



© Corepics Vof / Dreamstime

Fulminanter Verlauf

Wenn Halsschmerzen in die Intensivstation führen

Giulia Casutt, dipl. Ärztin; Dr. med. Roxane de la Harpe; Prof. Dr. med. Pierre-Alexandre Bart

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Fallbeschreibung

Eine 27-Jährige mit normalerweise gutem Gesundheitszustand sucht die Notfallstation auf, da sie seit einer Woche an Fieber (39 °C) sowie an Halsschmerzen leidet. Seit drei Tagen treten zudem Erbrechen, Durchfall und ausgeprägte Appetitlosigkeit auf. Die systematische Anamnese ist im Übrigen wenig aufschlussreich und ergibt insbesondere keinen Hinweis auf eine Infektionskrankheit, Drogenkonsum, einen Insektenstich, eine kürzliche Reise oder sexuelles Risikoverhalten. Die Patientin gibt indes an, dass sie am Vortag aufgrund einer orthostatischen Synkope auf die linke Seite gefallen sei, ohne weitere Folgen. Die Patientin wird umgehend in die Intensivstation aufgenommen, da eine starke Hypotonie auftritt, die nicht auf eine aggressive Volumentherapie anspricht und eine adrenerge Unterstützung erfordert, aber ohne Bewusstseinsstörung einhergeht. Im Hinblick auf die Atmung weist die Patientin

lediglich eine Tachypnoe (35 Atemzüge/min) auf. Im Übrigen fallen in der klinischen Untersuchung kleine, nicht palpable Hautblutungen (Petechien) an den vier Extremitäten auf, die sich in der Folge zu tastbarer, trockener Purpura (Verschmelzung der Petechien) an Zehen und Fingern und anschliessend zu einer Nekrose entwickeln.

Die umgehend durchgeführten Zusatzuntersuchungen ergeben eine Laktatazidose ohne Veränderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, eine ausgeprägte Entzündung in Verbindung mit einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), eine leichte normochrome, normozytäre Anämie ohne Hinweis auf Hämolyse, eine moderate Niereninsuffizienz und schliesslich eine hepatische Zytolyse (Tab. 1).

Tabelle 1: Weiterführende Untersuchungen

Parameter	Normbereich	Einheit
aktat	7.3	0.63–2.44 mmol/l
>reaktives Protein	297	<10 mg/l
Procalcitonin	59.6	<0.25 µg/l
Leukozyten	2.0	4.0–10.0 G/l
Thrombozyten	18	150–350 G/l
Quick-Wert	40	80–120 %
D-Dimere	33948	<500 ng/ml
Hämoglobin	109	117–157 g/l
Creatinin	139	44–80 µmol/l
Aspartat-Aminotransferase	175	9–32 E/l
Alanin-Aminotransferase	107	9–36 E/l
Troponin	2916	<14 ng/l

Das Elektrokardiogramm zeigt eine diffuse ST-Hebung mit einer erhöhten Troponin-Konzentration im Blut. Die Echokardiographie bestätigt die kardiale Störung mit einer auf 45 bis 50% verringerten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in Verbindung mit globaler Hypokinesie.

Frage 1

Was ist der vorrangige nächste Schritt in der Akutbehandlung dieser Patientin?

- Notfall-Koronarangiographie
- Probennahme zwecks mikrobiologischer Befundung und Antibiotikatherapie
- Vollständige Abdomen-Sonographie (Leber und Nieren)
- Doppler-Sonographie der Arterien und Venen an den vier Extremitäten
- Thorax-Abdomen-Computertomographie mit Kontrastmittelinjektion

Die Patientin weist einen septischen Schock auf. Vor der umgehenden Verabreichung einer intravenösen Antibiotikatherapie sollten idealerweise Proben für Blutkulturen und eine Urinkultur entnommen werden. Ein Koronarverschluss scheint wenig vereinbar mit der klinischen Situation. Eine Abdomen-Sonographie sollte in zweiter Linie erfolgen, um die Leber- und Nierenstörung zu definieren, ebenso wie die Untersuchung der Hautläsionen zu Prognose- und Therapiezielen. In Abwesenheit eines eindeutigen Infektionsherds wird nach hämodynamischer Stabilisierung eine Notfall-Computertomographie (-CT) von Thorax und Abdomen empfohlen. Die Patientin erhält aufgrund des septischen Schocks unbekannter Ursache also umgehend eine Breitspektrum-Antibiotikatherapie mit Meropenem, Vancomycin sowie einer Amikacin-Einmaldosis. Bei geringem Risiko für multiresistente Bakterien, wie zum Beispiel β -Lactamase-produzierende Bakterien mit erweitertem Spektrum, *Pseudomonas aeruginosa* oder bekanntes Trägertum von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*, ist eine anfängliche Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon allein möglich. Das Computertomogramm zeigt eine Milzruptur (posttraumatisch), kleine alveoläre Verdichtungen, mit septischen Emboli vereinbare Milchglastrübungen sowie Hinweise auf eine kardiale Überlastung. Die Blutkulturen sind rasch positiv auf *Neisseria meningitidis* des Serotyps W. Die Antibiotikatherapie wird auf Ceftriaxon in Meningitis-Dosis umgestellt.

Frage 2

Welche klinische Manifestation einer *Neisseria meningitidis*-Infektion ist am seltensten mit der Serogruppe W assoziiert?

- Isolierte Meningokokkämie
- Purpura fulminans
- Pneumonie
- Pyarthros
- Perimyokarditis

Die Übertragung dieses Bakteriums erfolgt durch Tröpfcheninfektion. In Europa ist es

bei rund 10 bis 15% der Bevölkerung im Nasen-Rachen-Raum nachweisbar, ohne Symptome auszulösen [1]. Man unterscheidet 13 Serotypen, von denen sechs mit dem Risiko invasiver Meningokokkämie verbunden sind (A, B, C, W-135, X, Y). Neben der Meningitis – der häufigsten Manifestation aller Serotypen – ist die isolierte Meningokokkämie eine klassische Erscheinungsform des Serotyps W, ebenso wie Purpura fulminans [2, 3]. Über 20% der Infektionen mit den Serotypen Y und W äussern sich durch eine Pneumonie, eine schwerwiegende Manifestation mit einer ebenso hohen Mortalität wie Meningitis (16%) [2]. Die primäre Meningokokken-Arthritis ist selten, bei den Serotypen Y und W allerdings häufiger [2]. Die Perimyokarditis tritt unabhängig vom Serotyp selten als Komplikation einer Meningokokken-Infektion auf [2].

Diskussion

Die Patientin weist also einen septischen Schock mit Multiorganversagen auf. Die Dauer der Symptome vor der Hospitalisierung (eine Woche) ist untypisch für die Initialmanifestation einer Meningokokkämie. Am wahrscheinlichsten lag eine initiale Atemwegsinfektion durch Viren vor, diese ist ein potentieller Risikofaktor für die Entwicklung einer Erkrankung durch Meningokokken [4]. Die gezielte Antibiotikatherapie spricht gut an, wodurch die Katecholamine rasch abgesetzt werden können und sich die Nieren- und Leberfunktion sowie die Hämostase-Störungen verbessern. Es besteht allerdings weiterhin eine kardiale Störung, die magnetresonanztomographisch bestätigt wird: Es zeigt sich eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion mittleren Grades (47%) mit Ödem, spätem Enhancement in den inferolateralen Wandbereichen sowie zirkumferentiell Perikarderguss (8 mm), was für eine *Perimyokarditis* spricht. Mittels CT der Koronargefässe kann eine vaskuläre Ursache ausgeschlossen werden.

Die Perimyokarditis im Zusammenhang mit einer Meningokokken-Infektion ist eine seltene, möglicherweise aber unterdiagnostizierte Komplikation. Sie wird durch direkten Bakterienbefall, eine massive, Meningokokken-induzierte Entzündungsreaktion (mit zytotoxischer Wirkung auf das Myokard) und durch die Schwere der Meningokokken-Koagulopathie induziert.

Angesichts des von Anfang an schweren Erscheinungsbildes einer Infektion mit einem gramnegativen, bekapselten Erreger wird ak-

tiv nach einer Immunsuppression gesucht. Die Anamnese ergibt keinen Hinweis auf schwere Infektionen in der Vorgeschichte, rezidivierende Infektionen in der Kindheit, einschlägige Erkrankungen in der Familie oder besondere Expositionsfaktoren (wie etwa Beschäftigung im Labor, Kontakt mit einem potentiellen Krankheitsfall oder Aufenthalt in einem Endemie- oder Epidemiegebiet). Der Impfstatus bleibt unklar.

Frage 3

Welche Zusatzuntersuchung ist vor diesem Hintergrund nicht angezeigt?

- Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV)
- Bestimmung der Immunglobulin-Klassen und -Subklassen
- Messung der Blutviskosität
- Bestimmung der Lymphozyten-Subgruppen
- Messung der Komplementproteine

Die Patientin gehört sowohl im Hinblick auf die Altersgruppe (vor dem 5. oder zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr) als auch im Hinblick auf die Expositionsfaktoren (Tab. 2) nicht zu einer Gruppe mit erhöhtem Meningokokkämie-Risiko.

Für gesunde Kinder und Jugendliche empfohlene ergänzende Impfung*	- Kinder im Alter von 2 Jahren: 1 Dosis (Nachholimpfung bis zum 5. Geburtstag) - Jugendliche im Alter von 11–15 Jahren: 1 Dosis (Nachholimpfung bis zum 20. Geburtstag)
Falls intrinsische Risikofaktoren**	- Säuglinge im Alter von 2 bis 6 Monaten: 4 Dosen im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten*** - Personen ab 7 Monaten: 2 Dosen im Abstand von mind. 4 Wochen, 2. Dosis idealerweise ab 12 Monaten***
Personen mit erhöhtem Expositionsrisko	- Labpersonal: 1 Dosis*** - Reisende in Endemie- oder Epidemiegebiete: - Säuglinge im Alter von 2 bis 6 Monaten: 4 Dosen*** - Personen im Alter von 7 bis 23 Monaten: 2 Dosen*** - Personen im Alter ab 24 Monaten: 1 Dosis** - Personen nach Kontakt mit einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall: - Säuglinge im Alter von 2 bis 6 Monaten: 4 Dosen - Personen im Alter von 7 bis 23 Monaten: 2 Dosen - Personen im Alter ab 24 Monaten: 1 Dosis - Rekruten und Rekrutinnen: 1 Dosis

* Impfungen, die einen optimalen individuellen Schutz bieten und für Personen bestimmt sind, die sich gegen klar definierte Risiken schützen wollen, die aber nicht zu den empfohlenen Basisimpfungen gehören.

Darum ist es wichtig, nach einer zugrunde liegenden Immunsuppression zu suchen. Der HIV-Test verläuft negativ. Die Bestimmung der Immunglobulin-Klassen und -Subklassen ergibt einen IgG-Gesamtwert von 4,76 g/l (normal: 7,0–14,0 g/l) sowie einen IgA-Gesamtwert von 0,39 g/l (normal: 0,71–4,07 g/l). Die Lymphozytenzahl liegt im Normbereich. Die Messung der Komplementproteine zeigt einen auf 33% verringerten CH50-Wert (CH50 = komplementvermittelte Hämolyse 50, was die funktionelle Gesamtkomplementaktivität des klassischen Wegs und des gemeinsamen terminalen Wegs repräsentiert [normal: 70–140%]). Die Werte von C3, C4 und AP50 (AP50 = alternativer Weg 50, was die Funktion des alternativen Wegs repräsentiert) liegen im Normbereich. Tests auf ein

Hyperviskositätssyndrom sind bei diesem klinischen Bild nicht angezeigt.

Frage 4

Welche angeborene Immundefizienz ist im Allgemeinen am häufigsten mit *Neisseria meningitidis*-Infektionen assoziiert?

- a) X-chromosomale Agammaglobulinämie
- b) IgA-Mangel
- c) Komplementfaktor-Mangel
- d) Variables Immundefektsyndrom (CVID)
- e) DiGeorge-Syndrom

Die X-chromosomale Agammaglobulinämie, der IgA-Mangel und das CVID [5] sind vor allem mit rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen durch verkapselte Bakterien (zum Beispiel *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) sowie mit Magen-Darm-Infektionen (besonders durch *Giardia lamblia*) assoziiert. Das DiGeorge-Syndrom umfasst eine Hypo- oder Aplasie von Thymus und Nebenschilddrüsen, wodurch es zu einem Mangel an T-Lymphozyten kommt, und ist meist mit Virus- oder Pilzinfektionen assoziiert. Das Komplementsystem besteht aus Proteinen, die kaskadenartig aktiviert werden und schliesslich den zur Zerstörung der Bakterien dienenden Membranangriffskomplex (MAC) bilden. Man unterscheidet drei Aktivierungswege: den klassischen Weg (hauptsächlich durch IgM aktiviert), den alternativen Weg (durch bakterielle Polysaccharide aktiviert) und den Lektin-Weg (durch bakterielle Kohlenhydrate aktiviert). Eine Funktionsstörung dieser Mechanismen kann zu rezidivierenden Infektionen und Immunerkrankungen (zum Beispiel Glomerulonephritis) führen. Eine Infektion mit *Neisseria meningitidis* ist typischerweise mit einem Mangel an MAC-Proteinen oder alternativen Signalwegproteinen assoziiert [6].

Frage 5

Welche Präventivmassnahmen sind im Falle einer mit dem Komplementsystem verbundenen Immundefizienz nötig?

- a) Gefrorenes Frischplasma

- b) Antibiotikaprophylaxe
- c) Immunglobuline intravenös oder subkutan
- d) Quadrivalenter Konjugatimpfstoff
- e) Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken des Serotyps C

Plasma ist zwar reich an Komplementproteinen, langfristig ist eine Plasmainfusion zur Substituierung allerdings nicht durchführbar. Darüber hinaus wäre eine solche Behandlung mit der möglichen Entwicklung von Antikörpern gegen die fehlende Komponente verbunden. Die prophylaktische Gabe von Ciprofloxacin spielt eine Rolle bei der Verringerung des Infektionsrisikos nach engem Kontakt mit einer infizierten Person und bei der Therapie mit einem Inhibitor des Komplementsystems (zum Beispiel Eculizumab) [7, 8]. Intravenös oder subkutan verabreichte Immunglobuline enthalten keine ausreichende Menge an Komplementproteinen und werden darum nicht präventiv eingesetzt.

Die am besten geeignete Präventivmassnahme ist der quadrivalente Meningokokken-Konjugatimpfstoff (A, C, W und Y) (Tab. 2).

Schlussfolgerungen

Die Infektion mit Meningokokken ist eine schwere Erkrankung und geht meist mit Meningitis einher. Der Serotyp W löst häufig eine Meningokokkämie und Purpura fulminans mit potentiell lebensbedrohlichen Folgen aus. Besteht kein Risikofaktor für eine derartige Infektion, muss aktiv nach einer Immunsuppression gesucht werden. Die wirksamste Prävention ist nach wie vor die Impfung.

Antworten

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: c. Frage 4: c. Frage 5: e

Korrespondenz

Giulia Casutt
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH - 1011 Lausanne

[giulia.casutt\[at\]gmail.com](mailto:giulia.casutt[at]gmail.com)

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit (BAG) [Internet]. Bern: Meningokokken [cited 2022 July 17]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/meningokokken-erkrankungen.html>.
- 2 Emonet S, Born R, Schrenzel J. Meningococcal infections in Switzerland: changes in epidemiology, clinical manifestations and prophylaxis. Rev Med Suisse. 2018;14(622):1781–4.
- 3 National Reference Center for Meningococci [Internet]. Geneva: Annual Report of the Swiss National Reference Center for Meningococci, 2020 [cited 2022 July 17]. Available from: http://www.meningo.ch/pdf/CNM%20RAP-PORT%20ANNUEL%202020_Final.pdf.
- 4 Bruce MG. Risk Factors for Meningococcal Disease in College Students. JAMA. 2001;286(6):688.
- 5 Buss G, Comte D, Spertini F, Bart P.-A., Petitpierre S. Common variable immune deficiency: what you need to know. Rev Med Suisse. 2012;8(337):859–64.
- 6 Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence 214;5:98–126.
- 7 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Bern: Meningokokken. Vorgehen nach Kontakt mit einem Fall einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME): Zusammenfassung der Empfehlungen, BAG-Bulletin. 2022;20:8–14.
- 8 Stiftung Refdata [Internet]. Bern: Arzneimittelinformation [cited 2022 July 17]. Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
- 9 Bundesamt für Gesundheit (BAG) [Internet]. Bern: Schweizerischer Impfplan 2022 [cited 2022 July 17]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html>.
- 10 Bundesamt für Gesundheit (BAG) [Internet]. Meningokokken [cited 2022, July 17]. Ergänzung der Meningokokken-Impfempfehlung: Meningokokken-B-Impfung für Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. BAG-Bulletin. 2022;21: 8–14.



Giulia Casutt, dipl. Ärztin

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne