

# Eine gefährliche Kombination

## Nekrotisierende Pneumonie mit ambulant erworbenem Panton-Valentine Leukozidin-bildendem Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* nach Influenza

Christian M. Horvath<sup>a</sup>, Werner C. Albrich<sup>b</sup>, Thomas Kluckert<sup>c</sup>, Martin H. Brutsche<sup>a</sup>

Kantonsspital St. Gallen, <sup>a</sup> Pneumologie und Schlafmedizin, <sup>b</sup> Infektiologie und Spitalhygiene, <sup>c</sup> Radiologie

### Abstract

Eine 35-jährige, gesunde Patientin stellte sich innert 29 Stunden dreimal mit typischen Beschwerden eines viralen Infektes auf der Notfallstation vor. Bei der dritten Vorstellung wurden eine Hypoxämie sowie subfebrile Temperaturen festgestellt; es erfolgte die stationäre Aufnahme. Innerhalb weniger Stunden verschlechterte sich die respiratorische Situation weiter, und die Patientin wurde auf die medizinische Intensivstation verlegt. Bei septischem Schock und schwerem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) wurde eine Intubation notwendig. Ein Methicillin-resistenter (MRSA) Macrolid-Lincosamid-Streptogramin-B-resistenter (MLSB) *Staphylococcus aureus* liess sich im Trachealsekret sowie in den Blutkulturen nachweisen, das Panton-Valentine Leukozidin-(PVL-)Toxin und Influenza B wurden mittels PCR nachgewiesen. Nach Erhalt des PVL-Befundes wurde die Patientin resistenzgerecht mit Rifampicin und Linezolid behandelt. Trotz schlechter prognostischer Faktoren überlebte die Patientin mit massgeschneiderter antibiotischer Therapie sowie lungenprotektiver Beatmung.

*Schlüsselwörter: PVL, Influenza, ARDS, MRSA*

### Hintergrund

Panton-Valentine Leukozidin wurde erstmals in den 1930er Jahren beschrieben. Seine Rolle als Virulenzfaktor bzw. Marker für andere Virulenzfaktoren bei Infektionen mit *Staphylococcus aureus* wird kontrovers diskutiert. Das Vorhandensein ist üblicherweise mit schwerer Erkrankung und schlechter Prognose vergesellschaftet. Typische Manifestationen sind unter anderem Weichteil- und Hautinfektionen sowie nekrotisierende Pneumonie, vor allem bei jungen, immunkompetenten Erwachsenen und Kindern, mit hohen Mortalitätsraten (40 bis 60%). PVL findet sich sowohl bei Methicillin-resistenten (MRSA) als auch bei Methicillin-empfindlichen (MSSA) Stämmen von *S. aureus*. Eine Influenza-Virus-Infektion bei gesunden jungen Erwachsenen oder Kindern ist oft Wegbereiter für eine, durch PVL produzierende *S. aureus*-Stämme verursachte, nekrotisierende Pneumonie mit Hämoptysen sowie hoher Mortalität [1]. PVL ist ein Poren-formendes Toxin, das vor allem Leukozyten betrifft und zu schnellem Zelltod und Leukopenie führt. Es ist auch ein proinflammatorisches Zytokin, das die Produktion von Interleukin-1 $\beta$  innerhalb von polymorphkernigen Leukozyten stimuliert wie auch die Sekretion von Chemokinen, die Neutrophile anziehen, von Interleukin-8

und *monocyte chemotactic protein-1*. Da PVL weder zytotoxische noch inflammatorische Auswirkungen auf das Lungenepithel [2] hat, nimmt man an, dass der Schaden am Lungengewebe indirekt durch Zerstörung von Granulozyten mit Freisetzung von Granula u.a. (Kollagenase, Serinprotease) entsteht [2]. Hohe Titer von anti-PVL-Antikörpern können vor einem tödlichen Verlauf schützen [1], verhindern die Infektion jedoch nicht. In den USA produziert typischerweise der ambulant erworbene (*community-acquired*, CA) USA 300-CA-MRSA PVL, in Europa sind die Stämme sehr heterogen. Hier wird PVL vor allem durch MSSA produziert, aber auch durch MRSA.

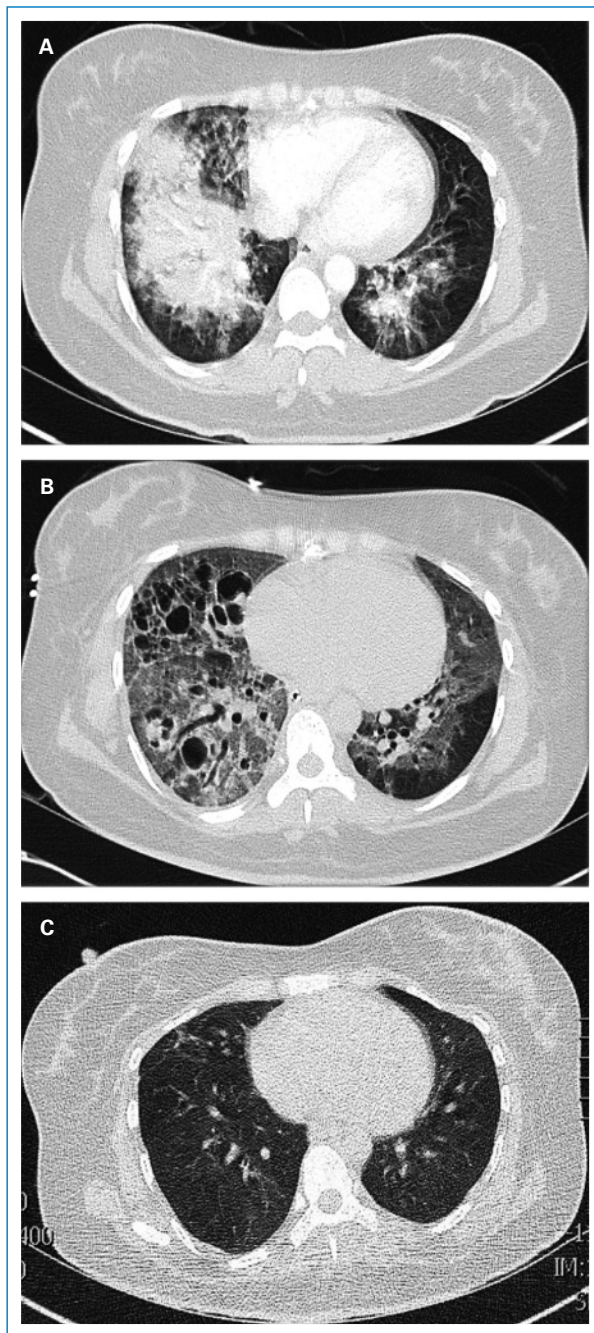
Häufig findet sich gleichzeitig oder kurz vorher eine virale Co-Infektion, meist durch Influenza. Diese ist wichtig für die Entwicklung einer nekrotisierenden Pneumonie, besonders in Fällen mit Influenza-Virus [2]. Mehrere Mechanismen werden postuliert, die dazu führen, dass Influenza eine bakterielle Infektion fördert und umgekehrt. Hierzu gehören unter anderem viral verursachte Gewebeschäden sowie das Hochregulieren oder Enthüllen von bakteriellen oder viralen Rezeptoren.

### Kasuistik

Wir berichten über eine 35-jährige, bis auf eine behandelte Hypothyreose gesunde Patientin. Sie stammt aus Sri Lanka und lebt seit mehr als zehn Jahren in der Schweiz. Sie stellte sich auf der Notfallstation mit plötzlichem Fieber bis 39°C, Kopfschmerzen, trockenem Husten, nichtblutiger Diarrhoe, epigastrischen, krampfartigen Schmerzen sowie Refluxbeschwerden vor. Ihre beiden Kinder hatten dieselben Beschwerden. Die Temperatur betrug nach Einnahme von Paracetamol im Spital 37,1°C, die Vitalparameter waren unauffällig (Blutdruck 104/58 mm Hg, Puls 85/min, SpO<sub>2</sub> 97% unter Raumluft), ebenso die körperliche Untersuchung. Laborchemisch war lediglich das CRP gering erhöht (12 mg/l, Norm <3 mg/l). Ein viraler Infekt der oberen Atemwege und eine virale Gastroenteritis wurden postuliert und eine symptomatische Therapie (Paracetamol, Pantoprazol, Metamizol) eingeleitet. Ungefähr zwölf Stunden später erfolgte die Wiedervorstellung bei fehlender Verbesserung der Beschwerden. Die Patientin wurde bei unveränderter Symptomatik ohne weitere Abklärungen entlassen.

Weitere 17 Stunden später kam die Patientin mit neu aufgetretenem gelblichem Auswurf, Dyspnoe sowie rechtsseitigen atemabhängigen Thoraxschmerzen wieder auf den Notfall. Sie war subfebril, tachykard und hypo-

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



**Abbildung 1**  
CT-Thorax.

(A) Dichte Opazitäten im Mittellappen, im rechten Unterlappen und in der Lingula. (B) Pneumatozelen und «Ground glass»-Opazitäten im Mittellappen, im rechten Unterlappen und in der Lingula. (C) Deutlicher Rückgang der Pneumatozelen und der «Ground glass»-Opazitäten in beiden Lungen, beinahe Restitutio ad integrum.

xäm bei normalem Blutdruck (38,0°C, Puls 104/min, SpO<sub>2</sub> 83% unter Raumluft, 92% mit 10 L O<sub>2</sub> via Maske, Blutdruck 104/62 mm Hg). Laborchemisch fielen eine Leukozytose (14,1 G/l mit 57% Stabkernigen) und ein CRP von 224 mg/l auf. Das CT-Thorax (Abb. 1A) zeigte bilateral diffuse «Ground glass»-Opazitäten. Nach Abnahme von Blutkulturen wurde eine empirisch antibiotische Therapie mit Ceftriaxon und Clarithromycin begonnen und die Patientin stationär aufgenommen. Innerhalb von Stunden verschlechterte sich die

Oxygenation weiter (SpO<sub>2</sub> 81% mit 10 L O<sub>2</sub> via Maske, Laktat 4,3 mmol/l), worauf die Verlegung auf die medizinische Intensivstation mit sofortiger Intubation erfolgte. Hierbei fiel blutig tingiertes Trachealsekret auf, welches kultiviert wurde. Der Horowitz-Index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Verhältnis) war <13,3 kPa, was auf ein schweres ARDS hinwies. Die Patientin wurde daraufhin in Bauchlage beatmet. Sie entwickelte einen septischen Schock und wurde Vasoaktiva-bedürftig (Noradrenalin). Die Bronchoskopie zeigte eine akute Entzündung, ein HIV-Test war negativ.

Ein Methicillin-resistenter (MRSA), Macrolid-Lincosamid-Streptogramin-B-resistenter (MLSB) *Staphylococcus aureus* (Tab. 1) konnte im Trachealsekret, in den Blutkulturen sowie in axillären, inguinalen, pharyngealen und nasalen Abstrichen kultiviert werden. Zusätzlich fand sich Influenza B (PCR-Nachweis, Seegene Anyplex™ FluA/B Typing Real-time Detection Testkit) in der Bronchiallavage. Die antibiotische Therapie wurde um Vancomycin erweitert. Nachdem PVL (PCR-Nachweis, In-house-PCR, Klinische Mikrobiologie, Universitätsspital Basel) im Trachealsekret festgestellt wurde, wurden Clarithromycin und Ceftriaxon gestoppt und zusätzlich Linezolid verabreicht. Vancomycin wurde am 7. Tag der Hospitalisation gestoppt, und Rifampicin wurde ab dem 9. Tag eingesetzt (Abb. 2). Bei steigender Leukozytenzahl (43 G/l) wurde ein erneutes CT-Thorax durchgeführt, ein Abszess konnte ausgeschlossen werden, es fanden sich Pneumatozelen (Abb. 1B). Innerhalb der nächsten Tage verbesserte sich der Zustand der Patientin zusehends, und sie konnte am 12. Tag der Hospitalisation extubiert werden. Die Patientin wechselte auf die Normalstation und konnte nach 30 Tagen in die Rehabilitation verlegt werden.

Zwei Monate nach Entlassung zeigte sich in der ambulanten Kontrolle eine deutliche radiologische Verbesserung (Abb. 1C), lungenfunktionell fand sich eine unspezifische Ventilationsstörung.

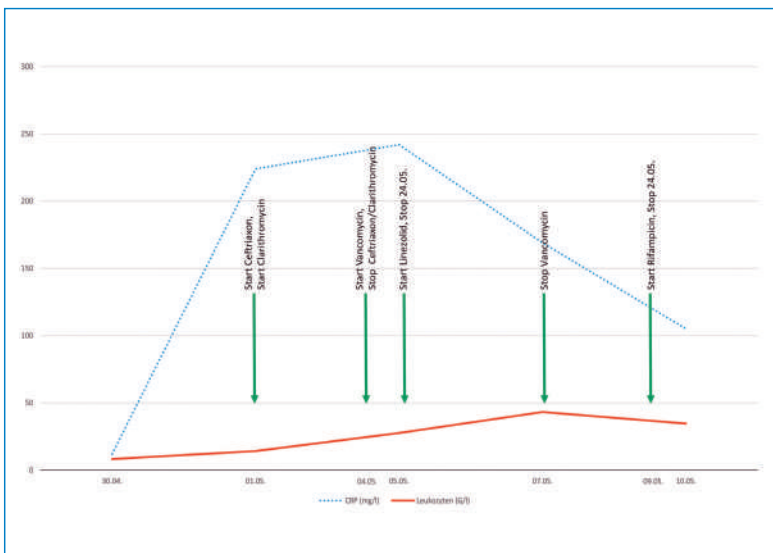
## Diskussion

Dies ist der erste Fall einer PVL-CA-MRSA-nekrotisierenden Pneumonie mit septischem Schock in unserem Spital. Trotz mehrerer prognostisch ungünstiger Faktoren (hämorrhagisches Sputum, Influenza, Intubation, Vasoaktiva) zeigte die Patientin einen erfreulichen Verlauf. Es bleibt unklar, ob das initial zusätzlich gegebene Proteinsynthese-hemmende Clarithromycin (trotz nachgewiesener Resistenz), die massgeschneiderte antibiotische Therapie mit Behandlung der Toxinproduktion oder die optimale Therapie des ARDS mit lungenprotektiver Beatmung oder doch eine Kombination all dieser Faktoren entscheidend war. Eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) war zu dieser Zeit in unserem Spital nicht möglich. Eine zusätzliche antivirale Therapie (z.B. Oseltamivir) hätte möglicherweise einen Benefit für die Patientin gebracht. Da sie bereits mehr als 48 Stunden an Grippe-ähnlichen Beschwerden litt, haben wir uns gegen eine Therapie entschieden. Neuere Daten zeigen, dass in schweren Fällen

**Tabelle 1**  
Resistenztestung *S. aureus*.

Substanz	Sensibel (S)/Resistent (R)
Penicillin G	R
Oxacillin	R
Gentamicin	S
Rifampicin	S
Ciprofloxacin	S
Co-Trimoxazol	S
Clindamycin	R
Erythromycin	R
Vancomycin*	S – MIC*: 2 µg/ml
Tetracyclin	S
Fusidinsäure	S

\* Minimale inhibitorische Konzentration.



**Abbildung 2**  
Die Pfeile symbolisieren den Beginn bzw. das Ende einer Antibiotikatherapie. Die blaue Linie zeigt den Verlauf des CRP an, die orange Linie entspricht dem Verlauf der Leukozyten.

auch mehr als 48 Stunden nach Symptombeginn eine antivirale Therapie bei Influenza eine Verbesserung der Prognose bringt [4].

Worauf die Leukozytose genau zurückzuführen ist, bleibt unklar, da bei PVL-produzierenden Infekten oftmals eine Leukopenie beobachtet wird. Vermutlich handelte es sich um eine unspezifische Entzündungsreaktion im Rahmen der Sepsis.

Der Krankheitsverlauf war typisch. Anfangs stehen die Symptome einer Grippe bzw. einer Grippe-ähnlichen

Erkrankung im Vordergrund [1]. Eine rasche Verschlechterung der pulmonalen Situation, hämorrhagisches Sputum sowie bilaterale Infiltrate sollten an eine CA-MRSA/MSSA-PVL-Infektion denken lassen, besonders bei jungen, gesunden Erwachsenen während der Influenza-Saison.

Im Hinblick auf die antibiotische Therapie gibt es keinen Goldstandard, da keine randomisiert kontrollierten Studien existieren. Die englische *Health Protection Agency* empfiehlt eine Kombinationstherapie mit zumindest zwei Substanzen, die die Toxinproduktion [3] hemmen (z.B. Linezolid und Rifampicin, da der Keim bei unserer Patientin gegen Clindamycin resistent war). Die zusätzliche Gabe von Rifampicin wird kontrovers diskutiert, eine Monotherapie sollte damit nie durchgeführt werden, da sehr rasch Resistenzen auftreten.

Intravenöse Immunglobuline könnten eine mögliche Zusatztherapie sein, da in vitro eine Neutralisierung des zytopathischen Effektes des PVL gezeigt werden konnte. In einigen Berichten konnte ein gutes Ergebnis dargestellt werden [1].

Kortikosteroide sollten, trotz möglichem Benefit bei Pneumonien, in dieser Situation nicht gegeben werden, da es Beobachtungen gibt, dass dies zu einem schlechteren Ergebnis bei viralen – insbesondere durch Influenza-Virus – Infektionen führt [5].

**Verdankung**

Dr. med. Günter Dollenmaier, Zentrum für Labormedizin St.Gallen, für die detaillierten Informationen der verwendeten PCR-Kits für Influenza und PVL.

**Korrespondenz:**

Christian M. Horvath  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstrasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
[Christian.Horvath\[at\]kssg.ch](mailto:Christian.Horvath[at]kssg.ch)

**Literatur**

- 1 Kreienbuehl L, Charbonney E, Eggimann P. Community-acquired necrotizing pneumonia due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* secreting Panton-Valentine leukocidin: a review of case reports. *Ann Intensive Care*. 2011;1:52.
- 2 Löffler B, Niemann S, Ehrhardt C, Horn D, Lanckohr C, Lina G, et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev. Anti Infect Ther*. 2013 Oct;11(10):1041–51.
- 3 Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, French G, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J. Antimicrob. Chemother*. 2008 May;61(5):976–94.
- 4 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir. Med*. 2014;2:395–404.
- 5 Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, Lian Z, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:326–33.