

serung des Sozialschutzes. Dr. Hannes Farnleitner kritisierte allerdings, dass die Beschäftigungspolitik dem sozialen Sektor zugerechnet wird und somit von der Wirtschaftspolitik abgekoppelt ist.

Einem Bericht der Europäischen Kommission zur sozialen Lage in der EU (2003) zufolge gibt es hinsichtlich der Lebensbedingungen erhebliche Disparitäten zwischen den und innerhalb der Mitgliedstaaten. Ungleichheiten beim Gesundheitszustand sind mit größeren gesellschaftlichen Ungleichheiten verknüpft. Der Gesundheitszustand von Menschen, die in Armut oder Ausgrenzung leben, ist in der Regel schlechter als der von Personen mit höherem Einkommen und Bildungsstand.

Von diesem Problem dürften die Beitrittsländer besonders stark betroffen sein. Zwar nähern sich die Einkommen dieser Staaten seit Mitte der 90er-Jahre immer stärker an die der EU-Mitglieder an, die Einkommensverteilung innerhalb der Länder wird tendenziell aber immer ungleicher. Folglich könnte die EU-Erweiterung zu einem grundlegenden Wandel der gesamten sozialen Lage in der EU führen. Soziale Ausgrenzung, Armut und allgemeine Ungleichheiten einschließlich des Gesundheitszustandes werden die Politik vor neue Herausforderungen stellen.

Sowohl die einzelnen Mitgliedstaaten als auch die EU als Gesamtheit sind mit dem Problem der Überalterung und des Rückgangs der Erwerbstätigenquote konfrontiert. Zwar bringt die EU-Erweiterung einen Verjüngungseffekt mit sich, da die Beitrittsländer eine jüngere Altersstruktur haben. So liegt der Anteil der über 65-Jährigen in der jetzigen EU bei 16 Prozent, während er in den Beitrittsländern nur 13 Prozent beträgt. Gleichzeitig liegt der Anteil der unter 15-Jährigen in den Beitrittsländern mit 19 Prozent um zwei Prozent über dem EU-Durchschnitt.

Allerdings wird dieser Effekt nur von kurzer Dauer sein, denn in den künftigen EU-Staaten hat bereits ein starker Rückgang der Geburtenrate eingesetzt. Der Frage, wie die Sozialsysteme in Zukunft finanziert werden können, ohne das Prinzip der Solidarität auszuhebeln, werden sich alle Staaten und auch die EU stellen müssen.

Julia Bathelt

Medizinreport Respiratorische Virusinfektionen

Klinische Differenzialdiagnose

Ein Algorithmus kann die Unterscheidung von Influenza, „grippalem Infekt“ und SARS erleichtern.

Christoph Lübbert¹, Thomas Grünewald^{1,2}, René Gottschalk^{2,3}, Reinhard Kurth⁴, Bernhard R. Ruf^{1,2}

Akute respiratorische Erkrankungen gehören zur täglichen Routine in Klinik und Praxis. Ihr Management stützt sich auf etablierte diagnostische und therapeutische Erfahrungen sowie antiepidemische Standards. Eine neue Situation ist durch das Auftreten des „Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms“ (SARS) entstanden, da es sich hierbei um eine Erkrankung mit hoher Kontagiosität handelt, deren Morbidität und Letalität nicht unerheblich sind.

Es war reiner Zufall, dass sich die um die Jahreswende 2002/2003 heftige Influenza-Epidemie (in Deutschland circa 4,5 bis fünf Millionen Influenza-assoziierte Arztkonsultationen, etwa 30 000 Krankenhauseinweisungen sowie circa 16 000 Todesopfer) und die SARS-Epidemie weltweit nicht überschneiden; SARS wurde erst am Ausklingen der Influenza-Epidemie ein weltweites Problem. Mit einer epidemiologischen Überschneidung und entsprechenden differenzial-diagnostischen Problemsituationen muss aber für die Influenza-Saison 2003/2004 gerechnet werden.

Seroepidemiologische und direkte virologische Untersuchungen belegen, dass als das natürliche Reservoir des SARS-assoziierten Coronavirus (SARS-CoV) nicht nur die schon frühzeitig identifizierte Zibetkatze, sondern auch andere Tierarten (vor allem Nagerspe-

zies) angeschuldigt werden müssen. Es ist davon auszugehen, dass das eigentliche spezifische Tierreservoir bislang nicht bekannt ist. Daher muss mit einem erneuten Auftreten von SARS-Fällen – eventuell auch in epidemischen Ausmaßen – gerechnet werden.

In der täglichen Praxis spielt die klinische Differenzialdiagnose akuter respiratorischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle. Im Hinblick auf die neue Influenza-Saison soll im Folgenden zwischen SARS, Influenza und akuten respiratorischen Erkrankungen anderer Ätiologie mit ähnlicher Symptomatik („Influenza-like-Illness“, ILI) unterschieden werden, wobei stets das gesamte Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien zu berücksichtigen ist. ▷

Erregerspektrum

Die Pathogene akuter respiratorischer Infektionen sind neben den – vorwiegend saisonal auftretenden – Influenzaviren andere virale Erreger wie Adenoviren, Picornaviren (insbesondere Rhinoviren), Paramyxoviren (vor allem RS-Virus) und die klassischen humanen Coronaviren (OC43 und 229E).

Zum bakteriellen Spektrum gehören in erster Linie Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mykoplasmen und Chlamydien. Neue Erregerätiologien, wie zum Beispiel des humanen Metapneumovirus, haben das Spektrum bereichert, jedoch im größeren epidemiologischen Rahmen bislang keine signifikante Bedeutung erlangt. Ebenso stellt die (endemische) Ausbreitung bakterieller Resistenzen (beispielsweise Penicillin-resistente Pneumokokken) ausschließlich hinsichtlich der klinischen Therapie individueller Erkrankungen eine Herausforderung dar.

¹ 2. Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektiologie, Klinikum „St. Georg“, Leipzig

² Ständige Arbeitsgemeinschaft der Kompetenz- und Behandlungszentren für hochkontagiöse Erkrankungen in Deutschland (StAKoB)

³ Stadtgesundheitsamt, Frankfurt/Main

⁴ Robert Koch-Institut, Berlin

Influenza: Die Influenza ist eine akute respiratorische Virusinfektion durch Orthomyxoviren. Klinisch ist sie durch plötzlichen Erkrankungsbeginn mit Frösteln und Fieber über 38 °C, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Kopfschmerzen, Halsschmerzen und Husten mit einer Laryngo-Tracheo-Bronchitis charakterisiert. In der klinischen Untersuchung zeigt sich zudem oftmals ein typisches hämorrhagisches Rachenanthem. Die Trefferquote der klinischen Verdachtsdiagnose ist in endemischen Zeiten hoch (bis mehr als 70 Prozent). Zur Schnelldiagnostik stehen verschiedene Virus-Direktnachweise aus dem Rachenabstrich oder -spülwasser als „point-of-care“-Diagnostik zur Verfügung.

Die Influenza-Saison dauert auf der nördlichen Halbkugel von Oktober bis April. In den letzten Jahren wird eine Verschiebung des Höhepunktes in die Monate Januar und Februar registriert. Weltweit verläuft die Influenza-Saison asynchron (jeweilige Wintersaison auf Nord- beziehungsweise Südhalbkugel, ganzjährig in vielen tropischen und subtropischen Ländern), sodass sie bei Reisenden immer in die Differenzialdiagnose akuter respiratorischer Infektionen gehört. Die Influenza-Impfung hat eine Schutzrate von bis zu 80 Prozent und ist über mehr als sechs Monate effektiv. Untersuchungen zeigen, dass alle

in Deutschland zugelassenen Impfstoffe gleichwertig sind und dass auch bei Kleinkindern und Menschen über 75 Jahre eine ausreichende Immunantwort provoziert wird.

Die Subsumierung der in den Wintermonaten gehäuft auftretenden banalen Erkältungskrankheiten unter dem Begriff „Grippe“ mit entsprechend schlechter Abgrenzung zur „echten“ Influenza hat dazu geführt, dass die Bedeutung von Influenza-Erkrankungen hierzulande stark unterschätzt wird. Gemessen an den circa 800 SARS-Toten stirbt weltweit jährlich eine vielfache Zahl von Patienten an Infektionen durch Influenza, ohne dass sich die Medien hierfür in einem Maße wie bei SARS interessieren.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch Personen, die nicht zu den klassischen Risikogruppen (Patienten älter als 60 Jahre, Immunkomprimierte, Patienten mit kardiopulmonalen oder metabolischen Komorbiditäten oder Polymorbidität) gehören, an einer Influenza sterben können. So werden aus den USA jedes Jahr circa 700 Todesfälle bei Kindern unter vier Jahren gemeldet.

Influenza-like-Illness (ILI): ILI ist ein Oberbegriff für respiratorische Infektionen, die durch ein breites Spektrum vor allem viraler Erreger hervorgerufen werden. ILI sind im Gegensatz zur Influenza durch einen langsamen

Beginn, subfebrile Temperaturen und das Fehlen eines schweren Krankheitsgefühles gekennzeichnet. Hauptmanifestationsort sind die oberen Atemwege, nur selten kommt es zu sekundären Komplikationen mit Affektion der tiefen Atemwege. Klinisch finden sich neben einem Rachenanthem (meist ohne Hämorrhagien) auch Zeichen der Rhinitis und Konjunktivitis. Bei kurzem und in der Regel komplikationslosem Krankheitsverlauf ist eine Erregerdiagnostik nicht erforderlich.

Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (SARS): Die initialen Krankheitssymptome von SARS ähneln denen der Influenza. Typisch ist ein plötzlicher Erkrankungsbeginn mit Fieber über 38 °C, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Inappetenz und eventuell Schüttelfrost (Tabelle). Respiratorische Beschwerden wie trockener Husten und Dyspnoe sind in der überwiegenden Zahl der Fälle vorhanden, können aber fehlen.

Anamnestisch bedeutsam bei der Eruiierung einer möglichen SARS-Infektion ist ein Aufenthalt in der Ursprungsregion der Erkrankung (Südchina und Hongkong), wobei entsprechende Kriterien durch das weltweite Auftreten von SARS (bislang 32 Länder auf sechs Kontinenten) in ihrer Wertigkeit eingeschränkt sind und eine geographisch ausgerichtete, prägnante Falldefinition erschweren. Gegebenenfalls muss auf den Internetseiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (www.who.int) der aktuelle Stand betroffener Länder abgefragt werden.

Die mittlere Inkubationszeit liegt bei fünf Tagen (Bereich zwei bis zwölf Tage). Nahezu alle Erkrankten weisen im Verlauf pulmonale Infiltrationen auf, wobei sich röntgenologisch fassbare Veränderungen erst drei bis vier Tage nach Erkrankungsbeginn einstellen. Multifokale und bilaterale Infiltrationen sind häufig, ebenso wechselnde Infiltrate in verschiedenen Lungenabschnitten und milchglasartige Eintrübungen. Infolge der peripheren Lage der Lungenläsionen entwickelt ein Teil der Patienten spontan ein Pneumomediastinum (bis zu 15 Prozent) oder einen Pneumothorax. In der thorakalen Computertomographie zeigen sich aus-

Tabelle

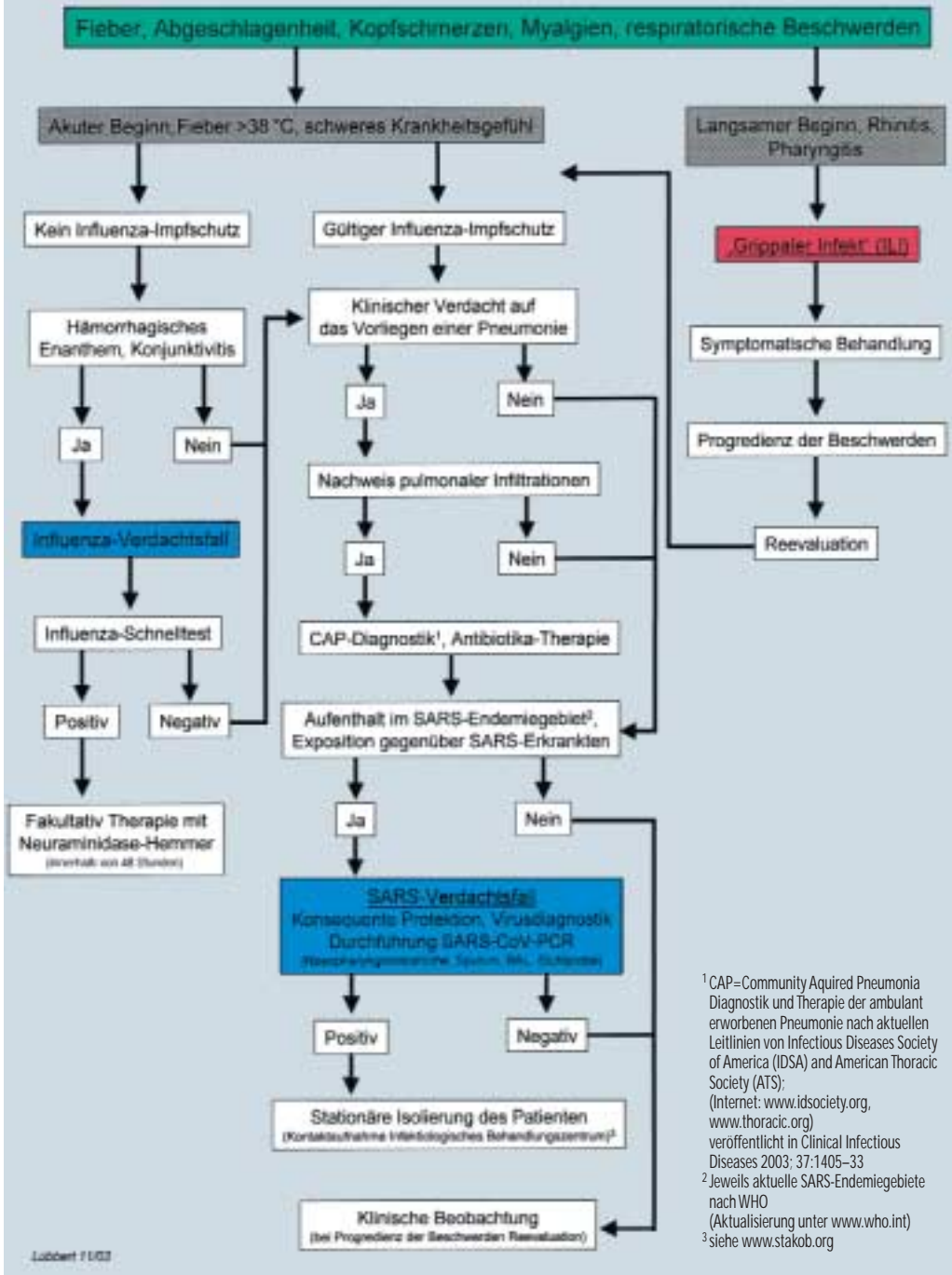
SARS, Influenza, Influenza-like-Illness (ILI) – Symptome und Befunde

Symptom	SARS	Influenza	ILI (grippaler Infekt)
Plötzlicher Beginn	+++	+++	langsamer Beginn
Fieber über 38 °C	+++	+++	subfebrile Temperaturen
Abgeschlagenheit	+++	+++	+
Muskel-/Gliederschmerzen	+++	+++	++
Kopfschmerzen	++	+++	+
Respiratorische Beschwerden	++	++	+
Pharyngitis	selten	++	++
Rhinitis	selten	+	+++
Konjunktivitis	selten	+	++
(Hämorrhagisches) Enanthem	-	+++	(+)
Fokale Infiltrationen im Thoraxröntgen	++	+*	(+)*
Lymphozytopenie	++	-	-
LDH-Erhöhung	++	+	-
Diarrhö	+	-	(+)

* bei bakterieller Superinfektion

Grafik

Klinischer Algorithmus zur Differenzialdiagnose von Influenza und Influenza-like-Illness versus SARS bei Erwachsenen



24 Jahren wird eine Letalität von weniger als einem Prozent angegeben. Für Patienten zwischen 25 und 44 Jahren wird ein Wert von circa sechs Prozent genannt und für Patienten zwischen 45 und 64 Jahren eine Zahl von 15 Prozent. Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die Letalität mehr als 50 Prozent.

Vorerkrankungen, insbesondere des kardiopulmonalen Systems, begünstigen einen schweren Krankheitsverlauf mit Entwicklung eines ARDS (bis zu 30 Prozent der Fälle). Auch bestimmte Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter, wie eine deutliche Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, sprechen für einen prognostisch ungünstigen Verlauf. Als altersunabhängiger Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf wurde in Hongkong eine chronisch replikative HBV-Infektion identifiziert. Ein Teil der Patienten mit einer SARS-CoV-Infektion bleibt klinisch inapparent. Welche epidemiologische Rolle diese asymptotischen Krankheitsüberträger bei der Ausbreitung von SARS spielen, ist weitgehend unklar.

Für die klinische Abgrenzung von SARS zur Influenza und zu ILI entscheidend sind das nahezu obligate Vorliegen einer Pneumonie mit spezifi-

gedehnte subpleural gelegene Infiltrationen mit im Verlauf zunehmender Konsolidierung. Schwere Krankheitsverläufe führen zu den klassischen Veränderungen des Acute Respiratory Disease Syndrome (ARDS). Bei entsprechendem Röntgenbefund ist stets eine sorgfältige Abgrenzung zu ambulant erworbenen Pneumonien („Community

Aquired Pneumonia“, CAP) anderer Ätiologie erforderlich.

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation steigt die Letalität (durchschnittlich circa zehn Prozent) von SARS mit dem Alter der Erkrankten deutlich. Kinder erkranken nur selten und zeigen einen unkomplizierten Krankheitsverlauf. Für Patienten bis zu

schon röntgenologischen Charakteristika sowie paraklinische Veränderungen, insbesondere eine Lymphozytopenie (circa 75 Prozent der Fälle) und LDH-Erhöhung (bis zu 80 Prozent der Fälle). Eine Erhöhung der hepatischen Transaminasen oder der Creatinkinase (CK) sowie eine Erniedrigung des Serum-Albumins werden ebenfalls häufig gese-

hen, sind für die Diagnose jedoch als wenig spezifisch einzuschätzen.

Diagnostischer Goldstandard ist der molekulargenetische Virusnachweis des SARS-CoV aus Nasopharyngealabstrichen, Rachenspülwasser, Sputumproben oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) mittels Einsatz der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Die derzeit vorhandenen Tests weisen eine Sensitivität von etwa 60 Prozent auf, falschpositive Resultate können vorkommen. Serologische Nachweisverfahren sind in der Frühdiagnostik von SARS-Infektionen bedeutungslos. Eine IgG-Serokonversion wird bei SARS-Erkrankten im Median nach 20 Tagen verzeichnet.

Übertragungsweg von respiratorischen Infektionen: Als Hauptübertragungsweg von Influenza, ILI und SARS gilt die Tröpfcheninfektion, die engen Kontakt zum Erkrankten voraussetzt. Eine Rolle spielen bei der Influenza und bei ILI auch Übertragungen durch Aerosole (also über die Luft). Dieser Infektionsweg gilt für SARS als sehr selten, jedoch sind Schmierinfektionen (fäkal-oraler Übertragungsweg) und die Möglichkeit einer konjunktivalen Inokulation zu bedenken. Die „attack rate“ wird bei SARS in Hongkong auf etwa 2/10 000 Einwohner beziffert (Influenza: 50/10 000).

Nahezu alle Patienten scheiden das SARS-CoV auch mit dem Stuhl aus, teilweise noch mehrere Monate nach Erkrankungsbeginn. Die epidemiologische Bedeutung dieser rekonvaleszenten SARS-CoV-Ausscheider für eine mögliche Übertragung auf das betreuende medizinische Personal oder Mitglieder der Haushaltsgemeinschaft ist nicht zu unterschätzen. Coronaviren können auf glatten Oberflächen bis zu 48 Stunden replikationsfähig bleiben. In bei Raumtemperatur aufbewahrten Stuhlproben von Patienten war das SARS-CoV noch bis zu vier Tage lang nachweisbar.

Therapie respiratorischer Infektionen: Therapie der Wahl bei Influenza-Erkrankungen ist die frühe Gabe von Hemmstoffen der viralen Neuramidase. Eine entsprechende Therapieeinleitung ist allerdings nur innerhalb der ersten 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn sinnvoll. Die Therapie an-

derer akuter respiratorischer Infektionen erfolgt symptomatisch, nur bei gesicherter bakterieller Ätiologie oder bakteriellen Superinfektionen ist die Gabe einer antibakteriellen Substanz gerechtfertigt.

Nach den bislang vorliegenden klinischen Erfahrungen lässt sich der dreiphasige Krankheitsverlauf von SARS (zunächst hohe Virusreplikation, dann überschießende Immunantwort, später pulmonale Destruktion) im Einzelfall durch Ribavirin und Corticosteroide positiv beeinflussen. Ribavirin besitzt keine antivirale Effektivität gegen das SARS-CoV, weist vermutlich aber immunmodulatorische Effekte auf. Durch Einleitung einer Steroid-Pulstherapie lässt sich die Entwicklung einer hyperergenen Pneumonitis mit ausgeprägter Organschädigung teilweise abschwächen. Ein anderer Therapieansatz ist die Gabe von rekombinantem Interferon-alpha und -beta, die eine In-vitro-Aktivität gegen SARS-CoV besitzen.

Da die klinische Verschlechterung von SARS-Patienten während der zweiten Krankheitswoche mit einer Abnahme der Virämie einhergeht, muss dies am ehesten als immunpathologisches Phänomen angesehen werden. Zur Prophylaxe bakterieller Superinfektionen sollten Antibiotika, die gegen typische und atypische Pneumonieerger wirken, zum Einsatz kommen – wie Fluorochinolone der Gruppe 4.

Da eine initiale klinische Unterscheidung bakterieller Pneumonien gegenüber der SARS-assoziierten Pneumonie kaum möglich ist, sollte eine unmittelbare antibakterielle Therapie erfolgen. Bei Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik sind frühe intensivmedizinische Maßnahmen angezeigt (maschinelle Beatmung, frühzeitige Tracheotomie). Hierbei ist auf ein adäquates Hygienemanagement unbedingt zu achten, da im Bereich der intensivmedizinischen Versorgung die meisten nosokomialen SARS-Infektionen aufgetreten sind.

Differenzialdiagnose: Entscheidend für das Management akuter respiratorischer Infektionen ist die ambulante Diagnosestellung. Differenzialdiagnostisch ist beim Nachweis pulmonaler Infiltrationen – auch bei einer SARS-verdächtigen Reiseanamnese – zunächst

immer vom Vorliegen einer bakteriellen Pneumonie auszugehen, die eine entsprechende antibiotische Behandlung erfordert.

Besonders wichtig ist eine frühe (ambulante) klinische Abgrenzung von SARS-CoV-Infektionen, die durch das Vorkommen einer Vielzahl gemeinsamer Symptome erschwert wird. Ein diagnostischer Algorithmus soll die Unterscheidung zwischen SARS- und Influenza-Verdachtsfall sowie Patienten mit ILI erleichtern (*Abbildung*). Wichtige klinische Diskriminanten resultieren aus der unterschiedlichen Lokalisation der Erkrankung und dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs (SARS: überwiegend Infektion der unteren Atemwege; Influenza und ILI: überwiegend obere Atemwege). Bei Kindern ist die Unterscheidung zwischen Influenza und ILI wegen der unzureichenden Kooperation oftmals schwierig.

Unter dem Gesichtspunkt eines Wiederaufflackerens der SARS-Epidemie sind aus Sicht der Autoren unterschiedene Maßnahmen zur Verbesserung der Influenza-Durchimpfungsrate in der Bevölkerung angezeigt (insbesondere Risikogruppen, medizinisches Personal). Darüber hinaus sollten Schnelltests für den Influenza-Direktnachweis, mit denen eine verlässliche Diagnosestellung innerhalb von Minuten möglich ist, von Arztpraxen, Ambulanzen, Polikliniken und Krankenhäusern vorgehalten und von Krankenkassen bezahlt werden.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 3143–3146 [Heft 48]

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Christoph Lübbert
2. Klinik für Innere Medizin
Klinikum „St. Georg“
Deltitzscher Straße 141
04129 Leipzig
Fax: 03 41/9 09-26 30
E-Mail: Christoph.Luebbert@sanktgeorg.de



Weitere online-Informationen:

- Robert Koch-Institut (RKI): www.rki.de
- Sächsisches Kompetenzzentrum für Infektiologie in Leipzig: www.mcci.de
- Ständige Arbeitsgemeinschaft der Behandlungseinheiten für hochkontagiose Erkrankungen: www.stakob.org
- Zur Influenza-Situation: www.influenza.rki.de/agi und www.grippe-online.de
- SARS-Falldefinition der WHO: www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/