

Wenn Regen und Sturm zur Erkrankung führen

Eine hierzulande seltene, reiseassoziierte Infektion

Alexander D. Bott, dipl. Arzt^a; Dr. med. Bernard Surial^b; Gaéten Naudi, dipl. Arzt^a;
Dr. med. Laura N. Walti^b; Dr. med. Cornelia Staehelin^b; Dr. med. Gunar Günther^c;
Dr. phil. nat. Carlo Casanova^d; Dr. med. Martin Perrig^a; Dr. med. Yonas Martin^{a,b}

^a Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^b Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^c Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^d Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

Hintergrund

Aufgrund der zunehmenden weltweiten Mobilität ist mit einer erhöhten Inzidenz von Reiseerkrankungen zu rechnen. Von allen Reisenden aus Industrienationen in Entwicklungsländer stellen sich 8% während oder nach dem Auslandsaufenthalt aufgrund von Krankheitssymptomen ärztlich vor [1]. Die Diagnosefindung kann aber aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen in unseren Breitengraden erschwert werden. Wir berichten von einem Patienten, bei dem aufgrund von chronischem Husten, Gewichtsverlust, pulmonalen Läsionen und mediastinaler Lymphadenopathie eine Melioidose diagnostiziert wurde.

Fallbericht

Anamnese und Status

Die Erstvorstellung des 48-jährigen Patienten erfolgte aufgrund eines persistierenden trockenen Hustens, eines Leistungsknicks, eines progredienten Gewichtsverlustes von 25 kg (30%) innerhalb von sechs Monaten sowie anhaltenden Nachtschweisses. Bis auf einen aktiven Nikotinkonsum mit kumulativ 42 Pack Years bestanden keine Vorerkrankungen. In der Reiseanamnese berichtete der Patient über tropische Auslandsaufenthalte, zuletzt befand er sich sechs Monate vor Erstvorstellung in Thailand, wo für einige Tage eine Sturmweatherlage geherrscht habe. Er betätigte sich häufig sportlich mit Aktivitäten wie Rafting, Surfen, sowie Quad fahren über nasse Schotterwege. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich bis auf eine Sinustachykardie (104/min) beim afebrilen und normoxämen Patienten ein unauffälliger Befund.

Befunde und Diagnostik

Laboranalytisch zeigte sich ein erhöhtes CRP von 105 mg/l und eine Leukozytose von 13,8 G/l (11 G/l Neu-

trophile). Nebenbefundlich wurde bei einem HbA_{1c} von 13% ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Eine HIV-Infektion wurde ausgeschlossen. Der Verdacht auf eine pulmonale Infiltration und Kavernenbildung rechts im Röntgen-Thorax bestätigte sich in der Computertomographie (CT), die bilaterale noduläre Infiltrate sowie vergrößerte, nekrotisierende mediastinale Lymphknoten zeigte (Abb. 1A und 1C).

Bei Verdacht auf eine Tuberkulose erfolgte bei unproduktivem Husten eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und endobronchialer Ultraschall (EBUS) basierter Lymphknotenbiopsie bei nicht ausgeschlossener Neoplasie. Ein Erregernachweis konnte weder in der Kultur noch in der PCR (*Mycobacterium tuberculosis*) erbracht werden, histologisch zeigten sich keine malignen Zellen. Aufgrund des endobronchialen Bildes einer eitrigten Bronchitis und des Verdachts auf eine abszedierende Pneumonie wurde eine empirische antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure begonnen, worunter es zu einer deutlichen klinischen Verbesserung sowie regredienten Entzündungswerten kam.

In der einmonatigen Verlaufskontrolle zeigten sich die beidseitigen Infiltrate und die Kaverne regredient, die mediastinale Lymphadenopathie jedoch progredient mit persistierendem subjektivem Krankheitsgefühl und steigenden Entzündungsparametern. Eine erneute mediastinale Lymphknotenbiopsie mittels EBUS zeigte histologisch nekrotische Veränderungen ohne Malignität. Die Kulturen waren negativ für Mykobakterien, Nokardien, Actinomyceten und Pilze. Serologisch konnte eine Tularämie ausgeschlossen werden.

Diagnose

Trotz im weiteren Verlauf klinischer Besserung mit sinkenden Entzündungswerten war in der CT die mediastinale Lymphadenopathie weiterhin progredient. Es wurde eine Mediastinoskopie mit Drainage der eingeschmolzenen Lymphknoten durchgeführt. In der mi-



Alexander D. Bott

krobiologischen Kultur wurde überraschend *Burkholderia pseudomallei* nachgewiesen. Wir diagnostizierten somit eine chronische pulmonale Melioidose, mit der sich rückblickend die klinische Präsentation und die Expositionsanamnese gut vereinbaren lässt. Sonographisch wurden Abszesse im Abdomen und der Prostata, die häufig asymptomatisch vorliegen, ausgeschlossen. Die klinische Besserung unter durchgeführter antibiotischer Therapie erklären wir uns durch die Sensibilität des Isolats auf Amoxicillin/Clavulansäure (Second-Line-Erhaltungstherapie).

Therapie und Verlauf

Nach mikrobiologischem Erregernachweis erfolgte der resistenzgerechte Therapiestart mit Ceftazidim intravenös [2]. Eine «outpatient parenteral antibiotic therapy» (OPAT) wurde diskutiert, Ceftazidim ist hierfür jedoch in unseren Elastomerpumpen zu wenig stabil. Nach einer zweiwöchigen intravenösen Therapie wurde eine sechsmonatige Eradikationstherapie mit Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) installiert. Aufgrund des oligosymptomatischen Zustandes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte zwar keine relevante subjektive Beschwerdebesserung erzielt werden, jedoch zeigte sich vier Monate nach Therapiestart die mediastinale Lymphadenopathie deutlich regredient (Abb. 1B und 1D).

Diskussion

Die Melioidose ist eine Infektionserkrankung mit dem gramnegativen Stäbchenbakterium *Burkholderia pseudomallei*, das in Europa selten (77 publizierte Fälle zwischen 2000 bis 2018) als Ursache einer reiseassoziierten Infektion diagnostiziert wird [3, 4]. Seine Verbreitung erstreckt sich hauptsächlich über Südostasien, den indischen Subkontinent sowie die Northern Territories von Australien, wobei auch über endemische Gebiete in Afrika und Südamerika berichtet wird (Abb. 2). Die genaue weltweite Inzidenz ist unklar. Da die Diagnostik in den betroffenen Gebieten oft nicht vorhanden ist, muss von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden. Studien aus Australien und Thailand zeigen eine Inzidenz von 50 Fällen pro 100 000 Personen. In Thailand stellt die Melioidose hinter HIV/AIDS und Tuberkulose die dritthäufigste infektiologische Todesursache dar [5].

Die Infektion mit *Burkholderia pseudomallei* erfolgt meistens durch Inhalation oder Inokulation (offene Wunde oder penetrierende Verletzung) von kontaminierter Erde oder Wasser. Dies geschieht meist durch Aerosolisierung während schweren Niederschlägen oder bei Stürmen. Es zeigt sich eine Saisonalität der Infektionserkrankung, wobei bis zu 81% der Fälle in der Regenzeit auftreten [5]. Die meisten Infizierten haben einen Risikofaktor wie Diabetes mellitus, Alkoholismus, chronische pulmonale oder renale Erkrankungen [4, 5].

Die Inkubationszeit beträgt meistens 1 bis 21 Tage, in Einzelfällen jedoch auch mehrere Jahre. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Die klinischen Verläufe reichen von einer akuten, häufig fulminant verlaufenden Form mit hoher Mortalität, zu subakuten, chronischen Zustandsbildern, die differenzialdiagnostisch an eine Tuberkulose oder ein Malignom denken lassen. Symptome sind abhängig von dem Infektionsweg (Inhalation, direkte Inokulation), meistens kommt es zu einer Pneumonie, einem urogenitalen Infekt, Wundinfekten oder Bakteriämien. Eine Manifestation durch eine Enzephalomyelitis wird gehäuft in Nordaustralien beobachtet. Bei der chronisch verlaufenden Form stehen asymptomatische intraabdominelle oder prostatiche Abszesse und Gelenkinfektionen im Vordergrund [4, 5].

Bei einer radiologischen Präsentation als Pneumonie ist häufig eine mediastinale Lymphadenopathie und Kavernenbildung zu beobachten [4, 5]. Der kulturelle Erregernachweis aus dem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten stellt den bisherigen Goldstandard dar. Die Sensitivität der Kultur ist allerdings nicht optimal, so dass die Diagnose, wie in unserem Fall, häufig erst

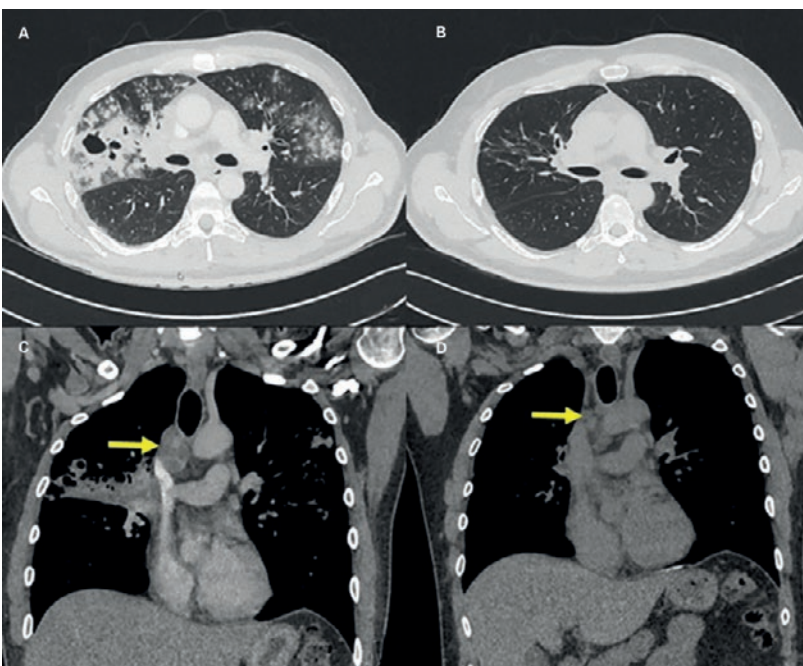


Abbildung 1: A (axial) und C (koronal): Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel bei Erstvorstellung, mit bilateralen Infiltraten und nekrotischen mediastinalen Lymphknoten (Pfeil). B (axial) und D (koronal): CT ohne Kontrastmittel nach Therapie, mit regredienten Infiltraten und regredienter Lymphadenopathie (Pfeil).

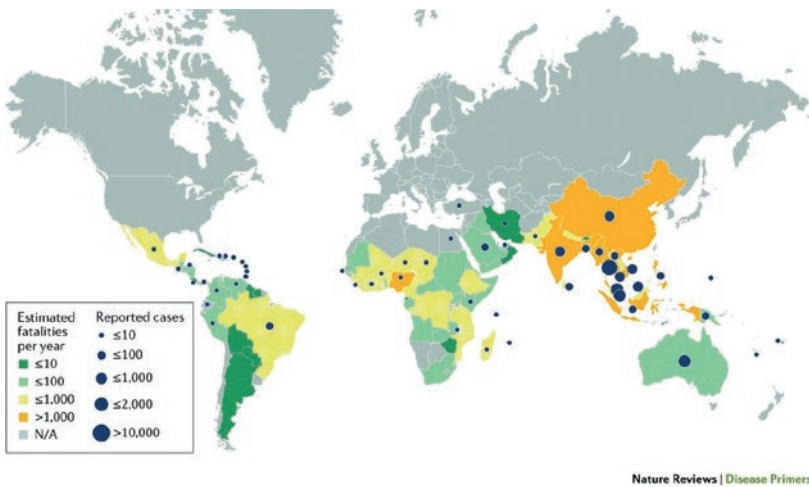


Abbildung 2: Globale Verteilung der Melioidose (aus [6]: Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, et al. Melioidosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17107. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.107>. © 2018. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature und CCC).

bei wiederholtem Sampling gestellt werden kann [4, 5]. Da es sich um einen Erreger der Biosicherheitsstufe 3 handelt, sollte bei klinischem Verdacht das Labor informiert werden.

Aufgrund einer Seropositivität der gesunden Bevölkerung in Endemiegebieten von circa 50% ist die alleinige Infektionsserologie in diesen Regionen unzureichend [5].

Eine Verzögerung in der Diagnosestellung kann aufgrund des häufig schweren Krankheitsbildes tödlich

Korrespondenz:
Alexander D. Bott, dipl. Arzt
Allgemeine Innere Medizin
Spital Tiefenau,
Insel Gruppe AG
Tiefenaustrasse 112
CH-3004 Bern
[alexander.bott\[at\]insel.ch](mailto:alexander.bott[at]insel.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Reiseanamnese ist bei der Abklärung einer Symptomatik mit Husten, Nachtschweiss und Gewichtsverlust zu erheben.
- *Burkholderia pseudomallei* befindet sich in Erde und Wasser, die Infektion erfolgt meistens durch Inhalation oder Inokulation nach Aerosolisierung während schweren Niederschlägen oder bei Stürmen (insbesondere in der Regenzeit).
- Süd- und Südostasien sowie Nordaustralien zählen zu den Hauptendemiegebieten.
- Die häufigste klinische Präsentation bei Reiserückkehrenden in Europa ist eine (subakute) Pneumonie, gefolgt von einem Weichteilinfekt.
- Häufigste infektiologische Differenzialdiagnose ist eine Tuberkulose.
- Neben der empfohlenen resistenzgerechten antibiotischen Therapie und Abszessdrainagen wird eine Eradikationstherapie über mehrere Monate empfohlen.

verlaufen, da die empirische antibiotische Therapie meistens nicht adäquat *Burkholderia pseudomallei* behandelt (inhärent resistent auf Penicillin, Ampicillin, Cephalosporine der 1. und 2. Generation sowie Aminoglykoside). Aktuell wird therapeutisch meist Ceftazidim (Cephalosporin der 3. Generation) intravenös, alternativ ein Carbapenem eingesetzt. Aufgrund des notorisch prolongierten Verlaufs ist eine Ausheilung nur unter längerfristiger antibiotischer Therapie zu erwarten. Nach einer meist 10- bis 14-tägigen intravenösen antibiotischen Therapie schliesst sich eine Eradikationstherapie mit Cotrimoxazol für drei bis sechs Monate an [7]. Bei Abszessen sollte eine Drainage erfolgen, bei septischen Arthritiden eine Lavage. Zur Prävention sollten die Standardhygienemassnahmen konsequent umgesetzt sowie Outdooraktivitäten während Sturm oder schweren Regenfällen in Endemiegebieten vermieden werden [5].

Verdankung

Wir danken Dr. Nadia Schürch für die mikrobiologische Bestätigungsdiagnostik am Nationalen Referenzzentrum für Anthrax (NANT) im Labor Spiez. Wir danken Prof. Dr. med. Hendrik von Tengg-Koblick und PD Dr. med. Thomas Ruder vom Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital, Bern, für die radiologischen Bilder und Befunde.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Harvey K, Esposito DH, Han P, et al. Surveillance for travel-related disease – GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997–2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62:1–23.
- 2 White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet (London, England)*. 1989;2(8665):697–701.
- 3 Birnie E, Savelkoel J, Reubsat F, et al. Melioidosis in travelers: An analysis of Dutch melioidosis registry data 1985–2018. *Travel Med Infect Dis*. 2019;101461.
- 4 Le Tohic S, Montana M, Koch L, Curti C, Vanelle P. A review of melioidosis cases imported into Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(8):1395–408.
- 5 Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med*. 2012;367(11):1035–44.
- 6 Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17107.
- 7 Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9919):807–14.