

Bad Honnef Symposium 2012

Venerologische und urogenitale Infektionen

Königswinter 16. – 17. April 2012

LGV Epidemie

Thomas Meyer

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

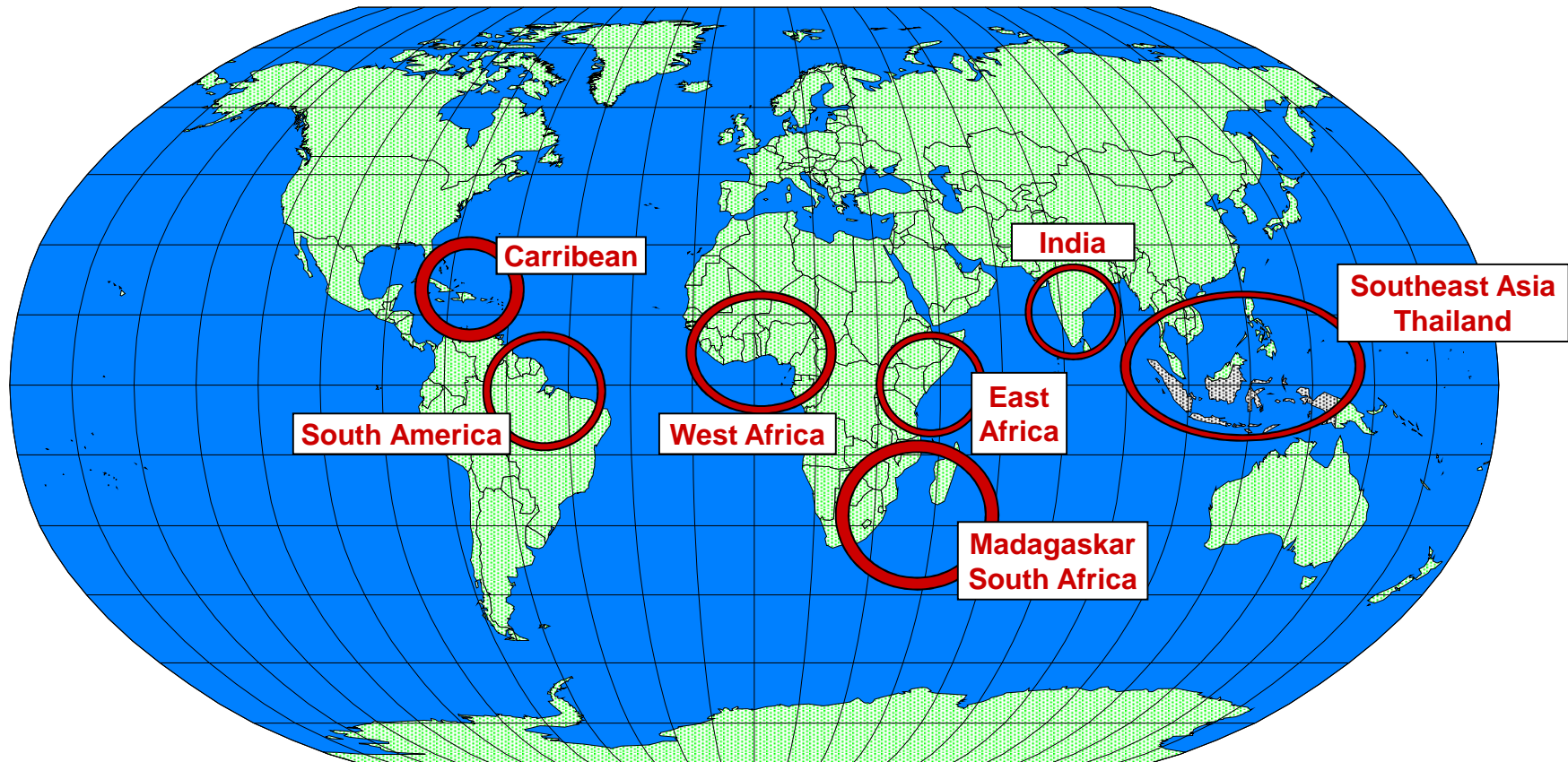
th.meyer@uke.de



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf



LGV: Endemiegebiete



LGV Ausbruch durch *C. trachomatis* Serovar (Genotyp) L2



***Resurgence of Lymphogranuloma venereum in Western Europe:
An outbreak of Chlamydia trachomatis Serovar L2 proctitis in the
Netherlands among men who have sex with men.***

Nieuwenhuis RF et al. (2004) Clin Infect Dis 39:996-1003.

14 LGV Fälle in Rotterdam zwischen 4/03 und 12/03

- 13 mit anorektalen Manifestationen (Proktitis, Verstopfung)
- 1 mit inguinaler Symptomatik (genitales Ulkus, Bubo)
- 13/14 HIV positiv (viele mit weiteren STDs)



Photo: A. v. Krosigk (Ifi, Hamburg)

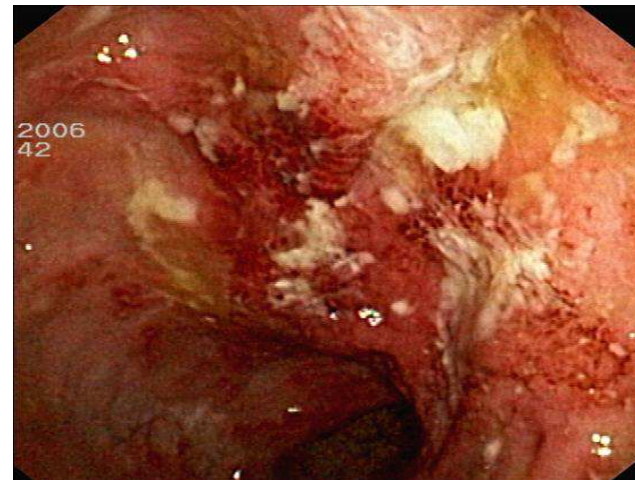
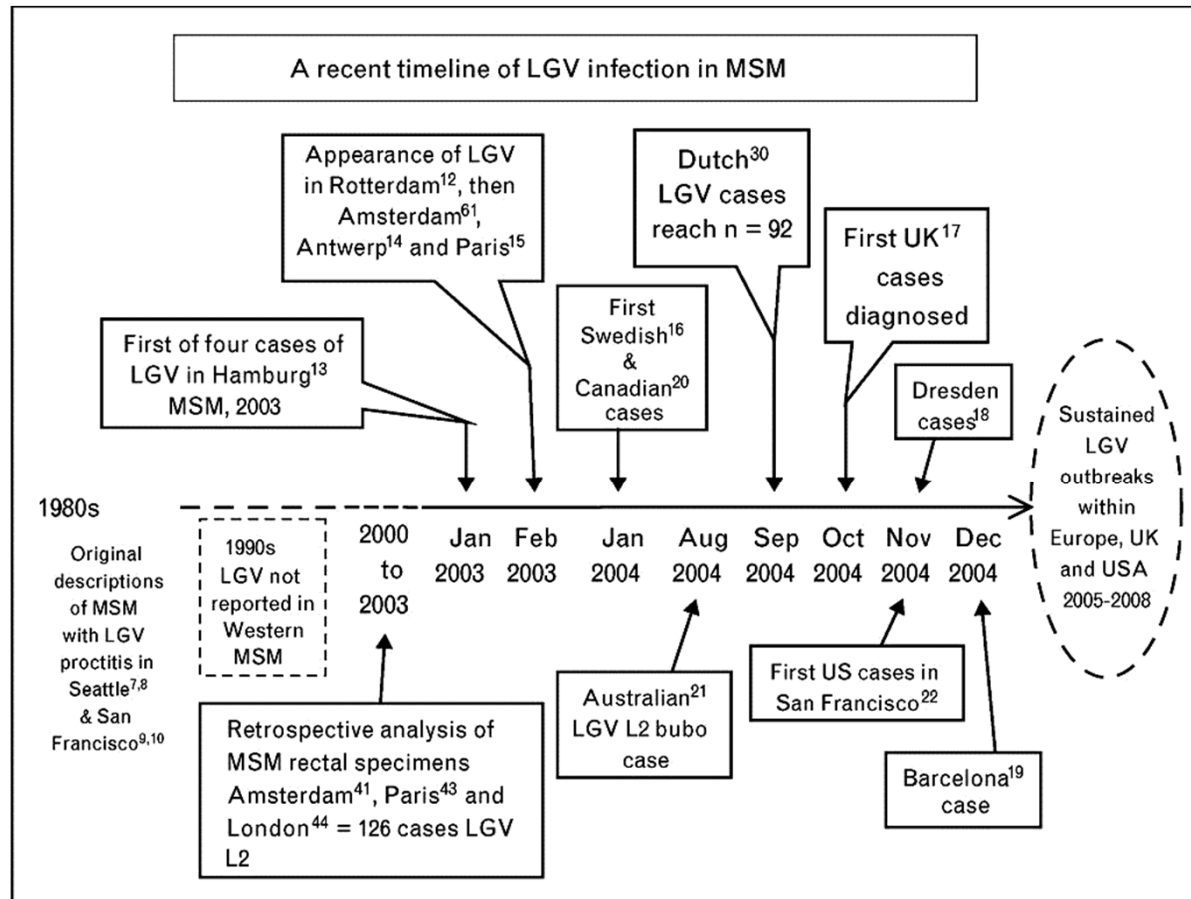


Photo: G. Stary (Universität Wien)

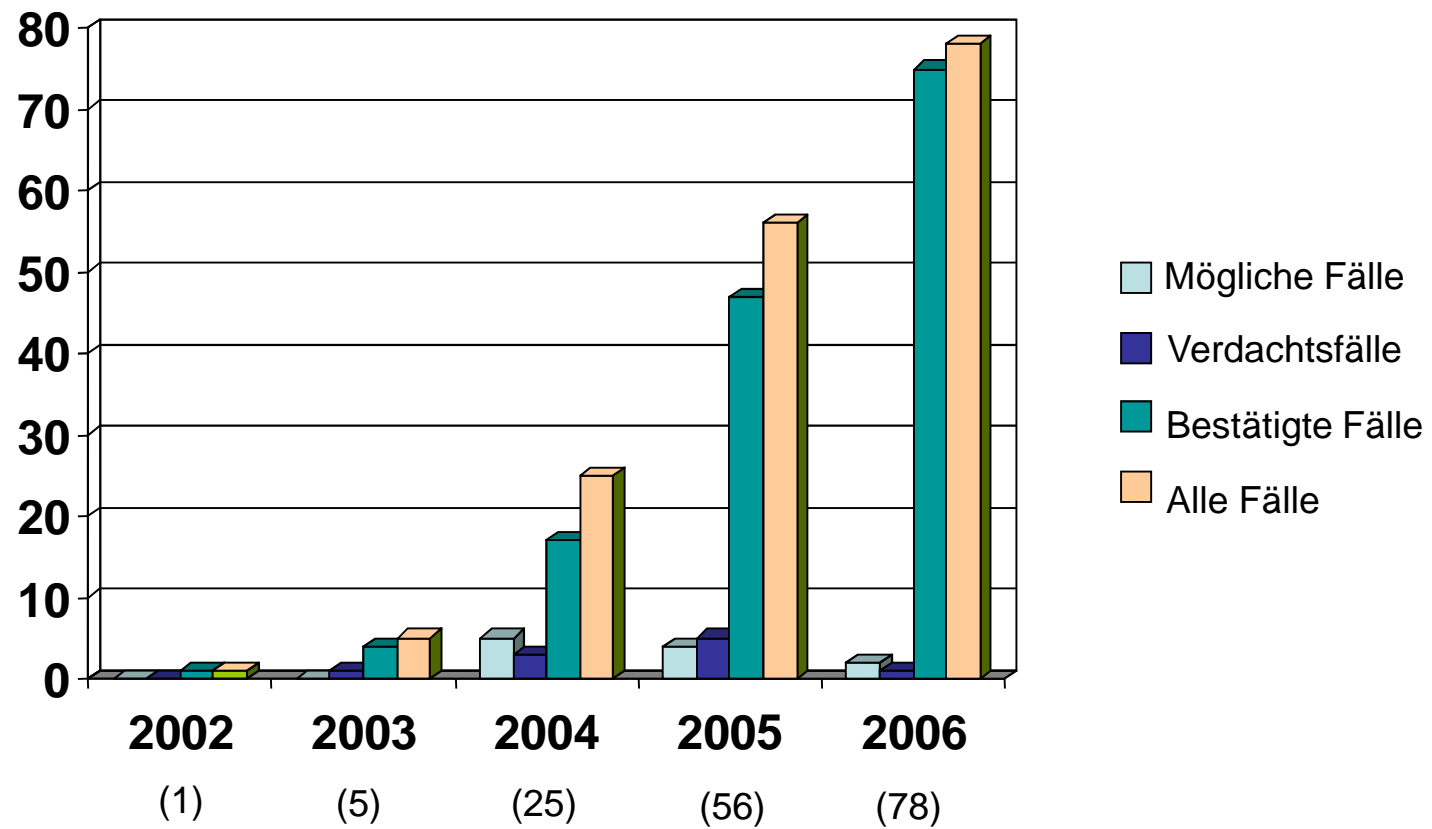
LGV timeline



Cases from 2000 to 2003 were determined retrospectively.

LGV Fälle in Deutschland

2002 bis 2006





LGV diagnoses in the UK

United Kingdom	Year									Total
SHA (England)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
East Midlands			2				2	5	7	16
East of England		1	2	2	2	4	2	10	13	36
London	2	21	193	117	129	142	134	353	272	1363
North East			1			1	1	3	7	13
North West			12	4	13	31	14	62	29	165
South East		1	42	9	10	10	15	42	27	156
South West		1	4	2	16	11	2	11	17	64
West Midlands		1	3	2	8	8	7	29	17	75
Yorkshire & The Humber			1	4	1	1	6	11	4	28
Scotland, Wales & Northern Ireland	0	2	10	3	7	7	10	19	9	67
Grand Total	2	27	270	143	186	215	193	545	402	1983

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/LGV/>

LGV Fall Definition

	Anorektale/inguinale Symptome	C. trachomatis DNA Nachweis	Genotyp
Bestätigter Fall	ja	positiv	L1, L2 or L3
Verdachtsfall	ja	positiv	unbekannt
Kein Fall	ja	pos. oder neg.	D - K
<i>Möglicher Fall</i>	<i>ja</i>	<i>nicht untersucht, aber hoher AK-Titer</i>	

RKI, Epidemiologisches Bulletin, 2005

Antibiotische Behandlung anogenitaler Chlamydien Infektionen

LGV Genotypen (L1, L2, L3)

Empfehlung

- Doxycyclin:
2x100 mg/Tag über mind. 3 Wochen

Alternativen

- Erythromycin:
4x500 mg/Tag über mind 3 Wochen
- Azithromycin:
1 g/Woche über mind. 3 Wochen
- Moxifloxacin:
400 mg/Tag über 2 Wochen

Non LGV Genotypen (D-K)

Empfehlung

- Doxycyclin:
2x100 mg/Tag über mind. 1-2 Wochen

Alternativen

- Erythromycin:
4x500 mg/Tag über mind. 1-2 Wochen
- Azithromycin:
1 g/Woche über mind. eine Woche
- Levofloxacin
500 mg/Tag über mind. eine Woche

CDC, MMWR Vol. 55, 2006
Peipert, N Engl J Med, 2003
McLean et al., Clin Infect Dis, 2007
Kapoor, Eur J Acad Dermatol Venereol, 2008
Mechai et al., Sex Transm Infect 2010

Chlamydia trachomatis Typisierung

LGV Identifizierung

Zielsequenzen	Identifizierte Serovare	Referenz
omp1 PCR, RFLP	Detektion und Differenzierung aller Serovare	Lan et al. 1994, Sturm et al. 2005
omp1 PCR, Sequenzierung	Detektion und Differenzierung aller Serovare	Yuan et al. 1989, Meyer et al. 2005
omp1 PCR, RLB/RHA	Detektion und Differenzierung aller Serovare	Molano et al. 2004 Quint et al. 2007
pmpH, RT-PCR	Alle LGV Serovare, keine Differenzierung	Morre et al. 2005
Omp1, RT PCR	L2 und L2b	Goldenberger et al. 2006
Quadriplex RT PCR (pmpH, Plasmid)	Alle CT Serovare inkl. LGV (Differenzierung: LGV und non LGV), auch Mischinfektionen	Chen et al. 2008
Multiplex RT PCR (omp1, pmpH)	Alle CT Serovare inkl. LGV (LGV-Differenzierung durch zusätzliche RT-PCRs)	Schaeffer and Henrich 2008
Multiplex RT PCR (pmpH)	Alle CT Serovare inkl. LGV (Differenzierung durch high resolution melting analysis)	Cai et al. 2010

LGV inguinales Syndrom



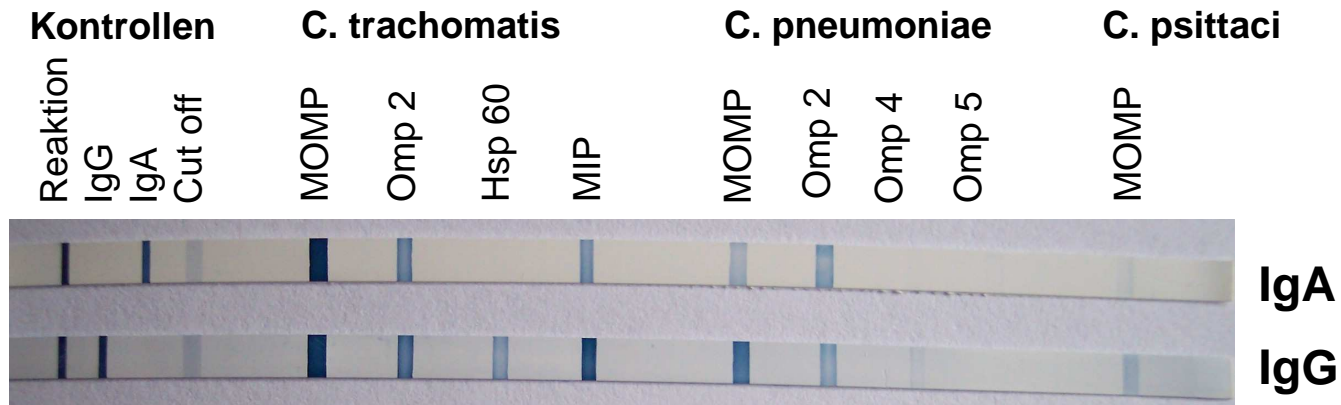
Photo: Hannelore Götz (Universität Rotterdam)

Anorektale *C. trachomatis* Infektion

Patient: N.B. männlich, 35 Jahre
anorekales Ulkus, blutige Proktitis, rektale Schmerzen

Rektalabstrich: CT-NAT (ProbeTec): positiv
Momp-PCR: Genotyp G
LGV-PCR (pmpH): negativ

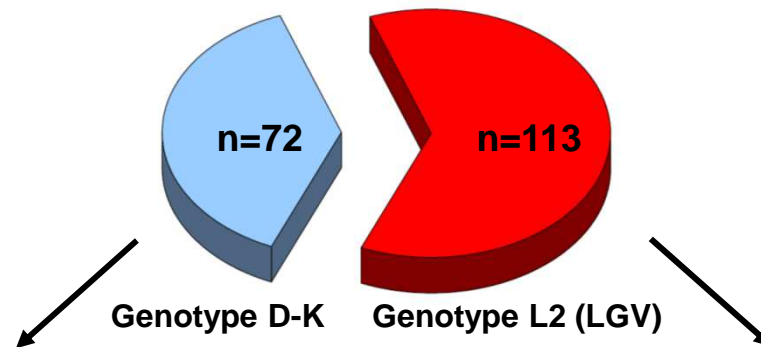
Serologie: KBR: 1:80
LPS-EIA: IgA: 1:6400; IgG: 1:400
CT-EIA: IgA: >500 U/ml; IgG: >300 U/ml



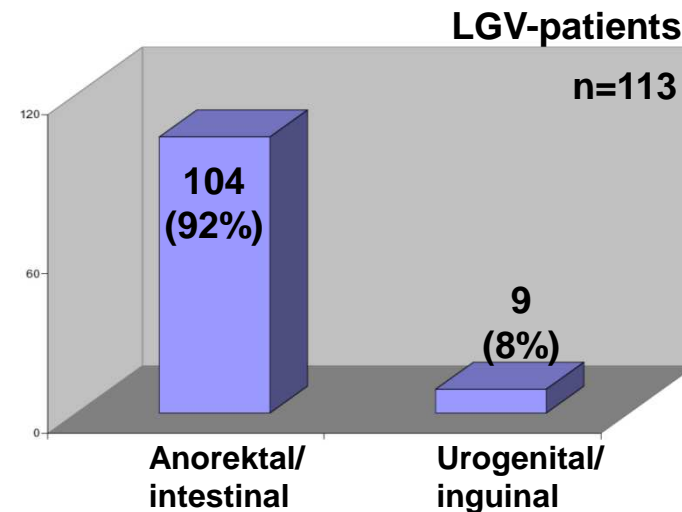
Chlamydia trachomatis Infektionen bei MSM aus Hamburg

185 Patienten aus HIV-Schwerpunktpraxen mit symptomatischen C. trachomatis Infektionen (2003 bis 2008)

Anorektal: 126
 Urogenital: 58
 Beides: 1

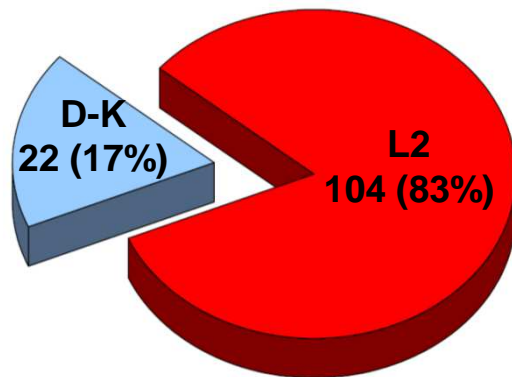


Genotype	N	%
D	27	38
E	3	4
F	16	22
G	23	32
H	0	0
I	0	0
J	3	4
K	0	0



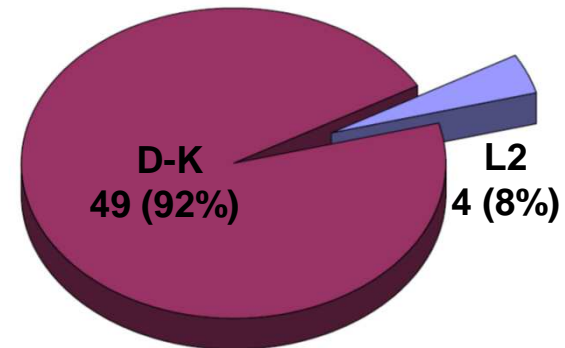
C. trachomatis Genotypen in analen und urethralen Abstrichproben

anorektale Symptome (n=126)



Genotyp L2 überwiegt bei MSM mit anorektalen Symptomen

urethrale Symptome (n=53)



Genotype D-K überwiegt bei MSM mit Urethritis



Anale *C. trachomatis* Infektionen bei MSM in Amsterdam

Retrospektive Analyse von 201 CT-positiven analen Abstrich/Gewebeproben mit einem Genotypisierungstest (Ct DT RHA, Labo Biomedical Products, NL)

	CT-NAT(AC2 Gen Probe)	LGV-PCR (pmpH)	n	RHA-Ergebnis	
LGV	positiv	positiv	99	L2	93
				L2 + D	2
				L2 + E	2
				L2 + G	1
				L2 + J	1
non-LGV	positiv	negativ	102	D	23
				E	7
				F	5
				G	35
				J	14
				K	1
				non typable	16
				E + F	1

Der LGV Ausbruch in den Niederlanden wird durch eine L2-Variante (L2b) verursacht

ompA variable segment (VS) 2

AA	147	150	152	156								
	G	L	F	G	D	N	E	N	H	A	T	
L2	ggcttattcggagataatgagaaccatgctacagtttcagatagtaagcttgtagatcaatctggtggt											
L2a		g		a								
L2b	g		g									
												
			N152S	A156S								

Häufigkeit von L2b in *C. trachomatis* DNA positiven Rektalabstrichen

Retrospektive Analyse

Amsterdam		
Jahr	Häufigkeit L2b	
2000	2/67	(3%)
2001	4/28	(14%)
2002	40/127	(31%)
2003	69/276	(25%)
2004	52/297	(18%)
2005	26/161	(16%)

San Francisco		
Jahr	Häufigkeit L2b	
1980	0/1	
1981	2/8	(25%)
1982	10/29	(34%)
1983	5/9	(56%)
1984	0/3	
1985	1/1	

Genetic profiles of LGV specimens from Europe and United States

Location	Sample years	No. specimens	MLST profile					
			<i>hctB</i>	CT058	CT144	CT172	<i>pbpB</i>	<i>ompA</i>
Europe	2004–2009	49	27	13	17	13	29	28
Europe	2004–2009	1	27	13	17	13	29	39
USA	2007–2009	5	27	13	17	13	29	28
USA	1979–1985	3	27	13	17	13	29	28
USA	1979–1985	6	44	13	17	13	29	28
USA	1979–1985	7	18	13	23	13	29	40
USA	1979–1985	5	18	13	19	6	28	22
USA	1979–1985	1	18	37	19	6	28	22

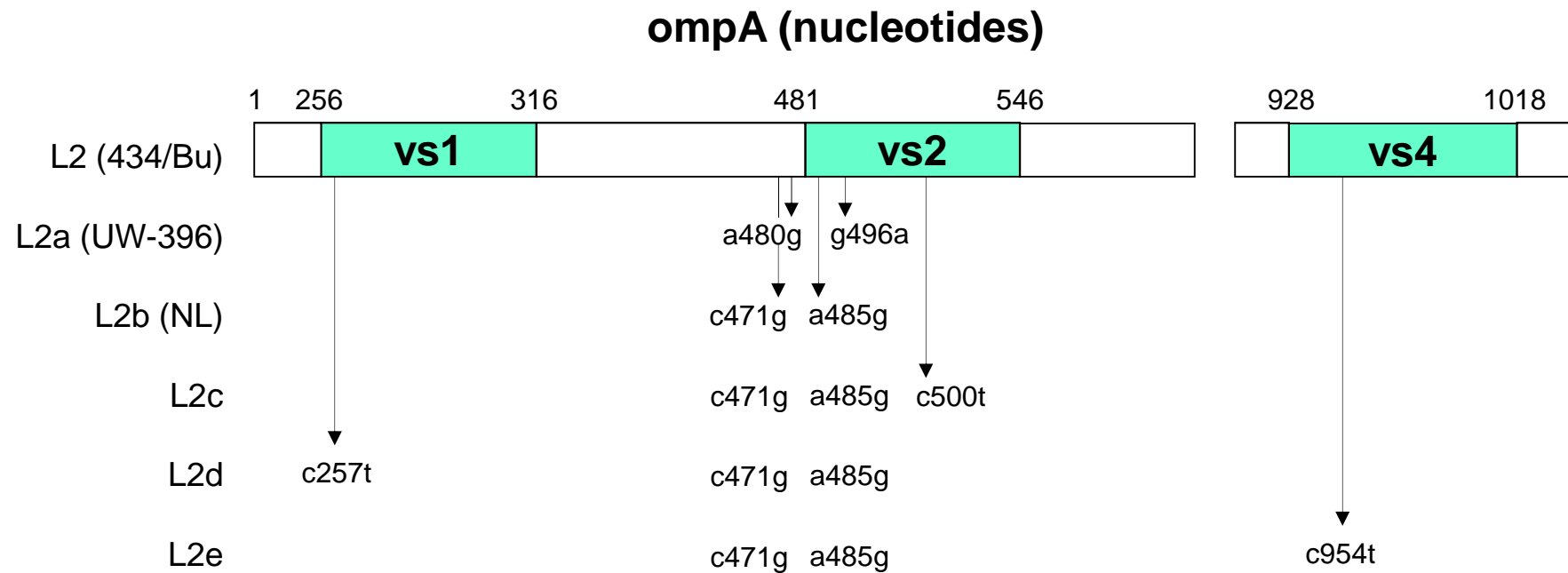
Numbers refer to allele variants in the Chlamydia trachomatis MLST database (<http://mlstdb.bmc.uu.se>)

hctB, histone H1-like protein; *pbpB*, penicillin-binding protein; *ompA*, outer membrane protein A

ompA variant 28 is identical to the reference strain L2b/UCH-1/proctitis

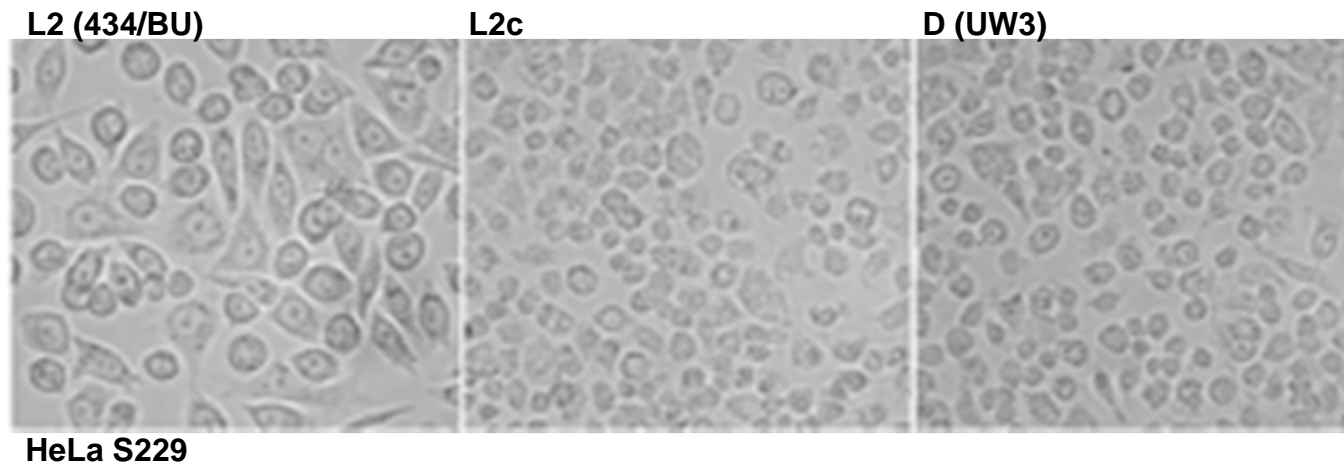
ompA variant 22 is identical to reference strain L2/434/Bu

OmpA-Sequenzvariationen bei L2 Isolaten aus Wien

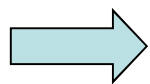


Hypervirulent *Chlamydia trachomatis* L2-D recombinant strain (L2c)

Isolated from a male patient with severe hemorrhagic proctitis (MSM, HIV-negative)



- 7 recombinant regions identified by whole genome sequencing (454/Roche GS-FLX titanium)
- 4 derived from serovar D including one insertion of 1915 nt representing a partial toxin gene



Emergence of LGV strains with increased virulence by recombination of invasive L2 and non invasive toxin-producing strain D

Zusammenfassung

- seit 2003 LGV-Ausbruch bei MSM in Europa, Nordamerika und Australien
zunehmende Inzidenz in vielen europäischen Ländern bis 2006
erneut starke Zunahme in UK 2010,2011
- Alle Infektionen im Rahmen des Ausbruchs durch Serovar L2;
Patienten überwiegend mit anorektalen Symptomen, häufig HIV-positiv u. a. STI
- Symptomatische anorektale Chlamydien Infektion bei MSM: 83% LGV-Stämme, 17% D-K
Symptomatische urethrale Chlamydien Infektion bei MSM: 8% LGV-Stämme, 92% D-K
- Bedeutung der Differenzierung von LGV und non-LGV Chlamydien Infektionen liegt
v.a. in der längeren antibiotischen Behandlung des LGV
- Zur Identifizierung eines LGV ist die C. trachomatis Typisierung erforderlich
hohe Antikörper Titer sind kein Beweis, da diese auch bei non-LGV Infektionen
auftreten können
- LGV-Ausbruchstamm kommt vermutlich aus Nordamerika (L2b in San Francisco 1981-83)
Inzwischen neue Varianten und hoch-virulente Stämme durch Rekombination bei
Doppelinfection (z.B. D und L2)

