

Tropischer Wundinfekt bei Non-Hodgkin-Lymphom

S. Lingenhel-Bichsel^a, W. Zimmerli^b, Ch. U. Ludwig^a

Fallbeschreibung

Der 60jährige Europäer wurde nach einem Ferienaufenthalt in Thailand mit Fieber und stärksten Schmerzen im Bereich des rechten Unterschenkels (US) notfallmässig hospitalisiert. Unmittelbar vor der Ferienreise war er am rechten US biopsiert worden. Histologisch fand sich damals eine Infiltration der Muskulatur durch ein «high grade» Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Es handelte sich dabei um die Transformation eines seit 5 Jahren beim Patienten bekannten «low grade» NHL (Stadium IV A). Die Transformation in ein hochmalignes NHL vom B-Zell-Typ (grosszelliges B-Zell-Lymphom nach R.E.A.L., Proliferationsrate mässig hoch mit etwa 30% Ki-67-positiven Zellen), war 6 Wochen vor dem aktuellen Geschehen neu diagnostiziert worden mit Infiltration der US-Muskulatur rechts, der US-Haut links sowie Befall von Lymphknoten femoral links.

Die Anamnese ergab starken Nachtschweiss seit 10 Tagen und mehrere Episoden von Schüttelfrost während der Ferien in Thailand. Der Appetit war gut.

Bei der Eintrittsuntersuchung präsentierte sich der Patient in gutem AZ. Es bestand eine US-Umfangsdifferenz von plus 7 cm rechts im Vergleich zu links. Im Bereich der rechten Wadeninnenseite fand sich eine Hautinduration (Grösse 8,5 × 8,5 cm) mit hochrotem Zentrum, überwärmt, erhaben und von prall-elastischer Konsistenz. Über dem US links bestanden zwei bekannte Hautinfiltrate durch das NHL.

Kardiopulmonal war der Patient kompensiert mit einem Blutdruck von 140/80 mm Hg und einer Herzfrequenz von 92/Minute. In der Lungenauskultation waren über dem linken Lungenschnittfeld endinspiratorisch klingende, feinblasige Rasselgeräusche hörbar. Es bestand der klinische Verdacht auf eine Pneumonie links. Der Thorax-Röntgenbefund zeigte eine flächige, unscharf demarkierte Transparenzminderung im apikalen Unterlappen-Segment links. Im Labor war das CRP mit 72 mg/l pathologisch erhöht, das Blutbild war normal.

Wegen der Kombination eines Weichteilinfektes mit einer Pneumonie wurde bei Eintritt eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin[®]) parenteral und Clarithromycin (Klacid[®]) peroral in die Wege geleitet. Doppelsonographisch konnte eine tiefe Ve-

nenthrombose des rechten US ausgeschlossen werden. Der indurierte Prozess am US rechts fluktuierte und wurde diagnostisch punktiert. Wegen der Progression des NHL wurde unter Fortsetzung der antibiotischen Behandlung der erste Durchgang der geplanten Chemotherapie mit dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) durchgeführt. Der Patient wurde anschliessend fieberfrei und in gutem Zustand unter Fortsetzung der peroralen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure nach Hause entlassen. Das bakteriologische Ergebnis des US-Punktates war zu diesem Zeitpunkt noch ausstehend.

Vier Tage später wurde der Patient erneut hochfebril mit septischem Zustandsbild hospitalisiert. Wiederum fand sich eine prall-elastische, leicht fluktuierende Masse am US rechts. Sowohl in den Blutkulturen als auch im Abzesspunktat des US rechts konnte *Burkholderia pseudomallei* kultiviert werden. Die US-Läsion wurde chirurgisch revidiert, da die Infektion bis in die tiefen Muskelschichten reichte. Komplizierend in dieser Situation waren eine chemotherapieinduzierte Neutropenie ($0,5 \times 10^9/l$) sowie eine Thrombozytopenie ($52 \times 10^9/l$). Das CRP war mit 204 mg/l stark erhöht. Die antibiotische Therapie wurde resistenzgerecht auf Imipenem/Cilastatin (Tienam[®] 4 × 500 mg/Tag i.v.) plus Doxycyclin (Vibramycin[®] 2 × 100 mg/Tag) p.o. gewechselt. Insgesamt wurde diese Kombination über 4 Wochen verabreicht und anschliessend resistenzgerecht auf Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin[®] 3 × 625 mg/Tag) plus Doxycyclin (Vibramycin[®] 2 × 100 mg/Tag) peroral umgestellt. Diese Erhaltungstherapie wurde während 6 Monaten durchgeführt. Darunter trat kein CRP-Anstieg mehr auf. Die oben beschriebene Chemotherapie nach dem CHOP-Schema wurde insgesamt sechsmal durchgeführt, jeweils mit präventiver Gabe von Filgrastim (Neupogen[®]). Mit dieser Therapie konnte eine vollständige Rückbildung der Lymphommanifestation erreicht werden.

Kommentar

Unser Fall zeigt, dass sich hinter einem vermeintlich banalen Superinfekt einer Operationswunde (Biopsienarbe) nach Tropenrückkehr eine lebensbedrohliche Infektion verber-

^a Medizinische Abteilung, St. Claraspital, Basel

^b Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Ch. U. Ludwig
Medizinische Abteilung
St. Claraspital
Postfach
CH-4016 Basel

gen kann. Im Fall von *Burkholderia pseudomallei* ist dieses Risiko bei immungeschwächten Patienten besonders gross.

Zu Beginn war unklar, ob die Nachtschweiss-Episoden des Patienten im Rahmen des Grundleidens (NHL) oder als Folge eines Infektes zu interpretieren waren. Unter der initial verabreichten antibiotischen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure sank das CRP von 72 auf 48 mg/l und die Pneumonie heilte radiologisch ab. Die US-Wunde war zum Zeitpunkt des ersten Spitalaustritts reizlos.

Bei der zweiten Hospitalisation stand eine Sepsis bei Agranulozytose im Vordergrund. Auffallend war das Wiederaufflackern des Infektes am rechten US. Erst die bakteriologischen Resultate klärten die Situation. Es zeigte sich ein Wachstum von *Burkholderia pseudomallei* sowohl in den Blutkulturen als auch im oberflächlichen und tiefen Wundabstrich. Dieser Keim war resistent auf Tobramycin, Sulfonamid/Trimethoprim, Clarithromycin, Cefaclor; mässig sensibel auf Ciprofloxacin und sensibel auf Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim und Imipenem.

Damit konnte die Diagnose einer Sepsis mit *Burkholderia pseudomallei* gestellt werden. Die Superinfektion wurde während eines Ferienaufenthaltes in Thailand erworben und zwar in einer frischen Biopsienarbe am rechten US. Die Chemotherapie-induzierte Neutropenie und die verminderte Immunabwehr im Rahmen des Grundleidens (NHL) begünstigten die Sepsis.

Diese vor allem in den Tropen auftretende Infektion wird als Melioidosis bezeichnet. *Burkholderia pseudomallei* ist ein bewegliches gramnegatives aerobes Stäbchen. Der Keim ist fakultativ intrazellulär und kann eine Kapsel bilden. Dies erklärt seine Persistenz im Gewebe mit Möglichkeit der Reaktivierung während vieler Jahre. *Burkholderia pseudomallei* wird auf der Wasseroberfläche von stehendem Gewässer gefunden [1]. Die Keimübertragung erfolgt perkutan, häufig über Hautläsionen an den unteren Extremitäten wie bei unserem Patienten, über Insektenstiche oder als Aerosol. Gehäuft ist diese Krankheit bei Patienten mit kompromittiertem Immunsystem.

Bis zur klinischen Manifestation können 2 Tage bis 26 Jahre («Vietnamese time-bomb») vergehen [2]. Epidemiegebiete sind Thailand (hauptsächlich im Nordosten), Südostasien (häufig Bangladesch), Nordaustralien, Zentral- und Südamerika, tropisches Afrika, Neuguinea, Indien und Pakistan [3]. Es wird eine saisonale Häufung zu Beginn der Regenzeit beobachtet. Eine akute Sepsis entsteht in 60% mit Streuabszessen in der Lunge, der Leber und der Milz [1]. In einem Drittel der Fälle findet sich lediglich eine lokalisierte Melioidosis mit Abszessen

in Lunge, Haut, Leber, Milz, Lymphknoten oder Zentralnervensystem [1]. Die milde, chronisch und rezidivierend verlaufende Melioidosis wird häufig nicht erkannt. Der Erreger kann auch im Labor übertragen werden, weshalb die klinische Verdachtsdiagnose dem Laborpersonal mitgeteilt werden sollte.

Burkholderia pseudomallei ist nie empfindlich auf Chinolone und Aminoglykoside. Klassischerweise wurde mit Chloramphenicol, Tetracyclinen und/oder Co-Trimoxazol behandelt. Neuere Studien zeigten, dass sich bezüglich Mortalität die Kombination von Ceftazidim mit Co-Trimoxazol bewährte [4]. Da weniger als 20% der Bakterienstämme aus Thailand gegenüber Co-Trimoxazol sensibel sind [2], kann jedoch diese Kombination nicht mehr generell empfohlen werden. Stattdessen werden als initiale Behandlung die Kombination von Imipenem oder Ceftazidim plus Doxycyclin und als Langzeittherapie Chloramphenicol oder Co-Trimoxazol plus Doxycyclin im Vergleich zu Doxycyclin allein getestet [5].

Bei schweren septischen Zustandsbildern ist die parenterale Kombinationstherapie über mindestens 2 bis 6 Wochen indiziert. Anschliessend muss wegen der hohen Rezidivgefahr eine Erhaltungstherapie während 6 Monaten durchgeführt werden!

Wesentlich für ein gutes Langzeitresultat scheint eine Kombinationstherapie und nicht nur eine Monotherapie zu sein, wie dies insbesondere für Doxycyclin gezeigt worden ist. Bei Anstieg des CRP muss nach einer Reaktivierung gesucht werden [2].

Ohne Antibiotikatherapie besteht eine Mortalitätsrate von 95%. Bei Sepsis konnte die Mortalität mit der kombinierten antibiotischen Therapie und supportiven Intensivbehandlung von 74–80% auf 30–37% gesenkt werden [2]. Rückfälle sind häufiger bei initial schwerer Erkrankung und kurzfristiger oraler Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure. Die initiale Therapie mit Ceftazidim (Fortam®) oder Imipenem (Tienam®) scheint das Risiko eines Rezidivs zu senken. Wie eine kürzlich erschienene Studie zeigt, sind Imipenem und Ceftazidim gleichwertig [5].

Der Verlauf bei unserem Patienten war typisch, indem nach zu kurzer parenteraler Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure ein Rezidiv trotz peroraler Weiterführung dieser Kombination auftrat. Der weitere Verlauf zeigte schlussendlich ein gutes Ansprechen auf die chirurgische Sanierung und kombinierte parenterale Antibiotikatherapie mit Imipenem plus Doxycyclin über 4 Wochen, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure plus Doxycyclin über 6 Monate. Darunter kam es zu keinem erneuten CRP-Anstieg mehr trotz Fortführung der Chemo- und Strahlentherapie wegen des onkologischen Grundleidens. Der

banale Superinfekt des Tropenrückkehrers wurde zum komplexen lebensbedrohenden Krankheitsbild. Dies zeigt, dass bei jedem Tro-

penrückkehrer zusätzliche differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden müssen.

Literatur

- 1 Dance DAB: Melioidosis. In: Manson's Tropical Diseases, (Cook GC, Hrsg.) 20th edition, London: WB Saunders Company Ltd; 1996.
- 2 Vartivarian S, Anaissie E: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases (GL Mandell, JE Bennett, R Dolin, Editors). 5th Edition New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2335-9.
- 3 Dance DAB, Smith MD, Aucken HM, Pitt TL: Imported melioidosis in England and Wales. Lancet 1999; 353:208.
- 4 White NJ, Dane AB, Chaowagul W, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. Lancet 1989;2:697-700.
- 5 Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, Agnus BJ, Rajanuwong A, et al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. Clin Infect Dis 1999;29:381-7.