

## **Kronisk bihulebetændelse – en mulig årsag til lungeinfektion hos CF'ere**

Ved Helle Krogh Johansen, overlæge, lektor, dr. med., Klinisk mikrobiologisk afdeling,  
Rigshospitalet  
og Toke Sellner Reunert, redaktør af cftransplantation.dk

Der er i det seneste årti blevet stadig større fokus på bakterier i bihulerne hos patienter med Cystisk Fibrose (CF). Den nyeste forskning tyder nemlig på at det er her man kan finde årsagen til de kroniske infektioner i lungerne. Hvis man kan finde oprindelsen til den kroniske bakterieinfektion, som med tiden rammer de fleste patienter med CF, åbner det for muligheden af at kunne forebygge dem.

En sikker metode til at undgå kronisk infektion ligger mange år ude i fremtiden. Men da kronisk lungeinfektion er den største enkeltstående årsag til CF patienters nedsatte levetid, er forskningen af højeste interesse for CF'ere og deres pårørende.

I denne artikel forsøger vi at give et overblik over grundlaget for hypotesen om at de tilbagevendende infektioner som i sidste ende medfører den kroniske infektion formentlig opstår i bihulerne.

### **Hypotesen**

Ganske kort fortalt går hypotesen ud på, at bakterierne – fx *Pseudomonas* som vi vil bruge som eksempel i denne artikel – kan ligge og gemme sig i bihulerne. Her forbliver de upåvirkede af at man behandler tilsvarende infektioner i lungerne med antibiotika. At bakterierne i bihulerne lades ubehandlede skyldes at inhalationsantibiotika ikke når ind i bihulerne og at blodtilstrømningen til bihulerne ikke er så stor, at man kan opnå høje nok antibiotikakoncentrationer til at udrydde bakterierne på dette sted. Og derfor kan bakterierne så i fred og ro forberede sig på livet i lungerne hos en CF-patient.

Når bakterierne er blevet mange nok bevæger de sig fra bihulerne ned i lungerne, hvor de sætter sig som en meget modstandsdygtig infektion, som med tiden bliver kronisk.

**De tidlige infektioner skyldes forskellige bakterier, -  
gentagne infektioner forårsages ofte af den samme bakterie**

*Pseudomonas aeruginosa* er den bakterie som oftest sætter sig som kronisk infektion hos CF'ere. **60%** (111 patienter) af CF'ere over **18** år har således udviklet kronisk *Pseudomonas* infektion (CF-center København, CF-register 2005) .

Det ville være optimalt hvis man som CF'er kunne undgå at blive smittet med denne bakterie, - men det er meget svært. *Pseudomonas* findes nemlig mange steder i det miljø vi bevæger os rundt i til daglig: Den findes i vand og jord, i swimmingpools og spa-bade (som ikke er tilstrækkeligt klorinerede), i skyllevandet hos tandlægen, i vandlåsen i håndvaske, ja *Pseudomonas* er tilmed fundet omkring håndvaskene på et CF-afsnit. Det er m.a.o. ikke muligt at leve uden at komme i kontakt med *Pseudomonas*. Og derfor får de fleste CF'ere før eller siden en infektion med denne bakterie.

Hvis man ser på en enkelt patient som endnu ikke er kronisk inficeret, men som har haft en række *Pseudomonas* infektioner, så kan man se på bakterierne at de er forskellige. De lugter på samme måde og de ser ens ud – men deres arvemateriale er forskelligt, de har forskelligt DNA. Det betyder at de ikke kommer det samme sted fra, de er ikke så nært beslægtede at de kommer fra den samme vandhane eller den samme bunke jord.

Man kan også se, at hvis man sammenligner flere forskellige patienters lungesekret, så har de heller ikke den samme *Pseudomonas* stamme. Og det er godt, for det betyder at CF-patienter ikke smitter hinanden med infektionen (hvilket man også gør sig umage for at undgå på de forskellige CF-afsnit bl.a. ved kohorte isolation).

Når infektionerne senere i livet bliver hyppigere (og til sidst kan sætte sig som kronisk infektion), viser det sig derimod, at det er patientens egen bakteriestamme, der på trods af konstant antibiotika-pres er i stand til at leve videre i lungerne i adskillige år. DNA'et er identisk, hvilket altså fortæller os, at de er efterkommere fra den samme bakterie.

## Bakterierne skjuler sig et sted i kroppen

En lang række undersøgelser tyder på, at de bakterier man finder i lungerne, er genetisk identiske med de bakterier man finder i bihulerne. De har samme DNA og er derfor i familie med hinanden. Bakterierne i bihulerne finder man i forbindelse med en såkaldt Funktionel Endoskopisk Sinus kirurgi (FESS), hvor man åbner ind til bihulerne og fjerner polypper, væv og pus, der er forårsaget af infektionen. Med det blotte øje ligner pusset det man også kan se i lungerne hos patienterne (Fig. 1).

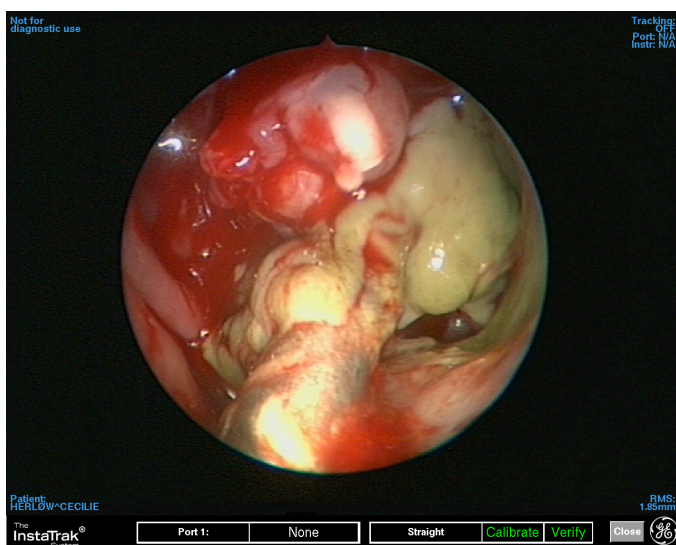


Fig. 1. Pus i en bihule hos en CF patient med kronisk Pseudomonas lungeinfektion.

Men ikke nok med at bakterierne ligner hinanden. Hos den enkelte patient er der som sagt også tale om, at bakterien er den samme i lungerne som i bihulerne. Det viser en række forskellige studier. Hos et af de CF børn som indgik i vores studie og som fik tilbagevendende infektioner og blev behandlet for dem med antibiotika, kunne man over en toårig periode se, at det var den samme bakterie, der blev ved med at vende tilbage – en bakterie der havde identisk DNA, og som altså var i familie med de bakterier man netop havde udryddet i lungerne. At bakterien er den samme er ensbetydende med at den kommer fra den samme kilde.

Dette kunne altså tyde på, at denne bakterie skjuler sig et eller andet sted i kroppen, hvor den ikke bliver ramt af antibiotika-behandlingen. Og meget tyder på at dette sted kunne være bihulerne.

### **United Airways:**

#### **Samme overflade i næsen som i lungerne - samme bakterie i bihuler og lunger**

Hos lungetransplanterede CF'ere sker der fra tid til anden det, at deres nye lunger bliver ramt af infektion. Når man sammenligner bakterierne fra disse infektioner med de bakterier man finder hos de samme patienter i forbindelse med operation af bihulerne, ser man at disse bakterier er i familie med hinanden. Dette er vist i danske, tyske og amerikanske studier (1,2,3).

1. Mainz JG et al. Thorax 2009.
2. Johansen HK et al. J Cyst Fibros 2009;suppl 2:S36.
3. Roby BB et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008.

Det mest sandsynlige er derfor, at denne re-infektion med de samme bakterier skyldes forbindelsen mellem bihulerne og lungerne. Der er en så nær sammenhæng imellem det der foregår i svælg og næse og det som foregår i lungerne, at Øre-Næse-Hals-lægerne i mange år lidt spøgefuldt har kaldt hele dette system for United Airways.

Men der er mening i galskaben. Måske er man med de nævnte studier kommet nærmere spørgsmålet om, hvordan den kroniske infektion er i stand til at udvikle sig. For hvis vi kan udrydde bakterieangreb i lungerne og den samme bakterie ikke desto mindre vender tilbage gang på gang, så er det sandsynligt at den skjuler sig et sted i kroppen, hvor vi ikke kan få ram på den med antibiotika. Og hvis bakterien er den samme i bihulerne som i lungerne og vi – fra de lungetransplanterede patienter – ved, at den samme bakterie, som man har haft før transplantation og som man stadig har i bihulerne, er i stand til at re-inficere de nye lunger, så giver det god grund til at mistænke netop bihulerne for at være det sted infektionen har sin base (4).

4. Leung MK et al. Am J Rhinol 2008

Hvis man kan tillade sig at anvende militærsprog om den kamp der føres imod bakterierne, så er idéen altså, at bakterierne ligesom en terror-gruppe skjuler sig i bihulerne, hvor de udvikler deres krigere og krigsstrategi. Herfra sender de fra tid til anden mindre enheder ud til lungerne, som gør mindre skade og hurtigt bliver nedkæmpet af kroppens eget immunforsvar og antibiotika. Men når de er stærke nok angriber de med nye våben og erobrer territoriet – med en kronisk infektion. Bihulerne er altså – ifølge hypotesen – bakteriefloraens Tora Bora.

### **Hvorfor kan man ikke spore infektionen, mens den sidder i bihulerne?**

Normalt kan man se, når kroppen er ramt af en infektion gennem en blodprøve. Når immunforsvaret registrerer infektionen, sender det antistoffer ud gennem blodbanerne for at imødegå angrebet – og disse antistoffer kan man måle i blodet. Når der er antistoffer i blodet ved man, at der er infektion et sted i kroppen.

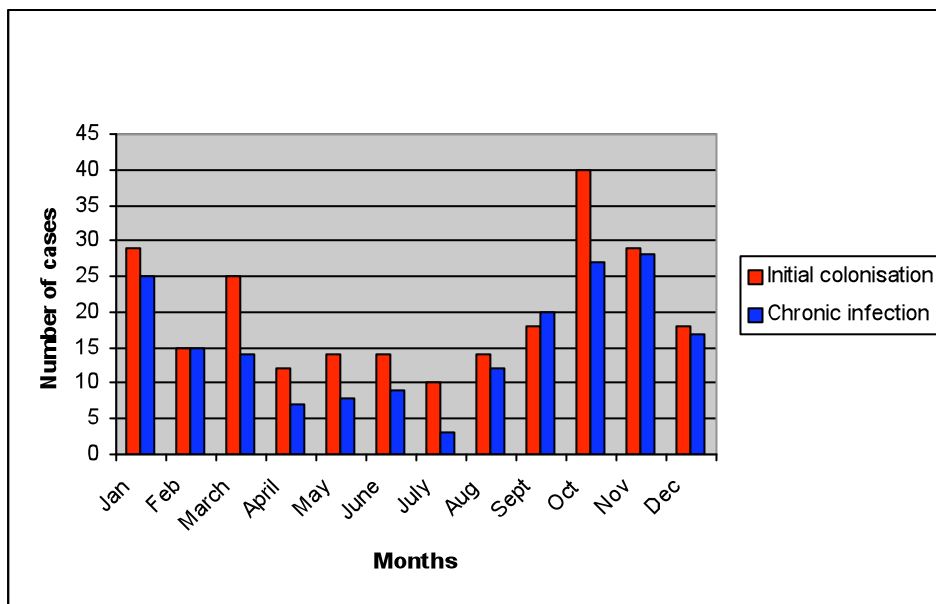
Men hos CF-patienter, der har bakterier i bihulerne, men ikke i lungerne (fx transplanterede CF'ere) kan man ikke måle en stigning af antistofferne i blodet. Dette kunne tyde på, at infektionen i bihulerne ikke registreres af immunforsvaret og at der derfor ikke produceres antistoffer.

Imidlertid udvikles der kun ganske lidt betændelse i bihulerne i forbindelse med en bakterieinfektion, og det kan måske være grunden til at immunforsvaret ikke producerer antistoffer. Og når kroppen ikke besvarer bakterieinfektionen med et modangreb, kan bakterierne altså i ro og fred udvikle sig og tilpasse sig livet i luftvejene.

### **Hvordan kommer bakterien ned i lungerne?**

Der er grund til at tro at der er en sammenhæng imellem bakterieinfektioner hos CF'ere og virusinfektioner. Når man ser på hvornår den første bakterieinfektion indtræffer, er der nemlig meget fin overensstemmelse med den sæsonvariation vi alle sammen kender fra virusinfektioner. Vi bliver forkølede og får influenza i vintermånederne – og på samme måde får CF'ere ofte deres første bakterieinfektion i vinterhalvåret, fra oktober til marts. Det er som regel også i denne periode at infektionerne for første gang sætter sig som kroniske infektioner (Fig. 2)

Fig. 2. Sæsonvariation ved initial og kronisk Pseudomonas infektion, der er færrest nye infektioner om sommeren. (Johansen et al. Thorax 1992)



Næsen løber, siger vi – ligesom vi siger, at vandhanen løber. Og det er fordi en virus giver særdeles tyndtflydende sekret (snot), som består af bitte-bitte små dråber. Disse dråber kan tage en masse bakterier med sig, når de forlader næsen. Enten lander bakterierne i et lommetørklæde – eller også drypper de ned i lungerne, hvor de kan sætte sig som en infektion. Og fordi dråberne er så små, kan de transportere bakterierne ud til de fjerneste og snævrreste dele af luftvejene.

For raske mennesker, hvor “rengøringsmekanismerne” virker som de skal, bliver bakterierne almindeligvis skubbet ud af luftvejene af de små fimrehår (de såkaldte cilier) eller spist af rengøringscellerne (makrofagerne). Men hos CF’ere er slimet sejt og fimrehårene fungerer ikke optimalt, så derfor får bakterierne mulighed for at sætte sig i lungerne som en infektion.

## Konklusion

Når man for tiden ser en større og større fokus på bihulerne og bl.a. gennemfører flere og flere bihuleoperationer på patienter med Cystisk Fibrose, skyldes det altså at man mener, at årsagen til den kroniske bakterieinfektion, som er CF’ernes hovedproblem, muligvis skal findes her.

Der kan sagtens være bakterier i bihulerne uden at de kan spores i lungerne og dyrkes i ekspektoratet hver gang. Disse bakterier kan transporteres til lungerne, oftest i forbindelse med en virusinfektion. Da kroppen ikke udvikler antistoffer i forbindelse med bakterieinfektion i bihulerne, kan bakterierne i fred og ro udvikle sig og tilpasse sig livet i luftvejene, dvs. langsom vækst, antibiotika resistens, tab af visse virulensfaktorer og udvikling af et beskyttende slimlag (alginat) og dermed dannelse af en biofilm. Det betyder, at de infektioner der rammer lungerne fra bihulerne med tiden bliver sværere og sværere at få has på og til sidst kan sætte sig som kroniske infektioner.

### **Resultater af bihuleoperationen – FESS**

Formålet med at lave FESS-operationer kan variere lidt. For transplanterede patienter er det primære mål at forhindre re-infektion af de nye lunger. For nogle patienter – transplanterede eller ej – kan generne ved den kroniske bihulebetændelse være så store, at dette i sig selv er indikation for at foretage operationen.

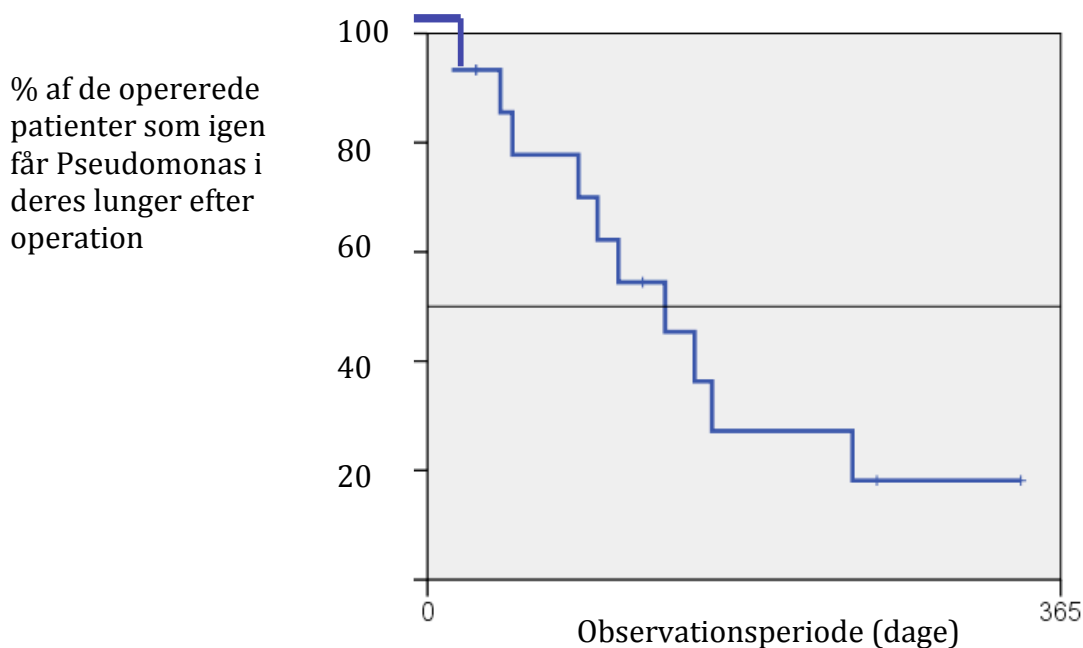
For patienter der endnu ikke har udviklet kronisk infektion i lungerne, er målet at udskyde kolonisering med bakterier i lungerne. Koloniseringen er bakteriernes første ankomst til lungerne. På dette tidspunkt kan man stadig i de allerfleste tilfælde udrydde bakterierne med målrettet antibiotika-behandling, og der er stadig ikke udviklet antistoffer, hvorfor man ikke kan måle bakteriernes tilstedeværelse i lungerne. Til gengæld kan man finde bakterierne i ekspektoratet ved mikroskopi og dyrkning. Hvis man kan undgå eller udskyde kolonisering, kan man også undgå eller udskyde udviklingen af de infektioner som i sidste ende bliver kroniske.

Der er tale om et særdeles kompliceret felt, som kræver stor tværfaglig ekspertise. Således er mikrobiologer, CF-læger, Øre-næse-hals-specialister og forskere fra Danmarks Tekniske Universitet involveret i forskningen og behandlingen af de patienter der modtager FESS-operation.

Dette er et nyt indsatsområde for CF patienter, hvor vores hypotese, som nævnt, er at Pseudomonas tilpasser sig livet i lungerne ved i begyndelsen at tilpasse sig livet i bihulerne og derefter bevæger de sig ned i lungerne fx i forbindelse med en virus infektion.

På CF-klinikken på Rigshospitalet arbejdes der på at optimere operationsmetoden og som noget nyt vil alle patienter, som opereres blive sat i et års profylaktisk næseskylning med colistin samt næsespray med steroid for at mindske betændelsen i bihulerne. Efter operationen vil patienterne blive tilbudt et intensivt ambulante efterforløb i Øre-næse-hals-afdelingens ambulatorium 5 gange efter operationen, hvor man bl.a. fjerner skorper for at holde åbningerne til bihulerne rene med henblik på at forhindre bakteriekolonisation.

De hidtidige resultater har vist, at man hos patienter der endnu ikke har udviklet kronisk lungeinfektion kan udskyde den næste kolonisering med bakterier i lungerne med i gennemsnit 120 dage. Det betyder, at hvor man uden operationen ville forvente, at have kunnet finde bakterier i ekspektoratet måske allerede ved næste ambulante kontrol så kan man nu udskyde genvæksten af bakterier i lungerne i gennemsnit i 4 måneder. Dette er hvad der kan opnås uden intensiv efterbehandling. Imidlertid vil alle patienter der opereres fra nu blive tilbudt at indgå i et ph.d. projekt på Øre-næse-hals-afdelingen hvor den ovenfor nævnte intensiv efterbehandling vil blive tilbudt.



På lang sigt er målet imidlertid at udvikle en effektivitet i behandlingen af bihuleinfektioner, der kan nedsætte risikoen for udvikling af kroniske infektion i lungerne. Den kroniske lungeinfektion er, som nævnt i indledningen, den største enkeltstående årsag til CF patienters nedsatte levetid, og dette perspektiv for forskningen i bihuleinfektion er derfor af særdeles høj prioritet.