



50/m mit Kopfschmerzen, Husten und Muskelschmerzen

Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 88

Marco Seneghini · Werner C. Albrich
Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

Prüfungssimulation

Fallschilderung

Anamnese. Ein 50-jähriger Patient in guter allgemeiner Gesundheit sucht Anfang Februar die Hausarztpraxis auf, da er seit 3 Tagen an holozephalen Kopfschmerzen, Halsschmerzen, trockenem Husten mit Nausea, diffusen Arthralgien und Myalgien leidet. Der Patient berichtet über schmerzhaftes Augenbewegungen und verneint das Vorliegen einer Dyspnoe. Keine Kontakte mit anderen kranken Personen und keine kürzliche Reise. Als Vorerkrankungen besteht eine seit Jahren bekannte stabile Infektion mit dem „human immunodeficiency virus“ (HIV) mit supprimierter Viruslast und guter Immunlage (CD4+T-Lymphozyten-Zahl zuletzt: 410/μl, 34%).

Untersuchungsbefund. Guter Allgemein- und Ernährungszustand, allseits orientiert, normoton, normokard, stark schwitzend. Körpertemperatur 37,4 °C, Atemfrequenz 16/min. Sauerstoffsättigung 96% unter Raumluft (pulsoxymetrisch gemessen). Kein Meningismus. Pharyngeales Enanthem, konjunktivale Injektionen. Retroorbitaler Druckschmerz. Vesikuläres Atemgeräusch, Abdomen weich, ohne Druckdolenz oder Resistenzen. Gelenke diffus druckschmerzhaft ohne Rötung, Schwellung und Funktionseinschränkung. Sonst unauffällig.

Auffällige Laborwerte.

- Leukozyten: $2,9 \times 10^9/l$ (Referenzbereich: $4,0\text{--}10,0 \times 10^9/l$)
- Lymphozyten: 14,4% (Referenzbereich: 20–52%)
- Thrombozyten: $57 \times 10^9/l$ (Referenzbereich: $150\text{--}400 \times 10^9/l$)
- C-reaktives Protein (CRP): <5 mg/l (Referenzbereich: <8 mg/l)

- Serumkreatinin: 74 μmol/l (Referenzbereich: <115 μmol/l)
- Aspartataminotransferase (AST): 35 U/l (Referenzbereich: <40 U/l)

? Prüfungsfragen

- Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose, und wie gehen Sie weiter vor?
- Führen Sie eine Labordiagnostik durch und falls ja, welche?
- Ist eine bildgebende Untersuchung indiziert?
- Welche Therapie schlagen Sie vor?
- Würden sich die Therapieoptionen ändern, falls der Patient sich bei Ihnen am Tag nach Symptombeginn vorgestellt hätte?
- Welche sind die häufigsten Komplikationen Ihrer Verdachtsdiagnose?
- Auf welche Hygienemaßnahmen sollte bei Influenza geachtet werden?
- Welche präventiven Maßnahmen stehen zur Verfügung?



? Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose, und wie gehen Sie weiter vor?

- Bei diesem Patienten bestehen die typischen Symptome einer viralen Infektion mit Fieber, Husten, Halsschmerzen sowie Muskel- und/oder Kopfschmerzen.
- Es gibt potenziell mehrere Viren, die ein solches klinisches Bild verursachen können (z. B. Rhinoviren, respiratorisches Synzytialvirus, humane Metapneumoviren, endemische Coronaviren, Influenza-A- und Influenza-B-Viren), wobei eine Influenza aufgrund der Symptomkonstellation insbesondere mit Kopfschmerzen, trockenem Husten und Augenschmerzen die wahrscheinlichste Diagnose ist.
- Eine besondere Differenzialdiagnose ergibt sich seit 2020 mit der „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) durch die Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2), die klinisch allein nicht von anderen Virusinfektionen unterscheidbar ist.
- Eine HIV-Infektion könnte sich auch im Fall einer Primärinfektion mit ähnlichen Symptomen präsentieren, aber nicht wie im vorgestellten Fall bei stets langjährig supprimierter Viruslast unter antiretroviraler Therapie.
- Die typische Influenzasymptomatik mit dem häufig schlagartigen Auftreten hat v. a. während des Peaks einer Influenzawelle einen sehr hohen Vorhersagewert. Die Erkrankung kann somit bei den meisten Patienten mit hinreichender Wahrscheinlichkeit anhand der klinischen Präsentation postuliert werden kann.

Merke. Eine sichere Diagnose kann nur durch die Laboruntersuchungen erfolgen.

? Führen Sie eine Labordiagnostik durch, und falls ja, welche?

- Goldstandard für die Labordiagnostik der Influenza und anderer respiratorischer Viren ist der molekulare Nachweis mithilfe der „polymerase chain reaction“ (PCR) aus einem Nasopharyngealabstrich [1]. Deren Ergebnis liegt innerhalb eines Tages vor und erlaubt auch die Typisierung des Isolats.
- Molekulare Schnelltests, wie ein isothermaler Amplifikations-Assay, liefern die Resultate in weniger als 30 min und können bei fast gleich hoher Sensitivität wie eine Singleplex-PCR und sehr guter Spezifität als sehr gute Point-of-care-Tests angewendet werden.
- Weiterhin gibt es Multiplex-PCR-Assays, die neben den Influenzaviren auch andere respiratorische Viren mit hoher Sensitivität detektieren.
- Andere Methoden sind Antigennachweise mithilfe von Schnelltests, die zwar schnell verfügbar und einfach durchzuführen sind, aber bei Erwachsenen bislang mit 50–70 % eine unzureichende Sensitivität im Vergleich zur PCR haben [2].
 - Bei Kindern ist die Sensitivität dieser Schnelltests etwas höher.

- Bei hoher Spezifität (98 %) können diese Tests eine gewisse Rolle im Zusammenhang mit Ausbruchsabklärungen spielen, können jedoch das Vorliegen einer Influenza nicht ausschließen.
- Eine Viruskultivierung ist nur in Referenzlaboratorien verfügbar. Der serologische Nachweis von Antikörpern spielt nur für epidemiologische Untersuchungen eine Rolle, nicht jedoch in der Akutdiagnostik.

Merke. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Labortestbefunds nimmt nach den ersten 2 Erkrankungstagen kontinuierlich ab. Außerdem hängt die Genauigkeit des Tests von der Qualität der Abstrichprobe ab. Abstriche aus dem Nasopharynx haben z. B. eine höhere Sensitivität als Proben aus dem (Mund-)Rachen-Raum.

Merke. Da die Symptome der Influenza nicht immer typisch sind, ist die Diagnose mitunter schwierig. Eine sichere Diagnose der Influenza lässt sich nur durch die Laboruntersuchung erzielen (Goldstandard: PCR).

Der Fall. Bei dem Patient wird mithilfe des isothermalen Amplifikationstests aus einem Nasopharyngealabstrich am selben Tag eine Influenza A diagnostiziert. Der PCR-Befund für SARS-CoV-2 ist negativ.

? Ist eine bildgebende Untersuchung indiziert?

- Bei milder klinischer Präsentation mit nur leichten respiratorischen Beschwerden ohne Dyspnoe, sonst normwertigen Vitalparametern und unauffälligem Auskultationsbefund ist eine Pneumonie unwahrscheinlich.

Der Fall. Eine radiologische bildgebende Untersuchung ist nicht indiziert.

? Welche Therapie schlagen Sie vor?

Der Fall. Bei dem beschriebenen Patienten liegt der Symptombeginn bereits >48 h zurück. Es bestehen keine Risikofaktoren, und der Verlauf ist unkompliziert, sodass eine symptomatische Therapie indiziert ist.

? Würden sich die Therapieoptionen ändern, falls der Patient sich bei Ihnen am Tag nach Symptombeginn vorgestellt hätte?

- Für die Therapie der Influenza stehen neben einem symptomatischen Ansatz auch antivirale Neuraminidaseinhibitoren (inhalativ verabreichtes Zanamivir und oral verabreichtes Oseltamivir) zur Verfügung.
 - Diese blockieren die virale Neuraminidase der Influenza-A- und Influenza-B-Viren und damit die Freisetzung der neugebildeten Viren aus den infizierten Zellen.
 - Die Neuraminidaseinhibitoren zeigen eine geringere Wirksamkeit gegen Influenza B als gegen Influenza A [3].

Tab. 1 Pulmonale Komplikationen der Influenza. (Nach [1])
1. Primäre Influenzapneumonie (selten, aber höchste Mortalität)
2. Bakterielle Pneumonie nach Superinfektion (u. a. durch Pneumokokken, Staphylokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Aspergillus</i>) (häufigste)
3. Gemischte viral-bakterielle Koinfektion

- Der Therapiebeginn sollte so früh wie möglich am besten innerhalb der ersten 48 h nach Symptombeginn erfolgen [4].
- Allerdings ist bei Patienten ohne Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und unkomplizierter Influenza mit nur moderaten Symptomen der Nutzen einer antiviralen Therapie selbst bei Beginn in den ersten 48 h umstritten. Diese sollte aber angeboten werden, insbesondere bei sehr kurzer Symptomatik.
- Unterschiedliche Studien zeigten eine Verkürzung der Krankheitssymptome um 0,5 bis 3 Tage [5].
- Mit Baloxavir als erstem CAP-Endonuclease-Inhibitor, der die mRNA-Synthese und damit die Proteinbiosynthese inhibiert, steht inzwischen eine therapeutische Alternative als Einmaldosierung, die seit Ende 2020 in der EU zugelassen ist, zur Verfügung.
 - Die klinische Wirksamkeit bezüglich einer Symptomverbesserung war bei ambulanten Patienten ähnlich wie Oseltamivir, bei schnellerer Reduktion der Virustiter [6].
 - Ein Nachteil scheinen die schnelle Resistenzentwicklung und die hohen Kosten zu sein. Sein Stellenwert in der Therapie der Influenza ist gegenwärtig noch nicht klar.

Merke. Da die Replikation der Influenzaviren im Respirations-trakt ihr Maximum 24–72 h nach Krankheitsbeginn erreicht, sind Neuraminidaseinhibitoren v. a. in der Frühphase der Erkrankung wirksam.

Merke. Eine antivirale Therapie mit Neuraminidaseinhibitoren sollte v. a. bei Risikopatienten erwogen werden; der größte Nutzen ist innerhalb von 48 h nach dem Auftreten von influenzatypischen Symptomen zu erwarten.

🔍 Welche sind die häufigsten Komplikationen Ihrer Verdachtsdiagnose?

- Die Influenza ist nach einer Inkubationszeit von einem bis 2 Tagen von einem plötzlichen Beginn gekennzeichnet und dauert meist 5 bis 7 Tage.
- Unkomplizierte Verläufe sind bei Personen ohne Risikofaktoren die Regel.

Merke. Bei jungen und sonst gesunden Personen verläuft eine Influenza milde.

- Jedoch sind auch schwere Verläufe, bei denen pulmonale Komplikationen im Vordergrund stehen, beschrieben.
- Daneben gibt es neurologische Komplikationen, wie eine Enzephalitis, das Guillain-Barré-Syndrom oder eine Myositis, sowie kardiovaskuläre Komplikationen, wie Myokarditis und gehäuft akute Koronarsyndrome.

Tab. 2 Empfehlungen für die Grippeimpfung ^a . (Gemäß Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut [1])
Personen ≥60 Jahre
Alle Schwangeren ab dem 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab dem 1. Trimenon
Personen im Alter ab 6 Monaten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B. <ul style="list-style-type: none"> – chronische Krankheiten der Atmungsorgane (einschließlich Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung) – chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten – Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten – chronische neurologische Krankheiten, z. B. multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben – angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression – „Human-immunodeficiency-virus“-Infektion
Wenn eine schwere Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern oder nach deutlichem Antigen-Drift bzw. einem Antigen-Shift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält
Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können
Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln
^a Die volle Ausbildung eines Impfschutzes benötigt ca. 2 Wochen

- Vorwiegend betroffen sind v. a. ältere Personen und Personen mit kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen (auch Adipositas allein) oder Immundefekten.
- Schwangere Frauen v. a. im 3. Trimenon und Frauen im Wochenbett haben ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf.
- Unter den pulmonalen Komplikationen ist eine sekundäre bakterielle Pneumonie am häufigsten, die üblicherweise 2 bis 3 Tage nach einer ersten klinischen Besserung auftritt.
 - Typische Erreger sind *Staphylococcus aureus*, daneben *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken), *Streptococcus pyogenes* und *Haemophilus influenzae* sowie auch in letzter Zeit v. a. bei schwer kranken Patienten eine Superinfektion mit *Aspergillus*.
 - Daneben kommen gemischte virale-bakterielle Koinfektionen vor.
 - Die schwerste Manifestation ist die primäre virale Pneumonie, die zu einem schweren „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) mit hoher Mortalität führen kann (▣ Tab. 1).

Der Fall. Die Symptome des Patienten sind nach ca. 10 Tagen unter einer symptomatischen Therapie vollständig regredient.

Merke. Die häufigsten Erreger, die eine pulmonale Superinfektion bei vorliegender Influenza verursachen, sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und *Haemophilus influenzae*. Bei Patienten mit schwerer Influenza auf der Intensivstation sollte an *Aspergillus*-Koinfektionen gedacht werden, v. a. bei Patienten mit Hämoptoe, Thoraxschmerzen oder neuem, refraktärem oder rezidivierendem Fieber trotz adäquater Antibiotikatherapie.

Merke. Häufigste Komplikationen einer Influenza sind sekundäre bakterielle Pneumonie (Aufreten üblicherweise 2 bis 3 Tage nach einer ersten klinischen Besserung).

? Auf welche Hygienemaßnahmen sollte bei Influenza geachtet werden?

- Übertragungsmechanismus ist v. a. die Tröpfcheninfektion über Husten oder Niesen.
- Aerosolpartikel (<5–10 µm) werden stattdessen beim Atmen und Sprechen (noch stärker beim Singen und Schreien) ausgeschieden.
 - Das Überleben der Influenzaviren in Aerosolen ist von verschiedenen Umweltbedingungen abhängig.
 - Während eine Aerosolübertragung der Influenza sowohl klinisch als auch experimentell eindeutig gezeigt werden konnte, wird ihre Bedeutung in der täglichen Praxis aber immer noch kontrovers diskutiert.
- Weiterhin finden Übertragungen durch indirekte Kontaktinfektion über kontaminierte Oberflächen statt mit einem Virustransfer über die Hände zu den Schleimhäuten.
- In der Influenzasaison und insbesondere bei Patienten mit nachgewiesener Influenza-Infektion sollten die Hände regelmäßig gewaschen werden.
- Wichtig ist auch eine korrekte Etikette beim Husten und beim Niesen in die Ellenbeuge.
- Außerdem sollten Innenräume regelmäßig gelüftet werden.
- Aufgrund der deutlichen Wirksamkeit der AHA-Regeln (Abstand einhalten, Hygiene beachten, Alltagsmaske tragen) auch gegen die Influenza, wird es interessant zu sehen, ob sich diese unabhängig der COVID-19-Pandemie in der kalten Jahreszeit durchsetzen werden.

Merke. Da die Influenza bereits in den ca. 24 h vor Symptombeginn infektiös ist, sind diese Maßnahmen als generelle Verhaltensempfehlungen während der Atemwegssaison in der kalten Jahreszeit anzusehen.

? Welche präventiven Maßnahmen stehen zur Verfügung?

- Die wichtigste kosteneffektive Präventionsmaßnahme gegen eine Influenzaerkrankung stellt die Impfung dar, die jährlich, vor Beginn der Influenzasaison auf der Nordhalbkugel vorzugsweise in den Monaten Oktober und November, durchgeführt werden sollte (▣ Tab. 2).
- Ein wesentliches Argument für die Impfung liegt ebenfalls in der präsymptomatischen Infektiosität der Influenza.

Merke. Die jährliche Impfung ist die wichtigste Maßnahme zur Prävention der influenzaassoziierten Morbidität und Mortalität und sollte bei allen Risikopatienten erwogen werden.

Schlüsselwörter. Influenza · Nukleinsäureamplifikationstechniken · Virostatika · Therapieindikationen · Impfung

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Werner C. Albrich, MSCR

Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Str. 95, 9007 St. Gallen, Schweiz
Werner.Albrich@kssg.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W.C. Albrich: Advisory Board für Sanofi Pasteur, finanzielle Kompensation an die Klinik. M. Seneghini gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. RKI (2018) RKI-Ratgeber – Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html. Zugegriffen: 31. März 2021
2. Merckx J, Wali R, Schiller I et al (2017) Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 167(6):394. <https://doi.org/10.7326/M17-0848>
3. Burnham AJ, Baranovich T, Govorkova EA (2013) Neuraminidase inhibitors for influenza B virus infection: efficacy and resistance. *Antiviral Res* 100(2):520–534. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.023>
4. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P et al (2003) Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 51(1):123–129. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg007>
5. Hellmuth J, Slike BM, Saccalan C et al (2019) Very early initiation of antiretroviral therapy during acute HIV infection is associated with normalized levels of immune activation markers in cerebrospinal fluid but not in plasma. *J Infect Dis* 220(12):1885–1891. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz030>
6. Abraham GM, Morton JB, Saravolatz LD (2020) Baloxavir: a novel antiviral agent in the treatment of influenza. *Clin Infect Dis* 71(7):1790–1794. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa107>