

Selten, aber gefährlich

Eine Sepsis, die skeptisch macht

Dr. med. Christophe Cisarovsky^a, PhD; Dr. med. Maxime Gautier^b; Dr. med. Camillo Ribi^c;
Dr. med. Vanessa Kraege^{a*}; Prof. Dr. med. Claudio Sartori^{a*}

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de de médecine interne, Département de médecine;

^b Service d'anesthésie; ^c Service d'immunologie et allergie, Département des Laboratoires

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Fallbeschreibung

Ein 50-jähriger Patient stellt sich mit seit einem Monat bestehender Abgeschlagenheit und vor 24 Stunden hinzugekommenem Fieber bis 39 °C und Schüttelfrost vor. Er berichtet von einem Hundebiss und Kratzverletzungen durch Dornen, die er sich erst kürzlich zugezogen habe. Seit einem Jahr trägt er eine unikompartimentelle Kniegelenksprothese links, ausserdem hat er aufgrund einer Rotatorenmanschettenverletzung vor 15 Tagen eine Kortikoidinfiltration erhalten. Vor drei Monaten wurde bei ihm eine Colitis ulcerosa diagnostiziert, die oral und topisch mit Mesalazin behandelt wird. Aufgrund der Symptompersistenz und in der Rektosigmoidoskopie erfassten Ulzerationen wurde zehn respektive drei Tage vor Einweisung eine Behandlung mit Azathioprin (AZA) begonnen, zunächst mit 50 mg, dann 100 mg/Tag.

Bei der klinischen Untersuchung ist der Patient in gutem Allgemeinzustand, es fallen jedoch eine Arthritis im linken Knie und makulopapulöse Hautveränderungen vor allem am Rumpf und an den unteren Extremitäten auf.

Laborwerte: C-reaktives Protein (CRP): 130 mg/l (normal: <10 mg/l), Blutsenkungsgeschwindigkeit: 74 mm/h (normal: <10 mm/h), Leukozytose mit 10,3 G/l (normal: 4–10 G/l), davon 8,9 G/l Neutrophile (normal: 1,8–7,5 G/l), 0,8 G/l Lymphozyten (normal: 1,5–4,0 G/l) und 0,0 G/l Eosinophile (normal: 0,05–0,3 G/l). Das Ferritin hingegen liegt fast im Normbereich mit 326 µg/l (normal: 30–300 µg/l).

Frage 1: Welche Zusatzuntersuchung nützt Ihnen jetzt am wenigsten?

- a) Hautbiopsie
- b) Gelenkpunktion
- c) Transthorakale Echokardiographie
- d) Abdomen-Computertomographie
- e) Augenhintergrunduntersuchung

Die Hautbiopsie, am wenigsten zielführend bei unserem Patienten in diesem Moment, ist grundsätzlich bei Verdacht auf eine neoplastische Hautläsion (dia-

gnostischer und therapeutischer Ansatz), bei bullösen Hauterkrankungen, diagnostischer Unsicherheit oder gegebenenfalls zum Ausschluss einer Small-Fiber-Neuropathie indiziert.

Eine Gelenkpunktion muss bei Verdacht auf eine septische Arthritis und, wenn immer möglich, vor Beginn der Antibiose durchgeführt werden.

Die systemischen Symptome mit Multiorganbeteiligung lassen an eine Bakteriämie bei Endokarditis denken. Eine Breitspektrumantibiose wird eingeleitet, der Patient wird hospitalisiert (= Tag 0) und das AZA wird abgesetzt.

Der bei der Gelenkpunktion gewonnene, stark entzündliche Erguss enthält vorwiegend neutrophile Leukozyten, ist aber steril. Die Augenhintergrunduntersuchung erbringt einen Normalbefund, in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) lässt sich keine Klappenschädigung abgrenzen. Die Abdomen-Computertomographie (-CT) schliesslich ergibt keinen tieferliegenden Infektherd. Der Patient bleibt jedoch trotz Antibiose über eine Woche febril. Der Verdacht auf eine Protheseninfektion führt zu einer ausgedehnten Synoviektomie mit Polyethylenwechsel. Das entfernte Material und das Punktat sind in der Analyse steril. Bei leichter Verbesserung des Allgemeinzustandes wird die Behandlung mit AZA nach zwei Tagen wieder angesetzt.

Der weitere Verlauf wird durch die Entwicklung einer akuten kardialen Dekompensation mit Rhythmusstörungen bestimmt (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, atrioventrikulärer [AV-]Block Mobitz 2). Im Labor liegen die Troponin-Werte bei 57 ng/l (normal: <14 ng/l) und das NT-proBNP bei 7768 ng/l (normal: <172 ng/l), die Leber- und Gallenwerte steigen (Maximalwerte: ASAT 89 U/l [normal: 9–32 U/l], ALAT 84 U/l [normal: 9–36], GGT 242 U/l [normal: 6–42 U/l], alkalische Phosphatase 250 U/l [normal: 36–120 U/l], Gesamtbilirubin 12 mmol/l [normal: 0–21 mmol/l]) und die Entzündungswerte verschlechtern sich (Maximalwerte: CRP 315 mg/ml [normal: <10 mg/ml], Leukozyten 15,0 G/l [normal: 4,0–10,0 G/l]). Die Nierenfunktion ist erhalten (Kreatinin 69 mmol/l [normal: 62–106 mmol/l], eGFR



Christophe Cisarovsky

>60 ml/min/1,73m²). Eine umfassende laborchemische Untersuchung auf virale, bakterielle und mykotische Infektionen ist negativ. Auf dem Thoraxröntgenbild ist eine Kardiomegalie mit beidseitig hilär gestauten Gefässen abgrenzbar, ohne Pleuraerguss. Aufgrund der multisystemischen Beteiligung ohne Ansprechen auf die bisherige Behandlung werden im Rahmen eines immunologischen Konsils einige Zusatzuntersuchungen anberaumt (Rheumafaktor, zyklische Citrullin-Peptid-Antikörper [APCA], ANA, ANCA, Immunsuppression und direkter Antihumanglobulin-test), das Ergebnis bleibt negativ.

Frage 2: Welche Verdachtsdiagnose wurde während des Konsils am ehesten ins Auge gefasst?

- a) Sarkoidose
- b) Morbus Still des Erwachsenen
- c) Systemische Amyloidose
- d) Azathioprin-Hypersensitivitätssyndrom
- e) Sweet-Syndrom bei Colitis ulcerosa

Die Sarkoidose ist eine multisystemische granulomatöse Erkrankung. Typischerweise sind junge Erwachsene betroffen. Fast immer sind die Lungen oder mediastinalen Lymphknoten befallen. Insbesondere die kardiale Beteiligung ist eine gefürchtete Komplikation der Sarkoidose. Die klinischen Symptome flammen jedoch selten plötzlich auf und sowohl die Monoarthritis als auch der Hautausschlag sind untypisch für eine Sarkoidose. Das vorliegende Thoraxröntgenbild ist für diese Erkrankung nicht charakteristisch, sodass diese Diagnose nicht in Betracht gezogen wird.

Morbus Still des Erwachsenen ist eine seltene systemische Erkrankung, die vor allem junge Frauen <35 Jahren betrifft. Sie manifestiert sich durch hohes Fieber (>39 °C) über längere Zeit (>1 Woche), oft mit Hautbeteiligung, Oligo- oder Polyarthritis, Odynophagie, Myalgien und Lymphknotenschwellungen. Häufig wird eine Hyperferritinämie beobachtet. Die Diagnose eines Morbus Still wird erst nach Ausschluss einer infektiösen, neoplastischen und immunologischen Pathologie gestellt.

Systemische Amyloidosen sind durch extrazelluläre Ablagerungen unlöslicher Fibrillen (Amyloid) im Gewebe charakterisiert, Folge einer räumlichen Fehlfaltung der Proteine. Sie manifestieren sich durch Niereninsuffizienz, Makroglossie, periphere Neuropathie, Hepatosplenomegalie und gegebenenfalls eine infiltrative Kardiomyopathie. Die akute Symptomatik bei unserem Patienten spricht gegen diese Hypothese. Das Sweet-Syndrom ist durch das plötzliche Auftreten eines kutanen papulonodulären, erythematösen und schmerzhaften Ausschlags gekennzeichnet (Hals, Ge-

sicht, Rumpf) und tritt gemeinsam mit hohem Fieber und Neutrophilie auf. Es kann sich hierbei um eine extraintestinale Manifestation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung handeln und trifft am häufigsten Frauen mit Morbus Crohn. Das Sweet-Syndrom kann auch paraneoplastische Ursachen haben (besonders Leukämie) oder idiopathisch auftreten. Für gewöhnlich ist das Syndrom nicht mit anderweitigen Organbeteiligungen vergesellschaftet und spricht gut auf eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden an.

Unser Patient hat ein Entzündungssyndrom mit multisystemischer Beteiligung ohne Infektionsnachweis. Die Zustandsverschlechterung nach klinisch initialer Besserung in Verbindung mit der Wiedereinführung von AZA muss den Verdacht auf ein Azathioprin-Hypersensitivitätssyndrom («azathioprine hypersensitivity syndrome» [AHS]) lenken.

Frage 3: Mit welcher Untersuchung könnten Sie die Diagnose bestätigen?

- a) Messung der Thiopurin-S-Methyltransferase-Aktivität
- b) Reexposition (Reprovokation) gegenüber AZA
- c) Messung des AZA-Plasmaspiegels
- d) Messung der Tryptase
- e) Lymphozytäre Stimulation mit AZA

Die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) ist ein Schlüsselenzym im AZA-Metabolismus und wird besonders stark in Nieren, Gastrointestinaltrakt und Zellen des Blutes exprimiert. Ihre Aktivität unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Wenn eine AZA-Therapie eingeleitet werden soll, dann kann die Messung der TPMT-Aktivität von Nutzen sein, da zwischen der Aktivität und der medullären Toxizität eine inverse Korrelation besteht (dosisabhängige Toxizität von AZA) [1]. Eine Risikoprognose für das Auftreten anderer gefürchteter Nebenwirkungen von AZA wie Hepatotoxizität und Überempfindlichkeitsreaktionen kann hiervon jedoch nicht abgeleitet werden (Tab. 1).

Die AZA-Reexposition muss um jeden Preis vermieden werden, da der klinische Zustand des Patienten sich dabei so sehr verschlechtern kann, dass es zum Multiorganversagen oder gar Tod des Patienten kommen kann.

Lymphozytentransformationstests mit AZA können dagegen mit Abstand zur Kortikoidtherapie durchgeführt werden. Bei leichter bis mittlerer Reaktivität kann eine Desensibilisierung ins Auge gefasst werden, bei schweren Reaktionen muss die Behandlung jedoch arretiert werden.

Eine Messung des AZA-Spiegels ist nur im Falle eines Verdachts auf Non-Compliance oder dosisabhängige

Toxizität sinnvoll. Das AHS ist allerdings dosisunabhängig (Tab. 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Azathioprin (nach Swissmedinfo.ch und [6]).

Toxizität von Azathioprin	
Dosisabhängig	Nicht dosisabhängig (immunvermittelt)
<ul style="list-style-type: none"> – 4–27% der Patientinnen/Patienten – <i>Verbunden mit der TPMT-Aktivität (wenn ↓)</i> – Verstärkt bei Niereninsuffizienz – Kann jederzeit auftreten – Pathologisches Mischbild – Verursacht durch den Metaboliten 6-Mercaptopurin 	<ul style="list-style-type: none"> – 2–15% der Patientinnen/Patienten – <i>Unabhängig von der TPMT-Aktivität</i> – Allergische Reaktion vom Typ III oder IV – Tritt <4 Wochen nach Medikationsbeginn auf – Vor allem bei Therapie von CED und MS – Kommt fast nie bei Autoimmunderkrankungen vor – Verursacht durch den Inhaltsstoff Imidazol*
1. Knochenmarkdepression <ul style="list-style-type: none"> • Panzytopenie (Lymphopenie und Thrombozytopenie) • Infektionen (7%, davon 2% schwer) 	1. Überempfindlichkeitssyndrom (siehe Tab. 2)
2. Hepatotoxizität (Hepatitis <0,5%, Cholestase)	2. Multisystemische Beteiligung
3. Gastrointestinale Toxizität (Durchfall, Übelkeit, Pankreatitis 3%)	
4. Sekundäre Neoplasien (<1%) <ul style="list-style-type: none"> • lymphoproliferativ: hepatosplenische T-Zell-Lymphome • AML und MDS • Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere) • Sarkom • Gebärmutterhals 	

* Umstrittenes Thema in der Literatur.

AML: akute myeloische Leukämie; CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankung; MS: Multiple Sklerose; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; TPMT: Thiopurin-S-Methyltransferase.

Tabelle 2: Klinische und paraklinische Hauptmanifestationen und ihre Inzidenzen (%) beim Azathioprin-Hypersensitivitätssyndrom (AHS) (nach [2–4]).

	Klinische Anzeichen	Paraklinische Anzeichen
Allgemein (100%)	Fieber (100%), Schüttelfrost (20%), Unwohlsein (60%), Abgeschlagenheit	Anstieg der Entzündungswerte (CRP, BSG, PCT, Lc)
Muskuloskelettal (>36%)	Arthromyalgie (36%), Entesio-pathie, Arthropathie	
Haut (32%)	Papulopustulöser erythematöser Hautausschlag, manchmal juckend, Knotiges Erythem	Neutrophile Dermatose (manchmal kompatibel mit einem Sweet-Syndrom; besonders bei CED), leukozytoklastische Vaskulitis
Magen-Darm (20%)	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall	Veränderungen der Leber-, Gallen- und Pankreaswerte
Niere (16%)	Oligoanurie	Proteinurie, akute Niereninsuffizienz
Kardiovaskulär	Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypotension, Tachykardie	Troponinerhöhung, Vorhof-/His-Bündel-/Kammerarrhythmien, kardiale Funktionsstörungen
Hämatologisch	Abgeschlagenheit, Petechien, Ekchymose, Nasenbluten	Neutrophilie mit Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie
Neurologisch	Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Asterixis	

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankung; CRP: C-reaktives Protein; Lc: Leukozyten; PCT: Procalcitonin.

Die Trypsase kommt als Enzym hauptsächlich in Mastozyten vor. Gemessen wird der Spiegel vor allem zur Diagnose einer Anaphylaxie oder systemischen Mastozytose.

Frage 4: Wie sieht die spezifische Therapie eines AHS aus?

- Definitives Absetzen von AZA
- Halbierung der AZA-Dosis
- Absetzen von AZA und systemische Kortikoidtherapie
- Intermittierende Hämodialyse
- Systemische Kortikoidtherapie und Antihistaminika intravenös

Bereits bei geringem Verdacht auf ein AHS muss die Behandlung ohne Dosisanpassung beendet werden. Dies ist die einzige effiziente Therapie und führt normalerweise binnen weniger Tage zur Symptombesserung.

Eine systemische Kortikoidtherapie ist meist nicht indiziert. Allerdings hat sie sich bei sehr ausgeprägtem Hautausschlag als wirkungsvoll erwiesen, um die überschiessende, durch AZA ausgelöste Immunreaktion unter Kontrolle zu bringen.

Die intermittierende Hämodialyse ist bei schwerer, durch Medikamente (Salizylate, Lithium, Metformin, Cefepim) oder Ethylenglykol induzierter Niereninsuffizienz notwendig. Dies ist bei AZA nicht der Fall.

Eine Behandlung mit Antihistaminika ist bei allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen mit endogen (durch Mastozyten und Basophile) oder exogen (Schockolade, Erdbeeren, Nüsse, Muscheln und Schalentiere, Zitrusfrüchte) induzierter Histaminausschüttung indiziert. Das AHS ist nicht anaphylaktischer Genese.

Frage 5: Welche Antwort ist bezogen auf die immunvermittelte Toxizität von AZA korrekt?

- Risiko einer Knochenmarksuppression
- Tritt unter Kortikoidtherapie nicht auf
- Kommt vor allem bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und Multipler Sklerose vor
- Ist eine allergische Reaktion vom Typ I oder II
- Muss nicht an Swissmedic gemeldet werden

Die hämatologische Toxizität von AZA ist dosisabhängig und verbunden mit der direkten Toxizität von AZA. Das AHS ist allgemein mit einer Neutrophilie verbunden und tritt im Durchschnitt 14 Tage nach Behandlungsbeginn auf [2–4]. Die Inzidenz ist bei Patientinnen und Patienten, die wegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Multipler Sklerose in Behandlung sind, erhöht, möglicherweise aufgrund genetischer Polymorphismen. Patientinnen und Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen haben ein deutlich niedrigeres Risiko [3]. 39% der Fälle entwickeln sich trotz zeitgleicher Behandlung mit Kortikoiden.

Das AHS ist eine verspätete zelluläre Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III oder IV, die bei Swissmedic meldepflichtig ist. Es handelt sich weder um eine IgE-vermittelte (Typ I) noch verspätete (Typ II) Immunreaktion mit zellulärer Lyse durch IgG oder IgM.

Bei unserem Patienten wird AZA gestoppt und aufgrund der kardialen Beteiligung mit Kortikoiden behandelt. Es folgt eine schnelle Befundbesserung mit Abklingen der Symptome, des entzündlichen Syndroms und der Arrhythmien. Am 22. Tag kann der Patient die Station verlassen. Die Kortikoidtherapie wird langsam ausgeschlichen, die Colitis ulcerosa wird mit Mesalazin oral und rektal behandelt. Vor Einführung einer Therapiealternative zu AZA muss das AHS vollständig abgeklungen sein.

Diskussion

AZA wird in Kombinationstherapien verwendet, als steroidsparende Behandlung bei Vaskulitiden, bei interstitiellen Pneumonien ebenso wie bei Colitis ulcerosa, wenn diese nicht auf eine Behandlung mit Mesalazin und Kortikosteroiden anspricht, oder aber bei Erkrankungen mit mittelschwerer bis schwerer Aktivität [5]. In den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn ist eine strikte klinische und laborchemische Überwachung angesichts der Risiken von Knochenmarkdepression, Hepato- und Pankreastoxizität und einer medikamentösen Überempfindlichkeit wichtig.

Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: d. Frage 3: e. Frage 4: a. Frage 5: c

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen von AZA, die üblicherweise leicht und mit Dosisanpassung in den Griff zu kriegen sind. Schwerere Reaktionen erfordern einen Behandlungsstopp.

Obwohl selten (2–13%) [2, 3], manifestiert sich das AHS mit Symptomen, die oft mit einer Sepsis, einem Sweet-Syndrom oder einem Schub der Grunderkrankung verwechselt werden (Tab. 2) [4]. Häufig führt es, wie bei unserem Patienten, zu einer Vielzahl an Abklärungen und chirurgischen Interventionen (Echokardiographie, Gelenkpunktion, Synoviektomie...). Die Reexposition, selbst mit geringer Dosis, induziert eine erneute schnellere und schwerwiegendere Reaktion. Die Symptome klingen für gewöhnlich innerhalb einer Woche nach Absetzen von AZA ab.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: Relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):149–54.
- 2 Hessels AC, Sanders JSF, van de Ven AAJM, Kroesen BJ, Lambeck AJA, Rutgers A, et al. Azathioprine Hypersensitivity Syndrome in a Cohort of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1004–9.
- 3 Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. *Am Acad Dermatology.* 2011;65(1):184–91.
- 4 Frank J, Fett N. Azathioprine Hypersensitivity Syndrome. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1876–7.
- 5 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:384–413.
- 6 Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the Management of Inflammatory Bowel Disease: Short- and Long-Term Toxicity. *Ann Intern Med.* 1989;111:641–9.

Korrespondenz:

Dr. med.
Christophe Cisarovsky, PhD
Service de médecine interne
Département de médecine
Centre hospitalier universitaire vaudois
CH-1011 Lausanne
christophe.cisarovsky[at]
chuv.ch