

Gesundheitsbehörden schlagen Alarm

B-Symptome nach Herzoperation

Dr. med. Stefan Erb^a, Dr. med. Peter M. Keller^b, Dr. med. Virginie Masseray^c, Dr. med. Patricia Hirt-Minkowski^d, Dr. med. Argyrios Georgalis^d, PD Dr. med. et Dr. phil. Adrian Egli^e, PD Dr. med. Helmut Hopfer^f, Dr. med. Pascal W. Hasler^g, PD Dr. med. Sandrine Zweifel^h, Dr. med. Patrick Wilsonⁱ, Dr. med. Peter Graber^j, Prof. Dr. med. Friedrich Eckstein^k, Dr. med. Matthias Schlegel^{l,1}, Prof. Dr. med. Hugo Sax^m, Prof. Dr. med. Andreas Widmer^{a,2}, PD Dr. med. Barbara Hasse^m

^a Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Nationales Zentrum für Mykobakterien und Institut für Medizinischen Mikrobiologie, Universität Zürich, Zürich; ^c Bundesamt für Gesundheit, Bern Liebefeld; ^d Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^e Klinische Mikrobiologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^f Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^g Augenklinik, Universitätsspital Basel, Basel; ^h Augenklinik, Universitätsspital Zürich, Zürich; ⁱ Nephrologie, Hôpital du Jura, Delémont; ^j Klinik für Infektiologie, Kantonsspital Baselland, Standort Liestal, Liestal; ^k Klinik für Herzchirurgie, Universitätsspital Basel, Basel; ^l Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^m Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich.



Hintergrund

Jüngere Fallberichte aus der Schweiz, aus anderen europäischen Ländern und den USA haben von einer kleinen Anzahl von potentiell fatalen, invasiven Infektionen mit *Mycobacterium chimaera* nach offener Herzchirurgie berichtet [1]. Die Übertragung dieser nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) scheint durch die Luft mittels Aerosole aus kontaminiertem Wasser von Temperaturregulierungsgeräten (Heater Cooler Unit [HCU]) der Herz-Lungen-Maschine auf die Patienten zu erfolgen [2]. Alle bekannten *M. chimaera*-Fälle waren ausschliesslich mit dem Einsatz HCUs eines bestimmten Herstellers assoziiert (LivaNova PLC [ehem. Sorin Group Deutschland GmbH], Stöckert 3T), nicht aber mit HCUs anderer Anbieter [3].

Das Bundesamt für Gesundheit und die Swissmedic haben als weltweit erste Gesundheitsbehörde auf dieses Problem aufmerksam gemacht [4]. Inzwischen ist auf Druck vieler Gesundheitsbehörden der Welt der Unterhalt und die Desinfektion der HCU durch die Hersteller intensiviert worden in der Absicht, neue Infektionen in Zukunft zu vermeiden [5].

Bisher sind in der Schweiz zehn Patienten mit dieser nosokomialen Infektion diagnostiziert worden, global hat die Anzahl der infizierten Patienten die Zahl von 70 überschritten. Unter Berücksichtigung der langen Latenz von bis zu fünf Jahren [1] ist es wahrscheinlich, dass es noch weitere bisher nicht erkannte Fälle gibt.

In dem vorliegenden Bericht beschreiben wir den detaillierten Krankheitsverlauf eines der Schweizer Patienten. Unser Hauptziel ist die aktive Bewusstseinsbildung der hiesigen Ärzte für dieses seltene nosokomiale Krankheitsbild, damit die Patienten frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden können.



Stefan Erb

1 Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene

2 Präsident der Swissnoso

Fallbericht

Anamnese

Ein 66-jähriger pensionierter Schweizer Landwirt wurde zur Abklärung einer mehrmonatigen langsam progredienten Allgemeinzustandsverminderung mit Asthenie, leichtem trockenem Husten, Nachtschweiss, Inappetenz und Gewichtsverlust von rund 12 kg im März 2016 hospitalisiert. Drei Jahre zuvor hatte der Patient einen kompletten Aorta-ascendens-Ersatz bis in den Aortenbogen kombiniert mit der Implantation einer biologischen Aortenklappe erhalten. Weiter wurde im Jahr 2000 eine Hüftprothese rechts implantiert.

Status, Befunde und Verlauf

Bei Eintritt zeigte sich ein afebriler Patient mit einem Blutdruck von 100/70 mm Hg, einem Puls von 110/Min, einem $\frac{2}{6}$ -Systolikum über Erb und einer am Rippenbogen palpablen Milz ohne weitere wegweisende Befunde im Status. Laborchemisch fielen eine Panzytopenie (Hämoglobin 120 g/l, Thrombozyten $73 \times 10^9/l$, Leukozyten $2,6 \times 10^9/l$ mit v.a. Lymphozytopenie), ein erhöhter Kreatininwert von 530 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 10 ml/min) und ein leicht erhöhtes CRP von 33 mg/l auf. Im Urin lag eine gemischt glomeruläre und tubuläre Proteinurie vor, mit einem Protein/Kreatinin-Quotienten von 127 mg/mmol sowie einem Albumin/Kreatinin-Quotienten von 7,9 mg/mmol.

Bei Verdacht auf eine subakute Endokarditis wurden eine transthorakale sowie eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Es zeigte sich eine regelrechte Funktion der Aortenklappenprothese ohne Vegetationen oder andere Endokarditiszeichen. Mehrere aerobe und anaerobe Standard-Blutkulturen blieben ohne Wachstum. Serologisch zeigten sich ein negativer HIV-Test und ein Zustand nach durchgemachter EBV-, CMV- und Toxoplasmose-Infektion. Zum Ausschluss eines malignen oder okkulten septisch-infektiösen Pro-

zesses wurden zuerst ein Abdomen-Ultraschall, im Verlauf ein CT-Thorax/-Abdomen/-Becken sowie ein Ganzkörper-PET-CT durchgeführt. In diesen Untersuchungen fanden sich lediglich eine leichte Splenomegalie von $14 \times 10 \times 6$ cm, einige unkomplizierte Leber- und Nierenzysten, ein Konkrement im rechten Nierenkelchsystem rechts ohne Harnstau und diskrete retikulo-noduläre Infiltrate perihilär rechts.

Aufgrund der Panzytopenie wurde eine Knochenmarkbiopsie und wegen dem unklaren Kreatininanstieg in der Folge eine Nierenbiopsie durchgeführt. Im Knochenmark zeigte sich eine normale Erythro- und Myelopoese, ohne Hinweise auf einen infiltrativ-malignen Prozess. In der Nierenbiopsie fand sich das Bild einer diffusen tubulointerstitiellen Nephritis mit zahlreichen nicht verkäsenden Epitheloidzell-Granulomen ohne Nachweis von säurefesten Stäbchen (Abb. 1).

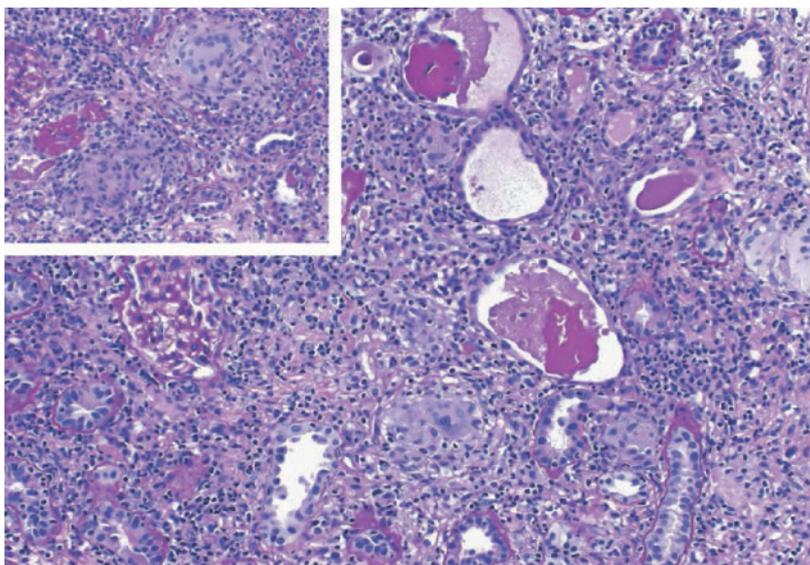


Abbildung 1: Histologie der Nierenbiopsie, welche eine akute, teils granulomatöse tubulointerstitielle Nephritis ohne Nekrosen mit zahlreichen Riesenzellen vom Langhans-Typ (Inset) zeigt. PAS-Färbung, Originalvergrößerung 200× bzw. 400×.

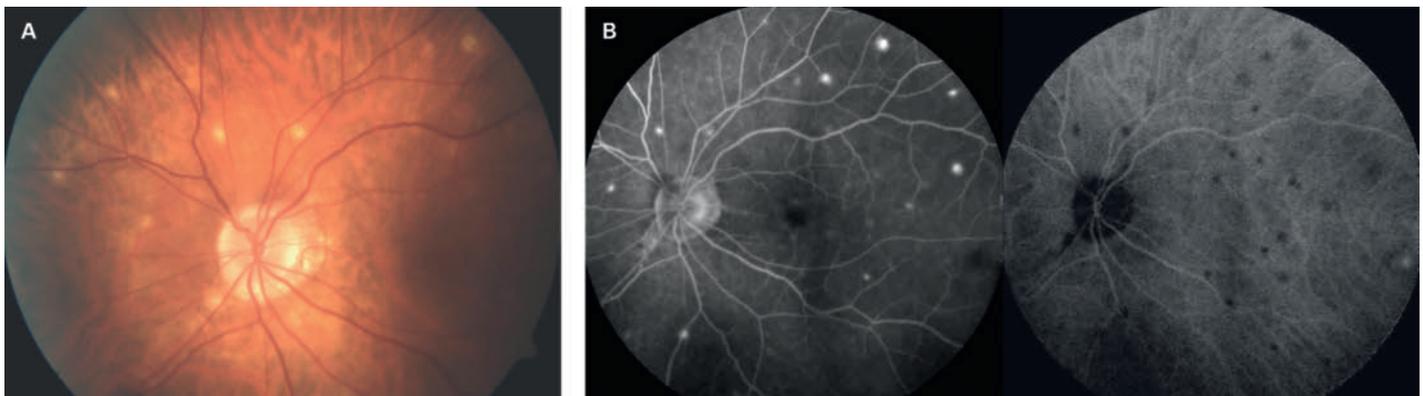


Abbildung 2: Augenhintergrund linkes Auge, Makula und Papille. Multifokale weisslich-gelbliche Läsionen im Sinne von septischen Streuherden sind am Augenhintergrund erkennbar (A). Mittels Fluorescein- (B links) und Indocyaningrün-Angiographie (B rechts) lassen sich auch kleine Läsionen feststellen, die häufig biomikroskopisch (noch) nicht diagnostizierbar sind.

In der Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) zeigten sich eine schwere Lymphozytose und ein erhöhter CD4/CD8-Quotient von 4,9 (normal bis 2). In der Ziehl-Neelsen-Färbung fanden sich keine säurefesten Stäbchen und die PCR auf *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex war negativ. Aufgrund des histopathologischen Befundes der Nieren, des erhöhten CD4/CD8-Quotienten in der BAL und der radiologischen Veränderungen der Lunge wurde bei hochgradigem Verdacht auf eine Sarkoidose eine Kortikosteroidtherapie mit 50 mg Prednisolon/Tag begonnen. Darunter verbesserte sich der Allgemeinzustand des Patienten und auch die Nierenfunktion innert Tagen mit Abfall des Kreatininwerts auf $250 \mu\text{mol/l}$, so dass der Patient drei Wochen später nach Hause entlassen werden konnte.

Diagnose

Knapp 4 Wochen nach Abnahme der ersten Mykobakterien-Blutkulturen zeigte sich das Wachstum von nichttuberkulösen Mykobakterien, welche mittels einer 16S-rDNA-Gen-Sequenzierung als *M. chimaera* identifiziert wurden. Die nachträglich durchgeführte PCR-Untersuchung auf *M. chimaera*-DNA in der Nieren- und Knochenmarkbiopsie verblieb negativ. In der ophthalmologischen Untersuchung zeigten sich multifokale choroidale Herde im Sinne einer Chorioretinitis (Abb. 2). Die Sarkoidose-Verdachtsdiagnose musste verworfen und die Diagnose einer disseminierten Infektion mit *M. chimaera* mit septischen Streuherden in Nieren, Knochenmark, Milz und Augen gestellt werden. Die tubulointerstitielle Nephritis wurde möglicherweise auch durch eine Immunreaktion auf die Mykobakterien-Infektion verursacht [6].

Therapie und Verlauf

Unter Berücksichtigung der Resistenzprüfung wurde eine Vierer-Kombinationstherapie mit Clarithromycin,

Ethambutol, Rifabutin sowie Moxifloxacin begonnen. Die Nierenfunktion und die Panzytopenie verbesserten sich weiter. Das Prednisolon wurde langsam ausgeschlichen. Nach einer zweimonatigen antimykobakteriellen Vorbehandlung wurde beim Patienten elektiv eine Re-Operation zur Sanierung des Primärfokus durchgeführt. Hierbei wurden sämtliche künstlichen Implantate entfernt und durch einen Homograft mit Aortenklappe und Aorta ascendens ersetzt. Histolo-

gisch fanden sich innerhalb des an der explantierten Aortenklappenprothese anhaftenden thrombotischen Material massenhaft säurefeste Stäbchen (Abb. 3). Kulturell konnte *M. chimaera* nachgewiesen werden. Die antimykobakterielle Therapie wird für mindestens weitere 12 Monate nach der Herzoperation fortgesetzt und dann nochmals reevaluiert werden.

Diskussion

Die Chronologie der Symptome dieses Patienten und seine Vorgeschichte mit der Operation am offenen Herzen liessen an die Möglichkeit einer disseminierten *M. chimaera*-Infektion denken. *M. chimaera* ist ein langsam wachsendes NTM und gehört zum *M. avium*-Komplex (MAC). Es ist genetisch sehr ähnlich mit *M. intracellulare* und kann mit gängigen Identifikationsmethoden (z.B. Gensonde) nicht abgegrenzt werden. Eine Sequenzierung des 16S-rDNA-Gens der Bakterien erlaubt die Identifikation.

M. chimaera-Infektionen nach Herzoperation präsentieren sich als Prothesenklappen-Endokarditis, Aortenprothesen-Infektion, Sternuminfektion/Mediastinitis oder als disseminierte Infektion mit Nieren-, Leber-, Knochenmark- oder Augenbefall (Tab. 1) [1]. Häufig ist die Erstmanifestation nicht-kardial mit einer Knocheninfektion (Spondylodiszitis, Arthritis), einer Nephritis, einer cholestatischen Hepatitis oder einer Wundinfektion, was die Diagnosestellung kompliziert macht. Begleitende Symptome wie Fieber, Nachtschweiss und Gewichtsverlust sind häufig. Die körperliche Untersuchung ist bis auf eine Splenomegalie unspezifisch. Häufige Auffälligkeiten im Labor sind eine Bi- oder Panzytopenie zusammen mit erhöhten Entzündungszeichen, erhöhten Leber- und Nierenwerten und einer erhöhten LDH. Die definitive Diagnose erfolgt in der Regel durch den kulturellen Nachweis von *M. chimaera* aus dem Blut (Heparin-Röhrchen 7,5 ml) und Gewebibiopsien (z.B. Herzklappe, Leber, Knochenmark), die Spezies-Differenzierung mittels PCR und Sequenzierung (Tab. 1).

Wie das Fallbeispiel des oben geschilderten Patienten zeigt, muss diese Differentialdiagnose zwingend bei Patienten mit St. n. Herzoperation und einer unklaren granulomatösen Systemerkrankung und negativen aeroben und anaeroben Standard-Blutkulturen erwogen werden. Häufige Fehldiagnosen sind eine Sarkoidose, eine Vaskulitis oder ein Fieber unklarer Ursache [1, 7]. Das Risiko einer *M. chimaera*-Infektion scheint primär mit der Implantation von kardialen Fremdmaterial assoziiert zu sein, kürzlich wurde aber auch ein *M. chimaera*-Fall nach Bypass-Operation bekannt [8]. Ausserdem wurde in den USA ein herztransplantiertes Patient mit

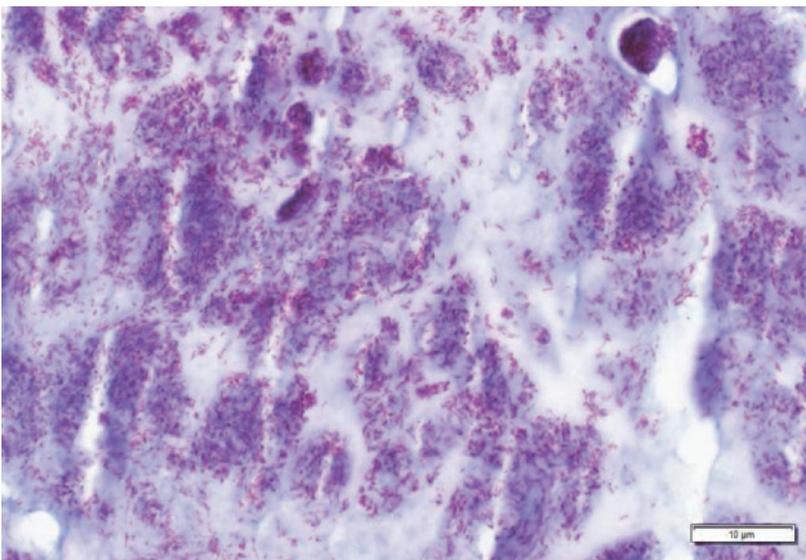


Abbildung 3: Histologie der explantierten Aortenklappenprothese. Im thrombotischen Material aus der Aorta lassen sich massenhaft säurefeste Stäbchen nachweisen. Ziehl-Neelsen-Färbung, Originalvergrösserung 600x.

Tabelle 1: Falldefinition disseminierter Infekt mit *Mycobacterium chimaera*.

Expositionskriterium	Herzchirurgie mit extrakorporalem Kreislauf (bei Kunstklappen, Gefässprothesen, Herztransplantation, Einbau externer Kreislaufunterstützung (LVAD), Bypass-Operation) und Verwendung von Heater Cooler Unit
Klinisches Bild	Kunstklappen-Endokarditis Gefässprotheseninfektion Sternuminfektion Mediastinitis Fieber unklarer Ursache Sarkoidose- oder Vaskulitis-ähnliches Bild Embolische und immunologische Phänomene: Splenomegalie, Arthritis, Osteomyelitis, Knochenmarkbefall, Chorioretinitis, zerebrale Vaskulitis, Pneumonitis, Myokarditis, Hepatitis, Nephritis
Diagnostik	Mikrobiologie Positive Heparin-Blutkulturen für <i>Mycobacterium chimaera</i> <i>M. chimaera</i> -Nachweis durch kulturellen oder molekular-diagnostischen Nachweis mittels PCR und Sequenzierung in einem Abszess, einer Vegetation mit oder ohne Embolisierung Histopathologische Kriterien Nicht verkäsende Granulome und geschwollene, schaumzellige Makrophagen mit/ohne säurefeste Stäbchen in Körpergewebe
Zusätzliche Kriterien	Negative konventionelle Blutkulturen Serologischer Ausschluss von Q-Fieber, Bartonellen, Brucellen, <i>M. Whipple</i>

Korrespondenz:
Dr. med. Stefan Erb
Klinik für Infektiologie und
Spitalhygiene
Universitätsklinik Basel
Petersgraben 4
CH-4000 Basel
stefan.erb[at]usb.ch

dieser Infektion diagnostiziert, nachdem er über eine längere Zeit eine externe Kreislaufunterstützung (LVAD) gehabt hatte. HCUs werden auch während der extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO) bei thoraxchirurgischen Eingriffen eingesetzt und *M. chimaera* konnte im Wasser von ECMO-Systemen gefunden werden. Bisher sind aber noch keine Erkrankungsfälle nach solchen Operationen beschrieben worden [9].

Als antiinfektiöse Therapie wird eine Kombination aus Clarithromycin, Rifabutin und Ethambutol empfohlen mit der Zugabe von entweder einem Chinolon oder Amikacin [1]. *M. chimaera* bildet einen Biofilm auf dem kardialen Fremdmaterial. Eine Reoperation mit Entfernung des Prothesenmaterials ist daher zwingend. Die antimykobakterielle Therapie sollte zwei bis drei Monate vor der Re-Operation zur Senkung der Bakterienlast begonnen und dann mindestens während eines Jahres nach der Revisionsoperation weiter verabreicht werden. Regelmässige Augenuntersuchungen mit multimodaler Bildgebung (Fluoreszenz- und Indocyanin-grün-Angiographie, Fundus-Photographien) sind sinnvoll, um das Therapieansprechen zu überwachen.

Schlussfolgerungen

International werden immer mehr disseminierte Fälle von *M. chimaera*-Infektionen nach offener Herzoperation diagnostiziert. Während das Risiko eines indivi-

duellen Patienten an dieser Art von Infektion zu erkranken tief ist, sind diese Fälle schwerwiegend und mit einer hohen Mortalität (bis zu 50%) assoziiert. An diese Differentialdiagnose muss vor allem gedacht werden, wenn sich ein Patient nach Herzchirurgie mit einer kulturnegativen Sternuminfektion, einer Mediastinitis, einer Prothesenklappen-Endokarditis, einer Aortenprothesen-Infektion, einer unklaren Systeminfektion oder mit Fieber unklarer Ursache präsentiert. Extrakardiale Manifestationen können den kardialen Symptomen vorausgehen. Dies und die zum Teil lange Latenz zwischen Herzoperation und klinischen Manifestation machen die Diagnose der *M. chimaera*-Infektion schwierig. Die Behandlung dieser komplexen nosokomialen Infektion benötigt ein interdisziplinäres Team. Es ist deshalb wichtig, dass Hausärzte und Spezialisten über die *M. chimaera*-Infektionen und deren klinische Präsentation informiert sind.

Informed consent

Die Publikation erfolgt im Einverständnis des Patienten.

Verdankung

Die Autoren möchten dem Patienten danken, dass er sein Einverständnis zur Fall-Publikation gegeben hat. Weiter bedanken wir uns bei den technischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der beteiligten Institutionen für die Unterstützung bei der Herstellung der Abbildungen und für die Laboranalysen.

Disclosure statement

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

Literatur

- Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, Schulthess B, Frank M, Tanner FC, et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated Mycobacterium chimaera infections subsequent to open heart surgery. Eur Heart J. 2015;36:2745–53.
- Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, et al. Prolonged outbreak of Mycobacterium chimaera infection after open-chest heart surgery. Clin Infect Dis. 2015;61:67–75.
- Barbara Hasse in Zusammenarbeit mit der Taskforce M. chimaera. Potentiell nosokomiale Ansteckung mit Mycobacterium chimaera. Schweizerische Ärztezeitung. 2017;98(3):62–3.
- Massnahmen für höhere Patientensicherheit in der Herzchirurgie. Bundesamt für Gesundheit, 14. Juli 2014. <https://www.news.admin.ch/message/index.html?lang=de&msg-id=53774>
- Hypo-/Hyperthermiegeräte (Heater Cooler Units [HCU]) für die Herzchirurgie – neue Empfehlungen: Mögliche Beeinträchtigung von Oxygenatoren. Swissmedic, 21.06.2016.
- Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob MM. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. Kidney Int. 2011;79:671–7.
- Achermann Y, Rossle M, Hoffmann M, Deggim V, Kuster S, Zimmermann DR, et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to Mycobacterium chimaera. J Clin Microbiol. 2013;51:1769–73.
- Haller S, Holler C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu Sin M, Monnet DL, et al. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. Euro Surveill. 2016;21(17):pii=30215.
- Trudzinski FC, Schlotthauer U, Kamp A, Hennemann A, Muellenbach RM, et al. Clinical implications of Mycobacterium chimaera detection in thermoregulatory devices used for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), Germany, 2015 to 2016. Euro Surveill. 2016;21(46):pii=30398.

Das Wichtigste für die Praxis

- Seit 2014 wurden aus der Schweiz und international vermehrt potentiell fatale Fälle von disseminierten *Mycobacterium chimaera*-Infektionen nach offener Herzchirurgie bekannt.
- Diese nicht-tuberkulösen Mykobakterien wurden durch Aerosole von kontaminierten Wasser von Temperaturregulierungsgeräten von Herz-Lungen-Maschinen während der Operation durch die Luft auf die Patienten übertragen.
- Das Risiko einer *M. chimaera*-Infektion ist primär mit der Implantation von kardialen Fremdmaterial assoziiert.
- M. chimaera*-Infektionen nach Herzoperation präsentieren sich als Prothesenklappen-Endokarditis, Aortenprotheseninfektion, Sternuminfektion/Mediastinitis oder als disseminierte granulomatöse Infektion mit Nieren-, Leber-, Knochenmark- oder Augenbefall.
- Extrakardiale Manifestationen sind häufig und können den kardialen Symptomen vorausgehen. Dies und die zum Teil lange Latenz zwischen Herzoperation und klinischen Manifestation machen die Diagnose der *M. chimaera*-Infektion schwierig. Häufige Fehldiagnosen sind eine Sarkoidose, eine Vaskulitis oder ein Fieber unklarer Ursache.
- Die Behandlung ist komplex und beinhaltet die Entfernung des befallenen Fremdmaterials und eine lange kombinierte antimikrobielle Therapie.