

Respiratorische Viren

Barbara M. Hauptmeier, Gernot Rohde

Übersicht

| | |
|---|-----|
| Einleitung | 201 |
| Respiratorische Viren bei Intensivpatienten | 201 |
| Diagnostik | 202 |
| Therapie | 204 |
| Prophylaxe | 206 |

Einleitung

Bei schwer kranken Patienten auf der Intensivstation ist es bei klinischen Zeichen einer Infektion häufig trotz umfassender Diagnostik nicht möglich, den Erreger zu identifizieren. Da respiratorische Viren v. a. in den Wintermonaten weit verbreitet sind, ist davon auszugehen, dass sie dann auch im Krankenhaus eine größere Rolle spielen, als bislang vermutet. Besonders durch die Etablierung sensitiverer Nachweismethoden wie der PCR rückt ihre Bedeutung auch bei Patienten auf der Intensivstation immer mehr in den Fokus des Interesses. In diesem Übersichtsartikel sollen die wichtigsten respiratorischen Viren auf der Intensivstation, ihre klinische Bedeutung, Diagnose, Therapie sowie Prophylaxe vorgestellt werden.

Respiratorische Viren bei Intensivpatienten

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien erschienen, die mit der PCR aus dem Sputum intubierter Patienten auf der Intensivstation die Inzidenz respiratorischer Viren untersucht haben. Mit dieser sensiblen Methode wurden bei bis zu 22% der untersuchten Patienten Viren nachgewiesen. Am häufigsten wurde humanes Rhinovirus isoliert (hRV; 42%), gefolgt von Herpes-simplex-Virus (HSV; 22%) und Influenza A (16%). Risikofaktoren für einen viralen Nachweis waren

COPD als Komorbidität und die Wintersaison [1]. Bei frisch intubierten Patienten ohne pulmonalen Infekt waren Viren wesentlich seltener nachzuweisen, nämlich in 6% der Fälle (Influenza A, Respiratory Syncytial Virus [RSV] und hRV). Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass möglicherweise nicht die endotracheale Intubation per se, sondern die Grunderkrankung als Risikofaktor für einen viralen Nachweis im Zusammenhang mit der Intubation zu sehen ist [2].

Influenza-A-Viren, Rhino-Viren, RSV, HSV und CMV sind die häufigsten Viren auf der Intensivstation. Corona-Viren (SARS), Hanta-Viren und Varizella-Zoster-Viren werden in geringerem Umfang in Atemwegsmaterialien von Intensivpatienten nachgewiesen.

Herpes simplex. Das Herpes-simplex-Virus ist eines der am besten untersuchten Viren auf der Intensivstation. Der Nachweis bei schwer kranken Patienten schwankt je nach Studie und verwendeter Nachweismethode zwischen 2,7% und 27% [3–5]. Die Arbeitsgruppe von Daubin et al. wies sogar bei 31% der Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie HSV nach [6]. Es wird eine Assoziation von HSV mit Intubation und Verbrennungen beschrieben sowie ein gehäufter Nachweis bei internistischen und chirurgischen Intensivpatienten [7–10]. In den meisten Studien wurde auch im Zusammenhang mit dem

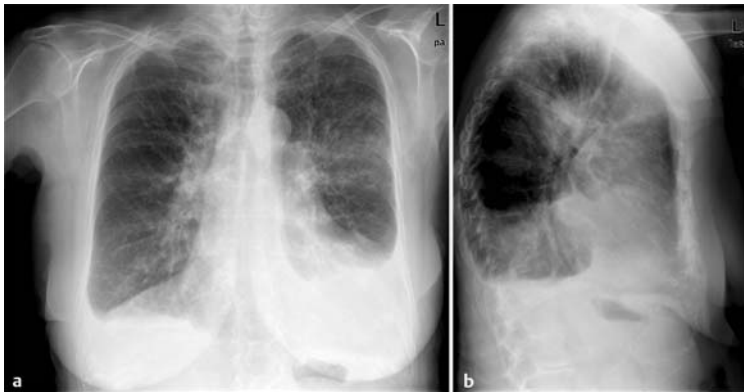


Abb. 1 Thorax-Röntgenaufnahme einer 77-jährigen Patientin mit einer nosokomialen Pneumonie in p. a. und seitlicher Projektion. Bei der Patientin bestand eine leichtgradige COPD und eine schwere, operationspflichtige Mitralklappeninsuffizienz mit kardialer Dekompensation. Im Röntgenbild zeigt sich ein Infiltrat im linken Mittelfeld sowie Pleuraergüsse beidseits. Bei der Patientin wurde Influenza A und HRV im Sputum nachgewiesen.

HSV-Nachweis eine erhöhte Mortalität festgestellt [3, 11 – 13], besonders im Fall einer HSV-Pneumonie oder Tracheobronchitis.

Dies alles führt zu der Vermutung, dass es sich bei diesen HSV-Nachweisen möglicherweise um eine Reaktivierung von HSV im Rahmen einer Abwehrschwäche bei Trauma und schwerer Krankheit handeln könnte und dass die Prognose eher vom Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung abhängt. In diese Richtung deuten 2 Studien, bei denen die prophylaktische Gabe von Aciclovir lediglich die Zahl der HSV-Nachweise signifikant reduzierte. Doch die Prophylaxe hatte ebenso wie eine Aciclovir-Behandlung bei HSV-Nachweis keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder die Mortalität [14, 15].

Für eine Reaktivierung spricht außerdem, dass in einer prospektiven Studie eine positive HSV-Serologie (IgG) zu Beginn der Beatmung einen Risikofaktor für einen HSV-Nachweis im weiteren Verlauf darstellte. Andererseits kam es bei keinem seronegativen Patienten zu einer Konversion [5].

Zytomegalievirus (CMV). Ähnlich verhält es sich mit dem Nachweis von CMV auf der Intensivstation. Die Inzidenz beträgt je nach Patientenkollektiv und Untersuchungsart zwischen 17% und 35,6% [16 – 18]. Auch hierbei handelt es sich überwiegend um schwer kranke Patienten, deren Mortalität, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Anzahl der Beatmungstage bei CMV-Nachweis höher waren. Dabei ist es aber ebenfalls unklar, ob der CMV-Nachweis lediglich ein Ausdruck der schweren Grunderkrankung ist. Bei immunsupprimierten Patienten (z. B. durch Medikamente) besteht

jedoch kein Zweifel an der klinischen Relevanz einer CMV-Beteiligung bei respiratorischen Infektionen (Pneumonie).

Saisonale Häufigkeit. Während Herpes-Viren ganzjährig gefunden werden, konnten Influenza A (Abb. 1) und RSV auch im Intensivbereich besonders in den Wintermonaten nachgewiesen werden [19, 20]. Auch Corona-Viren (SARS), Hanta-Viren und Varizella-Zoster-Viren fand man – wenn auch in geringerem Umfang – in Atemwegsmaterialien von Intensivpatienten [21, 22]. Die wichtigsten Viren, die adäquate Diagnostik und Therapie werden in Tab. 1 dargestellt.

Diagnostik

Indikation zur Virusdiagnostik. Die gezielte diagnostische Fahndung nach respiratorischen Viren auf der Intensivstation ist bei jedem unklaren Infektionsfall, bei bekannten Risikofaktoren, in der Influenza-Saison, bei typischer Klinik, bei fehlendem Ansprechen auf eine antibiotische Therapie sowie bei Patienten mit einer Immunsuppression sinnvoll (Infobox 1).

Infobox 1

Indikation zur Virusdiagnostik

Eine gezielte Untersuchung auf respiratorische Viren sollte auf der Intensivstation bei folgenden Fälle durchgeführt werden:

- unklarer Infektionsfall
- Therapieversagen der Standardtherapie
- Patient mit Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression)
- typische Klinik in der Influenza-Saison

Akutphaseproteine. Im klinischen Alltag sind bislang routinemäßig verfügbare Parameter rar, anhand derer man sicher zwischen einer bakteriellen und viralen Infektion unterscheiden kann. Bei Akutphaseproteinen (z. B. CRP, Prokalcitonin [PCT], Haptoglobin), die gerne als Infektionsmarker bestimmt werden, erwies sich in den Studien die Bestimmung von PCT am sinnvollsten zur Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen. Dies gilt jedoch nur für ambulant erworbene Infektionen. In mehreren prospektiven Studien konnten bei Infektionen des unteren Atemtrakts Antibiotika ohne negativen Einfluss auf die Ausheilung eingespart werden, wenn die Indikation zur Verordnung der Antibiotika am PCT-Serumspiegel orientiert wurde [23, 24]. Bei nosokomialen Infektionen eignet sich die PCT-Bestimmung aber nur zu Erkennung schwerer

Tabelle 1

Die häufigsten Viren auf der Intensivstation, deren pulmonale und extrapulmonale Manifestationen sowie Diagnoseoptionen.

| Virus | Pulmonale Erkrankungen | Extrapulmonale Erkrankungen | Risikofaktoren | Untersuchungs-material | Nachweis |
|------------|--|---|--|------------------------|-----------------------|
| HSV | Tracheobronchitis, CAP, VAP | Gingivostomatitis, Herpes labialis, Herpes genitalis, Meningitis, Enzephalitis, Fazialisparese, Keratokonjunktivitis | Immunsuppression (schwere internistische und chirurgische Erkrankungen, medikamentös, HIV) | Atemwegssekret | PCR |
| VZV | Tracheobronchitis, Pneumonie | Windpocken, Gürtelrose, Enzephalitis, Meningitis, Fazialisparese, Hornhautläsion, perinatale Infektion | Immunsuppression (schwere internistische und chirurgische Erkrankungen, medikamentös, HIV, ältere Patienten) | Atemwegssekret | PCR |
| CMV | Tracheobronchitis, HAP, VAP | perinatale Infektion, mononukleoseartiges Krankheitsbild, Retinitis, Enzephalitis, Ösophagitis, Gastritis, Kolitis, Hepatitis | Immunsuppression (schwere internistische und chirurgische Erkrankungen, medikamentös, HIV) | Atemwegssekret | PCR |
| | | | | Blut | pp65 Antigen, CMV-IgM |
| Influ. A+B | Rhinitis, Sinusitis, Tracheobronchitis, exazerbierte COPD und Asthma bronchiale, CAP, HAP, VAP | Myoperikarditis, Enzephalitis | November bis April, Kinder (unter 5 Jahre), ältere Patienten über 65 Jahre, schwere Vorerkrankungen | Atemwegssekret | PCR, Schnelltest |
| SARS | Pneumonie, ARDS | | | Atemwegssekret | PCR |
| RSV | Rhinitis, Sinusitis, exazerbierte COPD | | Wintermonate, COPD | Atemwegssekret | PCR |
| HRV | Rhinitis, Tracheobronchitis | | | Atemwegssekret | PCR |

HSV: Herpes-simplex-Virus, CMV: Zytomegalievirus, VZV: Varizella-Zoster-Virus, Infl. A+B: Influenza A und B, SARS: „severe acute respiratory syndrome“, Parainflu.: Parainfluenza, RSV: respiratorisches Synzytialvirus, HRV: humanes Rhinovirus, CAP: „community acquired pneumonia“, HAP: „hospital acquired pneumonia“, VAP: ventilatorassoziierte Pneumonie, ARDS: „adult respiratory distress syndrome“

systemischer Infektionen (bakterielle und mykogene Sepsis) [25].

Indirekter Virusnachweis. Der indirekte Virusnachweis beruht auf der Antikörperserologie. Als positiv gilt er bei einem mindestens 4-fachen Titeranstieg in 2 Serumproben, die innerhalb von 10 Tagen abgenommen wurden. Somit ist dieses Verfahren für die akute Erkrankungsphase ungeeignet, sondern nur für retrospektive Betrachtungen und epidemiologische Studien sinnvoll.

Direkter Virusnachweis. Für den Direktnachweis respiratorischer Viren geeignete Materialien sind bronchoalveoläre Lavage (BAL), Rachenspülwasser, Trachealsekret, induziertes Sputum, tiefe Nasen- oder Rachenabstriche und Mukusfallen bei Kindern

Infobox 2

Respiratorische Materialien für den Virusnachweis

- bronchoalveoläre Lavage (BAL)
- Trachealsekret
- Rachenspülwasser
- induziertes Sputum
- tiefe Nasen- oder Rachenabstriche
- Mukusfallen bei Kindern

(Infobox 2) Wenn möglich, sollte Sekret aus den tiefen Atemwegen gegenüber Nasen- oder Rachenabstrichen vorgezogen werden. Außerdem ist ein schneller und korrekter Transport notwendig, denn viele Viren haben eine geringe Umweltstabilität außerhalb von feuchtem Milieu.

Zu den direkten Nachweismethoden gehören [26]:

- Virusnachweis in Zellkultur,
- Nachweis viraler Antigene mit Immunfluoreszenz und ELISA,
- Nachweis viraler Nukleinsäuren mit der Polymerasekettenreaktion (PCR).

Der Virusnachweis in der Zellkultur beruht auf Veränderungen virusinfizierter Zellen, die mit dem Licht- und Fluoreszenzmikroskop erfasst werden. Das Verfahren ist insgesamt langsam, teuer und wenig sensitiv, es kann für die routinemäßige Verwendung nicht empfohlen werden.

Zum Nachweis viraler Antigene werden diese mit fluoreszenz- oder enzymbeladenen Antikörpern markiert. Die gebundenen Antikörper lassen sich dann optisch nachweisen. Ihre Konzentration ist proportional zur Viruslast. Diese Antigenverfahren sind billiger als die PCR, haben aber eine geringere Sensitivität. Die meisten Schnelltests arbeiten mit einem solchen Antigen-nachweis. Sie haben den Vorteil der schnellen Diagnose (unter 30 min), jedoch den Nachteil einer nur mäßigen Sensitivität (63–85%). Daher können sie in der Erwachsenenmedizin nur bedingt empfohlen werden [27,28].

In den letzten Jahren hat sich der Nachweis von Atemwegsviren mit PCR zunehmend durchgesetzt, sodass die anderen Verfahren in den Hintergrund rücken [29]. Mit der PCR werden virale Nukleinsäuren nachgewiesen. Die Methode hat eine hohe Sensitivität und Spezifität und gilt daher als Goldstandard. Inzwischen ist durch den Einsatz von Multiplex-Techniken der gleichzeitige Nachweis mehrerer Viren in einer Reaktion möglich [30].

Die PCR hat eine hohe Sensitivität und Spezifität und ist der Goldstandard für den Nachweis von Atemwegsviren.

pp65. Beim Verdacht auf eine CMV-Infektion kann neben der PCR die Bestimmung des CMV-Antigen pp65 aus Vollblut bei der Diagnosestellung helfen. Dabei wird in der Immunfluoreszenz das pp65-Antigen, welches eine aktive Vermehrung des CMV signalisiert, aus isolierten Lymphozyten nachgewiesen. Der Vorteil dieser Methode ist die leichte Materialgewinnung (eine EDTA-Monovette). Allerdings unterliegen die Ergebnisse des pp65-Tests einer hohen Variationsbreite und sind zwischen verschiedenen Labors kaum vergleichbar. Auch wenn die Sensitivität und Spezifität dieses Tests nicht sehr gut ist, kann er trotzdem beim Ver-

dacht auf eine CMV-Infektion als ergänzendes Verfahren hilfreich sein.

Häufiger Fehler: Für die Bestimmung von pp65 wird nicht eine EDTA, sondern eine Serum-Monovette eingeschendet.

Therapie

Zur Therapie von Infektionen durch respiratorische Viren stehen nur wenige wirksame antivirale Substanzen zur Verfügung (Tab. 2) [31]. Dies hängt damit zusammen, dass durch die verbesserten Nachweismethoden erst in den letzten Jahren respiratorische Viren als pathogene Erreger in den Vordergrund des Interesses rücken und dass ihre klinische Pathogenität noch nicht vollständig geklärt ist. Doch durch die verbesserten Nachweisverfahren und aufgrund der klinischen Bedeutung viraler Infektionen wird die Nachfrage nach antiviraler Therapie steigen. Bis jetzt gibt es erst gegen Influenza- und Herpes-Viren gut untersuchte antivirale Medikamente. Bei RSV-Infektionen stehen nur vereinzelte Studien zur Therapie mit Ribavirin zu Verfügung.

Bis jetzt stehen nur gegen Influenza- und Herpes-Viren gut untersuchte antivirale Medikamente zur Verfügung.

Da es sich bei nosokomialen Infektionen häufig um Mischinfektionen mit zusätzlicher bakterieller Komponente handelt, ist in diesen Fällen eine zusätzliche antibiotische Therapie sinnvoll.

Influenza. Bei der Influenza ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns von großer Bedeutung. Denn die höchste Virusmenge wird in respiratorischen Sekreten unmittelbar nach Beginn der klinischen Symptomatik gemessen, sodass zu diesem Zeitpunkt auch die maximale Wirkung erzielt werden kann. Bei der Influenza sollte die antivirale Therapie daher spätestens innerhalb von 48 h nach Erkrankungsbeginn eingeleitet werden, um einen messbaren Therapieerfolg zu erzielen [32].

Gegen Influenza-Viren gibt es M2-Kanal-Blocker und Neuramidase-Inhibitoren.

Als *M2-Kanal-Blocker* stehen das ältere Amantadin sowie seine Weiterentwicklung, das Rimantadin, zur Verfügung. Die M2-Kanal Blocker wirken nur gegen Influenza A und haben starke Nebenwirkungen. Ihre Anwendung ist seit der Einführung der Neuraminidase-Inhibitoren in den Hintergrund gerückt [33].

Tabelle 2

Antivirale Therapie mit Zulassung in Deutschland (Stand 01 / 2010).

| Viren | Wirkstoff | Wirkprinzip | Handelsname | Applikationsform | Nebenwirkungen | Anmerkung |
|-----------|----------------|--|---------------|------------------|---|----------------------------------|
| Influenza | Amantadin | M2-Kanal-Blocker | Symmetrel | oral | Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen bis zu Psychose | Mittel der 2. Wahl bei Influenza |
| | Rimantadin | | Flumadin | | | |
| | Zanamivir | Neuraminidase-Inhibitoren | Relenza | inhalativ | Bronchospasmus | kann Bronchospasmus auslösen |
| | Oseltamivir | Neuraminidase-Inhibitoren | Tamiflu | oral | Übelkeit und Erbrechen | bevorzugte Therapie |
| HSV/VZV | Aciclovir | Hemmung der DNA-Polymerase (Nukleosidanaloga) | Zovirax | i. v./oral | nephrotoxisch | klassische Therapie |
| | Famciclovir | | Famvir Zoster | oral | Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden | orale Prodrug von Penciclovir |
| | Valaciclovir | | Valtrex | oral | nephro- und myelotoxisch, gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Symptome | Prodrug von Aciclovir |
| | Brivudin | | Zostex | oral | starke Nebenwirkungen in Verbindung mit 5-Fluoruracil oder anderen 5-Fluorpyrimidinen | wirkt nur gegen VZV |
| CMV | Ganciclovir | Hemmung (+ zellulärer) DNA-Polymerasen (Nukleosidanalogon) | Cymeven | oral | nephro- und myelotoxisch, gastrointestinale Beschwerden | toxischer als Aciclovir |
| | Valganciclovir | Nukleosidanalogon | Valcyte | oral | myelotoxisch, Neuropathien, gastrointestinale Beschwerden | bei Immunsuppression |
| | Cidofovir | hemmt virale Polymerasen (Nukleosidphosphat-Analogon) | Vistide | oral | sehr nephrotoxisch | sehr toxisch |
| | Foscarnet | hemmt direkt virale Polymerasen (Nukleosidanalogon) | Foscavir | oral | nephro- und myelotoxisch gastrointestinale Beschwerden | sehr toxisch |
| | Fomivirsen | Antisense-Oligonukleid | Vitravene | oral | nephro- und myelotoxisch-gastrointestinale Beschwerden | |
| RSV | Ribavirin | Nucleosid-Analogon | Virazole | inhalativ | Hämolyse | sehr toxisch |
| | Palivizumab | monoklonaler Antikörper | Synagis | i. m. | Fieber, Diarrhoe, lokale Reaktion an der Injektionsstelle | prophylaktische Gabe |

Die *Neuramidase-Inhibitoren* wirken gegen Influenza A, B sowie gegen Vogelgrippe-Viren (H5N1) und Schweinegrippe-Viren (H1N1-swine oder nH1N1). Sie zeichnen sich durch nur schwache Nebenwirkungen und eine geringe Resistenzrate aus. Es gibt den inhalativen Neuraminidase-Inhibitor Zanamivir und das orale Oseltamivir [32].

Zanamivir hat kaum Nebenwirkungen, kann jedoch bei hyperreagiblem Bronchialsystem einen Bronchospasmus auslösen und erfordert eine gute Atemtechnik.

Oseltamivir wird wegen der einfachen oralen Applikation bevorzugt. Beide Substanzen führen zu einer Reduktion der Erkrankungsdauer, der bakteriellen Komplikationen und der Hospitalisierungsrate. Oseltamivir ist bereits ab dem 1. Lebensjahr zugelassen. In den letzten Monaten haben sich jedoch Berichte gehäuft, die Oseltamivir-Resistenzen beschreiben. Außerdem zeigt die bislang am häufigsten zitierte Meta-Analyse zu Oseltamivir [34] methodische Schwächen [35], so dass der Stellenwert der Neuraminidase-Inhibitoren derzeit wieder kritischer diskutiert wird [32].

HSV- und VZV-Infektionen. Gegen HSV- und VZV-Infektionen wirken Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir. Aciclovir war das erste Medikament, das gegen Herpes-Viren zur Verfügung stand. Es zeichnet sich durch eine große therapeutische Breite aus, hat jedoch den Nachteil der geringen oralen Bioverfügbarkeit, weshalb man es bei schweren Infektionen i. v. verabreichen muss. Eine weitere Einschränkung von Aciclovir besteht darin, dass es nur gegen replizierende Viren wirksam ist.

Valaciclovir und Famciclovir zeichnen sich durch eine bessere Pharmakokinetik aus. Beide werden als Prodrug deutlich besser aus dem Darm resorbiert. Bei niedrigerer oraler Dosis sind sie länger wirksam. Brivudin, ein Nucleosidanalogon, wirkt nur gegen VZV, hat jedoch eine wesentlich höhere antivirale Potenz. Kontraindiziert ist es bei gleichzeitiger Therapie mit 5-Fluorouracil und dessen Derivaten [31].

CMV-Infektionen. Bei der Therapie von CMV-Infektionen steht Ganciclovir an erster Stelle. Es ist mit seiner geringeren therapeutischen Breite jedoch toxischer (nephro- und myelotoxisch) als Aciclovir. Valganciclovir ist zur Therapie bei Patienten mit Immunsuppression (HIV, nach Organtransplantation) zugelassen. Als Reservemittel fungieren Cidofovir und das noch toxischere Foscarnet und Fomiviren.

RSV-Infektionen. Derzeit gibt es 2 zugelassene Medikamente gegen RSV-Infektionen: Palivizumab, ein monoklonaler Antikörper, und Ribavirin, ein Hemmer der viralen Translation.

Palivizumab kann während der Saison einmal monatlich appliziert die Inzidenz von RSV-Infektionen in Risikogruppen vermindern. Aufgrund der hohen Kosten und der noch unzureichenden Definition der Indikationsgruppe wird das Medikament jedoch kaum eingesetzt [31]. In kleineren Ribavirin-Studien wurde eine Verkürzung der mechanischen Ventilationsdauer

bei RSV-Infektionen der unteren Atemwege nachgewiesen [36]. In nachfolgenden Studien konnte jedoch der initiale therapeutische Erfolg aber nicht bestätigt werden. Außerdem zeigte sich dabei eine hohe Nebenwirkungsrate (Hämolyse). Insgesamt fehlen ausreichend große, randomisierte Studien zur Ribavirin-Therapie bei RSV-Infektionen.

Um die Nebenwirkungen zu reduzieren und die Wirksamkeit am Ort der Infektion zu erhöhen, wurde Ribavirin auch inhalativ als Aerosol eingesetzt. In diesem Fall ist die Wirksamkeit jedoch gering und der technische Aufwand der inhalativen Ribavirin-Applikation groß. Zur fundierten Beurteilung des Stellenwerts von Ribavirin bei Infektion der unteren Atemwege müssen noch weitere, ausreichend große Studien folgen [31].

Prophylaxe

Allgemeine Maßnahmen. Respiratorische Viren werden am häufigsten übertragen durch virushaltige Aerosole oder große Tröpfchen, die beim Husten und Niesen von infizierten Personen freigesetzt werden. Auch bei der Intubation und beim Absaugen beatmeter Patienten werden infektiöse Partikel freigesetzt. Sie können aufgrund ihrer geringen Größe (unter 5–10 µm) lange in der Luft schweben und sich mit der Luftströmung (z. B. Wind oder Klimaanlage) über weite Distanzen verteilen. Durch das Tragen eines Mundschutzes beim Umgang mit infizierten Patienten wird die Zahl nosokomialer Infektionen erheblich reduziert. Auch eine Husten- und Nieshygiene (Husten und Niesen in den Ärmel) sollte vom Patienten zur Reduktion infektiöser Aerosole eingehalten werden. Das Meiden von Menschenansammlungen in den Wintermonaten reduziert außerdem das Ansteckungsrisiko [37].

Händehygiene. Ein weiterer wichtiger präventiver Aspekt ist die Händehygiene, besonders beim medizinischen Personal (Infobox 3). Beim Umgang mit infizierten Sekreten und Patienten sollte man grundsätzlich Schutzhandschuhe tragen. Nach jedem Patientenkontakt und nach dem Ausziehen der Einmalhandschuhe und dem Abnehmen des Mundschutzes muss man die Hände desinfizieren [37].

Infobox 3

Prophylaxe viraler Infektionen

- Mundschutz gegen virushaltige Aerosole
- Händehygiene
- Influenzaimpfung

Tabelle 3

Labor und BGA der Patientin mit Verdacht auf CMV-Pneumonie bei Aufnahme und Entlassung.

| Parameter (Einheit) | Aufnahmetag | Entlassungstag |
|--|------------------------|---------------------|
| Kreatinin (mg/dl) | 1,8 | 1,3 |
| Harnstoff (mg/dl) | 46 | 15 |
| Kalium (mmol/l) | 3,2 | 4,3 |
| Natrium (mmol/l) | 134 | 138 |
| GOT (U/l) | 91 | 29 |
| GPT (U/l) | 45 | 17 |
| CRP (mg/dl) | 12,6 | 0,5 |
| Hb (g/dl) | 6,8 | 10,1 |
| Hkt (%) | 20 | 30 |
| MCV (fl) | 86 | 89 |
| Erythrozyten (1/pl) | 2,3 | 3,4 |
| Leukozyten (1/nl) | 8,0 | 8,3 |
| Thrombozyten (1/nl) | 186 | 370 |
| | mit 2 l O ₂ | ohne O ₂ |
| PO ₂ (mmHg) | 61 | 83,9 |
| PCO ₂ (mmHg) | 20 | 40 |
| Ph | 7,45 | 7,45 |
| HCO ₃ ⁻ (mmol/l) | 13,9 | 26,2 |
| BE (mmol/l) | -8,3 | 2,8 |
| SO ₂ (%) | 92 | 96,8 |

Kasuistik

Eine 61-jährige Patientin stellte sich im November 2008 in der Notfallaufnahme mit Fieber, Husten und Dyspnoe vor. Bei der Patientin besteht seit Jahren eine rheumatoide Arthritis, weswegen sie seit einigen Monaten unter einer immunsupprimierenden Therapie mit Leflunomid steht. Anhand der Thorax-Röntgenaufnahme (Abb. 2), des klinischen Bildes und der Laborparameter (Tab. 3) wurde eine ambulant erworbene Pneumonie diagnostiziert. Gleichzeitig bot die Patientin laborchemisch das Bild einer Hepatitis und einer akuten, transfusionspflichtigen Anämie. Mit einem multilobären Befall und einem niedrigen systolischen Blutdruck erfüllte die Patientin 2 der 3 modifizierten Minor-Kriterien einer

schweren, ambulant erworbenen Pneumonie. Sie wurde zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen. Zur antibiotischen Therapie erhielt sie Ceftriaxon und Roxithromycin. Auf der Intensivstation blieb der Zustand der Patientin stabil. Kurzzeitig benötigte sie eine nicht-invasive Atemunterstützende Therapie. Der Zustand besserte sich aber nicht signifikant. Aufgrund eines positiven pp65-Tests und des Verdachts auf eine CMV-Pneumonie wurde die antivirale Therapie mit Valganciclovir ergänzt. Darunter besserte sich der Zustand der Patientin nun zügig, die Infiltrate lockerten im Verlauf auf und die Patientin konnte auf eine normale Station verlegt werden. Die Pneumonie heilte aus.



Abb. 2 Thorax-Röntgenaufnahme der Patientin mit Verdacht auf CMV-Pneumonie bei der Klinikaufnahme.

Schutzimpfung. Die Schutzimpfung gegen Influenza gehört zur Zeit zu den wirksamen präventiven Maßnahmen. Durch Studien ist bewiesen, dass die Impfung des medizinischen Personals die Inzidenz nosokomialer Influenzainfektionen reduzieren kann. Außerdem wurde durch Impfung des Personals in Altenheimen ein signifikanter Rückgang der influenzaassoziierten Mortalität bei Altenheimbewohnern erreicht [38]. Leider ist die Impfquote des medizinischen Personals immer noch viel zu gering.

Kernaussagen

- Die Bedeutung einer viralen Beteiligung bei Infektionen auf der Intensivstation wird durch die verbesserte Diagnostik (PCR) zunehmend erkannt. Die Dunkelziffer bleibt jedoch aufgrund der nur selten durchgeführten Diagnostik hoch.
- Die wichtigsten respiratorischen Viren sind Influenza A und B, HSV, VZV, RSV, Rhinoviren, Corona-Viren (SARS) und Hanta-Viren. Als Risikofaktoren sind zu nennen: schwere internistische Erkrankungen, besonders COPD, Komplikationen im postoperativen Verlauf, Wintermonate, angeborene und erworbene Immunsuppression (HSV, VZV und CMV).
- Zur Diagnostik eignet sich respiratorisches Material (Nasen und Rachenabstriche, induziertes Sputum, spontanes Sputum, Trachealsekret, BAL), das entsprechend schnell und in einem geeigneten Medium transportiert werden muss. In den letzten Jahren hat sich die PCR zum viralem Nachweis durchgesetzt. Sie zeichnet sich aus durch eine hohe Sensitivität und Spezifität. Schnelltests können nur bei der Influenza und auch hierbei nur bedingt empfohlen werden.
- Die Therapieoptionen sind immer noch sehr begrenzt. Zugelassene Medikamente liegen nur für Infektionen durch Influenza- sowie Herpes-Viren vor.
- Zur Prophylaxe der vorwiegend aero-gen übertragenen Viren wird das Tragen eines Mundschutzes, eine strikte Händehygiene sowie die Impfung gegen Influenza empfohlen.

Über die Autoren

Barbara M. Hauptmeier



Dr. med. Jahrgang 1976. 1996–2002 Studium der Humanmedizin in Bochum. Seit 2002 Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik III, Pneumologie Allergologie und Schlafmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum. 2004 Promotion. Seit 2009 Fachärztin für Innere Medizin.

Mitglied der AG Infektiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Seit 2010 Leiterin des CAPNETZ LCC Bochum.

Gernot Rohde



Prof. Dr. med. Jahrgang 1971. 1990–1998 Studium der Humanmedizin in Bochum und Strasburg. 1998 Arzt im Praktikum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil. 2004 Facharzt für Innere Medizin. 2004–2005 ERS-Fellow am Imperial College London. 2006 Facharzt für Pneumologie, Habilitation

und Oberarzt am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil. 2007 Juniorprofessor für Pneumologische Infektiologie und Zusatzbezeichnung Infektiologie. Hygienebeauftragter Arzt der Medizinischen Klinik, Sprecher des Lungenzentrums Bergmannsheil und Leiter des Labors für pneumologische Infektionsimmunologie. Seit 2009 Vorsitzender des Vorstandes der CAPNETZ-Stiftung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Rohde
Maastricht University Medical Center
Department of Respiratory Medicine
Postbus 5800
6202AZ Maastricht
Niederlande
E-mail: g.rohde@mumc.nl

Literatur

- 1 Daubin C, Parienti JJ, Vincent S et al. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R142
- 2 Schlosser BM, Borg I, Rohde G et al. Virale und bakteriologische Besiedlung bei frisch intubierten Patienten sowie im Verlauf auf der Intensivstation. *Pneumologie* 2006; 60 [S1]: S77
- 3 Ong GM, Lowry K, Mahajan S et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol* 2004; 72: 121 – 125
- 4 Camps K, Jorens PG, Demey HE, Pattyn SR, Ieven M. Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 758 – 759
- 5 Maris NA, de Vos AF, Delsing MC et al. Antiinflammatory Effects of Salmeterol after Inhalation of Lipopolysaccharide by Healthy Volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172: 878 – 884
- 6 Daubin C, Vincent S, Vabret A et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1116 – 1122
- 7 Gray RD, MacGregor G, Noble D et al. Sputum proteomics in inflammatory and suppurative respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 444 – 452
- 8 Hanley PJ, Conaway MM, Halstead DC, Rhodes LV3rd, Reed J 3rd. Nosocomial herpes simplex virus infection associated with oral endotracheal intubation. *Am J Infect Control* 1993; 21: 310 – 316
- 9 Byers RJ, Hasleton PS, Quigley A et al. Pulmonary herpes simplex in burns patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 2313 – 2317
- 10 Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003; 362: 1536 – 1541
- 11 Diederer BMW, van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ, Peeters MF, Hendrix R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 240 – 244
- 12 Lutsky BN, Schuller JL, Cerio R et al. Comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of chronic allergic skin diseases in a pediatric population. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 1196 – 1199
- 13 Engelmann I, Gottlieb J, Meier A et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Crit Care* 2007; 11: R119
- 14 Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 402 – 405
- 15 van den Brink JW, Simoons-Smit AM, Beishuizen A, Girbes AR, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonisation in the critically ill: marker or mediator? *J Clin Virol* 2004; 30: 68 – 72
- 16 Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36: 3145 – 3150
- 17 Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 541 – 547
- 18 Jaber S, Chanques G, Borry J et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005; 127: 233 – 241
- 19 Guidry GG, Black-Payne CA, Payne DK, Jamison RM, George RB, Bocchini JAJr. Respiratory syncytial virus infection among intubated adults in a university medical intensive care unit. *Chest* 1991; 100: 1377 – 1384
- 20 Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 80 – 91
- 21 Malcolm E, Arruda E, Hayden FG, Kaiser L. Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2001; 21: 9 – 16
- 22 Stollenwerk N, Harper RW, Sandrock CE. Bench-to bedside review: rare and common viral infections in the intensive care unit-linking pathophysiology to clinical presentation. *Crit Care* 2008; 12: 219
- 23 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9 – 19
- 24 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 1; 174: 84 – 93
- 25 Harbarth STEP, Holeckova KATA, Froidevaux CELI et al. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164: 396 – 402
- 26 Rohde G, Drosten C, Borg I et al. Detection of Respiratory Viruses – How, When, Where and Why? *Pneumologie* 2009; 63: 14 – 22
- 27 Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2638 – 2641
- 28 Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007; 119: e6 – e11
- 29 van Kraaij MG, van Elden LJ, van Loon AM et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 662 – 669
- 30 Reijans M, Dingemans G, Klaassen CH et al. RespiFinder: a New Multiparameter Test To Differentially Identify Fifteen Respiratory Viruses. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; 46: 1232 – 1240
- 31 Rohde G. Therapeutic targets in respiratory viral infections. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2776 – 2782
- 32 Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106

- 33** Moscona A. Medical management of influenza infection. *Annu Rev Med* 2008; 59: 397–413
- 34** Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. for the USONSG. Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283: 1016–1024
- 35** Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? *BMJ* 2009; 339: b5351
- 36** Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000181
- 37** Jefferson T, Del Mar C, Dooley L et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2009; 339: b3675
- 38** Hayward AC, Harling R, Wetten S et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 1241

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welche respiratorischen Viren werden häufig auf der Intensivstation nachgewiesen?

- A Hepatitis-C-Virus
- B Influenza A, RSV und HSV
- C Noro-Viren
- D HIV
- E Epstein-Barr-Virus (EBV)

2

Welche Risikofaktoren sind nicht mit respiratorischen Viren assoziiert?

- A Wintermonate
- B COPD
- C schwere internistische und chirurgische Erkrankungen
- D Immunsuppression
- E antibiotische Vorbehandlung

3

Welche Aussage für HSV ist falsch?

- A Es ist ein häufig nachgewiesenes Virus bei schwer kranken Patienten auf der Intensivstation.
- B Aciclovir ist ein wirksames Medikament gegen HSV.
- C Mit der PCR lässt sich HSV am schnellsten nachweisen.
- D Eine antibiotische Therapie mit Levofloxacin hat sich als Standard bei HSV-Infektionen durchgesetzt.
- E HSV kann auch eine Meningitis oder Enzephalitis verursachen.

4

Mit welcher Methode kann man respiratorische Viren am besten und schnellsten nachweisen?

- A Schnelltest
- B Zellkultur
- C PCR
- D ELISA
- E Titeranstieg in 2 serologischen Proben

5

Welche Aussage zur Gewinnung von geeignetem respiratorischen Material zu Diagnosezwecken ist richtig?

- A Sekret aus den tiefen Atemwegen ist Nasen- oder Rachenabstrichen vorzuziehen.
- B Der Transport darf einige Tage dauern.
- C Induziertes Sputum ist für die Diagnosestellung ungeeignet.
- D Eine BAL solle immer nur aus dem Mittellappen gewonnen werden.
- E Die respiratorische Probe sollte zur Konservierung vor dem Transport mit alkoholhaltiger Lösung angereichert werden.

6

Welche Aussage zu pp65 ist richtig?

- A ist ein unnötiger Test
- B weist auf eine Infektion mit HSV hin
- C wird in den Leukozyten exprimiert und weist auf replizierende CMV-Viren hin
- D wird aus respiratorischem Material gewonnen
- E ist nicht hilfreich bei der Diagnosestellung einer CMV-Infektion

CME-Fragen

Respiratorische Viren

7

Welche antiviralen Medikamente sind zur Behandlung der Influenza zugelassen?

- A Aciclovir und Famciclovir
- B Zanamivir und Oseltamivir
- C Ganciclovir und Valganciclovir
- D Foscarnet und Fomivirsen
- E Valaciclovir und Brivudin

8

Welche Aussage über die Therapie einer Infektion durch Herpes-Viren ist falsch?

- A Aciclovir hat eine schlechte orale Bioverfügbarkeit.
- B Famciclovir und Valaciclovir sind Prodrugs.
- C Aciclovir wirkt auch gegen CMV.
- D Ganciclovir kann nephro- und myelotoxisch sein.
- E Brivudin ist ein Nukleosidanalogen.

9

Welche prophylaktischen Maßnahmen sind bei respiratorischen Viren nicht sinnvoll?

- A strikte Händedesinfektion
- B Tragen von Einmalhandschuhen beim Umgang mit infiziertem Material
- C Impfung gegen Influenza
- D Verzicht auf Mundschutz
- E Meiden von Menschenansammlungen in den Wintermonaten

10

Welche Aussage zur Influenzaimpfung ist falsch?

- A wirkt gegen die saisonale Influenza
- B wird für medizinisches Personal empfohlen
- C wirkt nicht bei Patienten über 65 Jahren
- D durch Impfung des medizinischen Personals können Influenzainfektionen bei Patienten reduziert werden
- E ist eine der besten Prophylaxen gegen Influenzainfektion