

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
am Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid

***Herpes-simplex-Virus Typ 1* in der bronchoalveolären
Spülflüssigkeit von intensivstationspflichtigen Patienten:
Assoziation mit dem Ausmaß der Lungenschädigung
und dem klinischen Outcome**

Julia Sarah Jakobus

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Andreas Umgelter
2. Prof. Dr. Ulrike Protzer

Die Dissertation wurde am 23.07.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2020 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	<i>Herpes-simplex-Virus</i>	3
1.2	EVLWI und PVPI zur Beurteilung einer Lungenschädigung	4
1.3	Ziel der Arbeit	6
2	MATERIAL UND METHODEN	7
2.1	Studiendesign.....	7
2.2	Durchführung der bronchoalveolären Spülung	8
2.3	Nachweis von <i>HSV-1</i>	8
2.4	Bestimmung des EVLWI sowie des PVPI mittels transpulmonaler Thermodilution des PiCCO-Systems	9
2.5	Definition und Berechnung medizinischer Scores	10
2.6	Statistische Analyse	18
3	ERGEBNISSE	20
3.1	Demografische und klinische Parameter des Patientenkollektivs	20
3.2	Stationärer Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der <i>HSV</i> -Infektion.....	24
3.3	Nachweis von <i>HSV-1</i> in der bronchoalveolären Spüllösung	25
3.4	Ausmaß der Lungenschädigung in Abhängigkeit von der <i>HSV</i> -Infektion ..	26
3.5	Korrelation der <i>HSV-1</i> -Infektion mit der Dauer der endotrachealen Intubation und mechanischen Beatmung	29
3.6	Laborchemische Infektparameter	31
3.7	Begleitende bakterielle Lungeninfektion	31
3.8	Dauer des stationären Aufenthaltes und Patientenmortalität	32
3.9	Klinisches Outcome der Patienten mit und ohne antivirale Therapie	35
4	DISKUSSION	37
5	ZUSAMMENFASSUNG	45
6	LITERATURVERZEICHNIS	47
7	PUBLIKATION	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Atemnot-Syndrom des Erwachsenen, Schocklunge)
BAL	bronchoalveoläre Lavage
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
GCS	Glasgow Coma Scale (Glasgow-Komaskala)
HR	Heart Rate (Herzfrequenz)
HSV	<i>Herpes-simplex-Virus</i>
LIS	Lung Injury Score
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
MCPIS	Modified Clinical Pulmonary Infection Score
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
PAR	Pressure-Adjusted Heart Rate (druckbereinigte Herzfrequenz)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PEEP	Positive End-expiratory Pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzeitvolumen)
PVPI	Pulmonary Vascular Permeability Index (pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex)
qPCR	quantitative PCR
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung von <i>HSV-1</i>	3
Abbildung 2: Beispielhafte (nach Vincent <i>et al.</i> 1996) Darstellung der SOFA-Werte eines Patienten aus der hier vorgelegten Studie	16
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Viruslast der ersten positiven BAL.....	26

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Richtwerte für die Erhebung des APACHE-II-Scores	12
Tabelle 2: Richtwerte für die Erhebung des MODS (nach Marshall <i>et al.</i> 1995).....	14
Tabelle 3: Richtwerte für die Erhebung des SOFA-Scores (nach Vincent <i>et al.</i> 1996)	15
Tabelle 4: Richtwerte für die Erhebung des LIS (nach Murray <i>et al.</i> 1988).....	17
Tabelle 5: Richtwerte für die Erhebung des MCPIS (nach Fartoukh <i>et</i> <i>al.</i> 2003).....	18
Tabelle 6: Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs	21
Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit durchgeführten transpulmonalen Thermodilutionsmessungen an den Tagen -4, 0, +6 und +12	24
Tabelle 8: Vergleich der medizinischen Scores MODS, APACHE und SOFA der <i>HSV</i> -positiven und <i>HSV</i> -negativen Patienten	25
Tabelle 9: Vergleich des LIS, EVLWI und PVPI der <i>HSV</i> -positiven und <i>HSV</i> -negativen Patienten	28
Tabelle 10: Vergleich des LIS, EVLWI und PVPI der <i>HSV</i> -positiven Pati- enten mit mehr bzw. weniger als 10^5 <i>HSV</i> -Kopien/ μ l	29
Tabelle 11: Dauer der endotrachealen Intubation und mechanischen Be- atmung	30
Tabelle 12: Vergleich der Letalität und Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- station und im Krankenhaus von <i>HSV</i> -positiven und <i>HSV</i> -ne- gativen Patienten	33
Tabelle 13: Vergleich der Letalität und Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- station und im Krankenhaus der <i>HSV</i> -positiven Patienten mit	

	Viruslasten von $> 10^5$ Kopien/ml und $\leq 10^5$ Kopien/ml Patienten.....	34
Tabelle 14:	Klinisches Outcome der Patienten mit und ohne Aciclovir-Therapie	36

1 EINLEITUNG

Erkrankungen der Atemwege gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes sterben jährlich circa 100.000 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Lungenerkrankung. Mit 2,1 % stellt die Pneumonie neben bösartigen Neubildungen der Bronchien (4,9 %) und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (3,4 %) eine der acht häufigsten Todesursachen der „International statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) im Jahr 2015 dar. Die Pneumonie ist sogar die am häufigsten zum Tode führende Infektionskrankheit.

Eine Pneumonie ist eine meist akut verlaufende Entzündung des Lungengewebes. Ursächlich hierfür können Infektionen, chemische wie auch physikalische Noxen sein. Aus pathologischer Sicht wird zwischen einer Entzündung der Lungenbläschen (alveoläre Pneumonie) und einer des Lungenbindegewebes (interstitielle Pneumonie) unterschieden. Ewig *et al.* (2016) teilten die infektiösen Atemwegserkrankungen anhand des Infektionszeitpunktes sowie des Immunstatus in Kategorien mit jeweils unterschiedlichem Erregerspektrum ein (Pneumonie-Triade):

Pneumonie ambulant erworben:

< 48 h nach stationärer Aufnahme

Pneumonie nosokomial erworben:

> 48 h nach stationärer Aufnahme bis ca. drei Monate nach Entlassung

Pneumonie unter Immunsuppression:

Organ- und Stammzelltransplantation, HIV-Infektion bzw. AIDS
Neutropenie, Autoimmunopathien, iatrogene-medikamentöse
Immunsuppression (z. B. systemische Glukokortikoide)

Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes haben nicht nur bakterielle, sondern auch virale Atemwegsinfektionen einen hohen Krankheitswert.

Zum Zeitpunkt des Verfassens der vorliegenden Arbeit waren noch keine standardisierten klinischen Kriterien bekannt, die eine virale Ätiologie der Lungenentzündung von einer bakteriellen sicher unterscheiden können (Ruuskanen *et al.* 2011). Das klinische Ausmaß einer viralen Pneumonie wird vor allem durch die körperliche Verfassung des Wirtes beeinflusst. In der Regel sind die laborchemischen Parameter normwertig. Auch radiologisch zeigt sich kein charakteristisches Thoraxbild.

Durch die Entwicklung der molekularbiologischen Diagnostik vereinfachte sich der Nachweis einer viralen Infektion. Neben den am häufigsten vorkommenden Influenza-A-, Rhino- und Coronaviren sind derzeit insgesamt mehr als 1000 unterschiedliche Viren bekannt, die den Atemweg infizieren (Ruuskanen *et al.* 2011; Figueiredo 2009). In einer von van Someren Gréve *et al.* (2016) veröffentlichten Studie lag die Prävalenz von viralen Atemwegsinfektionen bei intensivstationspflichtigen Patienten mit einer Pneumonie bei circa einem Drittel (16–34 %). Vor allem der Nachweis des *Herpes-simplex-Virus (HSV)* im Respirationstrakt konnte häufig erbracht werden (Sundar *et al.* 2008).

1.1 Herpes-simplex-Virus

Das Virus *Herpes simplex* ist ein Mitglied der Familie der *Herpesviridae*. Bei den *Herpes*-Viren handelt es sich um behüllte Viren, die eine doppelsträngige DNA aufweisen. Aufgrund des 152 kbp langen Genoms und seiner Größe von 150–200 nm gehört es zu den größten und komplexesten Viren weltweit (siehe Abbildung 1).

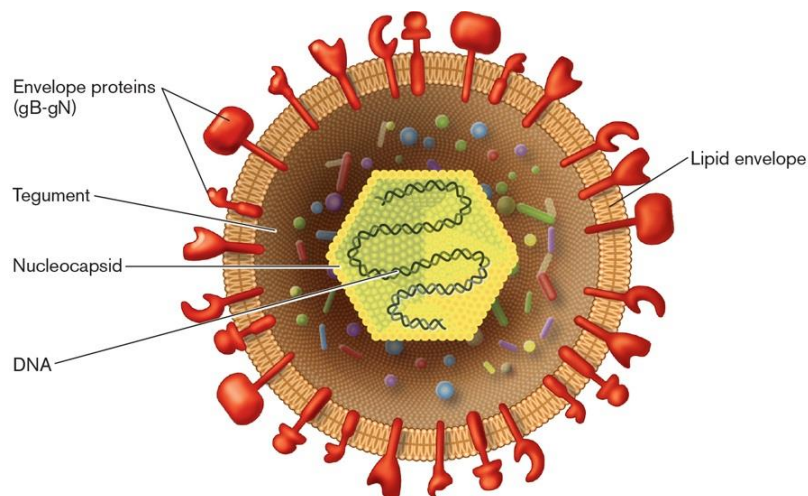


Abbildung 1: Schematische Darstellung von *HSV-1* (Quelle: Baveja 2012)

Das *HSV* ist streng wirtsspezifisch auf den Menschen begrenzt und verursacht eine Vielzahl von Krankheitsbildern. Diese reichen von einer unkomplizierten Schleimhautinfektion bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung.

Innerhalb der Spezies wird zwischen *HSV-Typ 1 (HSV-1)* und *HSV-Typ 2 (HSV-2)* unterschieden. *HSV-1* ist verantwortlich für die meisten Infektionen im Gesicht. Im Gegensatz dazu ist *HSV-2* in der Regel ursächlich für die *Herpes*-Manifestation im genitalen Bereich. Bereits nach der Geburt beginnt die Übertragung des *HSV-1* durch Schmierinfektion und Speichelkontakt im familiären Umfeld. Nach Ablauf der Pubertät beträgt die Seroprävalenz von *HSV-1* in Deutschland über 75–95 % (Sauerbrei 2014).

Das *HSV-2* weist eine geringere Durchseuchungsrate auf und wird vor allem durch Sexualkontakt übertragen.

Der Primärinfektion mit *HSV-1*, die in den meisten Fällen inapparent verläuft, schließt sich eine lebenslange Erregerpersistenz in den sensorischen Neuronen des Wirtes an. Diese Art der latenten Infektion kann unter bestimmten Umständen zu einer erneuten aktiven Erkrankung mit Virusreplikation führen (Reaktivierung). Ursächlich hierfür kann zum Beispiel ein reduzierter Allgemeinzustand sein wie auch eine Erkrankung mit herabgesetzter Immunabwehr.

Bei intensivstationspflichtigen Patienten wird im Bronchialsekret im Rahmen einer bronchoalveolären Lavage (BAL) in circa 15–30% der Fälle *HSV-1* nachgewiesen (Linssen *et al.* 2008, Simoons-Smit *et al.* 2006, Bruynseels *et al.* 2003). Die klinische Relevanz von *HSV-1* im unteren Atemwegstrakt schwerkranker Patienten ist jedoch aufgrund der widersprüchlichen Datenlage derzeit unklar. Es ist nicht bewiesen, ob *HSV-1* im unteren Atemwegstrakt ursächlich für eine Bronchopneumonitis ist oder als Epiphänomen im Rahmen einer Immunschwäche auftritt (Scheithauer *et al.* 2010).

1.2 EVLWI und PVPI zur Beurteilung einer Lungenschädigung

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mithilfe der „single indicator transpulmonary thermodilution“ (deutsch: transpulmonale Thermodilution, in der vorliegenden Studie unter Verwendung der PiCCO-Technologie, PULSION Medical Systems SE 2018) erlaubt die Bestimmung des extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) sowie des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI). Anhand der EVLWI- und PVPI-Werte können das Ausmaß und die Ursache einer Lungenschädigung beurteilt werden (Kor *et al.* 2015, Jozwiak *et al.* 2013, Kushimoto *et al.* 2013, Kushimoto *et al.* 2012, LeTourneau *et al.* 2012, Chew *et al.* 2012).

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) ist die Ansammlung von Wasser im Lungengewebe und in den Alveolen des Patienten außerhalb des pulmonalen Gefäßsystems (Chew *et al.* 2012). Das EVLW kann mit der transpulmonalen Thermodilution

nach einer zentralvenösen Injektion einer kalten NaCl-Lösung bettseitig bestimmt werden (siehe 2.4). Für die Erhebung des EVLWI wird dieses auf das Körpergewicht indiziert. Die Genauigkeit der Messung bestätigte eine von Tagami *et al.* (2010) durchgeführte Studie anhand des Vergleichs des errechneten EVLWI-Wertes mit dem postmortalen Lungengewicht. Der Normwert des EVLWI beträgt 3–7 ml/kg.

Das Lungenödem ist ein häufiges Problem schwerkranker Patienten und hat einen entscheidenden Einfluss auf das klinische Outcome (Assaad *et al.* 2018). Die klinischen Zeichen eines Lungenödems sind eine zunehmende Verschattung im Röntgenthorax und auskultatorisch grobblasige Rasselgeräusche. Oft sind diese Merkmale allerdings erst in einem späten Stadium verlässlich. Die bettseitige Messung des EVLWI bietet sich als eine Alternative zur frühzeitigen Erkennung eines Lungenödems durch die Bestimmung der Menge des extravaskulären Lungenwassers an.

Die Relevanz des EVLWI im Hinblick auf die Beurteilung der Lungenfunktionsfähigkeit konnte bereits in mehreren Studien belegt werden. Jozwiak *et al.* (2013), Chew *et al.* (2012) und Craig *et al.* (2010) zeigten, dass der berechnete EVLWI-Wert von erwachsenen Patienten, die an einem manifesten Atemnotsyndrom (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) litten, mit ihrer jeweiligen Letalität assoziiert war. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Lungenschädigung und der Höhe des EVLWI-Wertes bei Patienten im Schockzustand nachgewiesen werden (Chew *et al.* 2012).

Mithilfe der Bestimmung des PVPI kann die Ursache eines Lungenödems differenziert werden. Der Wert berechnet sich aus dem Verhältnis des EVLWI und dem pulmonalen Blutvolumen. Ein Ergebnis von Werten zwischen 1 und 3 deutet auf ein kardiales Lungenödem hin, wohingegen ein Wert von über 3 für ein entzündliches Lungenödem spricht (Monnet *et al.* 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe des EVLWI und des PVPI das Ausmaß der Lungenschädigung von Patienten mit einem Nachweis von *Herpes-simplex* in den Atemwegen bestimmt.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Assoziation des Nachweises von *HSV-1* in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit von Intensivpatienten mit dem Ausmaß der Lungenschädigung und dem klinischen Outcome zu untersuchen. Es wurde überprüft, ob und in welchem Ausmaß sich klinische Parameter und medizinische Scores (C-reaktives Protein [CRP], Leukozytenzahl, Sepsis-related Organ Failure Assessment [SOFA], Multiple Organ Dysfunction Score [MODS], Lung Injury Score [LIS], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE], Modified Clinical Pulmonary Infection Score [MCPIS]) von Patienten mit bzw. ohne *HSV-1*-Nachweis in der BAL voneinander unterscheiden. Zusätzlich wurde das Ausmaß der Lungenschädigung anhand der EVLWI- und PVPI-Werte sowie das klinische Outcome mit und ohne Aciclovir-Therapie untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden 2016 im *Journal of Critical Care* veröffentlicht (Saugel, Jakobus *et al.* 2016, siehe 7).

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigte die Studie.

2.1 Studiendesign

In diese retrospektive Längsschnittstudie wurden kritisch kranke Patienten der internistischen Intensivstation 2/11 des Universitätsklinikums rechts der Isar (Technische Universität München) einbezogen, bei denen im Zeitraum von 2008 bis 2011 eine BAL durchgeführt worden war, die anschließend auf das Vorliegen viraler und bakterieller Infektionen getestet wurde. Die Indikation der Durchführung einer Bronchoskopie sowie der BAL war unabhängig von der hier vorgelegten Studie gestellt worden. Der behandelnde Intensivmediziner hatte die Diagnostik aufgrund des Verdachts auf eine infektiöse Lungenerkrankung durchgeführt.

Die Vorerkrankungen sowie die erhobenen klinischen Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden den Krankenakten entnommen.

Die Patienten wurden anhand der Ergebnisse des *HSV-1*-Nachweises in eine *HSV*-positive ($n = 114$) und eine *HSV*-negative Gruppe ($n = 87$) eingeteilt. Als *HSV*-positiv galt ein Patient, wenn während des Aufenthaltes auf der Intensivstation in mindestens einer der durch BAL gewonnenen Spülflüssigkeiten *HSV-1* nachgewiesen werden konnte. Wurde bei keiner der BAL *HSV-1* nachgewiesen, galt der Patient als *HSV*-negativ. Innerhalb der positiv getesteten Patientengruppe wurde der Tag, an dem die erste positive Spüllösung entnommen worden war, als Tag 0 (Indextag) festgelegt. Für die *HSV*-negative Gruppe wurde der Tag, an dem die erste BAL durchgeführt wurde, als Indextag definiert. Die Daten der Patienten wurden vier Tage vor dem Indextag, am Indextag sowie sechs und zwölf Tage danach erhoben (-4, 0, +6, +12).

Die HSV-positiven Patienten wurden in Abhängigkeit von der Viruslast entweder in eine Subgruppe mit $> 10^5$ Kopien/ml oder mit $\leq 10^5$ Kopien/ml eingeteilt. Dieser Cut-off-Wert wurde gewählt, weil Linssen *et al.* (2008) bei Patienten mit $> 10^5$ Kopien/ml eine erhöhte Mortalität festgestellt hatten. Er kann somit zur Definition einer „klinisch relevanten Viruslast“ herangezogen werden.

Es wurden klinische Parameter (CRP, Leukozytenzahl), medizinische Scores (SOFA, MODS, LIS, APACHE, MCPIS) und das klinische Outcome (Mortalität, Aufenthaltsdauer) der Patientengruppen während des stationären Aufenthaltes an den definierten Tagen (-4, 0, +6, +12) miteinander verglichen. Außerdem wurden die Beatmungssituation der Patienten und der Grad der Lungenschädigung untersucht (EVLWI und PVPI).

2.2 Durchführung der BAL

Die Spülflüssigkeiten wurden im Rahmen von Bronchoskopien gewonnen. Hierbei wurde ein fiberoptisches Bronchoskop nasal oder oral bis in den Hauptbronchus eingeführt. Bei beatmeten Patienten erfolgte die Einführung des Bronchoskopes über den Tubus oder das Tracheostoma. Es wurden beide Seiten der Lunge mit steriler 0,9 % Kochsalzlösung gespült. Die gewonnene Spüllösung wurde anschließend für den Nachweis von HSV-1 mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) an das Institut für Virologie des Klinikums rechts der Isar geschickt.

2.3 Nachweis von HSV-1

Die HSV-1-Last wurde mit einer quantitativen PCR (qPCR) bestimmt. Im Gegensatz zur herkömmlichen PCR erlaubt eine qPCR die Mengenbestimmung der untersuchten Nukleinsäure. Dies geschieht mithilfe einer Fluoreszenzmessung, die während der Amplifikation durchgeführt wird. Die Fluoreszenzfarbstoffmenge korreliert dabei mit der Menge der untersuchten Nukleinsäure.

Für den PCR-Nachweis von *HSV-1* ist ein spezifisches Primerpaar notwendig. Es wurden die Primer

T-HSV-F 5'-CCTGGAGGTGcGGTTGATAA-3' und

T-HSV-R 5'-AGAAAAGTACATCGGCGTCATCT-3'

verwendet. Sie amplifizieren einen 101 bp langen Abschnitt des viralen DNA-Polymerase-Gens (UL30).

Für die Quantifizierung wurde folgende mit Fluoreszenzfarbstoff markierte Sonde verwendet:

HSV-1 5'-FAM-CCAGATCCACGCCCTTGATGAGCAT-TAMRA-3'.

Das *HSV-1*-Gen wurde mithilfe der Standardkurve (10^6 , 10^4 und 10^2 Kopien pro Ansatz) quantifiziert. Als Positivkontrolle wurde ein Plasmid mit dem spezifischen *HSV-1*-Gen verwendet. Die Negativkontrolle erfolgte mit Pufferlösung. Die Nachweisgrenze für die qPCR lag bei 500 Viruskopien/ml. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit alle Viruslasten, die unterhalb dieser Grenze lagen, als < 500 Viruskopien/ml bezeichnet.

2.4 Bestimmung des EVLWI sowie des PVPI mittels transpulmonaler Thermodilution des PiCCO-Systems

Für die Bestimmung des EVLWI und des PVPI wurde das physikalische Prinzip der transpulmonalen Thermodilution (PiCCO-Systems, Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) verwendet (Saugel *et al.* 2013, Saugel *et al.* 2012).

Für die Messung der beiden Werte wurden über einen zentralvenösen Katheter 15 ml einer kalten 0,9 % Kochsalzlösung in das venöse Kreislaufsystem des Patienten injiziert. Der EVLWI und der PVPI wurden anhand der Analyse der Thermodilutionskurve bestimmt. Das PiCCO-System erstellt diese Kurve anhand der Daten einer temperaturmessenden Katheterspitze (Pulsiocath PV2015L20, Pulsion Medical Systems SE),

die über den Zugang der Femoralarterie im Bereich der *Aorta abdominalis* endet. Jeder der verwendeten EVLWI- und PVPI-Werte ist ein Mittelwert aus drei aufeinander folgenden transpulmonalen Thermodilutionsmessungen. Zur Indizierung des EVLWI wurde das idealisierte Körpergewicht (*predicted body weight*) des Patienten verwendet. Eine Verwendung des tatsächlichen Körpergewichtes für eine Indizierung würde bei übergewichtigen Patienten zu einer Überschätzung des EVLWI führen, da das Volumen der Lunge nicht vom Gewicht abhängig ist (Craig *et al.* 2010). Die Berechnung des idealisierten Gewichtes erfolgt gemäß der Formel nach Devine (Devine 1974). Berücksichtigt werden die Größe des Patienten sowie das Geschlecht:

Frauen: $0,91 \times (\text{Körpergröße in cm} - 152,4) + 45,5$

Männer: $0,91 \times (\text{Körpergröße in cm} - 152,4) + 50$

Die Werte des EVLWI sowie des PVPI konnten nur bei den Patienten erhoben werden, bei denen aus klinischer Indikation eine transpulmonale Thermodilution im Rahmen des invasiven hämodynamischen Monitorings durchgeführt wurde.

2.5 Definition und Berechnung medizinischer Scores

Zusätzlich zum EVLWI und PVPI wurden fünf medizinische Scores zur Erfassung des Ausmaßes der Lungenschädigung, der Schwere der Erkrankung sowie des Mortalitätsrisikos erhoben.

Der APACHE-II-Score (nach Knaus *et al.* 1985, vgl. Tabelle 1) wurde bei allen Patienten durchgeführt. Der Score wird angewendet, um die Überlebenschance eines Patienten auf der Intensivstation zu klassifizieren (Capuzzo *et al.* 2000, Headley *et al.* 1992). Die für die Berechnung erforderlichen Daten wurden einmalig während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ermittelt. Neben Kreislauf- und Laborparametern spielten sowohl Bewusstseinszustand und Alter als auch die medizinische Ausgangsverfassung eine Rolle. Aus diesem Grund fanden Organerkrankungen, chirurgische Eingriffe sowie der Immunstatus schwerkranker Patienten Berücksichtigung. Der jeweils schlechteste Parameter innerhalb des ersten Tages ging in die Berechnung des APACHE-II-Scores ein.

Die Skala des Punktbewertungssystems reicht von 0 bis 71. Das Ergebnis des APACHE-II-Scores ist eine prozentuale Angabe, die der erwarteten Todesrate entspricht. Ab einem Zahlenwert von 34 ist eine Letalitätsrate von über 85 % wahrscheinlich.

Tabelle 1: Richtwerte für die Erhebung des APACHE-II-Scores (nach Knaus *et al.* 1985)

Funktionsgrößen	erhöhte Werte				Norm	erniedrigte Werte			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
rektale Temperatur, °C	≥ 41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤ 29,9
art. Mitteldruck (MAP), mmHg	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Herzfrequenz, Schläge/min	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Atemfrequenz spontan oder beatmet	≥50	35–39		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxygenation a: falls FiO ₂ ≥ 0,5 AaDO ₂ *, mmHg	≥500	350–499	200–349		<200				
b: falls FiO ₂ < 0,5 PaO ₂ , mmHg					>70	61–70		55–60	<55
arterieller pH-Wert	≥7,7	7,6–7,69		7,5 – 7,59	7,33 – 7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,1
Natrium	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤110
Kalium	≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Serum-Kreatinin, mg/dl	≥3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hämatokrit, %	≥60		50–59,0	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leukozyten, Anzahl/nl	≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
HCO ₃ venöses Blut, mmol/l (falls Blutgasanalyse fehlt)	≥52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Glasgow-Komaskala (GCS)	Score = 15 – GCS								
A = akuter physiologischer Score	Summe aller Punkte der 12 physiologischen Parameter								

B = altersbezogener Score in Jahren ≤ 44 0 Punkte 45–54 2 Punkte 55–64 3 Punkte 65–74 4 Punkte ≥ 75 5 Punkte	C = Score zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes Falls das Versagen eines Organsystems oder eine Immunsuffizienz vorliegt, werden die Punkte wie folgt verteilt: a: nicht-operierte Patienten oder Notfall-OP → 5 Punkte b: Patient nach Elektiv-OP → 2 Punkte
APACHE-II-Score = A + B + C	
*alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO ₂), mmHg $AaDO_2 = 145 - (PaO_2 + PaCO_2)$ PaCO ₂ : arterieller Kohlendioxidpartialdruck, mmHg	

Die drei im Folgenden beschriebenen Scores wurden vier Tage vor dem Indextag, am Indextag selbst sowie sechs und zwölf Tage danach erhoben.

Der MODS setzt sich aus physiologischen Parametern zusammen, die jeweils die Insuffizienz sechs unterschiedlicher Organsysteme widerspiegeln. Berücksichtigt wird die Funktion von Lunge, Niere, Leber und Gerinnung. Zusätzlich spielt das zentrale Nervensystem sowie die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems eine Rolle. Wie in Tabelle 2 im Detail dargestellt, werden das Serumkreatinin und Serumbilirubin, die Glasgow-Komaskala (GCS), die Thrombozytenzahl, der Oxygenierungsindex (arterieller Sauerstoffpartialdruck [PaO₂]/inspiratorische Sauerstoffkonzentration [FiO₂]) wie auch die druckadaptierte Herzfrequenz (PAR, vgl. Legende zu Tabelle 2) ausgewertet. Jedes Organsystem kann im schlechtesten Fall höchstens 4 Punkte erreichen, was einer maximalen Punktzahl von 24 entspricht. Der Score korreliert eng mit der Krankenhausletalität der Patienten und kann als Verlaufskontrolle während eines stationären Aufenthaltes und/oder einer medikamentösen Therapie verwendet werden (Marshall *et al.* 1995). Ab einem Punktwert von 17 ist von einer Mortalitätsrate von über 75 % auszugehen.

Tabelle 2: Richtwerte für die Erhebung des MODS (nach Marshall *et al.* 1995)

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Atmung PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	>300	226–300	151–225	76–150	≤75
Nierenfunktion Kreatinin, µmol/l	≤100	101–200	201–350	351–500	>500
Leberfunktion Bilirubin, µmol/l	≤20	21–60	61–120	121–240	>240
Herz-Kreislauf-System PAR*	≤10,0	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	>30,0
Blutgerinnung Thrombozyten x 10 ³ /mm ³	>120	81–120	51–80	21–50	≤20
Zentralnervensystem Glasgow-Komaskala	15	13–14	10–12	7–9	≤6

* Pressure Adjusted Heart Rate (PAR): Die druckbereinigte Herzfrequenz berechnet sich aus der Herzfrequenz (HR), dem zentralvenösen Druck (CVP) und dem mittleren arteriellen Druck (MAP): $PAR = HR \times CVP/MAP$.

Ähnlich wie bei dem MODS gehen in die Berechnung des SOFA-Scores ebenfalls sechs klinische Parameter ein, die eine Organdysfunktion kennzeichnen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Richtwerte für die Erhebung des SOFA-Scores (nach Vincent *et al.* 1996)

SOFA-Score	1	2	3	4
Atmung				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100
Blutgerinnung				
Thrombozyten x 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Leberfunktion				
Bilirubin, mg/dl	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Herz-Kreislauf-System				
MAP, mmHg oder Einsatz von Vasopressoren, µg/kg/min	MAP < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (Dosierung egal)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Zentralnervensystem				
Glasgow-Komaskala	13–14	10–12	6–9	< 6
Nierenfunktion				
Kreatinin, mg/dl oder Urinausscheidung	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 < 500 ml/Tag	> 5,0 < 200 ml/Tag

Laut Vincent *et al.* (1996) spiegelt vor allem die regelmäßige Erhebung des SOFA-Scores, zum Beispiel alle 24 Stunden, die Entwicklung des Patientenzustandes wie auch die Schwere der Erkrankung realistisch wider. Im Gegensatz zu den bereits oben genannten Scores erlaubt der SOFA-Score keine Prognose über die Mortalität zu einem bestimmten Zeitpunkt, sondern beschreibt die Schwere der Erkrankung über einen Zeitraum hinweg. Aus diesen Gründen eignet sich dieser Score besonders für die Beurteilung einer begonnenen Therapie. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zum MODS ist die Bewertung des Herz-Kreislauf-Systems unter Einbeziehung einer notwendigen Katecholaminsubstitution. Neben einer täglichen Gesamtauswertung ist zudem auch das Versagen der einzelnen Organsysteme im Verlauf beurteilbar. Ein Beispiel der Auswertung ist in Abbildung 2 dargestellt.

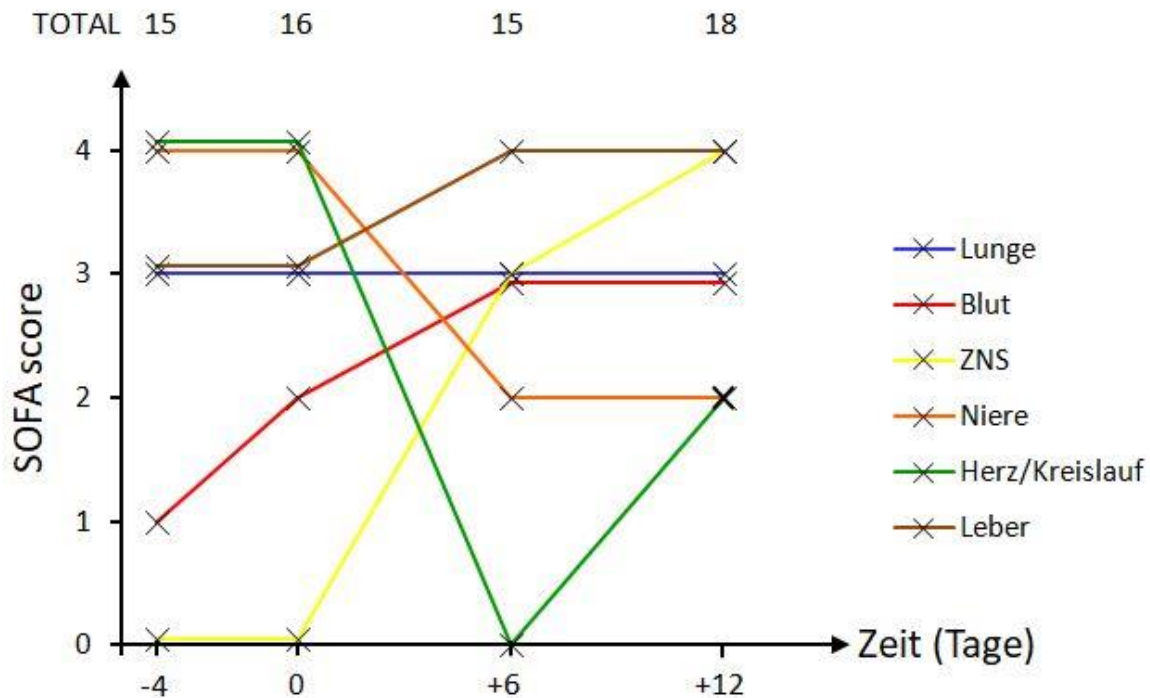


Abbildung 2: Beispielhafte (nach Vincent *et al.* 1996) Darstellung der SOFA-Werte eines Patienten aus der hier vorgelegten Studie

Zur Quantifizierung des Lungenversagens wurde als zusätzlicher Score an vier unterschiedlichen Tagen der Lung Injury Score (LIS) (Murray *et al.* 1988) erhoben. Er beurteilt das Ausmaß eines Lungenversagens bei ARDS und wird als Maßstab für die Schwere von akuten Lungenfunktionseinschränkungen im Rahmen klinischer Studien verwendet (Neudoerffer Kangelaris *et al.* 2014). Obwohl der LIS häufig zur Beurteilung eines ARDS verwendet wird, ist er nicht nur spezifisch hierfür anzuwenden (Troché *et al.* 1997). Für eine Berechnung des LIS ist die Befundung des Röntgenthorax und die Messung des Oxygenierungsindex, des positiven endexpiratorischen Drucks sowie der Compliance der Lunge notwendig (vgl. Tabelle 4). Der Wert ergibt sich aus dem Quotienten der Punktesumme und der Anzahl der Score-Parameter. Je nach errechnetem Scorewert unterscheidet man zwischen einem leichten, mäßigen und schweren ARDS. Von einem schweren ARDS spricht man ab einem Score von 3. Der Wert des LIS zu einem bestimmten Zeitpunkt ist eine Hilfestellung für den Beginn einer medikamentösen oder interventionellen Therapie (Diaz *et al.* 2010). Der Verlauf des LIS-Wertes dient vor allem zur Beurteilung eines bereits begonnenen Therapieverfahrens und dessen Erfolg (Meduri *et al.* 2007, 1994).

Tabelle 4: Richtwerte für die Erhebung des LIS (nach Murray *et al.* 1988)

Variable	Score				
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 300	225–299	175–224	100–174	< 100
Infiltrate im Röntgenthorax Lungenquadranten	normal	1	2	3	4
positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), cm H ₂ O	≤ 5	6–8	9–11	12–14	≥ 15
Compliance, ml/cm H ₂ O	≥ 80	60–79	40–59	20–39	≤ 19

Der MCPIS wurde am Tag 0 erhoben. Dieser Score wird vor allem dazu verwendet, beatmungsassoziierte Lungenentzündungen zu diagnostizieren (da Silva *et al.* 2014). Er umfasst fünf Variablen, die eine Diagnosestellung sowie eine Entscheidung für eine gegebenenfalls notwendige antibakterielle Behandlung vereinfachen sollen (siehe Tabelle 5). Neben einer Temperaturerhöhung und einer pathologischen Leukozytenzahl sind neu aufgetretene charakteristische Merkmale von Infiltraten im radiologischen Thoraxbild sowie der Nachweis makroskopisch eitrigem Trachealsekretes entscheidend. Der MCPIS berücksichtigt zudem den Oxygenierungsindex sowie das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung des Trachealsekretes. Das Ergebnis dieses Scores ergibt sich aus der Summe der Punktwerte der fünf Variablen. Ab einem Wert von 6 ist das Vorliegen einer beatmungsassoziierten Pneumonie wahrscheinlich. Mehrere Studien bestätigten die hohe Sensitivität sowie Spezifität dieses Scores (Fartoukh *et al.* 2003). In der von da Silva *et al.* (2014) publizierten Arbeit wurde zudem seine Funktion als nützliche Entscheidungshilfe bezüglich der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie bestätigt.

Tabelle 5: Richtwerte für die Erhebung des MCPIS (nach Fartoukh *et al.* 2003)

MCPIS-Punkte	0	1	2
Trachealsekret	Wenig	reichlich	reichlich und eitrig
Infiltrate Röntgenthorax	Keine	diffus	Lokalisiert
Temperatur, °C	≥ 36,5 und ≤ 38,4	≥ 38,5 und ≤ 38,9	≥ 39 oder ≤ 36
Leukozyten/mm ³	≥ 4,000 und ≤ 11,000	< 4,000 oder > 11,000	< 4,000 oder > 11,000 + Neutrophile ≥ 500
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	240 oder ARDS		≤ 240 und kein ARDS
Mikrobiologie	Negativ		Positiv

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Auswertung der Scores berücksichtigt, dass die Durchführung der Bronchoskopie und der BAL eine Verschlechterung des Gasaustausches bewirkt. Aus diesem Grund wurden für die Berechnung des LIS und des MCPIS am Tag 0 die Werte des PaO₂ und des FiO₂ aus der Zeit vor der Bronchoskopie herangezogen.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistik für Windows, Version 22 (IBM Corp, Armonk, NY) verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurden alle statistischen Tests anhand zweiseitiger Hypothesen mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Für kategoriale Daten werden die absolute und die relative Häufigkeit präsentiert. Die Verteilung der kontinuierlichen Daten ist durch den Median und den Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil) beschrieben.

Gruppenvergleiche von kontinuierlichen Merkmalen wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; für kategoriale Merkmale wurde der χ^2 -Test bzw. der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Bei der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde eine schrittweise Vorwärtsselektion der Variablen durchgeführt, um unabhängige Faktoren, die mit einem

Nachweis von *HSV-1* in der BAL zusammenhängen, identifizieren zu können. Um einen unabhängigen Faktor, der mit der Gesamtdauer der mechanischen Beatmung assoziiert ist, ermitteln zu können, wurde ebenfalls eine schrittweise Variablenselektion in einer linearen Regressionsanalyse durchgeführt. Hier wurden Faktoren mit einem p-Wert unter 0,10 in der univariaten Analyse und Faktoren, die a priori als relevant beurteilt wurden, als potenzielle Kandidaten berücksichtigt.

Zusätzlich wurde ein für Ausgangswerte (Alter, APACHE II, MODS und SOFA an Tag 0) adjustiertes logistisches Regressionsmodell an die Daten angepasst, um zu testen, ob der Nachweis von *HSV-1* unabhängig von den Ausgangswerten mit der Intensivstations- und Krankenhausletalität assoziiert ist.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demografische und klinische Parameter des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 201 Patienten, bei denen die Spüllösung der BAL auf Vorhandensein von *HSV-1* getestet worden war, in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 6 sind ihre klinischen und demografischen Daten zusammenfassend dargestellt. Die *HSV*-positive Gruppe bestand aus 114 (57 %) Patienten. Bei diesen Patienten ließ sich mindestens in einer durchgeführten BAL das Virus mithilfe der qPCR-Analyse nachweisen.

Bei 33 Patienten der *HSV*-positiven Gruppe war die Viruslast größer als 10^5 Kopien/ml. Das entsprach 16 % aller Patienten und 29 % der *HSV*-positiven Gruppe. Bei insgesamt 87 Patienten konnte *HSV-1* nicht nachgewiesen werden (*HSV*-negative Gruppe).

Die Patientengruppe mit einer Viruslast von mehr als 10^5 Kopien/ml hatte ein signifikant höheres Alter im Vergleich zu den *HSV*-negativen Patienten ($p = 0,019$). Zudem erhielt die *HSV*-positive Patientengruppe signifikant häufiger eine Kortisontherapie vor dem Indextag im Rahmen einer Sepsistherapie ($p = 0,018$). Es zeigte sich kein Unterschied beider Gruppen in Bezug auf eine immunsuppressive Vorerkrankung oder Therapie (Leukozytopenie, maligne hämatologische Erkrankungen, Tumorerkrankungen, immunsuppressive Medikation). Die beiden häufigsten Ursachen der Unterbringung auf der Intensivstation waren eine respiratorische Insuffizienz ($n = 86$) sowie eine Sepsis ($n = 42$).

Tabelle 6: Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs. Die Daten sind als Anzahl (Prozent) oder als Median (Bereich von 25. bis 75. Perzentile) aufgeführt. Die p-Werte < 0,05 sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Parameter	HSV-negative Patienten (n = 87)	HSV-positive Patienten (n = 114)	p-Wert Vergleich mit HSV-negativen Patienten	HSV-positive Patienten > 10 ⁵ Kopien/ml (n = 33)	p-Wert Vergleich mit HSV-negativen Patienten
Demografische Daten					
Geschlecht, männlich (%)	49 (56)	70 (61)	0,468	20 (61)	0,672
Alter, Jahre	60 (48–69)	63 (54–71)	0,096	66 (60–72)	0,019*
Größe, cm	170 (165–178)	170 (165–178)	0,176	170 (165–175)	0,252
Gewicht, kg	75 (62–89)	71 (58–84)	0,132	70 (55–84)	0,149
Vorerkrankungen					
Leukozytopenie, n (%)	27 (31)	30 (26)	0,462	4 (12)	0,035*
chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), n (%)	12 (14)	16 (14)	0,961	6 (18)	0,573
immunsuppressive Therapie, n (%)	26 (30)	33 (29)	0,885	11 (33)	0,715
Sepsistherapie mit Hydrokortison, n (%)	22 (25)	47 (41)	0,018*	19 (58)	0,001*

Parameter	HSV-negative Patienten (n = 87)	HSV-positive Patienten (n = 114)	p-Wert Vergleich mit HSV-negative Patienten	HSV-positive Patienten > 10⁵ Kopien/ml (n = 33)	p-Wert Vergleich mit HSV-negative Patienten
maligne hämatologische Erkrankungen, n (%)	17 (20)	16 (14)	0,297	1 (3)	0,023*
Tumorerkrankungen, n (%)	18 (21)	33 (29)	0,183	9 (27)	0,441
Nikotinabusus, n (%)	22 (25)	18 (16)	0,095	5 (15)	0,235
Alkoholabusus, n (%)	22 (25)	34 (30)	0,477	13 (39)	0,129
Anlass der Intensivtherapie					
respiratorische Insuffizienz, n (%)	42 (48)	44 (39)	0,169	11 (33)	0,141
Sepsis, n (%)	17 (29)	25 (22)	0,680	8 (24)	0,571
Leberversagen, n (%)	14 (16)	23 (20)	0,459	8 (24)	0,303
Pankreatitis, n (%)	2 (2)	6 (5)	0,287	2 (6)	0,305
kardiopulmonale Reanimation, n (%)	3 (3)	4 (4)	0,982	0 (0)	0,560
gastrointestinale Blutung, n (%)	1 (1)	2 (2)	0,726	1 (3)	0,476
andere, n (%)	8 (9)	10 (9)	0,917	3 (9)	> 0,999

Parameter	HSV-negative Patienten (n = 87)	HSV-positive Patienten (n = 114)	p-Wert Vergleich mit HSV- negativen Patienten	HSV-positive Patienten > 10 ⁵ Kopien/ml (n = 33)	p-Wert Vergleich mit HSV- negativen Patienten
Laborchemische Infektparameter					
Leukozytenzahl, G/l	Tag -4 12,6 (7,5–19,3)	11,1 (7,3–19,7)	0,965	14,6 (7,6–18,1)	0,761
	Tag 0 10,5 (5,0–16,3)	12,7 (7,0–17,9)	0,072	11,8 (9,2–22,4)	0,049*
	Tag +6 12,1 (8,4–17,0)	11,8 (7,5–16,7)	0,830	10,3 (6,3–15,2)	0,506
	Tag +12 10,8 (5,7–16,7)	11,2 (8,3–16,0)	0,374	10,1 (8,5–14,8)	0,728
CRP, mg/dl	Tag -4 5 (3–13)	6 (2–16)	0,903	5 (2–9)	0,376
	Tag 0 11 (5–21)	9 (5–20)	0,836	5 (4–11)	0,112
	Tag +6 5 (2–12)	6 (3–12)	0,166	6 (4–9)	0,496

Am Tag 0 wurde der EVLWI bei 70 von 114 (61 %) Patienten der *HSV*-positiven Gruppe bestimmt. In der *HSV*-negativen Gruppe waren es ebenfalls 61 % (53 von 87). Der PVPI konnte für 70 Patienten (61 %) der *HSV*-positiven Gruppe und für 48 (55 %) der *HSV*-negativen Gruppe berechnet werden. Da nicht alle Patienten mittels transpulmonaler Thermodilution überwacht wurden, sind in Tabelle 7 die durchgeführten Messungen zu den jeweils festgesetzten Tagen aufgeführt.

Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit durchgeführten transpulmonalen Thermodilutionsmessungen an den Tagen -4, 0, +6 und +12. Die Daten sind als prozentualer Anteil und als Absolutwerte im Vergleich zur Anzahl der in Frage kommenden Patienten in Klammern aufgeführt.

Indizes und Messtage		Anzahl transpulmonaler Thermodilutionsmessungen, (%)	
		<i>HSV</i> -negative Patienten (n = 87)	<i>HSV</i> -positive Patienten (n = 114)
EVLWI, ml/kg	Tag -4	64 % (21/33)	69 % (46/67)
	Tag 0	61 % (53/87)	61 % (70/114)
	Tag +6	77 % (44/57)	72 % (66/92)
	Tag +12	66 % (25/38)	74 % (48/65)
PVPI, mg/dl	Tag -4	58 % (19/33)	67 % (45/67)
	Tag 0	55 % (48/87)	61 % (70/114)
	Tag +6	70 % (40/57)	70 % (64/92)
	Tag +12	66 % (25/38)	74 % (48/65)

3.2 Stationärer Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der *HSV-1*-Infektion

Während des gesamten stationären Aufenthaltes zeigte sich kein wesentlicher Unterschied des Krankheitsverlaufes zwischen den *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patienten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der medizinischen Scores MODS, APACHE und SOFA der *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patienten. Die Daten sind aufgeführt als Median (Umfang von 25. bis 75. Perzentile).

Scores und Messtage	<i>HSV</i> -negative Patienten (n = 87)	<i>HSV</i> -positive Patienten (n = 114)	p-Wert Vergleich mit <i>HSV</i> -negativen Patienten	<i>HSV</i> -positive Patienten > 10 ⁵ Kopien/ml (n = 33)	p-Wert Vergleich mit <i>HSV</i> -negativen Patienten	
APACHE II, Punkte	29 (23–35)	30 (22–35)	0,837	28 (22–34)	0,812	
MODS, Punkte	Tag -4	8 (6–11)	8 (6–11)	0,842	8 (6–10)	0,934
	Tag 0	10 (7–12)	9 (7–11)	0,500	8 (7–10)	0,236
	Tag +6	8 (6–12)	10 (5–13)	0,596	8,5 (5–12)	0,993
	Tag +12	8 (5–11)	18 (5–13)	0,740	8 (5–12)	0,893
SOFA, Punkte	Tag -4	11 (8–14)	11 (8–14)	0,492	11 (9–13)	0,512
	Tag 0	14 (9–16)	12 (9–16)	0,409	12 (8–15)	0,311
	Tag +6	10 (7–15)	12 (8–17)	0,244	11,5 (7–18)	0,474
	Tag +12	9 (5–18)	12 (7–17)	0,570	12 (8–16)	0,830

3.3 Nachweis von *HSV-1* in der bronchoalveolären Spüllösung

Der Zentralwert der Viruslast der *HSV*-positiven Patientengruppe in der ersten auf *HSV*-positiv getesteten BAL betrug 2140 Kopien/ml. Die größte nachgewiesene Viruslast lag bei $1,19 \times 10^{10}$ Kopien/ml. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Viruslast in der ersten positiven BAL der *HSV*-positiven Patienten. Von 114 Patienten hatten 65 eine Viruslast von $> 10^3$ Kopien/ml und 33 $> 10^5$ Kopien/ml.

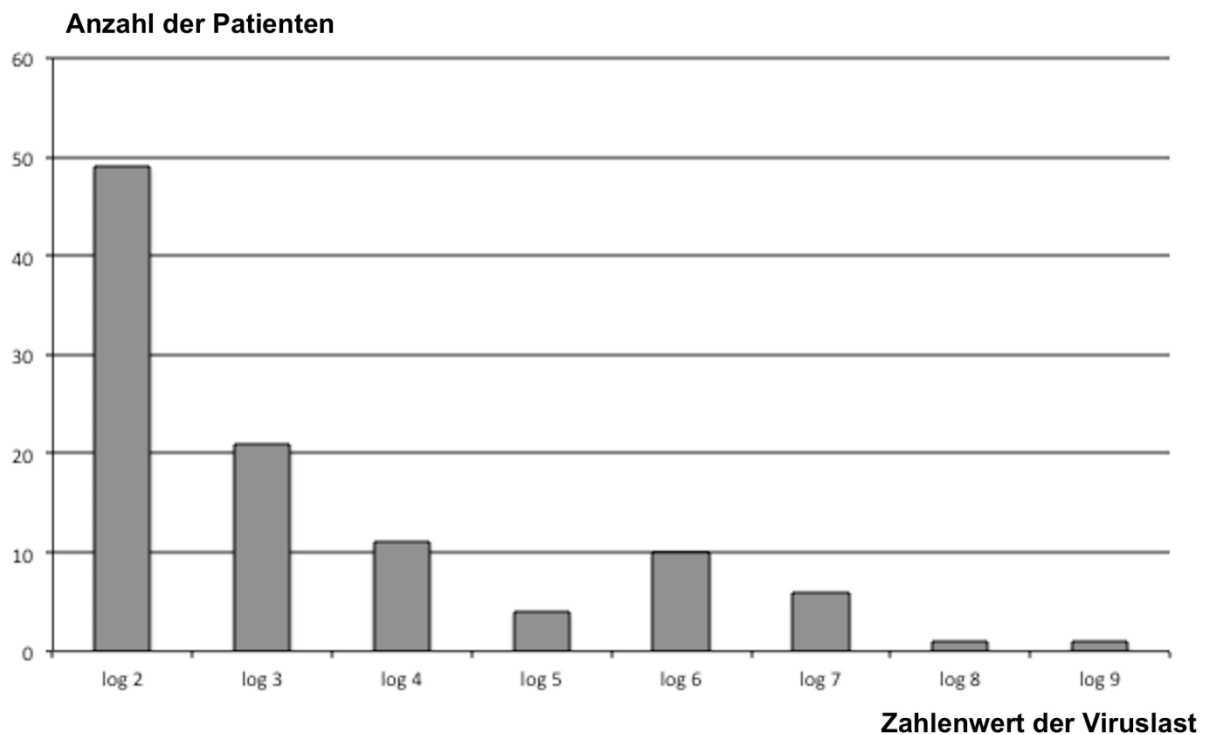


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Viruslast der ersten positiven BAL der *HSV*-positiven Patientengruppe (logarithmische Darstellung)

Mithilfe einer multivariaten binären Regressionsanalyse wurden unabhängige Variablen, die mit einer *HSV-1*-Infektion assoziiert sind, ermittelt. Berücksichtigt wurden das Alter, das Vorliegen einer COPD, der Konsum von Nikotin, eine Kortikoidtherapie vor Durchführung der BAL, die Scores APACHE, MODS und SOFA an Tag 0, die Dauer der mechanischen Beatmung, die endotracheale Intubation vor dem Tag 0 sowie die Länge des Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes. Unter allen genannten Einflussgrößen wurde die Dauer der endotrachealen Intubation vor dem Indextag 0 als unabhängige Variable bei Nachweis von *HSV-1* festgestellt ($p = 0,005$).

3.4 Ausmaß der Lungenschädigung in Abhängigkeit von der *HSV-1*-Infektion

Um das Ausmaß der Lungenschädigung zu beurteilen, wurden der LIS sowie der MCPIS erhoben.

Der MCPIS hatte am Tag 0 in der *HSV*-positiven (4–6) wie auch in der *HSV*-negativen Gruppe (4–7) einen medianen Wert von 5 ($p = 0,961$); bei Patienten mit einer Viruslast $> 10^5$ Kopien/ml betrug der Median 6 (5–7) ($p = 0,345$).

Die Tabellen 9 und 10 zeigen die Werte des LIS für alle drei Patientengruppen am Tag -4, Tag 0 und den Tagen +6 und +12. Der LIS ist vier Tage vor dem Indextag bei der *HSV*-positiven Patientengruppe ($n = 1,75$, $p = 0,006$) und der *HSV*-positiven Patientengruppe mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml im Vergleich zur *HSV*-negativen Patientengruppe signifikant erhöht ($n = 1,75$, $p = 0,040$). Weitere relevante Unterschiede wurden nicht ermittelt. Zusätzlich sind in den Tabellen 9 und 10 die Werte des EVLWI sowie des PVPI dargestellt. Für beide Werte gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den *HSV*-negativen, *HSV*-positiven und *HSV*-positiven Patienten mit einer Viruslast $>10^5$ Kopien/ml.

.

Tabelle 9: Vergleich des LIS, EVLWI und PVPI von HSV-positiven und HSV-negativen Patienten. Die Daten sind als Median aufgeführt (Umfang von 25. bis 75. Perzentile). Die p-Werte < 0,05 sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Scores/Indizes und Messtage	HSV-negative Patienten (n = 87)	HSV-positive Patienten (n = 114)	p-Wert Vergleich mit HSV- negativen Patienten	HSV-positive Patienten >10 ⁵ Kopien/ml (n = 33)	p-Wert Vergleich mit HSV- negativen Patienten
LIS, Punkte	Tag -4	1,00 (0,50–1,75)	0,006*	1,75 (0,75–2,25)	0,040*
	Tag 0	1,50 (0,75–2,25)	0,075	1,75 (1,25–2,25)	0,349
	Tag +6	1,75 (0,75–2,25)	0,495	1,75 (1,25–3,00)	0,542
	Tag +12	1,50 (0,75–2,50)	0,745	1,50 (0,50–3,00)	0,611
EVLWI, ml/kg	Tag -4	10 (9–14)	0,640	12 (8–15)	0,930
	Tag 0	12 (10–16)	0,996	11 (9–14)	0,420
	Tag +6	13 (10–16)	0,520	13 (10–19)	0,674
	Tag +12	12 (8–16)	0,921	13 (9–21)	0,496
PVPI, mg/dl	Tag -4	2,0 (1,6–2,6)	0,918	1,7 (1,4–2,3)	0,347
	Tag 0	2,3 (1,7–3,2)	0,227	1,8 (1,4–2,4)	0,072
	Tag +6	2,0 (1,7–3,1)	0,841	2,2 (1,5–3,2)	0,720
	Tag +12	2,0 (1,7–2,9)	0,446	2,2 (1,4–3,7)	0,897

Tabelle 10: Vergleich des LIS, EVLWI und PVPI der HSV-positiven Patienten mit mehr bzw. weniger als 10^5 HSV-Kopien/ml. Die Daten sind als Median aufgeführt (Umfang von 25. bis 75. Perzentile).

Scores/ Indizes und Messtage		HSV-positive Patienten > 10^5 Kopien/ml (n = 33)	HSV-positive Patienten $\leq 10^5$ Kopien/ml (n = 81)	p-Wert
EVLWI, ml/kg	Tag -4	12 (8–15)	12 (9–16)	0,550
	Tag 0	11 (9–14)	13 (10–17)	0,222
	Tag +6	13 (10–19)	12 (10–15)	0,254
	Tag +12	13 (9–21)	11 (8–17)	0,311
PVPI	Tag -4	1,7 (1,4–2,3)	2,1 (1,6–3,2)	0,089
	Tag 0	1,8 (1,4–2,4)	2,2 (1,6–2,8)	0,143
	Tag +6	2,2 (1,5–3,2)	2,1 (1,6–2,6)	0,508
	Tag +12	2,2 (1,4–3,7)	2,0 (1,4–2,6)	0,426
LIS, Punkte	Tag -4	1,75 (0,75–2,25)	1,75 (1,00–2,25)	0,630
	Tag 0	1,75 (1,25–2,25)	1,75 (1,25–2,25)	0,604
	Tag +6	1,75 (1,25–3,00)	1,75 (1,00–2,75)	0,688
	Tag +12	1,50 (0,50–3,00)	1,50 (0,75–2,38)	0,811

3.5 Korrelation der HSV-1-Infektion mit der Dauer der endotrachealen Intubation und mechanischen Beatmung

Die Dauer der endotrachealen Intubation sowie der mechanischen Beatmung der HSV-positiven und HSV-negativen Patienten sind in Tabelle 11 aufgelistet. Eine signifikant verlängerte Intubationsdauer zeigte sich für die HSV-positive Patientengruppe (d = 21) im Vergleich zur HSV-negativen Gruppe (d = 11) für die Gesamtdauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation ($p < 0,001$). Vor Tag 0 war die Dauer der endotrachealen Intubation bei HSV-positiven Patienten (d = 4) deutlich länger als bei der HSV-negativen Gruppe (d = 1, $p < 0,001$). Die Subgruppe der HSV-positiven Patienten mit einer Viruslast von mehr als 10^5 Kopien/ml war sowohl vor Tag 0 (d = 10; $p < 0,001$) als auch danach (d = 14, $p = 0,012$) länger endotracheal intubiert.

Tabelle 11: Dauer der endotrachealen Intubation und mechanischen Beatmung. Die Daten sind als Median aufgeführt (Umfang von 25. bis 75. Perzentile). Die p-Werte <0,05 sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Beatmungsdauer	<i>HSV-negative</i> Patienten (n = 87)	<i>HSV-positive</i> Patienten (n = 114)	p-Wert (Vergleich mit <i>HSV-negativen</i> Patienten)	<i>HSV-positive Patienten</i> > 10 ⁵ Kopien/ml (n = 33)	p-Wert (Vergleich mit <i>HSV-ne-</i> gativen Patienten)
Endotracheale Intubation					
Gesamtdauer, Tage	11 (5–24)	21 (11–37)	< 0,001*	26 (20–40)	< 0,001*
Dauer vor Tag 0, Tage	1 (0–4)	4 (0–13)	< 0,001*	10 (4–13)	< 0,001*
Dauer nach Tag 0, Tage	8 (3–15)	12 (6–24)	0,060	14 (7–24)	0,012*
Mechanische Beatmung					
Gesamtdauer, Tage	11 (4–19)	18 (8–30)	< 0,001*	22 (16–34)	< 0,001*
Dauer vor Tag 0, Tage	1 (0–4)	3 (0–11)	0,001*	8 (3–13)	< 0,001*
Dauer nach Tag 0, Tage	5 (2–12)	8 (4–21)	0,033*	11 (4–21)	0,036*

Bei den *HSV*-positiven Patienten mit einer Viruslast > 10⁵ Kopien/ml (d = 10) war die Dauer der endotrachealen Intubation vor Tag 0 im Vergleich zu den Patienten mit einer *HSV-1*-Last von ≤ 10⁵ Kopien/ml (d = 2, p = 0,001) signifikant länger.

Auch der Zeitraum der mechanischen Beatmung war bei den *HSV*-positiven Patienten (d = 18) während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation signifikant länger als bei den *HSV*-negativen Patienten (d = 11, p < 0,001). Bei den *HSV*-positiven Patienten (vor Tag 0: d = 3, nach Tag 0: d = 8) war sowohl die Dauer der Beatmung vor dem Indextag, als auch danach signifikant länger als bei den *HSV*-negativen Patienten (vor Tag 0: d = 1, p = 0,001; nach Tag 0: d = 5, p = 0,033).

Im Vergleich zur *HSV*-negativen Patientengruppe (d = 11) wurde für die Subgruppe der *HSV*-positiven Patienten mit einer Viruslast von mehr als 10⁵ Kopien/ml ebenfalls eine signifikant längere Beatmungsdauer (d = 22, p = 0,001) ermittelt.

Die univariate statistische Auswertung ergab, dass die Gesamtdauer der mechanischen Beatmung sowohl mit der Dauer der Beatmung (r = 0,598, p < 0,001) als auch mit der Dauer der endotrachealen Intubation (r = 0,565, p < 0,001) vor Tag 0 signifikant

korrelierte. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtdauer der Beatmung und dem Patientenalter ($r = 0,031$; $p = 0,021$), dem MODS ($r = 0,061$, $p = 0,390$), dem SOFA ($r = 0,051$; $p = 0,470$), dem LIS ($r = 0,139$, $p = 0,060$), dem EVLWI ($r = 0,064$, $p = 0,483$) und dem PVPI jeweils an Tag 0 ($r = -0,018$, $p = 0,0850$). Außerdem ergab sich keine Korrelation des APACHE-II-Scores ($r = 0,0120$, $p = 0,090$) und des MCPIS ($r = 0,057$, $p = 0,426$) mit der Beatmungsdauer.

Um unabhängige Einflussgrößen auf die Gesamtdauer der mechanischen Beatmung zu erkennen, wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Untersucht wurde der Einfluss folgender Parameter auf die Gesamtdauer der mechanischen Beatmung: Dauer der endotrachealen Intubation vor Tag 0, Dauer der mechanischen Beatmung vor Tag 0, APACHE-II-Score, LIS (Tag 0), Nachweis von *HSV-1* in der BAL, *HSV-1*-Lastnachweis von $> 10^5$ Kopien/ml. Bis auf die Dauer der mechanischen Beatmung vor Tag 0 ($p < 0,001$) gab es keine weiteren unabhängigen Einflussgrößen.

3.6 Laborchemische Infektparameter

Tabelle 6 (Kapitel 3.1) zeigt die laborchemischen Infektparameter der *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patienten einschließlich der Subgruppe der Patienten mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml. Am Tag 0 zeigte sich eine signifikant höhere Leukozytenzahl der Patienten mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml (11,8 G/l) im Vergleich zu den *HSV*-negativen Patienten (10,5 G/l, $p = 0,049$). Für den Wert des CRP wurde kein wesentlicher Unterschied ermittelt.

3.7 Begleitende bakterielle Lungeninfektion

Bei 32 % der *HSV*-positiven Patienten wurde eine zusätzliche bakterielle Infektion des Atemwegtraktes am Index-Tag 0 festgestellt ($n = 36/114$). Eine bakterielle Koinfektion zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Werte des MODS und des SOFA bei der *HSV*-positiven Patientengruppe. Das Gleiche gilt für den EVLWI und den PVPI. Die bakterielle Koinfektion verlängerte zudem nicht signifikant die Dauer der mechanischen Beatmung und Intubation. Außerdem ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus und auf der Intensivstation.

Im Gegensatz dazu war bei *HSV*-positiven Patienten mit bakterieller Koinfektion (24/36 [67 %]) die Letalität auf der Intensivstation signifikant höher als bei *HSV*-positiven Patienten ohne bakterielle Koinfektion (34/78 [44 %], $p = 0,022$). Die Krankenhausletalität der beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

3.8 Dauer des stationären Aufenthaltes und Patientenmortalität

Der Indextag der *HSV*-positiven Patienten lag später im stationären Verlauf als der Indextag der *HSV*-negativen Patienten. Grund hierfür ist vermutlich die Tatsache, dass in der Gruppe der *HSV*-positiven Patienten der Tag der ersten BAL mit einem positiven *HSV-1*-Ergebnis als Indextag festgesetzt worden war, während es bei den *HSV*-negativen Patienten der Tag der ersten BAL mit negativem Ergebnis war (vgl. Kapitel 2.1).

HSV-positive Patienten (Intensivstation $d = 22$; Krankenhaus $d = 36$) hatten – unabhängig von ihrer Viruslast – eine signifikant längere Aufenthaltsdauer als *HSV*-negative (Intensivstation $d = 14$; $p < 0,001$; Krankenhaus $d = 27$; $p = 0,002$, siehe Tabelle 12). Die *HSV*-positiven Patienten lagen bereits vor dem Nachweis von *HSV-1* signifikant länger auf der Intensivstation ($d = 5$;) und im Krankenhaus ($d = 11$) als *HSV*-negative Patienten (Intensivstation $d = 2$, $p = 0,001$; Krankenhaus $d = 8$, $p = 0,006$). Zudem hatten *HSV*-positive Patienten mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml im Vergleich zu der *HSV*-negativen Patientengruppe eine längere Gesamtbehandlungsdauer ($d = 27$ im Vergleich zu $d = 14$, $p < 0,001$) sowie eine längere Behandlung auf der Intensivstation vor *HSV-1*-Nachweis ($d = 8$ im Vergleich zu $d = 2$, $p < 0,001$; siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Letalität und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus von *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patienten. Die Daten sind als Median aufgeführt (Umfang von 25. bis 75. Perzentile). Die *p*-Werte < 0,05 sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Behandlungsdauer in Tagen und Letalität		<i>HSV</i> -negative Patienten (n = 87)	<i>HSV</i> -positive Patienten (n = 114)	<i>p</i> -Wert Vergleich mit <i>HSV</i> -negativen Patienten	<i>HSV</i> -positive Patienten > 10 ⁵ Kopien/ml (n = 33)	<i>p</i> -Wert Vergleich mit <i>HSV</i> -negativen Patienten
Intensivstation	Gesamtdauer	14 (7–27)	22 (13–37)	< 0,001*	27 (20–40)	< 0,001*
	vor Tag 0	2 (0–5)	5 (1–12)	0,001*	8 (4–15)	< 0,001*
	nach Tag 0	10 (4–16)	13 (7–24)	0,012*	14 (10–24)	0,008*
	Letalität, n (%)	47 (54)	58 (51)	0,658	19 (58)	0,727
Krankenhaus	Gesamtdauer	27 (15–46)	36 (25–58)	0,002*	36 (25–58)	0,026*
	vor Tag 0	8 (1–19)	11 (6–26)	0,006*	14 (8–23)	0,012*
	nach Tag 0	13 (6–26)	19 (10–38)	0,011*	18 (11–29)	0,077
	Letalität, n (%)	51 (59)	69 (61)	0,785	21 (64)	0,617

Ähnliches zeigte sich auch innerhalb der *HSV*-positiven Patientengruppe. Für die Patienten mit einer Viruslast von > 10⁵ Kopien/ml (d = 8) konnte eine signifikant längere Behandlungsdauer auf der Intensivstation im Vergleich zu den *HSV*-positiven Patienten mit einer Viruslast von < 10⁵ Kopien/ml vor der Durchführung der ersten positiven BAL ermittelt werden (d = 2, p = 0,003) (siehe Tabelle 13).

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Letalitäten während des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes der *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patienten gab es nicht (Krankenhaus: 69 % im Vergleich zu 51 %, p = 0,785; Intensivstation: 58 % im Vergleich zu 47 %, p = 0,658). Auch zwischen den *HSV*-positiven Patienten mit mehr als 10⁵ Kopien/ml bzw. weniger als 10⁵ Kopien/ml gab es keinen Unterschied bezüglich der gesamten Dauer der Krankenhausliegezeit oder der Zeit auf der Intensivstation (Krankenhaus: d = 19 im Vergleich zu d = 39, p = 0,361; Intensivstation: d = 27 im Vergleich zu d = 20, p = 0,076) und der Letalität (Krankenhaus: 21 % im Vergleich zu 48 %, p = 0,665; Intensivstation: 19 % im Vergleich zu 39 %, p = 0,361) während des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich der Letalität und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus von HSV-positiven Patienten mit Viruslasten von $> 10^5$ Kopien/ml und $\leq 10^5$ Kopien/ml Patienten. Die Daten sind als Median aufgeführt (Umfang von 25. bis 75. Perzentile). Die p-Werte $< 0,05$ sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Behandlungsdauer in Tagen und Letalität		HSV-positive Patienten $>10^5$ Kopien/ml (n = 33)	HSV-positive Patienten $\leq 10^5$ Kopien/ml (n = 81)	p-Wert
Intensivstation	Gesamtdauer	27 (20–40)	20 (12–35)	0,076
	Dauer vor Tag 0	8 (4–15)	2 (1–10)	0,003*
	Dauer nach Tag 0	14 (10–24)	12 (6–24)	0,258
	Letalität, n (%)	19 (58)	39 (48)	0,361
Krankenhaus	Gesamtdauer	36 (25–58)	35 (25–59)	0,958
	Dauer vor Tag 0	14 (8–23)	10 (4–27)	0,393
	Dauer nach Tag 0	18 (11–29)	19 (10–41)	0,901
	Letalität, n (%)	21 (64)	48 (59)	0,665

3.9 Klinisches Outcome der Patienten mit und ohne antivirale Therapie

Von den 114 *HSV*-positiven Patienten wurden 65 (57 %) mit Aciclovir behandelt. Im Durchschnitt wurde eine Therapie einen Tag (0 bis 2 Tage) nach der Durchführung der *HSV*-positiven BAL begonnen. Die Patienten wurden für durchschnittlich 12 Tage (8 bis 18 Tage) behandelt.

In Tabelle 14 sind die demografischen Daten, die Ergebnisse der Intensivstation-Scores, die Messungen der Lungenschädigung sowie die Daten des klinischen Outcomes für *HSV*-positive Patienten mit und ohne antivirale Therapie dargestellt. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten liegt in beiden Therapiegruppen zwischen 60 und 70 Jahren. In beiden Gruppen liegt eine vergleichbare Geschlechterverteilung vor.

Bezüglich des MODS und des SOFA gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Aciclovir-Behandlung. Das gleiche Ergebnis ergab der Vergleich des LIS und MCPIS. Auch die Werte des EVLWI und des PVPI zeigten keinen signifikanten Vorteil einer Therapie mit Aciclovir.

Allerdings war die Dauer der mechanischen Beatmung ($d = 11$ im Vergleich zu $d = 6$, $p = 0,036$) und Intubation ($d = 14$ im Vergleich zu $d = 7$, $p = 0,033$) bei Patienten ohne Aciclovir-Therapie signifikant kürzer. Dies spiegelte sich auch in einer kürzeren Behandlungsdauer auf der Intensivstation ($d = 15$ im Vergleich zu $d = 10$, $p = 0,017$) der nicht therapierten Patienten wider. Die nicht mit Aciclovir behandelten Patienten hatten keine höhere Letalität während des Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes (Intensivstation: 34/65 [52 %] im Vergleich zu 24/49 [49 %], $p = 0,725$; Krankenhaus: 41/65 [63 %] im Vergleich zu 28/49 [57 %], $p = 0,521$).

Tabelle 14: Klinisches Outcome der Patienten mit und ohne Aciclovir-Therapie. Die Daten sind als Median aufgeführt (Umfang von 25. bis 75. Perzentile). Die p-Werte < 0,05 sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Parameter	Behandlung der Patienten		p-Wert	
	mit Aciclovir (n = 65)	ohne Aciclovir (n = 49)		
Demografische Daten				
Geschlecht, männlich, n (%)	39 (60)	31 (63)	0,723	
Alter, Jahre	65 (55–71)	61 (51–69)	0,265	
Scores				
MODS, Punkte	Tag 0	9 (7–11)	9 (6–11)	0,512
	Tag +6	9 (6–13)	10 (5–13)	0,719
	Tag +12	8 (5–13)	8 (5–15)	0,573
SOFA, Punkte	Tag 0	13 (9–15)	11 (9–16)	0,537
	Tag +6	12 (8–17)	11 (7–16)	0,675
	Tag +12	12 (7–17)	12 (5–18)	0,781
Lungenschädigung				
MCPIS, Punkte		5 (4–6)	5 (4–6)	0,435
LIS, Punkte	Tag 0	1,75 (1,25–2,25)	1,75 (1,25–2,50)	0,674
	Tag +6	1,75 (1,00–2,75)	1,75 (1,00–2,75)	0,886
	Tag +12	1,50 (0,50–3,00)	1,63 (0,75–2,50)	0,776
EVLWI, ml/kg	Tag 0	12 (9–16)	13 (11–17)	0,259
	Tag +6	12 (9–17)	11 (10–13)	0,498
	Tag +12	12 (9–18)	11 (9–16)	0,878
PVPI, mg/dl	Tag 0	1,9 (1,5–2,9)	2,2 (1,6–2,5)	0,387
	Tag +6	2,3 (1,5–3,0)	2,1 (1,7–2,4)	0,496
	Tag +12	2,1 (1,4–2,8)	2,1 (1,4–2,5)	0,983
Outcome				
mechanische Beatmung, Tage (d)	Gesamtdauer	21 (10–31)	15 (7–26)	0,124
	vor Tag 0	3 (0–9)	3 (0–13)	0,628
	nach Tag 0	11 (4–21)	6 (1–16)	0,036*
endotracheale Intubation, Tage (d)	Gesamtdauer	24 (14–37)	18 (8–27)	0,072
	vor Tag 0	5 (0–11)	3 (0–15)	0,751
	nach Tag 0	14 (8–24)	7 (3–22)	0,033*
Intensivstationsauf- enthalt, Tage (d)	Gesamtdauer	25 (15–37)	18 (11–35)	0,159
	vor Tag 0	5 (1–11)	5 (1–17)	0,552
	nach Tag 0	15 (10–24)	10 (4–22)	0,017*
Krankenhausauf- enthalt, Tage (d)	Gesamtdauer	36 (27–56)	32 (20–63)	0,411
	vor Tag 0	11 (6–25)	13 (4–27)	0,801
	nach Tag 0	21 (14–38)	17 (6–34)	0,155
Letalität, n (%)	Intensivstation	34 (52)	24 (49)	0,725
	Krankenhaus	41 (63)	28 (57)	0,521

4 DISKUSSION

In der Literatur wird seit Jahren kontrovers diskutiert, ob der Nachweis von *HSV-1* im Bronchialsystem als Epiphänomen der schweren Systemerkrankung oder als virale bronchopulmonale Infektion gewertet werden soll. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine Reaktivierung des Virus häufiger bei beatmeten, schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten auftrat und mit einer erhöhten Mortalität einherging (Arata *et al.* 2003, Byers *et al.* 1996, Tuxen *et al.* 1982). Vor allem bei intensivstationspflichtigen Patienten spielt demnach der Nachweis, die Pathogenität und Therapie von *HSV-1* eine immer wichtigere Rolle (Scheithauer *et al.* 2010, Luyt *et al.* 2007, Simoons-Smit *et al.* 2006). In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde eine Assoziation von *HSV-1* mit dem Ausmaß einer Lungenschädigung und dem klinischen Outcome bei intensivstationspflichtigen Patienten untersucht. Es wurden Patienten mit einem positiven *HSV-1*-Nachweis in der BAL mit Patienten verglichen, bei denen kein *HSV-1* im Respirationstrakt nachgewiesen wurde.

Bei 57 % der Patienten, bei denen eine mikrobiologische bronchoalveoläre Testung durchgeführt wurde, konnte mindestens zu einem Zeitpunkt während des Aufenthaltes auf der Intensivstation *HSV-1* nachgewiesen werden. Eine Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml in der ersten positiven BAL wurde bei 29 % der *HSV*-positiven Patienten festgestellt.

Obwohl der Wert des LIS am Tag -4 statistisch bei der *HSV*-positiven Patientengruppe signifikant höher war als bei der *HSV*-negativen Patientengruppe, zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Werte am Indextag, am Tag +6 und am Tag +12. Ebenfalls ergab sich bei der Überprüfung der Werte für den MCPIS keine signifikante Erhöhung bei den *HSV*-positiven Patienten. Das Gleiche konnte für die Werte des EVLWI und des PVPI nachgewiesen werden.

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation wie auch im Krankenhaus war bei der *HSV*-positiven Patientengruppe statistisch signifikant länger als bei den Patienten, bei denen kein *HSV-1* nachgewiesen werden konnte.

Trotz der längeren Dauer der Beatmungszeit und des Aufenthaltes im Krankenhaus ließ sich kein signifikanter Unterschied der Letalität im Krankenhaus und auf der Intensivstation zwischen den *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patienten nachweisen. Außerdem ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der *HSV*-positiven Patientengruppe, die eine antivirale Therapie mit Aciclovir erhielt, und der Patientengruppe, bei der man sich gegen eine Therapie entschieden hatte.

Bei asymptomatischen Patienten wurde in den Lungen in bis zu 5 % der Fälle *HSV-1* nachgewiesen (Cleator *et al.* 2004). In der vorliegenden Studie lag *HSV-1* in mehr als der Hälfte (55 %) der durchgeführten BAL vor. Seit die PCR als hochsensitive Nachweismethode für Viren Verwendung findet, wird *HSV-1* häufiger nachgewiesen. Bruynseels *et al.* (2003) und Scheithauer *et al.* (2010) wiesen bei 16 % bzw. 32,5 % aller intensivstationspflichtigen Patienten *HSV-1* in den unteren Atemwegen nach. Obwohl Linssen *et al.* (2008) die Prävalenz nach Intubation untersuchten, ergab sich nur ein Wert von 31 %. Dieser Wert ist vergleichbar mit 29 % der *HSV*-positiven Patientengruppe mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml in der vorliegenden Studie. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Smith *et al.* (2010) bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Prävalenz von 18,6 %, die im Laufe des Aufenthaltes (6. bis 39. Tag) auf 65,9 % anstieg. Die hohe *HSV-1*-Prävalenz der vorliegenden Arbeit könnte auf die Vorselektion des Patientengutes zurückzuführen sein. Die Untersuchung schloss intensivstationspflichtige Patienten ein, bei denen die BAL wegen Verdachts auf eine infektiöse Lungenerkrankung durchgeführt worden war. Diese Auswahl macht den Nachweis von *HSV-1* in der Spüllösung wahrscheinlicher als bei unselektioniertem Patientengut. Die Höhe des Mittelwerts des APACHE-II-Scores (Mittelwert = 30) spiegelt zudem den deutlich reduzierten gesundheitlichen Allgemeinzustand der *HSV*-positiven Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation wider.

Es ist bis heute unklar, ob *HSV-1* im unteren Respirationstrakt bei intensivstationspflichtigen Patienten pathogen ist. Luyt *et al.* (2007) definierten in einer prospektiven Beobachtungsstudie, dass eine *HSV-1*-Bronchopneumonitis dann vorliegt, wenn das Virus in der BAL bei deutlich klinischer Verschlechterung des Patientenzustandes nachgewiesen wird. Zusätzlich müssen *HSV-1*-spezifische Einschlüsse in Zellkernen der Lungengewebszellen mikroskopisch sichtbar sein. Um eine ursächliche Beteiligung an einer klinisch relevanten Infektion zu untersuchen, wurden in der vorliegenden

Arbeit lungenspezifische klinische Scores (MCPIS und LIS) berechnet. Bei der *HSV*-positiven Patientengruppe und der *HSV*-positiven Patientengruppe mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml war der LIS vier Tage vor dem Indextag im Vergleich zur *HSV*-negativen Patientengruppe signifikant erhöht ($p = 0,006$; $p = 0,040$). An den Tagen +0, +6 und + 12 zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Um das Ausmaß der Lungenschädigung zu bewerten, wurden die EVLWI- und PVPI-Werte im Rahmen der transpulmonalen Thermodilutionsmessungen erhoben. Ursächlich für einen erhöhten EVLWI kann eine entzündliche Lungenschädigung oder ein Lungenödem sein (Kor *et al.* 2015, Kushimoto *et al.* 2012). Das interstitielle Lungenödem ist eine häufige Komponente des Multiorganversagens und hat einen entscheidenden Einfluss auf das klinische Outcome. Die klinischen Zeichen eines Lungenödems sind allerdings erst in einem fortgeschrittenen Stadium richtungsweisend. Die Berechnung des EVLWI ermöglicht somit die frühzeitige Erkennung. Die Relevanz des EVLWI im Hinblick auf die Beurteilung der Lungenfunktionsfähigkeit wurde bereits in mehreren Studien belegt. Jozwiak *et al.* (2013), Chew *et al.* (2012) und Craig *et al.* (2010) zeigten, dass der berechnete EVLWI-Wert von erwachsenen Patienten, die an einem manifesten Atemnotsyndrom (ARDS) litten, mit der Sterberate assoziiert war. Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Lungenschädigung und der Höhe des EVLWI-Wertes bei Patienten im Schockzustand nachgewiesen (Chew *et al.* 2012).

Der PVPI ermöglicht eine näherungsweise Unterscheidung zwischen einem permeabilitätsbedingten (entzündlichen) und einem kardial bedingten Lungenödem (Kor *et al.* 2015, Monnet *et al.* 2007).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den EVLWI- und PVPI-Werten der *HSV*-negativen, *HSV*-positiven und *HSV*-positiven Patienten mit einer Viruslast von $>10^5$ Kopien/ml.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein schwerwiegender Einfluss von *HSV-1* auf den Krankheitsverlauf intensivmedizinischer Patienten anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten unwahrscheinlich erscheint.

Es wurden unterschiedliche Theorien über die Ätiologie und Pathogenese von *HSV-1* im tiefen respiratorischen Atemtrakt diskutiert (De Vos *et al.* 2009, Simoons-Smit *et al.* 2006). Neben einer möglichen Mikroaspiration des Virus vom oberen in den unteren respiratorischen Trakt wurde bereits 1978 der Nachweis von *HSV-1* in der Lunge aufgrund einer Virusreaktivierung in den oberen zervikalen und vagalen Ganglien beschrieben (Warren *et al.* 1978).

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist der einzige unabhängige Parameter, der mit dem *HSV-1*-Nachweis assoziiert ist, die Dauer der endotrachealen Intubation vor dem Indextag 0. Zusätzlich war die Dauer der endotrachealen Intubation vor der Entnahme der BAL in der vorliegenden Studie bei *HSV*-positiven Patienten signifikant länger als bei *HSV*-negativen Patienten. Dies lässt sich zum einen mit der Hypothese einer *HSV-1*-Aspiration vom oberen Respirationstrakt vereinbaren und zum anderen mit der Annahme, dass ein längerer Intensivstationsaufenthalt das Auftreten einer *HSV-1*-Reaktivierung wahrscheinlicher macht (De Vos *et al.* 2009). Da lediglich Proben aus den unteren Atemwegen gesammelt wurden, kann eine eventuelle Besiedlung der oberen Atemwege nicht ausgeschlossen werden. De Vos *et al.* (2009) beschrieben ein typisch kinetisches Muster der *HSV*-Last im unteren Respirationstrakt bei beatmungspflichtigen Patienten. Die *HSV*-Last stieg exponentiell um 1 log Kopien/ml je Tag mit einem Höhepunkt von 10^7 *HSV*-Kopien/ml zwischen den Tagen 10 und 15 des Aufenthaltes. Die hier vorgelegte Studie bestätigte dieses Ergebnis: *HSV*-positive Patienten mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml hatten eine signifikant längere endotracheale Intubationsdauer als die *HSV*-negative Patientengruppe und die *HSV*-positive Patientengruppe mit $< 10^5$ Kopien/ml vor Nachweis von *HSV-1* in der BAL. Die Hypothese einer *HSV*-Reaktivierung wird somit gestützt. Eine exakte Aussage bezüglich der zeitlichen Verteilung der *HSV*-Last bei intensivstationspflichtigen Patienten kann allerdings aufgrund der nur punktuell erhobenen Daten nicht gemacht werden. Die Ätiologie bleibt somit weiterhin ungeklärt.

Um auch die Relevanz der *HSV*-Besiedelung bei intensivstationspflichtigen Patienten zu ermitteln, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer positiven BAL, der Krankenhausletalität und der Aufenthaltsdauer überprüft. Hierbei wurde ein klinisch signifikanter Unterschied der Intensivstations- und Krankenhausletalität zwischen der *HSV*-positiven und *HSV*-negativen Patientengruppe nicht festgestellt ($p = 0,658$,

$p = 0,785$). Allerdings war die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation und im Krankenhaus für *HSV*-positive Patienten ($p < 0,001$, $p = 0,002$) und der *HSV*-positiven Patientengruppe mit $> 10^5$ Kopien/ml ($p < 0,001$, $p = 0,026$) signifikant länger. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind vereinbar mit Daten internationaler Arbeitsgruppen. Bruynseels *et al.* (2003) legten dar, dass der Nachweis von *HSV-1* im unteren Respirationstrakt keinen Einfluss auf die Mortalität hat, jedoch mit einer längeren Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation assoziiert ist. Auch Luyt *et al.* (2007) bestätigten einen signifikanten Unterschied bezüglich der Dauer der Behandlung auf der Intensivstation. Die Letalität der Patienten, die die Kriterien einer *HSV*-Bronchopneumonitis erfüllten, war allerdings nicht signifikant höher als bei Patienten, die die Kriterien nicht erfüllten. De Vos *et al.* (2009) beobachteten eine längere Dauer des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes bei Patienten mit *HSV*-Nachweis im trachealen oder bronchialen Sekret. Einen Unterschied bezüglich der Letalität von Patienten mit und ohne *HSV*-Nachweis gab es ebenso wie bei Scheithauer *et al.* (2010) und Assink-de Jong *et al.* (2013) jedoch nicht.

Die Ursache für dieses Ergebnis ist am ehesten die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines *HSV*-Nachweises aufgrund einer längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Beobachtungsstudie konnte die Ursache der längeren Behandlung auf der Intensivstation bei den *HSV*-positiven Patienten nicht ermittelt werden. Ob eine *HSV-1*-Infektion Ursache einer längeren stationären Behandlungsbedürftigkeit war, oder ob der reduzierte Allgemeinzustand mit der Reaktivierung von *HSV-1* im unteren Respirationstrakt ursächlich ist, bleibt somit weiterhin ungeklärt.

Luyt *et al.* (2007) und Scheithauer *et al.* (2010) bestätigten eine signifikant längere Dauer der mechanischen Beatmung bei *HSV*-positiven Patienten. Auch De Vos *et al.* (2009) beobachteten eine längere Dauer der endotrachealen Intubation bei Patienten mit *HSV*-Nachweis im trachealen oder bronchialen Sekret. Im Einklang mit Ergebnissen aktueller Untersuchungen war in der vorliegenden Studie die Dauer der endotrachealen Intubation und mechanischen Beatmung während des gesamten Aufenthaltes bei Patienten mit *HSV*-Nachweis signifikant länger. Auffallend ist, dass im Gegensatz zur Dauer der endotrachealen Intubation vor Tag 0 die Dauer nach Tag 0 bei *HSV*-positiven Patienten im Vergleich zu *HSV*-negativen Patienten nicht signifikant

verlängert war. Dies bestätigt die von De Vos *et al.* (2009) beschriebene Hypothese einer Reaktivierung durch eine mechanische Reizung der Schleimhaut der Trachea. Im Gegensatz dazu gingen Scheithauer *et al.* (2010) von einer schweren Grunderkrankung und dadurch bedingt von einer verlängerten Beatmungszeit der Patienten mit HSV-Nachweis aus; das Virus sahen sie somit als Begleitphänomen ohne weitere Bedeutung an. Unterstützt wird diese Hypothese weiterhin von der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die Mortalität auf der Intensivstation in der HSV-positiven Patientengruppe mit begleitender bakterieller Lungeninfektion signifikant höher war als bei Patienten der HSV-positiven Gruppe ohne bakterielle Begleitinfektion ($p = 0,022$). Dies wurde ebenfalls in der Patientengruppe mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml beobachtet. Beides spiegelt den reduzierten Allgemeinzustand der Patienten und die zusätzliche Belastung des Lungengewebes wider. Obwohl die Dauer der mechanischen Beatmung in der Literatur bei Nachweis von HSV-1 in der Lunge einheitlich verlängert ist, kann daraus kein Rückschluss auf die Bedeutsamkeit und Virulenz von HSV-1 gezogen werden.

Ein weiterer Aspekt, der Gegenstand der Untersuchung war, betraf die Auswirkung von Glukokortikoiden während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Seit mehreren Jahren wird die Substitution kontrovers diskutiert. Zum einen hemmt Hydrokortison eine überschießende entzündliche Reaktion, zum anderen setzt es das körpereigene Immunsystem herab. Trotz leitliniengerechter Therapie im Rahmen eines septischen Schocks kann die Gabe von Hydrokortison eine schnellere Genesung versprechen (Venkatesh *et al.* 2018). In der Gruppe der HSV-positiven Patienten und der mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml gab es einen signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine zusätzliche Hydrokortisontherapie erhalten hatten, als in der HSV-negativen Patientengruppe. Ob die Hydrokortisontherapie ein permissiver Faktor für die HSV-1-Replikation des unteren respiratorischen Traktes war oder nur als Maßstab für die Schwere der Erkrankung anzusehen war, konnte wegen des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie nicht geklärt werden.

Eine Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml wird als kritisch und gegebenenfalls als pathologisch eingestuft (De Vos *et al.* 2009). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit die HSV-positive Patientengruppe nochmals unterteilt in eine HSV-positive

Gruppe mit einer Viruslast von $< 10^5$ Kopien/ml und eine *HSV*-positive Gruppe mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml. Patienten mit einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml hatten sowohl eine signifikant verlängerte Behandlungsdauer auf der Intensivstation vor Tag 0 ($p = 0,003$) als auch eine längere endotracheale Intubation (10 vs. 4 Tage). Für die Werte, die das Ausmaß der Lungenschädigung bemessen sollten (EVLWI, PVPI, LIS), ließ sich kein Unterschied erkennen. Dennoch wird der Beginn einer antiviralen Therapie ab einer Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml empfohlen (Scheithauer *et al.* 2010).

In der vorliegenden Studie wurden 65 der 114 *HSV*-positiven Patienten mit dem Virostatikum Aciclovir behandelt. Es gilt als das Standardtherapeutikum bei *HSV-1*-Infektionen. Eine Therapie wurde nach Ermessen des behandelnden Intensivmediziners bei dringendem Verdacht von *HSV-1* als Ursache einer pulmonalen Verschlechterung begonnen. Die klinischen Scores zur Beurteilung des Krankverlaufes (MODS, SOFA) unterschieden sich zwischen den Patienten mit oder ohne antivirale Therapie (Aciclovir) nicht. Das Gleiche galt für das Ausmaß der Lungenschädigung (EVLWI, LIS, PVPI).

Überraschenderweise war die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, der mechanischen Beatmung und der endotrachealen Intubation bei den mit Aciclovir behandelten Patienten signifikant verlängert. Auch andere Studien zeigten keinen Nutzen einer antiviralen Therapie bei intensivstationspflichtigen Patienten (Scheithauer *et al.* 2010, Luyt *et al.* 2007). Im Gegensatz dazu stellten Traen *et al.* (2014) eine Abnahme der Letalität im Krankenhaus und auf der Intensivstation nach einer Aciclovir-Therapie bei Patienten mit einem bronchoalveolären *HSV*-Nachweis fest. Auch Cunha *et al.* (2010) wiesen eine Besserung der klinischen Symptomatik nach Beginn einer antiviralen Therapie nach.

Für das schlechtere Outcome nach Beginn einer antiviralen Therapie in der vorliegenden Studie könnte ursächlich gewesen sein, dass der jeweils behandelnde Intensivmediziner eine Aciclovir-Therapie vor allem bei Patienten mit einem bereits deutlich reduzierten Allgemeinzustand begonnen hatte. Weiterhin kann auch eine vermutete Resistenz von *HSV-1* gegen Aciclovir eine Ursache für eine ausbleibende klinische

Verbesserung gewesen sein (Tajpara *et al.* 2018, Scheithauer *et al.* 2010, Duan *et al.* 2008).

Ein Vorteil einer antiviralen Therapie mit Aciclovir konnte bisher somit nicht nachgewiesen werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lässt sich keine Schlussfolgerung bezüglich der Notwendigkeit einer Aciclovir-Therapie bei Patienten mit *HSV*-Nachweis ziehen. Da die klinische Relevanz von *HSV-1* in einer BAL weiterhin ungeklärt ist, wäre eine prospektive, randomisiert kontrollierte Studie notwendig, um zu klären, ob Patienten mit einem *HSV*-Nachweis im unteren Respirationstrakt von einer antiviralen Therapie profitieren würden.

Wie bereits ausgeführt, stellte das retrospektive Studiendesign eine methodische Einschränkung dar, aufgrund derer diverse Fragen weiterhin offen bleiben müssen. Um zu diesen Fragestellungen valide Aussagen zu erhalten, empfiehlt sich die Durchführung einer prospektiven Studie.

Eine zusätzliche Einschränkung der vorliegenden Studie ergab sich aus der Festlegung des Indextages, die aufgrund unterschiedlicher Definitionen des Tages 0 den direkten Vergleich der einzelnen Studiengruppen nicht möglich machte. Weiterhin handelte es sich bei den untersuchten Personen ausschließlich um Patienten einer Intensivstation, die zu einem hohen Anteil bereits eine Sepsis oder ein Leberversagen hatten. Aus all diesen Gründen können die Ergebnisse dieser Studie nicht verallgemeinert und auf ein anderes Patientenkollektiv übertragen werden.

Schlussfolgerung

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist nicht von einer klinisch relevanten Assoziation von *HSV-1* im unteren Respirationstrakt mit dem Ausmaß einer Lungenschädigung und dem klinischen Outcome bei intensivstationspflichtigen Patienten auszugehen. Dies spiegelt sich auch in der Datenlage aktueller publizierter Studien wider. Um eine Entscheidung hinsichtlich des Beginns einer antiviralen Therapie treffen zu können, sind weitere prospektive Studien notwendig.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde anhand verschiedener Messgrößen (MCPIS, LIS, PVPI, EVLWI, MODS, SOFA, APACHE II) eine mögliche Assoziation von *HSV-1* in der BAL bei intensivstationspflichtigen Patienten mit dem Ausmaß der Lungenschädigung überprüft. Außerdem wurden die klinischen Folgen einer *HSV-1*-Lungenbesiedelung untersucht. Während des stationären Aufenthaltes wurden *HSV*-positive Patienten mit einer Patientengruppe verglichen, bei der kein *HSV-1* im Respirationstrakt nachgewiesen worden war.

Bei 57 % der Patienten, bei denen eine mikrobiologische bronchoalveoläre Testung durchgeführt worden war, konnte mindestens zu einem Zeitpunkt während des Aufenthaltes auf der Intensivstation *HSV-1* nachgewiesen werden. Eine Viruslast von $> 10^5$ Kopien/ml wurde in der ersten positiven BAL bei 29 % der Patienten festgestellt.

Um das Ausmaß der Lungenschädigung und das klinische Outcome zu beurteilen, wurden Thermodilutionsmessungen (EVLWI, PVPI) durchgeführt und medizinische Scores (APACHE II, LIS, MODS, SOFA, MCPIS) erhoben. Dabei konnte nur ein signifikant höherer LIS-Wert am Tag -4 für die *HSV*-positive Patientengruppe im Vergleich zur *HSV*-negativen Patientengruppe ermittelt werden.

Die Aufenthaltsdauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus war bei der *HSV*-positiven Patientengruppe signifikant länger als bei Patienten ohne *HSV*-Nachweis. Trotz der längeren Dauer der Beatmungszeit und des Krankenhausaufenthaltes ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität auf der Intensivstation zwischen der *HSV*-positiven und der *HSV*-negativen Patientengruppe nachweisen. Auch wurde keine signifikant erhöhte Letalität der *HSV*-positiven Patienten während des gesamten Aufenthaltes im Krankenhaus festgestellt.

Zudem konnte kein Unterschied des klinischen Outcomes zwischen *HSV*-positiven Patienten mit und solchen ohne Aciclovir-Therapie nachgewiesen werden.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist nicht von einer Assoziation von *HSV-1* im unteren Respirationstrakt mit dem Ausmaß einer Lungenschädigung und dem klinischen Outcome bei intensivstationspflichtigen Patienten auszugehen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Arata K., Sakata R., Iguro Y., Toda R., Watanabe S. & Eitsuru Y. (2003). *Herpes simplex* viral pneumonia after coronary artery bypass grafting. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 51, 158–9.
- Assaad S, Kratzert WB, Shelley B, Friedman MB, Perrino A Jr. (2018). Assessment of Pulmonary Edema: Principles and Practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Apr;32(2):901-914.
- Assink-de Jong E., Groeneveld A. B., Pettersson A. M., Koek A., Vandenbroucke-Grauls C. M. & Beishuizen A. (2013). Clinical correlates of Herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J Clin Virol* 58(1), 79–83.
- Baveja C. P. (2012). Textbook of Microbiology. (4. Auflage), Arya Publications
- Bruynseels P., Jorens P. G., Demey H. E., Goossens H., Pattyn S. R., Elseviers M. M., Weyler J., Bossaert L. L., Mentens Y. & Ieven M. (2003). Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 362(9395), 1536–41.
- Byers R. J., Hasleton P. S., Quigley A., Dennett C., Klapper P. E., Cleator G. M. & Faragher E. B. (1996). Pulmonary Herpes simplex in burns patients. *Eur Respir J* 9, 2313–17.
- Capuzzo M., Valpondi V., Sgarbi A., Bortolazzi S., Pavoni V., Gilli G., Candini G., Gritti G. & Alvisi R. (2000). Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 26(12), 1779–85.
- Chew M. S., Ihrman L., During J., Bergenzaun L., Ersson A., Unden J., Ryden J., Åkerman E. & Larsson M. (2012). Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit Care* 16(1): R1.
- Cleator G. M. & Klapper P. E. (2004). Herpes Simplex. In A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, J. R. Pattison, P. D. Griffiths & B. D. Schoub (Hrsg.), Principles and Practice of Clinical Virology, 5. Auflage, 27–51.
- Craig T. R., Duffy M. J., Shyamsundar M., McDowell C., McLaughlin B., Elborn J. S. & McAuley D. F. (2010). Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 38(1):114–20.
- Cunha B. A., Chak A. & Durie N. (2010). Herpes simplex virus-1 late-onset ventilator-associated pneumonia: the importance of cytopathologic diagnosis. *Am J Infect Control* 38(3), 249–50.

- da Silva P. S., de Aguiar V. E., de Carvalho W. B. & Machado Fonseca M. C. (2014). Value of clinical pulmonary infection score in critically ill children as a surrogate for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 29(4), 545-50.
- De Vos N., Van Hoovels L., Vankeerberghen A., Van Vaerenbergh K., Boel A., Demeyer I., Creemers L. & De Beenhouwer H. (2009). Monitoring of Herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 15(4), 358-63.
- Devine B. J. (1974). Gentamicin therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 8(11), 650-5.
- Diaz J. V., Brower R., Calfee C. S. & Matthay M. A. (2010). Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med* 38(8), 1644-50.
- Duan R., de Vries R. D., Osterhaus A. D., Remeijer L. & Verjans G. M. (2008). Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J Infect Dis* 198(5), 659-63.
- Ewig S., Hoffken G., Kern W. V., Rohde G., Flick H., Krause R., Ott S., Bauer T., Dalhoff K., Gatermann S., Kolditz M., Krüger S., Lorenz J., Pletz M., de Roux A., Schaaf B., Schaberg T., Schütte H. & Welte T. (2016). Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016. *Pneumologie* 70(3), 151-200.
- Fartoukh M., Maitre B., Honore S., Cerf C., Zahar J. R. & Brun-Buisson C. (2003). Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 168(2), 173-9.
- Figueiredo L. T. (2009). Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol* 35(9), 899-906.
- Headley J., Theriault R. & Smith T. L. (1992). Independent validation of APACHE II severity of illness score for predicting mortality in patients with breast cancer admitted to the intensive care unit. *Cancer* 70(2), 497-503.
- Jozwiak M., Silva S., Persichini R., Anguel N., Osman D., Richard C., Teboul J. L. & Monnet X. (2013). Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 41(2), 472-80.
- Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P. & Zimmerman J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10), 818-29.
- Kor D. J., Warner D. O., Carter R. E., Meade L. A., Wilson G. A., Li M., Hamersma M. J., Hubmayr R. D., Mauermann W. J. & Gajic O. (2015). Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index as markers predictive of postoperative acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort investigation. *Crit Care Med* 43(3), 665-73.

- Kushimoto S., Endo T., Yamanouchi S., Sakamoto T., Ishikura H., Kitazawa Y. *et al.* (the PiCCO Pulmonary Edema Study Group). (2013). Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care* 17(4), R132.
- Kushimoto S., Taira Y., Kitazawa Y., Okuchi K., Sakamoto T., Ishikura H. *et al.* (PiCCO Pulmonary Edema Study Group). (2012). The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 16(6), R232.
- LeTourneau J. L., Pinney J. & Phillips C. R. (2012). Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit Care Med* 40(3), 847–54.
- Linssen C. F., Jacobs J. A., Stelma F. F., van Mook W. N., Terporten P., Vink C., Drent M., Bruggeman C. A. & Smismans A. (2008). Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12), 2202–9.
- Luyt C. E., Combes A., Deback C., Aubriot-Lorton M. H, Nieszkowska A., Trouillet J. L., Capron F., Agut H., Gibert C. & Chastre J. (2007). Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 175(9), 935–42.
- Marshall J. C., Cook D. J., Christou N. V., Bernard G. R., Sprung C. L. & Sibbald W. J. (1995). Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23(10), 1638–52.
- Meduri G. U., Chinn A. J., Leeper K. V, Wunderink R. G., Tolley E., Winer-Muram H. T., Khare V. & Eltorky M. (1994). Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 105(5), 1516–27.
- Meduri G. U., Golden E., Freire A. X., Taylor E., Zaman M., Carson S. J., Gibson M. & Umberger R. (2007). Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 131(4), 954–63.
- Monnet X., Anguel N., Osman D., Hamzaoui O., Richard C., Teboul J. L. (2007). Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 33(3), 448–53.
- Murray J. F., Matthay M. A., Luce J. M. & Flick M. R. (1988). An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138(3), 720–3.

- Neudoerffer Kangelaris K., Calfee C. S., May A. K., Zhuo H., Matthay M. A. & Ware L. B. (2014). Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? *Ann Intensive Care* 4, 4.
- PULSION Medical System SE (2018). PiCCO Technology – Hemodynamic monitoring at the highest level. Download unter <https://www.getinge.com/int/product-catalog/picco/>; letzter Zugriff am 23.11.2018.
- Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C. & Murdoch D. R. (2011). Viral pneumonia. *Lancet* 377(9773), 1264–75.
- Sauerbrei A. (2014). Diagnostik und antivirale Therapie von Herpes-simplex-Virus-Infektionen. *Der Mikrobiologie (Mitteilungen des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e.V.)* 24. Jg., 151–158.
- Saugel B., Jakobus J., Huber W., Hoffmann D., Holzapfel K., Protzer U., Schmid R. M. & Umgelter A. (2016). Herpes simplex virus in bronchoalveolar lavage fluid of medical intensive care unit patients: Association with lung injury and outcome. *J Crit Care* 32,138–44.
- Saugel B., Kirsche S. V., Hapfelmeier A., Phillip V., Schultheiss C., Schmid R. M. & Huber W. (2013). Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *J Crit Care* 28(4), 537 e1–9.
- Saugel B., Phillip V., Gaa J., Berger H., Lersch C., Schultheiss C., Thies P., Schneider H., Höllthaler J., Herrmann A., Schmid R. M. & Huber W. (2012). Advanced hemodynamic monitoring before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: implications for selection of patients – a prospective study. *Radiology* 262(1), 343–52.
- Scheithauer S., Manemann A. K., Kruger S., Hausler M., Kruttgen A., Lemmen S. W., Ritter K. & Kleines M. (2010). Impact of Herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection* 38(5), 401–5.
- Simoons-Smit A. M., Kraan E. M., Beishuizen A., Strack van Schijndel R. J. & Vandembroucke-Grauls C. M. (2006). Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: Real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect* 12(11), 1050–9.
- Smith C. A., Conroy L. T., Pollock M., Ruddy J., Binning A. & McCrudden E. A. (2010). Detection of *Herpes* viruses in respiratory secretions of patients undergoing artificial ventilation. *J Med Virol* 82(8),1406–9.
- Sundar K. M., Ludwig K. A., Alward W. T., Pearce M. J., Bishop C. T., Hammond R. C., Hillyard D. R., Freestone S. W., Ozment A. & Cahill B. C. (2008). Clinical course and spectrum of intensive care unit patients reactivating Herpes simplex-1 virus: a retrospective analysis. *Indian J Crit Care Med* 12(4): 145–152.
- Tagami T., Kushimoto S., Yamamoto Y., Atsumi T., Tosa R., Matsuda K., Oyama R., Kawaguchi T., Masuno T., Hirma H. & Yokota H. (2010). Validation of extravascular

lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care* 14(5), R162.

Tajpara P., Mildner M., Schmidt R., Vierhapper M., Matiassek J., Popow-Kraupp T., Schuster C. & Elbe-Bürger A. (2018). A preclinical model for studying Herpes simplex virus infection. *J Invest Dermatol* 139(3), 673–682.

Traen S., Bochanen N., Ieven M., Schepens T., Bruynseels P., Verbrugghe W. & Jorens P. G. (2014). Is acyclovir effective among critically ill patients with Herpes simplex in the respiratory tract? *J Clin Virol* 60(3), 215–21.

Troché G. & Moine P. (1997). Is the duration of mechanical ventilation predictable? *Chest* 112(3), 745–51.

Tuxen D. V., Cade J. F., McDonald M. I., Buchanan M. R., Clark R. J. & Pain M. C. (1982). Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 126(3), 416–9.

van Someren Gréve F., Ong D. S., Cremer O. L., Bonten M. J., Bos L. D., de Jong M. D., Schultz M. J., Juffermans N. P. & MARS consortium. (2016). Clinical practice of respiratory virus diagnostics in critically ill patients with a suspected pneumonia: A prospective observational study. *J Clin Virol* 83, 37–42.

Venkatesh B., Finfer S., Cohen J., Rajbhandari D., Arabi Y., Bellomo R., Billot L., Correa M., Glass P., Harward M., Joyce C., Li Q., McArthur C., Perner A., Rhodes A., Thompson K., Webb S. & Myburgh J. (2018). ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 378, 797–808.

Vincent J. L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining H., Reinhart C. K., Suter P. M. & Thijs L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22(7), 707–10.

Warren K. G., Brown S. M., Wroblewska Z., Gilden D., Koprowski H. & Subak-Sharpe J. (1978). Isolation of latent Herpes simplex virus from the superior cervical and vagus ganglions of human beings. *N Engl J Med* 298(19), 1068–9.

7 PUBLIKATION

Journal of Critical Care 32 (2016) 138–144



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.jccjournal.org

Herpes simplex virus in bronchoalveolar lavage fluid of medical intensive care unit patients: Association with lung injury and outcome^{☆,☆☆}



Bernd Saugel, MD^{a,*}, Julia Jakobus, MD^{a,1,2}, Wolfgang Huber, MD^a, Dieter Hoffmann, MD^b, Konstantin Holzapfel, MD^c, Ulrike Protzer, MD^b, Roland M. Schmid, MD^a, Andreas Umgeleter, MD^a

^a II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, 81675 München, Germany

^b Institute of Virology, Technische Universität und Helmholtz Zentrum München, 81675 München, Germany

^c Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, 81675 München, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:
Critical care
Pneumonia
Transpulmonary thermodilution
Extravascular lung water index
Pulmonary vascular permeability index

ABSTRACT

Purpose: In intensive care unit (ICU) patients in whom bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was analyzed for suspected infectious pulmonary disease, we investigated the association of herpes simplex virus (HSV) in the BALF with lung injury and patient outcome.

Materials and methods: In this retrospective cohort study, we included 201 patients treated in a medical ICU of a German university hospital in whom BALF samples were analyzed for the presence of HSV using quantitative polymerase chain reaction analysis.

Results: Eighty-seven patients (43%) were HSV-negative, and 114 patients (57%) were HSV-positive. At the day of BALF sampling (day 0), there was no clinically relevant (or statistically significant) difference in the Modified Clinical Pulmonary Infection Score, Lung Injury Score, and single indicator transpulmonary thermodilution-derived extravascular lung water index and pulmonary vascular permeability index between HSV-negative patients and HSV-positive patients or HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL. The ICU and hospital length of stay was statistically significantly longer in HSV-positive patients compared with HSV-negative patients. Intensive care unit and hospital mortality was not statistically significantly different between the groups.

Conclusions: We did not find a clinically relevant or statistically significant association of HSV in the BALF of medical ICU patients with lung injury or with ICU and hospital mortality.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Primary infection with human herpes simplex virus (HSV) is very common and is followed by lifetime virus latency in sensory neurons resulting in high HSV prevalence among adults [1].

Among numerous other infection sites, HSV-associated pulmonary infections can occur after virus reactivation, especially in immunosuppressed patients [1–3].

In the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of intensive care unit (ICU) patients, HSV can be frequently detected [4–6]. However, the clinical relevance of HSV in the lower respiratory tract of critically ill patients is unclear because there are inconsistent data on its relation to morbidity and mortality [6]. It still remains unclear if the detection of HSV in the lower respiratory tract of critically ill patients is causally linked to bronchopneumonitis and poor outcome or if it is an epiphenomenon reflecting severity of disease and immunoparalysis [7].

Single indicator transpulmonary thermodilution allows the determination of extravascular lung water index (EVLWI) [8] and pulmonary vascular permeability index (PVPI) [9] to estimate the degree and origin of lung injury [10–15]. In patients with established acute respiratory distress syndrome, EVLWI (using predicted body weight for indexation) is associated with mortality [11,14,16]. To the best of our knowledge, there are no previous data on EVLWI and PVPI measurements in patients with lung injury in the presence of HSV.

We conducted a cohort study in medical ICU patients in whom BALF was analyzed for suspected infectious pulmonary disease. We aimed to

[☆] Conflicts of interest: BS and WH collaborate with Pulsion Medical Systems SE (Feldkirchen, Germany) as members of the Medical Advisory Board and received honoraria for giving lectures and refunds of travel expenses from Pulsion Medical Systems SE (Feldkirchen, Germany). For all other authors, there is no conflict of interest to disclose.

^{☆☆} Funding: None.

* Corresponding author at: Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. Tel.: +49 40 7410 18866; fax: +49 17 3350 4801.

E-mail address: bernd.saugel@gmx.de (B. Saugel).

¹ BS and JJ contributed equally to the work.

² Current affiliation: Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany.

³ Current affiliation: Department of Cardiovascular Surgery, German Heart Centre Munich, Lazarettstraße 36, 80636 Munich, Germany.

explore clinical characteristics of patients without HSV detection in the BALF, patients with HSV, and the subgroup of patients with greater than 10^5 HSV copies/mL and to investigate the association of HSV in the BALF with lung injury and clinical outcome measures.

2. Materials and methods

2.1. Study design, setting, and patients

We conducted this retrospective cohort study in critically ill patients treated in a medical ICU of a German university hospital (Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany).

The ethics committee of our university hospital (Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München) reviewed and approved the study and waived the need for informed consent due to the retrospective nature of the study.

We included all adult patients in whom BALF was collected and tested for HSV between 2008 and 2011. The indication to perform bronchoscopy and collect BALF for HSV testing was made unrelated to the study as part of a standard panel of virological and bacteriological examinations if the treating ICU physicians suspected infectious pulmonary disease. During the study period, in 201 patients, BALF was analyzed for the presence of HSV. We extracted demographic and clinical data from the patients' medical charts.

2.2. Definitions

We classified patients as being "HSV-positive" if HSV was detected in at least 1 BALF sample during the ICU stay. In the HSV-positive group, we defined "day 0" as the day when the first HSV-positive BALF had been collected. Accordingly, we classified patients to the "HSV-negative" group if HSV was not detectable in any BALF sample sent for virological testing. In this group, we defined the day of the first BALF sampling as day 0.

As previously described [4], we used a cutoff value of 10^5 HSV copies/mL to define a "clinically relevant HSV viral load" and separately evaluated HSV-positive patients and the subgroup of HSV-positive patients with greater than 10^5 HSV copies/mL.

2.3. Collection of BALF

Intensive care unit physicians collected BALF samples by repeatedly installing and recovering sterile 0.9% normal saline after wedging a fiberoptic bronchoscope into a subsegmental bronchus on both sides of the lungs. Bronchoalveolar lavage fluid samples were subsequently sent to the Institute of Virology of our hospital for quantitative polymerase chain reaction (PCR) analysis.

2.4. Virological testing

We measured HSV load with in-house real-time PCR. The primers T-HSV-F 5'CCTGGAGGTGCGGTGATAA3' and T-HSV-R 5'AGAAAAGTACATCGCGCTCATCT3' amplified a 101-nt-long part of the DNA polymerase (UL30) gene. For quantitation, we used the probe HSV 5'FAM-CCAGATCCACGCCCTTGATGAGCAT-TAMRA 3'. Low viral loads below the linear range of our PCR (<500 copies/mL) were evaluated as 500 copies/mL.

2.5. Transpulmonary thermodilution

For the assessment of EVLWI and PVPI, we used single indicator transpulmonary thermodilution (PiCCO system; Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) as described previously [17,18]. For the measurement of EVLWI and PVPI using single indicator transpulmonary thermodilution, we injected 15 mL of iced 0.9% saline

in the central venous circulation via a central venous catheter. Extravascular lung water index and PVPI were calculated after analysis of the thermodilution curve recorded using a thermistor-tipped catheter (Pulsiocath PV2015L20; Pulsion Medical Systems SE) placed in the abdominal aorta through the femoral artery. Each EVLWI and PVPI value represents the mean of 3 consecutive single indicator transpulmonary thermodilution measurements. For indexation of EVLWI, we used predicted body weight [19].

Extravascular lung water index and PVPI values were only available in patients in whom advanced hemodynamic monitoring using transpulmonary thermodilution was performed independently from the present analysis. In the HSV-positive and HSV-negative groups, EVLWI values at day 0 were available in 70 (61%) of 114 patients and 53 (61%) of 87 patients, respectively (46/67 [69%] patients and 21/33 [64%] patients at day -4, 66/92 [72%] patients and 44/57 [77%] patients at day +6, and 48/65 [74%] patients and 25/38 [66%] patients at day +12). Pulmonary vascular permeability index values at day 0 were available in 70 (61%) of 114 patients and 48 (55%) of 87 patients, respectively (45/67 [67%] patients and 19/33 [58%] patients at day -4, 64/92 [70%] patients and 40/57 [70%] patients at day +6, and 48/65 [74%] patients and 25/38 [66%] patients at day +12).

2.6. Calculation of scores

To characterize the patients with regard to the degree of critical illness and lung injury, we used several scoring systems. We calculated the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II score) as proposed by Knaus et al [20]. At days -4, 0, +6, and +12, we calculated the Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) [21], the Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA score) [22,23], and the Lung Injury Score (LIS) [24]. In addition, we calculated the Modified Clinical Pulmonary Infection Score (MCPIS) [25] at day 0. To account for the fact that bronchoscopy and bronchoalveolar lavage can deteriorate gas exchange, we used the arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen ratio before bronchoscopy and BALF sampling for the calculation of the LIS and the MCPIS on day 0.

2.7. Statistical analysis

We conducted all statistical tests in an exploratory manner on a 2-sided 5% significance level. For statistical analyses, we used IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22 (IBM Corp, Armonk, NY).

We describe categorical data by absolute and relative frequencies. The distribution of continuous data is presented by median and interquartile range (ie, 25th to 75th percentile range). Group comparisons of continuous variables and categorical variables were performed by nonparametric Mann-Whitney *U* test and the χ^2 test (or Fisher exact test when appropriate), respectively. We performed multivariate binary logistic regression analyses with stepwise forward variable selection to identify independent factors associated with the presence of HSV in the BALF. We performed multivariate linear regression analyses with stepwise forward variable selection to identify independent factors associated with the total duration of mechanical ventilation. In these multivariate regression analyses, we included factors showing a *P* value less than .10 in the univariate analyses and factors that we a priori considered to be relevant. In addition, we performed multivariate binary logistic regression analyses adjusting for baseline factors (age, APACHE II score, MODS day 0, SOFA score day 0) to evaluate whether HSV is independently associated with ICU and hospital mortality.

3. Results

3.1. Patients

We included 201 patients in whom BALF samples were collected and analyzed for the presence of HSV using quantitative PCR analysis. In 114

patients (57%), HSV was detected in the BALF (HSV-positive patients). In 33 patients of these HSV-positive patients (ie, in 29% of HSV-positive patients and 16% of all patients), the viral load was greater than 10⁵ HSV copies/mL. Eighty-seven patients (43%) were HSV negative, that is, HSV was not detectable in the patients' BALF. Table 1 shows demographic data and clinical characteristics separately for HSV-negative patients, all HSV-positive patients, and HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL.

3.2. Herpes simplex virus in BALF

In the 114 HSV-positive patients, the median (25th–75th percentile range) number of HSV copies was 2140 (500–1.07 × 10⁶) copies/mL in the first HSV-positive BALF. The highest detected HSV load was 1.19 × 10¹⁰ copies/mL. Fig. 1 shows HSV loads in the HSV-positive patients' first HSV-positive BALF distributed to logarithmic categories; among the 114 HSV-positive patients, 65 (57%) and 33 (29%) showed an HSV load of greater than 10³ copies/mL and greater than 10⁵ copies/mL, respectively.

To identify factors independently associated with the presence of HSV in the BALF, we performed multivariate binary logistic regression analysis including the factors age, chronic obstructive pulmonary disease, nicotine abuse, hydrocortisone therapy before bronchoalveolar lavage, APACHE score, MODS score at day 0, SOFA score at day 0, duration

of mechanical ventilation before day 0, duration of endotracheal intubation before day 0, duration of treatment in the ICU before day 0, and duration of treatment in the hospital before day 0. Among these factors, only the duration of endotracheal intubation before day 0 was independently associated with the presence of HSV in the BALF (*P* = .005).

3.3. Lung injury

At the day of BALF sampling (day 0), the MCPIS was 5 (4–7) points in HSV-negative patients, 5 (4–6) points in HSV-positive patients (*P* = .961 compared with HSV-negative patients), and 6 (5–7) points in HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL (*P* = .345 compared with HSV-negative patients).

Table 2 shows the patients' LIS separately for HSV-negative patients, HSV-positive patients, and HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL on days –4, 0, +6, and +12.

There was no clinically relevant or statistically significant difference in single indicator transpulmonary thermodilution-derived EVLWI and PVPI values between HSV-negative patients and HSV-positive patients or HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL (Table 2).

There was no statistically significant difference in LIS, EVLWI, and PVPI values at days –4, 0, 6, and +12 in HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL and less than or equal to 10⁵ HSV copies/mL (Table S1 and Table S2 in Supplementary Material 1).

Table 1 Demographic data and clinical characteristics

	HSV-negative patients (n = 87)	HSV-positive patients (n = 114)	<i>P</i> value compared with HSV-negative patients	HSV-positive patients with >10 ⁵ HSV copies/mL (n = 33)	<i>P</i> value compared with HSV-negative patients
Demographic data					
Sex, male (%)	49 (56)	70 (61)	.468	20 (61)	.672
Age, y	60 (48–69)	63 (54–71)	.096	66 (60–72)	.019*
Height, cm	170 (165–178)	170 (165–178)	.176	170 (165–175)	.252
Weight, kg	75 (62–89)	71 (58–84)	.132	70 (55–84)	.149
Preexisting medical conditions					
Leukocytopenia, n (%)	27 (31)	30 (26)	.462	4 (12)	.035*
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	12 (14)	16 (14)	.961	6 (18)	.573
Immunosuppressive drugs, n (%)	26 (30)	33 (29)	.885	11 (33)	.715
Hydrocortisone therapy for sepsis, n (%)	22 (25)	47 (41)	.018*	19 (58)	.001*
Hematopoietic or lymphoid malignancies, n (%)	17 (20)	16 (14)	.297	1 (3)	.023*
Malignancy, n (%)	18 (21)	33 (29)	.183	9 (27)	.441
Nicotine abuse, n (%)	22 (25)	18 (16)	.095	5 (15)	.235
Alcohol abuse, n (%)	22 (25)	34 (30)	.477	13 (39)	.129
Reason for ICU admission					
Respiratory insufficiency, n (%)	42 (48)	44 (39)	.169	11 (33)	.141
Sepsis, n (%)	17 (29)	25 (22)	.680	8 (24)	.571
Liver failure, n (%)	14 (16)	23 (20)	.459	8 (24)	.303
Pancreatitis, n (%)	2 (2)	6 (5)	.287	2 (6)	.305
Cardiopulmonary resuscitation, n (%)	3 (3)	4 (4)	.982	0 (0)	.560
Gastrointestinal bleeding, n (%)	1 (1)	2 (2)	.726	1 (3)	.476
Other, n (%)	8 (9)	10 (9)	.917	3 (9)	>.999
ICU scores					
APACHE II score	29 (23–35)	30 (22–35)	.837	28 (22–34)	.812
MODS at day –4, points	8 (6–11)	8 (6–11)	.842	8 (6–10)	.934
MODS at day 0, points	10 (7–12)	9 (7–11)	.500	8 (7–10)	.236
MODS at day +6, points	8 (6–12)	10 (5–13)	.596	8.5 (5–12)	.993
MODS at day +12, points	8 (5–11)	18 (5–13)	.740	8 (5–12)	.893
SOFA score at day –4, points	11 (8–14)	11 (8–14)	.492	11 (9–13)	.512
SOFA score at day 0, points	14 (9–16)	12 (9–16)	.409	12 (8–15)	.311
SOFA score at day +6, points	10 (7–15)	12 (8–17)	.244	11.5 (7–18)	.474
SOFA score at day +12, points	9 (5–18)	12 (7–17)	.570	12 (8–16)	.830
Laboratory infection parameters					
Leukocyte count day –4, G/L	12.6 (7.5–19.3)	11.1 (7.3–19.7)	.965	14.6 (7.6–18.1)	.761
Leukocyte count day 0, G/L	10.5 (5.0–16.3)	12.7 (7.0–17.9)	.072	11.8 (9.2–22.4)	.049*
Leukocyte count day +6, G/L	12.1 (8.4–17.0)	11.8 (7.5–16.7)	.830	10.3 (6.3–15.2)	.506
Leukocyte count day +12, G/L	10.8 (5.7–16.7)	11.2 (8.3–16.0)	.374	10.1 (8.5–14.8)	.728
C-reactive protein day –4, mg/dL	5 (3–13)	6 (2–16)	.903	5 (2–9)	.376
C-reactive protein day 0, mg/dL	11 (5–21)	9 (5–20)	.836	5 (4–11)	.112
C-reactive protein day +6, mg/dL	5 (2–12)	6 (3–12)	.166	6 (4–9)	.496
C-reactive protein day +12, mg/dL	4 (2–9)	5 (2–9)	.951	3 (1–8)	.460

Data are presented as counts (percentages) or median (25th–75th percentile range).

* *P* < .05.

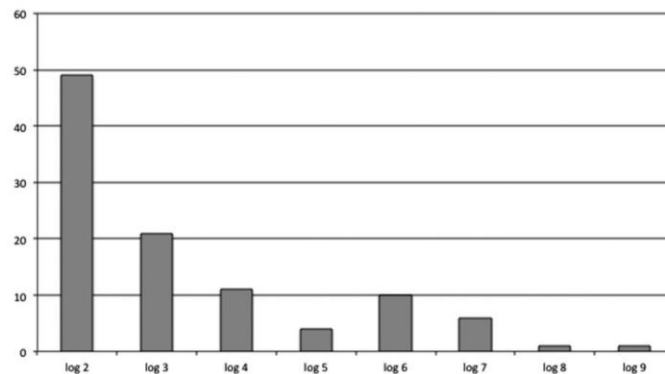


Fig. 1. Herpes simplex virus loads in BALF distributed to logarithmic categories. Distribution of quantitative HSV PCR results in HSV-positive patients divided according to logarithmic categories. The vertical axis represents the count of patients in the respective category.

3.4. Duration of endotracheal intubation and mechanical ventilation

Data on the duration of endotracheal intubation and mechanical ventilation are shown in Table 3.

The duration of both endotracheal intubation and mechanical ventilation before day 0 (BALF-sampling) as well as the total duration of both endotracheal intubation and mechanical ventilation was statistically significantly longer in HSV-positive patients and in the subgroup of HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL compared with HSV-negative patients. Furthermore, the duration of endotracheal intubation before day 0 was statistically significantly longer in HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL compared with HSV-positive patients with less than or equal to 10⁵ HSV copies/mL (10 [4–13] days vs 2 [5–22] days; *P* = .001).

In univariate analysis, the total duration of mechanical ventilation was statistically significantly correlated with the duration of mechanical ventilation before day 0 (*r* = 0.598; *P* < .001) and the duration of endotracheal intubation before day 0 (*r* = 0.565; *P* < .001). However, the total duration of mechanical ventilation did not statistically significantly correlate with age (*r* = 0.031; *P* = .201), the APACHE II score (*r* = 0.120; *P* = .090), MODS at day 0 (*r* = 0.061; *P* = .390), SOFA score at day 0 (*r* = 0.051; *P* = .470), MCPIS (*r* = 0.057; *P* = .426), LIS at day 0 (*r* = 0.139; *P* = .060), EVLWI at day 0 (*r* = 0.064; *P* = .483), and PVPI at day 0 (*r* = -0.018; *P* = .850). According to multivariate logistic regression analysis (including duration of mechanical ventilation before

day 0, duration of endotracheal intubation before day 0, APACHE II score, LIS at day 0, the presence of HSV in the BALF, and the presence of greater than 10⁵ HSV copies/μL in the BALF), the only factor independently associated with the total duration of mechanical ventilation was the duration of mechanical ventilation before day 0 (*P* < .001).

3.5. Laboratory infection parameters

For HSV-negative patients, HSV-positive patients, and HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL, we show laboratory infection parameters at days -4, 0, +6, and +12 in Table 4. For leucocyte count and C-reactive protein, there were no clinically relevant differences between these groups.

3.6. Concomitant microbiological infection

In 36 (32%) of the 114 HSV-positive patients, we identified a concomitant infection with bacteria in the BALF on day 0. Between HSV-positive patients with and without concomitant bacterial infection, there were no statistically significant differences in the MODS and SOFA scores (days -4, 0, +6, and +12), EVLWI and PVPI values (days -4, 0, +6, and +12), the total duration of mechanical ventilation and intubation of the trachea, the ICU and hospital length of stay, and hospital mortality (data not shown). However, ICU mortality was statistically significantly higher in HSV-positive patients with

Table 2
Lung injury

LIS	HSV-negative patients (n = 87)	HSV-positive patients (n = 114)	<i>P</i> value compared with HSV-negative patients	HSV-positive patients with >10 ⁵ HSV copies/mL (n = 33)	<i>P</i> value compared with HSV-negative patients
LIS at day -4, points	1.00 (0.50-1.75)	1.75 (1.00-2.25)	.006*	1.75 (0.75-2.25)	.040*
LIS at day 0, points	1.50 (0.75-2.25)	1.75 (1.25-2.25)	.075	1.75 (1.25-2.25)	.349
LIS at day +6, points	1.75 (0.75-2.25)	1.75 (1.00-2.75)	.495	1.75 (1.25-3.00)	.542
LIS at day +12, points	1.50 (0.75-2.50)	1.50 (0.75-2.75)	.745	1.50 (0.50-3.00)	.611
EVLWI					
EVLWI day -4, mL/kg	10 (9-14)	12 (8-16)	.640	12 (8-15)	.930
EVLWI day 0, mL/kg	12 (10-16)	12 (10-16)	.996	11 (9-14)	.420
EVLWI day +6, mL/kg	13 (10-16)	12 (10-16)	.520	13 (10-19)	.674
EVLWI day +12, mL/kg	12 (8-16)	11 (9-18)	.921	13 (9-21)	.496
PVPI					
PVPI day -4	2.0 (1.6-2.6)	1.9 (1.5-2.7)	.918	1.7 (1.4-2.3)	.347
PVPI day 0	2.3 (1.7-3.2)	2.1 (1.5-2.8)	.227	1.8 (1.4-2.4)	.072
PVPI day +6	2.0 (1.7-3.1)	2.2 (1.6-2.7)	.841	2.2 (1.5-3.2)	.720
PVPI day +12	2.0 (1.7-2.9)	2.1 (1.4-2.6)	.446	2.2 (1.4-3.7)	.897

Data are presented as median (25th-75th percentile range).

* *P* < .05.

Table 3
Mechanical ventilation in HSV-positive and HSV-negative patients

	HSV-negative patients (n = 87)	HSV-positive patients (n = 114)	P value compared with HSV-negative patients	HSV-positive patients with >10 ⁵ HSV copies/mL (n = 33)	P value compared with HSV-negative patients
Total duration of endotracheal intubation, d	11 (5–24)	21 (11–37)	<.001*	26 (20–40)	<.001*
Duration of endotracheal intubation before day 0, d	1 (0–4)	4 (0–13)	<.001*	10 (4–13)	<.001*
Duration of endotracheal intubation ventilation after day 0, d	8 (3–15)	12 (6–24)	.060	14 (7–24)	.012*
Total duration of mechanical ventilation, d	11 (4–19)	18 (8–30)	<.001*	22 (16–34)	<.001*
Duration of mechanical ventilation before day 0, d	1 (0–4)	3 (0–11)	.001*	8 (3–13)	<.001*
Duration of mechanical ventilation after day 0, d	5 (2–12)	8 (4–21)	.033*	11 (4–21)	.036*

Data are presented as median (25th–75th percentile range).
* P < .05.

concomitant bacterial infection (24/36 [67%] patients vs 34/78 [44%] patients; P = .022).

3.7. Intensive care unit and hospital length of stay and mortality

In the HSV-positive patients, the positive HSV BALF result (defined as day 0 in this group) was obtained at a later time point after ICU admission as the first BALF (defined as day 0 in this group) in the patients who remained HSV-negative throughout the ICU stay. Accordingly, the ICU and hospital length of stay was statistically significantly longer in HSV-positive patients and HSV-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL compared with HSV-negative patients (Table 5). Intensive care unit and hospital mortality was not statistically significantly different between the both groups.

Herpes simplex virus-positive patients with greater than 10⁵ HSV copies/mL were treated in the ICU statistically significantly longer before HSV detection in the BALF compared with HSV-positive patients with less than or equal to 10⁵ HSV copies/mL (Table S3 in Supplementary Material 1). Neither the total duration of ICU and hospital treatment nor the ICU and hospital mortality were statistically significantly different between the both groups.

In multivariate binary logistic regression analyses adjusting for the factors age, APACHE II score, MODS on day 0, and SOFA score on day 0, neither HSV-positivity nor a HSV viral load of greater than 10⁵ HSV copies/mL was independently associated with ICU or hospital mortality (data not shown).

3.8. Antiviral therapy

Of the 114 HSV-positive patients, 65 (57%) received acyclovir with a median time lag of only 1 day (0–2 days) after the BALF that showed the positive HSV result. The median treatment duration was 12 days (8–18 days). Patients' demographic data, ICU scores, lung injury measures, and outcome data are separately shown for patients with and without antiviral therapy in Table S4 (Supplementary Material 1).

4. Discussion

In this retrospective cohort study, we investigated the association of HSV in the BALF with indicators of lung injury and patient outcome in medical ICU patients by comparing patients with positive HSV studies in a BALF during their ICU stay with patients who remained negative for HSV.

The main results of our study can be summarized as follows: In 57% of the patients in whom BALF was analyzed for suspected HSV pneumonia in our study, virological testing confirmed the presence of HSV in the respiratory tract at any time point during ICU treatment. In 29% of the HSV-positive patients, the HSV viral load in the first HSV-positive BALF was greater than 10⁵ HSV copies/mL. Although the LIS at day –4 was statistically significantly higher in HSV-positive patients compared with HSV-negative patients, there was no significant difference in LIS at days 0, +6, and +12; MCPIS; and transpulmonary thermodilution-derived EVLWI and PVPI. The ICU and hospital length of stay was statistically significantly longer in HSV-positive compared with HSV-negative patients; this may result from the higher statistical risk to have a positive HSV result during a longer ICU stay and cannot be regarded as a causal association. Despite their longer hospital stay and ventilation time, there was no significant difference in ICU and hospital mortality between HSV-positive patients and HSV-negative patients. We were also unable to detect a difference of outcome between HSV-positive patients who received acyclovir treatment and those who did not.

In our study, we identified HSV in the BALF in a high proportion of patients. High incidence rates of HSV in the lower respiratory tract of ICU patients depending on the specific population of critically ill patients investigated have been described before [6]. When discussing the high rate of HSV-positive patients in our study, one has to consider that we included medical ICU patients in whom BALF was analyzed for suspected infectious pulmonary disease—thus making the pretest probability of HSV higher compared with a general unselected collective of critically ill patients. In addition, a high baseline APACHE II score and a high proportion of patients with severe preexisting medical conditions might serve as an explanation for the high HSV rate in our study. In

Table 4
Laboratory infection parameters

Laboratory infection parameters	HSV-negative patients (n = 87)	HSV-positive patients (n = 114)	P value compared with HSV-negative patients	HSV-positive patients with >10 ⁵ HSV copies/mL (n = 33)	P value compared with HSV-negative patients
Leukocyte count day –4, G/L	12.6 (7.5–19.3)	11.1 (7.3–19.7)	.965	14.6 (7.6–18.1)	.761
Leukocyte count day 0, G/L	10.5 (5.0–16.3)	12.7 (7.0–17.9)	.072	11.8 (9.2–22.4)	.049*
Leukocyte count day +6, G/L	12.1 (8.4–17.0)	11.8 (7.5–16.7)	.830	10.3 (6.3–15.2)	.506
Leukocyte count day +12, G/L	10.8 (5.7–16.7)	11.2 (8.3–16.0)	.374	10.1 (8.5–14.8)	.728
C-reactive protein day –4, mg/dL	5.1 (3.4–13.1)	5.5 (2.2–16.0)	.903	4.5 (2.2–8.8)	.376
C-reactive protein day 0, mg/dL	11.1 (4.9–20.5)	9.1 (4.5–20.3)	.836	5.4 (3.5–11.3)	.112
C-reactive protein day +6, mg/dL	4.8 (2.2–11.5)	6.4 (3.3–11.8)	.166	6.4 (3.5–8.6)	.496
C-reactive protein day +12, mg/dL	4.0 (1.5–8.9)	4.5 (2.2–9.3)	.951	3.3 (0.8–7.9)	.460

Data are presented as median (25th–75th percentile range).
* P < .05.

Table 5
Intensive care unit and hospital length of stay and mortality

	HSV-negative patients (n = 87)	HSV-positive patients (n = 114)	P value compared with HSV-negative patients	HSV-positive patients with >10 ⁵ HSV copies/mL (n = 33)	P value compared with HSV-negative patients
Total duration of treatment in the ICU, d	14 (7-27)	22 (13-37)	<.001*	27 (20-40)	<.001*
Duration of treatment in the ICU before day 0, d	2 (0-5)	5 (1-12)	.001*	8 (4-15)	<.001*
Duration of treatment in the ICU after day 0, d	10 (4-16)	13 (7-24)	.012*	14 (10-24)	.008*
Total duration of treatment in the hospital, d	27 (15-46)	36 (25-58)	.002*	36 (25-58)	.026*
Duration of treatment in the hospital before day 0, d	8 (1-19)	11 (6-26)	.006*	14 (8-23)	.012*
Duration of treatment in the hospital after day 0, d	13 (6-26)	19 (10-38)	.011*	18 (11-29)	.077
ICU mortality, n (%)	47 (54)	58 (51)	.658	19 (58)	.727
Hospital mortality, n (%)	51 (59)	69 (61)	.785	21 (64)	.617

Data are presented as median (25th-75th percentile range).

* $P < .05$.

our study, the median number of HSV copies in the first HSV-positive BALF was 2140 ($500-1.07 \times 10^6$) per milliliter; the HSV load was greater than 10^5 in 29% of HSV-positive patients. This proportion of HSV-positive patients with greater than 10^5 HSV copies/mL is comparable to that reported by Linszen et al [4] in ICU patients (36%).

Different mechanisms for the occurrence of HSV in the lower respiratory tract of ICU patients have been proposed [6,26]—including HSV occurrence in the lung or trachea after reactivation from the superior cervical or vagus ganglia and HSV aspiration from the upper respiratory tract [27]. Because we only assessed the lower respiratory tract and did not collect samples from the upper respiratory tract, we cannot draw definite conclusions about the mechanism for the occurrence of HSV in the lower respiratory tract. Our finding that the only factor independently associated with the presence of HSV in the BALF in our study population was the duration of endotracheal intubation before day 0 is compatible with the hypothesis of HSV (micro)aspiration from the upper respiratory tract [27] as well as with unaccounted confounding factors accumulating over a longer period of ICU treatment.

In this context, in our study, the duration of endotracheal intubation before collection of the BALF was statistically significantly longer in HSV-positive patients with greater than 10^5 HSV copies/mL compared with both HSV-positive patients with less than or equal to 10^5 HSV copies/mL and HSV-negative patients. These results are in line with the study by De Vos et al [26] showing a typical kinetic pattern of HSV loads in the lower respiratory tract of ICU patients: according to their findings, HSV loads in these patients exponentially increase by 1 log copies/mL per day and peak at a level of 10^7 copies/mL between days 10 and 15 [28]. However, it needs to be mentioned that our retrospective study design does not allow drawing definite conclusions about the time course of HSV virus loads in ICU patients.

Although it has repeatedly been reported that HSV can frequently be detected in the lower respiratory tract of ICU patients [4-6], it still remains unclear if this is an epiphenomenon reflecting the severity of critical illness or if HSV exerts a pathogenetic role in lung injury. In this context, it still remains unknown whether HSV in the lower respiratory tract of ICU patients is capable of inducing a clinically significant infection of the lung parenchyma. Besides the calculation of established clinical scores (MCPIS and LIS), we therefore analyzed transpulmonary thermodilution-derived EVLWI and PVPI measurements to assess the degree of lung injury [8,9]. Increased EVLWI can be indicative for both pneumonia-induced lung injury and hydrostatic pulmonary edema [13,15] and is associated with mortality in acute respiratory distress syndrome [11,14,16]. Pulmonary vascular permeability index can be used to determine the pathophysiologic mechanism of pulmonary edema [9,15]. In our study, however, EVLWI and PVPI values were not significantly different between HSV-negative patients and HSV-positive patients or HSV-positive patients with greater than 10^5 HSV copies/mL.

We did not find a clinically significant difference in ICU and hospital mortality between HSV-positive and HSV-negative patients despite a statistically significant and clinically relevant longer total duration of

treatment both in the ICU and in the hospital. Whether a longer duration of ICU treatment is caused by HSV or just reflects a higher degree of critical illness making the reactivation (or detection) of HSV more likely cannot be answered due to the retrospective observational design of our study. Nevertheless, these findings are in line with previous studies. Bruynseels et al [5] reported that HSV in the lower respiratory tract is not a factor independently contributing to mortality despite an association with a longer ICU and hospital length of stay. In their prospective observational study, Luyt et al [28] defined patients as having HSV-induced bronchopneumonitis when they detected HSV in the lower respiratory tract after BALF sampling induced by clinical deterioration and HSV-specific nuclear inclusions in cells from the respiratory tract [28]. Despite a significantly longer duration of mechanical ventilation and ICU therapy, mortality rates were not significantly higher in patients classified as having HSV-bronchopneumonitis compared with patients without HSV-bronchopneumonitis [28]. In accordance, De Vos et al [26] observed a longer duration of ICU care and hospital length of stay and duration of intubation in ICU patients with HSV in tracheal or bronchial aspirates. Again, mortality was not higher in HSV-positive patients compared with patients without HSV [26]. In a study by Scheithauer et al [7], there was also no difference in mortality between hospitalized patients with or without HSV in respiratory specimens, although HSV-positive patients were significantly longer mechanically ventilated. Assink-de Jong et al [29] also reported no attributable mortality in critically ill patients with HSV in the lower respiratory tract.

Of note, in our study, the ICU mortality was significantly higher in HSV-positive patients with concomitant bacterial infection compared with HSV-positive patients without concomitant bacterial infection.

We observed that, in HSV-positive patients and in HSV-positive patients with greater than 10^5 HSV copies/mL, the proportion of patients treated with hydrocortisone was statistically significantly higher compared with HSV-negative patients. Based on our retrospective observational analysis, we can, however, only speculate whether hydrocortisone therapy is a causative factor for HSV or just an indicator of severe illness (septic shock).

Although baseline clinical parameters and lung function scores at the day of sampling did not differ between patients receiving treatment with acyclovir and patients who were not treated with acyclovir, the duration of treatment in the ICU was significantly longer in patients treated with acyclovir. We only can speculate about the reason for this finding. Although there was no significant difference in ICU scores between HSV-positive patients treated with acyclovir or not, ICU physicians may have tended to treat sicker patients more likely with acyclovir. Although another retrospective analysis by Traen et al [30] indicates that acyclovir therapy might reduce ICU and hospital mortality in ICU patients with HSV in the BALF, our results do not provide evidence for a beneficial effect of acyclovir therapy in this group of patients. However, definite conclusions about the effect of acyclovir therapy in ICU patients with HSV in the lower respiratory tract cannot be drawn from our study because of the retrospective design of the study.

As yet, no data support the treatment of patients with acyclovir based on the detection of any number of HSV-DNA copies alone. As the clinical relevance of HSV in BALF remains unclear, a prospective randomized controlled trial should clarify whether these patients benefit from treatment with antiviral agents.

We would like to emphasize limitations of our study besides the retrospective study design. As a major limitation, we emphasize that the definition of “day 0” makes a direct comparison between the study groups and rigorous conclusions difficult. Dependent on the design of our study and the definition of “day 0,” there was an association between the duration of endotracheal intubation and the detection of HSV because we had to choose different time points of BALF collection for analysis in both groups. In addition, we enrolled adult patients from a single medical ICU. A high proportion of patients had sepsis or liver failure. Thus, our findings cannot be generalized and may not apply to other ICU populations.

5. Conclusions

We did not find an association between the presence or amount of HSV in the lower respiratory tract of medical ICU patients and a significant increase in lung injury assessed by EVLWI and PVPI measurements using transpulmonary thermodilution or in ICU and hospital mortality.

Acknowledgments

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2015.11.019>.

References

- [1] Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001;357:1513–8.
- [2] Witt MN, Braun GS, Ihrlir S, Schmid H. Occurrence of HSV-1-induced pneumonitis in patients under standard immunosuppressive therapy for rheumatic, vasculitic, and connective tissue disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:22.
- [3] Shiley K, Blumberg E. Herpes viruses in transplant recipients: HSV, VZV, human herpes viruses, and EBV. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:373–93.
- [4] Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF, van Mook WN, Terporten P, Vink C, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2202–9.
- [5] Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003;362:1536–41.
- [6] Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1050–9.
- [7] Scheithauer S, Manemann AK, Kruger S, Hausler M, Kruttgen A, Lemmen SW, et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection* 2010;38:401–5.
- [8] Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care* 2010;14:R162.
- [9] Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33:448–53.
- [10] Letoumeau JL, Pinney J, Phillips CR. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit Care Med* 2012;40:847–54.
- [11] Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013;41:472–80.
- [12] Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care* 2013;17:R132.
- [13] Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2012;16:R232.
- [14] Chew MS, Ihrman L, Doring J, Bergenzaun L, Ersson A, Unden J, et al. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit Care* 2012;16:R1.
- [15] Kor DJ, Warner DO, Carter RE, Meade IA, Wilson GA, Li M, et al. Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index as markers predictive of postoperative acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort investigation. *Crit Care Med* 2015;43:665–73.
- [16] Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, McLaughlin B, Elborn JS, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2010;38:114–20.
- [17] Saugel B, Kirsche SV, Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Schmid RM, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *J Crit Care* 2013;28:537.e1–9.
- [18] Saugel B, Phillip V, Gaa J, Berger H, Lersch C, Schultheiss C, et al. Advanced hemodynamic monitoring before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: implications for selection of patients—a prospective study. *Radiology* 2012;262:343–52.
- [19] Huber W, Mair S, Gotz SQ, Tschirdewahn J, Siegel J, Schmid RM, et al. Extravascular lung water and its association with weight, height, age, and gender: a study in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2013;39:146–50.
- [20] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.
- [21] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638–52.
- [22] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
- [23] Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
- [24] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720–3.
- [25] Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173–9.
- [26] De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A, Van Vaerenbergh K, Boel A, Demeyer I, et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:358–63.
- [27] Warren KG, Brown SM, Wroblewska Z, Gilden D, Koprowski H, Subak-Sharpe J. Isolation of latent herpes simplex virus from the superior cervical and vagus ganglions of human beings. *N Engl J Med* 1978;298:1068–9.
- [28] Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:935–42.
- [29] Assink-de Jong E, Groeneveld AB, Pettersson AM, Koek A, Vandenbroucke-Grauls CM, Beishuizen A, et al. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J Clin Virol* 2013;58:79–83.
- [30] Traen S, Bochane N, Ieven M, Schepens T, Bruynseels P, Verbrugge W, et al. Is acyclovir effective among critically ill patients with herpes simplex in the respiratory tract? *J Clin Virol* 2014;60:215–21.

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Bernd Christopher Saugel für die Hilfe bei der Erhebung der klinischen Daten und bei der Erstellung der Statistik.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Umgelter danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Daniel, meiner Familie und meinem Kollegen Dr. med. Dominik Duscher für die Unterstützung.