

Drei Fälle junger, bisher gesunder Patienten mit intensivpflichtiger H1N1-Infektion


Christine Gstrein, Vanessa Jungbluth, Christian Giambarba
Interdisziplinäre Intensivstation, Stadtspital Waid, Zürich

Einleitung

Die H1N1-Pandemiewelle ist inzwischen in der Schweiz angekommen. Nach Empfehlungen des Bundesamts für Gesundheit (BAG) bestehen die Verdachtskriterien für eine pandemische Grippe (H1N1) bei klinischen Symptomen mit plötzlich auftretendem Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ und Husten oder Halsschmerzen. Eine Laboruntersuchung ist angebracht bei Verdachtsfällen mit schwerem Krankheitsverlauf oder erhöhtem Komplikationsrisiko. Als Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko sind Patienten mit chronischen Erkrankungen aufgelistet wie Atemwegserkrankungen inklusive Asthma, COPD oder zystische Fibrose, kardiovaskuläre Krankheiten, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, Nierenerkrankungen, Personen mit angeborener oder erworbener Immunschwäche und medikamentöser Immunsuppression, schwangere Frauen, Säuglinge < 1 Jahr, ≥ 65 -Jährige sowie Bewohnerinnen und Bewohner von Alters- und Pflegeheimen [1].

Fall 1

Ein 25-jähriger Patient stellte sich Ende November 2009 an unserer Notfallpraxis aufgrund grippaler Symptome mit Schüttelfrost, Kältegefühl, starkem Schwitzen, Kopfschmerzen okzipital und nur wenig trockenem

Husten seit drei Tagen vor. Anamnestisch waren keine Vorerkrankungen bekannt. Der Patient ist Raucher (kumulativ circa vier pack years). Im Status war der Patient afebril, kardiorespiratorisch und neurologisch unauffällig, insbesondere zeigte sich kein eindeutiger Infektfokus. Laborchemisch waren das Blutbild bis auf eine Thrombopenie von 90 G/l unauffällig und das CRP 144 mg/l. Ein Austritt nach Hause erfolgte mit der Verdachtsdiagnose grippaler Infekt mit der Empfehlung, bei Beschwerdeprogredienz sich umgehend wieder vorzustellen. Am Folgetag stellte sich der Patient mit nun zunehmendem trockenem Husten, Erbrechen und diffusen frontalen Kopfschmerzen erneut vor. Laborchemisch zeigte sich eine neue Leukopenie von 2,4 G/l mit normaler Verteilung. Im Status fielen ein Blutdruck von 95/70 mm Hg, eine Tachykardie (104/min), eine Körpertemperatur von $38,4^\circ\text{C}$, eine Tachypnoe (30/min) und nun abgeschwächtes Atemgeräusch über der gesamten linken Lunge auf. Bei schwerer Oxygenationsstörung und bilateralen Infiltraten im Thoraxröntgen (Abb. 1A ) erfolgte eine Übernahme auf die Intensivstation mit Intubation und mechanischer Ventilation. Zu Beginn war eine Beatmung mit hohen Drücken mit P_{insp} bis 35 mbar und FiO_2 zwischen 80 und 100% nötig. Wir begannen eine empirische Therapie mit Ceftriaxon, Clarithromycin und Oseltamivir 2×150 mg (Oseltamivir-Dosierung nach Empfehlungen für schwere Infektionen). Im Verlauf sind HIV-Status und Legionellen-

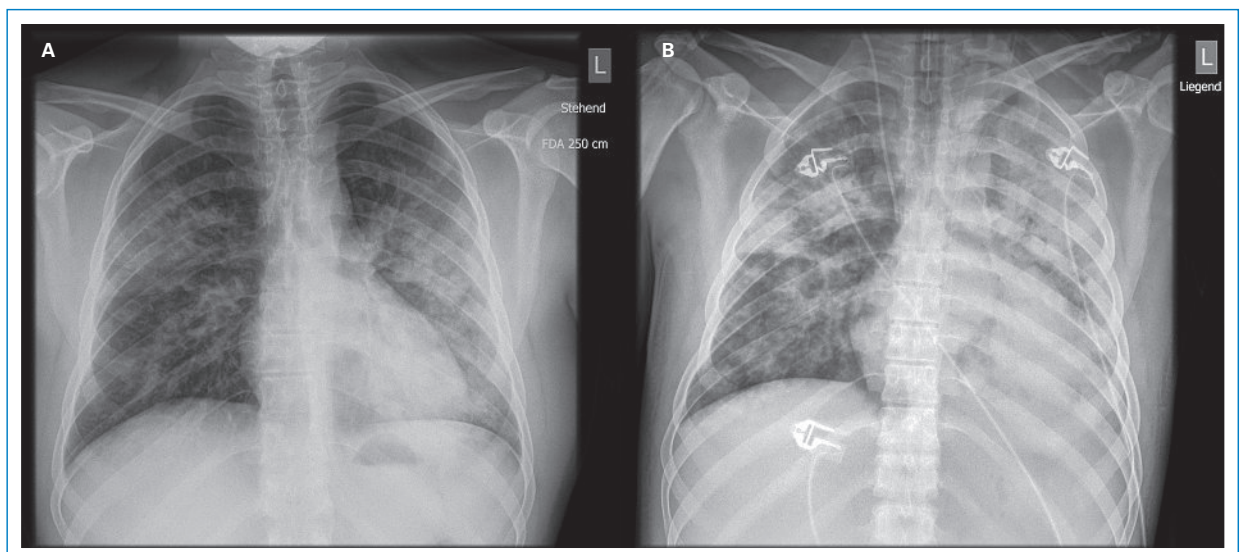


Abbildung 1

A Thoraxröntgen vom 1. Hospitalisationstag. Ausgedehnte, teilweise konfluierende Konsolidationen auf Hilushöhe im Ober- sowie Unterlappen beidseits, links ausgeprägter als rechts. Positives Bronchopneumogramm.

B 9. Hospitalisationstag. Progredientes Infiltrat nahezu der gesamten Lunge links sowie im Ober- und Mittellappen rechts.

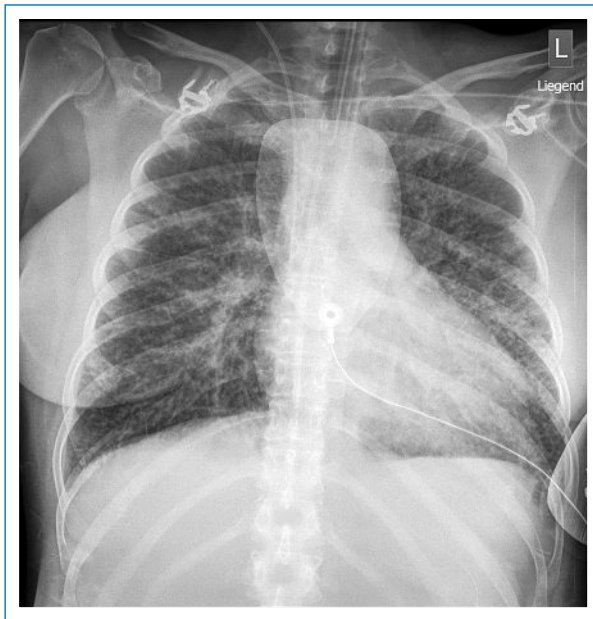


Abbildung 2

Thoraxröntgen bei Aufnahme auf der Intensivstation. Kardiomegalie, diffuse linksbetonte bilaterale Infiltrate.

Antigen im Urin negativ. In der bronchoalveolären Lavage fand sich kein Nachweis von *Pneumocystis jirovecii*, in den Direktpräparaten bei uns auch kein Erreger. Die Zelldifferenzierung ergab eine lymphozytäre Alveolitis. Die PCR für H1N1, durchgeführt im Universitätsspital Zürich, war positiv. Da das Procalcitonin im Verlauf bis 70 ng/ml anstieg, gingen wir von einer zusätzlichen bakteriellen Superinfektion aus. Nachdem am Tag 7 die PCR auf H1N1 negativ war, wurde die Isolation aufgehoben.

Bis Tag 5 kam es zu einer klinischen und radiologischen Befundbesserung und zu einem guten Ansprechen auf Bauchlagerung und auf inhaliertes Iloprost. Am achten Hospitalisationstag abends zeigte sich in Rückenlage unter FiO_2 45% und PEEP 8 ein $\text{PO}_2 > 8$ mit neu einsetzender Spontanatmung bei kaum tiefer zu sedierendem Patienten. Nachts kam es zu einer plötzlichen Entsättigung mit nun FiO_2 90–100%. Bei protrahierter schwerster Oxygenationsstörung unter 12–15 PEEP sowie rasch zunehmenden Infiltraten (Abb. 1B) erfolgte eine Verlegung auf die Intensivstation des Universitätsspitals Zürich zur allfälligen ECMO-(extracorporeale membran oxygenation-)Therapie.

Diagnose: ARDS bei H1N1-Pneumonie – keine bekannten Komorbiditäten.

Fall 2

Die Zuweisung der 40-jährigen Patientin erfolgte Anfang Dezember aufgrund einer nicht abheilenden Pneumonie. Zwei Tage zuvor hatte sie sich aufgrund von Schluckschmerzen und trockenem Husten seit einer Woche beim Hausarzt vorgestellt, welcher bei radiologisch und laborchemisch nachgewiesener Pneumonie beidseits eine Antibiotikatherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 2× 1 g pro Tag und Clarithromycin 1× 500 mg pro Tag eingeleitet hatte. In der Nachkontrolle

fand sich klinisch eine deutliche AZ-Verschlechterung mit Hypotonie und Tachykardie sowie radiologisch eine Zunahme der bilateralen Infiltrate (Abb. 2). Als Vorerkrankungen waren ein Diabetes mellitus Typ 2 unter oralen Antidiabetika sowie eine Hypercholesterinämie bekannt. Sie ist Raucherin (eine Packung pro Tag, ca. 20 pack years). Allergien und Drogenkonsum wurden verneint.

Im Aufnahmezustand war die Patientin afebril, zentralisiert, hypoton (91/70 mm Hg), tachykard (110/min) und tachypnoisch (40/min). Laborchemisch zeigten sich eine Laktatazidose (5,6 mmol/l), eine geringe normochrome, normozytäre Anämie (Hb 104 g/l), ansonsten ein unauffälliges Blutbild, sowie ein CRP von 196 mg/l; das Procalcitonin war negativ. Zudem fanden sich ein NT-pro-BNP von 16939 pg/ml und ein Troponin von 0,14 ng/ml ohne CK-Erhöhung. Echokardiographisch bestand ein normal grosser linker Ventrikel mit generalisierter Hypo- bis Akinesie mit EF von 12%. Mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks erfolgte eine Übernahme auf die Intensivstation mit Intubation und mechanischer Ventilation. Das Herzminutenvolumen betrug 3 l/min, die Patientin erhielt Dobutamin. Im Rahmen einer Oligurie mit konsekutiver Hyperkaliämie kam es zu einer pulslosen elektrischen Aktivität mit konsekutiver mechanischer und medikamentöser Reanimation sowie einmaliger Notfall-Hämodialyse. Zudem wurde eine empirische Therapie mit Ceftriaxon und Oseltamivir 2× 150 mg begonnen. Die PCR für H1N1, durchgeführt im Universitätsspital Zürich, war positiv. Acht Tage nach Installation der mechanischen Ventilation kam es zu einer rapiden Verschlechterung der Oxygenation mit radiologisch ausgedehnten bilateralen Infiltraten. Nach Ausschluss einer Superinfektion mittels bronchoalveolärer Lavage und einer kardialen Dekompensation bei stabilem Herzminutenvolumen sowie einem mittels Rechtsherzkatheter nachgewiesenen tiefen linksventrikulären Preload (PCWP 14 mm Hg) interpretierten wir das klinische Bild als inflammatorische Reaktion mit ARDS bei H1N1-Infektion und leiteten eine Therapie mit niedrigdosiertem Prednisolon (1 mg/kgKG) ein. Darunter besserte sich die Oxygenation, und die pulmonalen Infiltrate waren vier Tagen später vollständig regredient. Die Patientin konnte am Tag 12 extubiert werden und zwei Tage später auf die allgemeine Abteilung verlegt werden. In einer Kontroll-Echokardiographie am Tag 10 war die EF 25%.

Diagnose: Kardiogener Schock bei Kardiopathie unklarer Ursache (H1N1?). ARDS bei H1N1-Infektion.

Fall 3

Der 43-jährige adipöse Patient wurde aufgenommen bei Verdacht auf bakterielle Pneumonie. Er berichtete von Fieber bis 39 °C, rezidivierendem Erbrechen und Durchfall sowie trockenem Husten seit zwei Tagen. Aus der Vorgeschichte waren lediglich ein chronischer Alkohol- und Nikotinabusus bekannt. Radiologisch waren bilaterale Infiltrate ersichtlich, die Entzündungsparameter waren moderat erhöht (CRP 65 mg/l, Procalcitonin 1,18 ng/ml), und es bestand eine moderate Leuko- und

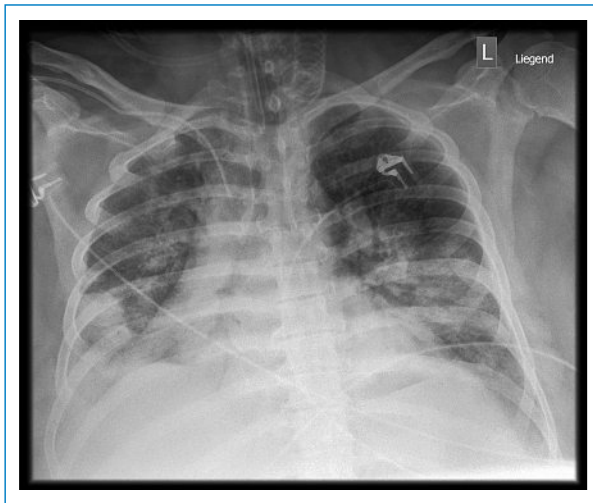


Abbildung 3

Thoraxröntgen drei Tagen nach Intubation und mechanischer Ventilation. Bilaterale diffuse und teilweise konfluierende Infiltrate, Atelektase rechter UL.

Thrombopenie. Eine Antibiotikatherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure sowie Clarithromycin wurde eingeleitet.

Zwei Tage später kam es zu schwerster Dyspnoe mit einer dramatischen Oxygenationsstörung, weshalb der Patient auf die Intensivstation verlegt und unter dem Bild des ARDS (Abb. 3) *d'emblée* intubiert wurde. Die PCR auf H1N1 erwies sich als positiv, weshalb der Patient täglich 2× 150 mg Oseltamivir neben Ceftriaxon erhielt. Trotz stabilen Kreislaufs unter geringen Dosen Katecholamine kam es zu einem oligurischen Nierenversagen, so dass am vierten Hospitalisationstag eine Hämofiltration installiert wurde. Zwei Tage später waren die Oxygenation trotz hoher Dosen PEEP und eines FiO₂ von 100% sowie die Ventilation trotz maximaler Beatmung persistierend schlecht, so dass wir ein iLA (Novalung®) installierten. Darunter konnten immerhin die Beatmungsdrücke reduziert und ein suffizienter PO₂ erzielt werden, allerdings benötigte der Patient weiterhin 100% Sauerstoff. Bei einem Versuch mit inhaliertem Stickoxid erwies sich der Patient als Non-Responder. Am Abend des siebten Hospitalisationstags wurde der Patient zur ECMO-Therapie ins Universitätsspital Zürich verlegt.

Diagnose: ARDS bei H1N1-Infektion.

Kommentar

Im März 2009 wurde ein Ausbruch der H1N1-Virusinfektion in Mexiko festgestellt. Im Juni 2009 wurde von der WHO die pandemische Alarmstufe 6 ausgerufen, hinweisend auf eine ausgedehnte Verbreitung auf zumindest zwei Kontinenten. Bis zum 22. November 2009 waren in 200 Ländern 622 000 H1N1-Fälle im Labor nachgewiesen worden [2]. Die Infektionsrate in den USA war bei den ≤24-Jährigen am höchsten [3]. In Mexiko waren die 10- bis 39-Jährigen (56%) am meisten betroffen [4]. Auch bei den drei beschriebenen Patienten handelt es sich um junge Menschen. In den USA

hatten 70% der hospitalisierten H1N1-Fälle zumindest eine Grunderkrankung, die mit erhöhtem Risiko für H1N1-Infektionen einhergeht. Bei 553 Patienten mit nachgewiesener oder möglicher H1N1-Infektion in Kalifornien waren die häufigsten Risikofaktoren für Influenzainfektionen chronische Lungenerkrankungen (Asthma oder COPD): 37%, Immunsuppression: 17%, Herzerkrankung: 17%, Schwangerschaft: 17%, Diabetes mellitus: 13% und Adipositas: 13% [5]. 2 bis 5% der H1N1-Fälle mussten in den USA und Kanada und 6% in Mexiko hospitalisiert werden. Von 45 verstorbenen Patienten in Mexiko waren 24 (54%) zuvor gesund. Im Gegensatz dazu hatten die meisten Verstorbenen ausserhalb Mexikos vorbestehende Grunderkrankungen. Der Verlauf unseres bisher gesunden 25-jährigen Patienten mit ARDS bei H1N1-Infektion (Fall 1) war bei der Erstvorstellung in der Notarztpraxis nicht vorhersehbar. Ein H1N1-Abstrich war nach den oben beschriebenen Kriterien noch nicht notwendig. Bei der 40-jährigen Patientin (Fall 2) war ein Diabetes mellitus in der Anamnese als erhöhtes Komplikationsrisiko bekannt. Beim dritten Patienten bestanden keine vom BAG aufgelisteten Risikofaktoren, obwohl die Adipositas retrospektiv ein gewisses Risiko zu beherbergen scheint. Die ≥50-jährigen hospitalisierten Patienten hatten die höchsten Mortalitätsraten in den USA, in Mexiko waren die ≥70-Jährigen mit H1N1-Infektionen betroffen [4].

Fazit

Eine schwere, komplizierte und potentiell letale H1N1-Infektion kann auch bei jungen, bisher gesunden Patienten ohne bekannte Risikofaktoren auftreten. Der Verlauf von den ersten grippalen Symptomen bis zum Auftreten schwerer, lebensbedrohlicher Komplikationen ist kurz (2 bis 3 Tage). Es empfiehlt sich, alle Patienten, auch ansonsten gesunde, kurzfristig nachzukontrollieren und im Zweifelsfall eine Therapie mit Oseltamivir frühzeitig einzuleiten.

Korrespondenz:

Christian Giambarba
Interdisziplinäre Intensivstation
Stadtspital Waid
CH-8037 Zürich
christian.giambarba@waid.zuerich.ch

Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit BAG. Verdachts-, Melde- und Beprobungskriterien für pandemische Grippe (H1N1) 2009. www.bag.admin.ch/grippe (Accessed October 16, 2009).
- 2 World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 – update 76. www.who.int/csr/don/2009_11_27a/en/index.html (Accessed December 7, 2009).
- 3 United States Centers for Disease Control and Prevention. 2009 H1N1 early outbreak and disease characteristics. www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm (Accessed December 7, 2009).
- 4 Echevarria-Zuno, S, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet*, Early Online Publication, 12 November 2009.
- 5 Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection – California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58:536.