

Med Klin Intensivmed Notfmed 2017 · 112:38–41
 DOI 10.1007/s00063-016-0140-5
 Eingegangen: 25. Juni 2015
 Überarbeitet: 1. November 2015
 Angenommen: 18. November 2015
 Online publiziert: 17. Februar 2016
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion

R. Riessen, Tübingen



D. Wichmann¹ · B. Kreuels² · S. Schmiedel² · S. Kluge¹

¹ Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² 1. Medizinische Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Infektiologie und

Tropenmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Intensivmedizinische Behandlung eines Patienten mit Ebola-Virusinfektion in Deutschland

Humane Ebola-Virusinfektionen sind klassische, durch Fledermäuse übertragene Zoonosen im tropischen Subsahara-Afrika. Humane Infektionen wurden bisher nicht häufig beobachtet. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt über direkten Schleimhautkontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten. Aufgrund der schlechten hygienischen Bedingungen in den betroffenen afrikanischen Endemiegebieten erklärt sich, warum die Übertragung des Virus in die menschliche Population häufig eine hohe Epidemiegefahr darstellt. Seit Dezember 2013 findet in Westafrika der größte je beobachtete Ebola-Virusausbruch statt [1]. Besonders betroffen sind die Länder Guinea, Sierra Leone und Liberia. Mit dem Ausbruch assoziierte Infektionen durch Reiserückkehrer oder evakuierte Patienten gab es zusätzlich auch in Nigeria, Senegal, Mali, Spanien, Großbritannien und den USA [2]. Die Erkrankung zeichnet sich in der Frühphase durch Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl aus, hinzukommen bald darauf Erbrechen und ausgeprägte Diarrhöen. Die im Lehrbuch beschriebenen Hämorrhagien treten erst in der Spätphase und nur bei etwa einem Sechstel der Erkrankten auf [3]. Oftmals tritt ein Volumenmangelschock durch einen ausgeprägten Flüssigkeitsverlust bei direkter virusassoziierter Schädigung der Endothelien ein. Zusätzlich scheint ein Zytokinsturm wesentlich zur Pathogenese beizutragen. Dieser führt bei inadäquatem Volumenersatz schnell zu einem Multi-

organversagen mit sehr hoher Sterblichkeit (bis zu 90%). Nachfolgend wird über einen Patienten, der intensivmedizinisch in Hamburg behandelt wurde, berichtet [4].

Anamnese

Im Rahmen der Epidemie wurde ein Mitarbeiter der Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen (WHO), der sich während seiner Arbeit infiziert hatte, zur weiteren Versorgung an das Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) evakuiert. Der Patient war in Westafrika als Epidemiologe nicht direkt in die Versorgung der Patienten involviert, hat sich aber vermutlich bei einem Kollegen angesteckt, der als Feldepidemiologe in betroffenen Dörfern tätig war, selbst an Ebola erkrankte und verstarb.

Bei unspezifischen Beschwerden bestehend aus Fieber, Muskel-, und Gelenksbeschwerden wurde bei dem vorgestellten Patienten von Tag 1–5 eine empirische polypragmatische Antimalaria- und Antibiotikatherapie (Artesunat/Ceftazidim) durchgeführt. Da anfangs der Kontakt zu einem infizierten Kollegen nicht bekannt war, wurde der Patient den gängigen epidemiologischen Kriterien entsprechend nicht als Verdachtsfall klassifiziert. Infolge des progredienten Krankheitsverlaufs erfolgte an Tag 6 eine Diagnostik mithilfe einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die den Verdacht auf eine Ebola-Virusinfektion bestätigte. Bei weiterer klinischer Verschlechterung (Übel-

keit, Erbrechen, Diarrhöen) wurde die Therapie daher modifiziert (intravenöse Gabe von NaCl, 0,9%; Ciprofloxacin und Metronidazol). An Tag 10 erfolgte die Evakuierung mithilfe einer privaten Lufttransportfirma sowie der anschließende Transport durch die Feuerwehr Hamburg in das Behandlungszentrum für hochkontagiöse Infektionen (BZHI) am UKE.

In Ermangelung einer kurativen Therapie wurden die prinzipiell existierenden experimentellen Therapieoptionen im Behandlungsteam besprochen. Da zum Zeitpunkt des Eintreffens des Patienten die vielversprechendste Option (die Antikörperkombination ZMapp) nicht zur Verfügung stand und die Wirkungen/Nebenwirkungen der anderen experimentellen Therapien (antiviral wirksames Favipiravir und eine gegen 3 der 7 Proteine des Ebola-Virus gerichtete „small inhibitory RNA“: TKM-Ebola), nicht hinreichend abschätzbar waren, wurde eine Best-supportive-care-Strategie verfolgt. Im Hinblick auf die eingeschränkten Ressourcen im Endemiegebiet bot dies auch die Möglichkeit, konventionelle Therapiestrategien zu evaluieren.

Befund

Bei Eintreffen im BZHI klagte der Patient über ein ausgeprägtes Schwächegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen und die Unfähigkeit zur oralen Nahrungs-/Flüssigkeitsaufnahme. Die Vitalparameter bei Aufnahme waren: Puls: 96 s/min.,

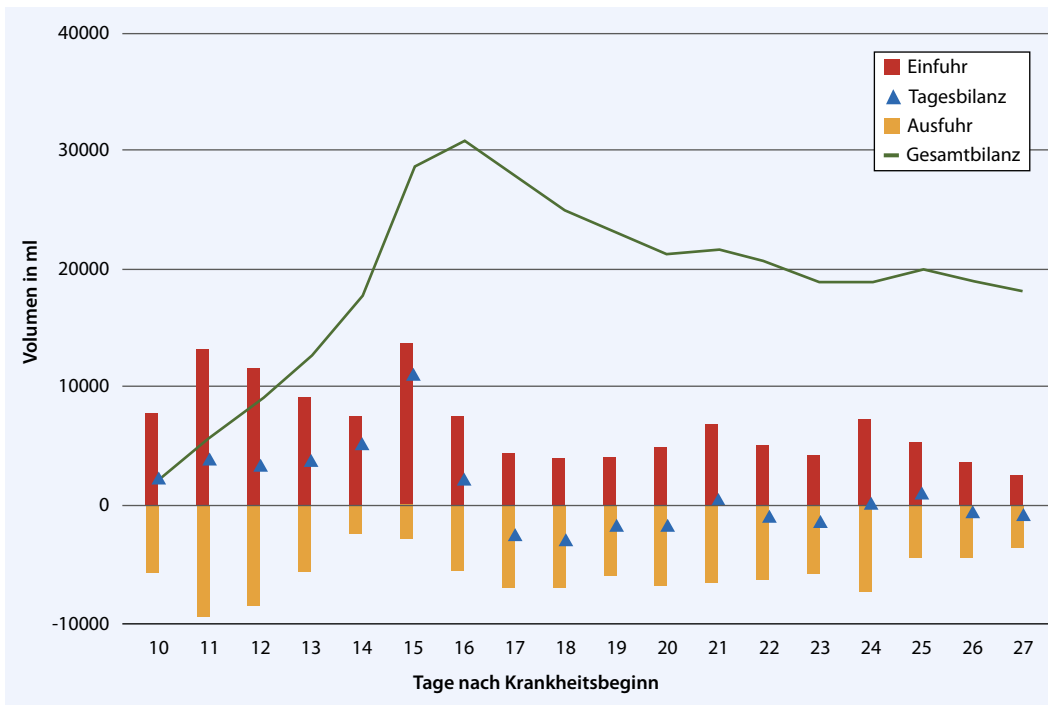


Abb. 1 ◀ Darstellung der Volumenbilanz des Patienten während der intensivmedizinischen Betreuung. Neben täglicher Einfuhr (rote Balken) und täglicher Ausfuhr (gelbe Balken) sind die tägliche (blaue Dreiecke) und die kumulative Bilanz (grüne Linie) dargestellt



Abb. 2 ▲ Intensivmedizinische Maßnahmen am Patienten. **a** Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) in die rechte Vena jugularis unter Bio-Safety-Level-4-Bedingungen und unter Einhaltung der allgemeinen Leitlinien zur Anlage eines ZVK (sterile Handschuhe und Kittel über dem Schutzanzug, großflächige sterile Abdeckung des Operationsgebiets). **b** Betreuende Pflegekraft bei der Korrektur der Maske zur nichtinvasiven Beatmung

Temperatur: 38,4 °C, arterielle Sauerstoffsättigung (S_{aO_2}): 96 %. Laborchemisch waren eine Multiorgan dysfunktion auffällig, wobei die Beeinträchtigung der Niere (Kreatinin im Serum: 1,9 mg/dl, aber Harnstoff im Serum: 25 mg/dl) und der Leber (Aspartataminotransferase: 1054 U/l; Alaninaminotransferase: 399 U/l) führend waren. Ferner bestand eine Hypokaliämie (Kalium: 3,4 mmol/l) sowie ein deutlich erhöhter Hämatokrit- (55,2 %) und Hämoglobinwert (18,0 mg/dl) als Ausdruck einer Exsikkose. Die Abdomensonographie zeigte

eine kollaptische Vena cava bei ansonsten sonographisch unauffälligem Oberbauchbefund.

Therapie und Verlauf

In den ersten Tagen stellten sich massive Volumenverschiebungen mit einem Flüssigkeitsverlust von bis zu 10 l pro Tag und damit einhergehenden Elektrolyt-entgleisung als klinisches Hauptproblem dar (▣ Abb. 1; ▣ Tab. 1). Daher erfolgte am Folgetag die Anlage eines zentralen Venenkatheters unter Bio-safety-level-

4 (BSL4)-Bedingungen (▣ Abb. 2a; [5]). Aufgrund eines paralytischen Ileus mit hohen Residualvolumen und ausgeprägtem Schluckauf war die enterale Nahrungsaufnahme zunächst unmöglich. Der Versuch einer Stimulation der Peristaltik durch Erythromycin und Neostigmin war erfolglos, sodass eine parenterale Ernährung inklusive der Gabe von Glutamin (0,3 mg/kgKG und Tag) zum Schutz der mukosalen Integrität begonnen wurde [6].

Nach initialer Stabilisierung verschlechterte sich der klinische Zustand

des Patienten am Tag 15 erneut. Sero-logisch waren zu diesem Zeitpunkt bereits ein deutlicher Rückgang des Virustiters und ein signifikanter Anstieg der Antikörpertiter zu verzeichnen, sodass zusammen mit den ebenfalls steigenden Werten für Leukozyten (28,9/nl) und C-reaktives Protein (123 mg/l) eine Sepsis als Sekundärkomplikation angenommen wurde. Eine Durchwanderungs-peritonitis bei paralytischem Ileus mit massiver Flüssigkeitsretention in die Darmschlingen war der wahrscheinlichste Fokus. Mithilfe der im Isolationsbereich angelegten und analysierten Blutkulturen ließ sich ein multiresistenter gramnegativer Erreger (3MRGN) identifizieren. Zuvor war die Therapie bereits empirisch von Ceftriaxon auf Meropenem umgestellt worden. Hierunter kam es zu einem deutlichen Abfall der Entzündungswerte.

Die zur Behandlung des paralytischen Ileus nasal eingebrachte Magensonde führte bei weiter fortbestehender Thrombozytopenie am Tag 18 zu einer klinisch relevanten Epistaxis in deren Folge bei eingeschränkter Vigilanz eine Aspiration mit respiratorischer Insuffizienz auftrat.

Eine Intubation und mechanische Beatmung wurde aus intensivmedizinischer Sicht als zu risikoreich bewertet. Eine Bronchoskopie wäre mit erheblichen technischen Schwierigkeiten verbunden gewesen. In erster Linie sind hier die eingeschränkte Sicht- und Bewegungsfreiheit der in den deutschen Behandlungszentren benutzten Überdruckanzüge zu nennen. Lediglich ein zum damaligen Zeitpunkt nicht vorhandenes Videobronchoskop hätte diesen Nachteil teilweise ausgleichen können. So entschied sich das Behandlungsteam trotz relativer Kontraindikationen (Ileus, Vigilanzminderung) für eine unterstützende nichtinvasive Beatmung (■ **Abb. 2b**). An 6 der folgenden 8 Tage benötigte der Patient eine intermittierende nichtinvasive Beatmung im Modus „continuous positive airway pressure“ (CPAP)/assistierte Spontanbeatmung (ASB); Beatmungsdrücke: positiver endexpiratorischer Druck (PEEP): 5 mmHG, Druckunterstützung (Psupp): 15 mmHg. Diese wurde im Schnitt 6 h täglich mit einer Sauerstoff-

Med Klin Intensivmed Notfmed 2017 · 112:38–41 DOI 10.1007/s00063-016-0140-5
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

D. Wichmann · B. Kreuels · S. Schmiedel · S. Kluge

Intensivmedizinische Behandlung eines Patienten mit Ebola-Virusinfektion in Deutschland

Zusammenfassung

In diesem Fallbericht wird der klinische Verlauf eines Patienten mit Ebola-Virusinfektion, der im Behandlungszentrum für hochkontagiöse Infektionen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf therapiert wurde, dargestellt. Große Volumenschwankungen, Elektrolytentgleisungen, ein paralytischer Ileus, eine Sepsis mit einem

multiresistenten gramnegativen Erreger und eine respiratorische Insuffizienz infolge einer Blutaspiration stellten die wesentlichen klinischen Herausforderungen dar.

Schlüsselwörter

Filoviren · Elektrolytbalance · Paralytischer Ileus · Sepsis · Gramnegative Erreger

Intensive care treatment of a patient with Ebola virus disease in Germany

Abstract

In this case report, we describe the clinical course of a patient with Ebola virus disease who was transferred to the Highly Contagious Pathogens Treatment Unit at the Hamburg University Medical Center. High volume turnover, electrolyte imbalances, paralytic ileus, sepsis with multiresistant gram-nega-

tive pathogen, and respiratory failure due to blood aspiration were major clinical challenges.

Keywords

Filoviridae · Electrolyte balance · Paralytic ileus · Sepsis · Gram-negative bacteria

fraktion im Einatmungsgasgemisch ($F_{I}O_2$) von 45–55 % durchgeführt. Hierunter stabilisierte sich der klinische Zustand des Patienten in der Folgezeit. Gleichzeitig konnte der enterale Kostaufbau mit einer standardisierten Ernährungslösung begonnen werden. Bei negativer Virusdiagnostik am Tag 28 erfolgte die Verlegung auf eine infektiologische Normalstation und am Tag 40 die Entlassung aus dem Krankenhaus.

Diskussion

Beim vorgestellten Patienten konnten als wesentliches klinisches Problem der Ebola-Virusinfektion die massiven Volumenverluste sowie die damit einhergehende Elektrolytentgleisung ausgemacht werden. Dies wird durch die Erfahrungen in anderen Behandlungszentren bestätigt [7]. Der vorgestellte Fall zeichnete sich darüber hinaus durch eine Reihe von klassischen intensivmedizinischen Sekundärkomplikationen, wie paralytischer Ileus, Durchwanderungsperitonitis, Aspiration mit respiratorischer Insuffizienz, aus [4]. Insgesamt sind bis zum jetzigen Zeitpunkt

in Deutschland 3 Ebola-Patienten behandelt worden [4, 8], von denen 2 überlebt haben. Dass im Vergleich zu den Endemiegebieten die Überlebensrate durch moderne Intensivmedizin deutlich verbesserte wird, zeigen auch die Erfahrungen bei Patienten, die während der Epidemie in andere Industriestaaten evakuiert wurden. Der hierfür notwendige klinische und materielle Aufwand ist in den Endemieländern nicht zu leisten [9]. Dennoch stellt der Nachweis, dass „best supportive care“ einen hohen Stellenwert bei der Behandlung der Ebola-Virusinfektion hat, auch im Hinblick auf die Medizin in den Tropen eine wichtige Erkenntnis dar. Die Mortalität im Rahmen des aktuellen Ausbruchs im Endemiegebiet beträgt rund 50 %, wohingegen die Sterblichkeit unter den evakuierten Personen bei rund 20 % liegt. Das Ausmaß der Epidemie und die hohe Fallzahl unter dem medizinischen Personal der betroffenen Länder hat die Entwicklung von 2 experimentellen Vakzinen deutlich beschleunigt [10, 11]. An den dafür notwendigen Phase-1-Studien waren neben dem UKE auch andere deutsche Zentren beteiligt [11]. Die ersten Aus-

Tab. 1 Laborverlauf relevanter Parameter^a

Tag	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Hämoglobin (mg/dl)	18,0	15,8	15,4	16,0	14,1	13,4	13,2	11,1	12,1	8,8	7,1	8,2	7,7	7,8	8,2	7,7	7,5	8,0
Leukozyten (/nl)	6,8	6,4	7,3	14,1	21,8	28,7	19,7	13,0	18,2	14,2	6,5	9,2	11,7	8,3	12,5	9,7	8,1	8,8
Thrombozyten (/nl)	103	116	152	135	101	81	83	46	50	77	63	119	123	153	230	267	243	261
Albumin (g/l)	9,99	9,99	27	26	21	21	16	9,99	20	20	19	21	20	20	22	21	22	22
Gesamteiweiß (g/l)	80	69	58	63	54	53	45	47	58	58	53	62	61	62	67	64	66	68
Aspartataminotransferase (U/l)	1054	942	924	950	834	592	321	205	183	157	152	224	143	219	270	154	268	181
C-reaktives Protein (mg/dl)	11	13	23	43	59	123	127	65	79	60	39	37	34	33	34	30	35	37
Laktat (mmol/l)	1,8	2,7	1,5	2,8	6,5	9,3	1,7	1,1	1,0	0,9	0,6	0,4	0,4	0,6	0,5	0,4	0,8	0,6
Kreatinin (mg/dl)	1,9	1,3	1,0	1,0	1,1	1,2	1,0	1,3	1,5	1,5	1,2	1,0	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Harnstoff (mg/dl)	25	11	6	11	14	18	-	18	24	26	26	21	18	15	13	11	11	11
Natrim (mmol/l)	135	135	138	141	144	147	144	148	154	159	155	148	148	144	143	141	136	133
Kalium (mmol/l)	3,4	3,5	3,5	3,6	3,3	3,9	4,4	3,9	4,6	3,8	3,9	5,0	4,3	3,8	4,1	4,4	3,9	3,7
Chlorid (mmol/l)	102	103	109	110	116	119	117	118	120	122	125	116	115	112	111	108	105	100
pH-Wert	7,45	7,38	7,45	7,44	7,45	7,37	7,47	7,43	7,40	7,50	7,51	7,22	7,23	7,48	7,42	7,26	7,51	7,46

^aAufgeführt sind wichtige hämatologische, inflammatorische und metabolische Parameter im Lauf der intensivmedizinischen Betreuung. Die Aufzeichnungen beginnen mit Tag 10 seit Erkrankungsbeginn, dem Tag der Aufnahme in das Behandlungszentrum für hochkontagiose Infektionen, Hamburg, und enden mit Tag 27, dem Tag der Verlegung auf die Normalstation.

wertungen ergaben, dass beide Impfstoffe bei geringer Nebenwirkungsrate eine gute humorale und zelluläre Immunantwort hervorrufen. Auch wenn die generellen Strukturprobleme der Gesundheitssysteme Subsahara-Afrikas einen breiten Einsatz vorerst nicht wahrscheinlich machen, so ist die Verfügbarkeit eines verlässlichen Impfstoffes für medizinisches Personal und Kontaktpersonen im Rahmen von Epidemien von großer Bedeutung.

Fazit für die Praxis

- Die in Deutschland geltende Regelung, Patienten mit hochansteckenden Erkrankungen in spezialisierten Zentren zu behandeln, hat sich bewährt.
- Auch bei einer fehlenden spezifischen Therapie kann nach den bisherigen Erfahrungen mit moderner Intensivmedizin die derzeit hohe Sterblichkeit deutlich gesenkt werden.

Korrespondenzadresse



PD Dr. D. Wichmann
Klinik für Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Hamburg
Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
d.wichmann@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Wichmann, B. Kreuels, S. Schmiedel und S. Kluge geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Farrar JJ, Piot P (2014) The Ebola emergency – immediate action, ongoing strategy. *N Engl J Med* 371(16):1545–1546
2. Briand S, Bertherat E, Cox P, Formenty P, Kieny M-P, Myhre JK et al (2014) The international Ebola emergency. *N Engl J Med* 371(13):1180–1183
3. Zampieri CA, Sullivan NJ, Nabel GJ (2007) Immunopathology of highly virulent pathogens: insights from Ebola virus. *Nat Immunol* 8(11):1159–1164
4. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, Kluge S et al (2014) A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 371(25):2394–2401
5. Wichmann D, Schmiedel S, Kluge S (2015) Isolation in patients with Ebola virus disease. *Intensive Care Med* 41(3):511–3
6. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK (2014) Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 18(2):R76 (London, England)
7. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, Brantly K, Plyler L, McElroy AK et al (2014) Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med* 371(25):2402–2409

8. Wolf T, Kann G, Becker S, Stephan C, Brodt H-R, de Leuw P et al (2015) Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. *Lancet* 385(9976):1428–1435
9. Zacharowski K, Brodt H-R, Wolf T (2015) Medical treatment of an Ebola-infected doctor – ethics over costs? *Lancet* 385(9969):685
10. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM et al (2014) Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine – Preliminary Report. *N Engl J Med* (Epub ahead of print)
11. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF et al (2015) Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe – Preliminary Report. *N Engl J Med* (Epub ahead of print)