphic percentiles on the prevalence of anemia and stunting.

Methods

A total of 417 children between 0-15 years were interviewed and medically examined in 19 rural Andean communities from October to November 2020. Medical examinations included the assessment of anthropomorphic measures (size, weight) and levels of hemoglobin using an onsite blood photometer. Children and parents were offered nutritional counselling according to the obtained screening results. Prevalence of stunting using WHO recommended versus national reference standards were calculated. Anemia prevalence was calculated with and without WHO recommended hemoglobin altitude correction.

Results

A majority (248, 58.9%) of children were identified as indigenous, 141 (33.5%) as *mestizo*. The medium BMI was 17.4 ± 2.4 kg/m² and the medium hemoglobin was 14.3 ± 1.6 mg/dL. Seven children (1.7%) were anemic. After correcting hemoglobin levels for altitude following WHO recommendations, the medium hemoglobin was 12.1 ± 1.6 mg/dL, with 25,1% (n=105) of children diagnosed as anemic. Using WHO percentiles, 17,7% (n=74) of children suffered from stunting versus 3,1% (n=13) when using national percentiles.

Conclusion

The use of regionally adapted standard references has great impact on the estimated prevalence of stunting and anemia in children in the Andean region of Ecuador. Anemia prevalence after altitude correction of hemoglobin was much higher, in line with previous literature. Nearly all diagnoses of "stunting" were only reached when using international, not regionally validated growth percentiles. These findings highlight the need for further research to optimize correction factors and tentatively supports the use of the recently developed national adaptations of growth percentiles for Ecuadorian children aged 0-15 years to increase the effectiveness of health prevention programs.

P-199

Treatment coverage validation survey following mass drug administration for schistosomiasis indicate high participation rate among adults on Ukerewe island, north-western TanzaniaH. D. Mazigo^{1,2}, S. Mugassa^{1,2}, S. Kreibich³, C. Kasang³, A. Mueller^{2,4}¹Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Medical Parasitology, Mwanza, TZ²Eise Kröner Center for Advanced Medical & Medical Humanitarian Studies Würzburg – Mwanza, Würzburg, DE³DAHW - German Leprosy and Tuberculosis Relief Association, Würzburg, DE⁴Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE**Background**

Mass drug administration (MDA) using praziquantel drug is a keystone for controlling schistosomiasis in Tanzania. The World Health Organization (WHO) recommends at least 75% coverage of treatment for the targeted population. Despite the fact that community drug records are trusted, it remains important to validate them through a coverage validation survey and identify gaps. This survey aimed at assessing the schistosomiasis post-MDA coverage on Ukerewe island.

Methods

A community-based cross-sectional coverage survey was conducted in 15 villages of Ukerewe island, which were involved in MDA. The survey questionnaire comprised of questions related to drug uptake, knowledge and source of information about MDA and swallowing drugs. A total of 50 households per village were selected for the survey.

Results

A total of 1,379 participants from 750 households participated in the survey. Of these, 39% and 61% were male and female respectively. The mean age of participants was 41.5 ± 17 years.

In general, 98.8% of the participants confirmed that MDA was implemented this year and 80.7% reported to have swallowed praziquantel drug. Reasons for those who reported not to have participated in MDA were Community Drug Distributors (CDD) did not reach their areas (50%), drugs were out of stock (12.4%), were pregnant (22.8%), absent during MDA (9.6%) and breastfeeding (3.6%).

Conclusion

The findings of the survey on uptake of treatment was similar to what was reported by community distributors. The treatment coverage was definitely higher than the cut off expected for a successful campaign acc. to WHO recommendations. Nevertheless, improving coverage beyond this should go hand-in-hand with addressing the observed gaps. This can significantly contribute to the schistosomiasis elimination.

P-200

Test and Treat: An innovative approach to attract the adult population for mass drug administration against intestinal schistosomiasis on Ukerewe island, north-western TanzaniaH. D. Mazigo^{1,2}, S. Mugassa^{1,2}, S. Kreibich³, C. Kasang³, A. Mueller^{2,4}¹Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Medical Parasitology, Mwanza, TZ²Eise Kröner Center for Advanced Medical & Medical Humanitarian Studies Würzburg – Mwanza, Würzburg, DE³DAHW - German Leprosy and Tuberculosis Relief Association, Würzburg, DE⁴Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE**Background**

One of the challenges of mass drug administration against intestinal schistosomiasis using the drug praziquantel is the lack of a diagnostic component to confirm infection status before offering medication. It has been reported that the adult population is reluctant to take medication without diagnosis. The point-of-care Circulating Cathodic antigen test offers an opportunity to address this problem by diagnosing *S. mansoni* infection in a timely manner and offering treatment. Here, we report the results of the test and treat campaign, which was implemented among the adult population as part of the rapid assessment of the prevalence of intestinal schistosomiasis.

Methods

The cross-sectional study was conducted in 15 villages of Ukerewe district and included 3,528 adult individuals aged ≥ 18 years. A single urine sample was collected from each participating individual and screened for *Schistosoma mansoni* infection. The results of the test were available within 20 minutes and infected individuals were treated with praziquantel at the screening point.

Results

Of the participants, 42.9% and 57.1% were female and male respectively. The median age of participants was 39 (IQR: 28 – 50 years). The overall prevalence of *Schistosoma mansoni* was 79% (95%CI: 77.6 – 80.3), with no statistical difference between female and male participants (78.2% versus 79.6%, $P=0.3$). The age groups 18-30 years (89.3%) and 31-50 years (76.4%) had the highest prevalence ($\chi^2=130.5651$, $P=0.001$). A total of 2,698 participants received treatment during the campaign, of these, 41.5% and 58.5% were female and male respectively.

Conclusion

Intestinal schistosomiasis is a public health problem among the adult population of Ukerewe island. It is strongly recommended that this population will be included in the regular treatment programme by National Neglected Tropical Diseases Control Programme to reduce prevalence of the infection and its associated morbidities and mortalities.

P-201

Poor specificity but high sensitivity of Point-of-Care Circulating Antigen test in diagnosing *Schistosoma mansoni* in the adult population on Ukerewe island, north-western TanzaniaH. D. Mazigo^{1,2}, S. Mugassa^{1,2}, S. Kreibich³, C. Kasang³, A. Mueller^{2,4}¹Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Medical Parasitology, Mwanza, TZ²Eise Kröner Center for Advanced Medical & Medical Humanitarian Studies Würzburg – Mwanza, Würzburg, DE³DAHW - German Leprosy and Tuberculosis Relief Association, Würzburg, DE⁴Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE**Background**

Diagnosis of *Schistosoma mansoni* is traditionally conducted using a parasitological microscopy-based method, the Kato Katz technique. This technique has multiple limitations especially in population excreting low numbers of *S. mansoni* eggs such as adults due to the development of immunity. The Point-of-Care Circulating Cathodic Antigen test is an alternative rapid diagnostic test which uses a urine sample to diagnose *S. mansoni* infection. However, the variability in sensitivity and specificity of this test observed in our previous studies, requires follow-up on its performance.

Methods

A cross sectional study was conducted in 15 villages of Ukerewe island to determine the the prevalence of Schistosomiasis infection among adults. A single stool and urine sample was collected from a total of 2,958 adult participants (aged ≥ 15 years) and examined for *S. mansoni* infection using Kato Katz (KK) technique for presence of eggs and Point-of-Care Circulating antigen (POC-CCA) test for the presence of antigen.

Results

A total of 49.2% and 50.8% of the participants were female and male respectively. The overall prevalence of *S. mansoni* using KK technique and POC-CCA were 28.5% (26.9-30.1) and 84.8% (95%CI: 83.4-86.0). 32.2% of the participants diagnosed having *S. mansoni* infection by POC-CCA test were also positive on KK technique. 67.9% of the participants diagnosed having *S. mansoni* infection by POC-CCA were negative on KK technique. The overall sensitivity and specificity of POC-CCA test were 94.7% (95%CI: 93 – 96.1) and 19.3% (95%CI: 17.6 – 21). The Positive and Negative Predictive Values were 32.1% (95%CI: 30.2 – 34) and 90% (80.9 – 92.6).

Conclusion

Point-of-care circulating cathodic antigen test achieved high sensitivity but its specificity was below 50%. These findings call for the need to monitor the suitability of POC-CCA test in diagnosing *S. mansoni* infection.

P-202

Declining in prevalence and hepatosplenic morbidities following implementation of the integrated intervention measures in peri-urban fishing communities of Mwanza cityH. D. Mazigo^{1,2}, G. Kaatano¹, S. Kreibich³, C. Kasang³, A. Mueller^{2,4}¹Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Medical Parasitology, Mwanza, TZ²Eise Kröner Center for Advanced Medical & Medical Humanitarian Studies Würzburg – Mwanza, Würzburg, DE³DAHW - German Leprosy and Tuberculosis Relief Association, Würzburg, DE⁴Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE**Background**

The World Health Organization calls for integrated interventions measures for schistosomiasis endemic countries to move towards elimination stages. To respond to this call, from 2017-2019, integrated intervention measures which included public health information campaigns, community-based mass drug administration (MDA), child hygiene and sanitation training, test and treat campaign and improving diagnostic skills within primary healthcare system were implemented in peri-urban fishing communities of Mwanza city. Here we report the impact of the intervention on schistosomiasis indicators.

Methods

For three consecutive years, annual community-based MDA were implemented in fishing communities along the Lake Victoria in Illela and Nyamagana. This was preceded by information campaigns, training of community drug distributors and tests and treat campaigns. Adult individuals were treated through the community-based approach.

Results

A total of 63,305 adults aged ≥ 15 years participated in three rounds of MDA within the framework of this project. 27,699 (43.8%) and 35,606 (56.2%) were females and males, respectively. The overall number of participants increased from 18,252 in the 1st round to 22,581 and 22,583 in the 2nd and 3rd treatment round. Through test and treat campaigns during three consecutive years, a total of 1,744 (81.6%), 1,467, (70.8%) and 1,586 (74.1%) of the participants were diagnosed with *S. mansoni* infection and received treatment. Over the three years, the prevalence of *S. mansoni* declined from 39.5% during the baseline survey to 13.9% during the end-line surveys. The prevalence of ultrasound detectable *S. mansoni* related liver morbidities declined from 45.4% to 19.5% in males and from 30.7% to 14.6% in females. As an indicator of the diagnostic performance of the health facilities, the proportion of stools samples tested positive for *S. mansoni* from all stool samples tested increased from 3.7% (year 1) to 19% (year 2) to 26.6% (year 3).

Conclusion

Integrated intervention measures can lead to decline in *S. mansoni* prevalence and its related morbidities.

Impact of Wuchereria bancrofti infection on cervical mucosal immunity of women in Lindi, Tanzania

L. Kroidl¹, M. Mosoba¹, T. Marandu^{2,3}, J. Mhidze², S. Horn¹, W. John⁴, A. Ngenya⁴, U. Mwingira⁴, A. Urrio², N. Chiwarengo², C. Geldmacher^{1,5}, M. Ritter^{6,7}, M. Hoelscher^{1,5}, A. Hoerauf^{6,7}, A. Kalinga⁴, L. Maganga², M. Chachage^{2,3}

¹Medical Center of the University of Munich (LMU), Center for International Health, Munich, DE

²National Institute for Medical Research - Mbeya Medical Research Center, Mbeya, TZ

³University of Dar es Salaam - Mbeya College of Health and Sciences, Dar es Salaam, TZ

⁴National Institute for Medical Research, Dar es Salaam, TZ

⁵German Center for Infection Research (DZIF), Munich, DE

⁶University Hospital of Bonn, Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, Bonn, DE

⁷German Center for Infection Research (DZIF), Bonn, DE

Introduction

Lymphatic filariasis is a mosquito transmitted parasitic infection in tropical regions. Despite global programs for eliminating this helminth, approximately 51 million individuals are still infected. Our group had previously described an increased HIV incidence in individuals infected with *Wuchereria bancrofti* in Southwest Tanzania, but reasons for this finding need to be deciphered. Most HIV transmissions in sub-Saharan Africa occur through heterosexual contact. However, *W. bancrofti* is not known to cause lesions or ulcers in the genital mucosa, as other diseases are known to do. The aim of this work is to analyze cervical mucosal and peripheral blood T cell phenotypes in women infected with *W. bancrofti* and to compare these results with uninfected women from the same area.

Methods

Women (aged 18-45) from the Lindi region of Tanzania were screened for *W. bancrofti* infection using filarial test strips (FTS, Abbott). HIV status was determined using HIV 1/2 3.0 (Boa_Image_Frame Diagnostics Inc) and positive results were confirmed using Uni-Gold™ Recombigen[®] HIV – 1/2 (Trinity Biotech). From each woman, a cervical mucosal sample was taken for T cell phenotyping, Pap smear, and HPV typing, along with a peripheral whole blood sample taken for T cell phenotyping. Samples were stained for flow cytometric measurement of activation, cell lineage and maturation markers, as well as HIV receptor and facilitator markers (HLA-DR, CD38, Vδ2, CD45, CD27, CD25, FoxP3, CCR5, β7) on CD4 and CD8 T cells.

Results

Between October and December 2020, 38 HIV-uninfected female study participants (mean age 24.6 years) were recruited; 26 (68.4%) of them were infected with *W. bancrofti*. None had abnormalities in the Pap smear and 12 women were found to have high-risk (HR) HPV types. Two of 12 filarial-uninfected women had HR HPV (17%) detected in the mucosal sample versus 10/25 (40%) HR HPV in *W. bancrofti* infected women ($p=0.2$). An increased expression of HIV co-receptor CCR5 on memory CD4 T cells as well as increased number of $\gamma\delta 2+$ T cells were found in the cervical mucosa of *W. bancrofti*-infected women.

Conclusion

There appears to be an augmented prevalence of HPV in *W. bancrofti*-infected women. We saw a trend towards changes of the T cells of the cervical mucosa in *W. bancrofti* infection, which needs to be further confirmed with higher sample sizes. These findings could start to explain the increased HIV incidence previously seen in *W. bancrofti*-infected individuals.

P-204

Symptoms of illness during travel and risk factors for non-adherence to malaria prophylaxis – a cross-sectional study in travellers to Africa and South America

F. Reinsberg¹, M. W. Moehlmann¹, R. Krumkamp^{2,3}, L. Landsmann¹, C. Heitkamp¹, J. Jochum⁴, M. Addo¹, M. Ramharter⁴, C. Radt⁴, C. Rothe⁵, C. Vinnemeier⁴, B. Kreuels^{6,7}

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Division of Infectious Diseases, First Department of Medicine, Hamburg, DE

²Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Department of Infectious Disease Epidemiology, Hamburg, DE

³German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Hamburg - Lübeck - Borstel - Riems, Hamburg, DE

⁴Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine & I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, DE

⁵LMU University Medical Centre, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, 4th Medical Department, Munich, DE

⁶University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Division of Tropical Medicine, First Department of Medicine, Hamburg, DE

⁷Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Research Group Snakebite Envenoming, Division of Implementation Research, Hamburg, DE

Background

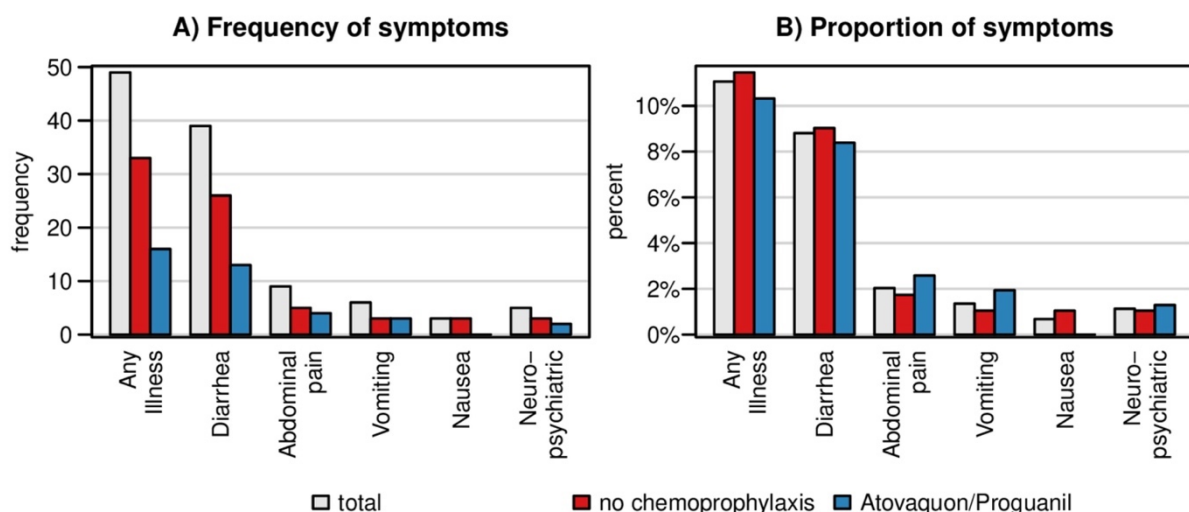
Perceived adverse effects of antimalarial chemoprophylaxis can be difficult to distinguish from travel-related illness and are often cited as important reasons for non-adherence or refusal of antimalarial chemoprophylaxis [[1], [2], [3]]. We aimed to investigate the occurrence of symptoms of illness in travellers with and without chemoprophylaxis in a cross-sectional study after travel and to identify risk factors for non-adherence to prophylaxis.

Methods

We enrolled 708 travellers to Africa and South America during their pre-travel medical consultation at the travel clinic of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf and conducted 458 post travel telephone interviews on symptoms of illness and intake of malaria prophylaxis.

Results

Eleven percent (49/437) of the participants reported symptoms of illness during travel. In total, 36% (160/448) of the participants were prescribed chemoprophylaxis, the vast majority received atovaquone/proguanil (93%). Frequency of symptoms did not differ significantly between participants without prophylaxis and those taking atovaquone/proguanil. Diarrhoea (n=39; 9%) was the most common symptom, while neuropsychiatric symptoms were present in less than 1%. Non-adherence to prophylaxis was frequent (20%) but only 3% (4/149) of the participants stopped the medication early because of perceived side effects. Risk factors associated with non-adherence to prophylaxis included age under 30 years, travel to West or Central Africa and travel duration greater than 14 days.



Absolute (A) and relative (B) frequencies of symptoms among participants without chemoprophylaxis (n = 288) and participants receiving atovaquone/proguanil (n = 149).

Conclusions

Symptoms of illness during travel occurred at similar frequencies irrespective of intake of chemoprophylaxis. Travellers should be informed about chemoprophylaxis in a balanced way, without raising fear of side effects, especially among groups at higher risk for incorrect use of prophylaxis.

Literaturangaben

- [1] P Schlagenhauf, A Tschopp, R Johnson, et al., (2003), Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study, *The British Medical Journal*, 327(7423), 10.1136/bmj.327.7423.1078
- [2] KM Angelo, PE Kozarsky, ET Ryan, et al., (2017), What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature, *Journal of Travel Medicine*, 24(5), 10.1093/jtm/tax046
- [3] J Ahluwalia, SK Brooks, J Weinman, GJ Rubin, (2020), A systematic review of factors affecting adherence to malaria chemoprophylaxis amongst travellers from non-endemic countries, *Malaria Journal*, 19(1), 10.1186/s12936-020-3104-4

Auswirkungen der COVID-19-Maßnahmen auf die Kolonisierung mit multiresistenten Erregern bei Reisenden

T. Kaspers, C. Berdin, F. Berger, B. Gärtner, A. Halfmann, S. L. Becker, S. Schneitler

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar), DE

Einleitung

Reisen ist ein bekannter Risikofaktor für die Besiedlung mit multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN). Während der SARS-CoV-2-Pandemie wurden weltweit verstärkte Hygienemaßnahmen eingeführt. Die Einreiseerlaubnis war in vielen Ländern von strengen Hygienekonzepten abhängig. Wir stellen Daten über die möglichen Auswirkungen dieser Änderungen auf die MRGN-Kolonisierung von Reisenden vor.

Material/Methode

Reisende, die sich zwischen Juli 2021 und Oktober 2022 in unserer Ambulanz in Homburg (Saar) vorstellten, gaben eine Stuhlprobe ab und beantworteten einen Fragebogen zum persönlichen MRGN-Risiko Erwerb und Hygienestandards, sowie ihrer Reise. Dies wurde 2-3 Wochen nach der Heimkehr wiederholt. Die Stuhlproben wurden mit einem chromogenen Agar (CHROMagar™ ESBL-Agar; Mast Diagnostica) auf eine mögliche MRGN-Besiedlung untersucht. Verdächtiges Wachstum wurde mittels Massenspektrometrie (MALDI-TOF) analysiert. Für die Resistenztestung wurde das MicroScan WalkAway System gemäß den Richtlinien der KRINKO eingesetzt.

Ergebnisse

Vollständige Daten lagen von 191 Personen vor (46,5 % aller Teilnehmer). 55% der Teilnehmer waren Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 43,4 Jahre. Sechs Teilnehmer (3,1 %) wurden vor der Reise positiv getestet. 12 Teilnehmer (6,3 %, Gruppe 1) waren nach der Reise neu positiv, 173 (90,6 %, Gruppe 2) zweimal negativ getestet. Aus Gruppe 1 reisten sieben Personen nach Südasien, 27 Personen aus Gruppe 2. 83 % der Personen aus Gruppe 1 und 86 % der Personen aus Gruppe 2 gaben an, sich verstärkt die Hände gewaschen bzw. desinfiziert zu haben. Die Fragebögen ergaben keinen relevanten Unterschied bezüglich des Tragens einer Maske (92 % in Gruppe 1 vs. 88 % in Gruppe 2). Die regelmäßige Verwendung eines Desinfektionsmittels wurde von 92 % in Gruppe 1 und 84 % in Gruppe 2 angegeben.

Frageninhalt	Gruppe 1 (n=12) kolonisiert nach der Reise	MRGN Gruppe 2 (n=173) Nicht kolonisiert nach der Reise
Regelmäßige Händehygiene vor dem Essen	n=10 (83%)	n=148 (86%)
Verwendung von abgepacktem, abgekochtem, gefiltertem oder chemisch behandeltem Wasser	n=5 (42%)	n=52 (30%)
WC nach europäischem	n=9 (75%)	n=165 (95%)
Boa_Image_Frame		
Enger Kontakt mit der lokalen Bevölkerung	n=5 (42%)	n=56 (32%)
Vermehrtes Tragen einer Maske	n=11 (92%)	n=153 (88%)
Verwendung eines Desinfektionsmittels	n=11 (92%)	n=146 (84%)

Auswertungen der Fragebögen

Diskussion

Nach Reisen während der Pandemie wurden neue MRGN-Kolonisierungen beobachtet, allerdings in geringerem Umfang als vor der Pandemie berichtet [1]. In bekannten Hochrisikogebieten wie Südasien war ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen. Eine verstärkte Umsetzung von Hygienemaßnahmen könnte die multifaktorielle Ansteckung mit MRGN beeinflussen. Ein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Hygiene konnte nicht festgestellt werden. Weitere Studien sollten sich mit der individuellen Bewertung von Maßnahmen befassen, um das Verständnis für die Faktoren zu verbessern, die den Erwerb von MRGN begünstigen.

Literaturangaben

[1] 1. Voor in 't holt, A.F., Mourik, K., Beishuizen, B. et al. , (2020), Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses of risk factors, Antimicrob Resist Infect Control, DOI: 10.1186/s13756-020-00733-6

P-206

Schistosoma haematobium infection among school children in North-Western Tanzania: Prevalence, infection intensity and pattern of urogenital morbiditiesN. Justine^{1,2}, A. Fuss³, A. Mueller^{2,4}, K. Brehm⁵, H. D. Mazigo^{1,2}¹Catholic University of Health and Allied Sciences, Department of Medical Parasitology, Mwanza, TZ²Else Kröner Center for Advanced Medical & Medical Humanitarian Studies Würzburg – Mwanza, Würzburg, DE³medmissio - Institute for Global Health, Würzburg, DE⁴Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Tropenmedizin, Würzburg, DE⁵Institute for Hygiene and Microbiology, University of Würzburg, Würzburg, DE**Background**

Ending the neglected tropical diseases call of 2021-2030, calls for eliminating *Schistosoma haematobium* as a public health problem in endemic countries. The main intervention currently used for elimination of schistosomiasis is mass drug administration targeting school aged children, which is implemented based on the prevalence threshold of the disease. Thus, prior to implementation of mass treatment is important to understand the baseline prevalence, intensities and associated urogenital morbidities. In that context, the current study assessed the prevalence, intensity of infection and *S. haematobium* urogenital morbidities in school aged children, north-western Tanzania.

Methods

Cross-sectional surveys were conducted among school children between November and December, 2022. A single urine sample was collected from each of the participating children and examined for presence of *S. haematobium* eggs and microhaematuria using urine filtration technique and urine reagent dipstick. Each of participating children underwent ultrasonographical examination of the urogenital system as per WHO standards (Niamey protocol) to detect *S. haematobium* associated morbidities

Results

Of 3, 220 the participants, 54.3% were female and the mean age was 11 ± 1.89 years. The overall prevalence of *S. haematobium* was 17.7%. Of the 569 infected children, 466 (81.9%) and 103 (18.1%) had light and heavy infection intensity respectively. The prevalence of macro-and-micro haematuria were 2.4% and 18.5% respectively. Urinary tract abnormalities detected by ultrasound were present in 5.9% of the school aged children, which included distorted bladder shape 2.8%, bladder wall irregularities inner surface thickening (focal 0.6% and multifocal/diffuse 2.9%), urinary bladder wall thickening $\geq 5\text{mm}$, $\leq 10\text{mm}$ (focal 2.3%, multifocal 3.7%), bladder mass (single 1.4%, multiple 0.3), pseudopolyp (single 0.2%) and bladder calcification (0.9%). Examination of the upper urinary tract abnormalities revealed dilated right and left ureter (0.1%), marked hydronephrosis of the right and left renal pelvis (0.1%), moderately dilated right and left renal pelvis (0.1%).

Conclusion

Schistosoma haematobium infection is still prevalent among school children and it causes substantial morbidity at an early age. Annual mass treatment should be incorporated with routinely screening of urinary tract morbidities in *Schistosoma haematobium* endemic areas.

P-207

Reliable diagnosis of dengue using a pan-family RNA simplification approachD. Millar**Question**

Many viruses belong to families containing large numbers of individual pathogens, which can be heterogeneous at the nucleic acid level. This diversity makes it challenging to design conventional RT-PCR assays for pan-family detection. We have developed a technology that enables the simplification of microbial nucleic acids using the chemical sodium bisulphite. Sodium bisulphite deaminates Cytosine to Uracil (Figure 1) resulting in the production of a 3 base genome. We have applied the method to the detection of human papilloma virus, gastrointestinal pathogens and more recently to produce a pan-coronavirus assay. We wanted to determine if this technology could be applied in an outbreak situation.

Method

Complete genomic sequences a large number of flavi and alphaviruses were aligned using Geneious prime software and suitable regions chosen for pan-flavivirus, pan-alphavirus and pan-dengue assays. Assays were optimized using a wide range of synthetic constructs, viral RNAs, whole viral particles, QC materials, potential cross-reacting viral and bacterial strains. Optimised assays were then tested during the 2016/17 Vanuatu dengue outbreak.

Result

Table 1 shows the LLOD of each component of the assay using viral RNAs and whole virus particles. Molecular quality assurance panels (QCMD, Scotland) for Dengue, Zika and Chikungunya from 2016–2018 demonstrated 100% concordance with the expected results. No cross reactivity was observed with any component of the assays using a wide range of human pathogens. From the 12th to 24th March 2017 we tested archived and fresh samples obtained from Port Villa central hospital, Vanuatu, to determine if the 3base™ pan-flavivirus, pan alphavirus and pan-dengue assays were useful in an outbreak situation. Of 187 serum sample tested 116 samples were positive for the presence of pan-flavivirus, pan-dengue and a dengue-2 specific assay (62%).

Discussion/summary

The 3base™ pan-family screening approach is a sensitive and specific method for the detection of viral families containing large numbers of diverse pathogens. The assays can be used in any region worldwide to quickly detect the presence of an unknown infection caused by a flavi or alphavirus. This simplifies and reduces the costs of broad screening approaches during disease outbreaks or pathogen surveillance in humans, animal or vectors. Importantly the simplification procedure has the possibility to identify emerging pathogens without prior sequence knowledge.

Zoonosen / One Health

P-208

Direktes wirtschaftliches Auswirkungsmodell für von Fall Null importiertes hämorrhagisches Fieber in der EU und im Vereinigten Königreich

T. Learoyd

Emergent Biosolutions, Global Medical Affairs Medical, London, GB

Hintergrund

Ökonomische Wirkungsmodelle für hämorrhagisches Fieber ohne wirksame medizinische Gegenmaßnahmen sind selten. Diese Studie untersuchte die direkten Kosten eines importierten Falls der hämorrhagischen Fieber Krim-Kongo, Hanta, Lassa, Marburg, Nipah und Rift Valley in der Europäischen Union und im Vereinigten Königreich.

Methode

Ein angepasstes direktes Kostenmodell unter Verwendung verfügbarer konservativer Behandlungsschemata für die jeweiligen Fieber wurde berechnet. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Sterblichkeitsrate wurden in die Pflegekosten einbezogen. Zusätzliche Kosten für medizinisches, pflegerisches und pharmazeutisches Personal wurden unter der Annahme von null Todesfällen für medizinisches Personal berechnet. Es wurde keine native Community-Replikation angenommen. Die Kosten wurden auf der Grundlage britischer, deutscher, französischer, italienischer, spanischer und allgemeiner europäischer Gesundheitskosten berechnet.

Ergebnisse

Das Potenzial für zwischenmenschliche Infektionen und importierte Fallreplikationszahlen erhöhten die direkten Erstfallkosten für Lassa-, Marburg- und Nipah-Fälle. Die in Fallberichten veröffentlichten mittleren Krankenhausaufenthalte lagen zwischen 4,4 Tagen (CCHF) und 28 Tagen (Rift-Valley-Fieber). Die direkten Kosten lagen zwischen 42.978,70 € (CCHF) und 434.540,00 € (Marburg) pro importiertem Erstfall.

Schlussfolgerungen

Für sieben importierte hämorrhagische Fieber wurden erhebliche direkte Gesundheitskosten berechnet. Die Kosten veranschaulichen die potenziellen Einsparungen, die die Verfügbarkeit eines effektiven lokalen medizinischen Gegenmaßnahmen bei der Reduzierung der Kostenauswirkungen haben könnte, unabhängig von den Übertragungsbeschränkungen der Gemeinde.

Literaturangaben

[1] Bartsch SM, Gorham K, Lee BY, (2015), The cost of an Ebola case, Pathog Glob Health, 10.1179/2047773214Y.0000000169

P-210

Research gaps on AMR in sub-Saharan Africa in One Health context

R. Kobiaka^{1,2}, J. B. Okuni³, Y. Dieye⁴, M. Frimpong⁵, O. G. Ademowo⁶, S. Makiala⁷, Y. W. Mulate⁸, K. Eltom⁹, A. Abd El Wahed¹, A. Käsbohrer¹⁰, D. Nakanjako¹¹, U. Truyen¹

¹Leipzig University, Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Leipzig, DE

²Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Institute for Microbiology and Virology, Senftenberg, DE

³Makerere University, College of Veterinary Medicine, Animal Resources and Biosecurity (MAK-COVAB), Kampala, UG

⁴Institut Pasteur de Dakar (IPD), Dakar, SN

⁵Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR), Kumasi, GH

⁶University of Ibadan (UI), Ibadan, NG

⁷Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), Kinshasa, CD

⁸Centre for Innovative Drug Development & Therapeutic Trials for Africa (CDT-Africa), Addis Ababa, ET

⁹University of Khartoum (UofK), Khartoum, SD

¹⁰The German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, DE

¹¹Makerere University, College of Health Sciences (MAK-CHS), Kampala, UG

Disease outbreaks and management are a huge challenge for public health systems worldwide. With globalization, spread of pathogens through trade and travel increases the demand for suitable medicines. At the same time, the excessive use of drugs in veterinary and human medicine leads to a reduction in effectiveness and even to the development of resistances. Antimicrobial resistance (AMR) has become a major problem worldwide. While most high-income countries have already developed a strong surveillance system for AMR, low- and middle-income countries, especially in Sub-Saharan Africa, have an urgent need for monitoring AMR. This as well as the coinfection with neglected tropical diseases (NTDs) remains a significant challenge across sub-Saharan Africa.

The aim of this project was to build the capacity across 7 Sub-Saharan countries for improved management of AMR and NTDs. The focus here lies on identifying the linkages and transmission of AMR between humans, animals and the environment in a One-Health context. In order to better control AMR, academic and research institutions from the eight participating countries have investigated and developed 6 work packages (WPs) to build the local capacity to identify the main transmission routes.

The WPs include screening for AMR in humans, livestock and poultry, employing surveillance and genetic mapping of circulating AMR strains; investigating relationships between helminthic infections and drug resistant bacteria; developing capacities for point of need diagnostics of AMR and NTDs using mobile tests for field use; identifying any changes in antimicrobial use and AMR incidence during the COVID-19 pandemic in Sub-Saharan African contexts; controlling communicable disease transmission, by identifying and improving existing hygienic practices at the human-animal-environment interface; and building capacity for sustainable leadership in antimicrobial stewardship (AMS).

With the established consortium this project proposes unique solutions for AMR/AMS through the development of both knowledge and technological infrastructure from a large, diverse, multidisciplinary team.

▶ AUTORENINDEX

Abd El Aziz, M.	P-142
Abd El Wahed, A.	Sy 15-FV-02, Sy 59-FV-03, PKV 08-02, P-147, P-148, P-191, P-210
Abdelrhman, M.	P-155
Abdulla, H.	PKV 01-01, P-132
Abu-Omar, A.	Sy 03-FV-03
Achterberg, S.	Sy 26-FV-01, Sy 30-FV-02, P-005
Ackermann, C.	P-046
Addo, M. M.	Sy 01-FV-02, Sy 16-FV-02, PKV 06-06 P-010, P-078, P-204
Adégbitè, R.	Sy 29-FV-02
Adegnika, A. A.	Sy 29-FV-02, Sy 35-FV-02, Sy 59-FV-02, PKV 08-06
Ademowo, O. G.	P-210
Adler, C.	P-037
Adorjan, K.	P-048, P-064, P-080, P-081
Agho, E.	P-082, P-083
Agyeman, P.	Sy 36-FV-01
Ahlgrimm, Y.	P-074, P-126
Ahmad-Nejad, P.	P-137
Ahmed, H.	P-007
Ait-Khaled, M.	P-090, P-092, P-095
Aiterebhe, U. M.	P-083
Ako'o Mve, C. B.	P-170
Akpaikpe, E.	P-082, P-083
Akpaka, P. E.	PKV 06-03
Akselsen, P. E.	PKV 06-02
Aksentijevich, I.	P-111
Al-Qahar, G. H. A.	P-180
Ala-Eldin, F.	PKV 07-02
Alastruey-Izquierdo, A.	P-182
Albayrak-Rena, S.	PKV 04-05, P-096, P-099
Albrici, G.	P-075
Albuquerque, B.	P-091, P-097
Albus, K.	PKV 06-02
Alexopoulos, I.	PKV 01-05
Alhamami, H. R.	P-180
Alhilaifawi, A. F. H.	P-180
Ali, S.	P-100
Allavena, C.	P-094
Allen, R.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04
Almanzar, G.	Sy 03-FV-01
Alrstom, A.	P-175
Alt, M.	P-042
Alt, S.	Sy18-FV-01
Alvar, J.	PKV 08-02
Álvarez-Barco, E.	P-116
Alvyn, N. M.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Amann, K.	Sy 23-FV-03
Ambachew, R.	P-100
Andreica, I.	Sy 24-FV-02
Andres, O.	Sy 55-FV-01
Andrews, C.	P-122
Andriamasy, H. E.	Sy 06-FV-02
Ankert, J.	Sy 14-FV-02
Anton, G.	P-138
Appel, K. S.	Sy 16-FV-02, P-045 , P-049, P-138
Appelt, L.	Sy 58-FV-02
Argyropoulos, C. D.	Sy 01-FV-03, P-116, P-118
Arikan Akdagli, S.	P-182
Arlt, F. A.	Sy 15-FV-03
Armann, J. P.	PKV 07-03, PKV 07-04, P-052, P-108,
Aron, M.	Sy 59-FV-01
Artus, R.	Sy 44-FV-02
Asbach, B.	Sy 24-FV-01
Asfeldt, A. M.	PKV 06-02
Ashfaq Khan, M. A.	PKV 08-02
Ashraph, K.	PKV 06-03
Astudillo, R.	PKV 09-01, P-029
Atikoro, L.	P-004
Attarbaschi, A.	Sy 36-FV-03
Augustin, M.	P-054
Aulin, L. B. S.	Sy18-FV-02
Aurbach, U.	PKV 09-04, PKV 10-06, P-039
Avihingsanon, A.	P-087, P-098
Avoune épouse Ella Missang, E.	P-170
Avsar, K.	P-014
Aweh, B.	P-082
Aydemir, A.	P-194
Aydin, M.	Sy 53-FV-02, P-137
Backes, H.	Sy 08-FV-01

Baehr, M.	PKV 06-06, P-010
Baeten, J.	P-086, P-087, P-098
Bahmann, G.	PKV 07-02
Bahrs, C.	PKV 03-02
Bakhshi Anand, S.	P-092
Bakyono, C.	P-152
Balaban, Ü.	Sy 46-FV-03
Balbone, F.	P-152
Ballmann, M.	P-166
Bals, R.	Sy 16-FV-02
Bangert, M.	P-113
Banguti, P.	P-155, P-160
Banz, M.	P-024
Baquero-Artigao, F.	Sy 05-FV-01
Barabas, S.	PKV 01-04, P-127, P-130
Baraliakos, X.	Sy 24-FV-02
Baranowski, S.	P-021
Barbe, A.	Sy 26-FV-01
Barber, T. J.	P-094
Bardanis, I.	P-185
Baresi, G.	P-075
Barnes, N.	P-092
Bartholomaeus, P.	P-093
Bartonickova, L.	PKV 03-02
Basu, O.	P-018
Batu, D.	P-157
Bauch, T.	P-020
Bauer, C.	P-049
Baumgarten, A.	PKV 03-03
Bayer, M.	P-053
Bayingana, C.	Sy 15-FV-01
Beck, D.	P-154
Beck, L. M.	P-129
Becke, B.	Sy 04-FV-02
Becker, J.-C.	PKV 07-02
Becker, K.	PKV 05-05, P-165
Becker, S. L.	Sy 01-FV-01, Sy 59-FV-03, P-065, P-109, P-110, P-191, P-197, P-205
Becker, T.	Sy18-FV-01
Beer, D. S.	P-097
Behne, A.	Sy 53-FV-01, P-154
Behrens, P.	Sy 01-FV-02, Sy 46-FV-03
Beiersdorfer, M.	PKV 04-06
Beigel, L.	Sy 06-FV-02
Bélard, S.	Sy 46-FV-02, Sy 59-FV-02
Ben Khaled, N.	P-072
Bendig, J.	Sy 55-FV-03
Benesch, C.	Sy 16-FV-01, P-048, P-064, P-072, P-080 , P-081
Benjamin, A.	P-083
Benkaroun, J.	P-148
Benson, S.	PKV 01-01, P-132
Benz, U.	P-189
Bercker, S.	Sy 16-FV-02
Berdin, C.	P-205
Berger, A.	P-034
Berger, F.	P-019, P-205
Berger, S.	P-138
Berghäuser, M. A.	PKV 07-02
Bergmann, C.	Sy 15-FV-01
Bergs, S.	Sy 60-FV-01
Berner, R.	PKV 07-03, PKV 07-04, P-052, P-063, P-069, P-108
Berner-Rodoreda, A.	P-142
Bernhard, J.	PKV 09-04, P-073
Bernhardt, K.	PKV 09-05, P-089
Berni, A.	P-093
Berthele, A.	P-057
Berthold, T.	Sy 60-FV-01
Bertram, R.	Sy 04-FV-01
Besa, V.	P-043
Besier, S.	P-192
Bethe, H.	P-135
Better, J.	PKV 01-05
Bickel, M.	PKV 03-03
Biebl, I.	PKV 02-05, P-149
Biehl, L. M.	PKV 06-02, P-013
Bielecka, A.	Sy 55-FV-02
Bierbaum, G.	Sy18-FV-01
Biesen, R.	Sy 58-FV-01
Bigl, A.	P-173
Bihlmaier, K.	Sy 23-FV-03

Bilgin, Y. M.	PKV 02-01
Billmeier, M.	Sy 24-FV-01
Binder, A.	PKV 07-06
Binder, M.	PKV 02-06, P-111
Bischof, M.	Sy 03-FV-01
Bisshop, F.	P-095
Biswal, S.	Sy 24-FV-03
Blankenburg, J.	PKV 07-03, PKV 07-04 , P-052
Blaschke-Steinbrecher, S.	Sy 16-FV-02, P-049, P-063
Blau, I.-W.	PKV 03-01
Blaumeiser, S.	Sy 03-FV-01
Bleek, J.	P-049
Blessmann, J.	Sy 44-FV-02, Sy 59-FV-01
Bludau, A.	PKV 06-01
Blume, E.	P-076
Bluschke, A.	PKV 07-03
Boesecke, C.	Sy 08-FV-03, P-076
Boesing, T.	PKV 07-02
Bogner, J.	P-048, P-064, P-080, P-081
Böhm, H.	Sy 55-FV-01
Bohnert, J. A.	PKV 05-05, P-165,
Bohr, D.	PKV 02-03
Böhringer, F.	P-073
Böhringer, N.	PKV 09-03, P-177
Böing, C.	P-008 , P-044
Boiti, A.	P-030
Bokemeyer, A.	PKV 04-02, P-040
Böll, B.	P-181
Bollinger, T.	Sy 04-FV-02
Bonnet, F.	P-095
Bonsignore, M.	P-174
Bontempo, G.	P-092
Borch, J.	PKV 09-05 , P-089
Borgans, F.	Sy 46-FV-03, P-002
Borggräfe, I.	PKV 09-01, P-029
Bormann, M.	P-042
Bornkamm, K.	P-003
Bösch, A.	Sy 23-FV-02
Boss, K.	P-043
Böswald, M.	PKV 07-02
Bothien, A.	Sy 30-FV-02
Böttcher, S.	P-141
Bous, M.	P-019 , P-133
Boussougou Sambé, S. T.	Sy 29-FV-02
Brandhorst, G.	Sy 01-FV-02
Brandolini, M.	P-050
Braß, P.	P-042
Brasseler, M.	P-015
Braun, J.	Sy 24-FV-02
Braun, S. D.	P-123, P-128, P-136
Brehm, K.	P-206
Brehm, T. T.	Sy 02-FV-02, PKV 06-06, P-012
Breitenstein, Y.	Sy 26-FV-02
Breitschwerdt, S.	Sy 08-FV-03 , P-076
Bremer, V.	Sy 02-FV-01, P-145
Brenner, T.	P-020, P-043
Bress, K.	PKV 01-06, PKV 10-04, P-017, P-104, P-186
Bretzel, G.	Sy 05-FV-03, P-161, P-196
Brevis, F.	PKV 07-02
Brias, S.	PKV 04-06
Brinkmann, F.	Sy 01-FV-02, P-063
Brinkmann, M.	Sy 16-FV-03
Brochhagen, L.	P-042
Brockmann, M. A.	P-114
Brockmeyer, N. H.	Sy 08-FV-02, P-051
Broda, A.	PKV 02-06
Bröhl, I.	Sy 16-FV-02
Bronder, S.	Sy 03-FV-03 , P-124
Brown, F.	P-090
Bruchhaus, I.	Sy 29-FV-01
Bruijning-Verhagen, P.	P-119, P-158
Bruns, N.	PKV 07-02, P-015, P-020
Buchta, F.	P-154
Buder, S.	Sy 02-FV-03, Sy 08-FV-02 , P-036
Bueno Alvarez, J.	Sy 15-FV-02
Bühler, N.	P-197
Buijze, H.	Sy 03-FV-02
Buquicchio, C.	P-101, P-103
Burger, C.	P-001

Bürger, N.	PKV 04-03
Burgmann, H.	PKV 03-02
Burgold-Voigt, S.	P-123
Burmester, A.	P-180
Burschberg, C.	P-160
Busetto, L.	P-142
Bustinduy, A.	Sy 59-FV-02
Cabezas, N.	P-198
Cadar, D.	Sy 29-FV-01
Calvo-bado, L.	Sy 36-FV-01
Caplunik-Pratsch, A.	PKV 02-05, PKV 05-03 , PKV 05-04, P-149, P-156
Carrington, M. N.	PKV 04-06
Carrol, E.	Sy 36-FV-01
Casas, X.	Sy 05-FV-01
Caskey, M.	P-086
Cassidy, T.	P-091, P-097
Castagna, A.	P-093
Castro Noriega, M. d. M.	PKV 03-06, P-058, P-142
Catharina, C.	P-057
Cazanave, C.	P-093
Ceruti, A.	Sy 15-FV-02, Sy 28-FV-02 , PKV 08-02
Cevik, M.	Sy 01-FV-01
Chaberny, I. F.	Sy 26-FV-02, Sy 53-FV-01, P-150, P-154
Chachage, M.	PKV 08-03, P-203
Chao, C.-M.	P-069
Chatterjee, M.	Sy 15-FV-02, PKV 08-02
Cherheha, M.	PKV 01-01 , P-132
Chetcuti, K.	PKV 09-06
Chiara, E.	P-152
Chitimia-Dobler, L.	Sy 32-FV-01
Chiwarengo, N.	PKV 08-03, P-203
Chkonina, M.	P-038
Chowdhury, R.	Sy 15-FV-02, PKV 08-02
Christopher, D.	Sy 46-FV-02
Chunga, M.	Sy 59-FV-01
Cibir, Z.	P-132, PKV 01-01
Ciesek, S.	P-142
Cirak, S.	P-021
Claßen, A.	PKV 03-01, PKV 06-02
Classen, J.-M.	Sy 03-FV-02, P-053
Clemen, H.	PKV 03-06, P-058
Cloos, L.	P-129
Collete, D.	P-122
Collins, S.	P-086
Colovic, N.	P-103
Connolly, E.	Sy 59-FV-01
Conrad, C.	P-074, P-126
Cook, P.	P-086
Cords, L.	P-078
Corman, V. M.	P-050, P-074, P-126
Cornely, O. A.	Sy 01-FV-03, Sy 04-FV-02, Sy 28-FV-03, PKV 01-03, PKV 02-01, P-101, P-102, P-103, P-105, P-116, P-118, P-119, P-120, P-158, P-176, P-178, P-182
Corstjens, P. L. A. M.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Corty, M.	Sy 15-FV-03
Cosgun, Y.	P-194
Coulibaly, J. T.	Sy 59-FV-03, P-191
Cox, L.	Sy 24-FV-03
Cremer, L. M.	Sy 28-FV-03
Crofoot, G.	P-086
Cronen, T.	P-155, P-160
Crowell, C.	P-183
Crusells-Canales, M.	P-090
Cunnington, A.	Sy 36-FV-01
Czarnogorski, M.	P-090, P-092
Czyborra, P.	PKV 07-03, PKV 07-04
Da Col, S.	P-152
Dakhia, S.	PKV 09-05, P-090
Dalpke, A.	PKV 07-03
Damm, O.	P-113
Daniels, A.	P-015, P-020
Danziger, G.	P-065
Dashti, H.	Sy 16-FV-02
Däumling, S.	PKV 02-05, P-149
David, M.-P.	P-121
Dávila-Valls, J.	PKV 02-01
De, T.	Sy 36-FV-01
de Angelis, C.	P-022 , P-046

de Groot, R.	Sy 36-FV-01
de Heusch, M.	P-122
de Schrevel, N.	P-121, P-122
De Wet, J. J.	P-091
De Wit, S.	P-095
de With, K.	Sy 14-FV-03, PKV 06-05, P-006, P-030, P-125
Debala, N.	P-079, P-157
Decker, C.	P-166
Dedy, J.	P-020
Deibert, C.	PKV 07-02
DeJesus, E.	P-086, P-087
Dejon Agobé, J. C.	Sy 29-FV-02 , Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Della-Marina, A.	PKV 07-01
Delsemmé, Y.	Sy 08-FV-01
Demirkoparan, V.	PKV 03-01
Deml, L.	PKV 01-04, P-127, P-130
DeMoor, R.	P-090, P-092
Denkinger, C.	Sy 01-FV-02, Sy 46-FV-02, PKV 03-06, P-058, P-142
Dennehy, K.	Sy 03-FV-02
Derner, M.	PKV 03-04
Dezutter, N.	P-121
Dhillon, C.	P-053
Di Cristanziano, V.	P-054
Di Giambenedetto, S.	P-094
Diab, M.	P-024
Diagne, C. T.	P-148
Diaz-Brito, V.	P-093
Dieckmann, K.	P-059
Diedrich, S.	P-141
Dietz, T.	PKV 06-02
Dietze, N.	P-173
Diexer, S.	Sy 55-FV-02, PKV 02-06 , P-111
Dieye, Y.	P-210
Diezel, C.	P-128
Diffloth, N.	P-108
Dinh, T.	PKV 07-02
Dirani, G.	P-050
Diricks, M.	Sy 05-FV-02
Dittmer, U.	PKV 04-05, P-042, P-096
Doenhardt, M.	PKV 07-03, PKV 07-04, P-052, P-108, P-108
Dogan, B.	PKV 07-02, P-018, P-020, P-169
Dogan, E.	PKV 05-05, P-165
Dohle, F.	PKV 07-02
Dohna-Schwake, C.	Sy 36-FV-02, PKV 07-01, PKV 07-02, P-015, P-018, P-020, P-169
Dolff, S.	PKV 04-02, PKV 10-01, P-027, P-040, P-042, P-099
Dolgner, J.	PKV 07-02
Dölken, L.	Sy 55-FV-01, Sy 60-FV-02, P-047, P-056
Domínguez, J.	Sy 05-FV-01
Domínguez, M.	Sy 05-FV-01
Dominik, E.	PKV 07-05
Donoso Mantke, O.	P-050
Dopfer-Jablonka, A.	Sy 01-FV-02
Dörfler, J.	P-159
Doumbia, C. O.	Sy 35-FV-01, Sy 44-FV-03
Doxiadis, I.	P-070, P-071, P-077
Draenert, R.	Sy 30-FV-03
Drechsler, C.	Sy 03-FV-01
Dreher, M.	P-049
Dreier, M.	Sy 16-FV-03
Dreilich, A.	Sy 03-FV-01
Dreßen, S.	PKV 07-04, P-052, PKV 07-03
Dressler, F.	P-111
Dretler, R.	P-093
Drinka, D.	P-069
Drosten, C.	P-050
Dübbbers, A.	P-166
Dulovic, A.	Sy 16-FV-03
Dumpis, U.	PKV 06-02
Duvivier, C.	P-091
Dvory-Sobol, H.	P-087
Dymek, K. M.	PKV 09-05, P-089
DZIF Study Group, I.	Sy 26-FV-03
Dziobaka, J.	PKV 07-02
D'Amico, R.	P-092, P-093
Eberl, J.	P-072
Eberl, W.	P-111
Ecker, M.	Sy 06-FV-03
Eckermann, T.	P-122

Edeawe, O.	P-082, P-083, P-084
Edoa, J. R.	Sy 29-FV-02
Effelsberg, N.	P-031
Eger, E.	PKV 05-05, P-147, P-165
Eggers, Y.	P-079, P-100 , P-157
Ehren, K.	Sy 17-FV-01
Ehrens, A.	Sy18-FV-01
Ehrhardt, A.	Sy 53-FV-02
Ehrhardt, H.	P-021
Ehricht, R.	PKV 06-03, P-123, P-128, P-136
Eichler, M.	P-167
Eiden, M.	Sy 33-FV-02
Eifediyi, G.	P-082, P-083
Eifinger, F.	PKV 07-02
Eike, E.	Sy 23-FV-02
Eisenbeis, J.	P-065
Eisenberg, T.	Sy 32-FV-01
Eisenmann, M.	Sy 55-FV-01
Eißler, F.	P-033
Elsner, S.	P-067
Eltom, K.	P-210
Emmrich, J. V.	Sy 06-FV-02
Emonts, M.	Sy 36-FV-01
Endmann, M.	PKV 07-02
Engelmann, G.	PKV 07-02
Engelmann, I.	P-128
Engelmann, M.	Sy 06-FV-03, P-053
Engels, G.	Sy 55-FV-01, Sy 55-FV-03, Sy 60-FV-02, P-061, P-063 , P-135, P-139,
Engler, H.	P-132, PKV 01-01
Engler, J. B.	PKV 04-03
Equihua Martinez, G.	PKV 09-04 , PKV 10-06, P-039, P-115
Erah, F.	P-082, P-083
Erameh, C.	P-082, P-083, P-084
Erber, J.	Sy 16-FV-02, P-049, P-066
Ermisch, J.	P-131
Erohubie, P.	P-082
Eron, J.	P-086
Ervin, J.	P-122
Eßlinger, J.	P-112
Ess, A.	Sy 03-FV-01
Esser, S.	PKV 04-05, P-085, P-096, P-097, P-099
Estiri, M.	PKV 01-05
Ettemeyer, M.	P-010
Eysel, P.	Sy 17-FV-02, Sy 17-FV-03
Fabri, M.	PKV 10-05
Fachet, K.	Sy 32-FV-01
Fagni, F.	PKV 02-03
Falces-Romero, I.	P-103
Falkenhorst, G.	Sy 02-FV-01
Farin-Glattacker, E.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04
Farina, F.	PKV 02-01, P-103
Farmand, S.	PKV 01-02
Fätkenheuer, G.	PKV 10-05, P-013, P-037
Fatouros, E. K.	Sy 17-FV-01
Faucheux, S.	P-162
Fedders, M.	Sy18-FV-03
Fegeler, U.	PKV 07-05
Fehr, F.	PKV 07-05
Feischen, M.	P-028
Feiterna-Sperling, C.	PKV 09-02
Felderhoff-Müser, U.	PKV 07-01, PKV 07-02, P-015, P-018, P-020, P-169
Feldmann, M.	P-013
Feldmann, S.	P-048
Feldt, T.	P-022, P-046, P-079, P-100, P-157
Fendel, R.	PKV 07-06
Feuerecker, A. C.	PKV 09-01, P-029
Fidler, K.	Sy 36-FV-01
Filipenko, D.	P-090
Finch, P.	PKV 09-06
Fingerle, V.	P-112
Fink, G.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04, P-003
Fink, N.	Sy 16-FV-01
Finkenberg, B. C.	Sy 55-FV-03
Fischer, M. A.	Sy 53-FV-01, PKV 05-02, P-171
Fischer, N.	Sy 35-FV-01
Fischer, R.	P-052
Fisette, L.	P-121
Flach, A.	P-107

Fleig, J.	Sy 28-FV-03
Flemming, S.	Sy 55-FV-01
Florey, M.	PKV 06-06, P-010
Flotats Bastardas, M.	P-019
Fogarty, C.	P-122
Forslund, S. K.	P-129
Först, G.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04, PKV 06-05
Forster, J.	Sy 55-FV-01, Sy 55-FV-03, P-061, P-106, P-139
Frank, C.	Sy 02-FV-01
Frank, D.	PKV 03-04
Frank, J.	PKV 03-04
Frank, K.	P-037
Franke, M.	Sy 06-FV-02
Frankenfeld, K.	P-123, P-136
Frantz, S.	P-047, P-056
Freise, N.	P-046
Freitag, M.	Sy 03-FV-02
Frenz, A.	P-030
Frese, T.	PKV 02-06
Frey, A.	P-047, P-056
Fricke, L.	Sy 60-FV-03
Frickmann, H.	PKV 08-05
Friedrichs, A.	Sy 01-FV-02, PKV 03-04, PKV 06-05
Friesen, I.	Sy 46-FV-01, P-009
Friese, M. A.	PKV 04-03
Frille, A.	Sy 60-FV-01
Frimpong, M.	P-210
Fritsch, J.	PKV 05-03, PKV 05-04, P-156
Fröschl, G.	P-143, P-161
Frühauf, N.	P-033
Fuchs, A.	Sy 03-FV-02, Sy 06-FV-03, P-025, P-053
Fuchs, C.	P-190
Funke, N.	P-013
Furtwängler, R.	P-109, P-110
Fusco, D.	Sy 06-FV-01, Sy 35-FV-01, Sy 35-FV-02, Sy 44-FV-03, PKV 08-01, PKV 08-06
Fuss, A.	Sy 44-FV-01, P-206,
Gabel, A.	Sy 03-FV-01, Sy 55-FV-01, PKV 02-02, P-047, P-055, P-056
Gäckler, A.	P-043
Gaeddert, M.	P-142
Gangfuß, A.	PKV 07-01
Gangneux, J.-P.	P-182
Gano, C.	PKV 07-03, PKV 07-04, P-052, P-108
Ganzenberg, S.	Sy 33-FV-03
Gappa, M.	PKV 07-02
García Tardón, N.	Sy 59-FV-02
Garcia-Beltran, W.	PKV 04-03
Gärtner, B.	P-205
Gary, D.	P-136
Gastmeier, P.	Sy 26-FV-03, Sy 33-FV-01, PKV 05-01, P-151, P-153
Gatti, G.	P-050
Gaube, S.	PKV 02-05, P-149
Gebauer, C.	P-173
Geffers, C.	P-153
Gehring, S.	P-129
Geipel, M.	P-019
Geisel, J.	P-065
Geisler, R.	Sy 16-FV-02, P-045, P-049, P-138
Gekle, M.	PKV 02-06
Geldmacher, C.	PKV 08-03, P-203
Gellert, P.	P-151
Genath, A.	Sy 33-FV-01
Georgi, S.	PKV 09-04
Geretti, A. M.	PKV 09-06
Gerstenberg, J.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Gertler, M.	PKV 09-04, P-155, P-160
Gheit, T.	PKV 08-01
Ghosh, P.	Sy 15-FV-02, PKV 08-02
Gianotti, N.	P-094
Gierend, M.-L.	P-133
Gies, S.	P-160
Giesbrecht, K.	Sy 01-FV-02
Giesen, R.	Sy 14-FV-01, Sy 30-FV-01, PKV 06-04
Gießen, V.	PKV 07-02
Gille, C.	P-168
Gille, J.	P-184
Gilleman, Q.	P-148
Giri, P.	Sy 03-FV-02
Girndt, M.	PKV 02-06

Girschick, H.	P-115
Giske, C.	PKV 06-02
Glas, A.	Sy18-FV-03
Glatz, T.	P-062
Gluga, S.	P-046
Glossmann, J.-P.	Sy 14-FV-02
Goedicke-Fritz, S.	P-019, P-133
Goettler, D.	PKV 07-07, P-146
Goldstein, G.	PKV 03-03
Goletz, C.	PKV 07-02
Gomes, T.	P-110
Gomes da Silva, M.	PKV 02-01
Gonçalves-Carvalho, F.	Sy 05-FV-01
Göpel, S.	Sy 16-FV-02, Sy 26-FV-03, P-049
Gordon, M.	PKV 09-06
Goretzki, S.-C.	PKV 07-01, PKV 07-02 , P-015, P-018, P-020, P-169
Gornyk, D.	Sy 16-FV-03
Gosch, J.	P-042
Gothe, L.	Sy 33-FV-03
Gottschick, C.	Sy 55-FV-02, PKV 02-06, P-111
Götz, J.	PKV 03-05, PKV 10-05 , P-037
Göymen, E.	Sy 46-FV-03
Gracia-Beltran, W. F.	PKV 04-06
Graepler-Mainka, U.	P-166
Graf, C.	Sy 05-FV-02, P-192
Graf, E.	Sy 15-FV-02
Graf, N.	Sy 36-FV-03
Graf-Allgeier, C.	P-153
Grage-Griebenow, E.	P-059, P-068, P-194
Grans-Siebel, J.	P-181
Graw, K.	Sy 26-FV-03
Grewe, B.	P-086
Grobusch, M. P.	Sy 59-FV-02
Groll, A. H.	Sy 36-FV-03, P-033
Groschup, M. H.	Sy 33-FV-02
Große Wentrup, F.	P-064
Große-Onnebrink, J.	P-034
Grosse, M.	Sy18-FV-01
Grosse Wentrup, F.	P-080, P-081
Grothe, J.	Sy 04-FV-02
Grothusen, C.	PKV 03-04
Gruber, A.	Sy 28-FV-01
Gruell, H.	P-054
Grüneward, T.	P-071
Grumaz, S.	P-020
Grumiro, L.	P-050
Grüner, B.	Sy 04-FV-03
Grüneward, T.	P-070, P-077, P-162
Guckelmus, C.	Sy 03-FV-03
Guldan, H.	PKV 01-04, P-127, P-130
Gülker, J.	P-197
Guminski, B.	Sy 24-FV-02
Gundlach, L.	P-001
Günther, S.	Sy 28-FV-01
Günther, S.	P-084
Gunzer, M.	PKV 01-01, P-132
Gussew, A.	Sy 01-FV-02
Guth, A.	Sy 44-FV-03
Gutner, C.	P-089, P-090, P-092
Guzman, C.	P-111
Haas, K.	P-138
Haase, R.	P-111
Habarugira, F.	Sy 15-FV-01
Haberland, H.	P-032
Häcker, G.	P-144
Hacker, R.	Sy 30-FV-02
Hackmann, C.	Sy 33-FV-01
Hadi, M.	P-090, P-092
Hagel, S.	Sy 14-FV-02, PKV 03-02, P-024
Hagemann, B.	P-021
Hagen, M.	Sy 16-FV-02, P-049
Hahn, J.	PKV 05-04
Hahn, S.	P-172
Hainasoa, J.	Sy 35-FV-01
Hait, R. J.	P-166
Halfmann, A.	P-205
Halfter, M.	P-035
Hallek, M.	P-054

Hameister, J.	PKV 08-01
Hamelmann, E.	P-049
Hamilton, A.	P-090
HAMPL, M.	PKV 08-01
Hansch, S.	P-049
Hansel, A.	P-144
Hanses, F.	Sy 16-FV-02
Häntschi, A.	P-133
Harrer, T.	Sy 04-FV-02, Sy 23-FV-03, PKV 02-03
Harries, M.	Sy 16-FV-03
Harrison, C.	P-094
Härtel, C.	Sy 55-FV-01, Sy 55-FV-03, Sy 60-FV-02, P-061, P-063
Hartmann, F.	PKV 02-03
Hasenclever, D.	Sy 26-FV-02
Hassenstein, M.	Sy 16-FV-03
Haufschild, A.	Sy 60-FV-02
Haußmann, A.	P-109
Hauswaldt, S.	P-038
Hayden, O.	P-066
Hebermehl, C.	PKV 03-01
Hebestreit, H.	P-166
Hecker, K.	P-061, P-135, P-135
Hedef, H.	P-194
Heeney, J. L.	Sy 24-FV-01
Heiden, S. E.	PKV 05-05, P-165
Heidenreich, Y.	PKV 07-02
Heidtmann, S.	P-109
Heigl, F.	PKV 01-04, P-127, P-130
Heimann, K.	PKV 07-02
Heimkes, F.	P-064, P-080, P-081
Heinrich, A.	P-014
Heinrich, D.	Sy 01-FV-02
Heinzel, C.	PKV 07-06
Heinze, M.	P-091, P-097
Heitkamp, C.	P-204
Held, J.	PKV 07-06
Heller, T.	Sy 59-FV-02
Hellmuth, J. C.	Sy 16-FV-01
Helmhold, L.	P-013
Heneweer, C.	P-037
Hennig, S.	Sy18-FV-02
Hennigs, A.	Sy 14-FV-02, PKV 06-06
Henriques Normark, B.	PKV 01-02
Hensel, K.	PKV 07-02
Herbener, V.	P-021
Herberg, J.	Sy 36-FV-01
Herbst, L.	Sy 23-FV-03
Herbst, V.	P-059
Hering, C.	P-151
Heringer, S.	Sy 01-FV-03, Sy 28-FV-03
Hermann, J.	P-052
Hermanussen, L.	Sy 02-FV-02 , P-078
Herold, S.	Sy 28-FV-01, Sy 46-FV-01, PKV 01-05
Herrmann, L.	P-198
Herth, F.	Sy 46-FV-02
Herzog, A.	Sy 03-FV-01
Hesterkamp, T.	Sy18-FV-01
Heuchel, T.	P-097
Heuschmann, P.	Sy 55-FV-03
Hick, E.	P-061
Hielscher, F.	Sy 03-FV-03
Hilbert, K.	P-129
Hillen, B.	P-129
Hillen, U.	Sy 02-FV-03
Hiller, U.	Sy 08-FV-01
Hillus, D.	PKV 03-03, PKV 03-03 , P-074, P-126
Hindman, J.	P-098
Hipler, U.-C.	P-180
Hirst, W.	P-074, P-126
Hitzenbichler, F.	Sy 14-FV-02, PKV 05-03, P-156
Hocqueloux, L.	P-092
Hoehl, R.	Sy 04-FV-01
Hoehl, S.	P-192
Hoekstra, P. T.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Hoell, J.	PKV 02-06
Hoelscher, M.	PKV 08-03, P-203
Hoeningl, M.	P-178, P-182
Hoerauf, A.	Sy18-FV-01, PKV 08-03, P-203
Hoffmann, A.	Sy 06-FV-03

Hoffmann, A.	Sy 01-FV-02
Hoffmann, C.	Sy 04-FV-02, PKV 03-03, P-087, P-088
Hoffmann, I.	PKV 05-02, P-171
Hoffmann, M.	PKV 05-02, P-171
Hoffmann, P.	P-019
Hoffmann, R.	Sy 03-FV-02, P-053
Hofmann, A.	P-145
Hofmann, D.	Sy 55-FV-01
Hofmann, J.	Sy 23-FV-03
Höfs, M.	P-020
Hofstraat, S. H. I.	P-119, P-158
Hogardt, M.	Sy 05-FV-02, Sy 46-FV-03, P-192
Hogeabri, D.	PKV 02-04
Höhn, K.	Sy 29-FV-01
Hojenski, L.	Sy 01-FV-02
Hölscher, M.	P-161
Holubec, T.	Sy 05-FV-02
Hölzemer, A.	PKV 04-03, PKV 04-06
Holzwarth, S. T.	P-063, P-069
Hommes, F.	P-062, P-073
Hönemann, M.	Sy 60-FV-01 , P-011
Honkpehedji, Y. J.	Sy 29-FV-02, Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Hopff, S. M.	Sy 04-FV-03, Sy 16-FV-02 , Sy 16-FV-02 , PKV 03-01, P-045, P-049, P-138
Hoppe, K.	P-049
Hoppenz, M.	PKV 07-02
Höppner, Y.	PKV 08-01
Hörig, M.	P-060
Horn, C.	P-013
Horn, J.	Sy 55-FV-02
Horn, P.	P-043
Horn, S.	PKV 08-03, P-203
Horn, S.	Sy 30-FV-01, P-003
Horneff, R.	P-019
Hornuss, D.	Sy 14-FV-01 , Sy 14-FV-02, Sy 30-FV-01
Horst, J.	PKV 09-03, P-177
Horst, T. S.	PKV 07-03 , PKV 07-04, P-052
Hörügel, U.	Sy 33-FV-03
Horvatits, T.	Sy 33-FV-02
Hosmann, K.	PKV 04-01
Hossain, F.	Sy 15-FV-02
Hounmenou Zinsou, A.	Sy 44-FV-02
Houtsa Temgoua, R. D.	P-134
Hovardovska, O.	Sy 16-FV-03
Hower, M.	P-099
Huang, H.	P-086
Huang, L.	PKV 03-03, P-074, P-126
Huber, K.	P-143, P-161
Huber, M.	PKV 01-06, PKV 10-04, P-017, P-104, P-186
Hübl, L.	P-083
Hübner, J.	Sy 36-FV-02, Sy 36-FV-03, PKV 09-03, P-177, P-183,
Hübner, M. P.	Sy18-FV-01
Hübsch, L.	Sy 01-FV-01
Hudalla, H.	P-168
Hufnagel, M.	Sy 36-FV-03
Hühne, T.	PKV 07-01 , PKV 07-02, P-169
Huisinga, W.	Sy18-FV-02
Hülso, C.	PKV 09-04
Hulstrøm, V.	P-121, P-122
Hümpfner, T.	P-005
Hunfeld, K.-P.	PKV 01-06, PKV 10-04, P-017, P-186
Hung, C.-C.	P-098
Hunstig, F.	Sy 44-FV-02, P-079, P-157
Hutchings, A.-J.	P-034
Huttner, A.	Sy 01-FV-01
Hwang, S.-J.	P-122
Iakoubov, R.	P-057
Ibarra Fonseca, G. J.	P-048, P-064, P-080, P-081
Ibbeken, G.	P-107
Idelevich, E. A.	PKV 05-05, P-165
Idris, R.	P-192
Illhardt, T.	P-110
Illig, T.	P-138
Imirzalioglu, C.	Sy 26-FV-03
Intini, G.	Sy 24-FV-02
Isner, C.	Sy 26-FV-01, Sy 30-FV-02 , PKV 03-03, P-005
Ison, M. G.	P-121
Issa, H.	PKV 07-02
Itri, F.	P-103

Jacobs, T.	Sy 29-FV-01
Jacquet, L.	PKV 04-02 , PKV 10-01, P-027, P-040
Jaeger, A.	PKV 08-01
Jäger, J.	Sy 15-FV-01
Jäger, V.	Sy 16-FV-03
Jäkel, S.	Sy 08-FV-01
Jakob, C.	P-072
Janke, C.	P-143
Janke, J.	PKV 03-04
Janošek, J.	P-059, P-068
Jansen, K.	Sy 02-FV-01 , Sy 23-FV-01, P-145
Jansen, R.	Sy18-FV-01
Janssen, T.	P-166
Jansson, A. F.	PKV 09-01, P-029
Jarczak, D.	P-049
Jarquín-Díaz, V.-H.	P-129
Jayaweera, D. T.	P-086
Jazmati, N.	Sy 17-FV-01
Jensch, C.	P-115
Jensen, B.	P-022, P-046
Jensen, B. E. O.	Sy 16-FV-02
Jentzsch, S.	P-074, P-126
Jeske, S.	P-057
Ježo, E.	P-059, P-068
Jochimsen, D.	Sy 17-FV-03
Jochum, J.	PKV 06-06, P-010, P-012, P-028 , P-035, P-204
Joekes, E.	Sy 59-FV-02, PKV 09-06
Johlke, A.-L.	Sy 16-FV-01, P-072 , P-080
John, W.	PKV 08-03, P-203
Joisten, C.	Sy 28-FV-03, P-176
Jones, B.	P-094, P-095
Jonsson-Oldenbüttel, C.	PKV 09-05, P-089, P-092
Jorczyk, M.	P-069
Jordan, I.	Sy 24-FV-01
Jordan, S.	P-028, P-035
Jorgensen, S. B.	PKV 06-02
Jounard, N.	Sy 35-FV-01
Jung, L.	P-004, P-023
Jung, L.	P-112
Jung, N.	Sy 14-FV-01, Sy 14-FV-02, Sy 17-FV-02, Sy 17-FV-03, Sy 30-FV-03, PKV 03-05, PKV 10-05, P-013, P-037
Jung, P.	P-197
Junge, S.	P-166
Jüngling, F.	Sy 03-FV-01
Junker, L.	P-013
Jüptner, M.	PKV 03-04
Justine, N.	P-206
Kaack, L.	PKV 03-04
Kaasch, A.	Sy 01-FV-02
Kaatano, G.	P-202
Kabra, M.	P-094
Kachimanga, C.	Sy 59-FV-01
Kaczmarek, D.	P-076
Käding, N.	Sy 26-FV-03, P-067
Kaestner, M.	P-021
Kahl, B. C.	P-008, P-166
Kaiser, E.	P-133
Kaiser, F.	P-099
Kaiser, T.	P-034
Kalbitz, S.	Sy 15-FV-03 , P-009, P-131
Kalinga, A.	PKV 08-03, P-203
Kalonde, R.	P-002
Kambalame, D. M.	Sy 59-FV-01
Kanis, F.	PKV 01-04, P-127, P-130 ,
Kantelhardt, V.	Sy 46-FV-01
Kappler, M.	PKV 09-03, P-177, P-183,
Karagiannidis, C.	P-137
Karagkiozidou, D.	Sy 24-FV-02
Karamira, C.	P-155
Karch, A.	Sy 16-FV-03, P-063
Karch, S.	P-064
Kardashi, R.	P-030 , P-125
Karg, H.	P-143
Karlsson, J.	PKV 01-02
Karsten, H.	P-078
Kasang, C.	P-199, P-200, P-201, P-202
Käsbohrer, A.	P-210

Kaspers, T.	P-197, P-205
Katalinic, A.	P-067
Kathemann, S.	P-015
Kavruk, H.	Sy 24-FV-02
Kaya, S.	P-104
Keeren, K.	P-141
Kehraus, S.	Sy18-FV-01
Kehrmann, J.	P-018
Keita, A.	P-189
Kellner, J.	P-133
Kellner, N.	Sy 15-FV-03, P-131
Keppler, O.	Sy 03-FV-01
Kern, M.	P-062
Kern, W. V.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04, PKV 06-05, P-003, P-144,
Kernich, N.	Sy 17-FV-02
Kessel, J.	Sy 04-FV-02 , Sy 04-FV-03, Sy 05-FV-02, Sy 46-FV-03 , PKV 06-02, P-192
Keul, M.	Sy 16-FV-02
Khaleqi, F.	Sy 30-FV-01
Khanijau, A.	Sy 36-FV-01
Khaykin, P.	P-091
Khazaleh, A.	P-021
Khodamoradi, Y.	Sy 04-FV-03
Kickstein, I.	P-071
Kiefer, D.	Sy 24-FV-02
Kieninger, B.	PKV 05-03, PKV 05-04, P-156
Kiertiburanakul, S.	P-098
Kiesewetter, K.	PKV 05-02, P-171
Kießling, P.	Sy18-FV-02
Kigbafori, D. S.	Sy 59-FV-03, P-191
Killer, A.	P-022, P-046
Kiltz, U.	Sy 24-FV-02
Kimhofer, T.	Sy 08-FV-03
Kimmig, L.	PKV 01-05
Kinsley, R.	Sy 24-FV-01
Kinzig, M.	Sy 04-FV-01
Kirsten, C.	PKV 07-04
Kjellander, C.	PKV 06-02
Klaes, C.	Sy 08-FV-03
Klaes, S. M.	P-060
Klassen, H.	PKV 07-02
Klee, B.	Sy 55-FV-02 , PKV 02-06, P-111
Klein, F.	Sy 16-FV-03, P-054
Klein, L.	P-197
Klein, M.	P-072
Klein, P.	Sy 06-FV-01
Kleißle, E.-M.	P-144
Klemens, J. M.	P-194
Klemens, O.	P-194
Klemis, V.	Sy 03-FV-03, PKV 02-04, P-124
Klemm, H.	Sy 08-FV-01
Klengel, S.	P-026
Klenk, C.	P-066
Kleppen, L. K.	PKV 06-02
Kleyer, A.	PKV 02-03
Kling, E.	P-053
Kling, L.	Sy 33-FV-02
Klingmüller, A.	P-013
Kloft, C.	Sy18-FV-02
Klose, M.	Sy18-FV-02
Klüter, H.	Sy 23-FV-03
Knapp, J.	Sy 03-FV-01
Knapp, M.	P-078
Knauss, S.	Sy 06-FV-02
Knies, K.	Sy 55-FV-01, Sy 60-FV-02, P-135, P-139
Knoflach, K.	PKV 09-01, P-029
Knoll, R. L.	P-129
Knoop, E. V.	Sy 33-FV-02
Knop, L.	P-032
Kobialka, R.	Sy 15-FV-02 , P-147, P-148 , P-210
Koch, B. F.	Sy 05-FV-02
Koch, D.	P-179, P-180
Koch, T.	PKV 06-06 , P-010
Kodde, C.	P-174
Koecher Andrianarimanana, D.	Sy 44-FV-03
Koehler, P.	P-103
Koenemann, N.	Sy 06-FV-03
Kohl, J.	Sy 08-FV-01
Kohl, T. A.	Sy 05-FV-02
Köhler, J.	P-174

Köhler, N.	P-009
Köhler, N.	Sy 26-FV-02
Köhler, P.	P-176, P-181
Kohlmorgen, B.	Sy 26-FV-03
Kohmer, N.	P-192
Kohn, B.	Sy 33-FV-02
Kol, C.	P-133
Kolbe-Busch, S.	Sy 26-FV-02, Sy 53-FV-01, P-150, P-154
Kölbel, H.	PKV 07-01
Kolberg, L.	Sy 36-FV-01, PKV 09-03, P-177
Kone, A. S.	P-189
König, G. M.	Sy18-FV-01
König, R.	P-072
Konik, M.	PKV 10-01, P-027, P-043
Koppe, U.	Sy 02-FV-01, Sy 04-FV-02, Sy 23-FV-01, P-145
Korn, K.	Sy 23-FV-03
Körner-Rettberg, C.	PKV 07-02
Kornitzky, F.	PKV 10-03
Körper, S.	Sy 23-FV-03
Korukluoglu, G.	P-194
Koslowski, N.	P-195
Kostanyan, L.	P-121
Köstlin-Gille, N.	P-168
Kotelevska, T.	P-187, P-187
Kotsias-Konopelska, S.	PKV 09-04, PKV 10-06, P-039
Kraft, M.	Sy 55-FV-03
Krähmer, D.	P-123
Kraiselburd, I.	P-042
Král, V.	P-068
Kramer, A.	Sy 23-FV-02
Krämer, J.	P-021
Kramer, R.	P-113
Kramer, T. S.	P-153
Kramme, E.	PKV 06-05
Krasovski-Nikiforovs, S.	P-060
Kraus, M.	P-138
Kraus, S.	PKV 03-01
Krause, G.	Sy 16-FV-03
Krause, N.	Sy 24-FV-01
Krawczyk, A.	P-042, P-043
Krawczyk, M.	P-049, P-065
Krefting, D.	P-049, P-138
Kreibich, S.	P-199, P-200, P-201, P-202
Kreidenweiss, A.	Sy 35-FV-02, PKV 07-06, PKV 08-06
Kremsner, P. G.	PKV 07-06
Kresna, I. D. M.	P-177, PKV 09-03
Kreuels, B.	Sy 44-FV-02, Sy 59-FV-01, PKV 09-06, P-012, P-028, P-204
Kreutz, C.	P-014
Kreuzaler, S.	P-092, P-093
Kreuzer, K.-A.	P-176
Kribben, A.	Sy 24-FV-02
Kriebel, C.	P-082
Křivská, D.	P-190
Kröcher, I.	P-153
Kroidl, I.	PKV 08-03, P-203
Krolikowski, E.	PKV 09-02
Krone, L. B.	PKV 02-02, P-047, P-055, P-056
Krone, M.	Sy 03-FV-01, Sy 55-FV-01, PKV 02-02, P-047, P-055, P-056
Krüger, B.	P-150
Krüger, C.	P-179, P-180
Krüger, D. H.	Sy 23-FV-03
Krüger, R.	PKV 09-02
Krumkamp, R.	Sy 35-FV-01, P-204
Kubis, J.	Sy 04-FV-02
Kuczewski, C.	Sy 16-FV-03
Kuhlen, K.	Sy 08-FV-03
Kuhlmann, P. H.	P-183
Kuhns, M.	Sy 46-FV-01, P-009
Kuijpers, T.	Sy 36-FV-01
Kuját, C.	PKV 03-04
Kulis-Horn, R.	Sy 23-FV-01
Kulozik, K.	P-002
Kunkel, M.	P-001
Küpper-Tetzl, C.	Sy 46-FV-03, P-192
Kurosinski, M.-A.	Sy 16-FV-03
Kurth, F.	PKV 03-03, P-074, P-126, P-159
Kurth, T.	P-062, P-073
Kurzai, O.	Sy 55-FV-01, Sy 55-FV-03, PKV 02-02, P-047, P-055, P-056, P-061, P-139
Küster, P.	P-166

Kutz, J.-M.	PKV 08-01
Kuznetsova, I.	PKV 01-05
Kwok, W. W.	P-078
Lachmann, R.	Sy 02-FV-01
Lagrou, K.	P-182
Lahmer, T.	P-066
Lainka, E.	P-015
Lajqi, T.	P-168
Lakemeyer, L.	P-121, P-121
Lakowa, N.	P-070, P-071, P-077
Lala, B.	PKV 09-02
Lâm, T.-T.	P-047, P-056, P-112
Landgraf, I.	P-126
Landsmann, L.	P-204
Lange, B.	Sy 16-FV-03, Sy 60-FV-03, P-063
Lange, C.	P-009
Lange, U.	P-104
Langer, S.	Sy 55-FV-02, P-111
Längler, A.	PKV 07-02
Langley, J. M.	P-121
Lara Dutan, A. C.	P-198
Last, K.	Sy 01-FV-01 , Sy 36-FV-03, P-065
Latham, C.	P-093
Latorre, I.	Sy 05-FV-01
Lattwein, E.	P-194
Lautenbach, M.	Sy 58-FV-01
Laws, H.-J.	Sy 36-FV-03
Le, N. H.	PKV 03-03, P-074, P-126
Le-Trilling, V. T. K.	PKV 04-05, P-096,
Learoyd, T.	P-208
Leckler, J.	Sy 01-FV-03, P-118
Lee, D.-G.	P-121
Lee, M.-P.	P-098
Legat, L.	P-129
Lehmann, C.	P-013, P-054
Lehmann, C.	P-070, P-071, P-077
Lehr, C.-G.	P-144
Lehrnbecher, T.	Sy 36-FV-03
Leibenguth, M.-T.	Sy 59-FV-03, P-191
Leistner, R.	Sy 33-FV-01, PKV 05-01, P-151
Lell, B.	Sy 44-FV-02
Lemke, E.	PKV 05-01, P-151
Lemma, G.	P-157
Lemuth, O.	P-128
Lendamba, R. W.	P-170, P-170
Lenz, V.	P-043
Leon.Mateos, L.	P-175
Leong, C. L.	P-098
Lepper, P. M.	P-065
Leroux-Roels, I.	P-121
Letang, E.	P-094, P-095
Leubner, H.	PKV 06-06
Levin, M.	Sy 36-FV-01
Leyk, S.	Sy 29-FV-01
Liebau, L.	P-160
Liebe, T.	P-128
Liese, J. G.	Sy 36-FV-03, Sy 55-FV-01, Sy 55-FV-03, Sy 60-FV-02, PKV 07-07, P-061, P-063, P-106, P-112, P-135, P-139, P-146
Lievens, M.	P-122
Lindau, A.	Sy 32-FV-01
Lindemann, M.	P-042, P-043
Lindner, A. K.	Sy 01-FV-02, PKV 09-04, PKV 10-06, P-039, P-060, P-115
Lingscheid, M.	PKV 08-01
Lingscheid, T.	Sy 04-FV-02, P-159
Lingstaedt, M. G.	PKV 04-03
Linné, R.	P-053
Linsler, S.	P-019
Lippmann, N.	Sy 53-FV-01
Liss, M.	P-069
Little, S.	P-086
Liu, C.-S.	P-122
Liu, Y.	PKV 09-03, P-177
Löbermann, M.	P-190
Lochmanová, A.	P-059
Loderstädt, U.	PKV 08-05
Loell, E.	Sy 03-FV-02
Lohmann, K. L.	Sy 33-FV-03
Lohmeier, K.	PKV 07-02

Lohse, A. W.	P-078
Looso, M.	Sy 28-FV-01
López López, R.	P-175
Lorbeer, R.	P-138
Lorenz, E.	PKV 08-01
Lorenz-Depiereux, B.	P-138, Sy 16-FV-02
Low, E. L.	P-090, P-092
Lübbert, C.	Sy 15-FV-03, Sy18-FV-03, PKV 05-02, P-009, P-026, P-131, P-150, P-171, P-184
Lübke, P.	P-147
Lübke-Becker, A.	Sy 33-FV-01
Lück, C.	PKV 07-03
Lüdde, T.	P-022, P-046, P-079, P-100, P-157
Lupoli, G.	Sy 03-FV-01
Lütgehetmann, M.	PKV 09-06, P-010
Lutz, M.	PKV 07-02
Lützen, U.	PKV 03-04
Luz, J. K.	P-150, P-154
Macholz, M.	P-009
Mack, F.	P-098
Macken, A.	P-116
Mackenstedt, U.	Sy 32-FV-01
Mader, M.	Sy 33-FV-02, P-078
Madlener, K.	P-104
Mad'ar, R.	P-068
Maganga, L.	PKV 08-03, P-203
Mahajan, U. M.	Sy 16-FV-01, P-072
Mahmoudou, S.	Sy 29-FV-02
Maier, C.	Sy 01-FV-02, P-063
Maier, D.	P-045
Maier, F. I.	P-021
Maier, M.	Sy 60-FV-01
Mailosi, B.	Sy 59-FV-01
Maischack, F.	P-085
Makiala, S.	P-210
Malainou, C.	Sy 28-FV-01 , PKV 01-05
Malin, J.	P-013
Mall, M. A.	P-062, P-073
Mallet, F.	Sy 36-FV-01
Mallewa, J.	PKV 09-06
Mallon, P.	P-116
Malmström, N.	Sy18-FV-03, P-184
Mambo Muvunyi, C.	P-155, P-160
Mandraka, F.	Sy 17-FV-01
Mandranto, T.	Sy 35-FV-01
Manger, B.	PKV 02-03
Manger, K.	PKV 02-03
Manotas, F.	Sy 03-FV-01
Manouana, G. P.	Sy 59-FV-02
Mansouri, S.	PKV 01-05
Marandu, T.	PKV 08-03, P-203,
Marcelin, A.-G.	P-094
Marchand, C.	P-020
Marchese, V.	Sy 06-FV-01 , Sy 35-FV-01, Sy 44-FV-03
Marchesi, F.	PKV 02-01P, -101, P-102, P-103, P-105
Marcus, U.	Sy 23-FV-01, P-145
Maréchal, C.	P-122
Marín, A.	Sy 05-FV-01
Marner, M.	PKV 09-03, P -177
Marongiu, A.	P-097
Marta, M.	P-057
Martel, P.	Sy 35-FV-01
Martin, H.	P-098
Martin, L.	Sy 36-FV-03, PKV 09-02, P-169
Martín-Pérez, S.	PKV 02-01
Martinek, J.	P-059, P-068
Martinez Tauler, M. d. P.	Sy 29-FV-01
Martinón-Torres, F.	Sy 36-FV-01, P-121
Martins, T. F.	Sy 32-FV-01
Marx, K.	Sy18-FV-03
Marx, S.	Sy 03-FV-03
Mas-Peiro, S.	Sy 05-FV-02
Masjosthusmann, K.	P-034
Maske, J.	PKV 07-05
Maslowski, S. M.	P-137
Massion, P.	P-046
Matanje, B. L.	Sy 59-FV-01
Mathé, P.	Sy 14-FV-01, Sy 26-FV-03
Mathes, T.	PKV 06-01

Matt, U.	Sy 28-FV-01, PKV 01-05
Matzarakis, A.	Sy 26-FV-03
Maurer, C.	P-176
Maurer, C.	P-025
Mavarani, L.	P-099
Mavoungou, J. F.	P-170
Maximiliano, F.	PKV 01-05
May, J.	Sy 06-FV-01, Sy 35-FV-01, Sy 44-FV-03, PKV 08-01
Mayer, A. B.	P-161
Mayer, B.	P-143
Mayerle, J.	Sy 16-FV-01, P-072, P-080, P-081
Mazigo, H. D.	Sy 44-FV-01, P-199, P-200, P-201, P-202 , P-206
Mbabazi, L.	P-172
Mbale, B.	PKV 09-06
Mbarushimana, D.	Sy 15-FV-01
Mbehang Nguema, P. P.	P-170
McCulloch, E.	P-050
McDonogh, M.	Sy 55-FV-01
McMahon-Roessle, S. A.	P-142
Mees, J.	P-047, P-056
Mehrotra, M.	P-086
Meier, C.-M.	P-110
Meier, D.	P-049
Meier, J.	PKV 01-04, P-127, P-130
Meisterfeld, S.	Sy 58-FV-02
Mellinghoff, S.	P-176
Mellmann, A.	P-008, P-031, P-044
Memisevic, N.	P-024
Mensching, L.	PKV 04-03, PKV 04-06
Merienne, C.	P-020
Merkel, P.	PKV 01-02
Mertens, P.	P-148
Mertins, S.	Sy 30-FV-01
Messere, N.	Sy 24-FV-03
Messmann, H.	Sy 03-FV-02, Sy 06-FV-03, P-025, P-053
Mettal, U.	PKV 09-03, P-177
Metwally, N.	Sy 29-FV-01
Meurer, A.	P-097
Mey, S.	P-179
Meybohm, P.	Sy 16-FV-02
Meyer, F.	P-042
Meyer, K.	PKV 06-04
Meyer, S.	P-019
Meyer, T.	Sy 55-FV-01
Meyer-Buehn, M.	PKV 09-03, P-177
Meyer-Schwickerath, C.	Sy 14-FV-01, Sy 14-FV-02 , Sy 17-FV-02, Sy 17-FV-03
Mhidze, J.	PKV 08-03, P-203
Miandrisoa, E.	Sy 06-FV-02
Michel, P.	P-167
Michelet, R.	Sy18-FV-02
Migaud, P.	PKV 04-01
Mihajlovic, S.	PKV 09-03, P-177
Mihm, J.	Sy 03-FV-03
Mikolajczyk, R.	Sy 36-FV-02, Sy 55-FV-02, PKV 02-06, P-111
Miljukov, O.	Sy 16-FV-02
Millar, D.	P-207
Millet, J.-P.	Sy 05-FV-01
Milovanovic, M.	Sy 16-FV-02
Mitrov, L.	Sy 01-FV-02, Sy 16-FV-02, P-049, P-138
Miura, A.	Sy 24-FV-03
Möbus, S.	PKV 01-04, P-127, P-130
Mockenhaupt, F. P.	Sy 15-FV-01, PKV 09-04, P-060, P-062, P-073, P-155,
Modjesch, M.	PKV 01-04, P-127, P-130
Moehlmann, M. W.	P-204
Molina, J.-M.	P-087
Möll, H.	Sy 36-FV-01
Möllers, M.	P-163, P-164
Momba, G.	Sy 59-FV-01
Mombo-Ngoma, G.	Sy 44-FV-02, P-134, P-170
Mondal, D.	Sy 15-FV-02, PKV 08-02
Monecke, S.	PKV 06-03 , P-123, P-136
Monin, M. B.	Sy 08-FV-03, P-076
Monod, M.	P-179
Moodley, R.	P-095
Moor, I.	PKV 02-06
Moor, J.	P-069
Moor, M. B.	P-069
Morales Benavides, I.	PKV 03-06, P-058
Mordhorst, I.	P-051

Mordmüller, B.	Sy 29-FV-02
Moreno, J.	PKV 08-02
Moreno, J. L.	Sy 08-FV-01
Mosoba, M.	PKV 08-03, P-203
Moter, A.	PKV 04-02, P-040
Motlochová, J.	P-059
Mouanga-Ndzime, Y.	P-170
Moussounda, M. Y.	P-170
Mueller, A.	P-199, P-200, P-201, P-202, P-206
Mueller, K.	Sy 03-FV-02
Muenchhoff, M.	P-138
Mugassa, S.	P-199, P-200, P-201
Mulate, Y. W.	P-210
Müller, A.	Sy 05-FV-03, Sy 44-FV-01 , PKV 07-02, PKV 10-02, PKV 10-03
Müller, C.	P-176
Müller, E.	PKV 06-03, P-123 , P-136
Müller, E.	P-022
Muller, G. C.	P-189
Müller, H.	P-084
Müller, L.	P-079
Muller, N.	Sy 06-FV-02
Müller, R.	Sy18-FV-01
Müller, S.	PKV 06-04
Müller-Ladner, U.	PKV 01-06, PKV 10-04, P-017, P-104, P-186
München, D.	P-109
Münchhoff, M.	Sy 16-FV-01
Münstermann, D.	P-051
Murajda, L.	P-060
Musaazi, J.	P-172
Mütze, H.	P-179, P-180
Muzalyova, A.	Sy 06-FV-03, P-053
Mwazighe, R.	Sy 60-FV-03
Mwingira, U.	PKV 08-03, P-203
N'Gbesso, K. Y.	Sy 59-FV-03, P-191,
Nabajja, H.	P-172
Nachtigall, I.	P-174
Nacov, J. A.	Sy 28-FV-03, PKV 01-03, P-120
Naendrup, J.-H.	P-181
Nährig, S.	P-166
Nakanjako, D.	P-210
Nakanwagi, P.	P-122
Nakate, V.	P-172
Nambiar, S.	P-051
Nantenaina, M.	Sy 35-FV-01
Nattermann, J.	P-076
Nauck, C.	P-033
Nauck, M.	P-049, P-138
Naumann, H.-T.	Sy 04-FV-01
Nava, S.	Sy 32-FV-01
Nazary, A.	P-144
Ndagijimana, V.	P-155
Ndarama, E.	Sy 59-FV-01
Ndoli, J.	Sy 15-FV-01
Nemat, S.	P-110
Nenoff, P.	P-023, P-179
Neumann, B.	PKV 05-02, P-171
Neumann, J.	P-090
Ngenya, A.	PKV 08-03, P-203
Nickel, O.	P-131
Nickolaus, K. A.	P-104
Niederfahrenheit, A.	P-143, P-161
Niekler, P.	PKV 07-07 , P-106, P-146
Niemann, F.	PKV 07-02
Niemann, S.	Sy 05-FV-02
Niemeyer, D.	P-050
Niese, H.	PKV 06-04
Niesters, H. G.	P-050
Nitsche, O.	P-129
Nkeshimana, M.	P-155, P-160
Nkoghe, O.	Sy 44-FV-02
Noatnick, M.	P-107
Nordmann, T.	P-035
Normark, S.	PKV 01-02
Nowag, A.	Sy 17-FV-01
Nsanzimana, S.	P-155
Nsi, G.	P-170
Nsibirwa, S.	P-172
Nunes-Rodrigues, R.	PKV 02-01

Nurjadi, D.	P-038
Nürnberg, M.	PKV 09-04, PKV 10-06, P-039
Nürnberg, C.	Sy 16-FV-02
Nwokike, P. O.	P-082, P-083
Nyawale, H.	P-056
Nyukuri, D.	P-002
Nzamba Maloum, M.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Obagaye, M.	P-082
Obagaye, O.	P-083
Ober, V.	P-048
Obermeier, P.	Sy 02-FV-03, P-036
Obiang, R.	Sy 59-FV-02
Obiegala, A.	Sy 33-FV-03
Obst, W.	Sy 16-FV-02
Ochel, K.	P-007
Oechsle, A.-L.	P-063
Oertel, J.	P-019, P-109
Oestereich, L.	P-084
Ogbuagu, O.	P-087
Oka, S.	P-093
Okeguale, J.	P-082, P-083, P-084
Okogbenin, E.	P-082, P-083
Okogbenin, S.	P-082, P-083, P-084
Okoli, C.	P-094
Okuni, J. B.	P-210
Okwu, D. G.	Sy 44-FV-02, P-170
Olalla, J.	P-095
Olalla Sierra, J.	P-090
Olaru, I. D.	P-164, P-163
Oliveira, R.	Sy 15-FV-01
Olivieri, M.	PKV 09-01, P-029
Ollech, A.-M.	P-074, P-126
Oma, D. H.	PKV 06-02
Omansen, T.	P-082, P-083, P-084
Omar Mosquera, M.	P-198
Orth, H. M.	P-046, P-079
Ortiz, D.	Sy 55-FV-02
Ortmann, J.	Sy 16-FV-03
Oseghale, C.	P-083
Osiyemi, O.	P-087, P-093, P-095
Oswald, M.	P-072
Otte, M.	P-042
Ouedraogo, A. A.	P-152
Owachi, D.	P-004
Oyee, J.	P-095
Öz Kamiloglu, A.	P-194
Özenci, V.	P-182
Pagano, L.	PKV 02-01, P-101, P-102, P-103, P-105
Page, L.	Sy 03-FV-02
Palzer, H.	Sy 03-FV-01
Pana, Z. D.	Sy 01-FV-03, Sy 28-FV-03, P-116, P-118
Panholzer, B.	PKV 03-04
Paolini, M.	PKV 09-01, P-029
Papan, C.	Sy 01-FV-01, Sy 36-FV-03 , P-065
Pape, D.	PKV 03-04
Papi, A.	P-121
Pappa, K.	P-095
Pärisch, T.	P-155, P-160
Park, J. H.	P-034
Park, S.	P-083
Parry, C.	P-094
Paschold, L.	P-111
Pasquau, J.	P-094
Paul, E.	P-083
Paul, G.	Sy 17-FV-02
Paulussen, E.	PKV 03-02
Paulussen, M.	PKV 07-02
Pavoncello, V.	Sy 44-FV-03
Pecar, A.	Sy 36-FV-02, P-183
Penack, O.	PKV 03-01
Pentek, F.	PKV 07-02
Perez, R.	PKV 07-02
Pernpruner, A.	Sy 16-FV-01, P-048 , P-064, P-080, P-081
Peter, S.	Sy 26-FV-03
Peteranderl, C.	Sy 28-FV-01
Peters, H.	P-160
Petersmann, A.	Sy 01-FV-02, Sy 16-FV-03, P-063,

Petrányi, G.	P-189
Petri, E.	Sy 24-FV-03
Petri, N.	Sy 03-FV-01, Sy 55-FV-01, PKV 02-02, P-047, P-055, P-056
Petzold, M.	Sy 58-FV-02
Pfäfflin, F.	Sy18-FV-02
Pfarr, K.	Sy18-FV-01
Pfeffer, M.	Sy 33-FV-03
Pfeifer, Y.	Sy 53-FV-01, PKV 05-02, P-171
Pfeil, J.	PKV 07-05
Pfister, F.	Sy 23-FV-03
Phuti, A.	P-155
Piening, T.	P-155, P-160
Pietsch, C.	Sy 60-FV-01, P-011
Pietsch, F.	P-139
Pilgram, L.	P-138
Pilic, D.	P-015
Pingel, M.	PKV 07-02
Pinilla, Y. T.	PKV 07-06
Pioch, A.	P-074, P-126
Pirot, F.	P-020
Pischke, S.	Sy 33-FV-02, P-078
Plaschka, D.	P-114
Platten, M.	Sy 17-FV-01
Pletz, M.	PKV 03-02
Pley, C.	P-138
Plinke, C.	P-036
Plum, G.	P-013
Pokorn, M.	Sy 36-FV-01
Polk, S.	PKV 06-04
Pollard, A.	Sy 36-FV-01
Poplawska, K.	P-114, P-129
Porta, F.	P-075
Postel, N.	P-089
Potthoff, A.	P-051, P-099
Pracht, E.	P-054
Praschmo, D.	P-110
Prat-Aymerich, C.	Sy 05-FV-01
Prelog, M.	Sy 03-FV-01
Prenzel, F.	P-173
Prescher, S.	P-162
Priest, J.	P-094
Proctor, R. A.	PKV 05-05, P-165
Propach, C.	Sy 60-FV-01, P-011
Prozorov, A. M.	P-189
Prüß, H.	Sy 15-FV-03
Prusinskas, B.	P-015
Puradiredja, D. I.	Sy 06-FV-01, PKV 08-01
Purschke, O.	PKV 02-06, P-111
Püschel, J.	P-069
Quast, M.	Sy18-FV-03
Rabodonirina, M.	P-020
Raczeck, P. S.	P-110
Radt, C.	P-204
Rafaralahivoavy, T. R.	Sy 06-FV-01
Raichle, C.	Sy 16-FV-02
Rakotoarivelo, R. A.	Sy 06-FV-01, Sy 35-FV-02, Sy 35-FV-01, Sy 44-FV-03, PKV 08-01, PKV 08-06
Rakotomalala, S. R.	Sy 44-FV-03, PKV 08-01
Rakotomalala, Z.	PKV 08-01
Rakotozandrindrainy, R.	Sy 35-FV-01, Sy 35-FV-02, PKV 08-01, PKV 08-06
Ramgopal, M. N.	P-093
Ramharter, M.	Sy 59-FV-02, P-012, P-028, P-035, P-082, P-083, P-084, P-204
Randrianarisoa, T.	Sy 06-FV-01
Ranjaharinony, F.	Sy 06-FV-02
Rasamoelina, T. M.	Sy 35-FV-02, Sy 44-FV-03, PKV 08-01, PKV 08-06
Rasch, S.	P-066
Ratefiarisoa, S.	PKV 08-01
Rath, A.	PKV 02-05, PKV 05-03, PKV 05-04 , P-149, P-156
Rath, P.-M.	PKV 07-02, PKV 10-01, P-015, P-020, P-027
Rausche, P.	Sy 44-FV-03, PKV 08-01
Rauschenberger, V.	Sy 55-FV-01
Rauschning, D.	P-054
Raz, N. E.	PKV 06-02
Razafimahefa, S. H.	Sy 06-FV-01
Razafindrakoto, R.	Sy 35-FV-01
Reale, S.	Sy 24-FV-02
Reese, J.-P.	P-049, P-138
Reichelt, G.	P-114

Reifenrath, K.	Sy 36-FV-03
Reinecke, F.	P-072
Reiner, F.	P-110
Reinholdt, C.	P-195
Reinicke, M.	P-128
Reinold, J.	PKV 01-01, P -132
Reinoso-Schiller, N.	PKV 06-01
Reinsberg, F.	P-204
Reisen, H.	Sy 14-FV-01
Reisinger, E. C.	P-190, P-195
Reistle, B.	PKV 06-04
Reith, W.	P-109
Remkes, A.	Sy 35-FV-01, Sy 35-FV-01, Sy 44-FV-03
Remppis, J.	Sy 59-FV-02
Renders, L.	P-057
Renner, S.	P-166
Rentzsch, K.	Sy 15-FV-03
Reppes, P.	PKV 07-02
Rettig, A.	PKV 03-01
Reusch, J.	Sy 03-FV-01, Sy 55-FV-01, PKV 02-02, P-047, P-055, P-056
Revay, E. E.	P-189
Rhee, M.	P-087, P-088
Richter, E.	P-096, PKV 04-05
Richter, J.	Sy 06-FV-01, PKV 08-04 , PKV 10-06, P-115
Rickerts, V.	Sy 04-FV-02
Rieg, S.	Sy 14-FV-01, Sy 14-FV-02, Sy 26-FV-03, Sy 30-FV-01, PKV 06-04, P-003, P-138, P-144
Rieke, G.	P-076
Riese, P.	P-111
Riese, T.	P-049
Rink, L.	P-018, P-020
Rissland, J.	P-065
Ritter, M.	PKV 08-03, P-203
Robert, E. K.	P-129
Robineau, O.	P-091
Roch, M.	P-162
Rochel, L. M.	Sy 28-FV-03
Rockstroh, J. K.	Sy 08-FV-03, P-076
Rodiah, I.	Sy 16-FV-03
Rodrigues Martins, T.	P-051
Rodriguez, E.	PKV 09-05, P-089
Rodriguez, R. C.	P-060
Rodriguez Martinez, A. C.	P-160
Rodriguez-Molino, P.	Sy 05-FV-01
Roemmele, C.	Sy 03-FV-02
Rohde, H.	P-010
Rohn, H.	PKV 10-01, P-027, P-042, P-043
Röhner, M.	P-085
Rohr, S.	P-013
Röhler, T. R.	PKV 02-04
Roider, J.	P-048
Rokya, C.	PKV 07-02
Romano, A.	P-103
Romeo, L. L.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
Romme, K.	P-166
Römmele, C.	Sy 01-FV-02, Sy 16-FV-02, P-049, P-053
Rosenthal, A.	Sy 59-FV-01
Rossaert, A.-C.	Sy 04-FV-02
Rossi, S.	P-075
Rössler, S.	P-030
Rossow, V.	P-129
Rothe, C.	P-143, P-161, P-189, P-204
Rottmayer, K.	P-070, P-077
Routy, J.-P.	P-095
Rox, K.	Sy18-FV-01
Roy, M.	Sy 15-FV-02, PKV 08-02
Roy, S.	Sy 15-FV-02, PKV 08-02
Ruane, P. J.	P-086
Rubio Acero, R.	P-073
Rübo, J.	PKV 07-02
Rücker, V.	Sy 55-FV-03
Rudi, W.-S.	P-072
Rumpf, C.	P-008, P-166
Rupp, J.	Sy 26-FV-03, P-038, P-067
Ruppert, N.	P-095
Rust, M.	Sy 30-FV-02, P-005
Ruzicka, M.	P-048, P-064 , P-080, P-081
Rwagasore, E.	P-155, P-160
Rybak, R.	Sy 08-FV-03
Rybniker, J.	Sy 46-FV-02, P-013

Saal, M.	P-077
Saalfrank, J.	Sy 35-FV-01
Saar, M.	P-196
Sabel, B.	Sy 16-FV-01
Sabriá, J.	Sy 05-FV-01
Sachenbacher, S.	P-064, P-080, P-081
Sack, J.	Sy 60-FV-02
Saggu, P.	P-095
Sahali, S.	P-091
Saifi, T.	P-091
Salaun, B.	P-122
Saldaitis, A.	P-189
Salmanton-García, J.	Sy 01-FV-03 , Sy 28-FV-03, PKV 01-03, PKV 02-01, P-101, P-102, P-103, P-105, P-116 , P-118, P-119, P-120, P-158, P-178, P-182
	PKV 05-03, P-156
Salzberger, B.	P-189
Samake, S.	Sy 59-FV-01
Sambani, C.	P-050
Sambri, V.	P-085
Sammet, S.	Sy 05-FV-01
Sánchez-Montalva, A.	Sy18-FV-01
Sandargo, B.	PKV 03-03, P-074, P-126
Sander, L. E.	Sy 24-FV-01
Sandig, V.	P-060
Sarma, N.	P-059, P-194
Saschenbrecker, S.	P-013, P-049
Sauer, G.	PKV 01-05
Savai, R.	Sy 15-FV-01
Savelsberg, D.	Sy 53-FV-02
Scarsella, L.	PKV 09-03, P-177
Schäberle, T. F.	P-060
Schade, C.	P-085, P-099
Schadendorf, D.	Sy 16-FV-02
Schäfer, C.	Sy 04-FV-03
Schalk, E.	PKV 07-01
Schara-Schmidt, U.	PKV 05-05, P-147, P-165
Schauffler, K.	P-163, P-164
Schaumburg, F.	Sy 26-FV-02
Schaumburg, T.	Sy 17-FV-02
Scheder-Bieschin, J.	Sy 16-FV-02
Scheer, C.	PKV 06-01
Scheithauer, S.	P-091
Schellberg, S.	Sy 16-FV-01
Scherer, C.	P-114
Scherer, J.	Sy 01-FV-02, Sy 16-FV-02, P-049, P-138
Scherer, M.	P-001
Scherf-Clavel, O.	Sy 55-FV-01
Scherzad, A.	PKV 09-05, P-089 , P-092,
Scherzer, J.	PKV 02-03
Schett, G.	Sy18-FV-01
Schiefer, A.	Sy 08-FV-03, P-076
Schlabe, S.	Sy 36-FV-01
Schlapbach, L.	P-063, P-166
Schlegtendal, A.	PKV 04-03
Schloer, S.	PKV 05-01 , P-151
Schlosser, B.	Sy 16-FV-03
Schlotz, M.	Sy 16-FV-02
Schmid, J.	Sy 30-FV-01
Schmid, M.	Sy 23-FV-02
Schmidt, A.	Sy 30-FV-01
Schmidt, A.	Sy 23-FV-01
Schmidt, A. J.	P-099
Schmidt, B.	Sy 16-FV-02
Schmidt, J.	PKV 01-01, P-132
Schmidt, J.	PKV 02-03
Schmidt, K. G.	Sy 03-FV-03, PKV 02-04 , P-124
Schmidt, T.	Sy 02-FV-02, PKV 06-06, P-010
Schmiedel, S.	Sy 01-FV-02
Schmiedel, Y.	P-007
Schmiedel, E.	Sy 28-FV-03, PKV 01-03, P-120
Schmitt, H.-J.	PKV 03-01
Schmitt, T.	PKV 07-02
Schmitz, R.	P-089
Schneeweis, S.	P-004, P-026
Schneider, A.	P-188
Schneider, A.	P-115
Schneider, A.	P-108
Schneider, D.	P-057
Schneider, J.	

Schneider, J.	P-049
Schneider, J.	PKV 07-03, PKV 07-04, P-052 , P-108
Schneider, L.	P-155 , P-160
Schneider, L.	PKV 03-02
Schneider, M.	P-094, P-095
Schneider, T.	Sy18-FV-01
Schneider-Brachert, W.	PKV 02-05, PKV 05-03, PKV 05-04, P-149, P-156
Schneiderhan-Marra, N.	Sy 16-FV-03
Schneitler, S.	Sy 59-FV-03, P-109, P-191, P-197, P-205
Schnoy, E.	P-053
Schoeler, S.	P-163, P-164
Schoen, C.	P-106
Schöler, L.	PKV 04-05, PKV 04-05, P-096, P-096
Scholten, S.	PKV 09-05
Schommers, P.	P-013, P-037, P-054
Schön, C.	P-112
Schönberger, T.	P-110
Schöndorf, D.	P-109, P-110
Schönfeld, A.	P-042
Schönfeld, V.	PKV 03-03
Schönherr, S.	P-004
Schonhoff, P.	PKV 07-02
Schranz, T.	P-021
Schreiber, S.	P-091, P-097
Schrezenmeier, H.	Sy 23-FV-03
Schroten, H.	P-063
Schubert, O.	Sy 08-FV-03
Schubert-Unkmeir, A.	P-047, P-056
Schuhmacher, C.	PKV 06-04
Schuler, F.	P-031, P-163, P-164
Schuller, P.	PKV 10-03
Schulte, S.	P-078
Schultheiß, C.	P-111
Schultheis, H.	Sy 28-FV-01
Schulz, C.	Sy 16-FV-01, P-072, P-080, P-081
Schulz-Schaeffer, W. J.	P-109
Schulze, N.	PKV 06-02
Schulze zur Wiesch, J.	Sy 33-FV-02, P-078
Schulze-Sturm, U.	PKV 06-06, P-010
Schumacher, R. F.	P-075, P-152
Schumacher, T.	P-123
Schunk, M.	P-143, P-161
Schurig, S.	P-147
Schüttfort, G.	P-192
Schütz, A.	Sy 24-FV-01
Schwab, F.	P-153
Schwartbeck, B.	P-166
Schwarz, S.	Sy 33-FV-01
Schwarz, T.	P-074, P-126
Schwarz, T. F.	PKV 10-03, P-122 , P-121
Schwarz, T.	PKV 07-02
Schwarze-Zander, C.	P-076
Schwegmann, K.	P-174
Schweiger, B.	PKV 07-01
Schweizer, E.	P-004
Schwierzeck, V.	P-031, P-044
Seb-Akahomen, O. J.	P-082, P-083
Seeba, H.	P-198
Segal-Maurer, S.	P-087
Sehnbrede, M.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04
Seibel, K.	Sy 16-FV-02, P-049
Seifert, H.	Sy 26-FV-03
Seiler, C.	P-052
Selb, R.	Sy 02-FV-01
Selzer, G.	PKV 07-02
Semret, M.	PKV 06-02
Sendegeya, A.	Sy 15-FV-01
Sender, V.	PKV 01-02
Senger, S.	P-109
Sergeev, D.	PKV 09-04
Serova, K.	P-051
Seruyange, E.	P-155
Sester, M.	Sy 03-FV-03, Sy 16-FV-03, PKV 02-04, P-124
Sester, U.	Sy 03-FV-03, PKV 02-04, P-124
Sette, A.	P-078
Sewerin, P.	Sy 24-FV-02
Seybold, J.	P-060, P-062, P-073
Shaikh, H.	P-155
Shamsrizi, P.	P-072

Sharma, M.	Sy 24-FV-03
Sharquie, K. E.	P-180
Shawa, I.	PKV 09-06
Shen, C.-F.	Sy 36-FV-01
Shiban, E.	P-025
Shijaku, F.	P-012
Shresta, B.	P-014
Sicuri, E.	Sy 35-FV-02, PKV 08-01, PKV 08-06
Sidney, J.	P-078
Siedler, A.	P-145
Sieg, M.	Sy 33-FV-03
Siekmeyer, M.	Sy 60-FV-01
Signorini, L.	P-075
Sih, C.	P-084
Sikdar, S.	Sy 16-FV-02, P-049
Silberbauer, I.	Sy 16-FV-02
Silungwe, N.	PKV 09-06
Simon, A.	Sy 36-FV-02, Sy 36-FV-03, P-019, P-109, P-110
Simon, D.	PKV 02-03
Simon, V.	Sy 06-FV-03
Simonsen, G. S.	PKV 06-02
Sing, A.	P-034
Sircar, K.	Sy 17-FV-03
Skaletz-Rorowski, A.	P-051
Skipiol, K. E.	P-142
Slama, L.	P-090
Smith, K.	P-093, P-095
Smith, M. R.	PKV 06-03
Smola, S.	P-065, P-133
Söffing, H.-H.	P-123
Sokolov, E.	P-190
Sokolova, I.	P-190
Soler-Wenglein, J.	P-016
Sombetzki, M.	P-190, P-195
Sommer, B.	P-025
Sommer, N.	PKV 01-05
Soncini, E.	P-075
Sörgel, F.	Sy 04-FV-01
Specht, A.	P-060
Spielberger, B.	P-144
Spille, U.	PKV 07-02
Spindler, R.	P-143, P-161
Spinner, C. D.	PKV 03-03, P-057, P -091
Spornraft-Ragaller, P.	Sy 08-FV-02, Sy 58-FV-02
Spring, J.	P-198
Springer, A.	Sy 32-FV-01
Sprute, R.	PKV 10-05, P-037
Sserubiri, L.	P-172
Staat, G.	P-114
Stadler, M.	Sy18-FV-01
Stahl, D.	P-049
Stark, K.	Sy 02-FV-01
Starzengruber, P.	PKV 03-02
Stecher, M.	P-013, P-049, P-054, P-138
Stefan, C.	P-192
Steffen, G.	Sy 02-FV-01
Stegemann, M. S.	Sy18-FV-02, Sy 58-FV-01, P-159, P-160
Stehle, S.	PKV 07-05
Stehling, F.	P-166
Steinbrecher, M.	P-025
Steinbrunn, T.	PKV 03-01
Steindor, M.	PKV 07-02, P-020
Steininger, P.	Sy 23-FV-03
Steinke, J.	P-181
Steinmann, J.	Sy 04-FV-01
Stellbrink, C.	P-049, P-138
Stemler, J.	Sy 28-FV-03, P-176
Stephan, C.	Sy 04-FV-02, Sy 05-FV-02, Sy 46-FV-03, P-002, P-097
Stephany, P.	P-013
Stern, M.	P-122
Sternjakob, A.	P-133
Stete, K.	P-003
Stewart, F. A.	Sy 01-FV-03, P-158
Stiba, K.	P-194
Stich, A.	Sy 01-FV-02, Sy 05-FV-03, PKV 10-02
Stiefel, M.	Sy 36-FV-02
Stiller, J.	Sy 33-FV-02
Stingu, C.-S.	Sy 53-FV-01
Stockdale, A.	PKV 09-06

Stocker, H.	PKV 03-03, PKV 04-01
Stocker, L.	PKV 10-05, P-037
Stockinger, M.	Sy 15-FV-03
Stöhring, T.	Sy 23-FV-02, P-107
Stojanovic, Z.	Sy 05-FV-01
Stövesand, T.	Sy 03-FV-01
Strasen, J.	PKV 10-02, PKV 10-03
Strassburg, C. P.	P-076
Stratil, J.	P-145
Strauß, E.-M.	P-057
Strecker, K.	Sy 05-FV-01
Streeck, H.	P-063, P-096, PKV 04-05
Streng, A.	Sy 55-FV-03, Sy 60-FV-02, PKV 07-07, P-061, P-063, P-106, P-112, P-135, P-139 , P-146
Strengert, M.	Sy 16-FV-03
Stroucken, B.	PKV 10-05
Strowig, T.	Sy 55-FV-02, P-111
Strube, C.	Sy 32-FV-01
Strumann, C.	P-069
Stubbe, H. C.	Sy 16-FV-01, P-048, P-064, P-072, P-080, P-081
Stuppe, D.	P-069
Sturm, E.	P-110
Stürmer, W.	Sy 03-FV-01
Stutz, R.	P-133
Suárez, I.	Sy 46-FV-02
Suárez, I.	P-013
Supparatpinyo, K.	P-098
Surat, G.	P-001
Süß, V.	P-129
Sutharsan, S.	P-166
Sutherland-Phillips, D.	P-093
Sutterer-Verrelli, A.	PKV 09-01, P-029
Sutton, K.	P-093
Sydow, K.	PKV 05-05, P-165
Tabra, M. K. H.	P-180
Tacoli, C.	Sy 15-FV-01
Taddei, F.	P-050
Takazawa, K.	P-122
Tamarozzi, F.	Sy 06-FV-01
Tanida, K.	P-010
Tannich, E.	PKV 09-06
Tanzberger, E.-L.	P-106
Tappe, D.	P-028
Tarner, I. H.	PKV 01-06, PKV 10-04, P-017, P-104, P-186
Tasci, S.	P-049
Tascilar, K.	PKV 02-03
Taube, C.	P-043
Taurines, R.	Sy 55-FV-01
Tebbe, B.	PKV 01-01, P-132
Tebbe, J. J.	Sy 16-FV-02
Tegethoff, S. A.	P-065
Temizel, S.	Sy 06-FV-03
Tenenbaum, T.	Sy 23-FV-02, Sy 36-FV-03, P-032, P-033, P-107, P-108, P-167
Tepasse, P.-R.	Sy 16-FV-02, P-049
Terefe, B.	P-100
Teschner, D.	PKV 03-01
Teufel, A.	P-049
Thal, S. C.	Sy 53-FV-02, P-137
Theegarten, D.	PKV 10-01, P-027
Theiler, T.	P-163 , P-164
Theloe, A.	Sy18-FV-02
Theodoropoulos, F.	P-043
Theuring, S.	P-062 , P-073
Thiel, K.	PKV 07-02
Thiel, V.	P-143
Thiem, A.	PKV 03-04
Thiem, S.	Sy 60-FV-01
Thimm, A.	PKV 07-02
Thomas, A.	P-042
Thomas, A.	P-064
Thome, U. H.	Sy 53-FV-01
Thoms Rodriguez, C.	PKV 06-03
Thomson, E.	PKV 09-06
Thorpe, D.	P-091, P-097
Thul, N.	P-197
Thümmeler, L.	P-042, P-043
Turner, N.	P-188
Tiedemann, J.	P-074, P-126
Tiemann, C.	Sy 23-FV-01, P-051

Tilch, K.	P-138
Többen, C.	Sy 28-FV-03
Tober-Lau, P.	PKV 03-03, P-074 , P-126
Tobudic, S.	PKV 03-02
Tobys, D.	Sy 26-FV-03, PKV 03-05
Tocha, C.	Sy 08-FV-03
Tolle, H.	PKV 03-06, P-058
Tomášková, H.	P-059, P-068
Tometten, L.	Sy 30-FV-03
Tominski, D.	Sy 04-FV-02, Sy 26-FV-01 , Sy 30-FV-02, P-140
Tonks, P.	Sy 24-FV-01
Tönnies, H.	P-044
Töpfner, N.	Sy 01-FV-02, P-061, P-063, P-069
Torabi, H.	Sy 29-FV-01
Torrelles, J. B.	Sy 05-FV-01
Totofotsy, O.	Sy 44-FV-03
Traore, A. S.	P-189
Traore, I.	P-189
Traore, M. M.	P-189
Trauner, M.	P-190
Trauth, J.	Sy 46-FV-01
Trawinski, H.	P-023, P-026, P-088
Treckmann, J.-W.	PKV 10-01, P-027
Tremmel, T.	Sy 30-FV-01
Trenkner, T.	PKV 04-06
Tricou, V.	Sy 24-FV-03
Triebelhorn, J.	P-057
Trilling, M.	PKV 04-05, P-096
Trinh, T. T.	PKV 03-05
Trittel, S.	P-111
Trost, U.	Sy18-FV-02
Trotter, A.	P-108
Truyen, U.	Sy 15-FV-02, P-147, P-210
Tschiedel, E.	P-015, P-020
Tsolia, M.	Sy 36-FV-01
Tsulaia, T.	P-196
Tufa, T. B.	P-079 , P-100, P-157
Turner, M.	P-094
Tuz, A. A.	PKV 01-01, P-132
Uebleis, A. O.	P-064
Uhl, B.	PKV 09-01, P-029
Uhrig, A.	P-160
Uhrlaß, S.	P-023, P-179 , P-180
Ummard-Berger, K.	P-089
Umutlu, L.	PKV 10-01, P-027,
Umutoni, M.	P-155
Unakal, C. G.	PKV 06-03
Urgatz, B.	PKV 07-02
Urio, A.	PKV 08-03, P-203
Urschel, R.	Sy 03-FV-03, P-124
Usuf, E.	Sy 36-FV-01
Utz, M.	P-144
Utzinger, J.	Sy 59-FV-03, P-191
Vahlenkamp, T. W.	Sy 33-FV-03
Valdinoci, E.	P-048, P-064, P-080
Valentin, H.	P-138
Valor-Mendez, L.	PKV 02-03
van Almsick, V.	P-031
van Bremen, K.	P-076
van Dam, G. J.	Sy 35-FV-02, PKV 08-06
van de Sand, L.	P-042
van den Heuvel, A.	PKV 07-02
van der Flier, M.	Sy 36-FV-01
van der Linden, M.	P-106
van der Velden, F.	Sy 36-FV-01
Van Der Wielen, M.	P-121
Van Hop, T.	PKV 07-02
van Koningsbruggen-Rietschel, S.	P-166
van Loon, W.	Sy 15-FV-01 , P-060, P-073
Van Mechelen, H.	P-090
van Praet, J.	P-103
van Uden, C.	Sy 30-FV-01
van Welzen, B. J.	P-092
van Wyk, J.	P-093
van Zyl-Smit, R. N.	P-121
Vandekerckhove, L.	P-092
VanderVeen, L.	P-086

Vanegas Ramirez, A.	P-035
Vazquez-Armendariz, A. I.	Sy 28-FV-01, PKV 01-05
Vehreschild, J. J.	Sy 04-FV-03, Sy 16-FV-02, PKV 03-01, PKV 06-02, P-013, P-045, P-049, P-138
Vehreschild, M.	Sy 01-FV-02, Sy 05-FV-02, Sy 16-FV-02, Sy 46-FV-02, PKV 06-02, P-049, P-192
Vella, G.	P-119
Vena, A.	P-182
Verdier, G.	P-094
Verhasselt, H.-L.	P-018
Verheyden, A.	Sy 59-FV-02
Vermon, C.	Sy 36-FV-01
Vielhauer, J.	Sy 16-FV-01 , P-072
Vieth, S.	Sy 36-FV-03
Vilde, A.	PKV 06-02
Villar Hernandez, R.	Sy 05-FV-01
Villinger, D.	P-007, P-160
Vinnemeier, C.	P-204
Vogel, E.	P-057
Vogel, U.	Sy 55-FV-01
Voice, M.	Sy 36-FV-01
Voigt, S.	PKV 07-01, P-018, P-020
Voit, F.	P-057, P-072
Volkmann, M.	Sy 60-FV-03
Völler, M.	PKV 09-02
von Ameln-Meyerhofer, A.	PKV 06-04
von Both, U.	Sy 36-FV-01, Sy 36-FV-02, Sy 36-FV-03, PKV 09-01, PKV 09-03, P-029, P-177, P-183
von Braun, A.	P-172
von Hake, J.	PKV 09-02
von Holt, I.	Sy 16-FV-03
von Kries, R.	P-063
von Landesberger, T.	PKV 06-01
Von Meißner, W. C. G.	P-069
Von Poblitzki, E.	P-069
von Schöning, D.	PKV 09-02
von Schrader, A.	P-143
Vorbeck, L.	P-002
Wachinger, J.	P-058, PKV 03-06
Wagenhäuser, I.	Sy 03-FV-01, Sy 55-FV-01, PKV 02-02, P-047, P-055, P-056
Wagenpfeil, G.	Sy 36-FV-03
Wagner, A.	P-109, P-110
Wagner, A.	Sy 33-FV-02
Wagner, F.	Sy 30-FV-01
Wagner, K.	Sy18-FV-01
Wagner, L.	P-057
Wagner, R.	Sy 24-FV-01
Waizmann, M.	P-097
Waldeck, F.	P-038
Waldmen, S. E.	P-086
Waldthaler, A.	P-167
Wallace, P. S.	P-050
Wallborn, T.	Sy 60-FV-01
Wallstabe, J.	P-139
Walzer, D.	Sy 14-FV-01, P-003
Wang, H.	P-087, P-098
Wang, L.	PKV 09-03, P-177
Wang, R.	P-095
Wanka, P.	P-129
Wasmuth, J.-C.	P-076
Wassilew, G.	PKV 05-05, P-165
Watkins, H.	Sy 24-FV-03
Weber, C.	Sy 17-FV-03
Weber, C.	Sy 08-FV-01 , Sy 23-FV-01
Weber, F. E.	Sy18-FV-02
Weber, P.	PKV 10-01, P-027
Weber, S.	Sy 46-FV-02
Weber, S.	Sy 58-FV-01
Wehr, C.	PKV 03-01
Weichert, S.	Sy 36-FV-03
Weidmann, M.	Sy 15-FV-02, P-148
Weigel, C.	P-022
Weikert, B.	P-153
Weiler-Norman, C.	PKV 09-06
Weinberg, G.	PKV 09-05
Weinbergerova, B.	P-103
Weinelt, F. A.	Sy18-FV-02
Weißbrich, B.	Sy 55-FV-01, Sy 60-FV-02, P-135, P-139
Weismantel, C.	Sy 16-FV-02
Weiss, S.	Sy 23-FV-03
Weitzel, T.	P-189

Wekenborg, M.	PKV 07-03
Wende, A.	P-147, P-196
Wende, M.	Sy 55-FV-02
Werner, G.	PKV 05-02, P-171
Westermayer, B.	PKV 09-05, P-089
Westphal, T.	P-078
Wetstein, M.	PKV 01-05
Wetzstein, N.	Sy 05-FV-02 , Sy 46-FV-02, Sy 46-FV-03, P-192
Wicha, S. G.	Sy18-FV-02
Wichelhaus, T. A.	Sy 05-FV-02, Sy 46-FV-03, P-192
Wichmann, O.	PKV 03-03
Wick, M.	P-113
Wiebecke, S.	Sy 05-FV-03
Wiegand, C.	P-180
Wiemer, D.	P-028, P-035
Wiemker, V.	P-198
Wiesen, M.	P-176
Wieser, A.	P-073
Wilde, B.	Sy 24-FV-02, PKV 01-01, P-132
Wildemann, M.	Sy 36-FV-02
Wilhelm, J.	PKV 01-05
Wilke, D.	Sy 14-FV-03, P-006
Wilke, K.	Sy 14-FV-03 , P-125
Willam, C.	Sy 23-FV-03
Willinger, B.	P-178
Wilmann, A.	P-057
Wilmes, D.	P-033
Wingen-Heimann, S.	Sy 04-FV-03, PKV 03-01 , P-049
Winkelmann, F.	P-190, P-195
Wintel, M.	PKV 09-04
Winter, C.	P-138
Winter, J.	P-114
Winter, K.	PKV 06-04
Winter, S.	P-013
Winterland, S.	P-016
Wipfler, P.	P-119 , P-158
Wirth, D.	PKV 06-04
Wirth, S.	PKV 07-02, P-137
Wisplinghoff, H.	Sy 17-FV-01
Witte, J.	PKV 06-06
Witten-Stephan, U.	Sy 30-FV-01
Witzenrath, M.	P-138
Witzke, O.	PKV 01-01, PKV 04-02, PKV 10-01, P-027, P-040, P-042, P-043, P-132
Woitalla, J.	P-038
Woldearegai, T. G.	Sy 29-FV-02
Wolf, J.	Sy 15-FV-03
Wolf, P.	Sy 46-FV-02
Wolf, R.	Sy 46-FV-02
Wolf, T.	Sy 46-FV-03, P-002
Wölfel, R.	P-161
Wolfert, C.	P-025
Wolff, C.	PKV 07-05
Wolff, S.	P-067
Wolke, S.	P-153
Wolkewitz, M.	Sy 01-FV-01, Sy 26-FV-03
Wollschläger, B.	P-166
Wolski, A.	Sy 33-FV-02
Wong, A.	P-091
Worku, A.	P-079
Wratil, P.	Sy 03-FV-01
Wright, E.	Sy 24-FV-01
Wu, Y.	Sy 29-FV-01
Wuestenberg, H.	P-054
Wüller, D.	PKV 07-02
Wunderlich, N.	P-064, P-080
Wünsche, T.	PKV 03-03
Wurster, S.	Sy 03-FV-02
Wuwer, Y.	Sy 30-FV-01
Wyatt, J.	P-116
Wyen, C.	Sy 04-FV-02, PKV 09-05, P-089, P-091, P-095
Wynne, B.	P-095
Wynne, T.	P-094
Xu, C.	PKV 02-06
Yagdiran, A.	Sy 17-FV-02, Sy 17-FV-03
Yakovlev, R. V.	P-189
Yanogo, A.	P-152
Yaqubi, K.	P-022

Yassari, A. H.	P-082
Yedikat, B.	PKV 09-04, P-039
Yeung, S.	Sy 36-FV-01
Ylisastigui, P.	P-122
Yono, M.	P-122
Yousef, A.	P-050
Zafinimampera, A.	Sy 44-FV-03
Zaidan-Braun, L.	PKV 09-02
Zaimova, I.	P-014
Zange, S.	P-161
Zannoli, S.	P-050
Zapf, D.	P-059
Zavadska, D.	Sy 36-FV-01
Zeder, A.	P-143
Zegarek, S.	P-009
Zelená, H.	P-059, P-068
Zellmer, S.	P-053
Zemlin, M.	PKV 02-04, P-019, P-133
Zenz, W.	Sy 36-FV-01
Zettler, M.	PKV 04-02, PKV 10-01, P-027, P-040
Zhang, F.	P-093
Zhang, F.	P-098
Zhang, W.	Sy 53-FV-02
Ziegler, C.	PKV 09-01, P-029
Ziegler, U.	Sy 33-FV-03
Ziguime, Y.	P-189
Zimmermann, N.	Sy 30-FV-01, PKV 06-04
Zimmermann, R.	Sy 23-FV-03
Zimmermann, R.	P-060
Zimmermann, S.	Sy 46-FV-02
Zinsou, J. F.	Sy 29-FV-02
Zoleko-Manego, R.	Sy 35-FV-03, PKV 04-04
Zongo, T.	P-152
Zopf, D.	P-123
Zorome, A.	P-152
Zvirbulis, V.	PKV 06-02

