

Das Lemierre-Syndrom

Ein teilweise «vergessenes», aber nicht verschwundenes Krankheitsbild

Cirus Schahab

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital Luzern

Quintessenz

- Das Lemierre-Syndrom ist ein seltenes Krankheitsbild mit hoher Morbidität und einer Mortalität von 5%.
- Das obligat anaerobe *Fusobacterium necrophorum* ist der häufigste Erreger.
- Ein vorangegangener oder persistierender oropharyngealer Infekt mit einseitiger Halsschwellung und septischem Zustandsbild sollte den Kliniker differentialdiagnostisch an ein Lemierre-Syndrom denken lassen.
- Eine rasche klinische und bildgebende Diagnosestellung mit frühzeitigem Therapiebeginn verhindert ein systemisches Fortschreiten und verbessert die Prognose.

Einleitung

Der Mikrobiologe Dr. André Lemierre beschrieb 1936 anhand von 20 Fällen eine nach Infektionen im Mund-Rachen-Raum (Tonsillopharyngitis, Peritonsillarabszess) aufgetretene anaerobe Septikämie, verbunden mit einer Thrombophlebitis der Vena jugularis interna sowie Streuung septischer Emboli in die Endstrombahn vorzugsweise in die Lunge, das sogenannte Lemierre-Syndrom [1]. Der häufigste Erreger ist das gramnegative anaerobe Bakterium *Fusobacterium necrophorum*. Vor Einführung der Antibiotika war die Prognose infaust und führte in der Regel innerhalb von 7 bis 14 Tagen zum Tode des Patienten. In der von Lemierre beschriebenen Fallstudie starben 18 von 20 Patienten [1]. Die Mortalitätsrate liegt heute in etwa bei 5%. Nach Einführung der Antibiotika zur Therapie von Infekten im Rachen-Hals-Bereich sowie verbesserter Mundhygiene sank die Inzidenz deutlich. Das Lemierre-Syndrom bekam darauf den Übernamen «vergessene Krankheit» [2]. In den letzten 10 Jahren steigt die Inzidenz wieder an. Diskutiert wird als Ursache die Zunahme von Antibiotika-Resistenzen.

Der in dieser Nummer des «Swiss Medical Forum» vorgestellte Fall (siehe «Coup d'œil» auf der Seite 396 zeigt, dass eine «vergessene Krankheit» mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergehen kann, meistens aufgrund eines fulminanten Verlaufs bei diagnostischer Verzögerung. Die korrekte Diagnose wurde im genannten Fall erst rund 14 Tage nach Krankheitsbeginn und vielleicht Tage, nachdem die Kriterien eines Lemierre-Syndroms erfüllt waren, gestellt.

Epidemiologie, Pathogenese und Klinik

Die Inzidenz des Lemierre-Syndroms variiert zwischen 0,6 und 3,6 auf 1 Million Einwohner. Im Geschlechterverhältnis zeigt sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis 2:1. Soziokulturelle Faktoren könnten hierzu eine Ursache darstellen, da Männer häufig erst spät den Hausarzt aufsuchen [3]. Es sind vorwiegend gesunde, nicht immunkompromittierte Patienten im Alter zwischen 16 und 25 Jahren betroffen. Die Mortalität wird in der Literatur mit 4 bis 18% angegeben [4]. Eine Zunahme der Erkrankungen wurde in den letzten beiden Jahrzehnten festgestellt [5–7]. Die Ursache dafür ist nicht bekannt, jedoch werden Antibiotikaresistenzen sowie die Tendenz zu restriktiverem Gebrauch von Antibiotika bei oberen Atemwegsinfekten vermutet [5, 8]. Das Lemierre-Syndrom beginnt meistens mit einer Pharyngitis oder Tonsillitis. In einzelnen Fällen zeigte sich eine Sinusitis, Otitis media oder Mastoiditis als Primärherd für ein Lemierre-Syndrom [9, 10]. Das obligat anaerobe, gramnegative *Fusobacterium necrophorum*, ein Keim der normalen Mundflora, wird am häufigsten als verursachendes Agens nachgewiesen [11]. In 5% werden andere Erreger isoliert. Mischkulturen können in 10 bis 30% der Fälle nachgewiesen werden. Ein synergistischer Effekt zwischen verschiedenen Erregern wird diskutiert. Eine mögliche Triggerung eines durch *Fusobacterium necrophorum* verursachten Lemierre-Syndroms durch einen bereits bestehenden EBV-Infekt wird ebenfalls diskutiert [12]. In 10 bis 20% der Fälle kann das *Fusobacterium necrophorum* als verursachender Keim für eine Pharyngitis verantwortlich gemacht werden [13–16]. Verschiedene Endotoxine, Hämolysin und Hämagglutinin führen zur Schwächung der lokalen Immunantwort, zu einer starken Entzündungsreaktion sowie zur Thrombenbildung [17].

Nach Primärinfekt im oropharyngealen Bereich, beispielsweise Pharyngitis oder Tonsillitis, schreitet die Infektion via Parapharyngealraum zur Gefäss-Nerven-Scheide mit konsekutiver Thrombophlebitis der Vena jugularis interna. Hierbei stehen zwei Theorien im Raum, welche zur Thrombophlebitis führen: Die eine postuliert eine Infektion per continuitatem zur Gefässwand der Vena jugularis interna, während die andere von einer hämatogenen oder lymphogenen Streuung aus den peritonsillären Gefässen ausgeht [11]. Im weiteren Verlauf führt die Thrombosierung der Vena jugularis interna zur Streuung septischer Emboli, vorzugsweise in die Lunge und Gelenke. Daneben können die septischen Thromben in die Leber, Niere, das muskulo-


Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1. Komplikationen beim Lemierre-Syndrom.

Pulmonal	Lungenabszesse Lungenembolien Pleuraerguss Pneumothorax ARDS	80%
Skelett, Muskeln	Arthralgie Septische Arthritis Osteomyelitis Intramuskuläre Abszesse	13–27%
Leber, Niere, Milz	Leber-, Nieren-, Milzabszesse Hepato-, Splenomegalie Anstieg der Transaminasen Glomerulonephritis Nierenversagen Hämolytisch urämisches Syndrom	11–49%
ZNS	Meningitis Intrakranielle Abszesse Sinus-cavernosus-Thrombose Sinus-sigmoideus-Thrombose Parese Hirnnerven IX–XII Horner-Syndrom	selten
Kardiovaskulär	Perikarditis Endokarditis Perikardtampnade	selten
Integument	Hautabszesse	selten
Augenbeteiligung	Endophthalmitis Subretinaler Abszess Glaskörperblutung	selten

skelettales System sowie die Haut und das zentrale Nervensystem metastasieren. Kardiovaskuläre Komplikationen wie Endokarditis oder Augenbeteiligungen, beispielsweise eine Endophthalmitis, wurden vereinzelt beschrieben.

Klinisch beginnt das Lemierre-Syndrom in einer ersten Phase meistens mit Hals- und Schluckschmerzen, ausgehend von einer Pharyngitis oder Tonsillitis [18, 19]. Im weiteren Verlauf entwickeln sich nach einigen Tagen grippe- und anginaähnliche Symptome wie Fieber, Übelkeit, Emesis, Nackenschmerzen sowie eine zervikale Lymphadenopathie. Der oropharyngeale Infekt kann abflauen, zu einer Peritonillitis oder einem Peritonsillarabszess progredieren. In einer zweiten Phase breitet sich die Infektion nun weiter via Parapharyngealraum zur Gefäss-Nerven-Scheide aus. In der Folge bildet sich eine Thrombophlebitis der Vena jugularis interna. Anterior des Musculus sternocleidomastoideus, im Kieferwinkel, entwickelt sich eine unilaterale, druckdolente Schwellung, seltener ein Trismus. Die Thrombose der Vena jugularis interna kann nur selten palpiert werden. Beteiligungen der Hirnnerven X–XII oder ein Horner-Syndrom sind sehr selten. In der dritten Phase kommt es, ausgehend von der Thrombophlebitis der Vena jugularis interna, zur Streuung und septischen Embolisierung, vorzugsweise in der Lunge (80%) mit bilateralen nodulären Infiltraten, Lungenabszessen und Pleuraregüssen. Am zweithäufigsten kommt es zu einer Gelenkbeteiligung (16,5%) mit Arthralgien oder septischen Arthritiden. Der Patient gerät zunehmend in einen septischen Schock mit beginnender Multiorgan-

dysfunktion sowie respiratorischer Insuffizienz. Je nach Lokalisation der septischen Emboli variieren die Klinik und die Symptome (siehe Tab. 1 )

Diagnostik

Das heutzutage seltene Krankheitsbild führt dazu, dass die korrekte Diagnose meistens erst bei bereits eingetretenen, durch die septischen Emboli verursachten Komplikationen gestellt wird.

Bei einem vorangegangenen oder persistierenden oropharyngealen Infekt mit unilateraler Schwellung, septischem Zustandsbild, respiratorischer Insuffizienz, Anzeichen einer Multiorgan- oder beginnendem Multiorganversagen muss obligat an ein Lemierre-Syndrom gedacht werden.

Die Bildgebung der Wahl ist eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie des Halses und des Thorax [20] (siehe Abbildungen im «Coup d'œil» auf der Seite 396). Je nach klinischem Bild kann in der gleichen Sitzung bei Verdacht auf Beteiligung der intraabdominellen Organe noch eine Computertomographie des Abdomens oder bei Verdacht auf eine intrakranielle Beteiligung (Meningitis, Thrombose des Sinus sigmoideus oder Sinus cavernosus) des Neurocraniums durchgeführt werden.

In den Blutkulturen kann nach 48 Stunden bei ca. 70% der Patienten das *Fusobacterium necrophorum* nachgewiesen werden. Der direkte PCR-Nachweis von *Fusobacterium necrophorum* wird aufgrund des rasch erhältlichen Resultates und der höheren Spezifität und Sensitivität bevorzugt [21].

Laborchemisch findet man neben erhöhten Infektparametern eine Hyperbilirubinämie, erhöhte Leberparameter (Leberbeteiligung), erhöhte Nierenwerte, Elektrolytverschiebungen, Thrombozytopenie (Verbrauchskoagulopathie, DIC) und Neutrophilie.

Therapie

Eine unverzüglich begonnene intravenöse Breitspektrum-Antibiotikatherapie ist neben einer raschen Sanierung eines allfälligen Primärherdes anzustreben, beispielsweise einer Abszess-Tonsillektomie bei einem Peritonsillarabszess oder Drainagen allfälliger Abszesse und Pleuraergüsse zur Vermeidung weiterer Morbidität und Mortalität. Eine intravenöse, β -Lactamase-resistente Antibiotikatherapie (Amoxicilin/Clavulansäure) als Monotherapie oder in Kombination mit Metronidazol wird empfohlen. Einige Autoren empfehlen eine intravenöse Monotherapie mit Clindamycin. Beim *Fusobacterium necrophorum* bestehen Resistenzen gegenüber Makroliden, Chinolonen, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Aminoglykosiden, teilweise auch gegenüber Penicillin. Die Dauer der Antibiotikatherapie liegt zwischen 3 und 6 Wochen, je nach Komplikationen und klinischem Verlauf. Bei Besserung der klinischen Symptomatik kann nach 2–3 Wochen die intravenöse Antibiotikatherapie auf peroral umgestellt werden. Eine Ligatur oder Exzision der thrombosierte Vena

jugularis interna wird nicht mehr durchgeführt. Die Indikation besteht allenfalls nur noch bei persistierenden septischen Emboli trotz antibiotischer Therapie. Die orale Antikoagulation wird kontrovers diskutiert [22]. Befürworter verweisen auf die raschere Auflösung des Thrombus unter einer 1–3 Monate andauernden oralen Antikoagulation. Die Gegner führen das erhöhte Blutungsrisiko sowie eine vermehrte Streuung des Infektes durch Fragmentation des septischen Thrombus ins Feld. Unbestritten bleibt die orale Antikoagulation bei Progression in Richtung des Sinus cavernosus. Bei kritischem Zustand des Patienten sind eine intensivmedizinische Therapie und Betreuung unerlässlich.

Prognose

Durch rechtzeitige, frühe klinische und bildgebende Diagnose des Lemierre-Syndroms, verbunden mit einer intravenösen Breitspektrum-Antibiotikatherapie sowie chirurgischen und intensivmedizinischen Massnahmen, kann die Mortalität auf 5–8% gesenkt werden. Bei später Diagnosestellung und Therapiebeginn steigen die Morbidität und Mortalität stark an.

Ausblick

Das Lemierre-Syndrom ist ein seltenes Krankheitsbild mit Prävalenz bei gesunden, nicht immunkompromittierten, jungen Erwachsenen. Das obligat anaerobe *Fusobacterium necrophorum* ist der häufigste Erreger.

Trotz Antibiotikatherapie besteht beim Lemierre-Syndrom eine hohe Morbidität und nach wie vor ein 5-prozentiges Mortalitätsrisiko. Ein vorangegangener oder persistierender oropharyngealer Infekt mit einseitiger Halsschwellung und septischem Zustandsbild sollte den Kliniker differentialdiagnostisch an ein Lemierre-Syndrom denken lassen. Eine rasche klinische und bildgebende Diagnosestellung mit frühzeitigem Therapiebeginn verhindert ein systemisches Fortschreiten und verbessert die Prognose [23, 24].

Korrespondenz:

Dr. med. Cirus Schahab
Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie
Kantonsspital Luzern
CH-6000 Luzern 16
[cirus.schahab\[at\]luks.ch](mailto:cirus.schahab[at]luks.ch)

Empfohlene Literatur

- Lemierre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet*. 1936;1:701–3.
- Weesner CL, Cisek JE. Lemierre syndrome: the forgotten disease. *Ann Emerg Med*. 1993;22:256–8.
- Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:779–89.
- Chirinos J, Lichstein DM, Garcia J et al. The evolution of Lemierre syndrome—report of 2 cases and a review of the literature. *Medicine*. 2002;81:458–65.
- Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, Leong SC, Theochari EG, Alexopoulos TD, et al. Lemierre's syndrome: a systematic review. *Laryngoscope*. 2009;119(8):1552–9.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.