

Spezifische Infektionen

C. Dierkes, E. Bernasconi

65.1 Einleitung – 822

65.2 Bakterielle Infektionen – 822

- 65.2.1 Tuberkulose – 822
- 65.2.2 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) – 823
- 65.2.3 Nekrotisierende Faszitis – 825
- 65.2.4 Gasbrand – 825

65.3 Virale Infektionen – 826

- 65.3.1 Influenza – 826
- 65.3.2 Varizella zoster – 827
- 65.3.3 Zytomegalovirus (CMV) – 828
- 65.3.4 Tollwut – 830
- 65.3.5 Virale hämorrhagische Fieber – 830

65.4 Parasitäre Infektionen – 831

- 65.4.1 Malaria – 831

65.5 Infektionen unter iatrogener Immunsuppression – 833

- 65.5.1 Infektionen nach Organtransplantation – 833
- 65.5.2 Infektionen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen/ rheumatologischen Erkrankungen – 833
- 65.5.3 Infektionen bei hämato-onkologischen Erkrankungen/ Knochenmarkstransplantation – 834

Literatur – 834

65.1 Einleitung

In diesem Kapitel wird auf die Infektionen eingegangen, die nicht im Rahmen der einzelnen Erkrankungsentitäten in den übrigen Kapiteln behandelt werden. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Infektionen bzw. Erregern, die auch dem Intensivmediziner häufiger begegnen können. Fragestellungen außerhalb dieser Gruppe sollten mit Hilfe spezieller Literatur beantwortet werden, Hilfestellungen geben auch die Verweise auf Webseiten am Ende des Kapitels.

65.2 Bakterielle Infektionen

65.2.1 Tuberkulose

Epidemiologie

Die Tuberkulose ist eine der Infektionserkrankungen, die trotz effektiver Behandlungsmöglichkeiten eine hohe Sterblichkeit verursachen. Trotz der Infektion von vermuteten 30% der Weltbevölkerung betreffen allerdings nur 5% aller Erkrankungen Europa, hier insbesondere Osteuropa, sodass bei zunehmender Migration die Bedeutung auch in Deutschland wächst. Im Jahr 2007 wurden ca. 5000 Neuerkrankungen diagnostiziert, davon waren 43% aller Neuerkrankten nicht in Deutschland geboren [1].

Der Hauptmanifestationsort bleibt die Lunge, insbesondere bei Patienten auf der Intensivstation, wenn auch nur 3% aller Tuberkuloseinfizierten eine intensivmedizinische Therapie benötigen. Die Rate der gefürchteten Multiresistenzen bleibt mit ca. 2% in Deutschland niedrig. Besorgniserregend sind Fälle von extrem multiresistenten Erregern, sog. XDR-Tuberkulose, die auch in Deutschland bereits in Einzelfällen beschrieben wurden.

Erreger

Der wichtigste Erreger der Tuberkulose ist *Mycobacterium tuberculosis*. Das säurefeste, schwach grampositive Bakterium ist kulturell sehr langsam wachsend und daher mittels dieser Methode meist nur verzögert nachweisbar. Spezielle Färbungen wie die Ziehl-Neelsen-Färbung helfen bei der Visualisierung in Ausstrichpräparaten, sofern eine ausreichende Zahl von Erregern vorhanden ist. Andere Mykobakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes wie *M. bovis*, spielen in Deutschland fast keine Rolle. Atypische Mykobakterien sind selten und lediglich im Kontext stark immunsupprimierter Patienten z. B. nach Knochenmarktransplantation, von Bedeutung.

Klinische Präsentation

Prinzipiell lassen sich 2 Patientengruppen unterscheiden, die mit Tuberkulose auf einer Intensivstation behandelt werden:

- Patienten mit nachgewiesener Tuberkuloseinfektion, die im Rahmen der Infektion oder der Therapie eine Komplikation entwickeln. Hierzu zählen die tuberkulösen Perikarditiden, Meningitiden sowie postoperative Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen, eine insgesamt seltene Patientengruppe;
- Patienten mit Sepsis oder respiratorischer Insuffizienz, bei denen erst im Verlauf der Erkrankung die Diagnose gestellt werden kann. Hier sind insbesondere immunsupprimierte Patienten betroffen, unter anderem HIV-positive Patienten, bzw. Patienten mit iatrogenen Immunsuppression, bei denen auch disseminierte Infektionen vorkommen können (Landouzy-Sepsis).

Insbesondere die 2. Gruppe weist eine sehr heterogene Präsentation auf, sodass die Identifikation schwierig sein kann. Bei den Ri-

Tab. 65.1 Diagnostik bei Verdacht auf Tuberkulose

Methode	Einschränkungen
Sputum/BAL-Kultur	Ergebnisse bis zu 4 Wochen später
Nukleinsäureamplifikation	Ergebnis nach wenigen Stunden, keine Unterscheidung vital/avital (Sensitivität)
Hauttest nach Mendel-Mantoux	Abhängig vom Immunstatus des Patienten
Interferon- γ -Essays	Ebenfalls vom Immunstatus abhängig, aber in geringerem Ausmaß

sikogruppen sollte stets eine Tuberkulose differenzialdiagnostisch erwogen werden, um so frühzeitig therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können, da insbesondere die verspätete Therapie zur erhöhten Mortalität bei Patienten auf Intensivstationen beiträgt. Die Erfragung möglicher Tuberkuloseexpositionen oder positiver Hauttests sollte erfolgen.

Diagnostik

Nach wie vor ist der kulturelle bzw. direkte Nachweis von Mykobakterien aus Atemwegsmaterial die wichtigste diagnostische Methode (Tab. 65.1). Diese kann auch bei beatmeten Patienten angewendet werden, sei es gezielt in Form einer bronchoalveolären Lavage bei nachweisbaren Konsolidierungen oder tuberkulosespezifischer Veränderungen im Röntgenbild, ansonsten typischerweise aus den Oberlappen. Werden hier Bakterien gefunden, so muss die Diagnose einer offenen Tuberkulose gestellt werden, und entsprechende Isolationsmaßnahmen müssen ergriffen werden.

Neben Atemwegsmaterialien kann der Direktnachweis auch aus allen anderen Materialien bei vermuteter lokaler Infektion geführt werden. Kulturelle Nachweise gelingen derzeit meist nach 5–14 Tagen. In der Akutdiagnostik unabdingbar sind daher **Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT)**, die innerhalb weniger Stunden Ergebnisse liefern, jedoch nicht zwischen vitalen oder avitalen Pathogenen unterscheiden können und somit in der Verlaufskontrolle nur bedingt verwertbar sind. Zur Resistenztestung sind zudem weiterhin kulturelle Methoden notwendig. Die Sensitivität der NAT liegt bei 80–90% und ist ähnlich der kulturellen Diagnostik.

Zum sicheren Ausschluss einer offenen Tuberkulose sollten Proben mindestens 3-mal hintereinander untersucht werden. Sollte keine Bronchoskopie verfügbar sein, so kann Magennüchternsekret auch beim intubierten Patienten mittels Magensonde gewonnen werden.

Die indirekten Nachweismethoden wie Tuberkulinhauttests nach Mendel-Mantoux oder neuere Methoden mit Nachweis von Interferon- γ produzierenden spezifischen Zellen spielen auf der Intensivstation meist keine Rolle, da die begleitende intrinsische Immunsuppression der schweren Erkrankung die Sensitivität deutlich erniedrigt. Eine Übersicht über die Möglichkeiten der Diagnostik bietet Tab. 65.1.

➤ Bei Erstdiagnose besteht eine Meldepflicht laut § 7 Infektionsschutzgesetz.

Therapie

Die medikamentöse Therapie der Tuberkulose ist immer eine Kombinationstherapie, die von der Resistenzlage beeinflusst wird. Da diese in der Regel beim Intensivpatienten nicht bekannt ist, wird mit der Standardtherapie begonnen. Diese besteht aus der Kom-

■ **Tab. 65.2** Medikamentöse Therapie der Tuberkulose

Medikament	Dosierung	Besonderheiten	Adjustierung bei Dialyse
Isoniazid (INH)	5 mg/kg KG/Tag (max. 300 mg)	Oral und intravenös	Ja
Rifampicin	10 mg/kg KG/Tag (max. 600 mg)	Oral und intravenös, multiple Interaktionen	Nein
Pyrazinamid	15–30 mg/kg KG/Tag (maximal 2000 mg)	Oral, hepatotoxisch	Ja (Therapie nicht empfohlen)
Ethambutol	15–25 mg/kg KG/Tag (maximal 1600 mg)	Oral	Ja

bination von Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol für 2 Monate, gefolgt von 4 Monaten Isoniazid und Rifampicin. Die Dosierungen können ■ Tab. 65.2 entnommen werden.

➤ **Beachtung der Ergebnisse der Resistenztestung, die oft erst nach mehreren Wochen verfügbar sind!**

Besondere Situationen. Bestehen Bedenken bezüglich der oralen Resorption, so kann auf ein parenterales Therapieschema ausgewichen werden. Hier bietet sich die Gabe von Streptomycin in einer Dosis von 15 mg/kg KG i.v. an, bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Andere Zweitlinientherapeutika sollten nur nach Erhalt der Resistenztestung eingesetzt werden.

Bei primär verzögertem Ansprechen muss eine Verlängerung der Gesamttherapiedauer erfolgen; dies gilt ebenfalls für Fälle von Miliartuberkulose und tuberkulöser Meningitis.

Nebenwirkungen. Sowohl Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid als auch Rifampicin können zu Leberwerterhöhungen führen. Im Umfeld einer intensivmedizinischen Behandlung ist es oft schwierig, die Ursache einer solchen Leberschädigung abzugrenzen. Aufgrund der Gefahr einer fulminanten Hepatitis sollte aber im Fall einer Erhöhung auf das mehr als 3-Fache der Norm die Therapie unterbrochen und erst nach Normalisierung wieder begonnen werden. Visus- und Farbsehprüfungen sind bei sedierten Patienten meist nicht möglich, sollten aber so rasch wie möglich nachgeholt werden und insbesondere in der oft schwierigen Aufwachphase nicht in Vergessenheit geraten. Die Sehstörungen sind normalerweise vollständig reversibel.

Adjuvante Therapie. Die Gabe von Steroiden ist bei erhöhtem intrakraniellm Druck bei tuberkulöser Meningitis empfohlen [2]. Bei Patienten mit erhöhtem Vitaminbedarf (Alkoholabhängige, Schwangere, Mangelernährte) sollte eine Substitution von Pyridoxin (Vitamin B₆) erfolgen.

Hinsichtlich der Behandlung von Komplikationen unterscheidet sich die Tuberkulose nicht von anderen Infektionen, die zur respiratorischen Insuffizienz führen. So können auch bei diesen Patienten überbrückende Therapien mit Organersatzverfahren bis zum extrakorporalen Lungenersatz erfolgreich eingesetzt werden.

Prognose

Die Mortalität der Tuberkulose liegt weltweit bei 24%, in den Industrienationen bei 5–7%. Diese ist bei Patienten mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung mit 25–67% deutlich erhöht. Risikofaktoren, die mit erhöhter Mortalität assoziiert werden, sind ein verzögerter Therapiebeginn, akutes Nierenversagen, Sepsis, ARDS, Beatmungspflicht sowie begleitende nosokomiale Pneumonie [3].

Prävention

Bei nachgewiesener offener Tuberkulose muss eine Isolation des Patienten möglichst in einem Zimmer mit separater Luftführung erfolgen. Besucher und medizinisches Personal müssen Schutzkittel, Mundschutz nach Schutzklasse FFP₃ sowie bei direktem Kontakt auch Handschuhe tragen. Dies gilt auch für invasiv beatmete Patienten, insbesondere bei Tätigkeiten wie Absaugung oder Bronchoskopie.

Meist nach 2–3 Wochen korrekter Therapie sind Patienten nicht mehr infektiös, bei multiresistenten Keimen kann die Zeit verlängert sein. Eine Kontrolle mittels Lichtmikroskopie ist möglich, diese kann aber bei Nachweis avitaler Pathogene ohne Möglichkeit der Unterscheidung in die Irre führen.

65.2.2 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom ist eine Systemerkrankung, die mit Organversagen und einer hohen Mortalität einhergeht. Das Entscheidende in der Behandlung der Erkrankung ist die rechtzeitige Diagnosestellung.

Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch das Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie, die die Folgeerscheinungen **Anämie, Nierenversagen und Thrombopenie** verursacht.

Epidemiologie

Insgesamt ist das HUS eine seltene Erkrankung, die in der Allgemeinbevölkerung eine Inzidenz von ca. 5 Erkrankungen/10⁶ Einwohner pro Jahr aufweist. Bei Kindern <15 Jahren liegt die Inzidenz bei 7–10/10⁶, noch höher im Bereich <5 Jahre [4].

Bei Kindern stellen hämorrhagische Durchfallerkrankungen den Hauptauslöser dar. Diese sind meist durch *E. coli* der Gruppe der enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) bedingt und besitzen die Fähigkeit, Enterotoxine (Shiga-like Toxin) zu bilden, die zu einer Schädigung der Darmepithelien führen. Hierüber kann es zu einer Invasion von Toxinen in den Blutkreislauf kommen. Einer der bekanntesten Erreger ist der Serotyp *E. coli* O157, der im Rahmen einer Massenerkrankung im Jahr 1982 in den USA als Auslöser identifiziert werden konnte. Seltener werden auch Infektionen mit Shigellen oder *Streptococcus pneumoniae* gefunden. Bei Kindern ist das infektionsassoziierte HUS mit >90% der Hauptgrund für ein akutes Nierenversagen.

Es wird unterschieden zwischen einem »typischen« infektionsassoziiertem HUS sowie dem atypischen HUS anderer Genese.

Infektionen stellen bei Erwachsenen nur eine untergeordnete Ursache dar; in den meisten Fällen bleibt die Genese unklar, kann aber auch medikamentös induziert oder angeboren sein. Weitere assoziierte Ursachen sind in ■ Tab. 65.3 dargestellt.

Pathogenese

Im Fall des infektiösen HUS scheint es zu einer Aufnahme und Dissemination von Toxinen zu kommen, die konsekutiv zu einer Schädigung des Gefäßendothels führen. Je nach Unterart des pro-

Tab. 65.3 Ursachen eines hämolytisch-urämisches Syndroms

Infektiös	Shiga-Toxin produzierende E. coli (enterohämorrhagische E. coli), Shigellen, HIV
Medikamentös	Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin), Clopidogrel, Ticlopidin, Chemotherapeutika (Cisplatin, Bleomycin, Gemcitabin)
Schwangerschaft	
Allogene Stammzelltransplantation	
Idiopathisch	ADAM-TS13-Defizienz

duzierten Toxins unterscheiden sich die klinische Präsentation und die Prognose des Patienten.

In der Pathogenese des atypischen HUS scheint zudem eine Metalloprotease (ADAM-TS₁₃) eine Rolle zu spielen, die normalerweise den Abbau von Multimeren des von-Willebrand-Faktors induziert. Bei genetischen Formen des HUS konnte ein Mangel dieser Protease nachgewiesen werden, die bei erworbenen Formen von den auslösenden Faktoren beeinflusst werden. Dadurch kommt es zur Akkumulation der genannten Multimere mit konsekutiver Thrombozytenaggregation, Okklusion der kleinen Kapillaren und Schädigung des Gewebes. Je nach betroffenem Organ zeigt sich die Erkrankung in unterschiedlicher Ausprägung.

Klinische Präsentation

Bedingt durch die Pathogenese der Erkrankung präsentieren sich die Patienten oft oligosymptomatisch (Tab. 65.4). Beim klassischen HUS besteht eine Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen sowie laborchemisch eine ausgeprägte Thrombopenie und Anämie. Insbesondere bei atypischen Präsentationen finden sich auch neurologische Beeinträchtigungen, hier sind Bewusstseinsstörung oder Krampfanfälle möglich. Neben diesen typischen Symptomen können auch andere Organe durch die Mikroangiopathie betroffen sein; zu nennen sind das Herz, der Darm oder die Muskulatur.

Vorausgehend findet man die Symptome des gastrointestinalen Infektes mit Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen. Fieber besteht nur in 30% der Fälle, bei bis zu 50% kommt es zusätzlich zu Übelkeit und Erbrechen.

Diagnose

Die Diagnose des klassischen HUS bei Kindern kann zumeist aus der typischen Anamnese mit Diarrhö in Kombination mit einer Thrombopenie und Erhöhung der Retentionsparameter gestellt werden. Aufgrund der Zerstörung von Erythrozyten kann die Diagnose durch den Nachweis von Hämolyseparametern wie LDH-Erhöhung und Haptoglobinniedrigung sowie von Fragmentozyten im peripheren Blutausschrieb bestätigt werden.

Weitere spezifische Laborparameter sind in der Akutsituation nicht verfügbar; zur Einordnung der Erkrankung sollte bei hochgradigem Verdacht eine Bestimmung der ADAM-TS₁₃-Protease erfolgen. Hierüber kann, wenn auch nicht zeitnah, eine weitgehende Diagnosesicherung erfolgen. Differenzialdiagnostisch ist eine Sepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung zu erwägen.

Therapie

Bei Kindern mit HUS sollte die klassische Therapie eines akuten Nierenversagens mit Volumenkontrolle, Blutdruckeinstellung sowie Elektrolytausgleich erfolgen. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sollte nur im Notfall einer akuten Blutungssituation

Tab. 65.4 Symptome bei HUS

Organsystem	Symptome
Neurologisch	Somnolenz, Krampfanfälle
Hämatologisch	Thrombopenie, Anämie
Renal	Akutes Nierenversagen
Weitere betroffene Organe	Herz, Pankreas, Muskulatur, Darm

durchgeführt werden, da nicht mit einem langfristigen Anstieg der Thrombozyten zu rechnen ist. Bluttransfusionen bei ausgeprägter Anämie sind jedoch meist unausweichlich. Eine antibiotische Therapie ist auch bei infektassoziierter Erkrankung nicht indiziert, da diese Therapie mit einem schlechteren Outcome, sowohl was Überleben als auch Erhalt der Nierenfunktion angeht, assoziiert ist. Erklärt wird dies experimentell mit einer zunehmenden Freisetzung von bakteriellen Bestandteilen bzw. Toxinen in die Darmmukosa, die hierüber eine vermehrte Wirkung aufweisen können.

Weitere adjuvante Therapien werden in Studien kontrovers diskutiert. Hier ist die Durchführung einer Plasmaseparation zu nennen, die insbesondere bei neurologischer Symptomatik zum Einsatz kommt. Präventiv wird der Einsatz von Antikörpern gegen Shiga-like-Toxin in Studien evaluiert, hier zeigt sich ein möglicher Vorteil bei Einsatz während der Phase der Diarrhö [5].

Prognose

Je nach Ursache der Erkrankung ergibt sich eine unterschiedliche Prognose sowohl bezüglich des Überlebens als auch der Nierenfunktion bzw. weiterer Organmanifestationen. Das typische HUS weist eine bessere Prognose als die atypischen Formen auf.

Bei Kindern mit typischem HUS ist zunächst bei bis zu 2/3 der Fälle mit einer zumindest temporären Dialysepflichtigkeit zu rechnen. Bezüglich einer bleibenden terminalen Niereninsuffizienz wird das Risiko in Studien bei 12% angegeben, mit zusätzlich bis zu 25% fortbestehender Nierenfunktionseinschränkung [6].

Patienten mit atypischen HUS und z. B. angeborenem Mangel der ADAM-TS₁₃-Metalloprotease haben ein hohes Rezidivrisiko. Experimentelle Therapien wie die Durchführung einer Nieren- oder auch Lebertransplantation konnten bisher ihre Effektivität nicht endgültig beweisen.

Beispiel

Übernahme einer 54-jährigen Patientin aus einem peripheren Krankenhaus, Verlegung wegen zunehmender Vigilanzminderung und Verdacht auf Sepsis. Bei Ankunft zeigt sich die Patientin somnolent und ohne eindeutigen Infektfokus, anamnestisch hatte eine Diarrhö in der Vorwoche bestanden. Die Laborwerte bei Übernahme zeigen eine deutliche Thrombopenie von 14/nl, eine Anämie, Kreatininerhöhung, Troponin- und LDH-Erhöhung sowie Erhöhung der Leberparameter. Bei Verdacht auf HUS wurden 43%o Fragmentozyten nachgewiesen und eine sofortige Plasmaseparation begonnen. Obwohl diese bereits 3 h nach Übernahme durchgeführt wurde, verschlechterte sich der Zustand der Patientin zunehmend; es erfolgte eine Schutzintubation. Im Verlauf der nächsten Stunden dann kardiale Instabilität mit Asystolie 9 h nach Übernahme. Zunächst konnte eine erfolgreiche Reanimation stattfinden, 11 h nach Übernahme dann Tod im Multiorganversagen.

65.2.3 Nekrotisierende Fasziiitis

Epidemiologie

Insgesamt haben schwere Infektionen mit dem Bild einer nekrotisierenden Fasziiitis weltweit in den letzten Jahren zugenommen, auch wenn die Gründe hierfür nicht eindeutig geklärt sind. Risikofaktoren sind u. a. Diabetes mellitus, aber auch Adipositas sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit; somit Erkrankungen, die insgesamt ebenfalls zunehmen. Neben vorerkrankten Patienten können jedoch auch Infektionen aus völliger Gesundheit heraus bei jungen Erwachsenen nach Bagatelltraumata vorkommen. Epidemiologische Zahlen zur Erkrankungshäufigkeit in Deutschland liegen nicht vor, da die Erkrankung nicht meldepflichtig ist. In den USA werden ca. 1000 Erkrankungen/Jahr beschrieben, in England ca. 500 Fälle im Jahr [7].

Pathogenese

Die nekrotisierende Fasziiitis ist typischerweise eine durch Streptokokken der Gruppe A verursachte Infektion der Faszien und des Subkutangewebes. Im Unterschied zum selten intensivmedizinisch zu behandelnden Erysipel verläuft die Entzündung in tiefen Hautschichten und kann schwere toxische Schocksyndrome verursachen. Neben Streptokokken finden sich insbesondere auch anaerobe Erreger sowie Mischinfektionen; hier sind Peptostreptokokken, Bacteroides spp., E. coli, Klebsiellen und Staphylokokken zu nennen. Auslöser sind zumeist Hautverletzungen, die das Eindringen der Pathogene in das Gewebe ermöglichen, jedoch ist nur bei 10–40% aller Patienten ein erinnerliches Trauma oder eine Hautläsion zu erfragen.

Klinik

Die Diagnose der nekrotisierenden Fasziiitis basiert auf der typischen klinischen Präsentation mit dem Bild einer schweren systemischen Infektion. Hauptbetroffene Körperareale sind die Extremitäten sowie der Körperstamm, jedoch kann die Infektion prinzipiell überall auftreten. Lokal kann sich ein Erythem sowie eine Schwellung zeigen, auch findet sich oft eine livide Verfärbung. Im weiteren Verlauf können sich konfluierende Blasen, auch hämorrhagisch, als Zeichen der fortschreitenden Infektion bilden (Abb. 65.1). Aufgrund der Nekrosen im Gewebe kann es sowohl zur relativen Schmerzfreiheit kommen als auch zu stärksten Schmerzen bei noch unauffälligem Hautbefund.

Bei klinischem Verdacht auf eine Fasziiitis kann zur Diagnosesicherung sowie zur Gewinnung von Material zur mikrobiologischen

Untersuchung eine Probe mittels Einspritzen von steriler Flüssigkeit subkutan und konsekutiver Flüssigkeitsaspiration erfolgen. Hieraus kann im Gram-Präparat ein Nachweis von Bakterien erfolgen, dies schließt eine Infektion bei negativem Befund jedoch nicht aus sondern dient lediglich der Bestätigung.

Therapie

Die Therapie der nekrotisierenden Fasziiitis muss in enger Zusammenarbeit von Intensivmediziner und Chirurgen erfolgen, da sowohl die systemische Inflammation als auch die Lokalthherapie entscheidend sind.

Seitens der Chirurgie ist ein ausgiebiges Débridement notwendig, um ein Fortschreiten der Infektion zu verhindern. Intraoperativ sollte in jedem Falle ein Gram-Präparat angefertigt werden, hierdurch ist oft bereits das Keimpektrum einzugrenzen. Die antibiotische Therapie muss sowohl gegen grampositive Erreger als auch gegen Anaerobier eingeleitet werden, bis eine zielgerichtete Therapie nach Abstrich/Antibiogramm durchgeführt werden kann. Hier bietet sich z. B. eine Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum wie Piperacillin/Combactam oder einem Carbapenem an. Zusätzlich sollten Clindamycin und Penicillin G gegeben werden, um eine Unterbrechung der Toxinbildung zu ermöglichen.

Die meist notwendige rekonstruktive Chirurgie sollte erst nach Stabilisierung des Patienten sowie vollständiger Infektfreiheit erfolgen.

Prognose

Der wichtigste die Prognose bestimmende Faktor ist die Zeit bis zur Diagnosestellung und dem Beginn einer chirurgischen Intervention. Die Mortalität der Patienten ist hoch, in Studien werden Zahlen zwischen 7% und 25% genannt.

➤ Die Diagnose einer nekrotisierenden Fasziiitis wird hauptsächlich durch das klinische Bild bestimmt. Die rasche mikrobiologische Diagnostik und chirurgische Intervention bestimmen das Überleben maßgeblich.

65.2.4 Gasbrand

Ähnlich der nekrotisierenden Fasziiitis ist die Krankheit durch eine rasche bakterielle Invasion und Destruktion von Gewebe gekennzeichnet. Auch hier sind eine rasche Diagnosestellung und chirurgische Versorgung wegweisend für den weiteren Ablauf der Erkrankung

Epidemiologie

Der häufigste Erreger der Gasbrandinfektion ist Clostridium perfringens, ein obligat anaerobes, sporenbildendes Bakterium. Es ist ubiquitär z. B. im Erdreich vorhanden, sodass Infektionen jederzeit auftreten können. Seltener finden sich Clostridium septicum, Clostridium novyi sowie weitere Clostridienpezies. Therapeutisch ergeben sich hieraus keine Konsequenzen, wenn auch die Pathogenität teilweise differiert. Bedingt durch die Verbreitung des Erregers finden sich Infekte meist nach Verletzungen, die die Invasion der Sporen in das Gewebe ermöglichen. Hier sind z. B. Messerstichverletzungen oder schwere Verkehrsunfälle zu nennen. Bei postoperativen Infektionen nach z. B. orthopädischer Versorgung stammen die Sporen meist aus dem endogenen Erregerreservoir des Patienten, da diese auch über mehrere Jahre nach Verschleppung in das Gewebe noch zur Infektion führen können.



■ Abb. 65.1 Nekrotisierende Fasziiitis

Pathogenese

Clostridium perfringens erhält seine Pathogenität durch die Bildung von Toxinen. Mehrere Studien haben die Gefährlichkeit des α -Toxins nachgewiesen, das mit einer Wirkung als Phospholipase C sowie Sphingomyelinase zur lokalen Gewebsdestruktion führt. Das Θ -Toxin bildet zudem Lysine, die z. T. Granulozyten zerstören. Werden die Toxine in den Blutkreislauf aufgenommen, kommt es zur systemischen Reaktion im Sinne einer septischen Kreislauftsituation. Die Aggregation von Thrombozyten in den infizierten Arealen führt zum Bild der fehlenden Blutung bei der operativen Versorgung [8].

Klinik und Diagnostik

Ist eine Weichteilinfektion mit stärksten Schmerzen mit einem Hautemphysem verbunden, so muss an eine Gasbrandinfektion gedacht werden. Es lassen sich typischerweise Krepitationen im Gewebe palpieren, die teilweise auch radiologisch nachweisbar sind. Typischerweise treten die Beschwerden zunehmend nach einem initialen Trauma mit einer Inkubationszeit von wenigen Stunden bis zu 3 Tagen auf. Es kommt zur ödematösen Hautschwellung, teilweise mit bronzener Verfärbung; zudem treten systemische Infektionszeichen wie Somnolenz, Tachykardie, Tachypnoe, im weiteren Verlauf dann auch Hypotonie auf. Laborchemisch lassen sich Zeichen der disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung nachweisen, es kommt zum septischen Schock oft in Kombination mit einem Multiorganversagen. Im Gegensatz zur Fasziiitis greift die Infektion auch die tieferliegenden Muskelschichten an und führt hier über die Toxinwirkung zur Destruktion des Gewebes. Innerhalb weniger Stunden breitet sich die Infektion in der Tiefe weiter aus.

Die Magnetresonanztomographie kann sehr sensitiv das Befallsmuster im Gewebe nachweisen, ist jedoch bei schwerkranken Patienten oft nur mit Schwierigkeiten einzusetzen, zudem nicht überall zeitnah verfügbar. Die Computertomographie kann daher ebenfalls zur Eingrenzung des Weichteilschadens eingesetzt werden. Sonographisch lassen sich das Gewebsödem sowie Luftein-schlüsse und Flüssigkeitsverhalte nachweisen.

➤ **Stärkste Schmerzen trotz äußerlich wenig auffälligem Hautbefund sollten an eine Gasbrandinfektion denken lassen.**

Therapie

Wichtigste therapeutische Maßnahme ist auch hier die chirurgische Versorgung des infizierten Areals mit großzügigem Débridement. Oft kann eine Amputation einer betreffenden Extremität bei weitreichendem Befall nicht verhindert werden. Flankierend wird eine antibiotische Therapie mit hochdosiertem Penicillin G bis zu 20–30 Mio. Einheiten empfohlen. Auch hier gilt, dass eine adjuvante Therapie mit Clindamycin zu empfehlen ist. Kann eine Mischinfektion nicht ausgeschlossen werden, so sollte die Therapie wie bei der nekrotisierenden Fasziiitis mit einem begleitenden Breitbandantibiotikum durchgeführt werden.

Ansonsten gelten die gleichen Regeln zur Versorgung eines Patienten im septischen Schock mit Flüssigkeitssubstitution sowie weiterer adjuvanter Therapie. Der Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie hat in experimentellen Studien einen sehr positiven Effekt gehabt, die klinische Studienlage bleibt aber kontrovers. Sollte eine hyperbare Sauerstofftherapie logistisch ohne die Gefahr längerer Transportwege, die bei Intensivpatienten stets risikobehaftet sind, möglich sein, so sollte sie durchgeführt werden.

Prognose

Die Mortalität der Gasbrandinfektion ist hoch und wird in Studien zwischen 67–100% angegeben. Meist führt die Infektion über das Multiorganversagen innerhalb von 24 h zum Tod. Ist der primäre Befall an den Extremitäten nachweisbar, so ist das Überleben besser als bei Stamminfektionen.

65.3 Virale Infektionen

65.3.1 Influenza

Epidemiologie

Infektionen mit dem Influenzavirus unterliegen einer saisonalen Schwankung. In Mitteleuropa kommt es alljährlich im Winter zu einem Anstieg der Infektionen. Besonders gefährdet sind Patienten mit Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Immunsuppression, hohem sowie sehr jungem Alter (Säuglinge). In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Todesfälle, die mit Influenza assoziiert sind, auf etwa 13.000 geschätzt. Noch höhere Zahlen finden sich in Jahren, in denen neue Virustypen zirkulieren, gegen die nur eine geringe Kreuzimmunität besteht.

Neben der saisonalen Influenza treten immer wieder neue Virusstämme auf, die von tierischen Wirten auf den Menschen übergreifen. Bekannte Wirte für das Influenza-A-Virus sind Vögel, Schweine, Pferde sowie kleinere Säugetiere. Gelegentlich kommt es zur Vermischung von humanen mit tierspezifischen Virusstämmen, sodass neue Antigene in die Zirkulation eintreten (sog. Antigen-Shift). Sobald sich diese Stämme durch Anpassung im Menschen dann von Mensch zu Mensch übertragen können, besteht die Gefahr einer stärkeren Epidemie oder gar Pandemie, da für diese Virusstämme kaum Immunität vorhanden ist. In den letzten Jahren wurde zunächst die aviäre Influenza, seit 2009 die »Schweinegrippe« bzw. »Neue Grippe« als Pandemierisiko eminent. Der derzeitigen aviären Influenza ist der Sprung zur weitverbreiteten Mensch-zu-Mensch Übertragung bisher jedoch nicht gelungen.

Neue Grippe H1N1. Im Jahr 2009 trat im Rahmen eines Antigen-Shifts eine neue Grippevariante in die Zirkulation ein. Aufgrund fehlender Immunität entwickelte sich hieraus eine weltweite Pandemie mit insgesamt geringer Mortalität, die höchste Warnstufe der World Health Organization konnte im August 2010 wieder aufgehoben werden. Im Rahmen dieser neuen Influenza zeigten sich andere Risikofaktoren im Vergleich zur saisonalen Influenza, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. So sind jüngere Personen, Schwangere sowie Übergewichtige besonders gefährdet. In einer kanadischen Studie lag das Durchschnittsalter der Personen, die intensivmedizinisch betreut werden mussten, bei 32 Jahren, die 90-Tage-Mortalität bei 17,3%, die Rate der invasiven Beatmung bei 81%. Ähnliche Zahlen werden auch aus anderen Regionen gemeldet [9].

Klinik

Die klassische Präsentation einer Influenza stellen plötzlicher Krankheitsbeginn, hohes Fieber, schwere Allgemeinsymptome (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen) sowie respiratorische Beschwerden wie Husten, Schnupfen und Heiserkeit dar. Die wichtigste Komplikation ist die Pneumonie, je nach Virustyp dominiert hier entweder die Influenzapneumonie oder bakterielle Superinfektionen. Bei respiratorischem Versagen kann dann eine Intensivtherapie notwendig sein. Bei der neuen Influenza H1N1 sind diese Komplikationen selten, jedoch eher bei jüngeren Menschen aufge-

treten. Primäre Influenzapneumonien waren zu ca. 66% Ursache des respiratorischen Versagens.

Diagnostik

Bei wachen, kooperationsfähigen Patienten kann der Nachweis des Virus aus Rachenspülwasser durchgeführt werden. Alternativ kann ein hoher Nasen-Rachen-Abstrich durchgeführt werden. Hierzu stehen verschiedene Schnelltests zur Verfügung, die jedoch bei einer Sensitivität zwischen 40% und 80% den Ausschluss einer Influenza nur eingeschränkt ermöglichen. Insbesondere bei niedriger Viruslast versagen diese Tests. Eine sensitivere Methode ist der Nachweis mittels Nukleinsäureamplifikation, die nicht nur aufwendiger, sondern auch teurer und nicht überall zeitnah verfügbar ist.

Beim intubierten Patienten kann die Diagnostik aus einer bronchoalveolären Lavage durchgeführt werden, jedoch kann auch hier Rachenspülwasser oder Trachealsekret verwendet werden.

➤ **Bei einem Direktnachweis der klassischen Influenzaerreger ist der Erkrankungsfall meldepflichtig nach § 7 Infektionsschutzgesetz, zudem der Tod bei H1N1-Infektion.**

Therapie

Antivirale Substanzen gegen Influenza A und B sind Neuraminidasehemmer wie Oseltamivir und Zanamivir, gegen Influenza A auch Amantadin und Rimantadin. Aufgrund einer schnellen Resistenzentwicklung gegen Letztgenannte wird der Einsatz nur bei fehlender Verfügbarkeit von Neuraminidasehemmern empfohlen. Oseltamivir ist nur oral verfügbar, während Zanamivir als inhalative Therapie angewendet wird. Die Anwendung bei invasiv beatmeten Patienten als Verneblung ist derzeit nicht evaluiert.

Eine gute Wirksamkeit ist bei Einsatz innerhalb der ersten 48 h nach Symptombeginn nachgewiesen, sodass bei begründetem Verdacht mit entsprechender Exposition eines Risikopatienten die Therapie auch kalkuliert begonnen werden sollte. Hierdurch kann eine Reduktion der Krankheitsdauer erreicht werden; der Nachweis der Reduktion von schweren Komplikationen ist bisher aufgrund der geringen Fallzahl in Studien nicht gesichert. Bei schweren Verläufen mit respiratorischer Insuffizienz sollte immer eine Kombinationstherapie mit einer antibiotischen Therapie erfolgen. Die Details zeigt **Tab. 65.5**. Neuere Substanzen, die auch eine intravenöse Therapie erlauben, sind derzeit in der klinischen Erprobung.

Resistenzen gegen Neuraminidasehemmer wurden beobachtet, sodass wie bei konventionellen Antibiotika der Einsatz rational und zeitlich begrenzt erfolgen sollte. Die normale Therapiedauer liegt bei 5 Tagen, kann in schweren Fällen aber verlängert werden. Nebenwirkungen der Therapie sind meist gering und betreffen v. a. den Gastrointestinaltrakt.

Prävention

Jedes Jahr wird ein neuer Impfstoff gegen die saisonale Influenza im Herbst zur Verfügung gestellt. Aufgrund der Kinetik der Impfwort und Dauer sollte die Impfung möglichst im Oktober/November stattfinden. Im Umfeld des Gesundheitswesens dient die Impfung nicht primär dem Schutz des Personals, sondern soll die Infektion Gefährdeter verhindern. Dies sollte sowohl dem ärztlichen als auch dem pflegerischen Personal vermittelt werden, um einer geringen Impfrate zu begegnen.

Sollte es zur Exposition mit infektiösem Material kommen, so kann eine medikamentöse Prophylaxe mit Oseltamivir durchgeführt werden; dies sollte jedoch gegen die möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden.

Tab. 65.5 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten bei Influenza

Medikament	Dosierung Kinder	Erwachsene	Besonderheiten
Amantadin	5 mg/kg KG bis 150 mg in 2 Dosen	2×100 mg	Nur oral verfügbar Schnelle Resistenzentwicklung Wirkung nur gegen Influenza A
Oseltamivir	2×2 mg/kg KG bis 40 kg, sonst 2×75 mg	2×75 mg	Nur oral verfügbar
Rimantadin			Nur oral verfügbar Schnelle Resistenzentwicklung Wirkung nur gegen Influenza A
Zanamivir	Nicht verfügbar	2×10 mg	Nur inhalativ verfügbar

Bei nachgewiesener Influenzainfektion muss eine Isolation des Patienten erfolgen, möglichst sollte eine eigene Belüftung zur Verfügung stehen. Der individuelle Schutz sollte in Form von Schutzkittel, Atemmaske und Handschuhen erfolgen. Bei Influenzastämmen, die ein Pandemierisiko beinhalten, sollte eine Atemmaske der Schutzklasse FFP3 verwendet werden. Die Versorgung des Patienten sollte möglichst nur durch geimpftes Personal erfolgen. Die Infektiosität eines Patienten besteht in der Regel bis zu 7 Tage nach Erkrankung, jedoch sind bei Immunsupprimierten auch längere Virusausscheidungen beobachtet worden.

65.3.2 Varizella zoster

Epidemiologie

Während die Varizelleninfektion bei Kindern meist ohne Komplikationen verläuft, kann die Erstinfektion im Erwachsenenalter zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Vermutlich 3–5% aller Erwachsenen bis 40 Jahre besitzen keine Immunität. Für den Intensivmediziner sind die zerebralen Beteiligungen mit Enzephalitis, aber auch die Varizellenpneumonie von Bedeutung, die mit hoher Frequenz zur Beatmungspflicht führt und bei bis zu 20% der Erwachsenen auftritt. Als Risikofaktoren für eine Varizellen-Pneumonie konnten männliches Geschlecht sowie Nikotinkonsum in mehreren Studien identifiziert werden [10].

Erreger

Das Varizella-zoster-Virus gehört zur Gruppe der Herpesviren und wird auch als humanes Herpesvirus 3 (HHV3) bezeichnet. Das Virus ist doppelsträngig, membranumhüllt und sehr eng mit dem Herpes-simplex-Virus verwandt.

Diagnose

Wichtiges Instrument in der Diagnose der Varizelleninfektion ist eine genaue Anamnese, in der eine fehlende Varizelleninfektion in der Kindheit erfragt werden muss, zudem sollte der Kontakt zu erkrankten Kindern erfragt werden. Die zweite Komponente stellt

die körperliche Untersuchung dar, bei der ein makulopapulöses bis vesikuläres Exanthem Anlass zur spezifischen Diagnostik geben sollte. Die Kombination einer Pneumonie mit virustypischen Veränderungen in der Bildgebung der Lunge (noduläre Veränderungen sowie Zeichen der interstitiellen Pneumonie) sowie Virusnachweis z. B. mittels Nukleinsäureamplifikation aus einer bronchoalveolären Lavage (oder auch Liquor bei Verdacht auf Enzephalitis) sichern die Diagnose. Die serologische Antwort ist in der akuten Phase der Erkrankung meist nicht schnell genug, der Nachweis spezifischer IgG kann jedoch eine vorangegangene Varizelleninfektion anzeigen und somit die Erstinfektion und eine dadurch bedingte Pneumonie unwahrscheinlich machen.

➤ **Die rasche Diagnose gelingt mit Nachweis der Hautveränderungen sowie einer genauen Anamnese.**

Therapie

Die Therapie der komplizierten Varizelleninfektion im Erwachsenenalter sollte mit Aciclovir erfolgen, eine intravenöse Therapie sollte mit 5–10 mg/kg KG über 7–10 Tage verabreicht werden. Die Datenlage bezüglich einer zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden ist widersprüchlich, mehrere retrospektive Studien konnten eine schnellere Verbesserung der Beatmungsparameter zeigen, während andere Studien keinen Vorteil nachweisen konnten [11–12]. Die Entscheidung sollte daher situativ erfolgen. Bei immunsupprimierten Personen sollte die Gabe von Varizella-zoster-Immunglobulinen erwogen werden, dies gilt auch für schwer erkrankte Erwachsene in der Frühphase. Randomisierte Studien liegen hierzu jedoch nicht vor. Die Gabe von Acetylsalicylsäure sollte aufgrund der Gefahr eines Reye-Syndroms vermieden werden.

Prävention

Die Impfung von seronegativen Personen ist die beste Methode, die Erkrankung im Erwachsenenalter zu verhindern. Eine spezielle Isolation eines Patienten mit Varizellenpneumonie muss nicht erfolgen; es sollte jedoch sichergestellt werden, dass nur Personen mit nachgewiesener Immunität die Behandlung übernehmen, da die Kontagiosität sehr hoch ist. Zudem sollten bei direktem Kontakt mit dem Patienten Schutzhandschuhe getragen werden, da nosokomiale Epidemien beschrieben und immunsupprimierte Patienten besonders gefährdet sind. Postexpositionell sollte bei diesen Patienten die Gabe von Varizella-zoster-Immunglobulinen erfolgen.

65.3.3 Zytomegalovirus (CMV)

Zytomegalovirus (CMV), das größte Virus, das Menschen infizieren kann, gehört zur Betaherpesgruppe. Die CMV-Primärinfektion verläuft meistens asymptomatisch, wobei bei jungen Erwachsenen ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild beobachtet werden kann. Die Prävalenz der Infektion in der allgemeinen Bevölkerung wird auf 60–70% in den westlichen Ländern und bis 100% in einigen Gebieten von Afrika geschätzt.

Sowohl die Primärinfektion als auch die Reaktivierung aus der latenten Infektion können bei Patienten mit zellulärer Immundefizienz zu schweren klinischen Manifestationen führen. In den ersten Monaten nach Organtransplantation weist die CMV-Pneumonie eine hohe Mortalität auf [13]. Bei Patienten mit fortgeschrittener und unbehandelter HIV-Infektion stehen dagegen CMV-Retinitis, Darm- und Zentralnervensystembefall als Krankheitsmanifestationen im Vordergrund.

Erreger

Das CMV-Genom besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA. Die 230 vom Virus kodierten Proteine dienen sehr unterschiedlichen Zwecken, zur Virusaufnahme in die Zellen, zur viralen Replikation, zur Downregulierung des menschlichen Immunsystems und Latenzbildung. Im Gegensatz zu γ -Herpesviren (Epstein-Barr-, humanes Herpesvirus 8) besteht für CMV kein Hinweis auf ein onkogenes Potenzial, da CMV in vitro weder Zellen immortalisieren noch die DNA-Proliferation stimulieren kann.

Klinik

Die klinische Manifestation der CMV-Infektion hängt v. a. vom Schweregrad der Immundefizienz ab. Vor einem spezifischen Organbefall können über Tage oder Wochen Abgeschlagenheit, Fieber, leichte Anämie, Thrombozytopenie und Erhöhung der Transaminasen im Vordergrund stehen.

Akute CMV-Infektion. Die Primärinfektion im frühen Erwachsenenalter kann wie eine Mononukleose mit Fieber, Halsschmerzen, Lymphadenopathien, Splenomegalie, Lymphozytose im peripheren Blutbild und Erhöhung der Lebertransaminasen verlaufen. Beim immunkompetenten Individuum sind interstitielle Pneumonie, schwere Hepatitis, Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myokarditis und hämolytische Anämie seltene Komplikationen.

CMV-Infektion und HIV. In der Ära der kombinierten antiretroviralen Therapie ist eine schwere Reaktivierung der CMV-Infektion selten geworden. Diese opportunistische Infektion tritt typischerweise als späte Komplikation von Aids bei einer CD4-Zellzahl $<100/\mu\text{l}$, nach einer oder mehreren vorhergehenden opportunistischen Infektionen auf. Am häufigsten klagen die Patienten über progressiven Visusverlust wegen einer nekrotisierenden Retinitis. In der Frühphase beobachtet man im Augenfundus weißliche Infiltrate mit oder ohne Hämorrhagie v. a. in der peripheren Retina. Ohne CMV-spezifische Behandlung führt die Infektion zur progressiven Destruktion der Retina mit irreversiblen Visusverlust. Interessanterweise kann auch beim asymptomatischen HIV-infizierten Patienten mit CD4 $<100/\mu\text{l}$ wenige Wochen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie eine Visusverschlechterung eintreten. Es handelt sich dabei um ein sog. inflammatorisches Immunrekonstitutionsyndrom (IRIS) mit Retinitis und Vitritis von unterschiedlichem Schweregrad. Pathophysiologisch handelt sich um einen beginnenden, häufig kaum erkennbaren CMV-Befall der Retina. Wegen der raschen Verbesserung der CMV-spezifischen Immunantwort unter antiretroviraler Behandlung kommt es zu einer starken lokalen Entzündungsreaktion. Zur Behandlung dieses Syndroms kommen sowohl antivirale Substanzen als auch Steroide zum Einsatz.

Eine weitere charakteristische CMV-Manifestation bei Patienten mit Aids ist die Polyradikulopathie. Typisch ist eine aufsteigende Schwäche der unteren Extremitäten mit Verlust der Sehnenreflexe und später der Blasen- und Darmkontrolle. In 1–6 Wochen tritt eine zunehmende schlaffe Paralyse auf.

Die CMV-Enzephalitis, mit charakteristischem periventrikulärem Befall in der zerebralen Magnetresonananz, war häufig eine präterminale Aids-Manifestation vor der Zeit der kombinierten antiretroviralen Therapie. CMV kann ebenfalls den ganzen Gastrointestinaltrakt involvieren. Aids-Patienten können sowohl eine Dysphagie wegen Ösophagusulzera wie auch eine explosive wässrige bis blutige Diarrhö wegen des Kolonbefalls entwickeln.

CMV-Infektion nach Transplantation. Die immunsuppressive Therapie bei hämatopoietischer Stammzelltransplantation (HSCT) oder nach Organtransplantation geht mit dem Risiko einer schwe-

ren CMV-Infektion einher. Gleichzeitig erhöht eine aktive CMV-Infektion das Risiko der Organabstoßung.

Die Intensität der Immunsuppression bestimmt den Schweregrad der CMV-Infektion. Medikamente wie Ciclosporin und Azathioprin können auch als Monotherapie zu einer CMV-Reaktivierung führen, wobei Azathioprin in Kombination mit hochdosierten Steroiden das Risiko wesentlich erhöht. Die Anwendung vom OKT3-Antiserum zur Behandlung der Organabstoßung kann ebenfalls zu einer schweren CMV-Krankheit führen. Seronegative Organempfänger können die CMV-Infektion durch die Organspende akquirieren und haben dann das höchste Risiko einer CMV-Erkrankung. Unabhängig vom Serostatus des Spenders kann es beim CMV-seropositiven Empfänger wegen der Immunsuppression zu einer klinisch manifesten CMV-Reaktivierung kommen.

Eine CMV-Pneumonie in den ersten 4 Monaten nach HSTC ist mit einer höheren Mortalität als nach einer Nierentransplantation behaftet. Dabei könnte eine gleichzeitig auftretende Graft-versus-host-Reaktion zur Schwere des Krankheitsbildes beitragen. Die CMV-Krankheit trägt ebenfalls zur Morbidität in den ersten 14 Wochen nach Lebertransplantation, v. a. beim seropositiven Spender, bei. Klinisch dominieren hohes und andauerndes Fieber, erhöhte Leberenzyme und Hyperbilirubinämie. Die Leberbiopsie ist die einzige sichere diagnostische Methode, um zwischen CMV-Infektion und Abstoßungsreaktion zu unterscheiden und um eine korrekte sowie organrettende Therapie einzuleiten.

Nach Nierentransplantation ist die CMV-Infektion meistens weniger schwerwiegend als nach Lebertransplantation. Im Gegensatz zur häufig asymptomatischen Reaktivierung beim CMV-seropositiven Nierenempfänger führt die Primärinfektion beim seronegativen Empfänger und positiven Spender zu Fieber, Myalgien, Arthralgien, Hepatosplenomegalie, Leukopenie, Lymphozytose und atypischen Lymphozyten.

Diagnose

Bei der akuten Infektion kann man spezifische IgM-Antikörper mit einem ELISA-Test nachweisen. Diese können aber zusammen mit dem später auftretenden IgG-Antikörper Monate oder sogar Jahre persistieren. Es ist darum bei der Interpretation der CMV-Serologie bei einem unklaren Krankheitsbild immer Vorsicht geboten. Die Detektion von pp65-Antigen in Granulozyten mit monoklonalen Antikörpern war für Jahre eine wichtige Grundlage der CMV-Diagnostik.

Die Mehrheit der klinischen Laboratorien bietet heute eine quantitative molekularbiologische Diagnostik, basierend auf der Technologie der Polymerasekettenreaktion (PCR). Eine positive PCR im Liquor ist ein starker Hinweis auf einen CMV-Befall des zentralen Nervensystems. Die positive PCR im EDTA-Blut ist dagegen in Abwesenheit einer schweren zellulären Immundefizienz, z. B. beim schwerkranken Patienten auf der Intensivpflegestation, schwieriger zu interpretieren. Dabei handelt es sich häufig um eine

unspezifische CMV-Reaktivierung. Die Notwendigkeit der Behandlung mit antiviralen Substanzen ist in diesen Fällen umstritten.

Ein ähnliches diagnostisches Conundrum bietet die positive CMV-PCR in der bronchoalveolären Lavage bei Verdacht auf CMV-Pneumonie. CMV-Pneumonien treten in aller Regel nur bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten auf. Die spezifischste, aber wenig sensitive diagnostische Methode ist die Histologie.

Das Vorhandensein von aufgeblasenen Zellen mit klassischen intranukleären Inklusionen im Gewebe gilt als Goldstandard in der Diagnose der klinisch signifikanten CMV-Infektion.

Therapie

Zur Behandlung der schweren CMV-Infektionen können verschiedene antivirale Substanzen eingesetzt werden, die in [Tab. 65.6](#) mit entsprechendem Dosierungsschema präsentiert werden. Wenn die CMV-Krankheit bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion oder nach Organtransplantation diagnostiziert wird, ist die Indikation der Behandlung immer gegeben. Bei immunkompetenten Patienten ist der Schweregrad des Verlaufs für den möglichen Einsatz antiviraler Substanzen bestimmend.

Ganciclovir ist aktiv gegen alle Herpesviren und wird als Mittel der 1. Wahl in der Behandlung der CMV-Infektion eingesetzt. Für die Aktivierung braucht es einen ersten Phosphorylierungsschritt durch ein Virusenzym, das vom UL97-Gen kodiert wird. Ganciclovirmonophosphat wird dann durch menschliche Enzyme zum Triphosphat umgewandelt. Eine Mutation im CMV UL97-Gen führt zur Ganciclovirresistenz, die nach längerer oder wiederholter Behandlung von immunkompromittierten Patienten beobachtet wird.

Valganciclovir ist der Valinester von Ganciclovir. Es ist durch eine gute orale Bioverfügbarkeit charakterisiert (ca. 68%) und hat Ganciclovir v. in der Erhaltungstherapie weitgehend ersetzt. Häufigste Nebenwirkungen von Ganciclovir und Valganciclovir sind Neutropenie und Trombozytopenie.

Als Alternative zu Ganciclovir und Valganciclovir steht **Cidofovir** zur Verfügung. Es braucht keinen Phosphorylierungsschritt durch virale Enzyme und ist darum aktiv gegen Ganciclovir-resistente CMV-Stämme. Wegen der langen intrazellulären Halbwertszeit kann Cidofovir einmal wöchentlich in der Induktionsphase (2 Wochen) und dann alle 2 Wochen verabreicht werden. Der Nierentoxizität mit irreversibler Schädigung des proximalen Tubulus kann durch Gabe von Probenecid vorgebeugt werden.

Foscarnet, ein direkter Hemmer der CMV-Polymerase, ist ebenfalls gegen Ganciclovir-resistente CMV wirksam. Da in vitro eine synergistische Wirkung von Ganciclovir mit Foscarnet gezeigt wurde, kann der kombinierte Einsatz beider Substanzen bei schweren Fällen erwogen werden. Wegen der schlechten subjektiven Verträglichkeit und signifikanter Nephrotoxizität wird Foscarnet selten verschrieben.

Die antivirale **Prophylaxe** oder **präventive Therapie** bei Nachweis von CMV-DNA im Blut kann die Inzidenz der CMV-Infektion bei transplantierten Patienten wesentlich senken. Ganciclovir i.v.,

Tab. 65.6 Antivirale Therapie der CMV-Infektion

Medikament	Substanz	Induktionstherapie* (erste 2 Wochen)	Erhaltungstherapie*
Ganciclovir	Guanosinanalogue (Nukleosid)	5 mg/kg KG, 2× täglich i.v.	5 mg/kg KG, 1× täglich
Valganciclovir	Valinester von Ganciclovir	900 mg, 2× täglich p.o.	900 mg (2 Tbl.), 1× täglich
Cidofovir	Cytosinanalogue (Nukleotid)	5 mg/kg KG, 1× pro Woche i.v.	5 mg/kg KG, 1× alle 2 Wochen
Foscarnet	Pyrophosphatanalogue	90 mg/kg KG, 2× täglich in 2 Dosen (über mindestens 2 h)	90–120 mg/kg, 1× täglich

* Die Dosierung muss bei Niereninsuffizienz angepasst werden. Cidofovir ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Valganciclovir p.o. sowie Valacyclovir p.o. werden zu diesem Zweck eingesetzt, hochtitrige CMV-spezifische Immunglobuline in der Therapie der CMV-Pneumonie. Die Transplantationszentren verfügen über die aktuellen Protokolle zur CMV-Prävention.

65.3.4 Tollwut

Tollwut ist eine virale Enzephalomyelitis, die, einmal ausgebrochen, trotz modernster Intensivbehandlung in praktisch 100% der Fälle zum Tode führt. Aus diesem Grund ist die Prävention von höchster Bedeutung [14].

Erreger und Epidemiologie

Das klassische Tollwutvirus infiziert verschiedene Säugetiere, wobei in Europa v. a. der Hund und der Fuchs, in den USA auch Fledermäuse für die Übertragung auf den Menschen verantwortlich sind. Weltweit sterben pro Jahr zwischen 50.000 und 100.000 Menschen an der Tollwut, wobei die meisten Fälle in Indien und China vorkommen. Deutschland gilt seit 2008 als tollwutfrei, jedoch sterben in Europa (zumeist Osteuropa) bis zu 10.000 Menschen/Jahr. Im Jahr 2004 wurde die Übertragung an 4 Patienten durch Organtransplantation dokumentiert.

Klinik

Der Mensch wird durch den Biss eines tollwütigen Tieres infiziert. Das Virus gelangt in periphere Nervenendigungen, von dort aus in das zentrale Nervensystem und verursacht hier eine Enzephalitis. Die Inkubationszeit der Tollwut ist, in Abhängigkeit von der Lokalisation der Wunde, unterschiedlich und beträgt zwischen 3 Wochen und 3 Monaten. In seltenen Fällen kann die Inkubationszeit auch 1 oder mehrere Jahre dauern.

Nach einem Prodromalstadium von 2–10 Tagen mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Fieber treten die ersten neurologischen Symptome auf. Ein Teil der Patienten klagt über Schmerzen und Parästhesien im Bereich der Wunde. Nachfolgend imponieren Hyperaktivität, Verwirrtheit, Halluzinationen und Anfälle mit Agitiertheit (Exzitationsphase). Als Ausdruck der Dysautonomie beobachtet man Hyperthermie, Tachykardie, Blutdruckschwankungen und Hypersalivation. Als klassisches Zeichen kann auch die Hydrophobie, d. h. Auftreten von schweren lokalen Spasmen beim Versuch, Wasser zu trinken, kombiniert mit Angst auftreten. Die Exzitationsphase wird von der paralytischen Phase abgelöst, bei der die Patienten zunehmende Lähmungen entwickeln, gefolgt von einem progredienten Koma. Die Krankheit führt praktisch immer in 1–2 Wochen zum Tod.

Diagnose

Vor Auftreten der typischen klinischen Zeichen ist die Diagnose einer Tollwutinfektion praktisch unmöglich, sodass sich die Verdachtsdiagnose insbesondere aus dem Verhalten eines auffälligen Tieres ergibt. Das Virus kann mittels Immunfluoreszenz aus Haut- oder Nervengewebebiopsien, oder mit RT/PCR (»reverse transcriptase polymerase chain reaction«) im Speichel sowohl beim Menschen als auch im Tier nachgewiesen werden. Ist eine Untersuchung des verursachenden Tieres möglich, so sollte die entsprechende Diagnostik durchgeführt werden. Andere Verfahren wie Liquoruntersuchungen, die oft eine mononukleäre Pleozytose zeigen, oder die Magnetresonanztomographie des Gehirns oder das Elektroenzephalogramm zeigen keine krankheitsspezifischen Veränderungen. Andere behandelbare Erkrankungen, wie die Herpes-simplex-Enzephalitis, Tetanus und Vergiftung mit atropinartigen Substanzen, müssen vor der Diagnose einer Tollwut ausgeschlossen werden.

Behandlung

Es gibt keine wirksame Behandlung der Tollwut.

Eine amerikanische Expertengruppe empfiehlt für Erkrankte folgendes Protokoll: aktive Tollwutimpfung, Antitollwutimmunglobulin, intravenöses oder intraventrikuläres Ribavirin, intravenöses oder intraventrikuläres Interferon α . Die einzige Person, die eine symptomatische Tollwut überlebt hat, wurde mit neuroprotektiven Maßnahmen, Ribavirin i.v. und Amantadin p.o. behandelt [15].

Die **Postexpositionsprophylaxe** muss so früh wie möglich erfolgen. Die Entscheidung, ob diese bei der Art von Exposition indiziert ist, hängt von der lokalen Epidemiologie ab. Ist eine Tollwutexposition möglich, muss sofort eine kombinierte postexpositionelle aktive und passive Impfung gemäß Angaben der Impfstoffhersteller durchgeführt werden. Das Antitollwutimmunglobulin wird teils periläsionell im Bereich der Wunde, teils intramuskulär injiziert.

Prävention

Verschiedene inaktivierte Tollwutimpfstoffe stehen zur aktiven Immunisierung zur Verfügung. Die Impfung sollte bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko wie z. B. Laborpersonal, Tierärzte, Wildhüter und Jäger in Endemiegebieten etc. durchgeführt werden. Die Impfung kann auch für Personen, die für mehr als einen Monat im Ausland in ein Endemiegebiet reisen, empfohlen werden. Nach einer tollwutverdächtigen Exposition wird auch bei Geimpften eine postexpositionelle aktive Immunisierung empfohlen.

65.3.5 Virale hämorrhagische Fieber

Unter viralem hämorrhagischem Fieber versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, die klinisch akut beginnen und mit folgenden Symptomen einhergehen:

- Fieber,
- Myalgien,
- Kopfschmerzen,
- respiratorische Störungen,
- gastrointestinale Störungen,
- Lungenödem,
- Schock,
- schwerste Haut- und Schleimhautblutungen.

In der Regel werden diese Erkrankungen von Insekten oder Tieren übertragen und in Europa v. a. bei Rückkehrern aus Endemiegebieten beobachtet. Obwohl Ribavirin für einige der Erreger möglicherweise eine wirksame Behandlung darstellt, bleibt die gute intensivmedizinische Betreuung der Komplikationen von zentraler Bedeutung.

! Cave

Die hohe Infektiosität, verbunden mit der hohen Virulenz einzelner Erreger, erfordert eine frühe, rigorose und konsequent durchgeführte Isolation im Verdachtsfall.

Erreger, die ein virales hämorrhagisches Fieber auslösen können, sind in **■** Tab. 65.7 dargestellt.

Gemeinsamkeiten viraler hämorrhagischer Fieber

Es handelt sich um sehr akut auftretende Erkrankungen mit hohem Fieber, Multiorganbefall und generalisierten Kapillarschäden, die neben den charakteristischen Haut- und Schleimhautblutungen oft mit einem Lungenödem einhergehen. Todesursache ist in der Regel ein hypovolämischer Schock, z. T. begleitet von einem ARDS. Die meisten Erkrankungen sind Zoonosen und werden eher in ländlichen Gebieten übertragen. Alle viralen hämorrhagischen Fieber ha-

■ **Tab. 65.7** Viren, die ein hämorrhagisches Fieber hervorrufen können

Virusfamilie	Hauptvertreter	Endemiegebiete
Bunyaviridae	Krim-Kongo-Fieber, verschiedene Hantaviren	Afrika, Südosteuropa, mittlerer Osten und Asien; weltweit
Arenaviridae	Lassavirus, Junin-, Machupo-, Guanarito- und Sabiavirus	Westafrika, Südamerika
Filoviridae	Marburg- und Ebola-virus	Zaire, Südsudan, Gabun
Flaviviridae	Gelbfiebertvirus, Denguevirus	West- und Zentralafrika, Asien, Teile von Afrika; Zentral- und Südamerika

ben eine Inkubationszeit, die kürzer als 4 Wochen ist. Eine genaue Anamnese kann hierbei Hinweise auf den Erreger liefern.

Generell geht es bei der Behandlung darum, die Komplikationen der akuten Phase der Erkrankung zu behandeln, da sich die Patienten in der Regel danach rasch und komplett wieder erholen. Das Hauptproblem ist das Auftreten eines Kapillarlecks mit hypovolämischem Schock und Hämokonzentration, die durch kontrollierte Volumengabe behandelt werden müssen.

Ausgedehnte Blutungen führen zu Anämie und Thrombopenie, die durch Blutersatzprodukte korrigiert werden müssen. Eine disseminierte intravasale Gerinnung gehört nicht zur Klinik der viralen hämorrhagischen Fieber, kann aber im Rahmen einer Sekundärkomplikation wie der bakteriellen Sepsis hinzukommen. Lungenödem und ARDS erfordern häufig eine maschinelle Beatmung, und ein Nierenversagen muss durch eine Nierenersatzbehandlung überbrückt werden. Nicht selten treten auch ZNS-Komplikationen mit intrazerebralen Blutungen und Krämpfen auf, weiterhin Herzrhythmusstörungen sowie Leberfunktionsstörungen, v. a. bei Gelbfieber.

Differenzialdiagnose

Die folgenden Infektionskrankheiten müssen differenzialdiagnostisch bei einem Patienten mit akuter Krankheit, Fieber und hämorrhagischem Ausschlag in Betracht gezogen werden: eine bakterielle Sepsis mit Purpura fulminans/disseminierter intravasaler Gerinnung, verursacht durch *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, gramnegative Keime, *Capnocytophaga canimorsus* oder andere Erreger, weiterhin eine Rickettsiose, eine Leptospirose sowie eine Malaria.

Antivirale Behandlung

Eine spezifische Behandlungsmöglichkeit besteht in der Gabe von Ribavirin in einer Dosierung von 2 g i. v. als Erstdosis, dann 1 g i. v. alle 6 h für 4 Tage, danach 0,5 g alle 8 h für weitere 6 Tage. Diese Behandlung wird für Lassafieber empfohlen, ist aber möglicherweise auch beim südamerikanischen hämorrhagischen Fieber, dem Krim-Kongo-Fieber und bei Hantaviren wirksam.

! Cave

Weder Austauschtransfusionen noch Steroide scheinen bei viralem hämorrhagischem Fieber wirksam zu sein.

Vorsichtsmaßnahmen im Krankenhaus

Diese haben das Ziel, sekundäre Erkrankungsfälle zu vermeiden. An ein virales hämorrhagisches Fieber muss bei jedem Patienten gedacht werden, der innerhalb von 4 Wochen nach der Rückkehr aus einem Endemiegebiet akut Fieber, Allgemeinsymptome und Haut- und Schleimhautblutungen entwickelt.

Patienten, die diese Kriterien – Fieber, Allgemeinsymptome und Haut- und Schleimhautblutungen – erfüllen, sollten hospitalisiert und für 3 Wochen in einem Einzelzimmer, möglichst mit Unterdruckbelüftung, isoliert werden. Die Übertragung findet v. a. durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten statt, möglicherweise auch aerogen. Es empfiehlt sich deshalb das Tragen von Schutzkleidung, Hochleistungsatemschutzmasken, chirurgischen Handschuhen, Kopfbedeckung und Schutzbrille. Sämtliche Körperflüssigkeiten müssen mit den notwendigen Sicherheitsmaßnahmen behandelt werden. Alle Personen innerhalb des Krankenhauses, die möglicherweise mit kontaminiertem Material in Kontakt kommen könnten, müssen entsprechend informiert und die notwendigen Schutzmaßnahmen sichergestellt werden [16].

Wichtige **Kontaktadresse** bei Verdacht auf ein virales hämorrhagisches Fieber:

- Bernhard-Nocht-Institut (BNI), Bernhard-Nocht-Str. 74, D-20359 Hamburg, Tel.: +49/40/42 818 0.

65.4 Parasitäre Infektionen

65.4.1 Malaria

Infektionen mit *Plasmodium vivax*, ovale und *malariae* verlaufen auch für Touristen praktisch nie tödlich und können in der Regel ambulant behandelt werden.

- **Eine schwere Malaria kann durch Infektion mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium knowlesi* ausgelöst werden. Sie führen zu einer Reihe von Komplikationen, die eine Intensivbehandlung erfordern und eine Letalität von 10–50% aufweisen.**

An eine Malaria muss bei jedem Patienten mit Fieber gedacht werden, der von einer Tropenreise zurückkehrt [17].

Erreger

Plasmodium-falciparum-Sporozoitien infizieren primär Hepatozyten, in denen sie zu Schizonten werden. Nach 1–2 Wochen platzen die infizierten Hepatozyten, und Merozoiten werden in die Blutbahn freigesetzt. In der Phase der Parasitämie treten die typischen klinischen Symptome auf. Im Gegensatz zu *P. vivax* und *P. ovale* persistiert *P. falciparum* nicht in der Leber. Die freigesetzten Merozoiten infizieren die Erythrozyten, reifen zu Schizonten aus und setzen nach Ruptur des Erythrozyten erneut Merozoiten frei. Es ist mit einer Inkubationszeit von 7 Tagen bis zu mehreren Monaten (im Mittel 2 Wochen) zu rechnen, insbesondere bei einer unvollständig aktiven Chemoprophylaxe.

Epidemiologie

Plasmodium falciparum ist der häufigste Erreger einer Malaria in Afrika, Haiti, in verschiedenen Ländern Südamerikas, in Südostasien und in Neuguinea, während *P. vivax* häufiger auf dem indischen

Subkontinent auftritt. Weitere humanpathogene Plasmodien sind *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi*. *P. knowlesi*, der kürzlich in Malaysia beschrieben wurde, kann zu einer hohen Parasitämie und schwerem klinischem Verlauf führen. Der wiederholte Kontakt mit dem Parasiten führt zu einer partiellen Immunität, die einige Jahre nach Verlassen des Endemiegebiets wieder verschwinden kann.

Neben der Übertragung durch Anophelesmücken kann die Krankheit selten durch Bluttransfusionen, kontaminierte Kanülen, Organtransplantation und transplazentar übertragen werden. In Europa werden die meisten Fälle bei Tropenrückkehrern und Ausländern aus Endemiegebieten beobachtet.

Pathogenese

Bei der Ruptur der Schizonten werden vom Parasiten Stoffe freigesetzt, die zur Makrophagenstimulation und der Freisetzung von Interleukin 1, Tumornekrosefaktor α und anderen proinflammatorischen Zytokinen führen. Parasitenhaltige Erythrozyten adhären zudem im Bereich der Venolen verschiedener Organe, insbesondere des Gehirns, der Nieren, des Darms, der Plazenta, der Skelettmuskulatur und der Leber. Folge davon sind Ischämie, Hypoxie und anaerobe Glykolyse, verbunden mit einer erhöhten Laktatproduktion.

Klinik

Eine schwere bzw. komplizierte Malaria besteht bei Vorhandensein von mindestens einem der in Tab. 66.8 aufgelisteten Kriterien. Patienten mit schwerer Malaria werden so rasch wie möglich auf eine Intensivstation aufgenommen und mit Chinin behandelt.

ZNS. Die klinischen Zeichen einer zerebralen Malaria sind Bewusstseinsstörungen, generalisierte Krämpfe und Augenmotilitätsstörungen. Das Auftreten einer Dezerebrierungsstarre und Retinalblutungen sind Ausdruck einer schlechten Prognose. Überlebende können nach einigen Tagen aus dem Koma erwachen und haben nur selten neurologische Folgeschäden.

Ein schwerer Verlauf ist v. a. bei kleinen Kindern, schwangeren Frauen, älteren Patienten, Immunsupprimierten und bei Asplenie zu erwarten. Bei Vorhandensein von zerebralen Symptomen müssen unbedingt andere Ursachen wie virale oder bakterielle Meningoenzephalitiden ausgeschlossen werden.

! Cave

Eine Hypoglykämie kann Symptome eines zerebralen Befalls nachahmen und tritt gehäuft als Nebenwirkung unter Therapie mit Chinin und Chinidin auf.

Herz, Kreislauf und Lunge. Das akute Lungenödem ist eine gefürchtete Komplikation, v. a. bei Fällen mit hoher Parasitämie und bei schwangeren Patientinnen. Hypotonie und Schock können Ausdruck einer Dehydratation bei Fieber, einer akuten Blutung oder einer gramnegativen Sepsis, die nicht selten als Komplikation einer Malaria auftritt, sein. Eine Laktatazidose ist Ausdruck der Gewebhypoxie.

Niere und Leber. Etwa 33% der Patienten mit schwerer Malaria entwickeln Nierenfunktionsstörungen, die bis zur akuten Tubulonekrose führen können. Der Ikterus ist Ausdruck der intravasalen Hämolyse, kombiniert mit einer Hepatozytendysfunktion.

Blutgerinnung. Leichtere Störungen der Blutgerinnung mit Aktivierung der plasmatischen Gerinnung oder Thrombozytopenie sind häufig. Eine disseminierte intravasale Gerinnung kann bei schwerer Malaria vorkommen.

Tab. 65.8 Kriterien für eine schwere (=komplizierte) Malaria. Definitionsgemäß genügt ein Kriterium

Klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> ■ Krämpfe, Somnolenz, Koma (zerebrale Beteiligung) ■ Arterielle Hypotonie bis zum Schock ■ Hohe respiratorische Frequenz, Kussmaul-Atmung ■ Ikterus ■ Wiederholtes Erbrechen ■ Hyperpyrexie ($>40^{\circ}\text{C}$) ■ Extreme Schwäche
Laborparameter	<ul style="list-style-type: none"> ■ Parasitämie $>5\%$ ■ Disseminierte intravasale Gerinnung ■ Hämoglobinurie (intravasale Hämolyse) ■ Blutglukose $<2,8\text{ mmol/l}$ ($<50\text{ mg/dl}$) ■ Kreatinin $>250\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($>3\text{ mg/dl}$) ■ Hämoglobin $<7\text{ g/dl}$ ■ Bilirubin $>40\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($>3\text{ mg/dl}$) ■ arterieller pH-Wert $<7,2$

Diagnose

Die Diagnostik beginnt mit einer detaillierten Reise- und Prophylaxeanamnese. Sobald als möglich müssen dicke und dünne Blutausstriche angefertigt werden, um die Diagnose zu stellen. Ein einmaliger negativer Ausstrich schließt eine Malaria nicht aus, vielmehr sollten weitere Ausstriche alle 6–8 h, wenn möglich bei Schüttelfrost und Fieberanstieg, abgenommen werden. Falls mindestens 3 Ausstriche negativ sind, wird die Diagnose Malaria unwahrscheinlich. Fälle von zerebraler Malaria mit negativem peripherem Ausstrich sind jedoch beschrieben worden.

Aufgrund der Morphologie kann im Ausstrich oft die Artidiagnose gestellt und die Parasitendichte in % der befallenen Erythrozyten quantifiziert werden. Bei einer Parasitendichte von $>2\%$ sollte eine engmaschige, d. h. 6-stündliche Kontrolle der Parasitendichte durchgeführt werden. Schnelltests, die den Nachweis von Plasmodiumantigenen ermöglichen, erleichtern das Screening, ersetzen aber die morphologische Diagnostik nicht.

Die Differenzialdiagnose der Malaria erfasst v. a. Influenza, Typhus, bakterielle Sepsis, Dengue, akute Schistosomiose, Leptospirose, Infektion durch *Rickettsia* sp., *Borrelia recurrentis* und Gelbfieber.

Therapie

Die in der ► Übersicht dargestellten allgemeinen Behandlungsrichtlinien gelten für Patienten mit schwerer Malaria.

Allgemeine Behandlungsempfehlungen für Patienten mit schwerer Malaria

- Verlegung des Patienten auf die Intensivstation.
- Lumbalpunktion bei klinischem Verdacht auf Beteiligung des Zentralnervensystems.
- Berechnung der Medikamentendosierung aufgrund des Körpergewichts und schnellstmöglicher Beginn mit einer Antimalariachemotherapie.
- Regelmäßige Kontrolle der Laborparameter, insbesondere Blutglukose und arterielle Blutgasanalyse, Laktatkonzentration, Parasitämie, Thrombozyten, Gerinnungsparameter und Nierenfunktion.



- Sorgfältige Überwachung des intravasalen Volumenstatus; hier ist oft die Anlage eines zentralvenösen Katheters (oder eines Pulmonalarterienkatheters) erforderlich. Vorsichtige Flüssigkeitszufuhr, um das Auftreten eines Lungenödems zu verhindern.
- Überwachung der Körpertemperatur: Einsatz von physikalischen Mitteln, kombiniert mit Antipyretika bei schwerer Hyperthermie.
- Blutkulturen zum Ausschluss einer begleitenden Bakteriämie oder Sepsis anderer Ursache, frühzeitiger Einsatz von Breitspektrumantibiotika bei Verdacht auf Sepsis.
- Kontrolle der Urinproduktion, meist durch Einlage eines Urinkatheters.
- Kontrolle des spezifischen Gewichts und der Natriumkonzentration im Urin.

Die Behandlung einer komplizierten Malaria, bei der entweder Plasmodium falciparum nachgewiesen wurde oder die Artdiagnose noch nicht erfolgte, wird in der Regel parenteral mit Chinin durchgeführt. Für Chinindihydrochlorid wird das in der ► Übersicht dargestellte Dosierungsschema empfohlen.

Empfohlenes Dosierungsschema für Chinindihydrochlorid

- Initialdosis 7 mg/kg KG Chinindihydrochlorid (Salz) über 30 min in 100 ml Glukose 5% i. v.
- Unmittelbar anschließend 10 mg/kg KG über 4 h in 250 ml Glukose 5% i. v.
- Die Maximaldosis von 2,5 g Chinindihydrochlorid sollte am 1. Tag nicht überschritten werden.
- Danach 10 mg/kg KG i. v. in 250 ml Glukose 5% über 4 h, 3× pro Tag, d. h. alle 8 h.
- Nach 48–72 h und günstigem Verlauf kann die Tagesdosis auf 1,8 g, d. h. 3× 600 mg pro Tag, reduziert werden.
- Bei günstigem Verlauf kann auf eine perorale Behandlung mit Chininsulfat 3× 600 mg/Tag p. o. für 7 Tage, kombiniert mit Doxycyclin 200 mg/Tag p. o., gewechselt werden.

Als Alternative zur Chinindihydrochlorid können **Artemisinin-derivate** (Artesunate, Artemether) zuerst parenteral und per os, nach Angaben des Herstellers eingesetzt werden.

Schwangerschaft. Die Therapie erfolgt bevorzugt mit Chinin; zusätzlich sollte ein Gynäkologe in die Betreuung einbezogen werden. Anstelle von Doxycyclin wird bei Schwangeren Clindamycin 5 mg/kg KG 3× pro Tag angewandt.

! Cave

Die Behandlung in der Schwangerschaft ist besonders risikoreich, da vermehrt schwere Hypoglykämien, ein Lungenödem oder ein Abort auftreten können.

Nebenwirkungen. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Chinin sind: Tinnitus, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen und Krämpfe. Bei Überdosierung kann Aktivkohle per os gegeben werden.

Austauschtransfusion. Bei sehr hoher Parasitämie (>15%) und bei schwerer disseminierter intravasaler Gerinnung muss eine Austauschtransfusion erwogen werden.

Die von der World Health Organisation publizierten Richtlinien für die Behandlung der schweren Malaria können unter <http://apps.who.int/malaria/treatmentguidelines.html> heruntergeladen werden.

Prävention

Die Malariaprävention basiert auf dem Vermeiden eines Kontakts mit dem Moskitovektor und der medikamentösen Prophylaxe. Verschiedene Impfpräparate sind zurzeit in klinischer Prüfung.

65.5 Infektionen unter iatrogenen Immunsuppression

Im Rahmen des zunehmenden Einsatzes von potenten Immunsuppressiva nehmen auch die Komplikationen dieser Therapien zu. Neben malignen stehen infektiöse Erkrankungen im Vordergrund. Diese weichen im Erregerspektrum häufig von denjenigen des vorab »gesunden« Patienten ab, sodass eine besondere Diagnostik notwendig ist. Auch die klinische Symptomatik eines immunsupprimierten Patienten ist oft weniger ausgeprägt oder vollständig divergierend.

- Die klinische Symptomatik von immunsupprimierten Patienten ist initial oft milde, bevor dann eine rasche Dekompensation stattfindet. Fieber und andere Zeichen der Infektion können vollständig fehlen.

Im Folgenden wird auf die Diagnostik bzw. die zu erwartenden Infektionsarten eingegangen, die in verschiedenen Szenarien typisch sind. Hierbei bleiben Infektionserreger unberücksichtigt, gegen welche keine spezifische Therapie vorhanden ist und bei denen sich aus der Diagnostik somit keine therapeutische Relevanz ergibt. Auch wird der Schwerpunkt auf solche Infektionen gelegt, die auf der Intensivstation zu finden sind. Bezüglich der spezifischen Therapie wird auf die entsprechenden weiterführenden Kapitel verwiesen.

Es wird die Immunsuppression nach solider Organtransplantation, bei hämatologischen Erkrankungen sowie bei Autoimmunerkrankungen im weitesten Sinne unterschieden.

65.5.1 Infektionen nach Organtransplantation

Je nach der Zeitspanne, die seit der Organtransplantation vergangen ist, wandelt sich das erwartete Erregerspektrum abhängig vom Grad der Immunsuppression (► Tab. 65.9; [13]).

! Cave

Bei Patienten, die Abstoßungsreaktionen durchgemacht und somit eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie erhalten haben, kann sich dieser Zeitrahmen entsprechend verschieben.

65.5.2 Infektionen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen/ rheumatologischen Erkrankungen

Im zunehmenden Maße werden immunsuppressive Therapien bei Patienten mit rheumatologischen, autoimmun oder anderen Erkrankungen eingesetzt, z. B. bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis oder Kollageno-

Tab. 65.9 Infektionen nach Organtransplantation

Zeitraum	Infektionen/Erreger
1. Monat	Nosokomiale Infektionen (► Kap. 64) <ul style="list-style-type: none"> — Multiresistente Erreger (MRSA, VRE) — Wundinfektion — Katheterinfektionen Vom Fremdsponder übertragene Infektionen (sehr selten) <ul style="list-style-type: none"> — HIV, HSV, Tollwut, West-Nil-Virus, Trypanosomen, Rabies, LCMV
2.–6. Monat	Pneumocystis jiroveci Hepatitis-B/C-Infektion Virale Infektionen (HSV, CMV, VZV, EBV) Listerien Nokardien Toxoplasmose
>6 Monate	Reaktivierung latenter Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> — CMV — HSV Pneumonien

sen. Gemeinsam ist allen Erkrankungen, dass eine zunehmende immunsuppressive Therapie durchgeführt wird. Hierzu zählen sowohl die Substanzen, mit denen bereits langjährig Erfahrung besteht wie z. B. Steroide, Cyclophosphamid, Azathioprin oder auch Methotrexat, als auch neue insbesondere antikörperbasierte Therapien.

Zunehmende Bedeutung erlangt derzeit die Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, die insbesondere in diesem Patientenkollektiv mit hoher Mortalität verbunden ist. Diese sollte somit differenzialdiagnostisch immer in Erwägung gezogen werden. Bezüglich weiterer Pneumonien unter Immunsuppression ► Kap. 39.

Neben der Infektion mit opportunistischen Erregern kann es auch in diesem Risikokollektiv zur Reaktivierung latenter Infektionen kommen. Fatale Ausgänge sind z. B. im Rahmen einer fulminanten Hepatitis B oder auch einer Tuberkulosesepsis beschrieben (► Tab. 65.10).

65.5.3 Infektionen bei hämatologischen Erkrankungen/Knochenmarkstransplantation

Insbesondere bei Patienten nach Knochenmarkstransplantation in der Phase der Neutropenie können bakterielle Infektionen mit der Folge einer Sepsis auftreten. Das Erregerspektrum ist hier selbst im Vergleich zu anderen immunsupprimierten Personen deutlich erweitert. Neben ZNS-Infektionen stehen Pneumonien im Vordergrund. Es wird auf den entsprechenden Abschnitt im ► Kap. 39 verwiesen.

Beispiel. Vorstellung einer 34-jährigen Patientin in der Notaufnahme mit Husten, Dyspnoe und zunehmender Allgemeinzustandsverschlechterung. Vor wenigen Wochen Beginn einer Therapie mit Prednisolon sowie Chloroquin bei Verdacht auf Kollagenose mit positiven antinukleären Antikörpern (ANA) bei Gelenkbeschwerden und Hautveränderungen. Trotz rascher Einleitung einer antibiotischen Therapie bereits wenige Stunden nach Aufnahme weitere respiratorische Verschlechterung und Beginn einer invasiven Beatmung. Bei rascher Eskalation der Beatmungsparameter Verlegung in ein Zentrum, bei Lungenversagen Beginn einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) sowie Hochfrequenzbeatmung.

Tab. 65.10 Komplikationen bei chronischen Erkrankungen unter Immunsuppression

Erkrankung	Komplikation
Hepatitis B	Leberversagen
Herpes simplex	Enzephalitis, Meningitis
Toxoplasmose	Vigilanzminderung, neurologische Symptomatik
Tuberkulose	Landouzy-Sepsis, Miliartuberkulose

In der weiteren Diagnostik Nachweis von säurefesten Stäbchen und Diagnose einer Landouzy-Sepsis mit Befall von Darm, Nieren und der Lunge. Ein Tuberkulin-Hauttest vor Beginn der immunsuppressiven Therapie war negativ geblieben.

Literatur

- 1 Institut, R.K., Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007. 2009, Robert Koch Institut
- 2 Prasad, K. and M.B. Singh, Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 2008 (1): CD002244
- 3 Erbes, R., et al., Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. Eur Respir J, 2006. 27 (6): 1223–8
- 4 Scheiring, J., S.P. Andreoli, and L.B. Zimmerhackl, Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). Pediatr Nephrol, 2008. 23 (10): 1749–60
- 5 Mukherjee, J., et al., Human Stx2-specific monoclonal antibodies prevent systemic complications of Escherichia coli O157:H7 infection. Infect Immun, 2002. 70 (2): 612–9
- 6 Scheiring, J., A. Rosales, and L.B. Zimmerhackl, Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. Eur J Pediatr, 2010. 169 (1): 7–13
- 7 Golger, A., et al., Mortality in patients with necrotizing fasciitis. Plast Reconstr Surg, 2007. 119 (6): 1803–7
- 8 Stevens, D.L., The pathogenesis of clostridial myonecrosis. Int J Med Microbiol, 2000. 290 (4–5): 497–502
- 9 Kumar, A., et al., Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA, 2009. 302 (17): 1872–9
- 10 Jones, A.M., N. Thomas, and E.G. Wilkins, Outcome of varicella pneumoniae in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. J Infect, 2001. 43 (2): 135–9
- 11 Adhami, N., et al., Effect of corticosteroids on adult varicella pneumonia: cohort study and literature review. Respirology, 2006. 11 (4): 437–41
- 12 Mer, M. and G.A. Richards, Corticosteroids in life-threatening varicella pneumonia. Chest, 1998. 114 (2): 426–31
- 13 Fishman, J.A., Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med, 2007. 357 (25): 2601–14
- 14 Plotkin, S.A., Rabies. Clin Infect Dis, 2000. 30 (1): 4–12
- 15 Willoughby, R.E., Jr., et al., Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med, 2005. 352 (24): 2508–14
- 16 From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever—United States. JAMA, 1995. 274 (5): 374–5
- 17 Pasvol, G., Management of severe malaria: interventions and controversies. Infect Dis Clin North Am, 2005. 19 (1): 211–40

Internetadressen

Robert Koch-Institut [www.rki.de]
 Bernhard-Nocht-Institut [www.bni-hamburg.de/]
 Paul-Ehrlich-Gesellschaft [www.pei.de]
 World Health Organization [www.who.gov]