

ECCMID 2023

Neben Long COVID bereiten Pilzinfektionen und resistente Gonokokken zunehmend Probleme

In Kopenhagen fand im April der diesjährige Kongress der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2023) statt. Das umfangreiche Programm gab einen Überblick über aktuelle Problemstellungen und Entwicklungen in der Infektiologie sowohl aus theoretischer als auch aus klinisch praktischer Perspektive.

Mehrere Gruppen berichteten im Rahmen eines Symposiums zum Thema Long COVID von extrem hoher Prävalenz persistierender Symptome nach Infektionen mit SARS-CoV-2. Long COVID ist laut WHO definiert durch die Persistenz von mindestens 1 COVID-Symptom über mindestens 3 Monate nach der Infektion. In verschiedenen Studien wird die Häufigkeit von Long COVID zwischen 10 und 70 Prozent angegeben, wobei das verbreitetste Symptom Fatigue ist. Aktuelle Studien erlauben nun einerseits eine bessere Abschätzung der Prävalenz persistierender COVID-Symptome, ermöglichen darüber hinaus jedoch auch eine bessere Definition von Risikogruppen.

Unterschiedliche Risikogruppen mit Long COVID

So definierte eine niederländische Gruppe anhand des Verlaufs leichter Akuterkrankungen 3 COVID-Phänotypen mit unterschiedlichen Long-COVID-Risiken (1). Ziel der Arbeit sei es gewesen, innerhalb der grossen Gruppe von COVID-Patienten mit «mild disease» genauer zu differenzieren und daraus in Zukunft idealerweise Empfehlungen für das Management der Erkrankung ableiten zu können, so Studienautorin Dr. Adriana Tami vom University Medical Center Groningen.

In die prospektive Studie COVID HOME wurden COVID-Infizierte sowie sämtliche in denselben Haushalten lebende Personen aufgenommen – insgesamt 256 Teilnehmer aus 103 Haushalten, von denen 190 (74,2%) eine Infektion mit SARS-CoV-2 entwickelten. Unter den Infizierten blieben 4,7 Prozent asymptomatisch und 3,7 Prozent mussten hospitalisiert werden. Jene Erkrankten, die ihre Infektion zu Hause auskurierten, wurden über 3 Wochen engmaschig überwacht, wobei Nasen-Rachen-Abstriche sowie Blut- und Stuhlproben genommen wurden. Im Anschluss an die Akutphase erfolgte ein weiteres Follow up der Symptomatik über ein halbes Jahr. In der Akutphase der Erkrankung gelang es, 3 klinische Phänotypen der leichten Akuterkrankung zu definieren, die jeweils mit bestimmten Patientencharakteristika assoziiert waren. Diese Subtypen hatten unterschiedliche Risiken, persistierende Symptome zu entwickeln. Die Analyse ergab folgende Phänotypen:

1. *Phänotyp A* mit der höchsten Prävalenz grippeähnlicher Symptome, wenig Komorbiditäten und dem jüngsten Patientenalter
2. *Phänotyp B* mit den ältesten Patienten, ausgeprägter Symptomatik, hohem Frauenanteil, häufiger Multimorbidität sowie dem höchsten Risiko, neurologische Symptome zu entwickeln, und schliesslich
3. *Phänotyp C* mit ähnlichen Symptomen wie A, aber hohem Männeranteil und Auffälligkeiten bei Laborparametern.

Die regelmässigen Laborkontrollen dokumentierten bei den Phänotypen B und C erhöhte Leberwerte und erhöhte Entzündungsmarker (CRP, IL-5). Auch die Werte für D-Dimer als Marker für eine Gerinnungsstörung sowie für Troponin waren bei den Phänotypen B und C höher. Dabei zeigte sich als Trend, dass dieses Phänomen bei dem Phänotyp C deutlicher ausgeprägt war als bei dem Phänotyp B. Eine Reihe weiterer Biomarker war ebenfalls bei den Phänotypen B und C im Vergleich zum Phänotyp A erhöht.

Das Risiko, Long COVID (in dieser Studie mehr als 6 Monate persistierende Symptome) zu entwickeln, war in allen Gruppen hoch. Über die gesamte Studienpopulation gaben 42,4 Prozent der Studienteilnehmer nach einem halben Jahr mindestens noch 1 Symptom an. Dabei zeigten sich erhebliche Differenzen zwischen den Gruppen. Bei Phänotyp B lag das Risiko bei 73,7 Prozent. Zur Überraschung der Autoren war Phänotyp C mit dem geringsten Long-COVID-Risiko assoziiert, das allerdings immer noch bei 24 Prozent lag. Bei Phänotyp A, also bei den jüngsten und fittesten Patienten lag das Risiko, zumindest 1 persistierendes Symptom zu entwickeln, bei 41,6 Prozent.

Auch Verschlechterungen sind möglich

Eine weitere Arbeit aus den Niederlanden legt nahe, dass die Symptome bei vielen Long-COVID-Betroffenen länger als 6 Monate anhalten (2). Für die RECOVERED-Studie wurden an COVID-19 erkrankte Personen über 2 Jahre beobachtet und die Entwicklung von Long-COVID-Symptomen über die Zeit dokumentiert. Das Follow up erfolgte mittels Abfragen von 20 COVID-Symptomen sowie dem Brief Illness Perception Questionnaire (B-IPQ). Die Auswertung ergab, dass sich die Symptomatik über die Jahre wenig veränderte

und Patienten, die bei der ersten Befragung Long-COVID-Symptome angaben, auch nach 2 Jahren noch symptomatisch waren. Die Prävalenz von persistierenden Symptomen war in dieser Kohorte sehr hoch. Nur rund ein Viertel der Befragten war nach dem Ende der akuten Erkrankung symptomfrei und 9 Prozent gaben mehr als 6 Symptome an. Übergewicht und weibliches Geschlecht erhöhten das Risiko auf schweres Long COVID. Hinsichtlich der Veränderung einzelner Symptome wurden bei manchen Studienteilnehmern auch Verschlechterungen über die Zeit festgestellt.

Muskuloskeletale Beschwerden bei Long COVID

Eine Gruppe an der Universität Amsterdam erforscht die Pathophysiologie der muskuloskelettalen Beschwerden im Verlauf von Long COVID. Studienleiter Dr. Brent Appelman präsentierte in Kopenhagen erste Daten einer Studie, die 25 schwer an Long COVID erkrankte und weitgehend arbeitsunfähige Patienten mit gematchten gesunden Kontrollpersonen verglich. Dabei wurden unter anderem Muskelbiopsien entnommen und histopathologisch begutachtet. Die Biopsien erfolgten 1 Woche vor sowie 1 Tag nach einer maximalen Belastung auf dem Ergometer. Dabei zeigten sich nach Belastung bei den Long-COVID-Patienten Zeichen von Myopathie mit fokalen Nekrosen (3). Einen Schlüssel zum Verständnis dieser Vorgänge könnte eine bereits vor 2 Jahren publizierte Arbeit liefern, die in den Gefäßen von Long-COVID-Patienten Amyloidablagerungen fand (4). Appelman und seine Gruppe spekulierten, dass sich an diesen Ablagerungen Mikrothromben bilden könnten. Tatsächlich zeigten sich bei entsprechender Anfärbung in den Biopsaten Hinweise auf amyloidhaltige Thromben. Allerdings betonte Appelman, dass hier zum Teil widersprüchliche Daten vorlägen und das letzte Wort noch nicht gesprochen sei. Beispielsweise fänden sich in den Präparaten auch Hinweise auf Amyloid neben und nicht in den Kapillaren. Auch nach persistierendem SARS-CoV-2-Virus wurde gesucht. Dieses wurde jedoch bei Long-COVID-Patienten nicht häufiger gefunden als bei den gesunden Kontrollpersonen. Appelman wies auch darauf hin, dass die Myopathie bei Long COVID nicht mit einem Anstieg der Kreatinkinase assoziiert war.

Sogenannte tropische Pilze sind nicht nur in den Tropen verbreitet

Zahlreiche Sitzungen im Rahmen des ECCMID 2023 waren dem Thema Pilzinfektionen gewidmet. So zum Beispiel einer Gruppe von Erkrankungen, die zwar als «neglected tropical diseases of the skin» (SkinNTDs) eingestuft werden, jedoch auch in Europa sowie in anderen Industrienationen wie den USA oder Australien endemisch sind.

So kommt beispielsweise das Myzetom, eine chronische, progressive Lokalinfektion, bis in die östlichen EU-Länder Bulgarien und Rumänien vor. Mögliche Erreger sind sowohl Pilze als auch Bakterien, die durch kleine Hautverletzungen ins subkutane Gewebe gelangen und dort nach Abheilen der Verletzung persistieren. Dies führt zur Bildung von Granulomen und schliesslich zum Auftreten von Knoten mit fistelnden Ausführungsgängen, durch die Sekret, Eiter und Granulome mit Erreger, die typischen «Körner» ausgeschieden werden. Es kommt zur Bildung von Geschwüren, die sich wie maligne Tumoren verhalten, destruktierend in das umliegende

Gewebe wachsen und beispielsweise Knochen zerstören können. Bei verspäteter Behandlung führt dies nicht selten zum Verlust von Extremitäten. Wie es zu dieser Ausbreitung kam, sei ungeklärt, so Prof. Dr. Wendy van de Sande vom Erasmus Medical College in Rotterdam, zumal die Körner abgekapselt sind und es bislang nicht gelungen ist, Erreger ausserhalb der Granulome nachzuweisen.

In der Diagnostik ist zunächst die Unterscheidung zwischen einem durch Pilze verursachten Eumyzetom und einem durch Bakterien verursachten Aktinomyzetom wichtig. Dabei hilft bereits das klinische Erscheinungsbild: Eine schwarze Färbung der Körner deutet mit Sicherheit auf einen Pilz hin, eine gelbe oder rote Färbung auf Bakterien. Weisse Körner kommen sowohl bei Pilz- als auch bei Bakterieninfektionen vor. Insgesamt kommen mehr als 80 Mikroorganismen als Myzetom-Erreger infrage. Im Rahmen der Diagnostik werden sowohl eine Biopsie als auch eine Röntgenaufnahme empfohlen, um abzuklären, ob bereits eine Knochenbeteiligung eingetreten ist (5). Eine Differenzierung der Erreger bis auf Speziesebene ist durch Anzüchten oder durch molekulargenetische Methoden möglich. Auch einige Genus-spezifische und wenige Spezies-spezifische PCR-Tests sind verfügbar.

Die Behandlung ist vor allem beim Eumyzetom schwierig und erfordert in der Regel eine Kombination aus antimykotischer und chirurgischer Therapie. Zunächst wird über 6 Monate (meist mit Itraconazol 400 mg/d) behandelt, dann das Geschwür chirurgisch entfernt und danach die antimykotische Therapie weitergeführt; es ist unklar, über welchen Zeitraum diese Behandlung erforderlich ist. Eine aktuelle Kohortenstudie zeigte, dass nach 1 Jahr Therapie nur 48 von 377 Patienten geheilt waren (6). Die Studie ergab auch, dass bei kleineren Geschwüren die Chancen auf ein Ansprechen deutlich besser sind, was die Bedeutung einer frühen Diagnose und Therapie unterstreicht. Hintergrund dieses Problems ist die schlechte Erreichbarkeit der Pilze im Inneren der Granulome. An einer Verbesserung der therapeutischen Optionen wird im Rahmen der internationalen Forschungsplattform MycetOS gearbeitet.

Sporotrichose häufig durch Katzen übertragen

Eine weitere in grossen Teilen der Welt verbreitete kutane Pilzinfektion ist die früher als Rosengärtner-Krankheit bezeichnete Sporotrichose oder Sporothrix-Mykose. Erreger ist der Pilz *Sporothrix*, der sich subkutan sowie über das Lymphsystem ausbreiten kann. Die Infektion erfolgt über Pflanzen oder Tiere. Prof. Dr. Flavio Queiroz-Telles von der Federal University of Paraná in Brasilien wies besonders auf *Sporothrix brasiliensis*, einen ausschliesslich zoonotisch und zu meist durch Katzen übertragenen und in Südamerika heimischen Erreger der Sporotrichose hin. Infektionen mit *Sporothrix brasiliensis* nehmen besonders in Brasilien stark zu und werden dort als «Katzen-Krankheit» bezeichnet. Allein im Bundesstaat Rio de Janeiro wurden in den vergangenen 10 Jahren mehr als 5000 Erkrankungen bei Menschen und 8000 bei Katzen gemeldet (7, 8). Die Epidemie breitet sich aktuell auch auf die Nachbarländer aus. Auch in den USA und im Vereinigten Königreich (UK) wurden bereits Erkrankungen registriert. Häufig sind Kinder nach Kontakt mit Katzen betroffen. Dabei genügt ein Kontakt mit dem Exsudat aus den Läsionen – Bisse oder Kratzer sind nicht erforderlich. In

Brasilien erfolgt eine Behandlung mit Itraconazol bereits auf Verdacht, da man verzögerte Therapien vermeiden will.

Resistente Gonokokken sind weltweit auf dem Vormarsch

Während Resistenzbildung bei den genannten Pilzkrankungen aktuell kein Problem ist, hat man es bei einem weltweit verbreiteten Bakterium bereits regelhaft mit resistenten Stämmen zu tun: *Neisseria gonorrhoeae*. Der Erreger des umgangssprachlich als «Tripper» bezeichneten Krankheitsbildes entwickelte seit der Einführung des Penicillins innerhalb von jeweils einem Jahrzehnt Resistenzen gegen die jeweils neueste Antibiotikaklasse. Aktuell wird bei Gonorrhö mit einer Einmalgabe von Ceftriaxon, je nach lokalen Empfehlungen auch kombiniert mit Azithromycin, behandelt. Bei disseminierten Infektionen ist die Behandlung komplexer und erfolgt mit parenteralem Ceftriaxon bis zum Abklingen der Symptome, gefolgt von einer oralen Antibiotikatherapie über 1 Woche. Allerdings sei der Erfolg dieser einfachen Therapie nicht mehr gesichert, so Dr. Michaela Day vom britischen STI Reference Laboratory in London. Seit den 1970er-Jahren sind Resistenzen gegen Penicillin und Erythromycin häufig, in den 1980er-Jahren kamen Tetrazyklin- und Spectinomycin-Resistenzen dazu, in den 1990er-Jahren tauchten Stämme auf, die mit Fluorchinolone oder Azithromycin nicht mehr behandelbar waren und in den 2000er-Jahren wurden Resistenzen bereits auch gegen Cefixim und Ceftriaxon beobachtet (9). Und langsam drohen die Optionen auszugehen, denn seit der Einführung von Ceftriaxon und Azithromycin in den 1980er-Jahren habe sich hinsichtlich verfügbarer Antibiotika nichts mehr verändert, so Day. Bereits 2013 erklärten die amerikanischen CDC resistente *Neisseria gonorrhoeae* zum «urgent public health threat», die WHO stufte das Bakterium 2014 zum «international concern» hoch und wies ihm 2017 hohe Priorität in der Forschung zu.

Die Einstufung eines Gonokokkenstammes als resistent oder multiresistent beruht auf einer Klasseneinteilung der verfügbaren Antibiotika. Klasse 1 umfasst dabei die aktuell empfohlenen Substanzen, Cephalosporine wie Cefixim und Ceftriaxon sowie das nicht überall verfügbare Spectinomycin. In die Klasse 2 fallen weniger häufig eingesetzte Antibiotika wie Penicillin, Fluoroquinolone oder Azithromycin. Generell nicht empfohlene Substanzen wie Tetrazykline, Rifampicin oder Erythromycin bilden die Klasse 3. Von einer Multiresistenz (MDR: multi drug resistant) spricht man, wenn ein Gonokokkenstamm gegen ein Antibiotikum der Klasse 1 und mindestens 2 Substanzen der Klasse 2 resistent sind. Eine extensive Resistenz (XDR: extensively drug resistant) liegt vor, wenn eine Resistenz gegen mindestens 2 Antibiotika der Klasse 1 und 3 der Klasse 2 besteht.

Die aktuelle Resistenzlage im UK zeige, so Day, dass man sich nicht darauf verlassen könne, dass Resistenzen wieder verschwinden, wenn ein Antibiotikum in einer konkreten Indikation nicht mehr eingesetzt werde. So besteht in 75 Prozent der untersuchten Stämme nach wie vor eine Resistenz gegen Tertrazyklin, obwohl dieses seit den 1970er-Jahren bei Gonokokkeninfektionen nicht mehr eingesetzt wird. Gegen das ebenfalls seit Jahrzehnten nicht mehr verwendete Penicillin sind zurzeit 14 Prozent der untersuchten Erreger resistent. Ciprofloxacin verliert zunehmend seine Wirksamkeit mit fast 50 Prozent Resistenzen im UK und teilweise über 75 Prozent beispielsweise in Indien oder China. XDR-Gonokokken wurden bereits in Einzelfällen nachgewiesen, so Day, konnten sich bislang glücklicherweise jedoch noch nicht ausbreiten. Um dies auch weiterhin zu verhindern, sei es von eminenter Wichtigkeit, dass Fälle von MDR- oder XDR-Gonokokken an die zuständigen Behörden und Organisationen gemeldet würden. Aktuell sind Resistenzen gegen Ceftriaxon in Europa kein Problem und die empfohlene Firstline-Therapie daher in aller Regel wirksam. Sie treten allerdings in Japan und China bereits bei mehr als 5 Prozent aller Gonokokkeninfektionen auf. ▲

Reno Barth

Quellen: Sessions «Neglected tropical skin diseases», «Sexually transmitted infections on the rise: know your enemies» und «Long COVID: a threat for the future» am ECCMID 2023, 15. und 16. April 2023 in Kopenhagen.

Referenzen:

- Harmsma VPR et al.: Clinical phenotypes of mild acute disease and their association to long-term sequelae: the COVID HOME study. ECCMID 2023, Abstract O0047.
- Wynberg E et al.: Two-year trajectories of long-term COVID-19 symptoms in a prospective cohort in Amsterdam, Netherlands. ECCMID 2023, Abstract O0045.
- Appelman B et al.: Unraveling the pathophysiology of post-exertional malaise in patients with long COVID. ECCMID 2023, Abstract O0054.
- Pretorius E et al.: Persistent clotting protein pathology in Long COVID/ Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):172.
- Hay R et al.: The Diagnosis of Fungal Neglected Tropical Diseases (Fungal NTDs) and the Role of Investigation and Laboratory Tests: An Expert Consensus Report. *Trop Med Infect Dis.* 2019;4(4):122.
- Musa EA et al.: Mycetoma management and clinical outcomes: the Mycetoma Research Center experience. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2023;117(1):12-21.
- Queiroz-Telles F et al.: Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):e367-e377.
- Rodrigues AM et al.: The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. *Mycopathologia.* 2020;185(5):813-842.
- Jensen JS et al.: Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2022;36(5):641-650.