

## Schnellere Diagnose für Erreger der nekrotisierenden Faszitis

### HZI-Forscher identifizieren potenzielle Biomarker für Einzelerreger und Mischinfektionen

**Schwere Infektionen durch „fleischfressende“ Bakterien machen zunehmend Schlagzeilen. Dahinter steckt das Krankheitsbild der nekrotisierenden Faszitis (necrotizing soft tissue infections). Diese seltenen Infektionskrankheiten verursachen dramatische Gewebeerstörungen. Den Patienten müssen oft Gliedmaßen amputiert werden oder sie versterben, bevor eine passende Therapie gefunden wird. Der rasante Krankheitsverlauf, verschiedene bakterielle Erreger und deren zunehmende Antibiotikaresistenz machen eine Schnelldiagnostik nötig. Forscher des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) erlangten jetzt mithilfe modernster Methoden erstmals Einblicke in die Zusammensetzung der Erreger der oft durch bakterielle Mischinfektionen verursachten Krankheit. Zudem konnten sie die am Infektionsort ablaufenden Prozesse besser charakterisieren und Unterschiede in der Wirtsantwort in Abhängigkeit vom Erregerspektrum beobachten. Damit gelang es, potenzielle Biomarker für die durch Einzelerreger wie *Streptococcus pyogenes* oder bakterielle Mischinfektionen verursachte nekrotisierende Faszitis zu identifizieren. Diese neuen Biomarker könnten zukünftig in der klinischen Anwendung eine schnellere Diagnostik der Erreger und damit eine zugeschnittene Therapie ermöglichen. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Forscher jetzt im renommierten Fachjournal *Nature Communications*.**

Es ist ein Wettlauf gegen die Zeit: Die unauffälligen grippeähnlichen Anfangssymptome der nekrotisierenden Faszitis (NF) sind für Ärzte schwer zu diagnostizieren. Völlig gesunde Menschen können daran erkranken, aber vor allem immungeschwächte Menschen. Den Patienten bleiben nur drei bis vier Tage für eine Rettung. Die Sterberate liegt bei 30 Prozent und steigt auf 70 Prozent an, wenn die richtige klinische Diagnose fehlt. Zudem ist eine schnelle Identifizierung der Erreger dringend nötig, um die Patienten mit einer zugeschnittenen Therapie behandeln zu können. Dies ist auch besonders bedeutsam vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen vieler Bakterienarten.

Lange war nicht bekannt, welche unterschiedlichen Erreger überhaupt bei der nekrotisierenden Faszitis involviert sind. Im Rahmen des EU-Projektes INFECT wurde für diese Grundlagenforschung die weltweit größte Patienten-Kohorte zur nekrotisierenden Faszitis angelegt. Für die Analysen standen humane Gewebeproben von insgesamt 150 Patienten zur Verfügung, die von Klinikern aus Norwegen, Dänemark und Schweden in einer Biobank gesammelt wurden.

„Die nekrotisierende Faszitis ist derzeit vermehrt in den Medien, da sie auch durch im Meerwasser lebende *Vibrio*-Arten hervorgerufen werden kann, wie in diesem Jahr in der Ostsee. Deutlich häufiger sind jedoch Infektionen mit dem bekannten Pathogen *Streptococcus pyogenes*“, sagt Prof. Dietmar Pieper, Mikrobiologe und Leiter der Forschungsgruppe „Mikrobielle Interaktionen und Prozesse“, der das Projekt des Begründers Prof. Singh Chhatwal am HZI weiterführt. „Sehr oft sind die Infektionen jedoch bakterielle Mischinfektionen aus einem breiten Spektrum verschiedener Erreger.“ Über die Zusammensetzung und Aktivität dieser polymikrobiellen Gemeinschaften ist bisher noch sehr wenig bekannt.

In einer interdisziplinären Zusammenarbeit der Teams von Prof. Dietmar Pieper und Prof. Eva

Medina konnten die Forscher über ein mikrobielles Profiling durch 16S-rRNA-Analysen zeigen, welche Erreger an den Mischinfektionen beteiligt sind.

„Wir konnten die Bakterienarten *Prevotella*, *Fusobakterium*, *Parvimonas* und *Porphyromonas* immer wieder in einer ähnlichen Zusammensetzung nachweisen“, sagt Dietmar Pieper. „Bisher war noch nicht bekannt, wie Gemeinschaften von eigentlich harmlosen Bakterien Infektionen verursachen können, die die gleiche Sterblichkeitsrate und das zerstörerische Potenzial wie ‚professionelle Pathogene‘ haben, wie zum Beispiel das gut untersuchte Bakterium *Streptococcus pyogenes*.“ Diese polymikrobiellen Infektionen, hervorgerufen durch normale Besiedler unseres Darms, der Haut oder des Mundes, wären noch viel zu wenig untersucht, weil sich die Forschung bisher auf Infektionen, die durch ein typisches Pathogen hervorgerufen werden, konzentrierte.

Um die Infektionsmechanismen der einzelnen Erreger und Mischinfektionen besser zu verstehen, führten die Forscher neben dem mikrobiellen Profiling eine sogenannte duale RNA-Sequenzierung an den Gewebeproben durch, die eine Aussage über die Aktivität der Pathogene und der Wirtsantwort direkt am Infektionsort erlaubte.

„Während die krankheitserregenden Mechanismen von Pathogenen gut untersucht sind, gibt es kaum Informationen, wie eigentlich harmlose Bakterien die Gewebeerstörung vorantreiben“, sagt HZI-Wissenschaftler Dr. Robert Thänert, der die Arbeiten koordinierte. „Wir konnten jetzt zeigen, dass Einzelerreger wie *Streptococcus* und die Bakterien, die man in Mischinfektionen findet, völlig verschiedene Mechanismen nutzen, was zu unterschiedlichen Prozessen der Gewebeerstörung führt.“ Die mikrobielle Besiedelung ruft im Wirt unterschiedliche Antworten im infizierten Gewebe hervor, die auch im Blutserum nachweisbar sind.

Die HZI-Forscher konnten feststellen, dass sich die Bakterienarten, die man in Mischinfektionen antrifft, die Arbeit aufteilen. „Wie in einem Orchester arbeiten sie zusammen und sind damit in der Lage, das Wirtsgewebe zu kolonisieren und hier eine zerstörerische entzündliche Immunantwort zu verstärken“, sagt Eva Medina, Leiterin der HZI-Forschungsgruppe „Infektionsimmunologie“.

Feine Unterschiede in der Wirtsantwort auf die Infektion können die Forscher nun als diagnostische Biomarker nutzen, damit Ärzte schnell über den Erreger informiert sind und eine passende Therapie ableiten können. Die Forschungsarbeiten eröffnen eine völlig neue Sichtweise auf das unterschiedliche Infektionsgeschehen bei mono- und polymikrobiellen Infektionen, die eine nekrotisierende Faszitis verursachen können. Zukünftige Studien müssen die neuen Biomarker nun validieren, damit diese als Diagnostik-Tools einsetzbar werden.

**Diese Pressemitteilung und Bildmaterial sind online verfügbar unter :**

<https://www.helmholtz-hzi.de/de/aktuelles/news/news-detail/article/comple/schnellere-diagnose-fuer-erreger-der-nekrotisierenden-fasziitis/>

**Originalpublikation:**

Molecular profiling of tissue biopsies reveals unique signatures associated with streptococcal necrotizing soft tissue infections. Robert Thänert, Andreas Itzek, Jörn Hoßmann, Domenica Hamisch<sup>1</sup>, Martin Bruun Madsen, Ole Hyldegaard, Steinar Skrede, Trond Bruun, Anna Norrby-Teglund, INFECT study group, Eva Medina & Dietmar H. Pieper.

*Nature Communications* 2019; doi: 10.1038/s41467-019-11722-8

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-11722-8>

**Hintergrund Biomarker:**

Speziell bei einer *Streptococcus pyogenes*-Infektion werden zellgiftige Toxine als Virulenzfaktoren exprimiert, und eine starke interferonvermittelte Antwort kann als verlässlicher Biomarker genutzt werden. Die Patienten können frühzeitig erfolgreich mit einer Immunglobulin G-Therapie und entsprechenden Antibiotika behandelt werden.

Die Wirksamkeit dieser Behandlung ist für die bakteriellen Mischinfektionen durch die gewöhnlich gutartigen Bakterien nicht belegt, hier fehlt das Basiswissen über das Infektionsgeschehen sowie ein kompletter Überblick über die Virulenzfaktoren. Es werden vor allem Gene für Faktoren exprimiert, die zum Beispiel an der Lipopolysaccharid-Synthese beteiligt sind, die ein integraler Bestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien sind und ein starker Aktivator der Immunantwort. Die Neutralisation der Lipopolysaccharide könnte nach Ansicht der HZI-Forscher eine gute therapeutische Strategie bei polymikrobiell verursachten NFs sein.

#### **Über INFECT (EU-FP7-HEALTH):**

Um den Wissenstand zur Diagnose und Prognose von NFs zu verbessern, hatte die EU 2013 das Projekt INFECT im FP7-Health-Programm gestartet. In multidisziplinären Teams arbeiten Forscher, Ärzte und Biotechfirmen mit Patientenorganisationen quer durch Europa, Israel und den USA zusammen mit dem Ziel, die Diagnose und die therapeutischen Strategien für die Patienten zu verbessern. Im Rahmen dieser Initiative entstand die weltweit größte NSTI-Patienten-Kohorte und Probensammlung.

Improving Outcome of Necrotizing Fasciitis: Elucidation of Complex Host & Pathogen Signatures that Dictate Severity of Tissue Infection, EU-FP7-HEALTH

<https://www.helmholtz-hzi.de/de/forschung/forschungsprojekte/ansicht/projekt/detail/infect/>

#### **Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:**

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

[www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)