

Bengalisches Fieber

Sabine Dobinsky, Maike Ermer, Christoph Gerigk, Georg Schäfer, Dietrich Mack



Klinische Präsentation

Ein 43-jähriger in Deutschland lebender Bengale wird am Wochenende im Februar 2004 mit dem Rettungstransportdienst in die Notaufnahme des Krankenhauses gebracht. Seit 3 Tagen leidet er unter zunehmendem Husten, Auswurf, Luftnot, Fieber und atemabhängigen Thoraxschmerzen. Der Hausarzt hatte bereits Roxithromycin verordnet, hierunter verschlechterte sich die Luftnot jedoch weiter. Nach Angaben der Ehefrau war der Patient 14 Tage zuvor von einem mehrwöchigen Aufenthalt in Dhaka/Bangladesh mit einem Zwischenstopp in Dubai/Vereinigte Arabische Emirate zurückgekommen.

An Vorerkrankungen sind ein Diabetes mellitus Typ II bekannt sowie eine 3-Gefäß-KHK mit Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) vor 4 Monaten, eine Hypertonie und Nikotinabusus. 1975/77 wurde eine bronchopulmonale Fistel bei Tuberkulose medikamentös behandelt. Beruflich betreibt der Patient ein Restaurant und eine Imbissstube. Die Ehefrau und die beiden Kinder sind gesund, obwohl ein Kind hustet.

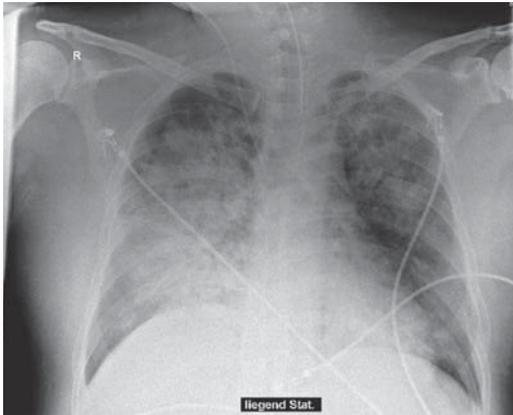
Untersuchungsbefunde

Im Untersuchungsbefund fällt eine Lippenzyanose auf, auskultatorisch beidseits basal grobblasige Rasselgeräusche, sonorer Klopfeschall, auf dem Rücken ein kleinfleckiges Exanthem. Es besteht eine Tachykardie von 120/min, Blutdruck 160/100 mmHg, 2/6 Systolikum p.m. Erb, Körpertemperatur 40,3°C.

Radiologisch zeigt sich eine fleckige Transparenzminderung akzentuiert im linken Lungenober- und rechten Mittel- und Unterfeld (■ Abb. 6.1).

Die laborchemische Untersuchung deutet auf ein septisches Geschehen hin mit Verbrauchskoagulopathie, Rhabdomyolyse und beginnendem Nierenversagen.

Parameter	Aktueller Befund	Normalwerte
pO ₂ unter 4 l O ₂	57 mm Hg	75–100 mm Hg
Leukozyten	0,9/nl	3,5–10,0/nl
Thrombozyten	68/nl	140–440/nl
Stabkernige	10%	0–5%
CRP	505,6 mg/l	0,0–5,0 mg/l
Procalcitonin	130 ng/ml	<0,5 ng/ml
Lactat	9,2 mmol/l	0,5–2,2 mmol/l
Creatinin	2,2 mg/dl	0,0–1,4 mg/dl
Harnstoff	86 mg/dl	10–50 mg/dl
CK	1128 U/l	0–174 U/l
CK-MB	81 U/l	0–24 U/l
Myoglobin	590,7 ng/ml	0,0–7,0 ng/ml
GOT	87 U/l	0–50 U/l
LDH	633 U/l	0–220 U/l
Quick	45%	70–130%
PTT	54 sec.	24–38 sec.
ATIII	43%	80–120%
Fibrinogen	670 mg/dl	170–410 mg/dl
D-Dimere	8505,4 µg/l	0,0–500,0 µg/l



■ **Abb. 6.1.** Röntgen-Thorax mit fleckiger Transparenzminde- rung akzentuiert im linken Lungenober- und rechten Mittel- und Unterfeld

Bereits während der Untersuchung kommt es zu einer raschen Verschlechterung der respiratorischen Partialinsuffizienz und beginnender Somnolenz, so dass der Patient in der Notaufnahme intubiert und auf die Intensivstation verlegt wird.

In einer dort durchgeführten *Bronchoskopie* lässt sich viel blutig-schaumiges, seröses Sekret absaugen, im Bereich der beiden Unterlappen purtrides Sekret. Die Schleimhaut ist gerötet und sehr vulnerabel mit diffusen landkartenartigen Ulzerationen.

❓ Fragen

1. Welche Notfalldiagnostik würden Sie veranlassen und welche Konsequenzen ergeben sich daraus?
2. Wie erklären Sie sich die Neutropenie in dieser Konstellation?
3. Welche Differenzialdiagnosen ergeben sich aus der Reiseanamnese?
4. Halten Sie Isolierungsmaßnahmen oder eine Umgebungsprophylaxe für notwendig?

➤ Weiterer klinischer Verlauf

Aufgrund der kürzlich zurückliegenden Asien-Reise und der auffälligen Neutropenie wird der Patient primär unter dem Verdacht einer hochkontagiösen Erkrankung auf der Intensivstation isoliert. Es erfolgt eine kalkulierte Therapie mit Imipenem (3×1 g) und Clarithromycin (2×500 mg).

Nach Intubation wird aus Nasenrachensekret ein Influenza-Schnelltest (Enzymimmuno-test) durchgeführt, das Ergebnis ist negativ. Trotzdem erhält der Patient zusätzlich den Neuraminidase-Inhibitor Oseltamivir (75 mg per Magensonde).

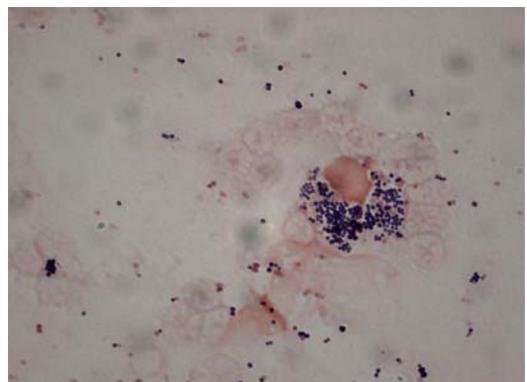
Aus dem bronchoskopisch gewonnenen Material wird eine Virus-PCR veranlasst, nach Rücksprache mit dem Nationalen Referenzzentrum für tropische Infektionserreger (Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg) wird auf eine SARS-CoV-PCR verzichtet. Des Weiteren wird aus dem Bronchialsekret ein Gram-Präparat angefertigt, um erste Hinweise auf eine bakterielle Erregerätiologie zu erhalten (▣ Abb. 6.2).

Mikroskopisch lassen sich massenhaft gram-positive Haufenkokken nachweisen, die zum Großteil auch intrazellulär in den reichlich vorhandenen Leukozyten lokalisiert sind. Am folgenden Tag wird passend hierzu *Staphylococcus aureus* aus der bronchoalveolären Lavage der rechten und linken Lunge angezüchtet. Es handelt sich hierbei um ein Pencillinase-negatives, Oxacillin- und Makrolid-empfindliches Isolat. Der gleiche Stamm lässt sich auch in 3 Blutkulturen nachweisen. Am selben Tag liegt das Ergebnis der virologischen Diagnostik vor: In der PCR Nucleinsäure-Nachweis von Influenza A. Spätere Subtypisierung durch das Nationale Referenzzentrum Influenza (Robert-Koch-Institut, Berlin) ergibt Influenza A, Typ H3N2. Es wird die Diagnose einer schweren Sepsis und Pneumonie durch Influenza A mit Superinfektion durch *Staphylococcus aureus* gestellt. Die Familienmitglieder sowie die unmittelbaren Kontaktpersonen erhalten jetzt eine medikamentöse Prophylaxe mit Oseltamivir.

Im weiteren, sehr kritischen Verlauf kommt es unter spezifischer Therapie (Flucloxacillin plus Clindamycin, sowie Oseltamivir, Dosis jeweils

an die Niereninsuffizienz angepasst) und Beatmung mit hoher Sauerstoffkonzentration (P_{iO_2} 80–100%) sowie hoher Katecholaminbedürftigkeit zur Ausbildung eines schweren ARDS mit »weißer Lunge« und einem einmaligen Reanimationsereignis bei ventrikulärer Tachykardie. Laborchemisch zeigt sich ab dem 3. Behandlungstag ein kontinuierlicher Anstieg der Leukozyten auf maximal 28/nl nach 13 Tagen, das CRP fällt am 6. Behandlungstag erstmals deutlich ab (<200 mg/l). Unter Langzeitbeatmung mit Tracheotomie (30 Tage), Nierenersatzverfahren und weiteren intensivmedizinischen Maßnahmen kann schließlich eine kardiopulmonale Stabilisierung erreicht werden. Zwischenzeitlich weisen laborchemische Parameter und EKG-Veränderungen auf eine mögliche Myokardischämie, differenzialdiagnostisch Perimyokarditis hin, die Veränderungen sind jedoch rückläufig. Nach gut 5-wöchiger intensivmedizinischer Therapie kann der Patient schließlich auf eine periphere Station verlegt werden. Nach weiteren mobilisierenden Maßnahmen erfolgt die Entlassung des Patienten in einem verhältnismäßig guten Allgemeinzustand, wenn auch mit noch deutlich eingeschränkter Lungenfunktion zur Anschlussheilbehandlung in eine Rehabilitationsklinik.

! Diagnose Sepsis und Pneumonie durch Influenza A (H3N2) mit Superinfektion durch *Staphylococcus aureus*



▣ Abb. 6.2. Gram-Präparat aus Bronchialsekret

Diskussion

Differenzialdiagnosen

Ein besonderes differenzialdiagnostisches Dilemma ergibt sich in der heutigen Zeit bei Patienten, die mit einer schweren Atemwegserkrankung aus einem ostasiatischen Land einreisen. Aufgrund der im Jahr 2003 aufgetretenen SARS-Epidemie wird grundsätzlich eine erhöhte Aufmerksamkeit zur frühen Erfassung eventueller neuer Fälle empfohlen (Fortgesetzte SARS-Surveillance in Deutschland 2004, RKI). Die als »severe acute respiratory syndrome« bezeichnete Erkrankung wird durch das kürzlich entdeckte SARS-assoziierte Coronavirus (SARS-CoV) hervorgerufen und wurde erstmals in Südchina im November 2002 beschrieben. Seit Februar 2003 kam es zu einem weltweiten Ausbruch mit mehr als 8000 erkrankten Personen, von denen 774 starben (Peiris et al. 2003). Derzeit unterscheidet die WHO 3 Risikograde für gefährdete Regionen, die sich an die Epidemiologie des vorausgegangenen Ausbruchs orientiert (www.who.int/csr/sars). In unserem Fall wurde das Risiko für eine SARS-CoV-Infektion als sehr gering eingeschätzt: Bangladesch hatte 2003 keine SARS-Fälle gemeldet, des Weiteren war der Patient bei Erkrankungsbeginn bereits seit 14 Tagen wieder in Deutschland. SARS-CoV hat für ein respiratorisches Virus eine ungewöhnlich lange Inkubationszeit von 4–7 Tagen, jedoch scheinen 14 Tage eher die Ausnahme zu sein (Peiris et al. 2003).

Weitere Differenzialdiagnosen, die bei Reiserückkehrern aus asiatischen oder tropischen Ländern immer berücksichtigt werden sollten, sind Malaria tropica und Tuberkulose, außerdem die nicht nur auf tropische Gebiete beschränkte Legionellose. Mithilfe einer Notfalldiagnostik können innerhalb weniger Stunden bereits wesentliche Informationen gewonnen werden, z.B. erlaubt ein mikroskopisches Präparat die Beurteilung über vorhandene Erreger und Leukozyten (Gramfärbung und Ziehl-Neelsen-Färbung auf Mykobakterien). Ebenfalls innerhalb weniger Stunden erhältlich sind ein Blutausschlag auf Plasmodien und ein Legionella-Antigen-Test aus Urin.

Besondere Erkrankungen und aktuelle Meldungen aus einem bestimmten Land können im Internet abgerufen werden, z.B. unter der WHO-

Website (www.who.int/country) oder der Website des Centrums für Reisemedizin in Deutschland (www.crm.de). In Bangladesch wurde z.B. in der letzten Zeit vermehrt von einer durch das NIPAH-Virus (ein Paramyxovirus) verursachten Erkrankung berichtet, die mit respiratorischer Symptomatik und mit Enzephalitis einhergeht. Die Infektion trat besonders westlich des Ganges bei der einheimischen Bevölkerung mit Kontakt zu Schweinen auf.

Influenza: Epidemiologie

In unseren Breitengraden ist in den Wintermonaten und insbesondere ab der 5.–15. Kalenderwoche mit dem vermehrten Auftreten von Influenza-Infektionen zu rechnen. In Deutschland kommt es jährlich zu etwa 2–3 Mio Arztbesuchen aufgrund einer Influenza-Infektion, wobei die Morbidität in der Saison 2002/2003 etwa doppelt so hoch lag (Arbeitsgemeinschaft Influenza: www.influenza.rki.de/agi). 5000 bis 8000 Erkrankungen verlaufen tödlich. Die in der aktuellen Saison 2003/2004 zirkulierenden Virustypen verteilen sich ähnlich wie im Vorjahr auf Influenza A Typ H3N2 (86% in 2003) und Influenza B (14% in 2003), nur vereinzelt Influenza A/H1N1 und A/H1N2 (2003).

Bei unserem Patienten handelte es sich somit um den derzeit zirkulierenden Influenza A-Epidemie-Stamm, so dass die Infektion auch angesichts der kurzen Inkubationszeit von 1–2 Tagen in Deutschland stattgefunden hat. Durch seine Tätigkeit in einem Beruf mit viel Publikumsverkehr und vorbestehende Grunderkrankungen gehört er zu dem Personenkreis mit besonders hohem Infektionsrisiko. Der Patient war nicht geimpft.

Influenza: Klinik

Die klinische Symptomatik von Influenza-Erkrankungen kann sehr unterschiedlich sein und reicht von milden bis zu schweren toxischen Verläufen mit tödlichem Ausgang (Treanor 2000). Die klassische Influenza A ist geprägt von einem abrupten Beginn (mitunter ist die Uhrzeit dokumentiert) und dem Vorherrschen systemischer Symptome. Das wichtigste Zeichen ist hierbei kontinuierliches Fieber über 39°C, oft mit Schüttelfrost. Weitere

klassische Symptome sind starke Kopf-, Rücken- und Augenmuskelschmerzen. Respiratorische Symptome mit trockenem Husten, Pharyngitis und verstopfter Nase sind ebenfalls vorhanden, treten aber häufig erst nach dem Abfall des Fiebers nach 3 Tagen in den Vordergrund. Charakteristisch ist eine langwierige Rekonvaleszenzzeit mit z.T. mehrwöchigem Husten, Müdigkeit und Schwäche.

Eine schwere Komplikation der Influenza ist die Entwicklung einer Pneumonie. Vorrangig betroffen sind hierbei Patienten mit Herz-Lungen-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen oder Immundefekten. Die heutzutage selten beobachtete primäre Influenza-Pneumonie ist gekennzeichnet durch eine rapide Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik mit Hypoxie und unproduktivem Husten. Radiologisch werden bilateral diffuse Verschattungen beschrieben. Klinisch schwer abgrenzbar ist die bakterielle Superinfektion bei Influenza-Pneumonie, die üblicherweise 2–3 Tage nach einer ersten klinischen Besserung auftritt. Aus dem Sputum wird neben Influenza-Viren besonders häufig *Staphylococcus aureus* nachgewiesen (Oliveira et al. 2001). Laborchemisch können in beiden Fällen je nach Untersuchungszeitpunkt eine Leukozytose mit Linksverschiebung, normale Leukozytenzahlen oder eine Leukopenie vorliegen. Bakterielle Superinfektionen sind noch 1–3 Wochen nach einer abgelaufenen Influenza-Infektion möglich. Typische Erreger sind auch hierbei *Staphylococcus aureus*, daneben *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*.

Influenza: Diagnostik und Therapie

Da die klinische und auch laborchemische Differenzierung der verschiedenen Pneumonie-Formen schwierig ist und die genannten Erreger auch ohne Influenza-Infektion schwere Pneumonien verursachen können, stellt sich in den Wintermonaten eines Jahres die Frage nach einer geeigneten und kostengünstigen Influenza-Diagnostik. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil die beiden am Markt befindlichen Influenza-wirksamen Substanzklassen M2-Inhibitoren (Amantadin und Rimantadin) sowie die neu entwickelten Neuraminidase-Inhibitoren (Zanamivir und Oseltamivir)

nur bei früher Gabe, innerhalb von 48 h nach Symptombeginn, eine nachweisbare Wirksamkeit auf den Krankheitsverlauf haben (Cooper et al. 2003). Bei unkomplizierten Verläufen wird die Einleitung einer Influenza-Diagnostik nicht empfohlen. Bei schweren Verläufen und dem Auftreten von Komplikationen ist eine Schnelldiagnostik durch den Nachweis viraler Antigene mittels Immunfluoreszenz oder ELISA aus Nasen-Rachen-Sekret eine geeignete Methode. Die auf dem Markt befindlichen Immunoassays haben eine Sensitivität von 71–96% bei einer Spezifität von 91–96%. Wie unser Beispiel zeigt, schließt ein negatives Ergebnis die Diagnose einer Influenza nicht aus, und die Untersuchung muss bei anhaltendem Verdacht durch einen Nukleinsäurenachweis ergänzt werden. Das Ergebnis einer PCR-Untersuchung liegt in der Regel innerhalb eines Tages vor und erlaubt zudem die Typisierung des Isolates.

Aufgrund der häufigen Nebenwirkung der M2-Inhibitoren Amantadin und Rimantadin (insbesondere ZNS-Störungen) sowie eingeschränkter Applizierbarkeit bei Niereninsuffizienz werden zur antiviralen Therapie verstärkt die gut verträglichen Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline) und Oseltamivir (Tamiflu, Hoffmann-La Roche) eingesetzt. Zanamivir wird in Form eines Pulvers zur Diskinhalation angeboten und eignet sich besonders für den ambulanten Bereich (2×10 mg/Tag für 5 Tage bei Jugendlichen >12 Jahre und Erwachsenen). Bei schweren Komplikationen und stationärer Therapie eignet sich das oral verfügbare Oseltamivir, wobei neben Kapseln auch ein Pulver zur Herstellung einer Suspension erhältlich ist. Die Therapie erfolgt mit 75 mg 2× täglich für 5 Tage. Wichtig ist der frühe Therapiebeginn, des Weiteren sollte aufgrund der häufigen Superinfektion mit *S. aureus* immer gleichzeitig eine Staphylokokken-wirksame Therapie eingeleitet werden.

Patienten mit nachgewiesener florider Influenza-Infektion sollten im Krankenhaus unbedingt isoliert werden. Zur Vermeidung weiterer Infektionsfälle wird die prophylaktische Gabe von Oseltamivir (75 mg/Tag) an ungeimpfte Kontaktpersonen empfohlen (CDC guidelines 2003). Nachgewiesen ist eine 70–90%-ige Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit (Cooper et al. 2003). Grund-

sätzlich sollte das Krankenhauspersonal jedoch besser durch die jährlich aufzufrischende Influenza-Impfung geschützt werden.

Wichtig

Unter Berücksichtigung der aktuellen Epidemiologie muss auch bei exotischen Konstellationen immer in erster Linie an häufige Erkrankungen gedacht werden. Der berichtete Fall unterstreicht weiterhin die Bedeutung der Impfung speziell für besonders exponierte und gefährdete Personen: Der nachgewiesene Stamm Influenza A/H3N2 wäre im derzeitigen Impfstoff enthalten gewesen.

Literatur

- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG (2003) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 326:1235-1242
- Oliveira ED, Marik PE, Colice G (2001) Influenza Pneumonia: A descriptive study. *Chest* 119:1717-1630
- Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K (2003) The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 349: 431-2441
- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R (2004) CDC; Healthcare infection control practices advisory committee (2003) Guidelines for preventing health care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004 Mar 26; 53(RR-3):1-36
- Treanor JT (2000) Influenza Virus. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp1823-1849