

**INHALTSVERZEICHNIS:**

**Current Challenges in Viral Hepatitis**

*von Darius Moradpour (A. Witteck)* **2**

**Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Evolution of a Community Pathogen**

*von Henry F. Chambers (A. Witteck)* **6**

**Horror Autoinflammaticus: oder erst die Dosis macht das Gift.....**

*von Daniel N. Kastner (C. Gutmann)* **9**

**The Pneumococcus: Why a Commensal Misbehaves**

*von Jeffrey N. Weiser (S. Majer)* **13**

# Current Challenges in Viral Hepatitis

Darius Moradpour, MD; CHUV, Lausanne, Switzerland



(Zusammenfassung von Dr. Andrea Witteck)

In seinem Vortrag stellte Darius Moradpour unter Beweis, dass er das Hepatitis-ABC tadellos beherrscht und gab zu jeder der fünf viralen Hepatitiden ein kurzes Update.

## Hepatitis A (“Prize of progress”)

Dank der besseren hygienischen Verhältnisse ist die erwachsene Bevölkerung nicht mehr gegen Hepatitis A immun. Während die Infektion im Kindesalter in der Regel asymptomatisch verläuft, sieht man im Erwachsenenalter häufig schwere Verläufe. HAV als Ursache für akutes Leberversagen ist am Zunehmen.

In einem Mexikanischen Restaurant in Pennsylvania war während nur 3 Tagen (3.-6.10.2003) die Salsa mit HAV kontaminiert. 600 Menschen erkrankten (attack rate 18-29%, Inkubationszeit 1 Monat), 124 mussten hospitalisiert werden, ein Patient wurde lebertransplantiert und 3 Menschen starben. ([Wheeler, NEJM 2005;353:890-897](#)).

Eine generelle HAV-Impfstrategie könnte derartige Outbreaks verhindern und wäre aufgrund des flexiblen Impfschemas (2 Impfungen im Mindestabstand von 6 Monaten, keine Booster-Impfungen nötig) relativ einfach durchführbar. In Israel werden bereits alle Kleinkinder systematisch gegen Hepatitis A geimpft, so dass sich eine Herdimmunität entwickelt.

Bei der Postexpositionsprophylaxe ist die Wirksamkeit einer Hepatitis A-Impfung vergleichbar mit der von Immunglobulinen (4,4% symptomatische akute Hepatitis A bei 568 postexpositionell Geimpften versus 3,3% bei 522 postexpositionell mit Immuglobulinen Behandelten) ([Victor, NEJM 2007;357:1685-1694](#))

## Hepatitis B („Gathering storm of antiviral resistance“)

Die Übertragung der Hepatitis B erfolgt parenteral. Ca. 1/3 der Weltbevölkerung hatte irgendwann einmal Kontakt mit Hepatitis B. Weltweit gibt es 400 Millionen Menschen mit chronischer Hepatitis B. Das Schwierigste an der Hepatitis B ist die Behandlungsindikation. Und egal, ob spontan eliminiert oder erfolgreich behandelt, das Hepatitis B-Virus wird nie vollständig eliminiert, was ein lebenslanges Reaktivierungs-Potential impliziert (selbst bei anti-HBs-Positiven). HBV ist zwar ein DNA-Virus, repliziert jedoch über ein RNA-Intermediat, weshalb es (wie HIV) über eine Reverse Transkriptase verfügt, welche Ansatzpunkt für die medikamentöse Therapie ist, jedoch auch Resistenzen vermitteln kann. Kürzlich musste das neue Nukleosidanalogen [Clevudine](#) wegen Muskeltoxizität zurückgezogen werden, so dass gegenwärtig keine neuen HBV-Medikamente mehr in der pipeline sind.

### To treat or not to treat?

	HBsAg	HBeAg	HBV-DNA	ALT	To Do
HBeAg-pos. CHB	+	+	$10^5-10^9$	↑	Therapie in Erwägung ziehen
HBeAg-neg. CHB	+	-	$10^3-10^8$	↑	
Inaktiver Träger	+	-	$<10^3$	=	Verlaufskontrollen: jährlich ALT ± AFP/Ultraschall
Immuntoleranz	+	+	$10^7-10^{10}$	=	
Durchgemachte Hepatitis B	- (anti-HBs)	-	-	=	Cave: bei Immunsuppression Gefahr der Reaktivierung (selbst wenn anti-HBs vorhanden)

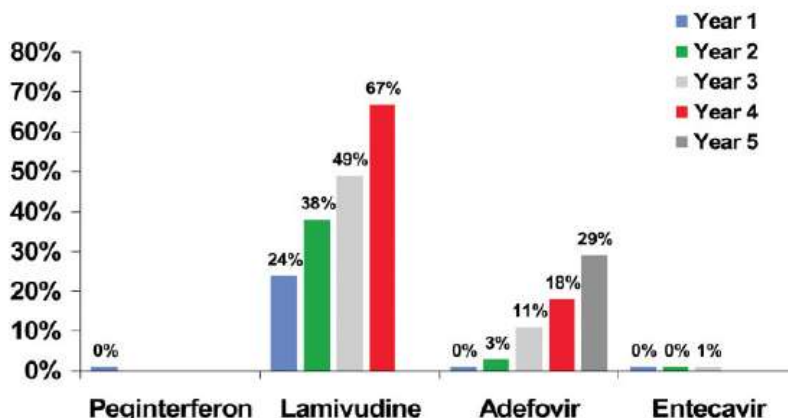
(in Anlehnung an [Hoofnagle, Hepatology 2007;45:1056-1075](#))

Eine Therapie mit pegyliertem Interferon alpha über 1 Jahr führt in 20% der HBeAg-negativen zu einem anhaltenden Therapieansprechen ([Marcellin, J Viral Hepat 2005;12:333-345](#); [Moucari, Hepatology 2009;49:1151-1157](#)). Die folgenden Faktoren wirken sich betreffend des Therapieansprechen auf Peg-IFN $\alpha$  positiv aus: Alter <60J., keine Komorbiditäten, ALT 2-5x ULN (upper limit of normal), keine Zirrhose, Genotyp A oder B. Die Jahrestherapiekosten betragen etwa 22.000 CHF.

Während die Peg-IFN $\alpha$ -Therapie zeitlich begrenzt ist, handelt es sich bei der Therapie mit Nukleosiden (bzw. Nukleotiden) um eine Dauertherapie. Ein Absetzen dieser Medikamente führt zum Relapse. Aber auch unter fortgesetzter Therapie kann es infolge Resistenzentwicklung zum Breakthrough kommen. Derzeit sind folgende 6 Nukleos(t)id-Analoga auf dem Markt: Zeffix<sup>®</sup> (Lamivudin = 3TC, 1<sup>st</sup>-line, Nukleosid), Hepsera<sup>®</sup> (Adefovir, 1<sup>st</sup>-line, Nukleotid), Sebivo<sup>®</sup> (Telbivudin, 2<sup>nd</sup>-line, Nukleosid), Baraclude<sup>®</sup> (Entecavir, 1<sup>st</sup>-line, Nukleosid), Viread<sup>®</sup> (Tenofovir, bei gleichzeitig HIV, Nukleotid) und Emtriva<sup>®</sup> (Emtricitabin = FTC, bei gleichzeitig HIV, Nukleosid).

Lamivudin (3TC) birgt das höchste Risiko für eine Resistenzentwicklung unter Therapie. Bereits nach 1 Jahr beträgt die Resistenzrate 24% und nach 5 Jahren 70%. Unter Adefovir-Einnahme kommt es nach 5 Jahren bei 29% der Patienten zur Resistenzentwicklung (vgl. Abbildung).

## Antiviral Resistance after Therapy for Chronic Hepatitis B



([Hoofnagle, Hepatology 2007;45:1056-1075](#))

Im Falle einer genotypischen Resistenz kommt es zunächst zum virologischen Breakthrough (Anstieg der HBV-DNA auf >1 log U/ml), welcher vom biochemischen Breakthrough (Transaminasenanstieg) und einige Monate später von einer klinischen Verschlechterung gefolgt wird. Es gilt also durch regelmässige HBV-DNA-Kontrollen (i.d.R. alle 3 Monate) den virologischen Breakthrough rechtzeitig zu erkennen, um einer klinischen Verschlechterung vorzubeugen. ([Doerig C, Rev Med Suisse 2009;5:203-208](#))

Für die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B (CHB) gibt es nun ein sog. „Roadmap“-Konzept. Demgemäss wird, wenn nach 12 Wochen keine vollständige Virussuppression erreicht werden konnte, unter Beachtung von Kreuzresistenzen eine zweite Substanz ergänzt (d.h. bei aktueller Behandlung mit einem Nukleosid ein Nukleotid (Tenofovir bzw. Adefovir) oder umgekehrt). Um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen, wird somit preemptiv eine zusätzliche Substanz („add on“) gegeben und nicht mehr wie früher die aktuelle Substanz durch eine andere ersetzt („switching“) ([Keeffe, Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:890-897](#)).

In der anschliessenden Diskussion wurde in Anlehnung an die HIV-Therapie auch ein umgekehrtes Konzept vorgeschlagen: eine initiale Kombinationstherapie z.B. mit Truvada<sup>®</sup> (FTC = Emtricitabin + Tenofovir) zur raschen vollständigen Virussuppression und eine

anschliessende vereinfachte Erhaltungstherapie mit einer Lamivudin (3TC)-Monotherapie. Im Gegensatz zu HIV scheint der Fitness-Verlust bei 3TC-Resistenz bei HBV klinisch keine wesentliche Rolle zu spielen.

Abschliessend wies Darius Moradpour noch auf die bzgl. Hepatitis B neu erschienenen EASL-Guidelines hin: [EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2009;50:243](#) und die Möglichkeit einer kostenlosen genotypischen Resistenztestung am CHUV mit darauf basierender Therapieempfehlung ([www.chuv.ch/imul](http://www.chuv.ch/imul)).

## **Hepatitis C („Novel therapeutic strategies“)**

Weltweit sind 120-180 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis C erkrankt. Die Häufigkeit in Nordeuropa beträgt 1%. Die Hepatitis C ist die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit wird für ca. 2020 erwartet.

Der natürliche Krankheitsverlauf der Hepatitis C unterliegt einer grossen Variabilität. Nach der akuten Infektion kommt es in 50-80% zur chronischen Hepatitis C. 2-20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickeln eine Zirrhose und wiederum pro Jahr 1-6% der Zirrhotiker ein HCC (hepatozelluläres Karzinom). Beeinflussende Faktoren sind Alter, Geschlecht, Alkohol, Koinfektionen, NAFLD, Rauchen und Immunsuppression.

Aufgrund des gemeinsamen Übertragungsweges kann es zur HBV-HCV-Koinfektion kommen, wobei es dabei häufiger zu einer Progression zur Leberzirrhose kommt. In der Regel dominiert eines der beiden Viren und es wird eine reziproke Suppression der Virusreplikation beobachtet. In Zellkulturversuchen blieb die HCV-RNA jedoch stabil, wenn die HBV-Replikation mit Lamivudin und Adefovir blockiert wurde. Umgekehrt hatte auch die Blockade der HCV-RNA-Replikation keinen Einfluss auf die HBV-DNA. Ebenso wenig konnte die HCV-Superinfektion durch die HBV-Replikation verhindert werden ([Bellocave, Hepatology 2009, in press](#)).

Die Erfolgsquote der gegenwärtigen Standardtherapie der Hepatitis C mit Peg-IFN $\alpha$  und Ribavirin beträgt insgesamt nur 50%. Mehr und mehr setzt sich eine „response-guided therapy“ (Viruskinetik unter Therapie für die Therapiedauer entscheidend) gegenüber einer „viremia/genotype-guided therapy“ (Genotyp 2+3 24 Wo u. Genotyp 1+4 48 Wo) durch. Die Entwicklung eines kompletten Zellkultursystems für die HCV-Infektion war ein Meilenstein in der Erforschung des HCV-Replikationszyklus und für die Identifikation neuer Therapieansätze ([Moradpour, Nat Rev Microbiol 2007;5:453-63](#)), von denen einige bereits Eingang in Phase II-Studien gefunden haben.

Am Tag des Vortrags (30.04.2009) wurden im NEJM die Resultate der PROVE 1- und -2-Studie mit dem HCV-Proteasehemmer Telaprevir veröffentlicht ([McHutchison, NEJM 2009;360:1827-1838 \(PROVE 1\)](#); [Hézode, NEJM 2009;360:1839-1850](#)). Bei therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1, deren Ansprechrate auf eine 48wöchige Peg-IFN $\alpha$ /Ribavirin-Therapie gewöhnlich bei 40-50% liegt, konnten nach einer nur 24wöchigen Therapie (12 Wo Telaprevir + Peg-IFN $\alpha$ /Ribavirin, gefolgt von 12 Wo Peg-IFN $\alpha$ /Ribavirin) Ansprechraten von 61 bzw. 69% beobachtet werden (SVR = sustained virological response, d.h. 6 Mo nach Therapieabschluss keine HCV-RNA nachweisbar). Bei früheren Non-Respondern auf eine Peg-IFN $\alpha$ /Ribavirin-Standardtherapie liegt die Erfolgsquote immerhin bei 38% SVR (PROVE 3). Die Markteinführung der ersten HCV-Proteasehemmer wird in etwa 2 Jahren erwartet.

Die HCV-Proteasehemmer führen in nur 24h zu einem Abfall der HCV-Viruslast um 4-5 log U/ml und bewirken eine Wiederherstellung des endogenen IFN-Systems der Zelle. Der Review-Artikel von Thompson et al. gibt einen guten Überblick über mögliche neue Therapiemöglichkeiten bei Hepatitis C ([Thompson, J Hepatol 2009;50:184-194](#); Zusammenfassung auf [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch)). Erfolgsversprechend sehen offenbar auch die Resultate einer Kombinationstherapie von HCV-Polymerase- und -Protease-Inhibitoren ohne IFN $\alpha$  aus.

## **Hepatitis D („Forgotten – not gone“)**

Der Übertragungsweg der Hepatitis D ist ebenfalls parenteral. Und getreu dem Motto, „Wer sucht, der findet.“, konnten in Lausanne innerhalb von 12 Monaten 19 Fälle identifiziert werden. Dabei handelt es sich vor allem um Immigranten und adoptierte Kinder aus Rumänien und Bulgarien. Die HDV-Superinfektion einer Hepatitis B beschleunigt das Fortschreiten der Lebererkrankung und bereits im Alter von 25-30 Jahren kann es zur HCC-Entwicklung kommen. Screen man alle HBsAg-Träger bzgl. anti-HDV ist mit 5-10% positiven Resultaten zu rechnen. Zwar ist die HDV-PCR derzeit in der Schweiz nicht verfügbar. In Lausanne wird aktuell jedoch an einer quantitativen PCR gearbeitet. Im Falle einer akuten HDV-Superinfektion kommt es bzgl. der Hepatitis B zu einem Flare. Häufig können bei HBsAg-Trägern mit nicht nachweisbarer HBV-DNA anti-HDV-Antikörper gefunden werden und HDV ist bei diesen Patienten das dominierende Virus. Die Therapie der Hepatitis D besteht aus einer einjährigen Behandlung mit Peg-IFN $\alpha$ . Die Erfolgsquote ist mit 20% SVR jedoch bescheiden.

## **Hepatitis E („Time to revise the textbooks“)**

Die HEV-Genotypen 1+2 sind strikt human, die Genotypen 3+4 kommen bei Mensch und Schwein und Genotyp 5 bei den Vögeln vor. HEV-Endemiegebiete sind Asien, Mittlerer Osten, Zentralamerika und Nord-Afrika. Die Hepatitis E wird enteral über unzureichend gegartes Schweinefleisch übertragen und ist mit Reisen assoziiert. In den Endemiegebieten konnte HEV in 11% der Fleischproben nachgewiesen werden, selbst in gefrorenem Fleisch. Bei einer Prävalenzerhebung in England waren insgesamt 13% der getesteten Personen anti-HEV-positiv (bei den <50jährigen sogar 25%) ([Ijaz, J Clin Virol 2009;44:272-276](#)), so dass die Hepatitis auch in unseren Breiten häufiger zu sein scheint als vermutet.

Ursprünglich wurde angenommen, dass die Hepatitis E (ähnlich wie die Hepatitis A) ausnahmslos akut verläuft und nicht chronisch werden kann. Bei Organtransplantierten sind jedoch mehrere Fälle von chronischer Hepatitis E beschrieben worden ([Kamar, Hepatology 2008;358:811-817](#)).

# Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Evolution of a Community Pathogen

Henry F. Chambers, MD; University of California, San Francisco, USA



(Zusammenfassung von Dr. Andrea Witteck)

Der Community-MRSA ist erstmals Mitte der 1990er Jahre in den USA und Australien aufgetaucht. Es handelte sich dabei um einen neuartigen Genotyp, welcher nicht unter den mit dem Gesundheitswesen assoziierten Stämmen gefunden werden konnte und eine neue Methicillin-Resistenz-Kassette aufwies.

Das Staphylokokken-Genom setzt sich aus 2 Komponenten zusammen:

- 1) dem „chromosomalen Kerngenom“ (housekeeping genes, innate virulence genes (Staphyloxanthin, Koagulase, Katalase)) und
- 2) den „mobilen genetischen Elementen“ (Resistenzgene, Virulenzfaktoren).

Zur Genotypisierung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- 1) Phänotypische Surrogate (Antibiogramm, Phagen-Typ, Immunoblot) und
- 2) Genotypische, DNA-basierte Methoden:
  - a) Pattern recognition (PFGE = pulsed field gel electrophoresis ([McDougal, JCM 2003;41:5113-5120](#)), repetitive element PCR)
  - b) sequenzbasiert (spa typing, MLST = multilocus sequencing typing, deep or whole genome sequencing).

In seinem Vortrag erläuterte Henry F. Chambers, wie es über mehrere evolutionäre Schritte zur Entstehung des Community-MRSA kam.

## Schritt 1: Auftreten Penicillin-resistenter Stämme

Nachdem 1940 Penicillin eingeführt worden war, trat 1943 im Spital der erste Penicillin-resistente Staph. aureus auf. 1957 kam es dann auch beim Community-Staph. aureus zum Anstieg der Penicillin-Resistenz und 1975 war die Penicillin-Resistenz bei Spital- und Community-Staph. aureus gleich häufig. Heutzutage sind 90% der Staph. aureus Penicillinase-Bildner. Die Penicillin-Resistenz wurde durch den Phagentyp 80/81 vermittelt. Zunächst fand ein horizontaler Gentransfer und unter dem Selektionsdruck durch Antibiotika dann auch ein vertikaler Gentransfer statt. Die Penicillin-Resistenz findet sich ohne irgendeine Prädominanz in allen Staph. aureus-Stämmen, was als „polyklonaler DNA transfer“ bezeichnet wird.

## Schritt 2: Auftreten MRSA-resistenter Stämme

1959 wurde Methicillin eingeführt. Man geht davon aus, dass der 1. MRSA in einem CC8 (clonal complex) – ST250 (sequencing type) Staph. aureus entstanden ist, durch horizontalen Gentransfer eines 22kb grossen, chromosomalen Elements, nämlich der SCCmec (Staphylococcal Chromosomal Cassette – methicillin resistance), von einem sog. „red Staph. aureus“. Der sogenannte Founder-MRSA, welcher 1960 isoliert wurde, zeichnete sich durch das SCCmec type I-Gen, welches die Beta-Laktam-Resistenz vermittelt, und zusätzlich durch eine vorbestehende Tetrazyklin-Resistenz aus. Dieser erste MRSA war jedoch kaum lebensfähig und avirulent.

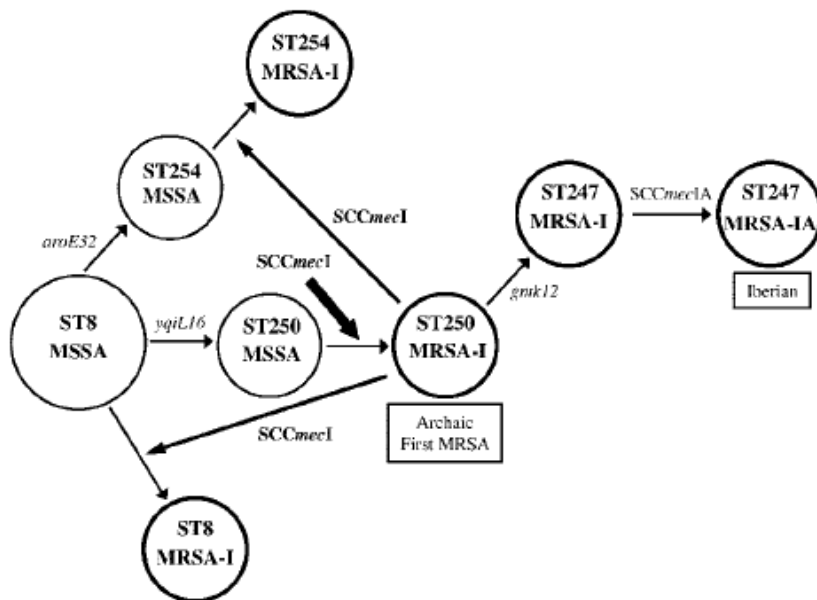


FIG. 3. Model for the early evolution of MRSA in CC8. The scheme was based on the molecular typing of MRSA and MSSA isolates collected between 1957 and 1973 in Denmark. Arrows indicate the directions and changes between genotypes.

([Gomes, AAC 2006;50:3237-3244](#))

### Schritt 3: Ausbreitung eines angepassten MRSA im Spital

Zwischen 1989 und 1997 stieg der MRSA-Anteil an den nosokomialen Staph. aureus-Infektionen auf den Intensivstationen der USA von 20 auf 45%. Das die Methicillin-Resistenz vermittelnde SCCmec type II-Gen war nun länger (53kb) und der Keim besser ans Spital angepasst. Da die mec-Gen-Expression für die Zelle grundsätzlich toxisch ist, wurde sie bei diesem MRSA-Stamm reguliert und nur unter dem Selektionsdruck von Tobramycin exprimiert.

Betrachtet man die MRSA-Genotypen von 1961 bis 2005, fällt auf, dass Staph. aureus CC5 und CC8 (CC = clonal complex) prädominieren. In geringerem Ausmass findet sich die Methicillin-Resistenz auch in CC1, CC22, CC30 und CC45, jedoch im Gegensatz zur Penicillin-Resistenz längst nicht in allen Genotypen. Ursache hierfür dürfte sein, dass gewisse Virulenzkomponenten vorhanden sein müssen, um die durch das SCCmec-Gen entstehende Fitness-Einbusse zu kompensieren. Ausserdem sind die längeren SCCmec type II (53kb) und III (67kb) nicht so leicht transferrierbar („genome trap“), da die kritische Grösse der mittels Bakteriophagen transferrierbaren Genomabschnitte bei 25-30kb liegt. Die längeren SCCmec-Gene Typ II und III können somit nur als konjugiertes Plasmid durch bakterielle Konjugation weitergegeben werden.

### Schritt 4: Auftreten von Community-MRSA

Zwischen 1997 und 2008 stieg der MRSA-Anteil bei den Community-Staph. aureus-Infektionen von 0 auf 40%. Es handelt sich dabei um einen eigenständigen Genotyp mit einer neuen Methicillin-Resistenzgen-Kassette (SCCmec IV), welcher stark mit PVL (Panton Valentine Leukozidin) assoziiert und virulenter ist. Verglichen mit SCCmec type II und III ist SCCmec IV mit nur 21-26kb deutlich kleiner und somit einfach durch Bakteriophagen zu übertragen.

Offenbar fügen sich diejenigen SCCmec-Gene in die Genome ein, welche am besten passen:

CC (=clonal complex)	SCCmec
1	IV
5	I-V
8	I-IV
22	IV
30	II, IV
45	I, IV

Zu jedem der in der Tabelle aufgeführten MRSA gibt es ein entsprechendes MSSA-Gegenstück. Die MRSA gehen jeweils aus den regional vorhandenen MSSA hervor ([Enright, PNAS 2002;99:7687-7692](#)).

Das Vorkommen bestimmter MRSA-Genotypen ist lokal begrenzt und nicht global, die MRSA-Ausbreitung über lange Distanzen wahrscheinlich ein seltenes Ereignis und das MRSA-Problem entsprechend hausgemacht („home grown“) ([Nübel, PNAS 2008;105:14130-14135](#)).

Infolge des vermehrten MRSA-Vorkommens steigt der Vancomycin-Gebrauch, was wiederum das Auftreten von VISA und VRSA zur Folge hat (VISA = Vancomycin intermediär sensibler Staph. aureus; VRSA = Vancomycin resistenter Staph. aureus).

Der Community-MRSA ist sehr gut an seinen Lebensraum angepasst, hat keine Fitness-Einbuße und verursacht schwere Infekte wie nekrotisierende Faszitis, Pneumonie und Waterhouse-Friedrichsen-Sepsis. Die Rate ähnlicher Infekte bei Haushaltskontakten ist vierfach erhöht ([Davis, J Clin Microbiol 2007;45:1705-1711](#)). Haushalt-Übertragungen von ca-MRSA (ca = community acquired) wurden erstmals im 2002 beschrieben (USA 300 seit 2001 bekannt).

Neuerdings unterscheidet man nur noch zwischen „community-onset“ und „hospital-onset“, da Community-Stämme auch im Spital und Spital-Stämme auch in der Community zu finden sind. Eine Erhebung von MRSA-Infektionen in San Francisco von 2004-2005 ergab, dass 75% der MRSA-Infektionen in der Community auftreten:

Community-onset (CO): USA 300 (75,8%) und CC5 (15,7%)

Hospital-onset (HO): CC5 (41,2%) und USA 300 (45,2%).

([Liu, CID 2008;46:1637-1646](#))

### **Panton-Valentine-Leukocidin (PVL)**

Es handelt sich dabei um ein aus 2 Komponenten bestehendes, eine heteroheptamere Pore bildendes Toxin, welches mit Hämolyisin verwandt ist. Es aktiviert eine Kinase und führt zur Ausschüttung des Inhalts von Polymorphkernigen Neutrophilen (PMN). Die Membran wird durchlöchert. Es kommt zum Kaliumausstrom und zur Lyse. Interessanterweise führt PVL in niedriger Konzentration zur Rekrutierung von Leukozyten und wirkt in hoher Konzentration als Leukozyten-Gift. PVL ist ein Virulenzfaktor, welcher für das Auftreten einer nekrotisierenden Pneumonie in Assoziation mit Influenza verantwortlich ist.

PVL ist nur dann ein Virulenzfaktor, wenn das richtige Modell gewählt wird ([Voyich, JID 2006;194:1761-1770](#); [Labardeira-Rey, Science 2007;315:1130-1133](#)).

Li et al. untersuchten das Überleben von Mäusen im Sepsismodell mit verschiedenen Staph. aureus-Stämmen. Hierbei wurde erkennbar, dass der genomische Background entscheidend ist. Beispielsweise wurde beim USA 300-Stamm das PVL-Gen in einen bereits vorher sehr virulenten Stamm inseriert ([Li, PNAS 2009;106:5883-5888](#)). Doxycyclin und Clindamycin bleiben sensibel (cave: induzierbare Clindamycin-Resistenz, wenn Erythromycin (Makrolid) R). Im Spital ist aber Vancomycin die 1. Wahl. Die Lösung wäre wohl eine Impfung, um den Selektionsdruck zu umgehen.



## Horror Autoinflammaticus: oder erst die Dosis macht das Gift.....

Daniel N. Kastner, MD, PhD, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH, Bethesda, USA

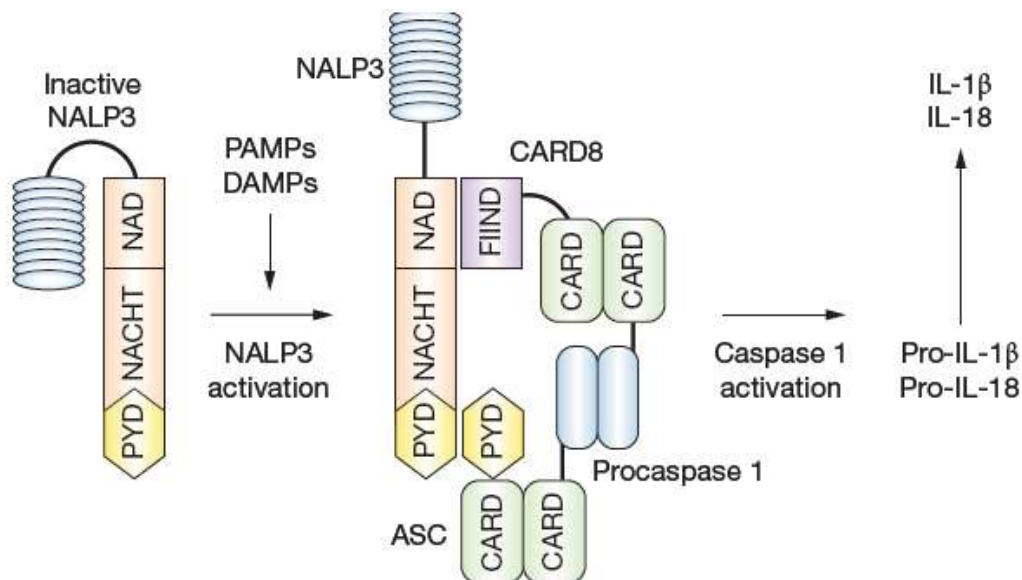


(Zusammenfassung von Dr. Christine Gutmann)

In einem spannenden Vortrag wurde über die Folgen eines Überschusses an IL-1 berichtet. Interleukin-1 (IL-1) ist eine körpereigene Substanz aus der Gruppe der Zytokine, und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von systemischen Entzündungsreaktionen.

Bei den im Vortrag erwähnten Krankheitsbilder geht es um die sogenannten Cryopyrinopathien (Cryopyrin associated periodic syndroms CAPS), das sind seltene Autoimmunerkrankungen, welche sich bereits im Kindesalter manifestieren.

Zugrunde liegt bei diesen Erkrankungen ein Gendefekt CIAS1, neuer Name NLRP3, welches NALP3 = Cryopyrin codiert. NALP3, oder eben Cryopyrin ist eine Komponente des sogenannten Inflammasome, welches durch Stimulation die Aktivierung von IL-1 $\beta$  bewirkt. Ist dieser Regelkreis gestört, resultiert ein Überschuss an Interleukin 1 $\beta$  und IL 18.

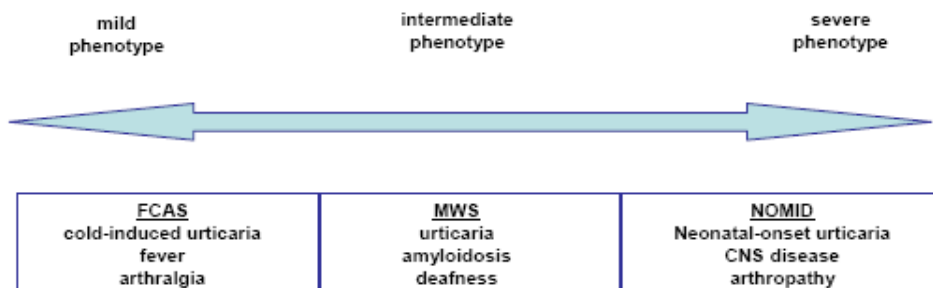


Zu den drei Vertretern: - **FCAS** = Familial Cold Autoinflammatory Syndrome = Familiäre Kälteurtikaria  
 - **MWS** = Muckle-Wells-Syndrom  
 - **NOMID-CINCA-Syndrom** = Neonatal Onset Multisystem

Inflammatory

Disease-Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome

# Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)



## 1. **FCAS** = Familial Cold Autoinflammatory Syndrome = Familiäre Kälteurtikaria

Autosomal dominantes Syndrom, erstmals beschrieben 1940. Charakterisiert durch kurze, selbstlimitierende Episoden mit Fieber, urtikariellen Hautveränderungen und Arthralgien nach Kälteexposition. Die Symptome beginnen ca. 1 bis 2 Stunden nach Exposition, oder einer Temperaturänderung (zu tieferer Temperatur). Die Dauer der Symptome ist kurz, d.h. < 24h.

Der Krankheitsbeginn ist bei Geburt, resp. in den ersten 6 Lebensmonaten. Es ist eine seltene Erkrankung. Die Prognose ist abhängig vom Ausmass der Amyloidose. Während der klinischen Manifestation finden sich erhöhte Entzündungszeichen.

Therapie: Kälte meiden, Steroide, Colchizin, Anakinra (IL-1 Antagonist)

## 2. **MWS** = Muckle-Wells-Syndrom

Erstbeschreibung 1962 durch Muckle und Wells bei Mitgliedern einer Familie, die sich mit Urtikaria, Schwerhörigkeit und renaler Amyloidose präsentierten.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch wiederkehrende Episoden von Fieber, Urtikaria, Gelenks (Arthralgie, Gelenksschwellung) – und Augenmanifestationen (Konjunktivitis, Episkleritis, Iridozyklitis). Auslösende Faktoren können meist nicht definiert werden. Das Krankheitsbild variiert zwischen den einzelnen Betroffenen von intermittierenden entzündlichen Schüben zu fast permanent vorhandenen Symptomen.

Schwerhörigkeit kommt bei ca. 70% aller Betroffenen vor und beginnt meist in der Kindheit oder frühem Erwachsenenalter.

Die Amyloidose aufgrund der chronischen Entzündungsreaktion ist die schwerste Komplikation der Erkrankung und tritt bei ca. 25% aller Betroffenen im Erwachsenenalter auf. Auch hier finden sich im Schub eine Erhöhung der Entzündungszeichen, oder bei schwer Erkrankten fast permanent. Therapie: Steroide, Colchizin, Anakinra.

## 3. **NOMID-CINCA-Syndrom** = Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease-Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome

Dieses Syndrom ist die schwerwiegendste Ausprägung dieses Gendefekts.

Erstbeschreibung 1980 durch Prieur als eine chronische entzündliche Erkrankung mit Urtikaria, Gelenksmanifestation und chronische aseptische Meningitis. Die ersten Symptome

beginnen bereits bei der Geburt oder in der frühesten Kindheit. Fieber kann intermittierend auftreten, aber auch gänzlich fehlen. Die Intensität der Hautmanifestation variiert zwischen den einzelnen Betroffenen sehr stark.

Knochen und Gelenksmanifestationen treten bei 2/3 der Erkrankten limitiert auf Arthralgie und intermittierender Schwellung auf. In einem Drittel treten aber schwere, destruierte Arthropathien auf, die v.a die Patella und die Epiphysen der langen Knochen betreffen.

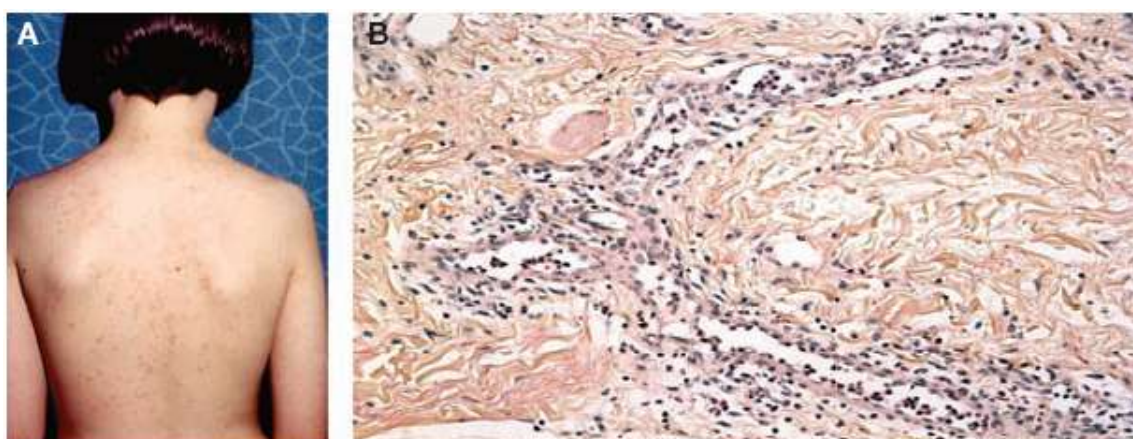
Die neurologischen Komplikationen reichen von chronischen Kopfschmerzen, Hörminderung, Sehinderung, kognitiver Beeinträchtigung und Krampfanfällen.

Die Entzündungszeichen sind fast immer permanent erhöht. Insgesamt sehr seltene Erkrankung. Therapie Steroide, NSAR, Anakinra.

**Table 1** Clinical characteristics of cryopyrinopathies.

Feature	FCAS	MWS	CINCA (NOMID)
Severity	Low	Medium	High
Trigger	Cold exposure	None	None
Frequency of fever and/or rash	Usually daily symptoms with circadian rhythm	Variable: rare to daily symptoms with circadian rhythm	Variable: usually rare fever and daily rash
Joint involvement	Arthralgia	Arthralgia, arthritis	Arthralgia, arthritis, overgrowth arthropathy
Neurological involvement	None	None	Chronic aseptic meningitis (headache, possible mental delay)
Eye involvement	Conjunctivitis	Conjunctivitis, uveitis	Uveitis, papillary edema, possible optic neuritis
Deafness	No	Frequent (60–70%)	Frequent (>60%)
Amyloidosis	No	Frequent (~25%)	Frequent (~25%)
Inheritance	Autosomal-dominant	Autosomal-dominant (typical) or <i>de novo</i> (rare)	<i>De novo</i> (typical) or autosomal-dominant (rare)

Abbreviations: CINCA (NOMID), chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (neonatal-onset multisystemic inflammatory disease); FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; MWS, Muckle–Wells syndrome.



**Figure 1** Skin rash in a patient with cryopyrinopathy. (A) The characteristic maculopapular skin rash of cryopyrinopathies. (B) The histologic features of this skin rash usually include dermal perivascular infiltration with polymorphonuclear cells.



**Figure 2** Overgrowth arthropathy in a patient with CINCA (NOMID). (A) Patellar overgrowth, which is characteristically observed in some patients who have CINCA (NOMID) with articular overgrowth. (B) Radiological image of a knee in a child with CINCA (NOMID) and articular overgrowth. Irregular ossification of the long-bone epiphyses, metaphysis and patella are evident. Abbreviations: CINCA (NOMID), chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (neonatal-onset multisystemic inflammatory diseases).

Mit dem Interleukin Antagonisten Anakinra steht zumindest eine Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Anakinra ist ein homolog zum IL 1 Rezeptor Antagonist und verhindert kompetitiv die Bindung von IL 1a und IL 1b an den IL 1 Rezeptor.

Neue Behandlungsmöglichkeiten sind in der pipeline mit IL-1 Inhibitoren, monoklonalen Antikörpern gegen IL 1b und Caspase 1 Inhibitoren.

Trotz erfolgversprechenden Daten ist es wichtig zu wissen, dass eine Blockade von IL-1, v.a mit Substanzen hoher Affinität und lang Aktivität das Risiko an schweren Infektionen, v.a mit bekapselten Bakterien, zu erkranken steigt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich sicher um seltene Krankheiten handelt, aber sie machen doch wiederum deutlich wie ein zuviel eines einzigen „Botenstoffes“ das gesamte Gleichgewicht stört.

Die Konsequenzen daraus sind für den einzelnen Betroffenen beträchtlich.

Interessante Literatur: [www.nature.com/clinicalpractice/rheum](http://www.nature.com/clinicalpractice/rheum)

# The Pneumococcus: Why a Commensal Misbehaves

Jeffrey N. Weiser, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA



(Zusammenfassung von Dr. Sabine Majer)

Das Steckenpferd von Jeffrey N. Weiser aus Philadelphia sind die Pneumokokken. Faszination ausmacht, zeigte er den Zuhörern des Annual Infectious Disease Symposiums in einem interessanten Vortrag auf. Er mahnte uns, den Organismus nicht zu vergessen.

## Ein alter Bekannter – und doch wissen wir nichts

Pneumokokken sind schon einige Jahrzehnte bekannt. Zwischen 1920, den ersten Versuchen mit Serumtherapie, der Entdeckung des Penicillins 1940, der ersten Polysaccharid Vakzine 1960 und den modernen, polyvalenten Konjugatimpfstoffen ist viel Zeit vergangen und die Forschung hat grosse Fortschritte gemacht in der Charakterisierung des Keimes. Aber noch immer «rennen wir ihm hinterher», so Weiser, entgeht der Keim unserer Kontrolle. Wir wissen nur wenig darüber, wieso der Pneumococcus die eine Person nur kolonisiert, beim andern aber invasiv wird und was diese Invasion triggert. Das Ziel des Bakteriums ist es, beim Wirt einen Schnupfen zu verursachen – ein effizientes „Transportmittel“, das ihn von Mensch zu Mensch trägt. Wie kommt es aber, dass er im Wirtsorganismus gelegentlich eine fatale Erkrankung auslöst, die dem Keim selber nicht dienlich sein kann?

Ein Argument für seine «Schlagkraft» ist die vergleichsweise sehr hohe spontane Mutationsrate. Sie macht es dem Keim möglich, sich sehr schnell an seine Umgebung anzupassen und genetisches Material mit anderen Streptokokken auszutauschen, wodurch er sich Überlebensvorteile erkaufte, zum Beispiel Resistenzen gegenüber Antibiotika. Für eine Levofloxacin-Resistenz beispielsweise sind nur zwei Mutationen notwendig. Mit der Lipopolysaccharid-Kapsel hat er sich zudem einen Schutzschild angeeignet, das ihn vor der Erkennung durch das Immunsystem und der Phagozytose schützt. Die Kapsel fungiert auch als Virulenzfaktor und definiert die 91 verschiedenen Serotypen.

## Kolonisation versus Invasion

Die Forschergruppe um Jeffrey N. Weiser hat sich die Erforschung von Kolonisation und Invasion zum Ziel gesetzt und versucht Antworten zu finden auf verschiedene Fragen. Gibt es beispielsweise «key factors», die zwischen Kolonisation und Invasion entscheiden? Schützen spontan oder durch Impfung erworbene Antikörper vor einer Kolonisation? Wie lange dauert die Kolonisation an? Was trägt bei zur spontanen Clearance? Wie durchbricht der invasive Pneumokokk die Schleimhautbarriere? In verschiedenen Modellen konnten die Forscher aufzeigen, dass die Kolonisation durch Pneumokokken im Nasopharynx bis zu 4 Monate andauern kann und danach eine gewisse Resistenz bestehen bleibt gegenüber den «geimpften» Serotypen. Für die Clearance von den Schleimhäuten sind mehrere Faktoren verantwortlich; CD4-T-Zellen scheinen hier einen grossen Einfluss zu haben. Auch sogenannte Bacteriocine (proteinogene Toxine), die durch einige Pneumokokken gebildet werden und genetisch determiniert sind. Sie kontrollieren die eigene Population, inhibieren das Wachstum nicht «immuner» Pneumokokken und beeinflussen andere Bakterienstämme. Bacteriocine werden auch durch andere Bakterienstämme produziert. Interessant ist, dass diese Proteine eine Ähnlichkeit zu den besser bekannten MHC-Molekülen zu scheinen haben.

## Biotop oder Kampfplatz

Gemäss Weiser besteht nicht nur ein Wettkampf um die besten Plätze zwischen den verschiedenen Pneumokokken. Es scheint eine Wechselwirkung insgesamt zwischen den verschiedenen kolonisierenden Bakterien auf den Schleimhäuten zu geben. So führt eine Besiedelung mit *Haemophilus* beispielsweise zu einer Clearance der Pneumokokken. Und grampositive Keime wiederum können die Peptidoglycane von gramnegativen Bakterien über spezielle Rezeptoren erkennen (Nod 1). Fehlt dem Wirtsorganismus allerdings die Kapazität, neutrophile Granulozyten zu bilden, so kommt es nicht zur Clearance.

In anderen Modellen konnte gezeigt werden, dass invasive Pneumokokken die Epithelbarriere durchbrechen, indem sie die Tight-junctions zwischen den Zellen aufsplitten; der Weg wird frei für die Invasion in Gewebe und Blutbahn.

### **Welchen Einfluss haben die neuen Konjugatimpfstoffe**

Die polyvalenten Konjugatimpfstoffe führen zu einer Verschiebung der Serotypen zugunsten anderer, nicht geimpfter Typen auf den Schleimhäuten. Welchen Einfluss diese Veränderungen auf das epidemiologische Muster und möglicherweise die Pathogenität bisher «harmloser» Pneumokokken haben wird, ist noch unklar und bleibt Gegenstand weiterer Diskussionen.

### **Anerkennung eines hoch entwickelten Keimes**

Zum Schluss seines Vortrages formulierte Neisser zusammenfassend – und fast anerkennend – die optimalen Charakteristika des Pneumokokken, der ihn zu einem zähen Streiter und gefährlichen Keim für den Menschen macht: Er ist in höchstem Masse anpassungsfähig, resistent gegenüber Immunerkennung und Immunantwort und unter Umständen hochvirulent.

Die Frage, was ihn vom harmlosen Kolonialisten zum aggressiven Eindringling macht, ist noch nicht abschliessend zu beantworten.

Mehr zu Jeffrey N. Weiser und seiner Forschungsarbeit an der University of Pennsylvania:  
<http://www.med.upenn.edu/camb/faculty/mv/weiser.html>