

Mykotisches Aneurysma

Helicobacter cinaedi als seltener Auslöser bei einem immunkompetenten Patienten

Dr. med. Kirstine K. Søgaard^{a,b}, PD Dr. sc. nat. Daniel Goldenberger^a, Dr. Helena M. B. Seth-Smith^{a,b}, Dr. med. Thomas Wolff^c, Prof. Dr. med. Maja Weisser^d, Dr. med. Silvio Ragozzino^d

^a Klinische Bakteriologie & Mykologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Applied Microbiology Research, Departement Biomedizin, Universität Basel, Basel; ^c Klinik für Gefässchirurgie, Universitätsspital Basel, Basel; ^d Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Basel

Hintergrund

Das mykotische Aneurysma stellt eine lebensbedrohliche Notfallsituation dar, die neben einer antibiotischen Behandlung eine prompte chirurgische Versorgung erfordert. Im Folgenden präsentieren wir den Fall eines mykotischen Aneurysmas, verursacht durch *Helicobacter* (*H.*) *cinaedi* bei einem immunkompetenten Patienten. Die Herausforderungen beim mikrobiologischen Nachweis sowie relevante Aspekte für die Behandlung dieses seltenen Erregers werden diskutiert.

Fallbeschreibung

Anamnese

Ein bisher gesunder 70-jähriger Patient stellte sich notfallmässig mit zunehmender Allgemeinzustandsverschlechterung, Appetitlosigkeit und Nachtschweiss seit circa zwei Wochen vor. Er verneinte Fieber, Schüttelfrost, Bauchschmerzen oder andere gastrointestinale Beschwerden und berichtete über keine relevanten Vorerkrankungen. Es bestand ein persistierender Nikotinkonsum mit 50 Packungsjahren. Innerhalb der letz-

ten drei Jahre war der Patient mehrmals nach Südafrika gereist.

Status und Befunde

Bei Eintritt präsentierte sich ein afebriler, kreislaufmässig und respiratorisch stabiler Patient. Bei der klinischen Untersuchung imponierten ein mittelfrequentes Strömungsgeräusch über der linken Inguina und eine leichte Druckdolenz im linken Unterbauch bei der tiefen Palpation. Die Peripherie war warm und die Fusspulse waren alle palpabel. Laboranalytisch



Abbildung 1: Präoperative Computertomographie und intraoperative Fotografie. Ektasie der infrarenalen Aorta und Aneurysmata der Arteria iliaca communis beidseits (A). Beginnende, gedeckte Ruptur eines Aneurysmas der Arteria iliaca communis links bis in die Arteria iliaca interna links (B). Intraoperativer Befund nach Anlegen eines Interponats von der proximalen Arteria iliaca communis auf die Arteria iliaca externa (C).

Der besondere Fall

zeigten sich ein C-reaktives Protein von 150 mg/l, eine Neutrophilie (Leukozyten $13,7 \times 10^9/l$, Neutrophile $9,6 \times 10^9/l$) sowie einer Thrombozytose (Thrombozyten $481 \times 10^9/l$).

Die Computertomographie wies auf ein kleines abdominales Aortenaneurysma (3,2 cm) und Aneurysmata beider Arteriae (Aa.) iliacae communes (rechts 2,5 cm, links 4,5 cm) und der Aa. iliacae internae (rechts 2,4 cm, links 4,7 cm) hin. Das Aneurysma der linken Arteria (A.) iliaca communis war unscharf begrenzt und zeigte eine starke Imbibierung des umgebenden Fettgewebes, sodass auch eine gedeckte Ruptur nicht ausgeschlossen werden konnte (Abb. 1A–B) und die Indikation zur Operation gestellt wurde.

Klinische Diagnose und Therapie

Intraoperativ entleerte sich aus der Wand des Aneurysmas trübe Flüssigkeit, was den Verdacht auf ein mykotisches Aneurysma erhärtete. Dieses wurde reseziert und ein Interponat aus bovinem Perikard von der proximalen A. iliaca communis auf die A. iliaca externa angelegt (Abb. 1C); zudem erfolgte ein radikales Debridement. Die Aneurysmata der Aorta und der Iliacalarterien rechts wurden belassen. Proben für mikrobiologische und histologische Untersuchungen wurden asserviert. Zur ätiologischen Abklärung wurden zudem eine Lues- und Coxiella-Serologie durchgeführt, die beide negativ ausfielen. Die bakteriologische Kultur sowie die Multiplex-Polymerasekettenreaktion (PCR) im Stuhl ergaben keinen Nachweis von Salmonella. In den intraoperativen Biopsien stellte sich histologisch eine akute abszedierende Entzündung der Media und Adventitia dar.

Mikrobiologische Diagnostik

Die entnommenen vier Blutkulturen waren nach sechs Tagen Inkubation steril. In den Gramfärbungen intraoperativer Proben konnten keine Bakterien nachgewiesen werden, und auch die konventionellen aeroben und anaeroben Kulturen blieben ohne Wachstum. Aufgrund des hochgradigen klinischen Verdachts auf ein mykotisches Aneurysma wurde eine eubakterielle PCR (16S-ribosomale-Ribonukleinsäure-(rRNA-)Gen) durchgeführt. Diese zeigte ein deutliches Signal und die Sequenzanalyse ergab nach einem Datenbankabgleich eine 100%ige Übereinstimmung mit *Helicobacter cinaedi*. Nachträglich wurde Biopsiematerial des Aneurysmas sowohl auf Schafblutagar als auch auf Campylosel Agar inokuliert und – zur Optimierung des Wachstums – bei 36 °C mikroaerophil bebrütet. Nach vier Tagen zeigte sich Wachstum auf beiden Platten (Abb. 2) und die Identifizierung mithilfe der matrixunterstützten Laser-Desorptions-Ionisation mit Flugzeitmassenspektrometer-Detek-

tion (MALDI-TOF MS) bestätigte die Diagnose von *Helicobacter cinaedi*. Die Empfindlichkeitsprüfung zeigte eine Resistenz gegen Penicillin und Ciprofloxacin sowie eine Empfindlichkeit auf Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon, Ertapenem, Amikacin, Tetracyclin und Minocyclin.

Zur Vervollständigung der mikrobiologischen Charakterisierung von *H. cinaedi* führten wir eine Genomsequenzierung durch. Die extrahierte Desoxyribonukleinsäure (DNA) wurde mittels Bibliotheksvorbereitungsschemie sequenziert. Die Länge des Genoms betrug 2,1 Megabasenpaare (Mb) und der G+C-Gehalt lag bei 38,5%. Der Vergleich der Genomsequenz mit den verfügbaren Sequenzen ergab, dass es sich um eine neue Linie innerhalb der Spezies *H. cinaedi* handeln könnte (Abb. 3). Die Genomdaten des Keimes sind in der Datenbank des «European Nucleotide Archive» (ENA) (Projektnr. PRJEB42769) zugänglich.

Verlauf

Der postoperative Verlauf war komplikationslos, der Patient blieb stets afebril und hämodynamisch stabil. Nach Keimidentifikation und bei ausstehendem Antibiotogramm wurde die antibiotische Behandlung auf eine Dreifachtherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure, Amikacin und Minocyclin umgestellt. Diese Entscheidung basierte auf dem in der Literatur beschriebenen Resistenzmuster von *H. cinaedi*, mit der Absicht, mindestens zwei aktive Antibiotika zu verabreichen.

Eine Positronenemissionstomographie zeigte keinen Hinweis auf weitere Infektionsherde.

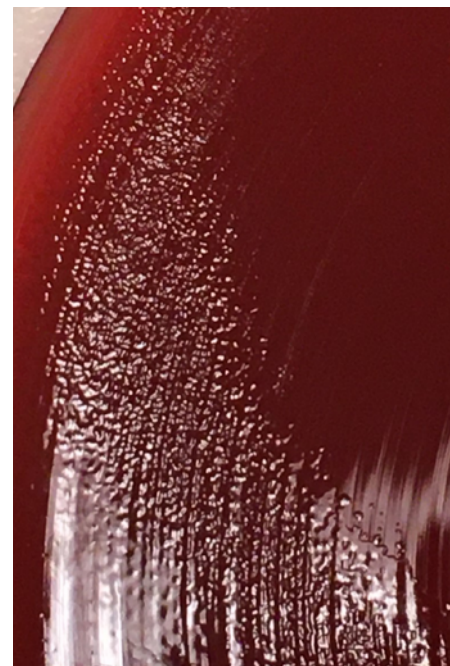


Abbildung 2: Mikrobiologischer Befund der Kultur nach sechs Tagen.

Nach Erhalt der Resistenzprüfung (Tab. 1) wurde die Therapie mit Amikacin gestoppt und nach einer zweiwöchigen intravenösen Behandlung auf eine Monotherapie mit Minocyclin für insgesamt sechs Wochen ab chirurgischer Sanierung umgestellt. Bei der Nachkontrolle nach zehn Wochen war der Patient ohne Symptome. Die Entzündungsparameter lagen im Normbereich und computertomographisch zeigten sich keine Infektherde. Auch sechs Monate nach Stopp der antibiotischen Therapie war der Patient symptomfrei.

Tabelle 1: Resistenztestung von *Helicobacter cinaedi*

Antibiotikum	Empfindlichkeit (MHK)
Penicillin	R (32 mg/l)
Amoxicillin/Clavulansäure	S (1,5 mg/l)
Ceftriaxon	I (2 mg/l)
Ertapenem	S (0,38 mg/l)
Tetracyclin	S (0,047 mg/l)
Minocyclin	S (<0,016 mg/l)
Amikacin	S (0,5 mg/l)
Ciprofloxacin	R (>32 mg/l)

R: Resistenz; S: Sensibel; I: Empfindlich bei erhöhter Exposition/Dosierung. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde mit der Gradientendiffusionstechnik durchgeführt. Da es keine speziesspezifischen Interpretationskriterien gibt, wurden die nicht spezifischen «Breakpoints» des «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) zur Interpretation der MHK benutzt. Für Tetracyclin und Minocyclin gab es keine «Breakpoints», aber da die MHK sehr niedrig waren, wurden beide Medikamente als empfindlich interpretiert.

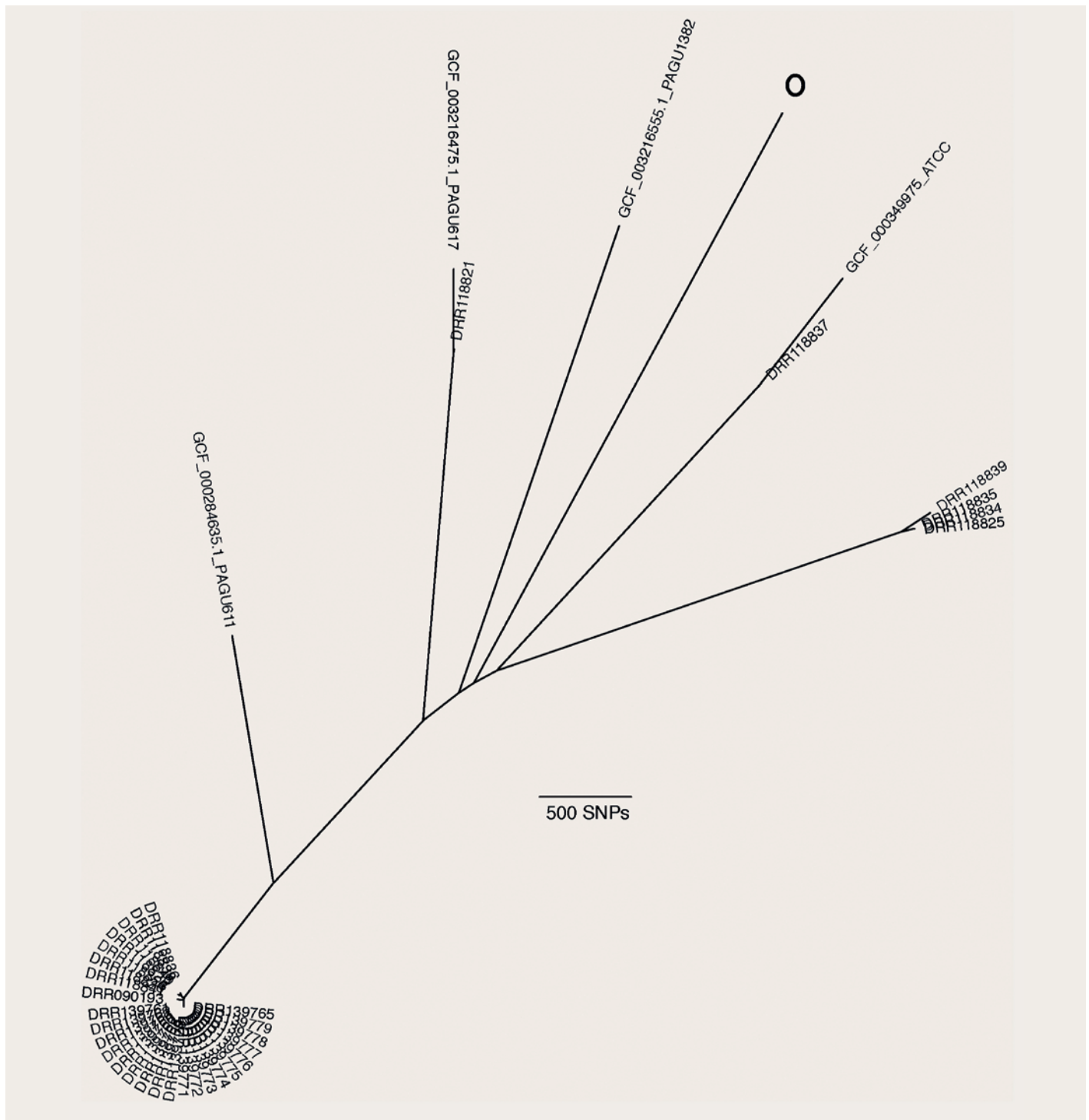


Abbildung 3: Phylogenetischer Baum aller verfügbaren Genome von *Helicobacter cinaedi* in öffentlich zugänglichen Sequenzdatenbanken (Sequenz unseres Patienten mit «o» gekennzeichnet). Der Baum der «Single Nucleotide Polymorphism» (SNP) wurde in der «CLC Genomics Workbench v.20.0.2» unter Verwendung der Daten von 37 *Helicobacter-cinaedi*-Genomen im «Short Read Archive» [8] und AP012492 [9] auf Basis eines Varianten-Callings bei einer Mindestabdeckung von 10×, einer Mindesthäufigkeit von 70% und einer Neighbour-joining-SNP-Phylogenie bei einer Mindestabdeckung von 10 (einschliesslich «Multi-nucleotide variants» [MNV]) erstellt.

Diskussion

Wir berichten über einen seltenen Fall eines mykotischen Aneurysmas mit *H. cinaedi* bei einem immunkompetenten Mann. Das spiralförmige gramnegative Stäbchen gehört zu den enterohepatischen *Helicobacter* spp. [1] und ist schwierig anzuzüchten. Bakteriologische Routinemethoden bleiben in der Regel negativ und nur eine

mikroaerophile Bebrütung (optimal bei 37 °C) mit einer verlängerten Zeitdauer – mit oft bis zu sechs Tagen andauernder Inkubation – führt zum Nachweis [2]. In Fällen mit Kultur-negativen mykotischen Aneurysmata stellt die eubakterielle PCR heute eine wichtige Alternative zur Klärung der Ätiologie dar. Dies wiederum ermöglicht eine gezielte antibiotische Therapie.

Die häufigste Manifestation dieses Keimes ist die Bakteriämie, die wahrscheinlich durch Translokation der Keime aus dem Darm entsteht. Auch sind Fälle von Proktitis, Gastroenteritis, Cellulitis, Meningitis, Endokarditis und arteriellen Infektionen beschrieben [3–5]. Weltweit wurden bis dato 16 Fälle von mykotischen Aneurysmata mit *H. cinaedi* berichtet.

Der besondere Fall

Es gibt Hinweise darauf, dass bei *H. cinaedi* ein vaskulärer Tropismus vorliegt und dass dieser Keim eng mit Atherosklerose beim Menschen assoziiert sein könnte. Der Mechanismus der Bildung atherosklerotischer Plaques ist wahrscheinlich auf eine chronische Entzündung des Gefäßgewebes zurückzuführen [6].

Andere Hypothesen sind, dass es sich entweder um Folgen septischer Mikroembolien, der Ausbreitung eines angrenzenden infizierten Herdes, einer hämatogenen Streuung während einer Bakteriämie oder eines Traumas der Arterienwand mit Kontamination handelt [4].

Interessanterweise wurden die meisten Fälle von Infektionen mit *H. cinaedi* in Japan beschrieben und sind möglicherweise auf den Verzehr von rohem Fisch zurückzuführen [4]. Bei klinischem Verdacht auf eine *H.-cinaedi*-Infektion werden in vielen japanischen Laboratorien allerdings die Inkubationszeit für Blutkulturen verlängert und die Bebrütungsverhältnisse optimiert [4]. Es ist daher auch möglich, dass dadurch die Inzidenz in Japan höher ist als in der westlichen Welt – allein wegen der erhöhten Aufmerksamkeit für diesen Keim. Interessanterweise isst unser Patient gerne regelmässig Sushi.

Es gibt wenige Daten zu Antibiotikaresistenzen bei *H. cinaedi* und es wurden bisher keine Standardschwellenwerte für antimikrobielle Medikamente definiert. In der Literatur wurden für *H.-cinaedi*-Stämme niedrige minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für Carbapeneme, Aminoglykoside und Tetracyclin berichtet sowie moderate MHK-Werte für Ampicillin, Cefepim und Ceftriaxon. In den letzten Jahren wurde gehäuft über Resistenzen gegenüber Makroliden und Chinolonen berichtet [4].

Es ist unklar, ob eine Kombinationstherapie wie bei der Behandlung von Infektionen mit *Helicobacter pylori* einen Vorteil gegenüber einer Monotherapie erbringen würde. Die optimale Dauer der antimikrobiellen Therapie ist ebenfalls unbekannt und muss individuell, abhängig von Fokus und Sanierungsdauer der Infektion, etabliert werden. Einige Autoren beschreiben eine hohe Rezidivrate bei *H.-cinaedi*-Infektionen und weisen darauf hin, dass eine verlängerte antibiotische Therapie mit besseren Ergebnissen verbunden sei [7].

Korrespondenz

PD Dr. Sc. nat. Daniel Goldenberger
Klinische Bakteriologie und Mykologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Daniel.Goldenberger[at]usb.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- *Helicobacter (H.) cinaedi* kann Bakteriämien, Endokarditiden, Weichteilinfektionen, Enteritiden und mykotische Aneurysmata verursachen – sowohl bei immunsupprimierten als auch bei immunkompetenten Personen.
- Mykotische Aneurysmata mit *H. cinaedi* sind selten, die meisten Fälle wurden in Japan beschrieben.
- Die Besiedlung des Gastrointestinaltraktes mit bakterieller Translokation stellt den wahrscheinlichsten Entwicklungsmechanismus invasiver Infektionen mit *H. cinaedi* dar.
- Die mikrobiologische Diagnose ist schwierig zu erbringen. Der kulturelle Nachweis kann durch verlängerte Inkubationszeit und mikro-aerophile Bebrütung optimiert werden. Alternativ müssen genombasierende Nachweismethoden wie die bakterielle Breitband-PCR in Betracht gezogen werden.
- *H. cinaedi* ist in der Regel empfindlich gegenüber Penicillinen, Carbapenemen, Aminoglykosiden und Tetracyclin. Die meisten der Stämme sind resistent gegen Makrolide und Chinolone.
- Daten über die optimale Behandlung und Therapiedauer sind spärlich. Angesichts des Rezidivrisikos schlagen einige Autoren eine verlängerte Therapie vor.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Wir danken Dr. med. Julia Caspers und PD Dr. med. Björn Friebe von der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsspitals Basel für die computertomographischen Aufnahmen.

Disclosure Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J. Revision of Campylobacter, Helicobacter, and Wolinella taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of Arcobacter gen. nov. Int J Syst Bacteriol. 1991;41(1):88–103.
- 2 Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, McAdam AJ, Patel R, Richter SS, Warnock DW, Hrsg. Manual of Clinical Microbiology, Vol. 1. 12. Aufl. Hoboken (New Jersey): John Wiley & Sons; 2019. S. 1044–55.
- 3 Bartels H, Goldenberger D, Reuthebuch O, Vosbeck J, Weissner M, Frei R, Bättig V. First case of infective endocarditis caused by Helicobacter cinaedi. BMC Infect Dis. 2014;14:586.
- 4 Matsuo T, Mori N, Mizuno A, Sakurai A, Kawai F, Starkey J, et al. Infected aortic aneurysm caused by Helicobacter cinaedi: case series and systematic review of the literature. BMC Infect Dis. 2020;20(1):854.
- 5 Gotoh Y, Taniguchi T, Yoshimura D, Katsura K, Saeki Y, Hirabara Y, et al. Multi-step genomic dissection of a suspected intra-hospital Helicobacter cinaedi outbreak. Microb Genom. 2018;4(12):e000236.

6 Kawamura Y, Tomida J, Morita Y, Fujii S, Okamoto T, Akaie T. Clinical and bacteriological characteristics of Helicobacter cinaedi infection. J Infect Chemother. 2014;20(9):517–26.

7 Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Sato T, Yatomiyama Y, et al. Risk factors for recurrent Helicobacter cinaedi bacteremia and the efficacy of selective digestive decontamination with kanamycin to prevent recurrence. Clin Infect Dis. 2018;67(4):573–8.

8 ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (NLM); c2022 (abgerufen am 31.07.2022).

Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>
9 Miyoshi-Akiyama T, Takeshita N, Ohmagari N, Kirikae T. Complete Genome Sequence of Helicobacter cinaedi Type Strain ATCC BAA-847. J Bacteriol. 2012;194(20):5692.



Dr. Kirstine K. Sogaard

Klinische Bakteriologie & Mykologie,
Universitätsspital Basel, Basel