

Frühes Erkennen und Behandeln entscheidend

Petechien ohne Meningismus und Fieber

Victor Jeger^{a,b}, Sarah Bürki^a, Reto Paganoni^b, Rein Jan Piso^a

^aMedizinische Klinik, Kantonsspital Olten SoH, Olten; ^bKlinik für Intensivmedizin, Kantonsspital Olten SoH, Olten, Schweiz

Fallbeschreibung

Anamnese

Ein bis anhin gesunder 56-jähriger Patient stellt sich im Winterhalbjahr selbstständig wegen Kraftlosigkeit und seit ca. sechs Stunden zunehmenden violetten Hautflecken auf der Notfallstation vor. Am Vortag fühlte sich der Patient grippal (Schnupfen, unproduktiver Husten), ging jedoch normal zur Arbeit. Abends

kam es zusätzlich zu einem ausgeprägten Schwächegefühl. Am Morgen des Eintrittstags fielen dem Patienten und seiner Ehefrau Flecken an Armen, Beinen und am Gesicht auf (Abb. 1A). Zudem kam es einmalig zum Erbrechen und die Temperatur stieg bis 37,8°C. Kopfschmerzen bestanden zu keiner Zeit. Der Patient fühlte sich im Laufe des Tages weiter schwächer und die Hautflecken dehnten sich aus, weshalb die umgehende Vorstellung erfolgte.



Abbildung 1: Verlauf der petechialen Hautveränderungen: Bei Eintritt auf der Notfallstation (A), 2 Stunden nach Eintritt (B), Tag 2 (C), Tag 3 (D) der Hospitalisation.

Der Patient arbeitet als Projektmanager in einem Büro, hat keine Haustiere, fährt regelmässig Velo und war vier Monate zuvor in Südafrika in den Ferien.

Status und Verlauf

Bei Eintritt auf der Notfallstation war der Patient subfebril (38 °C tympanal), hypoton (BD 92/69 mm Hg), grenzwertig tachykard (P 93/min) und tachypnoeisch (AF 31/min) bei einer SpO₂ von 94% (FiO₂ 0,21). Es fielen Petechien an Armen, Beinen, im Gesicht und enoral auf. Ein Meningismus konnte nicht ausgelöst werden. Fokal neurologische Defizite fanden sich ebenfalls nicht.

Aufgrund der typischen Hautläsionen, der Hypotonie sowie dem Vorhandensein von drei von vier SIRS- (Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome-)Kriterien (Tab. 1) wurde rasch der Verdacht auf eine Meningokokkensepsis postuliert und der Patient umgehend nach Abnahme von 2 × 2 Blutkulturen aus zwei verschiedenen peripheren Venenkathetern (ohne zeitlichen Abstand) mit Ceftriaxon 2 g i.v. behandelt.

Laborchemisch erhärtete sich der Verdacht auf einen Infekt mit einer Leukozytose von 15,7 G/l mit toxischem Blutbild (40% stabkernige Neutrophile, Granulationen, basophile Schlieren, Vakuolen) und einem CRP von 209 mg/l. Das Laktat lag bei 4,5 mmol/l. Zudem konnte eine Gerinnungsstörung im Sinne einer Verbrauchsko-

agulopathie (DIC) mit einer Thrombopenie von 78 G/l, Thrombinzeit (TZ) von 19 Sekunden, aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) von 57 Sekunden, einem INR von 1,77 sowie D-Dimeren von 24 000 µg/l bestätigt werden. Das Fibrinogen lag mit 4,1 g/l in der Norm. Ausserdem fand sich eine akute prärenale Niereninsuffizienz.

Es erfolgte die prompte Aufnahme zur intensivmedizinischen Behandlung. Im kurzfristigen Verlauf wurde der Patient zunehmend hämodynamisch instabil, trotz intensiver Volumentherapie mit Kristalloiden, weshalb beim nun manifesten septischen Schock eine Therapie mit Noradrenalin begonnen wurde (maximal 30 µg/min). Das Noradrenalin konnte am zweiten Hospitalisationstag ausgeschlichen und gestoppt werden. Respiratorisch war der Patient zu keinem Zeitpunkt insuffizient. Es zeigte sich eine einmalige Fieberzacke von maximal 39,4 °C (tympanal). Die führenden Beschwerden waren stärkste Myalgien, die erst nach 16 mg Morphin i.v. innerhalb der ersten zweieinhalb Stunden durchbrochen werden konnten. Nach initialer Stabilisierung des Patienten sowie nach computertomographisch fehlenden Hinweisen auf einen erhöhten Hirndruck ergab die Liquorpunktion, die zwei Stunden nach Eintritt und nach der ersten Dosis Ceftriaxon erfolgte, einen trüben Liquor mit massenhaft Leukozyten (2313 × 10⁶/l, 98% polynukleäre Zellen), erhöhtem Laktat und Protein, passend zu einer bakteriellen Genese. Die Gram-Färbung war jedoch ohne Nachweis von Mikroorganismen. Von insgesamt acht Blutkulturen, die innerhalb der ersten zweieinhalb Stunden nach Eintritt abgenommen wurden, zeigte sich nur in einer anaeroben Flasche das Wachstum von *Neisseria meningitidis*. Im Liquor konnte im Verlauf einzig mittels eubakterieller PCR *N. meningitidis* nachgewiesen werden. Die Kultur des Liquors verblieb negativ.

Im Rahmen der disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung (DIC) kam es zu einer Ausdehnung der petechialen Einblutungen (Abb. 1A–D) sowie zu einem Thrombozytenabfall mit minimal 10 G/l. Bei fehlenden aktiven Blutungen oder Fieber wurde auf eine Thrombozytensubstitution verzichtet. Im Verlauf erholten sich die Thrombozyten spontan (Abb. 2). Nach 6 Tagen auf der Intensivstation und 21 Tagen auf der medizinischen Bettenstation konnte der Patient bei weiterhin leicht reduziertem Allgemeinzustand in die Rehabilitation entlassen werden.

Drei Monate nach Krankheitsbeginn berichtete der Patient noch über eine verminderte Kraft beider Beine sowie einen Gewichtsverlust von 5 kg. Weiter bestehe noch ein Hautdefekt an einem Bein als letzte Folge von DIC-assoziierten Hautnekrosen nach petechialen Einblutungen.

Tabelle 1: SIRS-Kriterien.

- Körpertemperatur: ≤36 °C oder ≥38 °C
- Herzfrequenz: ≥90/min
- Tachypnoe: Atemfrequenz ≥20/min oder Hyperventilation: paCO₂ ≤4,3 kPa bzw. 33 mmHg
- Leukozytenzahlen: ≤4000/mm³, ≥12000/mm³ oder >10% unreife Leukozyten

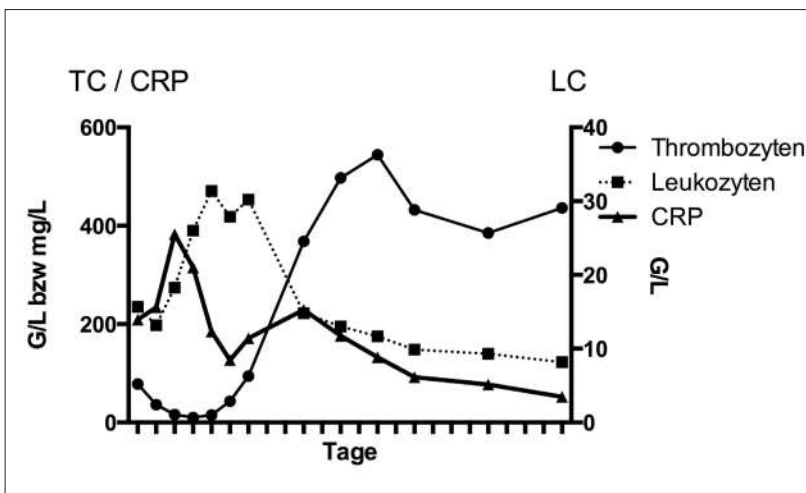


Abbildung 2: Verlauf von C-reaktivem Protein (CRP) und Leukozyten-(LC-) sowie Thrombozytenzahl (TC).

Als Ursprung der Meningokokkensepsis dürfte eine Sinusitis verantwortlich gewesen sein, da sich einerseits im CT-Schädel Zeichen einer Sinusitis maxillaris und frontalis zeigten und andererseits die HNO-Untersuchung einen entsprechenden Infektfokus bestätigten

Während einer Influenza-Epidemie können die ersten Symptome fälschlicherweise als Influenza interpretiert werden

konnte. Bei wohl chronisch kolonisierter Nasenschleimhaut mit *N. meningitidis* könnte die Sinusitis zur Verletzung der Blut-Hirn-Schranke und zur aktuellen Krankheit geführt haben. Die Familie wurde im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe mit einmalig Ciprofloxacin p.o. behandelt.

Diskussion

Gemäss dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) kommt es in der Schweiz jährlich zu ungefähr 70 Fällen von schweren Meningokokkenerkrankungen, wobei Kinder <5 Jahren und Jugendliche (15–24 Jahre) hauptsächlich betroffen sind [1]. Die Mortalität lag 2007 bei 7,7%. Bei Patienten >24 Jahren wurde im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen häufiger eine Sepsis und seltener eine Meningitis beobachtet. Im hier beschriebenen Fall zeigten sich trotz einer Zellzahl von über $2300 \times 10^6/l$ sowie in der PCR nachgewiesenen *N. meningitidis* im Liquor kein Meningismus und keine Kopfschmerzen, hingegen beklagte der Patient massive und invalidisierende Myalgien. In nur einem Drittel der Fälle zeigt sich die klassische Trias von Fieber, Meningismus und Wesensveränderung [2]. Zudem haben klinische Zeichen der Meningitis wie Nausea, Nackensteifigkeit oder Fieber eine geringe Sensitivität von rund 30% [3]. Risikofaktoren für eine bakterielle Meningitis sind das Alter (aufgrund des besseren Impfstatus von Kleinkindern sind heute eher ältere Menschen mit geschwächtem Immunsystem betroffen) sowie weitere Ursachen eines geschwächten Immunsystems wie Diabetes mellitus, Alkoholismus, Krebserkrankungen, Organtransplantierte, HIV-Patienten sowie Splenektomierte [4]. Weiter sind Verletzungen der Blut-Hirn-Schranke mit einem hohen Risiko verbunden, zum Beispiel nach ZNS-Trauma, ZNS-Operationen oder durch eine Sinusitis oder Otitis media [4]. Besonders Patienten über 50 Jahren mit manifester Purpura fulminans sowie ohne klaren Infektfokus zeigen die höchste Sterblichkeit im Vergleich zur isolierten Meningokokken-Meningitis [5]. Zusätzlich leiden über ein Viertel der überlebenden erwachsenen Patienten an neurologischen Defiziten. Entscheidend für den

Verlauf der Erkrankung ist die rasche Gabe von Ceftriaxon i.v. [5]. Besonders während einer Influenza-Epidemie können die ersten Symptome sowohl von Patienten als auch von den Ärzten fälschlicherweise als Influenza interpretiert werden und dadurch eine adäquate Therapie verzögern. Gelangt *N. meningitidis* in den Blutkreislauf, beträgt die Verdoppelungszeit nur 30 Minuten [5]. Es wird empfohlen, unmittelbar nach der Abnahme von Blutkulturen mit der Gabe von Ceftriaxon 2 g 12-stündlich i.v. zu beginnen und keinesfalls die antibakterielle Therapie durch eine vorgängige Liquorpunktion oder eine zerebrale Bildgebung zu verzögern [5]. Zwar zeigt die Liquorpunktion selten einen Erregernachweis in der Kultur, auch wenn die Punktion mit nur minimaler Verzögerung nach der Antibiotikagabe erfolgt, jedoch können die Erreger oft in einer PCR nachgewiesen werden [6]. Nach Beginn der Antibiotikatherapie sollten die Patienten rasch auf eine Intensivstation verlegt werden, um den oft vorliegenden septischen Schock rasch zu stabilisieren, eine DIC zu behandeln sowie bezüglich Blutungskomplikationen zu überwachen [5, 7]. In Fällen einer schweren Meningitis mit neurologischer Beteiligung sollten die Patienten in einer Klinik mit der Möglichkeit der Hirndruckmessung bzw. der neurochirurgischen Intervention (Hirnabszesse) behandelt werden [8]. Der Einsatz von Steroiden bei bakterieller Meningitis ist umstritten. Die Behandlung mit Dexamethason zeigte einzig bei Patienten, welche an einer Meningitis durch *Streptococcus pneumoniae* litten, einen Überlebensvorteil und verminderte neurologische Spätfolgen [5]. Bis zum Vorliegen der mikrobiologischen Differenzierung kann deshalb bei bakterieller Meningitis initial mit Dexamethason (0,15 mg/kg, 6-stündlich i.v.), wenn möglich vor der ersten Dosis des Antibiotikums, behandelt werden [5].

Die Antibiotikatherapie darf auf keinen Fall durch eine vorgängige Liquorpunktion oder eine zerebrale Bildgebung verzögert werden

In der Schweiz sollte in der Regel eine Therapie mit Ceftriaxon i.v. ausreichen, es muss jedoch trotzdem an die Möglichkeit von resistenten Meningokokken bzw. Pneumokokken gedacht werden. Der häufigste infektiöse Auslöser einer DIC bleibt jedoch die Meningokokkensepsis [9]. Zudem können differentialdiagnostisch auch Listerien oder sehr selten *Capnocytophaga canimorsus* nach Hunde- und Katzenbissen in Frage kommen, welche jeweils auch zu einer schweren Sepsis, Meningitis und zu einer ausgeprägten DIC führen können [10].

2007 wurden von den 65 Fällen in der Schweiz 50 Proben am *Nationalen Zentrum für Meningokokken* in Genf untersucht. Es zeigten sich keine Resistenzen auf Ceftriaxon, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Minocyclin, Rifampicin und Azithromycin [1]. Die Inzidenz einer invasiven Meningokokkenerkrankung kann – im Gegensatz zu Industrienationen – in ärmeren Ländern, zum Beispiel in der Sub-Sahara-Region Afrikas, bis zu 1000/100 000 Einwohner betragen. Bisher zeigte sich auch dort höchstens eine Resistenzentwicklung gegen Penicilline und ein gutes Ansprechen auf Ceftriaxon [5]. Für den klinischen Alltag ist entscheidend, die Symptome der Meningokokkensepsis früh zu erkennen und sich nicht durch die oft unspezifische Klinik fehlleiten zu lassen, auch in Zeiten einer Epidemie durch einen anderen Erreger (z.B. Influenza). Zudem ist es essentiell, möglichst frühzeitig nach Abnahme von Blutkulturen mit der antibiotischen Therapie zu beginnen. Im Anschluss bildet die intensivmedizinische Therapie mit Stabilisierung der Hämodynamik und Prävention bzw. Behandlung septischer Komplikationen (ARDS, akutes Nierenversagen, DIC usw.) das zweite wichtige Standbein der Behandlung.

Korrespondenz:
Dr. med. Rein Jan Piso
Kantonsspital Olten
Baslerstrasse 150
CH-4600 Olten
jan.piso[at]spital.so.ch

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 BAG. Bulletin 41. Schweizerisches Bundesamt für Gesundheit 2008; Available from: <http://www.bag.admin.ch>.
- 2 Heckenberg SG, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):185–92.
- 3 Lucht F. [Sensitivity and specificity of clinical signs in adults]. *Med Mal Infect*. 2009;39(7–8):445–51.
- 4 Adriani KS, Brouwer MC, van de Beek D. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults. *Neth J Med*. 2015;73(2):53–60.
- 5 Campsall PA, Laupland KB, Niven DJ. Severe meningococcal infection: a review of epidemiology, diagnosis, and management. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):393–409.
- 6 Richardson DC, et al. Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3851–3.
- 7 Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637.
- 8 Edberg M, et al. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):732–9.
- 9 Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci*. 2006;332(6):339–45.
- 10 Butler T. *Capnocytophaga canimorsus*: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015.