

Orphaned Pulmonary INfectIOns Network OPINION

Ein Projekt der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)
Arbeitsgemeinschaft Pneumologie



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.

www.p-e-g.org

AG Pneumologie

Pulmonale Infektionen durch Nocardien

Sebastian R. Ott
Universitätsspital (Inselspital) Bern
Universitätsklinik für Pneumologie
CH-3010 Bern
Schweiz

Mathias W. Pletz
Division of Gastroenterology,
Hepatology and Infectious Diseases,
Jena University Hospital,
Jena, Germany



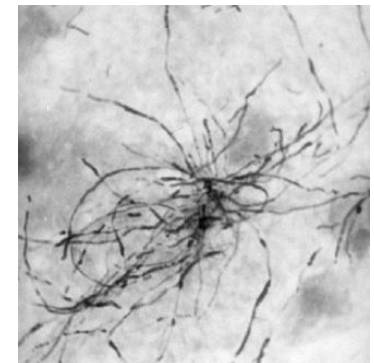
Erreger:

Nocardia species

- Gram-positive Stäbchenbakterien
- Aerob
- Partiell säurefest
- Zählen zu den Aktinomyцeten
- Bilden Drusen
- Vorkommen: ubiquitär in Erde und Wasser

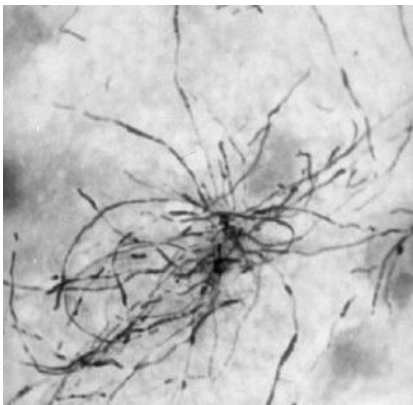
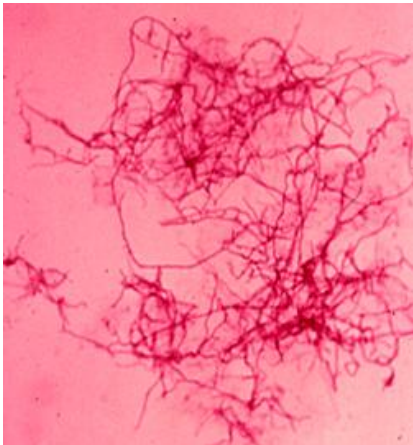


Edmond Nocard (1850-1903)





Erreger:



- Bislang wurden über 60 *Nocardia* species valide beschrieben
- 33 davon sind humanpathogen
- Die wichtigsten humanpathogenen Spezies sind:
 - *N. asteroides*
 - *N. farcinica*
 - *N. cyriacigeorgica*
 - *N. brasiliensis*
 - *N. nova*
 - *N. transvalensis*
 - *N. otitidiscavitatum*

Martinez et al. Curr Opin Pulm Med 2008



Epidemiologie:

In Amerika: 500 – 1000 Fälle / Jahr (Beaman BL et al.; J Infect Dis 1976; 134: 286-289)

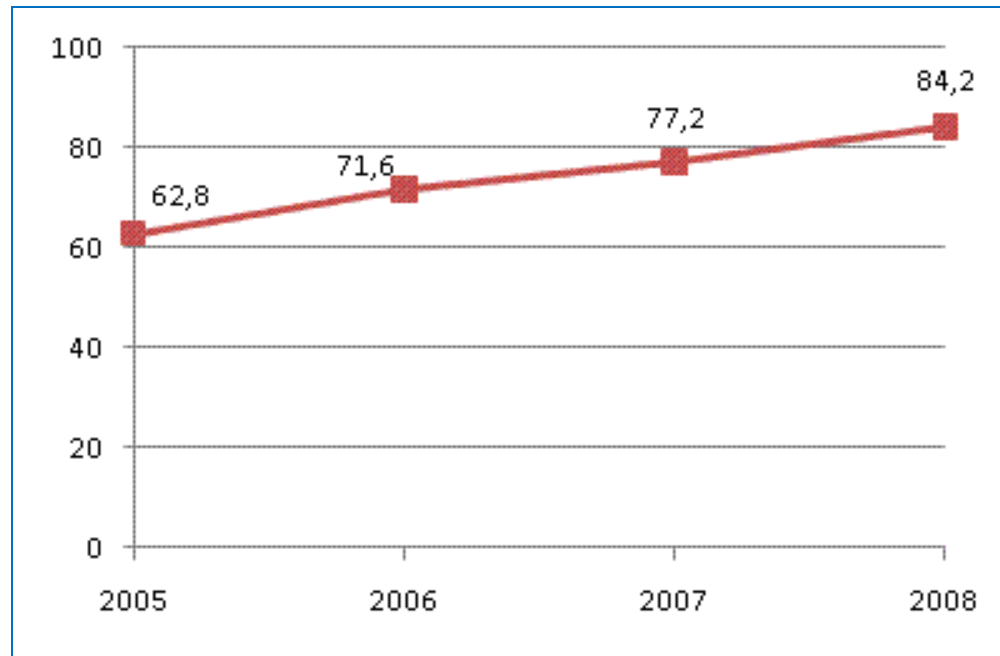
In Frankreich: 150 – 250 Fälle / Jahr (Boiron P et al.; Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:709-714)

In Spanien 0.45 / 100,000 Einwohner (Minero et al. Medicine 2009)

Für Deutschland liegen keine Zahlen vor

Warum also einen Vortrag über eine so eine seltene Erkrankung wie die pulmonale Nokardiose?

Verbrauch – Immunsuppressiva (L04) in Mio. DDD, 2005-2008



Zunahme um >30% in 3 Jahren!

Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (INSIGHT Health)



NCBI Resources How To

PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed
pulmonary nocardiosis

RSS Save search Limits Advanced search Help

Search Clear

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Results: 101 to 120 of 1195

- ☐ [Disseminated nocardiosis in an elderly patient presenting with prolonged pyrexia: Diagnosis by thyroid abscess culture.](#)
101. Indumathi VA, Shivakumar NS.
Indian J Med Microbiol. 2007 Jul;25(3):294-6.
PMID: 17901657 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related articles](#) [Free article](#)
- ☐ [The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections.](#)
102. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Muñoz P, Bouza E, Rodríguez-Molina J, Lanio N, Fernandez-Cruz E.
Transplant Proc. 2007 Sep;39(7):2385-8.
PMID: 17889198 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related articles](#)
- ☐ [Nocardial infections: report of 22 cases.](#)
103. Chedid MB, Chedid MF, Porto NS, Severo CB, Severo LC.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2007 Jul-Aug;49(4):239-46.
PMID: 17823754 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related articles](#) [Free article](#)
- ☐ [Pleuropulmonary and soft tissue Nocardia cyriacigeorgici infection in a patient with Behcet's disease.](#)
104. Arslan U, Tuncer I, Uysal EB, Inci R.
Saudi Med J. 2007 Sep;28(9):1435-7.
PMID: 17768476 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related articles](#)
- ☐ [\[A case of pulmonary nocardiosis cured by early sulfamethoxazole-trimethoprim therapy\]](#)
105. Wada H, Sakai N, Matsui Y, Kojima M, Katakura H, Yamanaka A.
Nihon Koryu Gakkai Zasshi. 2007 Aug;45(8):643-7. Japanese.
PMID: 17763695 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related articles](#)
- ☐ [Implantable cardioverter-defibrillator infection due to Scedosporium apiospermum.](#)
106. Sarvat B, Sarria JC.
J Infect. 2007 Oct;55(4):e109-13. Epub 2007 Aug 30.
PMID: 17761293 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related articles](#)
- ☐ [Nocardia farcinica isolated from bronchoalveolar lavage fluid of a child with cystic fibrosis.](#)
107. Petersen BE, Jenkins SG, Yuan S, Lamm C, Szporn AH.
Pediatr Infect Dis J. 2007 Sep;26(9):858-9.



Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996–2001

International Journal of Infectious Diseases (2005)
Piroon Mootsikapun*, Benjamas Intarapoka, Waraporn Liawnoraset

n=70
davon 31 pulmonal

Nocardiosis at the Turn of the Century

Maricela Valerio Minero, MD, Mercedes Marín, PharmD, PhD, Emilia Cercenado, PharmD, PhD,
Pablo Martín Rabadán, MD, Emilio Bouza, MD, PhD, and Patricia Muñoz, MD, PhD

Medicine (Baltimore). 2009 Jul;88(4):250-61

n=43
davon 26 pulmonal

ORIGINAL ARTICLE

Pulmonary nocardiosis in southern Taiwan

Yi-Chun Chen^a, Chen-Hsiang Lee^{a,d}, Chun-Chih Chien^b, Tsai-Ling Chao^b,
Wei-Che Lin^{c,d}, Jien-Wei Liu^{a,d,*}

J Microbiol Immunol Infect 2012

n=20

Clinical Spectrum and Outcome of *Nocardia* Infection: Experience of 15-Year Period From a Single Tertiary Medical Center

Emilia Hardak, MD, Mordechai Yigla, MD, Gidon Berger, MD, Hannah Sprecher, PhD
and Ilana Oren, MD

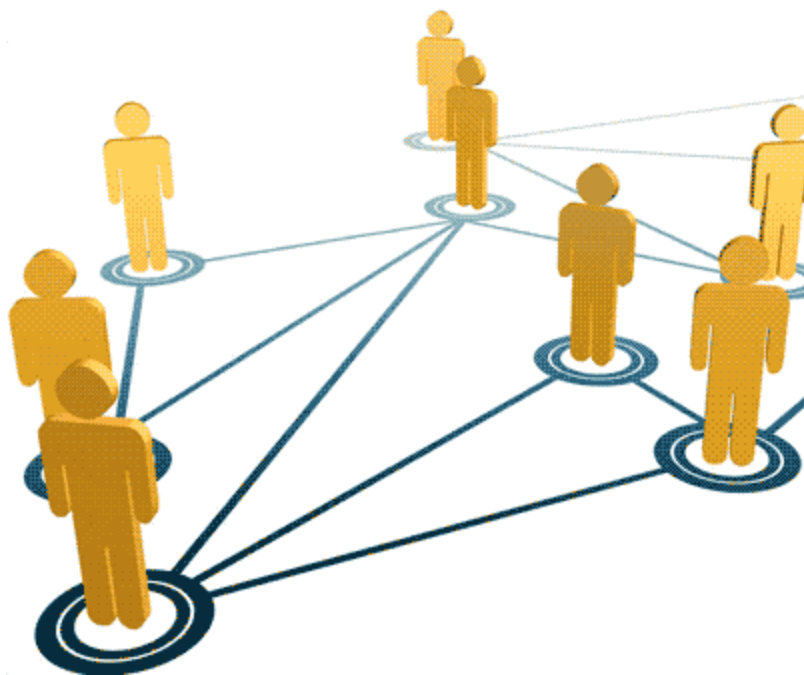
Am J Med Sci 2012

n=53
davon 32 pulmonal



Probleme aller Erhebungen:

- Kleine Fallzahlen
- Keine einheitliche Dokumentation
- Retrospektive Erhebung



Die Lösung:

- Vernetzung
- Zusammenarbeit
- Austausch
- Prospektive Erhebung

OPINION



Ziele von **OPINION**:

- Verbesserung des Wissens zu
 - Epidemiologie
 - Diagnostischen Prozeduren
 - Klinischem Verlauf
 - Therapeutischen Optionen
- Regelmässiger Austausch und Bildung einer Plattform für alle Interessierten



Retrospektive Erhebung pulmonaler Infektionen durch Nocardien

- 11 Kliniken (7 Deutschland, 2 Österreich, 1 Niederlande, 1 Schweiz)
- Zeitraum 01.01.1999 bis 31.12.2010

Erfasst wurden 53 Patienten, davon n = 43 mit Infektion

Eine Nocardiose ist gesichert bei:

- Erfasste Patienten
 - kulturellem Nachweis aus primär-sterilen Materialien

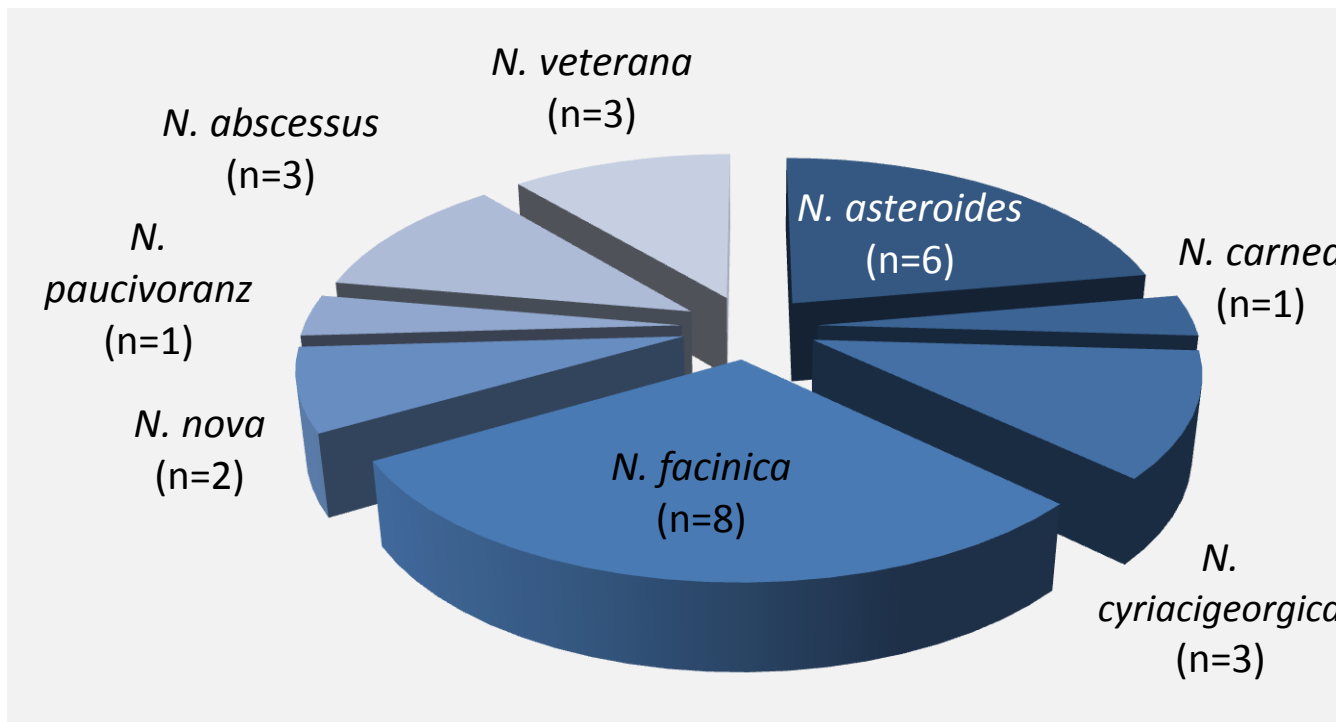
Eine Nocardiose ist wahrscheinlich bei:

- entsprechender Klinik und
 - Nachweis verzweigter partiell säurefester Stäbchen im histologischen Präparat
 - Kulturellem Nachweis aus Sputum oder Bronchialsekret und typischer radiologischer Befund

Wegerle S et al. Pneumologie 2007



Sequenzierung der *N. species* (n=27)



Koinfektion 14/41 (34.1%)

(*S.aureus* n=2; *Moraxella spp.* n=1, CMV n=2, *E. coli* n=1, *H. parainfluenzae* n=1, *Aspergillus* n=2, *Stenotr. maltophilia* n=1; atypische Mycobakterien n=2; MTB n=2; PCP n=1)



OPINION-Erhebung von Pat. mit pulmonaler Nocardiose:

•Risikofaktoren:

- Immunsuppressiva: n=18 (41.9%)
- SOT n=9 (20.9%)
- Diabetes mellitus: n=8 (18.6%)
- Hämatolog. Erkrankung: n=8 (18.6%)
- Autoimmunerkrankung n=4 (9.3%)
- Solider Tumor: n=3 (6.9%)
- Antibiotische Vortherapie n=22 (51.2%)
- **Pulmonale Erkrankung: n=24 (55.8%)**
 - 9 (33.3%) COPD, Emphysem, etc.
 - 5 (21.7%) Post-TBC
 - 3 (13.0%) Interstitielle Lungenerkrankung
 - 2 (8.3%) Bronchiektasien
 - 1 (4.3%) cystische Fibrose (CF)
 - 1 (4.3%) Asthma bronchiale
 - 1 (4.3%) PCD



Klinik

Akute, subakute und chronische Verläufe sind möglich

OPINION-Erhebung von Pat. mit pulmonaler Nocardiose:

Klinik:

Bei ZNS-Befall auch Cephalgie, Vomitus, Desorientierung,
Bewusstseinstörung

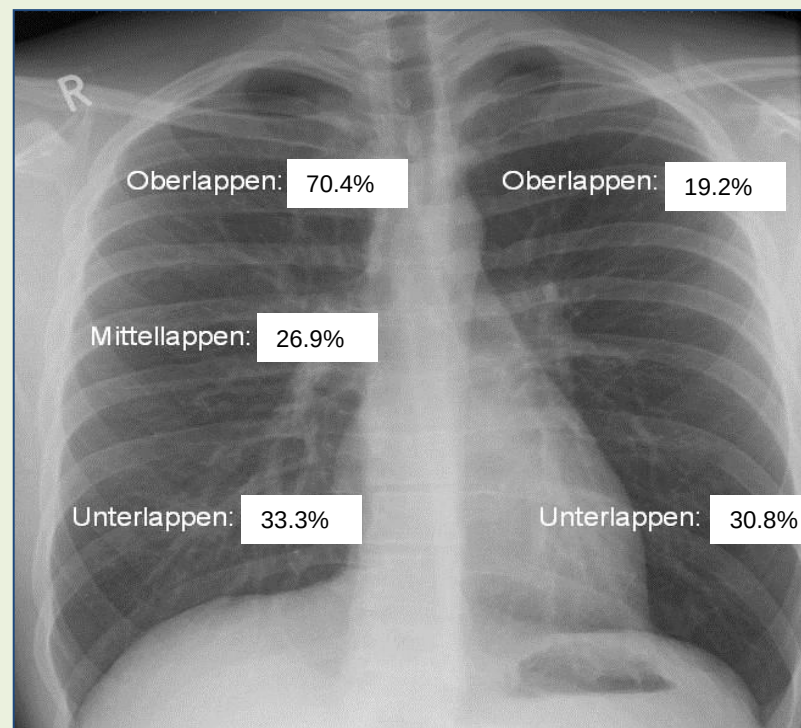
•Labor

•CRP (mg/L)	93.0 ± 105.5
•Leukos (G/L)	11.6 ± 8.4



Radiologie

Bilateral	13 (30.2%)
Infiltrat/Konsolidierung	30 (69.8%)
Einschmelzung	8 (18.6%)
Noduläre Läsionen	12 (27.9%)
Pleuraerguss	2 (4.7%)



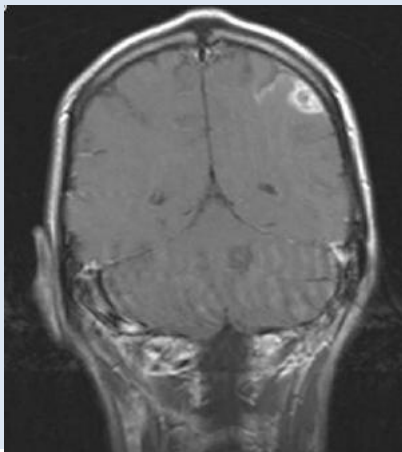
n=37



Untersuchungsmaterial:

- BAL n=18 (41.9%)
- Sputum n=12 (27.9%)
- Bronchialsekret n=5 (11.6%)
- Hirnabszess n=5 (11.6%)
- Histologie (Lungenbiopsie) n=4 (9.3%)
- Abszess n=3 (7.0%)
- ZVK/Blut n=1 (2.3%)
- Pleuraerguss n=1 (2.3%)
- Liquor n=1 (2.3%)

Dauer bis zur definitiven Diagnose: 16.5 ± 11.4 Tage



Disseminierte Verläufe bei 10/43 Patienten (23.2%)

- ZNS n=8
- Weichteile n=3
- Abdominell n=2
- Haut n=1



OPINION-Erhebung von Pat. mit pulmonaler Nocardiose:

• Therapie:

- Cotrimoxazol (Bactrim ®): n=23 (53.5%)
- Carbapenem: n=17 (39.5%)
- Amikacin n=11 (25.6%)
- Linezolid: n=7 (16.3%)
- Cephalosporin n=6 (14.0%)
- Moxifloxacin/Levofloxacin n=3 (7.0%)
- Clindamycin: n=1 (2.3%)

- No Data: n=2 (4.7%)

• Outcome (mittlere Behandlungsdauer 15.5 ± 14.9 Wochen):

- Heilung: n=31 (72.1%)
- Verstorben: n=4 (9.3%)
- Kolonisation: n=2 (4.7%)
- Lost to Follow-Up: n=6 (13.9%)



Resistenzen (n=26; Differenzierung mit 16s rRNA)

Darstellung der Sensibilität

	Cotrimoxazol	Imipenem	Amikacin	Penicilline
<i>N.farcinica</i> (n=8)	87.5% (7)	75.0% (6)	100% (8)	100% (8)
<i>N.asteroides</i> (n=6)	100% (6)	83.3% (5)	100% (6)	66.7% (4)
<i>N. abscessus</i> (n=3)	66.7% (2)	33.3% (1)	100% (3)	100% (3)
<i>N.veterana</i> (n=3)	100% (3)	100% (3)	100% (3)	100% (3)
<i>N.cyriacigeorgica</i> (n=3)	100% (3)	100% (3)	100% (3)	100% (3)
<i>N.carnea</i> (n=1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)
<i>N.nova</i> (n=1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)
<i>N.paucivorans</i> (n=1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)
Gesamt (n=26)	92.3% (24)	80.8% (21)	100% (26)	92.3% (24)



Zusammenfassung

Wichtig: dran denken!!!

Haupttrisikofaktoren: Immundefekt und struktureller Lungenschaden

ca. 25% Patienten sind immunkompetent (haben aber meist einen strukturellen Lungenschaden)

Bei V.a. Nocardien immer Labor und Pathologie informieren

Initial empirische Therapie; Anpassung entsprechend Resistenztestung

Cortimoxazol (+Amoxi/Clav), bei schwerem Verlauf Imipenem + Amikacin

Therapie dauer je nach Konstellation 6 – 12 Monate



Vielen Dank!!

- Prof. Dr. Torsten Bauer und
Dr. Silvan Vesenbeckh

HELIOS Klinikum Emil v. Behring,
Lungenklinik Heckeshorn, Berlin

- Prof. Dr. Dieter Buchheidt
Universitätsklinikum Mannheim

- Dr. Andres de Roux

Pneumologische Praxis am Schloss Charlottenburg,
Berlin

- Dr. Holger Flick

Universitätsklinikum Graz, Österreich

- Dr. Martin Kolditz

Universitätsklinikum Dresden

- Dr. Philipp Lepper

Universitätsklinikum Homburg/Saar

- Dr. Sebastian R. Ott

Universitätsspital Bern (Inselspital), Schweiz

- Prof. Dr. Mathias Pletz

Universitätsklinikum Jena

- Dr. Elisabeth Presterl

Dr. Bruno Robibaro

Universitätsklinikum Wien, Österreich

- Prof. Dr. Gernot Rohde

Universitätsklinikum Maastricht, Niederlande

- Dr. Dirk Schürmann

Dr. Frank Bergmann

Charité – Universitätsmedizin Berlin