

Seltene Bakterien



Patienten-Ratgeber
Mukoviszidose

Das Familienunternehmen InfectoPharm gehört zu den führenden Herstellern von Medikamenten und Gesundheitsprodukten, insbesondere für Kinder.

Für Groß und Klein entwickeln wir qualitativ hochwertige und innovative Präparate, um Ihnen die Therapie zu erleichtern und damit den Therapieerfolg zu verbessern.

Ärzte, Hebammen und Apotheker vertrauen auf die Qualität und Wirksamkeit unserer Präparate und schätzen unsere langjährige Erfahrung. Darum wird auch das umfangreiche Angebot unserer leicht verständlichen Service- und Informationsmaterialien für Patienten gerne genutzt.

Wir freuen uns sehr, wenn wir auch Sie und Ihre Familie mit diesem Ratgeber in der gegenwärtigen Situation unterstützen können und wünschen gute Besserung!

Ihre



Familie Zöllner

Liebe Patienten, liebe Eltern,

Mukoviszidose zählt zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Europa. Eine Erkrankung, die für Patienten und deren Angehörige eine enorme Belastung darstellen kann. Glücklicherweise gelingt es der Medizin durch neue Entdeckungen und ständige Weiterentwicklungen, die Behandlungsmöglichkeiten stets weiter zu verbessern. Doch neben wirksamen Substanzen ist für den Therapieerfolg auch die Mitarbeit des Patienten entscheidend. Dazu gilt es zu verstehen, was sich hinter „Pseudomonaden“ verbirgt und warum es wichtig ist, „Antibiotika zu inhalieren“.

Um Ihnen bei diesen Fragen eine Hilfestellung zu leisten, haben wir unsere Patientenbroschüren-Serie ins Leben gerufen. Hier finden Sie fundiertes und verständlich aufbereitetes Wissen zu Erregern, welche bei Mukoviszidose häufig Beschwerden verursachen, sowie Hintergrundinformationen zum Erregernachweis und der Antibiotika-Behandlung bei Mukoviszidose.

Ihr Team von



Autorin: Prof. Dr. Gratiana Steinkamp
Redaktion: Dr. Daniel Deibel

Was sind „seltene Bakterien“ bei Mukoviszidose?

Unter „seltenen Bakterien“ versteht man Krankheitserreger, die nur bei wenigen Mukoviszidosepatienten isoliert werden. Die Bedeutung dieser Bakterien für den Krankheitsverlauf der Mukoviszidose ist teilweise noch nicht ganz klar.

Das Mikrobiom der Lunge

Erst in den letzten Jahren machten neue Labortechniken deutlich, dass die gesunde Lunge keineswegs steril und frei von Bakterien ist. Methoden zur Analyse des genetischen Fingerabdrucks zeigten vielmehr, dass der Körper des Menschen von Bakteriengesellschaften bewohnt wird, die je nach Organ (Darm, Lunge, Mundhöhle usw.) unterschiedlich zusammengesetzt sind. Die Gesellschaft der Erreger (Bakterien, Pilze, Viren) nennt man Mikrobiom.



Neue, hochempfindliche Analysemethoden brachten zudem Bakterien zum Vorschein, die weder Mikrobiologen noch Ärzte bisher beachtet hatten. Diese Erreger sind daher auch insofern „selten“, als sie bisher für die Beurteilung und Behandlung der Mukoviszidose-Lungenerkrankung keine Rolle spielten.

Die neuen Erkenntnisse werden zu einer veränderten Einschätzung der Rolle der Bakterien in den Atemwegen führen. Bei der Erforschung dieser Zusammenhänge steht man jedoch noch ganz am Anfang.

Wir werden im Folgenden einige „seltene“ Bakterien kurz vorstellen.

1. *Achromobacter xylosoxidans*

Welches sind die charakteristischen Eigenschaften?
Wo kommt *Achromobacter xylosoxidans* vor?

Achromobacter (A.) xylosoxidans ist ein weltweit verbreitetes, bewegliches Bakterium, das zum Wachsen Sauerstoff benötigt. Es kommt im Boden und im Wasser vor. Auch in Kliniken wurde *A. xylosoxidans* in Feuchtbereichen nachgewiesen. Die Erreger können Biofilme ausbilden und sind gegenüber vielen Antibiotika resistent.

Bei Abwehrgeschwächten oder bei Patienten mit Verbrennungen kann *A. xylosoxidans* verschiedene Infektionen auslösen, wie beispielsweise Blutvergiftung, Lungenentzündung, Harnwegsinfektion oder Bauchfellentzündung.

Wie häufig ist *A. xylosoxidans* bei Mukoviszidose? Welche Bedeutung hat der Erregernachweis?

Bei den üblichen Kontrolluntersuchungen findet man bei bis zu 10% der Mukoviszidosepatienten *A. xylosoxidans* im Rachenabstrich oder im Sputum. In den USA wurde in den letzten Jahren eine Abnahme der Zahl kolonisierter Mukoviszidosepatienten beobachtet. Erwachsene sind häufiger besiedelt als Kinder. Eine chronische Pseudomonasinfektion, höheres Alter und schwere Lungenerkrankung gelten als Risikofaktoren für die Besiedelung mit *A. xylosoxidans*.

Mitunter treten die Infektionen auch gehäuft auf. So beobachtete man in mehreren Mukoviszidose-Ambulanzen eine Übertragung der Erreger von Patient zu Patient.



Wenn *A. xylosoxidans* erstmals nachgewiesen wird, handelt es sich meist um eine vorübergehende Besiedelung. Bei etwa 30 % der Patienten wird die Infektion chronisch.

Einige Mukoviszidosepatienten mit *A. xylosoxidans* in den Atemwegen bilden Antikörper gegen den Erreger aus. Dies spricht dafür, dass es sich um eine krankmachende Infektion und nicht nur um eine bloße Besiedelung handelt. Beschrieben wurde auch ein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der Lungenfunktion und dem Nachweis von *A. xylosoxidans*.

In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, mit Antibiotika zu behandeln. Angesichts der Resistenzen müssen die Medikamente sorgfältig ausgewählt werden. Bevorzugt werden Kombinationen verschiedener intravenöser Antibiotika verabreicht, beispielsweise Piperacillin zusätzlich zu Tazobactam oder Imipenem kombiniert mit Meropenem. Auch Colistin zum Inhalieren wird gegen *Achromobacter* angewendet, denn damit können sehr hohe Antibiotikakonzentrationen in der Lunge erreicht werden.

Die Bedeutung der *A. xylosoxidans* Infektion für den Krankheitsverlauf der Mukoviszidose ist insgesamt schwer einzuschätzen. Nach Lungentransplantation haben besiedelte Patienten keine kürzere Überlebenszeit.

2. *Stenotrophomonas maltophilia*

Welches sind die charakteristischen Eigenschaften?
Wo kommt *Stenotrophomonas maltophilia* vor?

Stenotrophomonas (S.) maltophilia wurde früher *Pseudomonas maltophilia* und später *Xanthomonas maltophilia* genannt, bis das Bakterium 1993 den heute gültigen Namen erhielt.

S. maltophilia ist ein bewegliches, stäbchenförmiges Bakterium, gehört zur Gruppe der gramnegativen Bakterien und benötigt Sauerstoff zum Wachsen. Das Bakterium ist weltweit verbreitet und kommt in feuchter Umgebung, im Erdreich, bei Tieren und an Pflanzen vor. *S. maltophilia* produziert Biofilme und ist gegenüber vielen Antibiotika resistent.



Welche Beschwerden und Erkrankungen löst *S. maltophilia* aus?

S. maltophilia kann schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Blutvergiftung oder Hirnhautentzündung verursachen. Patienten mit geschwächtem Immunsystem können an solch einer Infektion versterben.

Wie häufig ist *S. maltophilia* bei Mukoviszidose? Welche Bedeutung hat der Erregernachweis?

S. maltophilia wird in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit bei Mukoviszidosepatienten nachgewiesen. Bezogen auf alle Personen mit Mukoviszidose findet man bei 5 % bis 30 % der Betroffenen *S. maltophilia* im Sputum oder Rachenabstrich. Ältere und kränkere Patienten und solche mit chronischer Pseudomonasinfektion sind öfter besiedelt. Kontrolluntersuchungen zeigen, dass *S. maltophilia* bei den meisten Patienten nur vorübergehend nachgewiesen wird. Eine chronische Infektion entwickelt sich bei bis zu 23 % der besiedelten Patienten.

Die Bedeutung von *S. maltophilia* für die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose ist schwer einzuschätzen. Es gibt Hinweise darauf, dass die chronische Infektion mit *S. maltophilia* den Krankheitsverlauf bei Mukoviszidose ungünstig beeinflussen kann. Exazerbationen treten dann häufiger auf, und das Risiko für eine schwere Lungenerkrankung steigt.

Eine Behandlung kann daher sinnvoll sein. Wegen der häufigen Resistenzen des Erregers ist die Auswahl geeigneter Antibiotika



allerdings nicht ganz einfach. Ärzte müssen somit von Patient zu Patient sorgfältig abwägen, ob *S. maltophilia* behandelt werden sollte oder nicht. Ein Grund für eine Therapie kann sein, dass kein anderes Bakterium als Ursache für eine Verschlechterung der Lungenfunktion gefunden wird. Entscheidet man sich für eine Therapie, werden bevorzugt Cotrimoxazol, Doxycyclin und Levofloxacin angewendet. Häufig verordnen Ärzte auch ein zusätzliches Antibiotikum zur Kombinationstherapie.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit nimmt man an, dass *S. maltophilia* wahrscheinlich nur selten von Patient zu Patient übertragen wird.

3. *Pandoraea species*

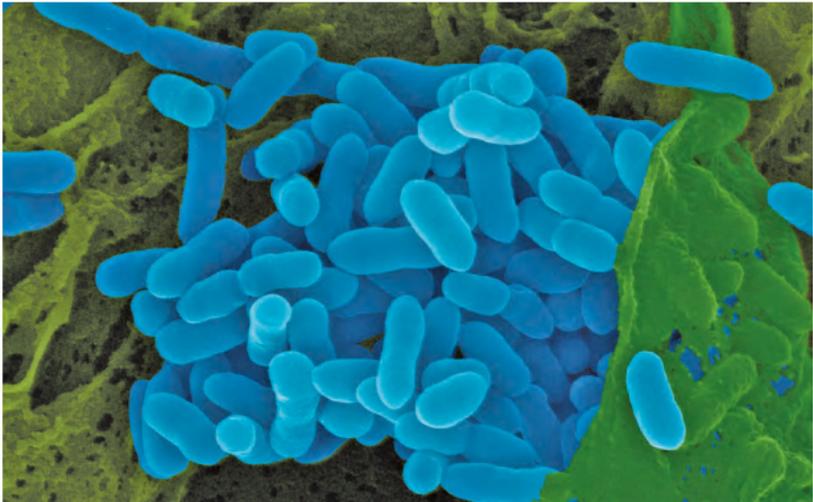
Zu *Pandoraea species* zählen mehrere Arten gramnegativer, beweglicher Stäbchenbakterien, wie zum Beispiel *Pandoraea apista* oder *Pandoraea pulmonicola*. Aufgrund der engen Verwandtschaft der Gattungen *Pandoraea* und *Burkholderia* kommt es mit konventioneller bakteriologischer Diagnostik nicht selten zu Fehlbestimmungen.

Eine Arbeitsgruppe aus Kopenhagen fand Hinweise dafür, dass *Pandoraea species* die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose ungünstig beeinflussen. Außerdem hatte offenbar auch eine Übertragung von Patient zu Patient stattgefunden. Dies war auch im Mukoviszidose-Zentrum Nizza der Fall, wo *Pandoraea pulmonicola* auf sechs Patienten übertragen wurden. Eine Isolation kolonisierter Patienten von anderen Mukoviszidose-Betroffenen, ähnlich wie bei *Burkholderia cepacia*, ist daher sinnvoll.

Mehrere Autoren berichteten über einzelne Mukoviszidosepatienten, die über Jahre mit *Pandoraea sputorum* besiedelt waren und eine deutliche Verschlechterung ihrer Lungenkrankheit erlebten.

4. *Burkholderia pseudomallei*

Wie bei anderen *Burkholderia*-Arten handelt es sich bei *Burkholderia* (*B.*) *pseudomallei* ebenfalls um gramnegative, stäbchenförmige Bakterien. Allerdings bildet *B. pseudomallei* eine eigenständige Art und gehört nicht zum *Burkholderia cepacia*-Komplex (siehe Teil 4 dieser Serie).



B. pseudomallei © Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

Burkholderia pseudomallei kommt in der Erde und in Oberflächengewässern tropischer und subtropischer Gebiete vor. Die meisten Berichte stammen aus dem tropischen Norden Australiens und den Ländern Südostasiens. Hier verursacht der Erreger die Melioidose, eine schwere, lebensbedrohliche Lungenentzündung mit Blutvergiftung. Die meisten Melioidose-Fälle treten während der Regenzeit auf. Vor allem Patienten mit chronischen

Lungenerkrankungen sind betroffen. Aber auch der arbeitsbedingte Kontakt mit Erde und Wasser, zum Beispiel bei Reisbauern, kann eine Infektion mit *B. pseudomallei* begünstigen.

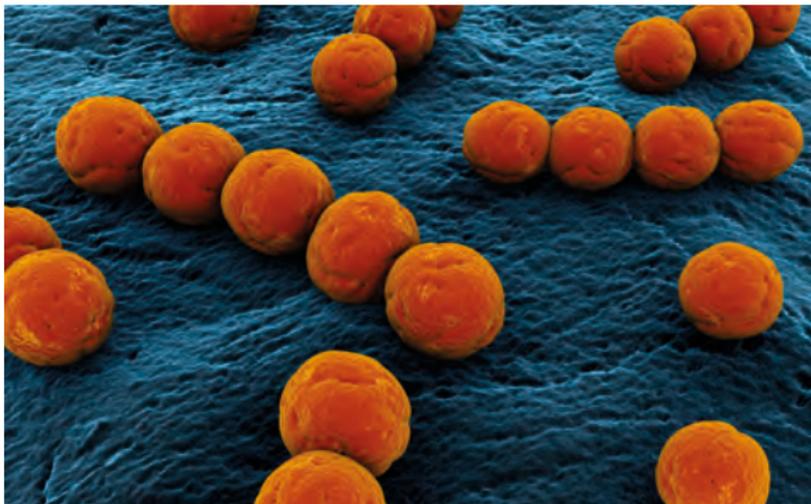


Bei Mukoviszidose wurden mehrere Fälle einer schweren Lungenentzündung beschrieben, davon einer mit tödlichem Ausgang. Bei den meisten Patienten wird die Infektion mit *B. pseudomallei* chronisch und führt zu einer Verschlechterung der Lungenerkrankung. Eine gezielte Antibiotikatherapie, z.B. mit Ceftazidim intravenös über mindestens 2 Wochen, kann den Erreger aber auch zum Verschwinden bringen.

Während der Regenzeit sollten Mukoviszidosepatienten daher besser auf einen Urlaub in den Tropen verzichten. Sofern sich nach der Rückkehr aus den Tropen der Zustand der Lunge verschlechtert, muss der Mikrobiologe gezielt nach *Burkholderia pseudomallei* im Sputum fahnden.

5. *Streptococcus milleri* Gruppe (SMG)

Streptokokken sind grampositive kugelförmige Bakterien, die sich nicht selbst aktiv bewegen können. Ihren Namen verdanken sie ihrem oft kettenförmigen Erscheinungsbild (gr. streptos: Halskette).



Streptokokken-Ketten

In der *Streptococcus milleri*-Gruppe (SMG) fasst man mehrere Erreger zusammen, darunter auch *S. anginosus*, so dass man mitunter auch von der *Streptococcus anginosus*-Gruppe (SAG) spricht. Vertreter der Gruppe rufen schwere eitrige Infektionen und Abszesse hervor.

Bei Mukoviszidose wurden mehrere Patienten beschrieben, deren akute Verschlechterung mit SMG in Verbindung zu ste-

hen schien. Etwa drei Viertel der Patienten waren gleichzeitig mit *P. aeruginosa* infiziert. Im Sputum fand man jeweils eine sehr hohe SMG-Bakteriendichte, die nach gezielter Antibiotikatherapie wieder zurückging. Auch die Beschwerden ließen nach. Auffällig bei SMG-Infektionen war ein besonders übel riechendes Sputum. Ein Forscherteam berichtete, dass bei Erwachsenen mit Mukoviszidose bis zu 40 % der Exazerbationen durch SMG ausgelöst werden.

In einigen Fällen wurden bei Mukoviszidose auch Hirnabszesse oder andere schwerwiegende, Infektionen außerhalb der Atemwege durch SMG hervorgerufen.



6. *Prevotella*

Prevotella sind gramnegative Stäbchenbakterien mit einer Länge von 20–50 μm . Sie gehören zu den Anaerobiern, d.h. sie wachsen auch in Regionen ohne Sauerstoff. Man findet sie häufig in Mundhöhle, Darm und Harnwegen. Auch mit Krankheiten wurde *Prevotella* in Verbindung gebracht, denn sie wurden bei Infektionen in unterschiedlichen Bereichen des Körpers isoliert. Häufig kommt *Prevotella* gemeinsam mit anderen Krankheitserregern vor.



Auch bei Mukoviszidosepatienten wurden *Prevotella* im Sputum oder in der Lungenspülflüssigkeit nachgewiesen. Bei noch recht gesunden Vorschulkindern machten *Prevotella* zusammen mit Streptokokken und Veillonella etwa 50 % des Mikrobioms in der Lungenspülflüssigkeit aus. Diese Kinder

zeigten kaum Entzündungszeichen. Dagegen traten *Prevotella* bei Jugendlichen und Erwachsenen viel seltener auf, und es dominierten die typischen Mukoviszidose-Erreger wie *P. aeruginosa* und *S. aureus*.



Welche Bedeutung *Prevotella* für den Krankheitsverlauf bei Mukoviszidose haben, ist derzeit jedoch noch unklar. Es gibt Hinweise dafür, dass *Prevotella* die Schäden durch *Pseudomonas aeruginosa* verstärkt. Im Blut fand man bei Mukoviszidosepatienten auch Antikörper gegen *Prevotella*, das heißt das Immunsystem des Körpers hatte sich mit den Erregern auseinandergesetzt. Zwar sind *Prevotella* gegen zahlreiche Antibiotika resistent. Als wirksam gelten jedoch Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam.

Fazit

„Seltene Bakterien“ werden nur bei wenigen Personen mit Mukoviszidose aus dem Atemwegssekret isoliert. Häufig sind diese Keime harmlos. Es ist jedoch nicht immer einfach zu entscheiden, ob sie die Lungenerkrankung ungünstig beeinflussen oder nicht. Außerdem sind seltene Bakterien häufig resistent gegenüber den üblich eingesetzten Antibiotika.

In dem Maße, wie Forscher neue Erkenntnisse zu diesen Bakterien erarbeiten, wird es leichter werden, den Krankheitswert der „seltenen“ Bakterien genauer einzuschätzen.

Weitere Ratgeber

Neben unserer Ratgeber-Reihe zu wichtigen Erregern der Mukoviszidose bieten wir Ihnen weitere Ratgeber zu den unterschiedlichsten Themenbereichen an. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.





CF

6

Hinweis: Der Inhalt dieser Broschüre dient ausschließlich der Information und kann keinesfalls die ärztliche Beratung ersetzen. Bei speziellen Fragen suchen Sie bitte den Arzt auf.

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1 · 64646 Heppenheim · www.infectopharm.com

 **INFECTOPHARM**
Wissen wirkt.

P6501933-01-1019