

9 Multiorganinfektionen – komplexe klinisch infektiologische Krankheiten

*Ulrich Bienzle, Henning Breithaupt,
Friedrich Grimminger, Jürgen Lohmeyer,
Dirk Schürmann, Werner Seeger,
Norbert Suttrop und Hans-Dieter Walmrath*

9.1 Sepsis und septischer Schock

*Hans-Dieter Walmrath,
Friedrich Grimminger und Werner Seeger*

Einleitung

Wir verfügen über ein hochwirksames Arsenal an Antibiotika, wir können auf der Suche nach einem Fokus mit bildgebenden, diagnostischen Verfahren jeden Bereich des menschlichen Körpers darstellen und ggf. punktieren, und doch sind unsere therapeutischen Erfolge bei der Sepsis nach wie vor enttäuschend. Die Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks liegt unverändert hoch bei 40–70%.

Für die USA errechnete man 751.000 Fälle mit **schwerer Sepsis** pro Jahr, dies entspricht 3 Fällen je 1000 Einwohnern. Die hieraus resultierenden Behandlungskosten belaufen sich auf 16,7 Milliarden Dollar jährlich, und die Inzidenz der schweren Sepsis steigt jedes Jahr um ca. 1,5% an. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Zum einen hat es viele Innovationen invasiver therapeutischer Maßnahmen gegeben, die grundsätzlich Keimeintrittsporten darstellen. Zum anderen hat die Überlebensrate von Patienten mit chronischen Erkrankungen, die eine Prädisposition für ein septisches Geschehen darstellen, zugenommen. Hierzu gehören v. a. Diabetiker, Patienten mit Malignomen und Hämoblastosen sowie Patienten mit einer chronischen Leber-, Nieren- und Lungenerkrankung. Zunehmende Bedeutung innerhalb dieser Gruppe von infektgefährdeten Personen erlangen auch HIV-infizierte Patienten. Des Weiteren haben immunsuppressive Therapieformen bei Patienten mit Neoplasien und mit chronischinflammatorischen Erkrankungen sowie nach Transplantationen zunehmend Verbreitung gefunden. Zusammenfassend ist also die Zahl primär oder sekundär immungeschwächter Personen in erheblichem Maß angewachsen.

Definition, Ätiologie und Pathogenese

Die klassische »infektiöse« Definition der Sepsis (basierend auf Schottmüller 1914) geht von einer systemischen Einschwemmung von Mikroben (Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen) oder von mikrobiellen Produkten (Endo- und Exotoxine) aus einem oder mehreren Foki aus. Dies zieht eine Aktivierung einer Vielzahl körpereigener Mediatorsysteme (zirkulierend und ortsständig, humoral und zellulär) nach sich, mit der Folge inadäquater Gewebepfusion und diffuser inflammatorischer Prozesse in großen Bereichen der Mikrozirkulation. Typisch sind Perfusionsfehlver-

teilung, Mikrothrombosierung und »capillary leakage« mit Flüssigkeitsextravasation in diesen Arealen. Es resultiert trotz aufrechterhaltener Makrozirkulation auf Grund lokaler mikrozirkulatorischer Störungen eine Sauerstoffschuld der abhängigen organotypischen Zellen. Das Endstadium stellt das septische Multiorganversagen dar.

Die klinische Diagnose der Sepsis basiert auf einem typischen Erscheinungsbild, charakterisiert durch die in der untenstehenden Übersicht aufgelisteten Befunde, in Kombination mit einer vermuteten Eintrittsporte. Angestrebt wird der Nachweis der Mikroben oder der mikrobiellen Produkte im Blut. Eine identische klinische Symptomatik kann auch durch nichtbakterielle Ursachen ausgelöst werden. Bedeutsam sind in dieser Hinsicht ausgedehnte Gewebeschädigungen, wie sie z. B. bei Polytrauma, Verbrennung, Pankreatitis oder großen operativen Eingriffen entstehen. Eine hierbei auftretende Aktivierung humoraler und zellulärer Effektoren kann eine zur Sepsis vergleichbare pathogenetische Endstrecke mit inflammatorischen Prozessen und inadäquater Gewebepfusion in zahlreichen Mikrozirkulationsgebieten triggern. An dieser Stelle setzt die Definition des **SIRS** (»**systemic inflammatory response syndrome**«) ein (■ Übersicht). Sie übernimmt klinisch die Kriterien der Sepsis, verlangt jedoch nicht eine infektiöse Verursachung, sondern lässt alternativ verschiedene Formen ausgedehnter Gewebeschädigung oder eine immunologische Triggersituation als Auslöser zu. SIRS ist somit der Oberbegriff für die infektiöse (Sepsis) und die nichtinfektiöse ausgelöste systemische Entzündungsreaktion.

Definition von Sepsis und SIRS

(»**systemic inflammatory response syndrome**«)

Erforderlich sind zwei oder mehrere der folgenden klinischen Symptome einer systemischen inflammatorischen Reaktion:

- Körpertemperatur >38 °C oder <36 °C^a
- Herzfrequenz >90 Schläge pro Minute^a
- Tachypnoe mit einer Atemfrequenz über 20 Züge pro Minute oder Hyperventilation mit PaCO₂-Werten <32 mmHg^a
- Veränderungen der Leukozytenzahl mit Werten >12,0 Zellen × 10⁹/l oder <4,0 Zellen × 10⁹/l oder >10% Stabkernige^a

Vorliegen (oder starker Verdacht) eines bekannten Auslösers einer diffusen »endothelialen Entzündung« wie etwa einer Infektion (verursacht durch gramnegative oder grampositive Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren)^a

– Nichtinfektiöse Ursachen^b:

- Pankreatitis
- Schock und Ischämie
- Polytrauma und Gewebeschädigung
- Großflächige Verbrennungen
- Myokard-/Lungeninfarkt
- Thrombose
- Transplantatabstoßung
- Immunologisch vermittelte Organschädigung
- Akute Niereninsuffizienz



- Thyreotoxische Krise
- Blutprodukte
- Zytokintherapie
- Anästhetika-/Neuroleptikabezogene maligne Syndrome
- Hypernephrom, Lymphom
- Tumorlyse
- Subarachnoidalblutung

- ^a Dieses Charakteristikum wird üblicherweise einer klinischen Diagnose der **Sepsis** zugrunde gelegt
- ^b Diese Charakteristika werden üblicherweise einer klinischen Diagnose des **SIRS** zugrunde gelegt

Klinik und Diagnostik

Die klinischen Kriterien von Sepsis und SIRS sind in der obenstehenden Übersicht aufgeführt. Hinzu kommen hämodynamische Veränderungen, die nach Siegel in 4 Stadien eingeteilt werden (■ Tabelle 9.1). Typisch sind zudem Anzeichen von beginnendem Organversagen. Betroffen sind insbesondere die Niere (akutes Nierenversagen), die Lunge (akutes respiratorisches Distress-Syndrom; ARDS), der Gastrointestinaltrakt (Ileus, Schleimhautulzera, Leberversagen), das Herz (septische Kardiomyopathie) und das ZNS (Bewusstseinseintrübung). Eine Aktivierung des Gerinnungssystems ist zumeist nachweisbar (DIC/Verbrauchskoagulopathie). Metabolische Veränderungen umfassen einen gesteigerten Energieumsatz (erhöhte Katecholamin- und Kortikoidspiegel), Hyperglykämie in der frühen und Hypoglykämie in der späten Phase der Sepsis, z. T. gesteigerte Lipolyse und einen oft exzessiven Eiweißkatabolismus. Es existieren mehrere Score-Systeme, die den Schweregrad der Sepsis anhand physiologisch-biochemischer Messdaten, Organfunktionsstörungen und/oder therapeutischer Interventionen erfassen (z. B. »sepsis score« nach Elebute-Stones, Apache II, Apache III, SAPS, TISS). Diese werden in Zukunft zur Bestimmung der individuellen Prognose, zur Beurteilung der Effizienz von Therapiemaßnahmen

und zur Erfassung von Behandlungskosten zunehmend Bedeutung erlangen.

Erreger- und Fokussuche Angesichts der Schwere der Erkrankung ist die Kenntnis der Erreger einschließlich ihrer Eintrittspforten (Fokussuche!) entscheidend. Der **Bakteriennachweis im Blut** sollte vor einer Therapie mit Antibiotika durch wiederholte venöse Blutentnahmen im Fieberanstieg unter aeroben und anaeroben Bedingungen versucht werden. Bei bereits vorbestehender antibiotischer Therapie können Blutkulturen mit Austauschcharzen zur Adsorption der Antibiotika eingesetzt werden; eine Blutabnahme im therapeutischen Talspiegel sollte bevorzugt werden. Im Einzelfall ist ggf. eine Unterbrechung der antibiotischen Therapie vor Abnahme der Blutkulturen abzuwägen. Daneben sollte routinemäßig vor Beginn der antibiotischen Therapie über eine Asservierung von **Urin** (steril gewonnen) und **Sputum** (und ggf. **Stuhl**) ein Keimnachweis versucht werden. Verbunden mit dem Erregernachweis ist die Suche nach der **Eintrittspforte** und einem möglichen **organspezifischen Fokus**. Neben einer ausgiebigen Inspektion und Untersuchung des Patienten sollten hierzu umfassend bildgebende Verfahren eingesetzt werden (Röntgen von Thorax und Skelettsystem, Ultraschall des Abdomens und Urogenitaltraktes, Echokardiographie; Computertomographie thorakal und abdominal). Bei positivem Organbefund sollte wiederum vor antibiotischer Therapie ein Erregernachweis angestrebt werden, durch Gewinnung von Körperflüssigkeiten (Pleuraerguss, Perikarderguss, Aszites, Ergüsse großer Gelenke, Liquor), Punktion von Abszessen oder entzündlich infiltrierter Areale, ergänzt um organspezifische Techniken (z. B. bronchoalveoläre Lavage, Bronchialbürstung). Neben Kulturenanlage mit Resistenzbestimmung sollte das gewonnene Material zur ersten Orientierung rasch mikroskopisch untersucht werden (Gram-Färbung). Ergänzt werden sollte der direkte Keimnachweis durch **serologische Tests**, die vor allem für Erreger

■ **Tabelle 9.1.** Stadien der hämodynamischen Veränderung in der Sepsis (nach Siegel)

Parameter	Charakterisierung in vier Stadien			
	I	II	III	IV
Herzfrequenz	↑	↑↑	↑↑	↑
Arterieller Mitteldruck	∅	∅	↓	↓↓
Herzzeitvolumen	↑	↑↑↑	↑↑	∅/↓
Peripherer Gefäßwiderstand	↓	↓↓↓	↓↓↓	∅/↓/↑
PC (»wedge pressure«)	↓	↓	∅	↑↑
O ₂ -Aufnahme absolut	↑	↑	↑/↓	↓↓
O ₂ -Aufnahme relativ	∅	↓	↓↓	↓↓↓
AVDO ₂ (arteriovenöse O ₂ -Differenz)	↓	↓↓↓	↓↓↓	↑/↓
Laktat	∅	↑	↑↑	↑↑↑

Bedeutung haben, die sich schlecht oder gar nicht kultivieren lassen (z. B. Legionellen, Chlamydien). Da diese Tests häufig jedoch erst über Titerverläufe aussagekräftig werden, kommen sie für die akuten Therapiemaßnahmen in der Regel zu spät.

Ergänzende Labordiagnostik Stets sollte der **Immunstatus** durch Bestimmung der Immunglobuline überprüft werden, um ein primäres oder sekundäres Antikörpermangelsyndrom nicht zu übersehen. Ebenso sollten Defekte des leukozytären Systems ausgeschlossen werden (Gesamtzahl der Leukozyten und Differentialblutbild; HIV-Test und Bestimmung der T₄-Lymphozyten bei Verdacht auf Aids). Zur Charakterisierung der **inflammatorischen** Reaktion können mehrere Parameter herangezogen werden (Standard: C-reaktives Protein, Leukozytose, Linksverschiebung). Darüber hinausgehende Bestimmungen proinflammatorischer Mediatoren (z. B. Tumor-Nekrose-Faktor, Interleukin-6, Elastase-1-Proteinase-Inhibitor-komplex) haben gegenwärtig ihren Stellenwert nur in klinischen Studien. Gesucht wird noch ein Parameter, der zwischen Sepsis und SIRS nichtinfektiöser Genese unterscheidet. Das Prokalzitinin, als ein solcher Marker, gewinnt zunehmend Bedeutung im klinischen Alltag und kann zur Differenzierung beitragen. Zur Routine gehört auch eine **Gerinnungsanalytik**, um eine disseminierte intravasale Gerinnungs-/Verbrauchskoagulopathie zu erkennen. Bestimmungen des Säure-Basen-Haushaltes und des Laktatspiegels sind zur Erfassung einer metabolischen Azidose bei septischem Schock unerlässlich.

Therapie der Sepsis

Gesicherte therapeutische Maßnahmen bei einer Sepsis sind **Fokussanierung**, **Antibiotikagabe** und **symptomatische Maßnahmen** zur Begrenzung bzw. Überbrückung hämodynamischer Störungen und Organfunktionsausfällen. Ein septischer Fokus muss möglichst unverzüglich inzidiert, drainiert oder chirurgisch entfernt werden (ubi pus, ibi evacua!). Potentiell infizierte Katheter müssen, sofern diese als Quelle der Sepsis vermutet werden, entfernt werden (z. B. Venenkatheter, CAPD-Katheter). Sind vital unerlässliche Fremdkörper (z. B. Schrittmacher, künstliche Herzklappen) infiziert und kommen als Sepsisquelle in Betracht, ist ein kurzzeitiger konservativer Behandlungsversuch mit Antibiotika gerechtfertigt. Bei Versagen dieser Therapie muss das Auswechseln der Fremdkörper erwogen werden. In der Regel darf ein operativer Eingriff nicht auf Grund der Schwere des septischen Bildes verschoben werden, wenn er die einzige Möglichkeit einer Fokussanierung darstellt.

Antibiotika Bei Sepsis sollte eine intravenöse Antibiotikatherapie möglichst frühzeitig erfolgen (innerhalb 1 h) und angepasst werden an das individuelle Risikoprofil des Patienten sowie das lokale Resistenzprofil der Station. Dies ist im Idealfall bei bekanntem Erreger und vorliegendem Antibiogramm möglich. In den

meisten Fällen ist jedoch zu Beginn der Sepsistherapie der Erreger (noch) nicht bekannt. Bei eindeutigem klinischen Bild muss dennoch sofort mit einer antibakteriellen Chemotherapie begonnen werden, die die vermutete Keimeintrittspforte, die in Frage kommenden Erreger sowie bei nosokomialer Sepsis die lokale Resistenzsituation berücksichtigt (■ Tabelle 9.2). Generell sollten bevorzugt bakterizide, schnellwirkende, parenteral applizierbare Antibiotika in ausreichend hoher Dosierung in Form einer **Kombinationstherapie** angewendet werden. Synergistische Effekte sind insbesondere bei Kombination von Betalaktam-Antibiotika mit Aminoglykosiden gesichert, z. B. bei

- Breitspektrumpenicillin (wie Mezlocillin und Betalaktamase-Inhibitor) und Aminoglykosid (Gentamicin),
- Breitspektrumcephalosporin (Cefotaxim, Ceftriaxon) und Aminoglykosid.

Zu den einzelnen Substanzklassen sind folgende allgemeine Bemerkungen für die Sepsisbehandlung von Bedeutung:

- Breitspektrumpenicilline besitzen keine Betalaktamase-Stabilität und sind entweder gar nicht oder nur begrenzt gegen Klebsiellen und Staphylokokken wirksam. Auch im Hinblick auf Serratia, Proteus und Anaerobierinfektionen bestehen Schwächen. Apalcillin und Piperacillin sind (jeweils in Kombination mit einem Aminoglykosid) 1. Wahl innerhalb der Penicilline bei Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa.
- Breitspektrumcephalosporine (3. Generation) sind nicht wirksam gegenüber Enterokokken und Anaerobier und schwach gegenüber Staphylokokken. Ceftazidim (in zweiter Linie Cefoperazon; jeweils in Kombination mit einem Aminoglykosid) ist erste Wahl bei Infektionen mit Pseudomonaden.
- Aminoglykoside besitzen Schwächen bei grampositiven Kokken und Anaerobiern. Innerhalb der Gruppe der Aminoglykoside sollte Amikacin wegen seiner Resistenz gegenüber vielen Aminoglykosidinaktivierenden Bakterienenzymen in Reserve gehalten werden.

Zur Absicherung der Wirkung im grampositiven Bereich kann die Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination durch **Clindamycin** (auch wirksam gegenüber Anaerobiern) oder ein **Glykopeptid** ergänzt werden. Zum Einsatz von **Carbapenemen** und **Chinolonen** in der Sepsis s. unten.

Modifikationen im Hinblick auf die Basistherapie mit Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykosiden ergeben sich bei besonderen **Erregerkonstellationen** oder **besonderen Eintrittspferten**. Bei Verdacht auf **Pseudomonas aeruginosa**, beispielsweise nach Antibiotikavorbehandlung, wird man innerhalb der Betalaktam-Antibiotika ein Pseudomonaswirksames Präparat auswählen (z. B. Ceftazidim oder Piperacillin; plus Aminoglykosid) oder einer breiten Antibiotikakombination ein schmales Pseudomonaspezifisches

■ **Tabelle 9.2.** Vorschläge zur Erstbehandlung bei schwerer Sepsis und septischem Schock sowie fehlendem Erregernachweis^a

Befund		Erstbehandlung
1.	Sepsis bei unbekannter Eintrittspforte	Breitspektrumpenicillin oder -cephalosporin plus Aminoglykosid ^b
2.	Verdacht auf Staphylokokkensepsis (z. B. Fremdkörperimplantate, Venenkatheter)	Wie 1. plus Flucloxacillin (bei Verdacht auf Methicillin-resistente Staphylokokken: wie 1. plus Vancomycin)
3.	Verdacht auf Anaerobiersepsis (z. B. Abort, Peritonitis, dentogen, Aspirationspneumonie)	Wie 1. plus Clindamycin oder Metronidazol
4.	Verdacht auf Pseudomonas sepsis (z. B. Knochenmarkinsuffizienz, Verbrennungen, Superinfektionen, vorbekannte chronische Atemwegsbesiedlung)	Wie 1., jedoch innerhalb der genannten Kombination Pseudomonaswirksames Betalaktam-Antibiotikum (z. B. Ceftazidim)
5.	Infusionsseptikämie	Wie 1. plus Flucloxacillin
6.	Akute Endokarditis mit septischem Bild	Wie 1. plus Flucloxacillin (bei Verdacht auf Methicillin-resistente Staphylokokken plus Vancomycin)
7.	Postoperative Sepsis	Wie 1. plus Flucloxacillin (bei infizierten Wunden) oder Clindamycin (bei Wundinfektionen im Intestinalbereich)
8.	Cholangitische Sepsis	Wie 1., jedoch gallengängiges Betalaktam-Antibiotikum bevorzugen (z. B. Mezlocillin, Cefoperazon, Ceftriaxon)
9.	Pneumogene Sepsis nach Aspiration	Wie 1. plus Clindamycin
10.	Urosepsis	Wie 1. (cave nach urologischen Eingriffen: resistente Enterobacter, Serratia, Proteus, Pseudomonas)

^a Basis dieser Vorschläge ist das Konzept, Breitspektrumpenicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside als wesentliche Pharmaka der First-line-Chemotherapie in der Sepsis anzusehen; Peneme und Gyrasehemmer sind nach diesem Konzept Reserveantibiotika.

^b Standard: einmal tägliche Gabe von Gentamicin, 3–5 mg/kg KG; regelmäßige Kontrolle der Aminoglykosidspiegel.

Präparat hinzufügen (Ticarcillin, Cefsulodin, Azlocillin; zur Alternative der Carbapeneme und der Chinolone s. unten). Zur Abdeckung primärer oder sekundärer Staphylokokkeninfektionen werden zusätzlich spezifische (Staphylokokkenwirksame) Antibiotika eingesetzt (Flucloxacillin oder Clindamycin oder Fosfomycin, Vancomycin bei Verdacht auf Methicillinresistenten Staphylococcus aureus). Bei Infektionen von künstlichen Herzklappen, Shunts, implantierten Kathetern oder anderem Fremdmaterial sind koagulasenegative Staphylokokken bedeutsam. Sie sind in erheblichem Maß resistent gegen Staphylokokkenpenicilline und Clindamycin, sodass vorwiegend ein Glykopeptid (Vancomycin, Teicoplanin) und gelegentlich Fosfocin in Kombination mit Rifampicin in Frage kommt. Zur optimalen Abdeckung des Anaerobierbereichs kommen als zusätzliche Präparate insbesondere Clindamycin und Metronidazol in Betracht. Bei Verdacht auf Enterokokken stellen Ampicillin, Piperacillin und Mezlocillin die 1. Wahl dar. Details zu weiteren Konstellationen finden sich in ■ Tabelle 9.2.

Bei **klinisch unbefriedigendem Ansprechen** auf die Antibiotikatherapie innerhalb von 2 Tagen und außerdem weiterhin unbekanntem Keimbefund/Antibiogramm sollte zunächst ein Wechsel innerhalb der

Basistherapie erwogen werden (Breitspektrumpenicillin statt -cephalosporin oder umgekehrt; Wechsel auf Amikacin innerhalb der Aminoglykoside). Überprüft und berücksichtigt werden sollten darüber hinaus therapeutische Lücken (z. B. zusätzliche Applikation eines Staphylokokkenpenicillins oder eines Anaerobierpräparates). Alternativ ist der Einsatz potenter Reserveantibiotika mit sehr breitem antibakteriellem Spektrum zu erwägen, insbesondere der Carbapeneme oder der Chinolone (Gyrasehemmer). Bei bekanntem Erreger wird selbstverständlich entsprechend dem Antibiogramm gesichert behandelt.

Alternativ zu dem hier skizzierten Vorgehen schlägt das »Deeskalationskonzept« vor, die Sepsistherapie initial mit einem Carbapenem zu beginnen und nach Besserung des klinischen Bildes erst in zweiter Linie die Therapie mit weniger breiten Antibiotika fortzuführen. Bedenken gegen dieses Vorgehen ergeben sich vor allem aus der Gefahr der Selektion resistenter Stämme, gegen die dann keine Reserve mehr verfügbar ist, und aus der Begünstigung sekundärer Pilzinfektionen. Ein Kompromiss könnte in einem differentiellen Vorgehen bestehen, z. B. dem frühzeitigen Einsatz von Penemen oder Gyrasehemmern bei bestimmten Erregern (z. B. Enterobacter cloacae, Serratia, Pseudomo-

nas aeruginosa) oder Organinfektionen (z. B. nekrotisierende Pankreatitis).

Eine besondere Situation ist bei **immunsupprimierten und neutropenen Patienten** gegeben. Bei Antibiotikavorbehandlung sollte hier ein pseudomonaswirksames Präparat in die Basiskombination mit einbezogen werden. Zusätzlich müssen Staphylokokken und Anaerobier in Erwägung gezogen werden. Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine frühzeitige antimykotische Therapie indiziert, wobei hier vor allem Voriconazol und Caspofungin die first line Therapie darstellen.

Bei **Versagen der antibiotischen Therapie** kommen ursächlich vor allem Resistenzprobleme in Betracht, die bevorzugt bei Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterobacter cloacae und Serratia auftreten. Darüber hinaus kann eine Erregerpersistenz vorliegen, insbesondere bei Staphylokokken, Streptokokken, Tuberkelbakterien sowie einigen Enterobakterien. Problematisch sind auch sekundäre Pilzinfektionen während einer Antibiotikatherapie (insbesondere Candida albicans). Der Nachweis einer Pilzbesiedlung (z. B. im Trachealsekret) in Kombination mit dem klinischen Bild einer nicht beherrschten Infektion unter Antibiotikatherapie kann eine Indikation zur zusätzlichen **antimykotischen Therapie** sein. Mittel 1. Wahl ist derzeit bei nicht neutropenischen und immunsupprimierten Patienten die Gabe von Fluconazol bei Aspergillusinfektionen sollte Voriconazol erwogen werden.

Beeinflussung körpereigener Mediatoren in der Sepsis Die Aktivierung der körpereigenen Mediatorsysteme in der »hyperinflammatorischen« Phase der Sepsis legt antiinflammatorische Therapieansätze nahe. Bisherige Studien (z. B. Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist) konnten jedoch keinen sicheren Wirkungsnachweis erbringen. Von einer Zufuhr **hochdosierter Glukokortikoide** in der Sepsis erhoffte man sich eine Suppression proinflammatorischer Zytokine sowie eine Inhibition zahlreicher zellulärer und humoraler Mediatorsysteme (bevorzugte Dosierung 30 mg Methylprednisolon/kg KG/Tag, über 48 h). Eine Vielzahl kontrollierter klinischer Studien zur Gabe hochdosierter Steroide wurde durchgeführt, allerdings belegen die Metaanalysen von Lefering und Cronin eindeutig, dass mit diesem Therapieansatz keine Reduktion der Letalität erzielt werden kann und als nachteiliger Effekt die Zahl der Sekundärinfektionen ansteigt. Somit ist keine allgemeine Indikation für die Anwendung von hochdosiertem Methylprednisolon bei der Sepsis und dem septischem Schock gegeben.

Neben der Hochdosisglukokortikoidtherapie wurden in den letzten Jahren auch einige klinische Untersuchungen zur prolongierten niedrigdosierten **Hydrokortisontherapie** unternommen. So konnte in zwei kontrollierten Studien bei Aidspatienten mit Pneumocystisjirovecii(carinii)-Pneumonie durch die Gabe von 120–240 mg Hydrocortison über eine Dauer von 10–15 Tage eine signifikante Senkung der Sterblichkeit erzielt werden.

Darüber hinaus konnte in zwei kleineren kontrollierten Studien bei Patienten mit einem therapierefraktären septischen Schock durch eine Therapie mit 3-mal 100 mg Hydrocortison/Tag über 5 Tage bzw. durch 1-mal 100 mg Hydrocortison gefolgt von einer Dauerinfusion von 0,18 mg/kg KG/h für 5–10 Tage eine signifikante Reduktion des Multiorganversagens und der Persistenz des septischen Schocks erzielt werden, und es zeigte sich ein Trend zu reduzierter Letalität. Für diese Ergebnisse werden einerseits eine relative Nebeniereninsuffizienz im Verlauf der Sepsis und andererseits antiinflammatorische Effekte diskutiert. Zurzeit wird eine Hydrokortisontherapie beim **septischen Schock** für eine Dauer von 7 Tagen und in einer Dosis von 200–300 pro Tag empfohlen. Da es beim Absetzen der Hydrokortisontherapie zu hämodynamischen Reboundphänomenen kommen kann, ist ein Ausschleichen der Therapie empfehlenswert.

Die Effizienz einer extrakorporalen Entfernung mikrobieller Agenzien und proinflammatorischer Mediatoren durch Hämofiltration, Hämo-perfusion oder Plasmaseparation in der Sepsis konnte bislang nicht belegt werden. Akzeptiert ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren (»colony stimulating factors«; CSF) bei Patienten mit Sepsis in einer Phase der zytostatikainduzierten Neutropenie. Hierdurch wird eine Verkürzung der zytopenischen Phase erreicht. Die meisten Erfahrungen liegen hierzu mit dem Granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktor (G-CSF) vor, dessen Wirkung auf die Reifung und Funktion der Neutrophilen beschränkt ist.

Hämostaseologische Therapie in der Sepsis Komplexe Interaktionen bestehen zwischen inflammatorischen Prozessen und der Gerinnung in der Sepsis. Die proinflammatorischen Zytokine sind in der Lage, die Gerinnungskaskade zu aktivieren. Dies erfolgt nach entsprechender Stimulation über Tissue-Faktor-Freisetzung aus Monozyten und Endothelzellen. Die Präsentation von Tissue-Faktor stößt über die Aktivierung von Faktor VII die extrinsische Gerinnungskaskade mit Thrombinbildung und konsekutiver Fibringerinnungselbstbildung an. Sowohl die inflammatorischen Zytokine als auch Thrombin beeinträchtigen zudem die endogene fibrinolytische Aktivität durch Stimulation der Freisetzung von Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1) aus Thrombozyten und Endothelzellen.

Bei PAI-1 handelt es sich um einen hochwirksamen Inhibitor des Tissue-Plasminogenaktivators und damit der endogenen Fibrinolyse von Gerinnseln. Darüber hinaus ist das prokoagulatorisch wirksame Thrombin in der Lage, die verschiedensten inflammatorischen Abläufe sowie eine weiterführende Suppression der endogenen Lyse durch Aktivierung des Thrombinaktivierbaren Fibrinolyseinhibitors (TAFI) zu induzieren. Weiterhin wird die gegenregulatorische Aktivierung von Protein C (A-PC) über die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin im Rahmen inflammatorischer Prozesse vermindert. Aus dem Abfall von aktiviertem Protein C resultiert wiederum eine reduzierte Inhibi-

tion der Aktivierung von Thrombin über die fehlende Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa. Aktiviertes Protein C ist außerdem in der Lage, die Aktivierung des TAFI durch Thrombin zu verhindern und direkt inhibitorisch auf den PAI-1 zu wirken. A-PC begrenzt zudem das »rolling« aktivierter Granulozyten, einen wichtigen Mechanismus bei inflammatorischen Prozessen, auf dem Endothel. Inflammatorische Zytokine führen außerdem zur Freisetzung von Elastase aus neutrophilen Granulozyten, die ihrerseits eine Degradierung von Antithrombin III (AT III) nach sich zieht, das die Faktoren IXa, Xa, XIa und Thrombin hemmt.

Zusammenfassend sind die inflammatorischen Abläufe bei SIRS und bei Sepsis von einer ausgeprägten Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichts zur prokoagulatorischen und antifibrinolytischen Seite geprägt. Diese bevorzugt mikrozirkulatorisch ablaufenden Gerinnungsprozesse können ihrerseits wieder Induktor inflammatorischer Prozesse sein.

Therapieansätze zur Beeinflussung der Gerinnung in der Sepsis Über die oben aufgeführten Mechanismen wird das Gerinnungssystem im Verlaufe einer schweren Sepsis aktiviert. Diese Aktivierung wird durch erniedrigte Fibrinogen-, AT-III- und Protein-C-Spiegel (Verbrauch bzw. Degradierung im Rahmen der Gerinnungsaktivierung), eine Erhöhung der Faktor-Xa-Spiegel, der plasmatischen Tissue-Faktor-Werte und seines natürlichen Inhibitors »tissue factor pathway inhibitor« (TFPI) sowie das vermehrte Auftreten von Thrombin-Antithrombin-Komplexen, Fibrinmonomeren und D-Dimeren charakterisiert. Zudem findet sich konsistent ein Abfall der Thrombozyten durch vermehrten Umsatz in der Peripherie. Vor diesem Hintergrund ist es nahe liegend, Therapieansätze mit Eingriff in das Gerinnungssystem zu entwickeln.

»Tissue factor pathway inhibitor« (TFPI) kann als natürlicher Inhibitor die prokoagulatorischen Effekte des Tissue-Faktors antagonisieren. Eine erste randomisierte, plazebokontrollierte Phase-II-Studie bei 210 Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen TFPI infundiert wurde, ist mittlerweile abgeschlossen. Tendenziell zeigte sich in dieser Untersuchung in der Behandlungsgruppe eine Reduktion der Sterblichkeit. Eine internationale Phase-III-Studie konnte jedoch diesen Benefit von TFPI bei Patienten mit schwerer Sepsis nicht belegen.

Die zentrale Bedeutung des **aktivierten Protein C** (A-PC) für die Hemmung prokoagulatorischer Prozesse geht aus dem oben Gesagten hervor. Eine multizentrische Phase-III-Studie zur Effizienz einer A-PC-Therapie wurde unlängst abgeschlossen. In dieser Studie wurde eine signifikante Senkung der Sterblichkeit um 6,1% in der A-PC-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt. Bemerkenswert ist, dass mit dieser neuen Therapiemethode nach den vielen Therapieanstrengungen der letzten Jahre erstmals in einer multizentrischen Überprüfung die Prognose der Sepsis eindeutig verbessert werden konnte. Die Zulas-

sung für dieses humane aktivierte Protein C (Drotrecogin), das rekombinant hergestellt wird, ist inzwischen auch für Europa erfolgt. Entsprechend den Indikationen (Multiorganversagen bei septischem Schock) und unter Beachtung der Kontraindikationen (Dauer der Sepsis, Blutungskomplikationen) kann eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

Sowohl die **Protein-C** wie auch die **Antithrombin-III-Spiegel** sind in der Sepsis deutlich erniedrigt und korrelieren invers mit der Sterblichkeit in diesem Geschehen. In den bislang durchgeführten Studien zur Protein-C- und Antithrombin-III-Substitution bei der Sepsis konnte jedoch ein Einfluss auf die Morbidität und die Letalität nicht sicher nachgewiesen werden.

Bereits die Erstbeschreibungen der hämostaseologischen Veränderungen in der Sepsis als Verbrauchs-koagulopathie durch H.G. Lasch wie auch die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) waren Anlass, eine Gerinnungshemmung durch Heparin in das Therapiekonzept der Sepsis einzubeziehen. Die kontinuierliche »Zufuhr niedrigdosierten Heparins (Dosisbereich 5000–15.000 IE/24 h) gehört seitdem in den meisten Zentren zum Basistherapiekonzept septischer Patienten. Eine nach modernen Kriterien gestaltete multizentrische Studie zur Wirksamkeit dieses Ansatzes in der Sepsis liegt jedoch nicht vor. Die sich abzeichnende Erweiterung des therapeutischen Arsenalens in der Sepsis um gerinnungshemmende Therapieansätze (s. oben) wird die Frage des Stellenwertes einer Heparintherapie – allein oder in Kombination mit einem der aufgeführten Ansätze – neu aufwerfen.

Optimierung der Beatmungsstrategien zur Therapie der Sepsis Zur Entwicklung eines respiratorischen Versagens bei Patienten mit Sepsis kann es über zahlreiche pathologische Mechanismen kommen. Ohne auf diese im Detail einzugehen, kann festgehalten werden, dass >50% der Patienten mit Sepsis und septischem Schock komplizierend ein akutes respiratorisches Versagen (ARDS) mit Beatmungspflichtigkeit entwickeln. Umgekehrt gehören ARDS und schwere Pneumonie zu den wichtigsten Auslösern einer Sepsis. Die Letalität des ARDS hat im Verlauf der letzten 10 Jahre von >60% auf 30–40% abgenommen, ohne dass die Gründe hierfür definitiv geklärt sind. Wahrscheinlich sind jedoch Modifikationen in der Beatmungstechnik und neue Beatmungsstrategien in erster Linie für diese Senkung der Letalität beim ARDS verantwortlich. Gestützt wird diese Annahme insbesondere durch die Beobachtung, dass die Patienten kaum noch am hypoxischen Lungenversagen sterben, sondern vielmehr an der ARDS-begleitenden therapierefraktären Sepsis oder am Multiorganversagen. Hieraus leitet sich die Frage nach dem Stellenwert der mechanischen Beatmung in der Auslösung bzw. Unterhaltung von SIRS und Sepsis ab. Schon lange war aus tierexperimentellen Untersuchungen klar, dass neben infektiösen Agenzien die mechanischen Kräfte, die unter künstlicher Beatmung ausgeübt werden, signifikante Effekte auf Mediatorfreisetzung und Aktivierung inflammatorisch kompetenter

Zellen ausüben. Die Lunge kann unter diesen Bedingungen große Mengen an proinflammatorischen Zytokinen produzieren (Interleukin [IL]1, 6 und 8; Tumornekrose-Faktor [TNF]), die bei Verlust der Kompartimentalisierung durch Störung der endoepithelialen Barrierefunktion, wie sie kennzeichnend für das ARDS ist, zu einer systemischen Einschwemmung gelangen. Auf diese Weise können ein SIRS oder auch eine Sepsis durch Translokationen proinflammatorischer Zytokine bzw. von Bakterien oder bakteriellen Produkten aus dem Alveolarraum induziert oder perpetuiert werden. Hieraus kann evtl. abgeleitet werden, dass ein anhaltender »spillover« inflammatorischer Mediatoren in die systemische Zirkulation im Rahmen eines persistierenden pulmonalen infektiösen Prozesses und/oder durch eine anhaltende Traumatisierung des Lungenparenchyms während der mechanischen Beatmung nonpulmonale Organfunktionen und hierüber die Letalität beeinflussen kann. Der Sanierung infektiöser Prozesse in der Lunge und der Minimierung des mechanischen Traumas bei der Beatmung käme somit ein wichtiger Stellenwert im Therapiekonzept der Sepsis zu.

Beatmung bei SIRS, Sepsis oder ARDS Auf Grund dieser Überlegungen wurden mehrere randomisierte Studien mit »traditionellen« vs. »protektiven« Beatmungsregimen bei ARDS-Patienten durchgeführt, die jedoch zunächst keine signifikanten Veränderungen bezüglich Morbidität und Letalität erbrachten. Erst die nordamerikanische ARDS-Network-Study mit 861 Patienten belegte eine signifikante Senkung der Letalität um 22% durch Anwendung eines »protektiven« Beatmungskonzeptes mit niedrigem Atemzugvolumen (6 ml/kg) im Vergleich zu einem konventionellen Konzept mit 12 ml/kg Zugvolumen. Weiterhin waren die IL-6-Plasmaspiegel in der protektiven Beatmungsgruppe am dritten Tag deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus waren die Patienten schneller von der Beatmung entwöhnt, und das Auftreten von nichtpulmonalen Organversagen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 4 Wochen lag in der protektiven signifikant niedriger als in der traditionellen Beatmungsgruppe. Diese Studie belegt in beeindruckender Weise, dass die maschinelle Beatmung, die zur Überbrückung eines respiratorischen Versagens in der schweren Verlaufsform von Sepsis, SIRS und ARDS unverzichtbar ist, signifikant Einfluss nimmt auf die Prognose des Lungenversagens, aber auch auf die Entwicklung eines septischen Multiorganversagens. Unter dem Aspekt der Sepsis betrachtet ist eine »protektive« Beatmung diejenige, die möglichst wenig pulmonale Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren und mikrobiellen Produkten in die systemische Zirkulation provoziert. Die gegenwärtige Studienlage favorisiert dazu Beatmungsverfahren mit niedrigen Atemzugvolumina und hohen PEEP-Niveaus.

Ernährung Aufgrund des erhöhten Kalorienbedarfes in der Sepsis wird in der Regel eine Zufuhr von 25 kcal/kg angestrebt, wobei Belege für dieses Konzept durch

ausreichend große Studien nicht vorliegen. Wenn immer möglich, sollte eine enterale Ernährung bevorzugt werden. Neben der Energiezufuhr hat dies Bedeutung bei der Vermeidung von Zottenatrophie und bakterieller Translokation im Darm. Duodenalsonden (z. B. endoskopisch platziert) können helfen, die enterale Sondenzufuhr trotz vielfach in der Sepsis bestehender Gastroparese zu ermöglichen. Bei parenteraler Zufuhr wird eine übliche Kalorienverteilung angestrebt (15–25% Aminosäuren, 20–40% Fett, 40–60% Kohlehydrate; cave: schwankende Glukosetoleranz der Patienten). Eine Proteinzufuhr von 1–2 g/kg in Form von Aminosäurelösungen soll das Ausmaß des endogenen Eiweißkatabolismus reduzieren.

Intensivierte Insulintherapie Die Ergebnisse der kontinuierlichen Insulininfusion bei postoperativ beatmeten Patienten zur Herstellung einer »straffen« Normoglykämie (80–110 mg/dl), die mit einer Reduktion der Inzidenz und Sterblichkeit durch ein septisches Multiorganversagen und einer Verkürzung der Beatmungsdauer einhergehen, haben auch zu einer Empfehlung der intensivierten Insulintherapie (Richtwert <150 mg/dl) durch das Kompetenznetzwerk Sepsis für nicht operative Patienten mit Sepsis oder septischen Schock geführt. Eine stündliche Kontrolle des Blutzuckers ist dabei unerlässlich, um schwere Hyoglykämien zu vermeiden.

Therapie des septischen Schocks

Bei einer Sepsis und beginnendem **septischen Schock** unterscheiden sich die klinischen Zeichen von denen anderer Schockformen. Das initiale hyperdynamische Stadium (■ Tabelle 9.1) ist gekennzeichnet durch überwärmte und trockene Haut, allerdings kann auch schon eine generelle Ödemeinlagerung (»capillary leakage«) bestehen. Auf Grund der Hyperzirkulation und der gestörten Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie ist die arteriovenöse O₂-Differenz stark erniedrigt, das Laktat als Integral der akkumulierenden Sauerstoffschuld in der Peripherie steigt an (>2–3 mmol/l). Diese hyperzirkulatorische Phase kann bis unmittelbar präfinal bestehen bleiben, mit dann massiver Sauerstoffschuld, oder in einer späten Phase des Geschehens in die hypodynamische Form des septischen Schocks übergehen. Im septischen Schock können sich Störungen verschiedener Organfunktionen schon frühzeitig bemerkbar machen, insbesondere Oligurie/Anurie, respiratorische Insuffizienz (zunächst kompensiert durch Hyperventilation), gastrointestinale Symptomatik (multiple Schleimhautläsionen, paralytischer Ileus, Gastroparese, beginnendes Leberversagen) und Bewusstseinsveränderung mit motorischer Unruhe sowie trotz der Hyperzirkulation eine (reversible) »septische« Kardiomyopathie.

Aufrechterhaltung eines minimalen Blutdruckes Beim Absinken des systemischen Blutdrucks unter einen Mittelwert von 60–70 mmHg versagen die Gegenregulationsmechanismen (Zentralisati-

on), die Perfusion kritischer Organe nimmt ab (Zerebrum, Koronarkreislauf) und das Schockgeschehen kann sich rasch perpetuieren. In dieser Situation einer dekompensierenden Makrozirkulation ist es geboten, rasch **Volumen, Erythrozyten** und **Dobutamin** zuzuführen zur Aufrechterhaltung dieses minimalen Blutdruckes bzw. einer zentralvenösen Sättigung >70%. Volumenzufuhr steht im Vordergrund bei allen Schockformen mit absolutem oder relativem intravasalem Volumenmangel. Dieses trifft auch nahezu immer für den septischen Schock zu, erklärt durch die diffuse Leaka-ge kapillärer Gefäße mit Plasmaverlust in den Extravasalraum und durch veränderte periphere Vasomotion (»pooling«). Liegt zudem ein Pumpversagen des Herzens oder eine schwere respiratorische Insuffizienz vor, muss eine Steuerung des Volumenhaushaltes differenziert, in der Regel unter Zuhilfenahme eines Pulmonalkatheters, erfolgen (s. unten). Katecholamine kommen zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation im Schock (arterieller Mitteldruck >60 mmHg) immer dann zum Einsatz, wenn diese durch Volumenzufuhr nicht oder nicht ausreichend schnell erreicht werden kann, oder wenn auf Grund der auslösenden Konstellation eine Volumenzufuhr nicht indiziert ist.

Wahl des Volumenersatzmittels (Dextrane, Hydroxyäthylstärke, Gelatinepräparate) die bei anderen Schockformen bevorzugt eingesetzt werden, eignen sich für die Therapie des septischen Schocks nur bedingt. Entscheidend für den Therapieeffekt beim Schock ist die intravasale Volumenwirkung dieser Substanzen. Zu der Menge an extern zugeführtem Volumen addiert sich über den kolloidosmotischen Effekt der Flüssigkeitseinstrom aus dem interstitiellen Raum (Funktion als »Plasmaexpander«). Die unter kolloidalen Ersatzmitteln einsetzende Hämodilution verbessert die Fließeigenschaften des Blutes wahrscheinlich auch in Bezirken der Mikrozirkulationsstörung und kann somit einer kapillären Stase entgegenwirken. Bei ausgeprägter Erhöhung der Gefäßpermeabilität, wie sie bei der Sepsis vorliegen kann, muss mit einer vermehrten Verteilung der Kolloide auch in den interstitiellen Raum gerechnet werden. Der kolloidosmotische Effekt wird dadurch vermindert oder gar aufgehoben, und aus der interstitiellen Akkumulation der Kolloide (z. B. im Parenchym der Lunge) können nachteilige Sekundäreffekte resultieren. Bei ausgedehnter Schrankenstörung ist dadurch die Verwendung von Kolloiden kritisch zu bewerten.

Elektrolytlösungen (0,9%ige NaCl-Lösung, Ringger) und **Glukoselösungen** (5%) finden hauptsächlich zur Substitution von Wasser- und Elektrolytverlusten Verwendung (z. B. ausgedehnte Diarrhöen, Coma diabeticum). Prinzipiell sind kristalline Lösungen jedoch auch für die Korrektur eines relativen Volumenmangelschocks beim septischen Schock anwendbar. Auf Grund ihrer wesentlich verkürzten Verweildauer im Intravasalraum (Verteilung auf den kompletten Extravasalraum) und eines fehlenden kolloidosmotischen Effektes (der kolloidosmotische Druck wird intrava-

sal sogar erniedrigt) ist hier jedoch eine etwa zwei- bis vierfache Infusionsmenge im Vergleich zu den kolloidalen Plasmaersatzmitteln erforderlich. Durch den Abstrom in die Extravasalräume kann eine protrahierte Ödembildung gefördert werden, dieses gilt auch für die Entwicklung eines Hirnödems.

Steuerung der Volumenzufuhr Die Volumensubstitution im septischen Schock sollte unter Kontrolle des zentralvenösen Drucks und der zentralvenösen Sättigung ($\geq 70\%$) erfolgen. Bei zusätzlichen Zeichen einer kardialen Insuffizienz ist die Kontrolle des pulmonalkapillären Verschlussdrucks mithilfe eines Swan-Ganz-Katheters (Orientierungswerte: zentraler Venendruck 8–12 mmHg; pulmonalkapillärer Verschlussdruck 10–16 mmHg) zu empfehlen. Eine direkte arterielle Blutdruckmessung und die regelmäßige Messung (oder Online-Registrierung) des Herzminutenvolumens erleichtern die Steuerung der Flüssigkeitssubstitution und die Entscheidung, wann und welche Katecholamine eingesetzt werden. Bei ausgeprägten Volumenverlusten in den extravasalen Raum bei der Sepsis (Kapillarleck) kann eine Flüssigkeitszufuhr von mehreren Litern innerhalb weniger Stunden erforderlich sein. Kontrollparameter der Volumenzufuhr im Schock sind Herzfrequenz und Diurese, die jedoch sämtlich auch durch zusätzliche Faktoren beeinflusst werden (z. B. Temperatur, Katecholaminzufuhr, beginnendes Nierenversagen). Der Trend von Azidose und Laktatbildung bei wiederholter Bestimmung ist ein Indikator für die Überwindung oder die Progression des Schockzustandes. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nach Beginn der Schocktherapie zunächst saure Valenzen aus der Mikrozirkulation ausgeschwemmt werden können (»hidden acidosis«).

Basistherapie mit vasoaktiven Medikamenten Kann über Volumenzufuhr (zentraler Venendruck 10–12 mmHg), Erythrozytengabe (Hämatokritwert >30%) und Dobutamininfusion bei ausgeprägtem peripheren Widerstandsverlust der arterielle Mitteldruck nicht über 60–70 mmHg gehalten werden, ist die Zufuhr vasokonstriktiver Katecholamine indiziert. Für den septischen Schock wird die Verwendung von **Noradrenalin** empfohlen, die Dosierung muss anhand des arteriellen Mitteldrucks gesteuert werden, sie sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (0,1–1,5 µg/kg KG/min), um den nachteiligen Effekt der weiteren Perfusionsdrosselung ischämischer Kapillarbezirke (Intestinum) zu minimieren.

Zahlreiche Therapieansätze zur Überwindung der septischen (Mikro-)Zirkulationsstörungen werden diskutiert. Das Konzept des **supraphysiologischen Sauerstofftransportes** geht davon aus, dass durch Perfusionsfehlverteilung in der Peripherie eine pathologische Abhängigkeit der O_2 -Aufnahme (VO_2) vom O_2 -Transport (DO_2) besteht. Konsequenz dieses Konzeptes ist es, den O_2 -Transport in der Sepsis durch Volumenzufuhr und Katecholamingabe (bevorzugt **Dobutamin**) möglichst auf supraphysiologische Werte (DO_2

>600 ml/min/m²) anzuheben, um eine möglichst hohe zelluläre O₂-Aufnahme zu erreichen. Mittlerweile ist dieses Konzept des supraphysiologischen Sauerstofftransportes zur Behandlung des septischen Schocks jedoch verworfen worden, da ein erhöhter O₂-Transport keine erhöhte O₂-Aufnahme bewirkt. Bei extremen Formen des peripheren Vasomotorenkollapses und Versagen von Katecholaminen können als »Notfallmaßnahme« andere **Vasokonstriktoren** eingesetzt werden (z. B. Angiotensin oder Terlipressin). Der Preis der kurzfristigen Stabilisierung der Makrozirkulation besteht oft jedoch in der Vertiefung der O₂-Schuld in der Mikrozirkulation. Die Verwendung der genannten Vasokonstriktoren ist gegenwärtig als experimentell zu bezeichnen, sie sollten allenfalls auf der Basis eines Heilversuches zur passageren Überbrückung der Phase eines extremen Vasomotorenkollapses und Versagen von Katecholaminen in Erwägung gezogen werden.

Säure-Basen-Ausgleich Die sinnvollste therapeutische Maßnahme bei einer metabolischen Azidose ist es, die Ursache der anaeroben Glykolyse und der Laktatbildung (und der kombinierten Laktatminderungsverwertung der Leber) zu beseitigen. Falls dies nicht oder nicht schnell genug möglich ist, sollte eine Pufferung mit Natriumhydrogencarbonat (8,4%) vorgenommen werden. Der beim septischen Schock auftretenden Basenbedarf lässt sich für Bicarbonat nach der Formel berechnen: $\text{mval HCO}_3^- = \text{neg. »base excess«} \times \text{kg KG} \times 0,3$. Umstritten ist gegenwärtig jedoch, ob eine solche vollständige Pufferung angestrebt werden sollte (pH >7,36) oder ob bereits pH-Werte >7,2 als ausreichend angesehen werden können. Kritisch abgewogen werden müssen die Nachteile einer Pufferung. Hierzu gehören:

- **Alkalose** durch Überkompensation. Diese führt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit Verschlechterung der Sauerstoffabgabe in der Peripherie; zudem begünstigt eine Alkalose das Auftreten ektooper Reizbildung am Herzen.
- **Hypernatriämie**. Die hiermit verbundene akute Erhöhung der Serumosmolarität induziert intrazelluläre Wasserverschiebungen mit Störungen zellulärer Funktionen und kann unter anderem das Auftreten einer zerebralen Eintrübung begünstigen.
- **Hypokaliämie**. Diese resultiert aus Kaliumverschiebungen in den intrazellulären Raum bei Alkalisierung; die wesentliche Gefahr besteht in ektooper Reizbildung am Herzen.
- **Hyperkapnie und Liquorazidose**. Bei der Pufferung saurer Valenzen mit Natriumhydrogencarbonat entsteht CO₂. Kann dieses nicht durch gesteigerte Ventilation rasch eliminiert werden, droht insbesondere bei Verwendung großer Bicarbonatmengen ein schneller pCO₂-Anstieg im Blut. Dieser kann eine paradoxe Liquorazidose provozieren, da die Verteilung des (membranpermeablen) CO₂ über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquorraum hinein schneller erfolgt als die des gelösten

HCO₃; zerebrale Eintrübung und Krampfanfälle können die Folge sein. Bei gestörter CO₂-Elimination und bei Hypernatriämie (150–160 mmol/l) kann eine Pufferung mit Trometamol (THAM-Puffer, 0,3 mol/l) vorgenommen werden, wobei der Bedarf nach der folgenden Gleichung abgeschätzt werden kann: THAM-Puffer (0,3 M) in ml = neg. »base excess« × kg KG. Alternativ kann bei schwerster Azidose und Hypernatriämie eine Bicarbonatdialyse zur Anwendung gebracht werden.

Prognose

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind bei steigender Inzidenz auch heute noch mit einer inakzeptabel hohen Letalität verknüpft. Diesem Umstand wurde in den letzten Jahren durch eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Untersuchungen Rechnung getragen, doch das Wissen um die pathophysiologischen Abläufe und die daraus resultierenden Therapieoptionen ist noch sehr lückenhaft, und zahlreiche neue Therapieansätze scheiterten regelhaft.

Trotz dieser ernüchternden Bestandsaufnahme zeichnen sich auf Grund jüngster Studien möglicherweise dennoch neue Behandlungsoptionen ab. Die Prognose des individuellen Patienten hängt von zahlreichen Faktoren ab, die nur in begrenztem Umfang formelhaft zu erfassen sind (z. B. Gelingen der Detektion und der Sanierung eines verantwortlichen Fokus). Es konnte allerdings eindeutig statistisch belegt werden, dass sich die individuelle Prognose eines Patienten mit steigenden Schweregraden in der Erfassung der Sepsis-Scores eindeutig verschlechtert.

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
Sepsis		
Fokussanierung	IV	A
Antibiotika	III	A
Hydrokortison	I-b	C
aktiviertes Protein C	I-b	A
Heparin	IV	A
Beatmung	I-b	A
Ernährung	IV	B
Septischer Schock		
Volumen	III	B
Noradrenalin	IV	B
Dobutamin	II-b	B
Säure-Basen-Ausgleich	IV	B

Literatur

- Abraham E (2000) Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22: 401–404
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United

- States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303–1310
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26: 645–650
- Bozzette S, Sattler F, Chiu J et al. (1990) A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323: 1451–1457
- Briegleb J, Forst H, Haller M et al. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, doubleblind, singlecenter study. *Crit Care Med* 27: 723–732
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and metaanalysis of the literature. *Crit Care Med* 23: 1430–1439
- Lefering R, Neugebauer EAM (1995) Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 23: 1294–1303
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1359–1367
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359–1367

9.2 Multiorganinfektionen (»zyklische Infektionserkrankungen«)

Jürgen Lohmeyer

Zyklische Infektionskrankheiten sind charakterisiert durch eine typische Stadienbildung: meist längere Inkubationsphase, Generalisationsphase, Phase der Organmanifestation.

Bakterielle Erkrankungen Legionellenerkrankungen

Ätiologie und Pathogenese Infektionen des Menschen durch *Legionella*-Spezies (gramnegative, aerobe Bazillen) werden überwiegend durch *Legionella pneumophila* (sog. Legionärskrankheit) verursacht. Infektionsquelle ist das Wasserverteilungssystem, die Übertragung erfolgt durch Aspiration, Aerosilierung oder durch Instillation von kontaminiertem Wasser in den Respirationstrakt. Risikofaktoren für die Akquisition einer Legionelleninfektion sind Rauchen, COPD, Steroidtherapie und Organtransplantation.

Klinik und Diagnostik Klinisch relevante Legionelleninfektionen verlaufen nahezu ausschließlich unter dem Bild einer akuten Pneumonie. Seltene extrapulmonale Legionellenerkrankungen (Sinusitis, Pankreatitis, Pyelonephritis, Peritonitis, Perikarditis, Endo-/Myokar-

ditis, infizierte Kunstklappen) treten vorwiegend bei immunkompromittierten Patienten auf. Nach einem uncharakteristischen Prodromalstadium mit Glieder-, Kopf- und Gelenkschmerzen entwickeln die Patienten mit Legionellenpneumonie hohes Fieber, einen wenig produktiven Husten und in bis zu 40% abdominale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen). Die Lungenaufnahme zeigt typischerweise ein unilaterales Infiltrat mit positivem Bronchopneumogramm, seltener diffuse interstitielle Infiltrate. Bei etwa 30% der Patienten ist ein Pleuraerguss nachweisbar. Das Blutbild zeigt eine moderate Leukozytose, häufig findet sich eine Hyponatriämie (<131 mmol/l). Charakteristisch sind Neutrophile im Sputum ohne Keimnachweis in der Gramfärbung und die fehlende Therapieansprache auf Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykoside. Die Diagnose erfolgt am einfachsten durch einen Urinantigentest, der nach dem dritten Krankheitstag hoch sensitiv eine Infektion durch den klinisch dominierenden *L. pneumophila*-Serotyp 1 anzeigt. Der kulturelle Legionellennachweis aus dem Sputum erfordert Spezialmedien, der Erregernachweis mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern in Sputum oder Biopsie eine hohe Keimzahl. PCRbasierte Techniken sind spezifisch, aber nicht sensitiver als der kulturelle Erregernachweis.

Therapie Die neueren Markolide Azithromycin (500 mg/Tag p.o. oder i.v.) oder Clarithromycin (2-mal 500 mg/Tag p.o. oder i.v.), die hohe Gewebsspiegel auch intrazellulär erreichen, haben Erythromycin als Mittel der Wahl abgelöst. Ebenfalls gut wirksam sind Chinolone (Levofloxacin 500 mg/Tag p.o. oder i.v.) oder Ciprofloxacin (2-mal 750 mg/Tag p.o. oder 2-mal 400 mg/Tag i.v.). Die Therapie sollte wegen häufiger gastrointestinaler Manifestationen der Legionellenerkrankung parenteral begonnen und nach klinischer Besserung oral weitergeführt werden. Die Therapiedauer beträgt 10–14 Tage, bei Azithromycin reichen 7–10 Tage aus. Therapiealternativen sind Doxycyclin (1-mal 100 mg/Tag p.o. oder i.v.), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (3-mal 160/800 mg/Tag i.v., 2-mal 160/800 mg/Tag p.o.) und Rifampicin (2-mal 300–600 mg/Tag p.o. oder i.v.). Bei schweren Verläufen wird die Kombination eines Chinolon- oder Makrolidantibiotikums mit Rifampicin empfohlen.

Mykoplasmeninfektionen

Ätiologie und Pathogenese Drei Spezies sind für die meisten klinisch signifikanten Mykoplasmeninfektionen verantwortlich: *Mycoplasma pneumoniae* für Infektionen des Respirationstraktes, *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* für Urogenitalinfektionen.

Klinik und Diagnostik Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen reicht die klinische Symptomatik von *M. pneumoniae*-Infektionen von protrahiert verlaufenden Tracheobronchitiden bis zur Bronchiolitis und Bronchopneumonie (bis zu 10% der Fälle). Mykoplasmen-

pneumonien mit klinisch oft mildem Verlauf zeigen radiologisch retikulonoduläre oder interstielle Infiltrate bevorzugt der Unterlappen, in etwa 25% der Fälle ist eine Pleuraerguss nachweisbar. Der Erregernachweis durch Kultur ist aufwendig (spezielle Transport- und Kulturmedien) und langwierig. Die Diagnose wird deshalb meist retrospektiv serologisch durch Titeranstieg gestellt. In der Validierungsphase befinden sich PCR-basierte Techniken zum Erregernachweis im Sputum oder der bronchoalveolären Lavage.

U. urealyticum und **M. hominis** können Urogenitalinfektionen wie Urethritis, Prostatitis, Epidydimitis, Pyelonephritis bei Männern und Urethritis, Pyelonephritis, Chorioamnionitis, postpartale Endometritis bei Frauen, aber selten auch extragenitale Infektionen wie septische Arthritiden und Meningitiden bei immunkompromittierten Patienten und Neugeborenen verursachen. *M. hominis* und *U. urealyticum* wachsen rascher in Kultur als *M. pneumoniae* und lassen sich nach 2–5 Tagen aus den entsprechenden Proben (Urethra-/Zervikovaginalabstriche, Urin, Prostatasekret) bei Verwendung spezieller Transport-/Kulturmedien anzüchten.

Therapie Obwohl Infektionen durch *M. pneumoniae* in der Regel spontan ausheilen, kann eine geeignete antimikrobielle Therapie den klinischen Verlauf signifikant verkürzen. Wirksam sind Tetracykline (Doxozyklin 2-mal 100 mg/Tag), Makrolidantibiotika (Azithromycin 500 mg/Tag; Clarithromycin 2-mal 500 mg/Tag) und Chinolone (Levofloxacin 500 mg/Tag, Moxifloxacin 400 mg/Tag). Die Therapiedauer sollte 7–14 Tage betragen, für Azithromycin ist ein 5-Tage-Regime zugelassen. Infektionen durch *M. hominis* und *U. urealyticum* können ebenfalls mit Tetracyklinen (Doxozyklin 2-mal 100 mg/Tag) behandelt werden, allerdings liegt die Resistenzrate für *M. hominis* bei 20–40%, für *U. urealyticum* bei 10–15%. Alternativen zur Behandlung von *U. urealyticum* sind Makrolidantibiotika (Azithromycin 500 mg/Tag), *M. hominis* hingegen ist gegen Makrolide resistent.

Hochwirksame Alternativen zur Behandlung von *M. hominis* und *U. urealyticum* sind Chinolone wie Levofloxacin (500 mg/Tag) und Moxifloxacin (400 mg/Tag).

Brucellose

Ätiologie und Pathogenese Die Brucellose ist eine klassische Anthroozoonose, die durch Infektion mit *B. melitensis* (Maltafieber), *B. abortus* (Morbus Bang), *B. suis* oder *B. canis* ausgelöst wird und als Systemerkrankung einen chronischen Verlauf nehmen kann. Die Erreger sind kokkoide gramnegative Stäbchen, das Erregerreservoir infizierte Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine und Hunde. Die früher weitverbreitete Rinderbrucellose (Morbus Bang) ist in Deutschland weitgehend eliminiert. Damit ist die einst für Tierärzte und Bauern typische Berufskrankheit zur Rarität geworden; dementsprechend werden pro Jahr nur etwa 20 Fälle an das Robert Koch-Institut gemeldet. Die Übertragung

erfolgt durch Kontaktinfektion in der Landwirtschaft oder durch Verzehr nichtpasteurisierter Milchprodukte aus Ländern, in denen die Brucellose endemisch ist (Lateinamerika, Mittelmeerländer).

Klinik und Diagnostik Es gibt akute, subakute und chronische Verläufe (>1 Jahr, insbesondere bei Infektionen mit *B. melitensis*). Nach einer wechselnden Inkubationszeit von 10–21 Tagen kommt es zu einem uncharakteristischen Prodromalstadium mit Glieder-, Kopf- und Gelenkschmerzen und anschließendem Fieberanstieg. Bei der subakuten Form besteht typischerweise intermittierendes hohes Fieber (sog. undulierendes Fieber). 20–30% der Patienten haben eine Hepatosplenomegalie, das Blutbild zeigt in schweren Fällen eine Panzytopenie. Weiterhin können isolierte Organmanifestationen auftreten (Spondylodisitis mit paravertebralem Abszess, Sakroiliitis, Hirn- und Lungenabszesse, Endokarditiden, granulomatöse Hepatitiden, Uveitis). Die Diagnose erfolgt durch kulturellen Erregernachweis (Spezialnährböden) aus Blut, Knochenmark- bzw. Lymphknoten aspiraten oder serologisch (Titer $\geq 1:160$ positiv, blockierende Antikörper sind zu beachten). Histologisch findet man epitheloidzelliges Granulationsgewebe.

Therapie Die Standardtherapie besteht aus Doxycyclin (200 mg/Tag p.o.) plus Rifampicin (600–900 mg/Tag p.o.) für 6 Wochen (WHO-Empfehlung) oder Doxycyclin (200 mg/Tag p.o.) für 6 Wochen plus Streptomycin (1 g/Tag i.m.) für 14 Tage. Letztgenannte Kombination zeigt eine geringere Rezidivrate. Die Kombination von Cotrimoxazol mit Rifampicin (Therapiealternative für Kinder und Schwangere) ist etwas weniger effektiv. Andere Aminoglykoside (Gentamycin, Netilmycin, Amikacin) sind ebenfalls gut wirksam und können Streptomycin ersetzen. Fluorochinolone zeigen eine gute Invitro-Wirksamkeit, waren in den meisten klinischen Studien aber weniger effektiv als die Standardtherapie. Bei Brucellenspondylitis, -endokarditis oder -hirnabszessen sollte mindestens 3 Monate therapiert werden. Eine Indikation für Steroide besteht nur bei einer Uveitis oder beim Auftreten einer schweren thrombozytopenischen Purpura.

Listeriose

Ätiologie und Pathogenese Das grampositive kokkoide Stäbchen *Listeria monocytogenes* verursacht bei Neugeborenen, Schwangeren, älteren Menschen und immunsupprimierten Patienten Bakteriämien und Meningoenzephalitiden. Pathohistologisch lassen sich zwei Verlaufsformen unterscheiden: eine akuteitrige Entzündung (Bindehaut, Meningen) sowie eine granulomatöse Verlaufsform (Listeriome), wobei die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch ungeklärt sind. Die Listerieninfektion wird vorwiegend durch Nahrungsmittel übertragen. Allerdings kommt die orale Aufnahme des Erregers häufig vor – viele Nahrungsmittel (Rohmilchkäse und andere Milchprodukte) sind mit *L. monocytogenes* kontaminiert – ohne dass

Krankheitssymptome hieraus resultieren. Etwa 5% der gesunden Erwachsenen scheiden *L. monocytogenes* im Stuhl aus. Bei Immungesunden kann die orale Aufnahme großer Erregermengen eine lokale Darminfektion mit Fieber und Durchfällen hervorrufen.

Klinik und Diagnostik Schwangere, Neugeborene und ältere Patienten mit konsumierenden Grunderkrankungen sind besonders betroffen. Die Listerienbakteriämie manifestiert sich als uncharakteristisches fieberhaftes Krankheitsbild; mögliche Organmanifestationen der Listeriose sind eine Meningitis/Enzephalitis, Endokarditis, Konjunktivitis, Endometritis sowie selten eine sog. Monozytenangina. Besondere Verlaufsformen sind die Schwangerenlisteriose vorwiegend im letzten Trimenon und die septische Neugeborenengranulomatose. Die sichere Diagnose erfordert den Erregernachweis aus Blutkultur, Liquor und evtl. Biopsien. Die Serologie ist von untergeordneter Bedeutung, da nur deutliche Titeranstiege verwertbar sind.

Therapie Therapie der Wahl ist die Gabe von Aminopenicillinen (Ampicillin 200 mg/kg/Tag i.v. in 4 Einzeldosen für 14 Tage), bei Meningitiden, Endokarditiden und Hirnabszessen in Kombination mit Aminoglykosiden (Gentamycin 5 mg/kg i.v. alle 8 h) für 3–6 Wochen.

Bei Penicillinallergie ist TMP-SMX die beste Alternative, die Wirkung von Chloramphenicol, Makrolidantibiotika, Vancomycin, Rifampicin und Fluorochinolonen ist unsicher. Imipenem und Meronem waren in Fallberichten effektiv. Cephalosporine sind definitiv unwirksam.

Tetanus

Ätiologie und Pathogenese *Clostridium tetani* ist ein sporenbildendes, obligat anaerobes grampositives Stäbchenbakterium. Voraussetzung für eine Infektion mit Tetanussporen, die im Erdreich ubiquitär vorkommen, ist eine Verletzung von Haut oder Schleimhaut. Die vegetative Form des Bakteriums, das am Eintrittsort keine Gewebsdestruktion oder Inflammation auslöst, produziert ein potentes plasmidkodiertes Exotoxin (Tetanospasmin), das an Rezeptorganglioside von Neuronen bindet und retrograd über periphere Nerven oder auf dem Blutweg zu den Vorderhörnern des Rückenmarks bzw. in den Hirnstamm gelangt. Die Blockade inhibitorischer Impulse für Motorneurone führt zu einer Erhöhung des Muskeltonus mit überschießender Erregbarkeit der Muskulatur auf äußere Reize.

Klinik und Diagnostik Eintrittspforten für *Clostridium tetani* sind Wunden (Bagatellverletzungen), Verbrennungen, Trommelfellperforationen bei Otitis media und Hautgeschwüre. Die Infektion des Nabelschnurstumpfes kann den sog. neonatalen Tetanus auslösen. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 7–21 Tage, kann aber zwischen 2 Tagen und mehreren Monaten schwanken. Eine kürzere Inkubationszeit korreliert mit einem schwereren Krankheitsverlauf. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch den erhöhten Muskeltonus mit schmerzhaften häufig generalisierten klonischen Krämpfen, die durch optische und akustische Reize verstärkt werden. Die Lähmungserscheinungen beginnen oft zuerst im Gesicht und führen durch die mimische Starre zu einem charakteristischen Gesichtsausdruck (Risus sardonicus). Die Einbeziehung der Schlundmuskulatur führt zur Dysphagie, häufig besteht auch eine Kiefersperrung. Ein Laryngospasmus oder tonische Kontraktionen der Atemmuskulatur können eine Hypoxie auslösen. Todesursachen sind vor allem kardiovaskuläre Komplikationen und die respiratorische Insuffizienz.

Die Diagnose wird aus dem klinischen Bild und der Verletzungs-/Impfanamnese gestellt. Differentialdiagnostisch sind Meningitiden, Strychninvergiftungen, schwere Hypokalzämien und Subarachnoidalblutungen auszuschließen.

Therapie Neben der chirurgischen Wundversorgung (Entfernung nekrotischen Gewebes) und der Gabe von Tetanusimmunglobulin (initial bis zu 10.000 Einheiten intramuskulär) steht die intensivmedizinische Supportivtherapie in der Regel mit Intubation und Beatmung im Vordergrund. Wichtig sind die Ruhigstellung der Muskulatur durch neuromuskuläre Blockade und die Abschirmung vor äußeren Reizen. Zur Abtötung von Clostridien und zur Verhinderung weiterer Toxinbildung werden Penicillin G (10–20 Mio Einheiten/Tag über 5 Tage) oder Metronidazol (30 mg/kg KG/Tag verteilt auf drei Dosen über 10 Tage) eingesetzt.

Entscheidende Präventionsmaßnahme ist die aktive Immunisierung mit Tetanustoxoid nach Empfehlungen der Stiko möglichst schon im Säuglingsalter mit Impfauffrischung alle 10 Jahre. Im Verletzungsfall ist die Tetanusimmunprophylaxe abhängig vom Impfstatus gegebenenfalls in Kombination mit Tetanusimmunglobulin (■ Tabelle 9.3) unverzüglich durchzuführen.

■ **Tabelle 9.3.** Tetanusimmunprophylaxe im Verletzungsfall

	Saubere, geringfügige Wunden		Alle anderen Wunden	
	Tetanus-/Diphtherietoxoid (Td)	Tetanusimmunglobulin (TIG) (250 IU)	Tetanus/Diphtherietoxoid (Td)	Tetanusimmunglobulin (TIG) (250 IU)
Anzahl der Tetanustoxoidimpfungen in der Vorgeschichte				
Unbekannt oder <3	Ja	Nein	Ja	Ja
≥3	Nein	Nein	Nein	Nein

Typhus

Ätiologie und Pathogenese Die typhöse Salmonellose wird durch *Salmonella typhi* oder *Salmonella paratyphi* (A, B, C), gramnegative bewegliche sporenlose aerob wachsende Bakterien aus der Enterobacteriaceae-Familie, ausgelöst. Das Reservoir für *S. typhi* und *S. paratyphi* stellt ausschließlich der Mensch als Dauerausscheider oder Erkrankter dar. Die Übertragung erfolgt entweder direkt (Schmierinfektion) oder – viel häufiger – durch fäkale Verunreinigung von Wasser, Milchprodukten und anderen Lebensmitteln. Paratyphus A und Paratyphus C treten nur in tropischen und subtropischen Ländern auf, Paratyphus B auch in Mitteleuropa. Nach oraler Infektion durchdringen die Erreger die Wand des Dünndarms und gelangen über den Blutstrom in das retikuloendotheliale System, wo sie sich vermehren. Nach 10–14 Tagen Inkubationszeit treten die Salmonellen wieder in die Blutbahn ein. Die 1–2 Wochen anhaltende Bakteriämie ermöglicht die potentielle Dissemination der Erreger in alle Organe. Die sich ab der 3. Woche anschließende Organphase der typhoiden Salmonellose manifestiert sich im darmassoziierten lymphatischen Gewebe in Form nekrotisierender Darmgeschwüre der Peyer-Plaques.

Klinik und Diagnostik Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen, je nach Infektionsdosis. Nach schleichendem Beginn mit unspezifischen katarrhalischen Beschwerden, Appetitlosigkeit, abdominellen Schmerzen, Kopfschmerzen, Obstipation kommt es zum stufenförmigen Fieberanstieg ohne Schüttelfrost bis zur anhaltenden Fieberkontinua zwischen 39 und 40 °C ab der 2. Woche. Ebenfalls ab der 2. Woche finden sich erbsbreiartige Durchfälle, eine Splenomegalie, in 1/3 der Fälle sog. Roseolen (septischmetastatische Absiedlungen in Form 1–3 mm großer Effluoreszenzen der Bauchhaut, die auf Druck abblassen), eine grauweißlich belegte Zunge mit freien rötlichen Rändern (Typhusrose), eine relative Bradykardie sowie eine Wesensveränderung, die von Apathie bis zu deliranten Erscheinungsbildern reichen kann (Toxinwirkung). Das Blutbild zeigt eine Leukopenie mit Linksverschiebung und toxischer Granulation mit absoluter Eosinopenie. Die Erregerdiagnose gelingt in sehr frühen Krankheitsstadien evtl. im Stuhl, in der 1. und evtl. 2. Krankheitswoche in der Blutkultur, ab der 2. Woche in Stuhl und Urin. Bei 25–33% der Patienten ist eine Harnkultur positiv. Ab der 2. Woche findet sich eine messbare Antikörperbildung (Gruber-Widal-Reaktion), die bei einem Titeranstieg über mindestens vier Titerstufen die Diagnose retrospektiv bestätigen kann.

Seltene Komplikationen sind toxisches Kreislaufversagen (ab der 2. Woche) sowie Perforationen und Blutungen des Darms in der 3. Krankheitswoche. In der langdauernden Rekonvaleszenz sind Komplikationen durch ein Typhusrezidiv, durch Thrombosen, eine Myokarditis und metastatische Abszesse in Knochen, Gelenken und Urogenitaltrakt möglich. 2–5% der Patienten bleiben chronische Dauerausscheider (Erregerpersistenz im Stuhl >10 Wochen nach Krankheitsbe-

ginn), wobei das Erregerreservoir in der Gallenblase (2/3 der Fälle) oder in der Dünndarmmukosa (1/3 der Fälle) liegt.

Ohne therapeutische Intervention findet sich ein typischer zyklischer Krankheitsverlauf mit charakteristischem Fieberverlauf: Stadium incrementi (stufenweise ansteigende Temperatur in der 1. Woche), Stadium fastigii (Fieberkontinua in der 2./3. Woche), Stadium decrementi (remittierende Entfieberung in der 4. Woche). Dieser typische Fieberverlauf wird mit der heute gängigen Breitspektrumantibiose und Antipyretikatherapie nicht mehr gesehen. Infektionen mit *S. paratyphi* verlaufen üblicherweise leichter.

Therapie Aufgrund zunehmender Resistenzen gegenüber Chloramphenicol, Ampicillin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol insbesondere in Indien, dem mittleren Osten und Südostasien sind Ciprofloxazin (1 g/Tag p.o. für 14 Tage) oder Ceftriaxon (2 g/Tag für 14 Tage) die Medikamente der ersten Wahl bei unbekannter Resistenzsituation. Jedoch sind bei kranken Reiserückkehrern aus Indien wiederholt auch schon Ciprofloxacinresistente Erreger beschrieben worden. Andere 4-Fluorochinolone sind wahrscheinlich ebenso wirksam, es liegen aber weniger klinische Erfahrungen vor. Ein Therapiewechsel auf Cotrimoxazol oder Ampicillin/Amoxicillin bei nachgewiesener Empfindlichkeit ist möglich. Der Einsatz von Chloramphenicol ist wegen der potentiellen Hämatoxizität in den Hintergrund getreten. Bei schweren toxischen Verlaufsformen sind Steroide (Dexamethason initial 3 mg/kg i.v., gefolgt von 4-mal 1 mg/kg im Abstand von 6 h) zu erwägen, ab der 3. Woche wegen der Gefahr der Darmperforation jedoch kontraindiziert. Die Letalität (ca. 1%) ist im Wesentlichen durch intestinale Komplikationen (Darmblutung, Peritonitis) bedingt. Zur Sanierung von Dauerausscheidern sind Gyrasehemmer Mittel der Wahl (1 g/Tag p.o. für 4 Wochen), bei Therapieversagen und Vorliegen einer Cholezystolithiasis ist eine Cholezystektomie zu erwägen. Zur Prophylaxe der meldepflichtigen Infektionserkrankung dienen die regelmäßige Überwachung der Dauerausscheider, Lebensmittel- und Wasserhygiene und die Ermittlung von Infektionsketten. Ein Typhusebendimpfstoff (Typhoral L, 3 Oraldosen im Abstand von 2 Tagen) und ein parenteral zu verabreichender Impfstoff aus hoch aufgereinigtem Vi-Antigen bieten in etwa 60% der Fälle einen Impfschutz von 1–2 Jahren.

Tularämie

Ätiologie und Pathogenese Erreger der Tularämie (*Hasenpest*) ist das gramnegative Bakterium *Francisella tularensis*, das entweder direkt bei Kontakt mit infizierten Nagetieren (Schlachtung, Verzehr, Fellverarbeitung) oder indirekt über Zeckenbisse oder kontaminiertes Wasser auf den Menschen übertragen wird. Es existieren zwei humanpathogene Stämme: Typ A (*Biovar tularensis*) kommt nur in Nordamerika vor, Typ B auch in Asien und Europa. Die Inkubationszeit beträgt 2–6 Tage.

Klinik und Diagnostik Es werden 4 klinische Manifestationsformen unterschieden: die ulzeroglanduläre, pneumonische, typhoide und die okuloglanduläre Form. Bei der ulzeroglandulären Form bildet sich an der Eintrittspforte (häufig am Finger) ein Ulkus mit begleitender Lymphadenitis, die pulmonale Form imponiert als herdförmige Verschattung, lobäre Pneumonie, Pleuraerguss, mediastinale Lymphadenopathie oder Trachealkompression, die okuloglanduläre Form verursacht gelbliche granulomatöse Läsionen der Konjunktiva mit Schwellung der regionalen Lymphknoten, die seltene typhoide Form tritt als Folge einer oropharyngealen Streuung bei hoher Erregerzahl auf. Fieber und Schüttelfrost kommen bei allen Formen vor. Richtungsweisend für die Diagnose ist die Anamnese (Tierkontakt etc.). Die Sicherung erfolgt serologisch durch den Nachweis hämagglutinierender Antikörper nach 7–10 Tagen (Titer >1:160 bzw. 4facher Titeranstieg im Verlauf beweisend) oder in Speziallabors durch PCR-Techniken.

Therapie Streptomycin in einer Dosierung von 2-mal 1 g/Tag für 10 Tage ist die Therapie der Wahl, Gentamycin in einer Dosierung von 5 mg/kg/Tag ist ebenfalls effektiv. Ebenfalls wirksam, aber klinisch weniger erprobt, sind Tetrazykline, Chloramphenicol sowie Fluorochinolone. Unbehandelt erreicht die Mortalität Raten bis 50%. Eine effektive Lebendvakzine für Risikogruppen steht über das US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases zur Verfügung.

Bartonellainfektionen

Ätiologie und Pathogenese Vier Bartonellaspezies sind humanpathogen: *B. quintana* ist der Erreger des Fünftagefiebers (syn. wolhynisches Fieber), *B. henselae* verursacht die Katzenkratzkrankheit, *B. elizabethae* eine infektiöse Endokarditis (selten) und *B. bacilliformis* die Carrion-Erkrankung. Die klinischen und histopathologischen Manifestationen unterscheiden sich bei immunkompetenten und immunkompromittierten Patienten.

Klinik und Diagnostik Das Fünftagefieber (syn. wolhynisches Fieber) wird durch Kleiderläuse übertragen und führte während des ersten und zweiten Weltkrieges zum epidemischen Auftreten einer hochfieberhaften Erkrankung mit Allgemeinsymptomen, die etwa 2 Wochen andauern und z. T. rezidivieren. In jüngerer Zeit sind begrenzte Ausbrüche (auch in Form von Endokarditis) bei obdachlosen Alkoholikern in Großstadregionen beschrieben worden.

Die meisten Fälle der Katzenkratzkrankheit treten bei Kindern und Jugendlichen in Herbst und Winter bei Katzenhaltung auf. Etwa 85% der Patienten entwickeln eine subakute oder chronische regionale Lymphadenopathie, die eitrig einschmelzen kann. Die klinische Diagnose basierte ursprünglich auf 4 Kriterien:

1. Katzenkratzwunde,
2. Inokulationspapel,
3. positiver Hauttest und

4. Nachweis pleomorpher Bazillen in der Warthin-Starry-Silberfärbung im Gewebe.

Heute kommen statt des Hauttests Kulturmethoden, Serologie und PCR zum Einsatz.

Sowohl *B. quintana* als auch wesentlich häufiger *B. henselae* können bei immunkompromittierten Patienten eine bazilläre Angiomatose der Haut und eine bazilläre parenchymatöse Peliose auslösen.

Die Carrion-Erkrankung kommt nur in den Anden vor und verursacht ein schwer verlaufendes, fiebrhaftes Krankheitsbild mit Hämolyse und Kreislaufsymptomen oder eine Enzephalitis mit zerebraler Vasculopathie und Infarzierung. Für den kulturellen Nachweis von Bartonella sind Inkubationszeiten bis zu vier Wochen notwendig, außerdem steht eine PCR-Technik zum Erregernachweis in Blut und Gewebe zur Verfügung; serologische Verfahren sind von untergeordneter Bedeutung.

Therapie Derzeit existieren nur kleine kontrollierte Studien zur antimikrobiellen Therapie von Bartonellainfektionen. Behandlungsoptionen sind in [Tabelle 9.4](#) zusammengefasst. Unkomplizierte Verläufe der Katzenkratzkrankheit erfordern i. A. keine antibiotische Therapie, eine Entlastung schmerzhafter Lymphknoten durch Nadelaspiration ist häufig ausreichend. In retrospektiven Studien haben Azithromycin, TMP-SMX, Rifampicin, Gentamycin und Ciprofloxacin Dauer und Schwere der Erkrankung bei schwerer, fiebrhafter Katzenkratzkrankheit reduziert. Immunkompetente Patienten mit Bartonellaendokarditis, Bakteriämie, Enzephalopathie, Augensymptomen sowie alle immunkompromittierten Patienten mit klinischen Manifestationen einer Bartonellainfektion benötigen 4–6 Wochen antimikrobielle Therapie mit Makrolidantibiotika, um Rezidive zu verhindern. Tetrazykline, Rifampicin und Ciprofloxacin haben sich in kleinen Studien ebenfalls als wirksam erwiesen.

Milzbrand

Ätiologie und Pathogenese Milzbranderreger ist der grampositive aerobe Sporenbildner *Bacillus anthracis*. Die Erkrankung ist heute in Deutschland sehr selten und tritt allenfalls bei Personen auf, die beruflich mit Tieren und Fellen umgehen. Bedeutung gewonnen haben Milzbranderreger jedoch als potentieller Biokampfstoff. Anthraxbazillen proliferieren im Bereich der Eintrittspforte und induzieren nach Transport in die regionalen Lymphknoten eine hämorrhagische Lymphadenitis. Bei Eintritt in die Blutbahn entsteht ein septisches Krankheitsbild mit Erregerabsiedlung in allen Organen. Die Erregervirulenz wird durch zwei Faktoren determiniert: das Exotoxin und das Kapselfeptid. Das Toxin verursacht eine tief greifende Störung der vaskulären Permeabilität mit »Leakage-Syndrom« und hypovolämischem Schock.

Klinik und Diagnostik An der Haut entwickelt sich nach einer Inkubation von 1–7 Tagen das typische

■ **Tabelle 9.4.** Therapie von Bartonellainfektionen

Klinische Symptomatik	Antibiotika	Applikation	Dauer
Klassische Katzenkratzkrankheit	Keine	–	–
Schwere Katzenkratzkrankheit	Azithromycin	p.o.	5 Tage
	TMP-SMX	i.v. (alle 6 h)	7–10 Tage, je nach klinischem Effekt
	Rifampicin	p.o.	
	Gentamycin	i.v.	
	Ciprofloxacin	p.o./i.v.	
Endokarditis	Erythromycin	i.v. + Rifampicin	4–6 Wochen
		p.o. + Gentamycin i.v.	
	Clarithromycin	i.v.	
Septikämie	Erythromycin	i.v. + Rifampicin p.o.	4 Wochen
	Clarithromycin	i.v.	
Bazilläre Angiomatose, Parenchymeliose	Erythromycin	i.v./p.o.	4–5 Wochen
	Doxycyclin	p.o.	
	Clarithromycin	i.v./p.o.	
	Ciprofloxacin (Rückfälle berichtet)	i.v./p.o.	
Aseptische Meningitis	Azithromycin	i.v./p.o.	
	Erythromycin	i.v./p.o.	i.v. 7–14 Tage, 4–6 Wochen insgesamt
Retinopathie	Doxycyclin	p.o.	4–6 Wochen
Enzephalopathie	Clarithromycin	i.v./p.o.	4–6 Wochen
	Ciprofloxacin	i.v./p.o.	
	Azithromycin	i.v./p.o.	

Milzbrandkarbunkel, bei dem sich aus einer initialen Papel innerhalb von 12–48 h eine Blase entwickelt, deren Inhalt sich dunkel verfärbt. Trotz deutlicher Entzündungsreaktion verursacht die Läsion kaum Schmerzen. Etwa 80% der Fälle eines Hautmilzbrandes heilen mit Narbenbildung spontan ab, in bis zu 20% der Fälle, insbesondere bei Läsionen im Kopfbereich, entwickelt sich über eine Lymphadenitis eine hämatogene Streuung mit einer Letalität von 5–20%. Der Lungenmilzbrand durch Inhalation von Anthraxsporen ist eine äußerst seltene Erkrankung, aber als Folge (der Erforschung) von B-Waffen von potentieller Bedeutung (Sverdlovsk-Unglück 1979, Anschlagserie in den USA 2001). Diese Erkrankung, die nahezu immer tödlich endet, verläuft biphasisch: nach einer grippeartigen Phase mit Zeichen einer Bronchopneumonie, die bis zu 4 Tagen dauern kann, kommt es zum rasch progredienten Lungenversagen mit dem Bild der Schocklunge und einer hämorrhagischen Mediastinitis. Diagnostisch entscheidend ist der mikroskopische, immunzytologische oder kulturelle Erregernachweis in Eiter, Blut oder Exsudaten.

Therapie Medikament der Wahl ist Penicillin G i.v. (20 Mio. IE/Tag) für 2–4 Wochen, bei Penicillinallergie Doxycyclin (200 mg/Tag). Als biologische Waffen sind Penicillin- und Tetracyclinresistente Stämme entwickelt worden. Für diesen Fall und bei Lungenmilz-

brand wird die Gabe von Ciprofloxacin (400 mg i.v. alle 12 h) empfohlen. Zur Postexpositionsprophylaxe scheint nach tierexperimentellen Daten Ciprofloxacin oral (500 mg alle 12 h für 60 Tage) geeignet. Verschiedene Impfstoffe wurden für den militärischen Bereich entwickelt.

Syphilis

Ätiologie und Pathogenese Der Syphiliserreger *Treponema pallidum* wird bei sexuellem Kontakt über Epitheldefekte übertragen und verursacht nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 21 Tagen (Extreme 10–90 Tage) frühe und späte klinische Manifestationen.

Klinik und Diagnostik Die erste klinische Manifestation ist der sog. harte Schanker (schmerzloses Ulkus mit Randwall und regionaler Lymphknotenschwellung) im Bereich der genitalen Läsion, der unbehandelt nach 3–6 Wochen abheilt (Stadium I). Die bei unbehandelten Patienten folgende Disseminationsphase ist gekennzeichnet durch Allgemeinsymptome, Hautausschlag (makulopapulär), Condylomata lata, Alopezie. Diese Symptome bilden sich spontan zurück. Seltener treten in dieser Phase Immunkomplexvermittelte Organkomplikationen (z. B. eine Glomerulonephritis) oder eine frühe Neurosyphilis auf. Die Krankheitsstadien I, II und das erste Jahr der anschließenden Latenz-

phase, nach denen Immunität gegenüber Reinfektionen besteht, werden als frühe Syphilis zusammengefasst. Krankheitsmanifestationen nach mehr als einem Jahr Latenz werden als Stadium III bzw. späte Syphilis klassifiziert und umfassen Gummata (Granulome in Haut, Knochen oder Organen), kardiovaskuläre Manifestationen (Narbenstadium nach Endokarditis, Aortitis) sowie die späte Neurosyphilis (progressive Paralyse und Tabes dorsalis). Eine Sonderform ist die nekrotisierende Enzephalomyelitis bei HIV-infizierten Patienten (Stadium IV). Im Stadium I lässt sich der Erreger in Abstrichen des Primäraffekts in der Dunkelfeldmikroskopie nachweisen. In diesem Stadium ist die Serologie nur in 80% der Fälle positiv. In allen anderen Stadien erfolgt die Diagnosesicherung durch die spezifische Serologie (T.-pall.-Hämagglutinations [TPHA]-Test, Fluoreszenzantikörperabsorptionstest [FTA-Abs. IgG/IgM]). Negative Resultate schließen eine Syphilis im Stadium II–IV aus, bei Infektionen durch andere Spirochäten sind Kreuzreaktionen möglich. Zur Aktivitätserfassung der Erkrankung und zur Kontrolle des Therapieverlaufes kann die spezifische Serologie nicht beitragen, hierzu dienen Nachweis und Titerverlauf von Kardiophilinantikörpern (Rapid-Plasma-Reagin [RPR]-Test, Kardiophilinmikroflocculationstest [VDRL]). Bei einem Titer >1:16 ist eine aktive Syphilis sehr wahrscheinlich, nach erfolgreicher Therapie werden diese Titer negativ. Bei später kardiovaskulärer und Neurosyphilis finden sich häufig niedrige Titer, bei 1/4 der Patienten aber auch negative Titer.

Therapie In der folgenden Übersicht sind die Behandlungsalgorithmen der verschiedenen Syphilisstadien dargestellt. Da Syphilis-, HIV- und Hepatitis-B-Erreger gemeinsame Übertragungswege und Risikokonstellationen nutzen, sind Koinfektionen mit diesen Erregern nicht selten. Eine Liquorpleozytose als Hinweis auf eine ZNS-Beteiligung ist bei HIV-Koinfektion häufiger. Obwohl sich klinischer Verlauf und Therapiesprache bei HIV-koinfizierten Patienten nicht grundsätzlich unterscheiden, sollte die Therapie der Syphilis bei HIV-Patienten möglichst nach den Therapierichtlinien für die Neurosyphilis erfolgen.

Behandlung der Syphilis bei nicht schwangeren Erwachsenen ohne HIV-Infektion: Primäre und sekundäre Syphilis Frühe Syphilis

- Behandlung
 - Depotpenicillin G, 2,4 Mio. IE i.m. (einmalig)
 - Bei Penicillinallergie: Doxzyklin 2-mal 100 mg p.o. für 2 Wochen
 - Alternative bei sicherer Compliance: Erythromycin, 4-mal 500 mg für 2 Wochen
- Begleituntersuchungen und Nachsorge
 - HIV-Test
 - Bei neurologischen Symptomen: Ausschluss einer Neurosyphilis
 - Bei Augensymptomen: Spaltlampenuntersuchung ▼

- Wiederholung von Serologie und klinischer Untersuchung nach 6 und 12 Monaten Behandlungswiederholung bei Persistenz/Wiederauftreten von klinischen Symptomen
- Behandlungswiederholung bei RPR-/VDLR-Titeranstieg (4fach)

Bei unzureichendem RPR-/VDLR-Titerabfall nach 6 Monaten (<4fach): Ausschluss einer Neurosyphilis

Latente Syphilis

- Behandlung
 - Frühe latente Syphilis (Dauer <1 Jahr): Benzathin-Penicillin G, 2,4 Mio. IE i.m. einmalig
 - Bei Penicillinallergie: Doxzyklin 2-mal 100 mg p.o. für 2 Wochen
 - Späte latente Syphilis oder latente Syphilis unbekannter Dauer: Benzathin-Penicillin G, 2,4 Mio. IE i.m. pro Woche für 3 Wochen (Tag 1, 8, 15)
 - Bei Penicillinallergie: Doxzyklin 2-mal 100 mg p.o. für 4 Wochen
- Begleituntersuchungen und Nachsorge
 - HIV-Test
 - Klinische Untersuchung auf Manifestation einer tertiären Syphilis (Aortitis, Neuro-S, Gumma, Iritis)
 - Liquorpunktion vor Behandlung bei: neurologischen oder ophthalmologischen Symptomen, Hinweisen für eine aktive tertiäre Syphilis, Therapieversagen, begleitender HIV-Infektion.
 - Bestimmung der RPR-/VDLR-Titer nach 6, 12 und 24 Monaten; Ausschluss einer Neurosyphilis und Behandlungswiederholung bei: 4fachem Titeranstieg, unzureichendem Abfall (<4-fach) eines initial hohen Titers (≥1:32) nach 12–24 Monaten und klinischen Zeichen einer Syphilis.

Späte Syphilis (Gumma, kardiovaskuläre Syphilis)

- Behandlung
 - Benzathin-Penicillin G, 2,4 Mio. IE i.m. pro Woche für 3 Wochen
 - Bei Penicillinallergie: Doxzyklin 2-mal 100 mg p.o. für 4 Wochen
- Begleituntersuchungen
 - Liquoruntersuchung

Neurosyphilis

- Behandlung
 - Penicillin G, 3–4 Mio. IE i.v. alle 4 h für 10–14 Tage, danach einmalig Benzathin-Penicillin G, 2,4 Mio. IE i.m.
 - Bei Penicillinallergie: Ceftriaxon 2 g/Tag i.v. für 14 Tage. Alternative bei sicherer Compliance: Procaïn-Penicillin, 2,4 Mio. IE p.o. pro Tag für 14 Tage plus Probenecid 4-mal 500 mg p.o. pro Tag für 14 Tage; danach einmalig Benzathin-Penicillin G, 2,4 Mio. IE i.m.
- Begleituntersuchungen und Nachsorge
 - HIV-Test
 - Wiederholung der Liquoruntersuchung alle 6 Monate bis zur Normalisierung der Zellzahl
Eventuell Therapiewiederholung bei fehlendem Zellzahlabfall nach 6 Monaten oder fehlender Normalisierung nach 2 Jahren

Lyme-Borreliose

Ätiologie und Pathogenese *Borrelia burgdorferi* (3 Genospezies) wird durch Zeckenbiss (in Europa *Ixodes ricinus*) übertragen und verursacht durch hämatogene Streuung, evtl. auch neurale Ausbreitung, eine zyklische Infektion mit Stadienbildung. 10–15% der Zecken sind infiziert, man schätzt in Deutschland ca. 2000–3000 Neuerkrankungen/Jahr.

Klinik und Diagnostik Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 32 Tage. Klinisch lassen sich drei Stadien abgrenzen:

- früh lokalisierte,
- früh disseminierte,
- späte persistierende Infektion.

Die frühe Lokalinfection manifestiert sich als Erythema migrans bei 60–80% der Patienten als zentrifugal expandierendes makulöses oder papulöses Exanthem um den Zeckenbiss, z. T. begleitet von milden Allgemeinsymptomen. Bei einigen Patienten erfolgt eine hämatogene Dissemination der Spirochäten, wobei das klinische Bild durch die Organlokalisierung bestimmt wird: sekundäre anuläre Hautläsionen, Myalgien/Arthralgien, Hepatitiden, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Konjunktivitis, Meningoradikulitis (Fazialisparese), Karditis (häufig mit AV-Block). Die Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose treten Monate oder Jahre nach der Infektion auf und äußern sich als Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans, Panuveitis oder progressive Enzephalomyelitis. Eine spezifische IgM-Antikörperantwort gegen *B. burgdorferi* entwickelt sich 2–6 Wochen nach Beginn des Erythema migrans, IgG-Antikörper sind nach 4–6 Wochen im ELISA nachweisbar.

Therapie Das Risiko einer Borrelieninfektion nach Zeckenbiss ist auch in einem Lyme-Borreliose-Endemiegebiet gering (3–4%). Während in 3 kleinen randomisierten, Placebo-kontrollierte Studien keine protektive Wirkung einer Amoxicillin-Therapie nach Zeckenbiss nachgewiesen wurde, fand sich in einer großen randomisierten, Doppelblind-Studie an 482 Patienten, dass die Einmalgabe von 200 mg Doxycyclin nach Zeckenbiss eine Borrelien-Infektion effektiv verhindern kann (0.4% vs. 3.2% im Placeboarm). Eine Doxycyclin Prophylaxe mit 200 mg als Einmalgabe ist deshalb in Gebieten mit hoher Borreliose-Inzidenz bei Zecken-Hautkontakten von >48 h oder entzündeten Zeckenbissen zu erwägen. In jedem Falle sollten Zeckenbisse markiert, beobachtet und bei Auftreten eines Erythema migrans antibiotisch therapiert werden. Therapieregime sind in der [■ Übersicht](#) zusammengefasst. In frühen Stadien ist eine orale Antibiotikatherapie über 21 Tage ausreichend, wobei Doxycyclin, Amoxicillin oder Cefuroxim äquipotent sind; Azithromycin über 5 Tage ist etwas weniger effektiv. Jarisch-Herxheimerähnliche Reaktionen sowie vermehrte Beschwerden in den Hautläsionen oder Temperaturerhöhungen 2–4 h nach Beginn der Antibiotikatherapie treten bei

14% der Patienten auf. Bei disseminierter Erkrankung mit Allgemeinsymptomen bilden sich die Symptome häufig nur langsam über 6 Monate zurück (evtl. Antigenpersistenz), eine verlängerte Antibiose verkürzt diesen Zeitraum aber nicht. Eine Herzbeteiligung (Perikarditis, Myokarditis, transients AV-Block, ventrikuläre Tachykardien) findet sich bei bis zu 10% der unbehandelten Patienten. Bei den leichten Formen ist die orale Therapie mit Doxycyclin oder Amoxicillin ausreichend, bei schweren Verläufen ist eine i.v.-Therapie mit Ceftriaxon oder Penicillin G indiziert. Frühe neurologische Symptome (Hirnnervenlähmungen, Meningitis, Meningoenzephalitis, periphere Neuritis, Radikuloneuritis) finden sich bei 15–20% der unbehandelten Patienten 2–8 Wochen nach der Infektion. Intravenöse Antibiotikaregime (Ceftriaxon oder Penicillin G) werden für alle Formen der Neuroborreliose empfohlen, mit Ausnahme der isolierten Fazialisparese. Bei diesen Patienten sollte jedoch möglichst eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer ausgedehnteren ZNS-Beteiligung (lymphozytäre Pleozytose, gegenüber dem Serum erhöhter Antikörperantitörpertiter) durchgeführt werden. Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose wie die Lyme-Arthritis (Gelenkschwellungen, Ergüsse, Baker-Zysten) können mit oraler (Doxycyclin, Amoxicillin) oder intravenöser (Ceftriaxon) Antibiose über 2–4 Wochen erfolgreich behandelt werden, Ergüsse bilden sich oft aber nur langsam zurück. Patienten mit dem MHC-Klasse-II-Allel HLA DR4 und starker Antikörperantwort gegen die Borreliens Oberflächenproteine OspA oder OspB können eine infektiologische, erosive Arthritis entwickeln, die nicht auf Antibiotika anspricht und unter Umständen eine Synovektomie erfordern kann.

Späte neurologische Manifestationen sind häufig unspezifisch (kognitive Funktionsstörungen, Krämpfe, Ataxien, periphere Neuropathien), ein erhöhter intrathekaler B.-burgdorferi-Antikörpertiter ist differentialdiagnostisch hilfreich. Späte neurologische Manifestationen der Lyme-Borreliose erfordern eine intravenöse Antibiose, das Gleiche gilt für okuläre Läsionen (Keratitis, Iritis, Panuveitis). Die Therapie in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht, bislang wurde kein erhöhtes Missbildungsrisiko durch die Lyme-Borreliose oder ihre Therapie nachgewiesen. Infektionsprävention ist möglich durch die Vermeidung von Zeckenbissen. Ein Impfstoff steht gegenwärtig nicht zur Verfügung.

In der Entwicklung befinden sich Impfstoffe auf der Basis von Osp C und polyvalente Impfstoffe, die auch eine Schutzwirkung für die in Europa dominierenden Borrelien-Stämme erwarten lassen.

Therapie der Lyme-Borreliose**Frühe Lokalinfektion**

- Amoxicillin, 3-mal 500 mg p.o. für 14–21 Tage
- Doxycyclin, 2-mal 100 mg für 14–21 Tage
- Bei Doxycyclin- oder Ampicillinallergie:
 - Cefuroxim, 2-mal 500 mg für 14–21 Tage
 - Erythromycin 4-mal 250 mg p.o. für 14–21 Tage
 - Azithromycin, 500 mg für 7 Tage (weniger effektiv)

Neurologische Manifestationen

- Fazialisparese ohne sonstige neurologische Störungen: Orale Therapieregime wie bei der frühen Lokalinfektion
- Meningitis (mit oder ohne Radikuloneuropathie oder Enzephalitis)
 - Ceftriaxon, 2 g/Tag für 14–28 Tage
 - Penicillin G, 20 Mio. IE/Tag für 14–28 Tage
- Bei Ceftriaxon- oder Penicillin-G-Allergie:
 - Doxycyclin, 2-mal 100 mg p.o. oder i.v. für 14–28 Tage
 - Chloramphenicol, 1 g/Tag für 14–28 Tage
- Arthritis (intermittierend oder chronisch)
 - Oben aufgeführte orale Regime über 30–60 Tage oder oben aufgeführte i.v.-Regime für 14–28 Tage

Karditis

- AV-Block I: oben aufgeführte orale Regime über 14–21 Tage
- Höhergradiger AV-Block: oben aufgeführte i.v.-Regime; kardiales Monitoring (PR-Intervall >0,3 s)

Bei Schwangerschaft

- Frühe Lokalinfektion: Amoxicillin, 3-mal 500 mg/Tag für 21 Tage
- Jede andere Manifestation einer disseminierten Erkrankung: Penicillin G, 20 Mio. IE/Tag für 14–28 Tage
- Asymptomatische Seropositivität: Keine Therapieindikation

Die Antibiotikatherapie nach den in klinischen Studien evaluierten Richtlinien erreicht bei den meisten Patienten mit Lyme-Borreliose eine Eradikation von B.-burgdorferi. Patienten mit persistierenden Symptomen nach abgeschlossener Antibiotikatherapie sind aber nicht selten und verlangen ein differenziertes therapeutisches Vorgehen. Meist liegt eine verzögerte Rückbildung entzündlicher Herde z. T. mit Antigenpersistenz oder eine nicht infektiöse Folgeerkrankung (z. B. Fibromyalgie) vor. Liquor- oder Serumantikörper titer sind sehr variabel und zur Beurteilung des Therapieerfolges nicht geeignet. Diese Patienten profitieren nicht von wiederholten Antibiotikacyklen. Nur in seltenen Fällen liegt eine persistierende oder rekurrende Borrelieninfection zugrunde, die ein sorgfältiges diagnostisches Monitoring erforderlich macht (z. B. Persistenz der Liquorpleozytose).

Leptospirose

Ätiologie und Pathogenese Die Erreger der Leptospirose sind mehrere eng verwandte, bügelartig gebogene zarte Spirillen (*Leptospira interrogans*). Der Morbus Weil als schwere Verlaufsform mit hepatorenaler Manifestation wird durch den Serotyp *Leptospira icterohaemorrhagiae* verursacht. Natürliches Reser-

voir sind Nagetiere (Ratten), die die Erreger durch infektiösen Harn über feuchten Erdboden und Wasser verbreiten. Die Übertragung erfolgt durch Läsionen von Haut und Schleimhäuten. Gefährdet sind Angler, Wassersportler, Kanal-, Feld- und Abwasserarbeiter (Berufskrankheit, meldepflichtig). Leptospirose ist auch als durch Urlauber importierte Infektionskrankheit von Bedeutung. Selbst wenn eine Übertragung von Mensch zu Mensch praktisch nicht vorkommt, müssen Blut und Urin unbehandelter Patienten potentiell als infektiös angesehen werden. Die zyklische Infektionserkrankung nimmt einen typischen biphasischen Verlauf: Bakteriämie mit nachfolgender Besiedlung von Leber (Ikterus), Nieren (Nephritis mit Ausscheidung eines infektiösen Urins) und ZNS. Die klinischen Manifestationen sind z. T. bedingt durch eine Vasculitis als Folge der Infektion des Kapillarendothels.

Klinik und Diagnostik Die Leptospirose verläuft meist biphasisch. Nach einer Inkubationszeit von 7–12 Tagen treten abrupt hohes Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und als Charakteristikum starke Wadenschmerzen auf. Oft besteht in dieser Phase eine beidseitige Konjunktivitis. Nach dieser etwa 5 Tage dauernden Initialphase kommt es zur Entfieberung und bei etwa der Hälfte der Patienten in der sich anschließenden Organphase zu erneutem, weniger hohem Fieberanstieg. Eine gutartige lymphozytäre Meningitis oder ein Exanthem können auftreten, ggf. auch eine Iridozyklitis. Schwere Verlaufsformen, meist hervorgerufen durch *Leptospira icterohaemorrhagiae*, gehen mit Ikterus, Nierenversagen und Schocksymptomen einher, sie werden traditionell als Morbus Weil bezeichnet. Beim Morbus Weil sind die Transaminasen normal und nur gering erhöht, dagegen sind die alkalische Phosphatase und die Kreatinkinase häufig deutlich erhöht.

Für die Frühdiagnose eignet sich die PCR, der schwierige Erregernachweis durch die Anzuchtung von Leptospiren ist aus Blut- oder Liquorkulturen in der ersten Woche, aus Urin ab der zweiten Woche möglich. Für die sichere serologische Diagnose ist der Nachweis eines signifikanten Titeranstieges erforderlich, der erst nach weitgehender Abheilung erfasst wird (3–4 Wochen nach Erkrankungsbeginn).

Therapie Liegt bereits ein Organstadium vor, ist die Antibiotikatherapie wenig effektiv. Ein klinischer Verdacht auf eine Leptospirose erfordert daher eine frühzeitige gezielte Behandlung (innerhalb der ersten 4 Tage) mit Penicillin G (10–20 Mio. IE/Tag für 7 Tage) oder Doxycyclin (0,2 g i.v./Tag). Selten kann hierbei eine Jarish-Herxheimer-Reaktion auftreten. Andere Betalaktam-Antibiotika sind ebenfalls wirksam, nicht aber Fluorochinolone oder Chloramphenicol. Die begleitende supportive Therapie (ggf. Dialyse) bestimmt die Prognose wesentlich mit. Die Mortalität in Studien wurde mit 2,4–11,3% angegeben.

Rickettsiosen

Ätiologie und Pathogenese Rickettsien sind gramnegative, obligatorisch intrazelluläre Bakterien, die durch Arthropoden übertragen werden. Nagetiere sind das Reservoir, Übertragungen von Mensch zu Mensch finden nicht statt. Das klassische Fleckfieber (*Rickettsia prowazeki*) und andere Rickettsienkrankungen sind in Mitteleuropa sehr selten geworden, Bedeutung haben sie als Reiseerkrankungen. Hierzu zählen das Zeckenbissfleckfieber (*Fièvre boutonneuse*) durch *Rickettsia conorii* nach Reisen im Mittelmeerraum oder nach Afrika. Zu den Rickettsiosen im weiteren Sinne zählen auch das Q-Fieber (ausgelöst durch *Coxiella burnetii*; Infektionsquelle in Deutschland häufig latent infizierte Schafherden; Übertragung durch Inhalation von kontaminiertem Staub) und Infektionen durch *Ehrlichia chaffeensis*.

Klinik und Diagnostik Den meisten Rickettsiosen gemeinsam ist das Auftreten von Fieber und eines initial makulopapulösen Exanthems mit nachfolgenden Petchien. Allgemein- und neurologische Symptome (Myalgien, Zephalgien, Stupor, Ataxie) sind häufig. Q-Fieber verläuft zumeist als schwere grippeartige Erkrankung. Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden sind häufig, bei einem Drittel der Patienten entwickeln sich Lungeninfiltrationen, z. T. auch eine Leberbeteiligung. Schwere Verlaufsformen (Endokarditis, Infektionen von Gefäßprothesen oder Aneurysmen, Osteomyelitis, Hepatitis) kommen vor.

Therapie Tetrazykline (z. B. Doxycylin 200 mg/Tag über einen Zeitraum von 7–21 Tagen) sind die Therapie der Wahl. Chloramphenicol (50–75 mg/kg/Tag), Chinolone (Ciprofloxacin 2-mal 500 mg/Tag, Levofloxacin 500 mg/Tag) und Rifampicin sind ebenfalls wirksam. Betalaktam-Antibiotika, Aminoglykoside und Erythromycin sind unwirksam. Zur Behandlung der Q-Fieber-Endokarditis wird eine Kombinationstherapie mit Rifampicin und Doxycylin (alternativ Trimethoprim/Sulfamethoxazol) für 12 Monate empfohlen.

Tuberkulose

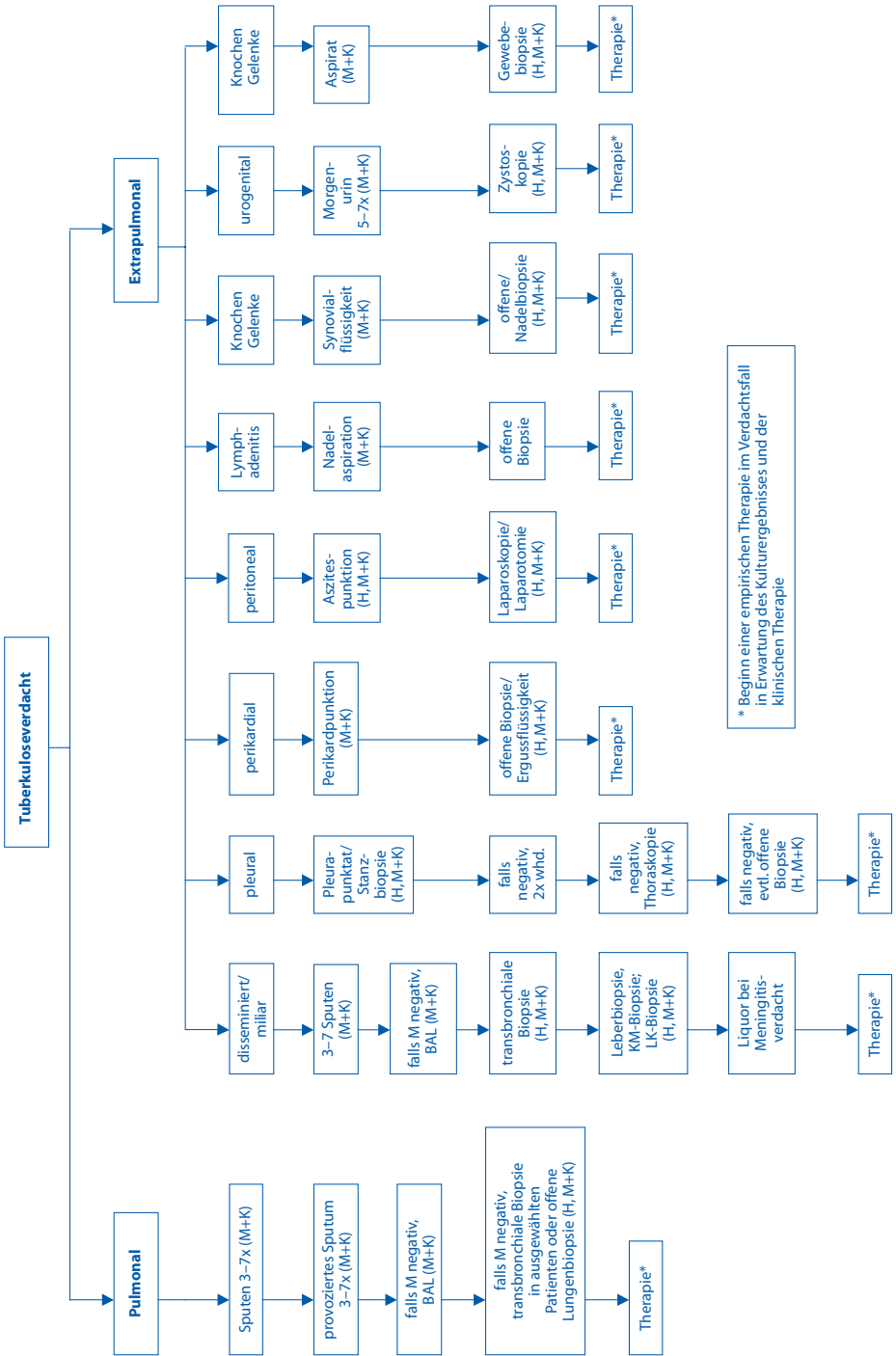
Ätiologie und Pathogenese Erreger der Tuberkulose sind die weltweit vorkommenden, obligat pathogenen Mykobakterien *M. tuberculosis*, *M. bovis* und *M. africanum*. Das Erregerreservoir von *M. tuberculosis* und *M. africanum* ist fast ausschließlich der Mensch, dasjenige von *M. bovis* findet sich hingegen hauptsächlich in Nutz- und Haustieren wie Rindern oder vergleichbaren Spezies. Die Übertragung erfolgt durch Inhalation von Tuberkelbakterien mit Partikeln von einem Durchmesser von 1–5 µm. Von den stark exponierten Personen werden etwa 30% infiziert und entwickeln eine positive Tuberkulinreaktion (primäre Tuberkulose). In den meisten Fällen heilt die Infektion spontan aus, etwa 5% der Patienten mit latenter Tuberkulose entwickeln eine aktive Erkrankung innerhalb von 2 Jahren, bei weiteren 5% kommt es später zur Progression (Reaktivierung). Weltweit treten jährlich 8 Millio-

nen Neuerkrankungen sowie 2 Millionen Todesfälle durch Tuberkulose auf.

Klinik und Diagnostik Die Symptome der Tuberkulose lassen sich in systemische (Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Schwäche) und organspezifische (Husten, Pleuraschmerzen, Hämoptysen) unterteilen. Patienten mit primärer Lungentuberkulose zeigen Infiltrate in den Mittel- und Unterfeldern mit ipsilateraler Hiluslymphknotenvergrößerung, bei reaktiver Tuberkulose finden sich die klassischen Läsionen in den Oberfeldern, häufig mit Kavernenbildung. Kavernöse Lungenveränderungen, antibiotikaresistente Pneumonien sowie die Kombination von Gewichtsabnahme, Fieber und Nachtschweiß sind typische klinische Konstellationen, die jeweils den Nachweis oder Ausschluss einer Tuberkulose erfordern. Der diagnostische Algorithmus bei Tuberkuloseverdacht ist in **Abb. 9.1** zusammengefasst. Die Indikation zur tuberkulostatischen Therapie ist bei mikroskopischem Erregernachweis, typischer Histologie oder kulturellem Erregernachweis zwingend, zum Teil muss aber eine Behandlung bei hochgradigem klinischem Verdacht auch empirisch bereits vor dem kulturellen Nachweis begonnen und bei negativem Kulturergebnis und fehlender Therapieansprache wieder abgebrochen werden. Eine Erregeranzüchtung und Resistenztestung sollte aber in jedem Fall angestrebt werden.

Therapie In **Tabelle 9.5** sind die antituberkulotischen Medikamente, ihre Dosierung und die wesentlichen Nebenwirkungen zusammengestellt. Mehrere Substanzen der 1. Wahl, die aktiv replizierende extrazelluläre Mykobakterien in tuberkulösen Läsionen abtöten und damit die Bakterienpopulation rasch reduzieren, werden initial (Monate 1–2) kombiniert. Persistierende positive Sputumkulturen >3 Monate zeigen ein Versagen der Primärtherapie an, Ursachen sind entweder primär resistente Mykobakterien oder die Selektion resistenter Bakterien bei fehlender Compliance, inadäquater Kombination oder inadäquater Dosierung. Die zweite Therapiephase (Monate 3–6 [–12] nach initialer Ansprache) dient der Elimination kleiner Populationen intermittierend metabolisierender Persistierender in verkäsenden Regionen oder in Makrophagen. Bei einem Therapieabbruch in dieser Phase droht ein Tuberkuloserezidiv durch in der Regel für die Primärtherapie noch sensible Persistierender.

Die tuberkulostatische Standardtherapie bei unbekannter Resistenzlage besteht aus einer initialen Vierfachkombination (Rifampicin [RMP], Isoniazid [INH], Pyrazinamid [PZA], Ethambutol [EMB]; alle p.o.) für 2 Monate mit nachfolgender Zweifachkombination für 4 Monate (Behandlungsdauer 6 Monate, mindestens 3 Monate über die Sputumkonversion hinaus; **Tabelle 9.6**). Statt EMB kann auch Streptomycin i.m. gegeben werden. Falls die erwartete Resistenzrate für INH oder RMP <4% liegt, kann auch initial eine Dreifach- (RMP, INH, PZA für 2 Monate) mit nachfolgender Zweifachkombination (INH, RMP für 4 Monate) gegeben wer-



■ Abb. 9.1. Tuberkuloseverdacht

▣ Tabelle 9.5. Tuberkulostatika

Substanz	Dosierung tgl.	2-mal/Woche	Nebenwirkungen/Kommentar	Monitoring	Wirkung
Medikamente der ersten Wahl					
Isoniazid p.o./i.m./i.v.	5 mg/kg (max. 300 mg)	15 mg/kg (max. 900 mg)	Neuropathie, Hepatotoxizität, allerg. Fieber/Neuroprotektion durch Vitamin B ₆	Leberenzyme	Wirkung auf extrazelluläre Bakterien mit rascher Teilung
Rifampicin p.o. nüchtern /i.v.	10 mg/kg (max. 600 mg)	10 mg/kg (max. 600 mg)	Hepatitis, allerg. Fieber, Exanthem, Enzyminduktion/Orangeverfärbung des Urins	Leberenzyme	Wirkung auf extra- und intrazelluläre Bakt. und Persister
Pyrazinamid p.o.	25–30 mg/kg (max. 2,5 g)	45–50 mg/kg (max. 3,5 g)	Hyperurikämie, Hepatotoxizität, Exanthem/Allopurinol nur bei Symptomatik	Leberenzyme	Wirkung auf intrazelluläre Bakt. bei saurem pH
Ethambutol p.o.	15–25 mg/kg (max. 1,6 g)	50 mg/kg	Optikusneuritis, Exanthem, Hyperurikämie	Farbsehen, Visus monatlich seitengetreunt	Schwache Wirkung auf extra- und intrazelluläre Bakterien
Streptomycin i.m./i.v.	15 mg/kg (max. 1 g)	20–25 mg/kg (max. 1,5 g)	N.-vestibularis-/opticus-Schädigung, Nephrotoxizität	Audiometrie, Nierenfunktion, Elektrolyte	Wirkung auf Bakterien mit schneller Teilung bei neutralem pH
Medikamente der zweiten Wahl					
Capreomycin i.m./i.v.	15 mg/kg (max. 1 g)	–	N.-vestibularis-/opticus-Schädigung, Nephrotoxizität	Audiometrie, Nierenfunktion, Elektrolyte	Wirkung auf Bakterien mit schneller Teilung bei neutralem pH
Ciprofloxacin p.o./i.v.	20 mg/kg	–	Übelkeit, Durchfälle, Kopfschmerzen	–	Wirkung auf Bakterien mit schneller Teilung bei neutralem pH
Clofazimin p.o.	100–300 mg (max. 300 mg)	–	Bauchschmerzen, Sehstörungen, orangebraune Pigmentierung	–	Aktiv gegen MAI
Cycloserin p.o.	15–20 mg/kg (max. 1 g) + Pyridoxin	–	Psychoosen, zerebr. Krämpfe/einschleichende Dosierung, B ₆ -Komedikation	Psychostatus	Schwache Wirkung auf extra- und intrazelluläre Bakterien
Ethionamid	10–15 mg/kg (max. 750 mg)	–	Nausea, Hepatotox., Hypothyreose/einschleichende Dosierung, Antizida/Antiemetika	Leberenzyme, Schilddrüsenfunktion	Wie Ethambutol
Kanamycin, Amikacin i.m./i.v.	15 mg/kg (max. 1g)	–	Hörstörungen, Nephrotoxizität	Audiometrie, Nierenfunktion, Elektrolyte	Wie Streptomycin
Levofloxacin p.o./i.v.	500–750 mg	–	Wie Ciprofloxacin	–	Wie Ciprofloxacin
Ofloxacin p.o./i.v.	10 mg/kg (max. 800 mg)	–	Wie Ciprofloxacin	–	Wie Ciprofloxacin
PAS p.o.	150 mg/kg (max. 12 g)	–	Nausea, Allergie, Hypothyreose, Hepatotoxizität/einschleichende Dosierung	Schilddrüsenfunktion, G6PD	Schwache Wirkung auf extrazelluläre Bakterien
Rifabutim p.o.	5 mg/kg (max. 300 mg)	5 mg/kg (max. 300 mg)	Hepatitis, Fieber, Uveitis, Hämatoxot.	Leberenzyme, Blutbild	Wie Rifampicin
Linezolid p.o./i.v.	2-mal 600 mg (max. 1,2 g)	–	Mycosuppression Thrombozytopenie	Blutbild	–

■ **Tabelle 9.6.** Standardregime zur Tuberkulosetherapie

Tb-Manifestation	Dauer	Initialtherapie	Erhaltungstherapie
Unkompliziert/Sputum negativ (Mikroskopie und Kultur)	4 Monate	2 Monate: RMP + INH + PZA	2 Monate: RMP + INH
Unkompliziert/Sputum positiv (Mikroskopie oder Kultur)	6 Monate	2 Monate: RMP + INH + PZA (+ EMB)	4 Monate: RMP + INH
Kompliziert (Kavernen, Reaktivierung)	9–12 Monate	2 Monate: RMP + INH + PZA + EMB oder SM	7–10 Monate: RMP + INH
Intoleranz/Resistenz für INH	9 Monate	2 Monate: RMP + PZA + EMB	7 Monate: RMP + EMB
Intoleranz/Resistenz für RMP	18 Monate	2 Monate: INH + PZA + EMB + SM	16 Monate: INH + EMB
Intoleranz/Resistenz für PZA	9 Monate	2 Monate: RMP + INH + EMB	7 Monate: RMP + INH
Resistenz für INH und RMP	(12–) 18 Monate	PZA + EMB + SM + Fluorchinolone	
Therapieversagen oder Rückfall ohne Resistenzbefund	8 Monate	3 Monate: RMP + INH + PZA + EMB; 2 Monate: SM	5 Monate: RMP + INH + EMB

RMP Rifampicin; INH Isoniazid; PZA Pyrazinamid; EMB Ethambutol; SM Streptomycin.

den. Tuberkulostatika sollten in der Regel in einer täglichen Einmaldosis verabreicht werden. Bei mangelnder Compliance und entsprechender Dosiserhöhung sind auch intermittierende Therapieformen (2- bis 3-mal/Woche) möglich. Für extrapulmonale Tuberkulosemanifestationen, bei denen die Erregerzahl häufig geringer ist als bei einer kavernenbildenden Lungen-tuberkulose, gelten die gleichen Therapierichtlinien, lediglich für die tuberkulöse Spondylitis und Meningoenzephalitis wird eine verlängerte Therapiedauer empfohlen. Bei begleitender HIV-Infektion sollte die Gesamttherapiedauer 9 Monate betragen (mindestens 6 Monate über die Sputumkonversion hinaus). Bei nachgewiesener INH Resistenz sollte die Therapie mit RMP, PZA und EMB 6–7 Monate fortgesetzt werden, bei nachgewiesener RMP-Resistenz sollte über mindestens 10 Monate mit bakteriziden Medikamenten weiterbehandelt werden. Bei multiresistenter Tuberkulose (Resistenz gegen INH und RMP) muss in der Regel auf Tuberkulostatika der 2. Wahl (Ethionamid, Cycloserin, PAS, Capreomycin, Kanamycin, Clofazimin) oder neue, wenig geprüfte Substanzen (Fluorchinolone, Amikacin) zurückgegriffen werden. Es gelten folgende Grundregeln:

- Keine Addition eines einzelnen Medikaments zu einem versagenden Regime;
- mindestens 3 zuvor nicht eingesetzte Medikamente sollten Bestandteil des neuen Therapieregimes sein;
- die Therapiedauer sollte auf >24 Monate verlängert werden;
- das Therapie sollte mindestens ein injizierbares Medikament enthalten, das für mindestens 4 Monate nach erreichter Kultur negativität gegeben wird;
- eine direkt observierte Medikamenteneinnahme sollte erwogen werden.

Ergänzende chirurgische Resektionen sind z. T. notwendig. In der Schwangerschaft sind INH, RMP

und EMB einsetzbar, die Erfahrungen mit PZA sind begrenzt; Streptomycin ist kontraindiziert. Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte auf Sonderfälle wie schwere toxische Verläufe, respiratorische Insuffizienz, tuberkulöse Meningitis, Perikarditis begrenzt werden. Chemoprophylaxe bei Exposition und Immundefizienz als Primärprävention und zur Verhinderung einer aktiven Tuberkulose bei Konversion des Tuberkulintests als Sekundärprävention (sog. latente Tuberkulose) ist in Abhängigkeit von der Risikokonstellation zu erwägen. Empfohlen werden INH für 6–12 Monate oder RMP plus PZA für 2 Monate (■ Tabelle 9.7). Die Einschätzung bezüglich einer präventiven Therapie bei Kontakt zu multiresistenten Erregern ist kontrovers, mögliche Regime sind PZA und EMB oder PZA und Fluorchinolone.

Virale Erkrankungen

Hantavirusinfektion

Ätiologie und Pathogenese Primärer Wirt der Hantaviren, RNA-Viren aus der Familie der Bunyaviridae, sind Nager. Die Übertragung erfolgt durch Aerosole von Nagetierexkrementen oder -urin. In Europa und Asien treten überwiegend Krankheiten mit renaler, in Nord- und Südamerika mit pulmonaler Beteiligung auf.

Klinik und Diagnostik Es treten akut Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, Schleimhautblutungen und Petechien auf, später entwickelt sich ein akutes Nieren- (europäische und asiatische Form) oder ein akutes Lungenversagen (amerikanische Form). Die Diagnose wird serologisch gestellt (Hantavirus-IgG- und IgM-Antikörper); ein Genomnachweis mittels PCR (Blut, Urin, Trachealsekret) ist möglich.

Therapie Es existiert keine spezifische antivirale Therapie. Im Vordergrund steht daher die supportive Therapie des Organversagens.

■ **Tabelle 9.7.** Empfohlene Regime zur Behandlung der latenten Tuberkulose im Erwachsenenalter

Medikament	Behandlungsdauer Monate	Dosis Täglich	2-mal/Woche	Kommentar
INH	9	5 mg/kg (max. 300 mg)	15 mg/kg (max. 900 mg)	Regime der ersten Wahl für alle Erwachsenen
INH	6	5 mg/kg (max. 300 mg)	15 mg/kg (max. 900 mg)	Akzeptabel für HIV-negative Erwachsene ohne fibrotische Läsionen in der Lungenaufnahme ^a
Rifampicin + Pyrafat	2	10 mg/kg (max. 600 mg) und 15–20 mg/kg (max. 2 g)	10 mg/kg (max. 600 mg) und 2,5 g (<50 kg), 3,0 g (51–74 kg), 3,5 g (75 kg)	Auch effektiv nach Kontakten mit INH-resistenter Tb; Pyrafat nicht bei Schwangeren
Rifampicin	4	10 mg/kg (max. 600 mg)	–	Bei Intoleranz für Pyrafat

^a Hinweis auf vorausgegangene unbehandelte Tuberkulose.

Influenza

Ätiologie und Pathogenese Die epidemisch auftretende akute Infektionskrankheit wird durch die Influenzaviren A, B und C aus der Gruppe der Orthomyxoviren ausgelöst. Es handelt sich um lipidhaltige Viren mit zwei Oberflächenglykoproteinen (Hämagglutinin, Neuraminidase) und einem segmentierten Einzelstrang-RNA-Genom (8 Segmente). Typ A ist die häufigste Ursache von Epidemien oder sog. Pandemien. Man beobachtet beim Influenzavirus eine geringgradige, mehr oder weniger stetig auftretende Antigenvariation (»antigenic drift«) mit Epidemien in Intervallen von 2–3 Jahren. In größeren Zeitabständen, alle 10–20 Jahre, treten stärkere Antigenvariationen auf (sog. »antigenic shift«), die zu Pandemien führen. Es wird angenommen, dass der »antigenic shift« durch Vermischung von Viren aus dem Tierreservoir (Schweine, Hühner) mit humanen Influenzaviren zustande kommt. Die Driftperioden sind durch neue Varianten, die Antigen-Shifts durch neue Subtypen des Influenzavirus charakterisiert. Da die Immunität subtyp- bzw. variantenspezifisch ist, kann ein Mensch im Laufe seines Lebens mehrfach an Influenza erkranken. Auch die direkte Übertragung von Geflügel-Influenzaviren auf den Menschen ist in Einzelfällen möglich (sog. Vogelgrippe, Antigenesubtyp H5N1; Ausbruch 2004 in Asien). Das Virus ist zytotoxisch für die Flimmerepithelien des Respirationstraktes.

Klinik und Diagnostik Nach einer kurzen Inkubationszeit von 1–2 Tagen erfolgt ein abrupter Krankheitsbeginn mit Frösteln, Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, starkem Krankheitsgefühl, Kollapsneigung und Zeichen einer Tracheobronchitis mit spärlichem, zähem, z. T. blutigem Sputum. Die systemische Symptomatik hält etwa 1 Woche an, die respiratorischen Symptome, vor allem ein quälender trockener Husten, persistieren 2 Wochen oder länger. BSG und CRP sind erhöht; Leukozyten hängen

im Normbereich. Eine Virusisolierung aus Rachenabstrich oder Rachenspülflüssigkeit auf Zellkulturen ist in den ersten beiden Krankheitstagen prinzipiell möglich, hat aber lediglich für epidemiologische Untersuchungen eine praktische Bedeutung. Zur Schnelldiagnostik eignen sich der Antigennachweis durch Immunfluoreszenz oder ELISA und der Genomnachweis mittels PCR. Serologisch lässt sich die Diagnose durch Titerbewegungen nach ca. 10–14 Tagen im Komplementbindungs- oder Hämagglutinationshemmtest sichern. Komplizierte Verläufe, insbesondere Pneumonien, entstehen durch mangelnde Wirtskontrolle der Virusinfektion oder bakterielle Superinfektion, insbesondere durch *S. aureus*. Extrapulmonale Manifestationen eines komplizierten Verlaufes sind eine Myositis (meist Influenza B), Myokarditis, Perikarditis, Myelitis, Enzephalitis und ein Guillain-Barré-Syndrom.

Therapie Die Therapie beschränkt sich im Wesentlichen auf eine symptomatische Behandlung, bei bakterieller Superinfektion sind Antibiotika indiziert. Bei Patienten mit humoralen Immundefekten ist die Gabe von intravenös zu verabreichenden Immunglobulinen zu erwägen. Die Virostatika Amantadin und Rimantadin sind lediglich bei frühzeitiger Gabe therapeutisch wirksam (<48 h). Bei Amantadin ist die Kumulation bei Niereninsuffizienz mit dem Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen insbesondere bei älteren Patienten zu beachten. Beide Substanzen sind nur gegen Influenza A wirksam; außerdem erfolgt eine rasche Resistenzentwicklung. Die Neuraminidaseinhibitoren Zanamivir und Oseltamivir ermöglichen erstmals eine spezifische Chemotherapie dieser Virusgruppe. Zanamivir hat eine schlechte orale Bioverfügbarkeit und muss inhaliert werden. Bei Gabe innerhalb von 30 h nach Beginn der klinischen Symptomatik ließ sich eine Verkürzung des Krankheitsverlaufs um 3 Tage demonstrieren. Oseltamivir wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Bei Gabe innerhalb von 30 h nach

Beginn der klinischen Symptomatik ließ sich eine Verkürzung des Krankheitsverlaufes um 1,3 Tage demonstrieren. Impfstoffe mit inaktivierten Krankheitssergeren (sog. Spaltvakzine) sind Basis der Impfprophylaxe. Bei der Impfstoffherstellung wird die Empfehlung der WHO berücksichtigt, damit die Antigenzusammensetzung der Impfstoffe der jährlich aktuellen Epidemielage angenähert ist. Die einzige Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß. Die Impfung ist vor allem bei Risikogruppen (ältere Patienten mit Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems oder einer Abwehrschwäche) und beim Personenkreis mit verstärkter Exposition indiziert und sollte Mitte Oktober bis Mitte November erfolgen. Eine Chemoprophylaxe mit Amantadin und Rimantadin nach Influenzaexposition war in Studien zu 50–80% effektiv. Die Neuraminidaseinhibitoren zeigten in Studien eine ähnliche Effektivität; mit 75 mg/Tag Oseltamivir ließ sich in einer 6-Wochen-Periode eine 74%ige Reduktion der Influenzainfektionen erzielen. Vergleichsstudien der Neuraminidaseinhibitoren mit Amantadin/Rimantadin fehlen, potentielle Vorteile der Neuraminidaseinhibitoren sind die Wirksamkeit gegen Influenza-A- und -B-Viren, das geringere Risiko einer Resistenzentwicklung und möglicherweise eine bessere Verträglichkeit.

Epstein-Barr-Virusinfektion

Ätiologie und Pathogenese Infektiöse Mononukleosesyndrome (Pfeiffer-Drüsenfieber) werden durch verschiedene Erreger, überwiegend aber durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) aus der Gruppe der Herpesviren ausgelöst. Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch direkten Kontakt über infizierten Speichel. Das Virus vermehrt sich zunächst im lymphatischen Gewebe des Rachenrings und befällt dann auf dem Blutweg selektiv B-Lymphozyten. Der größte Teil dieser Zellen wird dabei in permanent wachsende Lymphoblasten transformiert, die sich in der Gewebekultur und im Tierversuch wie Tumorzellen verhalten. Die transformierten Zellen, die alle genetischen Informationen des Virus enthalten, finden sich in den lymphatischen Organen, aber auch in der Leber und anderen Geweben, diese Zellen sind für die Lymphknotenschwellungen und Organvergrößerungen verantwortlich. Daneben spielt die zelluläre Immunantwort durch EBV-spezifische T Lymphozyten eine wichtige Rolle. Diese sog. T-Killerzellen repräsentieren den überwiegenden Teil der atypischen Lymphozyten, die das charakteristische Blutbild der Mononukleose ausmachen.

Klinik und Diagnostik Die Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr auf, mit einem Erkrankungsgipfel im Frühjahr; die Durchseuchung der Bevölkerung erreicht bis zum 30. Lebensjahr etwa 60%. Nach einer Inkubationszeit von 1–4 Wochen kommt es zum Fieberanstieg und den charakteristischen generalisierten Lymphknotenschwellungen, die besonders deutlich am Hals hervortreten. Die Lymphknoten sind druckschmerzhaft und von einem peri-

glandulären Ödem umgeben. Neben einer Pharyngitis findet man fast immer eine Tonsillenhypertrophie, oft mit diphtherieartigen Belägen. Während Splenomegalien fast regelmäßig zu beobachten sind, treten Lebervergrößerungen nur in 30–40% der Fälle auf. Iktische Verläufe sind selten. Komplikationen umfassen Myokarditiden, Nephritiden und eine ZNS-Beteiligung, die sich als Meningitis, selten Meningoenzephalitis sowie als Polyneuroradikulitis äußern kann. Im Blutbild findet man eine Leukozytose von 12.000–30.000 Zellen/ μ l. Typisch ist eine Vermehrung der Lymphozyten, wobei der Anteil der atypischen Formen – dies sind große Zellen mit unterschiedlich intensiv gefärbtem Plasma und verschieden geformten und strukturierten Kernen (sog. lymphatische Reizformen) – 20–30% beträgt. Häufig lassen sich erhöhte Leberenzyme nachweisen. Neben dem pathognomonischen Blutbild kann der Nachweis heterophiler Agglutinine für Schafserythrozyten zur Sicherung der Diagnose beitragen (sog. Paul-Bunnell-Test, ab dem 7. Krankheitstag positiv). Die eigentliche Klärung muss serologisch (anti-EBV-VCA [virales Kapsidantigen] IgM, anti-EBV-EA [»early antigen«]) erfolgen.

Therapie Die Therapie ist primär symptomatisch mit Schonung, Antipyretika und Analgetika. Wegen der Gefahr einer Milzruptur sollten Kontaktsportarten bis zu 4 Wochen nach Abklingen der Symptome vermieden werden; oder es muss zuvor eine persistierende Milzvergrößerung sonographisch ausgeschlossen werden. Antivirale Agenzien wie Acyclovir, Gancyclovir und Foscarnet inhibieren zwar die EBV-Replikation während des lytischen Zyklus, beeinflussen aber latentes EBV in proliferierenden B-Lymphozyten nicht. Dementsprechend reduziert Acyclovir zwar das oropharyngeale EBV-Shedding, beeinflusst den Anteil infizierter B-Zellen und den klinischen Verlauf jedoch nicht. Auch bei Komplikationen ist der Nutzen einer antiviralen Therapie bislang nicht belegt. Lediglich für die EBV-induzierte Haarzelleleukoplakie der Zunge bei immundefizienten Patienten ist ein Nutzen der Acyclovirtherapie (5-mal 800 mg/Tag p.o.) nachgewiesen. Bei schweren Komplikationen können Kortikosteroide eingesetzt werden. Nach Ampicillin/Amoxicillintherapie der EBV-Tonsillitis tritt typischerweise (>85% der Fälle) ein Hautexanthem auf, bei EBV-Mononukleose und zusätzlichem Nachweis hämolyisierender Streptokokken im Rachenabstrich sollten deshalb Penicillin G oder Erythromycin zur Prävention von Poststreptokokkenkrankungen eingesetzt werden.

Zytomegalie

Ätiologie und Pathogenese Die Durchseuchung mit dem Zytomegalievirus (CMV) aus der Gruppe der Herpesviren kann bis zu 50% erreichen und ist charakterisiert durch eine lebenslange Viruspersistenz mit Fluktuation zwischen Latenz und Reaktivierung. Die Übertragung erfolgt überwiegend durch Sekrete aus dem Urogenitaltrakt, aber auch durch Transfusion von Blutkomponenten.

Klinik und Diagnostik Krankheitsmanifestationen als Folge einer CMV-Infektion betreffen nahezu ausschließlich Patienten mit unreifem (Fetal- und Neonatalperiode) oder geschädigtem zellulären Immunsystem (HIV-Infizierte, Transplantierte). Bedrohlich sind insbesondere die interstitielle Pneumonie, die granulomatöse Hepatitis und Enteritis, die Zytomegalie-enzephalitis, die Chorioretinitis (Risiko der Erblindung) sowie eine tief greifende Knochenmarkschädigung (Panztyopenie). Über die Plazenta infizieren sich ca. 10% der Neugeborenen, wobei die Infektion meist inapparent verläuft. In etwa 10% kommt es jedoch zur konnatalen Zytomegalie durch CMV-Primärinfektion oder endogene CMV-Reaktivierung der Mutter, mit schlechter Prognose für das Kind (petechiale Blutungen, Hepatosplenomegalie, Ikterus, Mikrozephalie, Chorioretinitis; Hörverlust als Spätschaden). Bei Immunkompetenten kann die CMV-Primärinfektion in Ausnahmefällen auch unter dem Bild eines Mononukleosesyndroms mit generalisierter Lymphknotenschwellung und Hepatosplenomegalie, gelegentlich mit einem Exanthem verlaufen.

Bei immunkompetenten Personen ist die Serologie (CMV-IgG, -IgM-Antikörper) aussagekräftig. Bei Immundefizienz ist der histologische Nachweis von basophilen intranukleären Einschlusskörpern (Eulenaugenzellen) beweisend für eine CMV-Organerkrankung. Der Virusnachweis (Speichel, Magensaft, Urin) über Fibroblastenkultur, der immunzytochemische Antigennachweis in zirkulierenden Blutzellen (»early antigen«) und der Virusgenomnachweis mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) zeigen lediglich eine CMV-Reaktivierung mit Virusreplikation an.

Therapie Bei bedrohlichen Erkrankungen (z. B. bei immunsupprimierten Patienten) virostatische Therapie mit Gancyclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir. Zusätzlich ist eine Behandlung mit Hyperimmunglobulinserum (Cytotec) oder einem Gammaglobulinpräparat mit hohem anti-CMV-Antikörpertiter zu erwägen. Bei Transplantatempfängern mit Risikokonstellation (seronegativer Empfänger – seropositives Transplantat) ist die prophylaktische Gabe von Immunglobulinen und Virostatika indiziert.

Parvovirus B19

Ätiologie und Pathogenese Eine akute Parvovirus-B19-Infektion kann klinisch stumm oder mit einem typischen Exanthem in Form der Ringelröteln ablaufen. Parvovirus B19 hat einen ausgeprägten Tropismus für Progenitorzellen der Erythropoese und kann transiente aplastische Krisen auslösen. Diaplazentare Übertragung von Parvovirus B19 im zweiten Schwangerschaftsdrittel kann einen fetalen Hydrops induzieren. Bei inadäquater Immunantwort kommt es zu chronischen Störungen der Hämopoese unter dem klinischen Bild der chronischen Erythroblastopenie (»pure red cell anemia«).

Klinik und Diagnostik Das makulopapuläre Exanthem der Ringelröteln an Stamm und Extremitäten ist pathognomonisch, fieberhafte Verläufe sind möglich, Meningitis und Enzephalitis seltene Komplikationen. Bei Erwachsenen kann eine Gelenkbeteiligung auftreten. Transiente aplastische Krisen führen nur im Zusammenhang mit einer verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit (z. B. bei einer Sphärozytose) oder einer Blutbildungsstörung zu einer klinisch manifesten Anämie. Demgegenüber führt die persistierende Parvovirus-B19-Infektion bei immunkompromittierten Patienten zur chronischen Anämie mit fehlenden Retikulozyten im peripheren Blut.

Therapie Die Ringelröteln bedürfen als selbstlimitierende Erkrankung keiner oder lediglich einer antipyretischen Therapie. Transiente aplastische Krisen bei Immungesunden werden mit Transfusionen behandelt. Persistierende chronische Infektionen bei immunkompromittierten Patienten sind durch das Fehlen einer adäquaten humoralen Immunantwort bedingt und können durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinpräparaten (0,4 g/kg/Tag) für 5–10 Tage effektiv behandelt werden. Es kommt zur raschen Regeneration der Hämopoese mit promptem Retikulozytenanstieg. Bei kongenitalen Immundefekten oder passagegen Abwehrstörungen (Transplantation) genügt häufig ein Behandlungskurs zur Viruselimination, bei hoch parvovirämischen Patienten, z. B. bei fortgeschrittener HIV-Infektion, sind Rezidive häufig und wiederholte Therapiezyklen notwendig.

Rabies (Tollwut)

Ätiologie und Pathogenese Das Rabiesvirus wird durch den Speichel infizierter Tiere übertragen. Es hat einen ausgeprägten Neurotropismus und erreicht das Nervensystem nach lokaler Replikation ohne virämische Phase über nichtmyelinisierte sensible und motorische Neuronen, wonach es sich rasch via Spinalganglion ins ZNS ausbreitet.

Klinik und Diagnostik Die Inkubationszeit ist sehr variabel (Tage bis Monate). Der klinische Verlauf ist nach Auftreten von Symptomen (Schmerzen und Parästhesien im Wundbereich, Allgemeinsymptome) rasch progredient und endet 2–3 Wochen nach initialer Symptomatik mit dem klinischen Bild einer progressiven Enzephalitis nahezu immer tödlich. Charakteristisch sind zunächst hyperaktive halluzinatorische Phasen mit Hydrophobie und Aerophobie (durch Spasmen der Schlund- und Larynxmuskulatur), später Krampfanfälle und ein finales Komastadium. Der Virusnachweis ist schwierig, das Rabiesvirusantigen kann in den sensorischen Nervenendigungen von Hautstanziopsien oder auch in Hornhautepithelzellen immunfluoreszenzoptisch nachgewiesen werden, eine Serokonversion bei nichtimmunisierten Patienten tritt erst in der zweiten Krankheitswoche auf.

■ **Tabelle 9.8.** Schema der Postexposition prophylaxe bei Rabies (Tollwut)

Impfstatus	Therapie	Kommentar
Nicht geimpft	Wundreinigung	Seife, Wasser, Desinfiziens
	Humanes anti-Rabies-Immunglobulin	20 IE/kg infiltriert in und um die Wunde, Rest intraglykaleal
	Rabiesvakzine	1,0 ml i.m. an Tag 0, 3, 7, 14, 28 (M. deltoideus; nicht an die gleiche Stelle wie Immunglobulin)
Geimpft	Wundreinigung	Seife, Wasser, Desinfiziens
	Rabiesvakzine	1 ml i.m. an Tag 0 und 3

Therapie Eine spezifische Therapie der klinisch manifesten Rabiesvirusinfektion ist bislang nicht verfügbar, die Behandlung beschränkt sich auf supportive Therapiemaßnahmen. Bei Kontaktpersonen sollte eine postexpositionelle Prophylaxe erwogen werden. Von entscheidender Bedeutung sind Präventionsmaßnahmen wie die Kontrolle der Tollwut im Tierreservoir, die Impfung von Haustieren sowie die präexpositionelle Impfung von Risikogruppen und die postexpositionelle Impfprophylaxe. Das subkutane Immunisierungsregime mit Rabiesvakzine an den Tagen 0,7 und 28 erreicht bei Immunkompetenten ausreichende Titer, lediglich Hochrisikogruppen (Arbeit mit dem Rabiesvirus im Labor, Wildhüter) sollten eine regelmäßige Titerkontrolle alle 1–2 Jahre durchführen.

Vor Reisen in Entwicklungsländer ist eine Rabieprophylaxe zu erwägen, mögliche Interaktionen mit einer Chloroquin- bzw. Mefloquinmalaria prophylaxe sind hierbei zu beachten. Das postexpositionelle Prophylaxeregime ist in ■ Tabelle 9.8 zusammengefasst.

Protozoenerkrankungen

Toxoplasmose

Ätiologie und Pathogenese *Toxoplasma gondii* ist ein obligatorisch intrazellulärer Parasit, der durch Verzehr von Fleisch oder Getränken, die mit Toxoplasmazysten oder Trachyzoiten kontaminiert sind, oder durch Kontakt zu Katzen übertragen wird. Bei adäquater Immunantwort werden Gewebezysten abgekapselt, es entsteht eine immunologisch kontrollierte latente Infektion, die bei Auftreten schwerer Defektzustände des zellulären Immunsystems mit schwerwiegenden klinischen Folgen reaktiviert werden kann.

Klinik und Diagnostik Bei Immunkompetenten verläuft eine Toxoplasmeninfektion entweder asymptomatisch oder mit dem klinischen Bild einer spontan innerhalb von etwa 1–3 Wochen abheilenden Lymphadenitis. Diagnostisch wegweisend ist eine Serokonversion mit Auftreten von IgM-Antikörpern. Toxoplasmeninfektionen, die während der Schwangerschaft akquiriert werden (Serokonversion), bedeuten ein hohes Risiko für eine fetale Infektion, die zu Abort, Missbildungen oder schwerer neonataler Morbidität führen kann (kongenitale Toxoplasmose). Die häufigste klinische Manifestation bei immunkompromittierten Personen, insbesondere bei Aidspatienten, ist die

Toxoplasmoseenzephalitis, wesentlich seltener sind okuläre und pulmonale Manifestationen. Bei Immundefekten ist die Serologie nur begrenzt verwertbar, entscheidend sind typische Befunde in bildgebenden Verfahren (CT, MRT).

Therapie Die meisten Toxoplasmeninfektionen bei immunkompetenten Patienten benötigen keine Therapie. Lediglich bei Allgemeinsymptomen und einer seltenen Organbeteiligung ist eine Therapie mit Pyramethamin und Sulfadiazin sinnvoll. Bei immunkompromittierten Patienten ist eine Primärprophylaxe sowie bei klinischen Manifestationen einer reaktivierten Toxoplasmose neben der sofort einzuleitenden Akuttherapie eine Sekundärprophylaxe notwendig. Standardtherapieregime mit Pyramethamin, Sulfonamiden und Clindamycin sind in ■ Tabelle 9.9 zusammengefasst. Alternativsubstanzen sind Atovaquone, Azithromycin und Clarithromycin. Die Behandlungsprinzipien in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft sind in ■ Tabelle 9.10 dargestellt, bei konnataler Infektion ist unabhängig von der Symptomatik eine Therapie ebenfalls zwingend indiziert.

Echinokokkose

Ätiologie und Pathogenese Erreger der zystischen Echinokokkose ist *Echinococcus granulosus*, dessen Eier im Stuhl infizierter Hunde ausgeschieden werden. Echinokokkuszysten entwickeln sich hauptsächlich in Leber (65%) und Lunge (25%), grundsätzlich können aber alle Organe befallen werden. Erreger der alveolären polyzystischen Echinokokkose ist *Echinococcus multilocularis*, dessen Eier im Stuhl von Füchsen ausgeschieden werden. E.-multilocularis-Läsionen bestehen aus Ansammlungen kleiner Bläschen, die beginnend in der Leber tumorartig wachsen und metastatisch in Lunge und Gehirn verschleppt werden.

Klinik und Diagnostik Das klinische Bild variiert in Abhängigkeit vom befallenen Organ, diagnostisch entscheidend sind bildgebende Verfahren in Kombination mit serologischen Tests. Selten ist für die definitive Bestätigung durch die Histologie der Nachweis von Parasiten im Gewebe notwendig.

Therapie In aller Regel müssen die chirurgischen Resektionsverfahren oder die lokalen Punktions-/

▣ **Tabelle 9.9.** Medikamente zur Therapie der Toxoplasmose

Substanz	Wirkungsmechanismus	Metabolismus	Nebenwirkungen	Dosis bei Immundefizienz	Dosis bei Immunkompetenz
Medikamente der ersten Wahl					
Pyrimethamin p.o.	Inhibition der Folat-synthese	Lipidgängig; hepatisch metabolisiert	Zytopenie, Exanthem, Nausea	Akut: 100–200 mg Ladungsdosis (2 Tage); 50–75 mg/Tag 3–6 Wochen Erhaltung; 25–50 mg/Tag; jeweils mit Folsäure 10–20 mg/Tag	100–200 mg Ladungsdosis (2 Tage); 25–50 mg/Tag 2–4 Wochen mit Folsäure 10–20 mg/Tag
Sulfadiazin p.o.	Inhibition der Folat-synthese Synergie mit Pyrimethamin	Penetriert Blut-Hirn-Schranke; hepatisch metabolisiert	Nausea, Exanthem, Zytopenie, Nephritis	Akut: 4–6 g/Tag 3–6 Wochen; Erhaltung: 2–4 g/Tag	4–8 g/Tag 2–4 Wochen
Clindamycin p.o./i.v.	Inhibition der Protein-synthese?	Gute Gewebspenetration; hepatisch metabolisiert	Nausea; Exanthem; Kolitis	Akut: 4-mal 600 mg/Tag 3–6 Wochen; Erhaltung: 3-mal 600 mg/Tag	4-mal 300 mg/Tag für 4 Wochen
Medikamente der zweiten Wahl (bei Immundefizienz und Unverträglichkeit für Substanzen der ersten Wahl)					
Atovaquone p.o.	Inhibition der Pyrimidin-synthese	Resorption zusammen mit fetthaltiger Mahlzeit besser	Exanthem, Erhöhung der Leberenzyme	Akut: 2-mal 1500 mg/Tag 3–6 Wochen; Erhaltung; gleiche Dosis	–
Azithromycin p.o./i.v.	Inhibition der Protein-synthese?	Hohe intrazelluläre Spiegel	Nausea	Akut: 1250–1500 mg/Tag 3–6 Wochen; Erhaltung; gleiche Dosis	–
Clarithromycin p.o./i.v.	Inhibition der Protein-synthese?	Hohe Gewebsspiegel	Nausea, Hörverlust, Erhöhung der Leberenzyme	Akut: 2-mal 500 mg/Tag 3–6 Wochen; Erhaltung; gleiche Dosis	–

■ **Tabelle 9.10.** Therapie der Toxoplasmose in der Schwangerschaft

Medikament	Nebenwirkungen	Empfohlene Dosis Erstes Trimenon	Zweites Trimenon
Spiramycin p.o.	Nausea, Emesis	30–50 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 3 Dosen	30–50 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 3 Dosen; für die Behandlung der fetalen Infektion evtl. nicht ausreichend
Pyramethamin p.o.	Zytopenie, Exanthem, Nausea	Teratogen; nicht empfohlen	100 mg Ladungsdosis (2 Tage); dann 50 mg/Tag mit Folsäure 10–20 mg/Tag; kombiniert mit Sulfadiazin, Trisulfapyrimidine
Sulfadiazin p.o.	Nausea, Exanthem, Zytopenien, Nephrotoxizität	50–100 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Dosen	50–100 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Dosen, kombiniert mit Pyramethamin

Instillationstechniken (75–95% Äthanol in hyperosmolarer Kochsalzlösung mit Cetrimid) mit einer antimikrobiellen Chemotherapie kombiniert werden. Die Chemotherapie hat ihren Platz nicht nur in der Therapie inoperabler Fälle (häufiger bei *E. alveolaris*), sondern auch als präoperative Maßnahme zur Prävention einer intraoperativen Streuung sowie in der postoperativen Nachbehandlung. Zum Einsatz kommen Mebendazol, 40–50 mg/kg/Tag für mindestens 3 Monate oder Albendazol, 10–15 mg/kg/Tag für mindestens 4 Wochen bei *E. cysticus* bzw. für 2 Jahre oder lebenslang bei *E. alveolaris*.

Therapie Nebenwirkungen sind Teratogenität, Alopezie, Hepatotoxizität und Hämatoxizität.

Evidenz der Therapieempfehlungen	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
<i>Bakterielle Infektionen</i>		
Legionellenerkrankungen		
– Makrolide	IIa	A
– Chinolone	IIa	A
– Tetrazykline, Rifampicin	III	B
Mykoplasmeninfektionen		
– Tetrazykline	IIa	A
– Makrolide (Azithromycin)	III	A
– Chinolone	III	A
Brucellose		
– Doxycyclin plus Streptomycin (Gentamycin)	Ib	A
– Doxycyclin plus Rifampicin	Ib	A
– Doxycyclin plus Chinolon	Ib	A
Listeriose		
– Aminopenicilline (plus Aminoglykoside)	III	A
Typhus		
– Chinolone (Ciprofloxacin)	Ib	A

	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
Tetanus		
– Tetanus-Impfprophylaxe	III	A
Tularämie		
– Streptomycin	III	A
Bartonelleninfektionen		
– Claritromycin, Azitromycin	Ib	A
– TMP-SMX	III	B
– Ciprofloxacin	III	B
– Rifampicin	III	B
Milzbrand		
– Penicillin G (sporadische Fälle)	IV	A
– Ciprofloxacin (Bioterrorismus)	IV	A
Syphilis		
– Penicillin	III	A
– Doxycyclin	III	A
– Ceftriaxon	III	B
Lyme-Borreliose		
– Amoxicillin	Ib	A
– Doxycyclin	Ib	A
– Ceftriaxon	IIa	A
Leptospirose		
– Penicillin G	Ib	A
– Doxycyclin	Ib	A
– Ceftriaxon	IIa	A
Tuberkulose		
– Tuberkulostatika der 1. Wahl	III	A
– Reserve Tuberkulostatika	III	B
<i>Virusinfektionen</i>		
Influenzavirusinfektionen		
– Neuraminidaseinhibitoren	Ib	A
Zytomegalie		
– Ganciclovir, Valganciclovir	Ib	A

	Evidenz- grad	Empfehlungs- stärke
Protozoenerkrankungen		
Toxoplasmose		
– Pyramethamin	III	A
– Clindamycin	III	A
Echinokokkose		
– Albendazol, Mebendazol	III	B

Literatur

- Adal KA, Cockerell CI, Petri WA Jr (1994) Cat scratch disease, bacillary angiomatosis and other infections due to Rochalimaea. *N Engl J Med* 350: 1509
- Ariza JF et al. (1992) Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampine or doxycycline plus streptomycin: a randomized double blind study. *Ann Intern Med* 117: 25
- Centers for Disease Control and Prevention (1998) 1998 sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR* 147: 28
- Cohen JI (2000) Epstein Barr Virus Infection. *N Engl J Med* 343: 481–492
- Cox NJ, Hughes JM (1999) New options for the prevention of influenza. *N Engl J Med* 342: 1387
- Dattwyler RJ et al. (1997) Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 337: 289
- Franz DR et al. (1997) Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 278: 5
- Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M (1997) Management of Listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 10: 345
- Kuntz P, Pieringer-Müller E, Hof H (1996) Infektionsgefährdung durch Bissverletzungen. *Dtsch Arztebl* 93: B 765–768
- Nadal D, Zbinden R (1996) Erkrankungen durch Bartonellen. *Internist* 37: 890–894
- Priem S, Franz J, Krause A (1999) Ätiologie und Pathogenese bakteriell bedingter Arthritiden. Infektiöse Arthritis, reaktive Arthritis, Lyme-Arthritis. *Internist* 40: 936–944
- Sander A, Kalibe T, Bredt W (1996) Bartonella (Rochalimaea)-Infektionen: Katzenkratzkrankheit und bazilläre Angiomatose. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 65–69
- Simon C, Stille W (1999) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 10. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Small PM, Fujiwara PI (2001) Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 345: 189–200
- Smith JW, Hasan MS (2000) Infectious Arthritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1175–1182
- Steere AC (2001) Lyme Disease. *N Engl J Med* 345: 115–125

9.3 Fieber unklarer Ursache

Jürgen Lohmeyer

Einleitung

Fieber unklarer Ursache (»fever of unknown origin«, FUO) ist definiert als mehrfach gemessenes Fieber $\geq 38,0$ °C, das >3 Wochen andauert und dessen Ursache

despite adäquater Diagnostik entsprechend z. B. 3 Ambulanzenbesuchen oder 3 Tagen Krankenhausaufenthalt ungeklärt bleibt. Die Differentialdiagnose ist breit, Infektionen machen jedoch den größten Anteil aus. Die Differenzierung eines infektiös bedingten Fiebers von einem Status febrilis nichtinfektiöser Genese (B-Symptome bei hämatologischen Systemerkrankungen oder soliden Tumoren, Aktivitätszeichen bei Autoimmunprozessen, »drug fever«, Hämatome und Gewebnekrosen) ist häufig schwierig, primär sollte aber immer eine infektiöse Genese vermutet und ggf. ausgeschlossen werden. Das gilt insbesondere für spezielle Patientengruppen mit Fieber unklarer Genese, wie Neutropeniker (Neutrophile $<500/\text{mm}^3$, neutropenes FUO), immunkompromittierte Patienten (z. B. FUO bei HIV-Infektion) und für hospitalisierte Patienten, die nach einer initial infektfreien Phase während des stationären Aufenthaltes Fieber entwickeln (nosokomiales FUO).

Ätiologie und Pathogenese

Beim Erwachsenen gelten morgendliche orale Temperaturen $>37,2$ °C bzw. abendliche orale Temperaturen $>37,7$ °C als erhöht. Rektale Messungen ergeben um $0,5$ – $0,6$ °C höhere Werte. Die drei Hauptkategorien eines Fiebers unklarer Ursache bei Erwachsenen sind Infektionen, Neoplasien sowie entzündliche Bindegewebs- bzw. Gefäßerkrankungen. Weitere Ursachen rezidivierender Fieberzustände sind medikamentös induziertes Fieber, granulomatöse Hepatitiden, rezidivierende Lungenembolien, entzündliche Darmerkrankungen, die Sarkoidose, das familiäre Mittelmeerfieber und vorgetäushtes/provoziertes Fieber (■ Tabell 9.11).

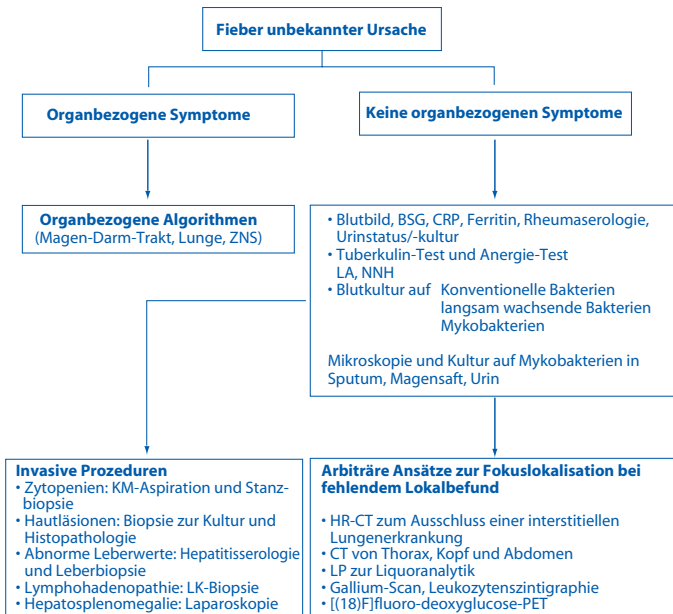
Klinik und Diagnostik

Der Untersuchungsgang eines Patienten mit Fieber unklarer Ursache erfordert eine konsequente Systematik. Eine detaillierte Anamnese mit Fragen nach Reisen, Insektenstichen/-bissen, Tierkontakt, Berufsexposition, Medikamenteneinnahme, ein wiederholt erhobener klinischer Untersuchungsbefund (Hautveränderungen, Meningismus, Herzgeräusche, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, Augenhintergrund) und basale Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, BSG, CRP, Leberfunktionstests, Urinstatus, Tuberkulintest) sind zentrale Komponenten des diagnostischen Algorithmus (■ Abb. 9.2). Zur Abgrenzung eines Still-Syndroms können exzessiv hohe Ferritinpiegel hilfreich sein, die Wertigkeit von Prokallitonin zur Abgrenzung einer infektiösen von einer nichtinfektiösen Genese ist aber nach wie vor strittig. Der Schlüssel zur Diagnose liegt häufig in der Detektion organspezifischer Leitsymptome. Schwierig zu diagnostizieren sind intraabdominale, retroperitoneale und paraspinale Abszesse, Osteomyelitiden, Dentalabszesse, Sinusitiden, Cholangitiden, Fieber infolge einer Prostatitis, durch langsam wachsenden Erreger verursachte Endokarditiden und insbesondere extrapulmonale Manifestationen einer Tuberkulose. Bildgeben-

■ **Tabelle 9.11.** Häufige Ätiologien eines Fiebers unklarer Ursache^a

Infektionen: 25–30%	Neoplasien: 10–15%	Kollagenosen, Vaskulitiden: 9–15%	Verschiedenes: 9–23%
Extrapulmonale Tuberkulose	Non-Hodgkin-Lymphome	Rheumatisches Fieber	Medikamentenfieber
Intra-/retroperitoneale und paraspinale Abszesse	M. Hodgkin	Still-Syndrom	Periodisches Fieber
Endokarditis	Hämoblastosen	SLE	Familiäres Mittelmeerfieber
Hepatobiliäre Infektion	Solide Tumoren: Nierenzell-, Kolon-, Pankreaskarzinom; Hepatom, Vorhofmyxom, Lebermetastasen	Riesenzellarteriitis/Poly-myalgie rheumatica	Rezidivierende Lungenembolien
Chron. Osteomyelitis	M. Castleman	Rheumatoide Arthritis	Granulomatöse Hepatitis
Chron. Sinusitis	–	Polyarteriitis nodosa	M. Crohn
Brucellose	–	M. Wegener	Sarkoidose
M. Whipple	–	M. Behçet	Thyreoiditis
			Vorgetäushtes Fieber

^a 20–25% der Ätiologien von Fieber unklarer Ursache bleiben ungeklärt



■ **Abb. 9.2.** Diagnostische Algorithmen bei Fieber unklarer Ursache

de Verfahren sollten bei neu auftretenden Symptomen ggf. auch wiederholt eingesetzt werden. Weiterhin ist die adäquate Aufarbeitung klinischer Proben bezüglich der mikrobiologischen Diagnostik essentiell: Serumasservierung für Titerverläufe (Brucellose, Leptospiröse, Yersinien, Q-Fieber, Salmonellen), supplementier-

te Kulturmedien und prolongierte Kulturen, Kulturansätze von Biopsien. Okkulte Malignome (M. Hodgkin, T-Zell-Lymphome, Castleman-Erkrankung, Kolontumoren), rezidivierende subklinische Lungenembolien und Vaskulitiden (Panarteriitis nodosa) sind schwierig zu diagnostizierende Fieberursachen nichtinfekti-

öser Genese und erfordern in der Regel eine geeignete Biopsie. In neueren Statistiken wird bei etwa 20–30% der Fälle eines Fiebers unklarer Ursache keine definitive Diagnose gestellt, nach längerer Beobachtungzeit (>6 Monate) ist die Prognose dann aber in aller Regel gut.

Therapie

Die empirische Therapie eines Fiebers unklarer Genese erfolgt vor dem Hintergrund der relativen Wahrscheinlichkeit einer Differentialdiagnose und ihrer Bedrohlichkeit. Das Risiko einer Schädigung durch Therapieunterlassung muss sorgsam gegen die Risiken einer Therapiedurchführung abgewogen werden. Neutropeniker mit Fieber unklarer Genese benötigen eine sofortige empirische Antibiotikatherapie. Bei Patienten mit anderen Immundefekten und in der nosokomialen Situation orientiert sich die Dringlichkeit einer empirischen antiinfektiösen Therapie am Vorliegen von Organfunktionsstörungen (drohendes infektiöses Organversagen). Das Design der empirischen antimikrobiellen Therapie einer vermuteten fieberhaften Infektion bei immunkompromittierten Patienten richtet sich nach der für den jeweiligen Immundefekt zu erwartenden Erregerfrequenz und nach der Bedrohlichkeit der hierdurch verursachten Infektion. Beim klassischen Fieber unklarer Genese sollte demgegenüber die Indikation zur empirischen antiinfektiösen Therapie äußerst streng gestellt werden. Eine »Schrotschusstherapie« ist in jedem Fall zu vermeiden. Die probatorische tuberkulostatische Therapie für 3–6 Wochen kann sinnvoll sein bei positivem Tuberkulintest oder beim Nachweis von Granulomen in der Histologie (insbesondere bei granulomatöser Hepatitis) nach Ausschluss einer Sarkoidose und eines chronischen Q-Fiebers. Ein antibiotischer Therapieversuch kann in Einzelfällen auch gerechtfertigt sein bei hochgradigem Verdacht auf eine kulturnegative subakute Endokarditis. Keinesfalls darf der klinische Eindruck einer/keiner Therapieansprache aber eine exakte Infektionsdiagnostik anhand organbezogener Leitsymptome ersetzen. Die Gabe von Antipyretika (Salicylate, Paracetamol) sollte nicht reflexartig erfolgen, sondern sich an der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten orientieren. Sie ist dann zwingend, wenn durch die Fiebersymptomatik besondere Risiken (Myokardischämie bei Tachykardie, Substanzverlust durch Katabolismus und Exsikkose, zerebrale Anfallsanamnese) zu erwarten sind, bei deliranten Symptomen sowie bei extrem hohen Fieberwerten (>41°C). Ebenfalls streng zu stellen ist die Indikation zur Steroidtherapie bei Verdacht auf einen Autoimmunprozess, insbesondere beim fehlenden Nachweis charakteristischer serologischer Marker. Ein rascher Therapiebeginn ist allerdings notwendig bei Verdacht (hohe BSG, Kopfschmerzen, Dopplersonographie der Temporalarterien) auf eine Arteriitis temporalis (Risiko der Erblindung).

Literatur

- Blockmans D, Knockaert D, Maes A, de Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L (2001) Clinical value of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 32: 191
- Cunha BA (1996) Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 10: 111
- Hirschmann JV (1997) Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 24: 291
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (Infectious Diseases Society of America) (1997) 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25(3): 551–573
- Petersdorf RC, Beeson PB (1996) Fever of unexplained origin. *Medicine* 40: 1
- Pizzo PA (1999) Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 341(12): 893–900

9.4 Infektion bei Immunkompromittierung

Jürgen Lohmeyer

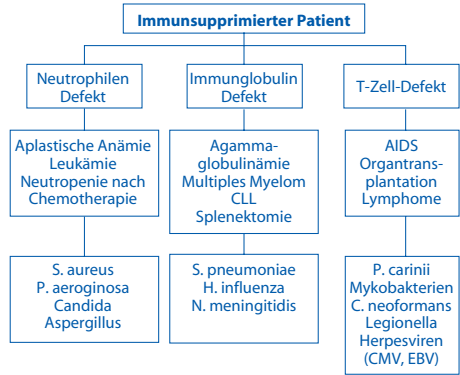
Einleitung

Durch Fortschritte in der supportiven Therapie hat die Zahl der Patienten, die mit klinisch relevanter Immunsuppression langfristig überleben, kontinuierlich zugenommen. Dieser Trend wird verstärkt durch intensivisierte Behandlungsregime in der Onkologie und Transplantationsmedizin. Entsprechend ansteigend ist die Prävalenz von Infektionskomplikationen bei abwegeschwächten Patienten, die sich überwiegend aus den folgenden Gruppen rekrutieren: Patienten mit angeborenen/ erworbenen Immundefekten oder hämatologischen Systemerkrankungen, Tumorpatienten nach Chemo-/Radiotherapie mit kurz- oder langdauernder Neutropenie, Patienten nach Transplantation von Knochenmark oder soliden Organen, Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie. Komplexe Defekte der Abwehrleistung finden sich darüber hinaus bei Patienten mit Diabetes mellitus, Leberzirrhose und chronischem Alkohol- oder Drogenabusus, aber auch nach Polytrauma und großflächigen Verbrennungen. Es besteht eine klare Beziehung zwischen Art, Schweregrad und Dauer der Immunsuppression und dem relevanten Erregerspektrum sowie der Infektionsfrequenz. Allerdings müssen exogene Faktoren (Umgebung, Prophylaxe, venöse Zugänge) mit berücksichtigt werden.

Ätiologie und Pathogenese

Die evolutionäre Spezialisierung distinkter »Hostdefense-Systeme« auf die Abwehr bestimmter Erregergruppen bedingt einen engen Zusammenhang zwischen der Art der Abwehrschwäche und der Suszeptibilität für spezifische opportunistische Infektionen (Abb. 9.3). Darüber hinaus bestimmen Schwere und Dauer der Immundefizienz die zu erwartende Infektionsfrequenz. So wird das Infektionsrisiko neutropenischer Patienten wesentlich determiniert durch die Zeit-

dauer einer schweren Neutropenie (<200 neutrophile Granulozyten/mm³). Das für neutropenische Patientenkollektive (s. folgende Übersicht) relevante Erregerspektrum umfasst in erster Linie gramnegative Darmbakterien, in zweiter Linie grampositive Keime und bei langdauernden Neutropenien regelhaft *Candida* ssp. und *Aspergillus* ssp. (Tabelle 9.12). Allerdings kann sich bei hämatologischen Systemerkrankungen das zu erwartende Erregerspektrum durch Defekte in weiteren Abwehrsystemen gravierend verschieben: Antikörpermangelsyndrome bei Non-Hodgkin-Lymphomen/multiplem Myelom/nach Splenektomie bedingen eine Suszeptibilität für kapseltragende Bakterien, Phagozytendefekte bei Haarzellenleukämie und Defekte der zellulären Immunität bei *M. Hodgkin* und peripheren T-Zell-Lymphomen bedingen eine Abwehrschwäche für intrazelluläre Erreger (*Mykobakterien*, *Viren*).



■ **Abb. 9.3.** Host-defense-Defekte und opportunistische Erreger

Häufigste Therapieformen mit zu erwartender Neutropenie <500/µl für >10 Tage

- Neutropenie ist sicher zu erwarten bei:
 - Remissionsinduktion bei AML in Primär- oder Rezidivtherapie
 - AML-Konsolidierung
 - Mehrfachinduktionen
 - Hochdosis ARA-C
 - Allogener KMT/PBSC
- Neutropenie ist möglich auch bei:
 - Remissionsinduktion Phase II bei ALL, besonders bei Mediastinalbestrahlung
 - Autologer KMT/PBSC
 - Grunderkrankung mit ausgedehnter KM-Infiltration oder initialer Hypo-/Aplasie
 - Früherer, unerwartet langer Neutropenie nach konventioneller Chemotherapie
 - Therapie mit Purinanaloga

Das Infektionsspektrum nach Transplantation ist postoperativ wesentlich geprägt durch Lokalkomplikationen abhängig von der Art der Transplantation. Im weiteren Verlauf spielen der Zeitabstand zur Transplantation und die Art der Immunsuppression eine entscheidende Rolle.

Eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden bei Patienten mit Autoimmunopathien erhöht das Risiko für schwere Infektionskomplikationen nur geringfügig

(etwa 1,5faches Risiko), und zwar insbesondere für eine Tuberkulose, Varizellen und rekurrende Herpes simplex-Infektionen. Risikofaktoren sind eine hohe tägliche Steroiddosis (>10 mg), eine hohe kumulative Dosis (>700 mg) und eine Infektpredisposition durch die Grunderkrankung.

Die Pathogenese der erhöhten Infektions susceptibility bei Diabetes mellitus, Alkohol- und Drogenabusus und nach Polytrauma/Verbrennung ist komplex. Neben einer abgeschwächten Reaktionsbereitschaft aller Abwehrsysteme spielen lokale Faktoren eine entscheidende Rolle: chronische Aspirationspneumonie mit Abszessbildung (*Klebsiellen*, *Staphylokokken*, *Anaerobier*) bei diabetischer Gastroparese und bei Bewusstseinsstörungen, emphysematöse Zystitiden/Pyelonephritiden bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen.

Klinik und Diagnostik

Zwar verlaufen auch bei Immundefizienz die meisten Infektionen fieberhaft, dennoch sind atypische Infektionsbilder häufiger. Septikämien können monosymptomatisch als hypotone Kreislaufreaktionen oder Tachykardien imponieren. Bei Patienten mit Immunsuppression sind differenzierte anamnestic Angaben über Art, Schwere und Dauer des Immundefektes von zen-

■ **Tabelle 9.12.** Erregerspektrum bei neutropenischem Fieber

	Häufig	Weniger häufig
Grampositiv	Koagulase-negative Staph., <i>Staph. aureus</i> Streptococcus species, <i>Enterococ. faecalis/faecium</i> , <i>Korynebakterien</i>	–
Gramnegativ	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas malt.</i> , <i>Citrobacterium</i> spp.
Anaerobier	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp.
Pilze	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.

traler Bedeutung. Mehrfachinfektionen durch verschiedene Opportunisten sind zu berücksichtigen. Die Differentialdiagnose muss sowohl die für den jeweiligen Immundefekt typischen opportunistischen Infektionen und sonstige Immundefektassoziierte Infektionen als auch koinzidente Infektionen ohne Bezug zur Immundefizienz einschließen. Die Rangfolge der Diagnostik von Infektionen bei immunkompromitierten Patienten richtet sich nach der zu erwartenden Erregerfrequenz und der Bedrohlichkeit der Infektion. Hochauflösende bildgebende Verfahren sind unverzichtbar zur Detektion von fokalen Organmanifestationen (Kandidaabszesse der Leber, Infiltrationen der Lunge bei CMV-Pneumonie). Allerdings führt die abnorme Wirtsreaktion häufig zu einer veränderten Röntgenmorphologie, die bei der Bewertung beachtet werden muss. In jedem Fall sollte vor Therapieeinleitung eine adäquate Asservierung von Blutkulturen, Sputum, Urin und Stuhl zur mikrobiologischen Diagnostik erfolgen. Die Bewertung mikrobiologischer Befunde unter dem Aspekt einer sekundären Therapiemodifikation muss äußerst kritisch erfolgen und zwingend den klinischen Gesamtkontext berücksichtigen (■ Übersicht).

Eine möglichst weitgehende, auch invasive Diagnostik von Infektionen ist vor dem Hintergrund der oft langfristig zusammen mit der Grunderkrankung zu therapierenden opportunistischen Infektionen entscheidend wichtig.

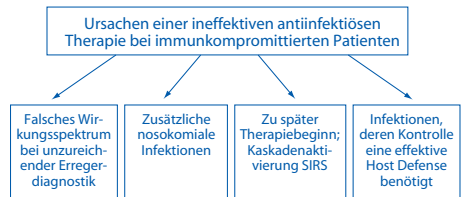
Fehler bei der Bewertung mikrobiologischer Befunde

- Bewertung kolonisierender Mikroorganismen (vergrünende Streptokokken, Koagulasenegative Staphylokokken, Candida) aus Mundhöhle und Oropharynx als Erreger pulmonaler Infiltrate
- Bewertung einer unter Antibiose selektierten Restflora (Enterokokken unter Cephalosporintherapie) als ätiologisch relevante Infektionserreger
- Bewertung von Verunreinigungen in der Blutkultur als Bakteriämieerreger (einmaliger Nachweis von Korynebakterien oder Koagulasenegativen Staphylokokken)
- Falsche Kausalzusammenhänge zwischen Keimnachweis und manifester Infektion (Koagulasenegative Staphylokokken in der Blutkultur und Lungeninfiltrate)

Therapie

Die antiinfektiöse Therapiestrategie wird bei immunkompromitierten Patienten zentral von der Art und dem Schweregrad der Abwehrschwäche determiniert. Nicht nur die aktuelle klinische Bedrohlichkeit des infektiösen Bildes, sondern auch die kurz- und mittelfristige Risikoabschätzung für eine lebensbedrohliche Infektmanifestation ist von entscheidender Relevanz. Häufige Ursachen eines Therapieversagens sind in ■ Abb. 9.4 zusammengefasst.

Hochgradige Neutropenie Bei hochgradiger Neutropenie ist bei Infektionsverdacht in der Regel eine unmittelbare empirische Therapie unverzichtbar, die gramnegative Erreger einschließlich Pseudomonaden sowie grampositive Erreger erfasst. Hierfür in klinischen Studien optimierte Regime sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst. Bei Patienten mit Fieber und Zeichen einer Infektion des Gastrointestinaltrakts oder des Perianalbereichs muss das Aktivitätsspektrum der empirischen antimikrobiellen Therapie Anaerobier und Enterokokken sicher einschließen. Die initiale Einbeziehung von Koagulasenegativen Staphylokokken und Methicillinresistenten Staph.-aureus-Stämmen (MRSA) durch Gabe von Glykopeptidantibiotika ist demgegenüber auch bei zentraler Venenkatheterversorgung nicht essentiell, für Koagulasenegative Staphylokokken kann der Keimnachweis abgewartet werden, bezüglich MRSA ist die Inzidenz bislang extrem niedrig. Bei längerer Neutropenienphase und radiologischem Nachweis eines Lungeninfiltrates ist bereits initial eine empirische antimykotische Therapie zwingend. Es existieren keine Konsensumfehlungen zur **prophylaktischen Gabe von Antibiotika/mykotika** bei neutropenischen Patienten, bei Hochrisikopatienten mit langer Neutropenedauer werden jedoch häufig Chinolone und Azole p.o. prophylaktisch eingesetzt, weil die Infektionsinzidenz hierdurch nachgewiesenermaßen reduziert wird. Hohe Steroiddosen bei neutropenischen Patienten machen eine Pneumocystis jirovecii-Pneumonieprophylaxe mit TMP-SMX notwendig. Die durch die Antibiotikaprophylaxe veränderte Resistenzsituation muss für das Design der interventionellen Therapie des neutropenischen Fiebers zwingend beachtet werden. Bei jedem febrilen neutropenischen Patienten sollten individuelle Faktoren (vorausgegangene Infektionen, vorausgegangene Antibiotikatherapien, spezielle lokale Resistenzsituation) bei einer antiinfektiösen Therapie mit berücksichtigt werden. Ob besondere Therapiemodalitäten (orale Antibiose, ambulante Therapieführung), deren Effektivität in klinischen Studien belegt ist, im Einzelfall in Betracht kommen, hängt stark vom individuellen Risikoprofil ab (■ Übersicht).



■ Abb. 9.4. Ursachen für das Versagen der antiinfektiösen Therapie

Therapie des neutropenischen Fiebers**Initialtherapie bei neutropenischem Fieber**

- Acylaminopenicillin oder Dritt-/Viertgenerationscephalosporin + Aminoglykosid
- Monotherapie mit Ceftazidim, Cefpim, Piperacillin/Tazobactam oder Carbapenem

Verpassen der Initialtherapie

- Keine Therapieansprache innerhalb von 48–72 h
 - Carbapenem (falls vorher nicht eingesetzt)
 - Chinolon (falls nicht prophylaktisch eingesetzt)
 - Zugabe von Glykopeptiden
 - Austausch von Gentamycin gegen TMP-SMX bei Verdacht auf schleichende bakterielle Infektion
 - Amphotericin B 0,5 mg/kg/Tag bei Verdacht auf Pilzinfektion (5–10% bei erster Fieberepisode)
- Fieberrezidiv >72 h nach Therapiebeginn bei fehlendem Keimnachweis
 - Amphotericin B 0,5 mg/kg/Tag

Bei Keimnachweis

- Keimspezifische Antibiose nach Resistenz
- Bei Pilzinfektionen:
 - a) Azole (Fluconazol 2×200–400 mg/d, Voriconazol 4 mg/kg), Posaconazol 2×400 mg/d)
 - b) Echinocandine (Caspofungin 50mg/d)
 - c) Amphotericin B 0,5 mg/kg/Tag
 - d) Amphotericin B 0,5 mg/kg/Tag + 5-Flucytosin (4-mal 25 mg/kg p.o. bei weniger empfindlichen Kandidastämmen und allen Fadenpilzen)
 - e) Liposomales Amphotericin B in speziellen Situationen: Niereninsuffizienz, hepato-splenische Kandaabszesse

Infektionsprophylaxe bei Neutropenie (Hochrisiko)

- Beginn bei einer Neutrophilenzahl <500/Tag bis zum Abklingen der Neutropenie
 - Norfloxacin 2-mal 400 mg/Tag p.o., Ciprofloxacin 2×500 mg/Tag p.o.
 - Acyclovir 3-mal 250 mg/Tag p.o.

**– Zusätzliche Optionen:**

- Bei hoher Infektionsrate mit grampositiven Erregern: Abdeckung im grampositiven Bereich (Vancomycin 2-mal 500 mg/Tag i.v.)
- Bei hoher Infektionsrate mit Pilzen: antimykotische Prophylaxe (Azole)
- Bei prolongierter Neutropenie: Wachstumsfaktoren, Zytokine (G-CSF, GM-CSF)

Defekte der humoralen Immunantwort Bei Defekten der humoralen Immunantwort (primäre und sekundäre Antikörpermangelsyndrome bei chronisch lymphatischer Leukämie und multiplem Myelom, Splenektomie, funktionelle Splenektomie bei Sichelzellanämie, Komplementdefekte) ist eine auf kapseltragende Bakterien (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis*) ausgerichtete empirische Therapie notwendig, zusätzlich ist die i.v.-Gabe von Immunglobulinen bzw. Frischplasmen (bei Komplementdefekten) sinnvoll. Spezifische Defekte einzelner Krankheitsentitäten (Phagozytosedefekt bei Haarzellenleukämie, zellulärer Immundefekt beim M. Hodgkin) oder Therapiemodalitäten (Induktion zellulärer Immundefekte bei einer Behandlung mit Nukleosidanaloga) bestimmen das zu erwartende Erregerspektrum und sind bei der Therapieplanung zu beachten.

Transplantierte Patienten Bei transplantierten Patienten ist neben dem transplantierten Organ (hohes Risiko einer Pilzinfektion nach Leber- und Knochenmarkstransplantation, geringes Risiko bei Nieren- und Herztransplantation) der zeitliche Abstand zur Transplantation von zentraler Bedeutung für das zu erwartende Infektionsspektrum (■ Tabelle 9.13). Infektionen nach Transplantation werden nach Rubin et al. drei Zeitfenstern zugeordnet: Tag 0–30 (frühe Infek-

■ **Tabelle 9.13.** Zeitliche Abfolge der Abwehrdefekte nach Transplantation

Gestörter Abwehrmechanismus	Zeit nach Transplantation	Relevante Pathogene
Lokale Abwehrmechanismen Integrität von Haut und Schleimhäuten, Gastrointestinaltrakt etc.)	Frühe Periode (0–4 Wochen)	Bakterien, Herpes-simplex-Virus
Neutrophilen-/Phagozytenfunktion	Frühe Periode (0–4 Wochen)	Bakterien; <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Zelluläre Immunität	Mittlere Periode (2–6 Monate)	<i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Nocardia</i> spp.: Mykobakterien; Herpesviren, (CMV, EBV, HHV 6,7); <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; <i>Aspergillus</i> spp. und andere Pilze, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i> , Papovaviren (JC, BK)
Humorale Immunität	Mittlere (2–6 Monate) und späte Periode (>6 Monate)	Kapseltragende Bakterien; <i>Aspergillus</i> spp.; <i>Pneumocystis jiroveci</i> und <i>Varicella-Zoster-Virus</i>

tionen), Monat 2–6 (mittlere Phase), nach 6 Monaten (späte Phase). In der frühen Phase nach Transplantation solider Organe dominieren Wundinfektionen durch Bakterien und Pilze (*Candida albicans* nach Leber-/Pankrestransplantation), mit einer Herpes-simplex-Reaktivierung ist bei HSV-seropositiven Patienten insbesondere bei intensivierter Immunsuppression (T-Zell-Depletion durch Antilymphozytenglobulin oder anti-CD3/anti-CD25 Antikörper) zu rechnen. Das Infektionsspektrum in der frühen Phase nach Knochenmarktransplantation wird durch die Neutropenie (Pneumonien durch Bakterien und Pilze, Pilzabszesse der Leber, neutropenische Enterokolitis, Asper-

gillosen) bestimmt, hinzu kommt die HSV-Reaktivierung. In der mittleren Phase erhöht die ausgeprägte Immunsuppression die Suszeptibilität für opportunistische Erreger wie *Listeria monocytogenes*, Zytomegalie (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV; Reaktivierung, selten Neu-/Zweitinfektion durch das transplantierte Organ), *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* und *Aspergillus* ssp.

Die CMV-Infektion ist die bei weitem häufigste virale Infektion nach Transplantation, sie tritt am häufigsten nach Lungentransplantation (Hochrisikogruppe), mit mittlerer Häufigkeit nach Leber-, Herz-

■ **Tabelle 9.14.** Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen nach Transplantation

Erreger	Erkrankung	Therapie	Prophylaxe
Aspergillus	Invasive Aspergillose	Voriconazol (4mg/kg) i.v./p.o. oder Caspofungin 50 mg/Tag i.v. für 2–3 Wochen	Voriconazol oder Posaconazol p.o.
Candida spp.	Mukokutane Candidiasis, Ösophagitis, Candidemia	Clotrimazol, Nystatin, Amphotericin p.o.; Fluconazol 100 mg/Tag für 2–3 Wochen; Amphotericin B 0,5–0,7 mg/kg/Tag oder Fluconazol 800 mg/Tag i.v. oder Caspofungin 50 mg/Tag für 2–3 Wochen	Fluconazol p.o. oder Itraconazol p.o.
Cryptococcus neoformans	Pneumonie, Meningitis	Amphotericin B 0,5–0,7 mg/kg/Tag i.v. + 5-Fluorcytosin 100 mg/kg/Tag für 14 Tage, Erhaltungstherapie mit Fluconazol 400 mg/Tag p.o. für 10 Wochen	Fluconazol p.o.
CMV	Multiorganinfektion CMV-Pneumonitis	Ganciclovir 2-mal 5 mg/kg i.v. für 14–28 Tage, Valganciclovir p.o. Ganciclovir 2-mal 5 mg/kg i.v. + i.v.; Immunglobulin 500 mg/kg/Tag für 14 Tage Alternativ: Foscarnet, Cidofovir	i.v. Immunglobulin 10 g/4 Wochen
HSV	Mukokutan Disseminiert	Acyclovir 5-mal 200 mg p.o. für 7 Tage Acyclovir 3-mal 5–10 mg/kg/Tag für 7–14 Tage	Acyclovir p.o.
Legionellen	Pneumonie	Erythromycin 4-mal 1 g ± Rifampicin für 3 Wochen Alternativ: Levofloxacin 500 g/Tag ± Rifampicin für 3 Wochen	–
Listerien	Meningitis	Ampicillin + Gentamycin Alternativ: TMP-SMX 15–20 mg/kg/Tag	–
Mycobacterium tuberculosis	Pulmonal oder extrapulmonal	INH 300 mg/Tag für 9 Monate, Rifampicin 600 mg/Tag für 6 Monate, PZA 20 mg/kg/Tag für 3 Monate	INH 300 mg/Tag
Nocardia	Pneumonie, Abszesse	TMP-SMX 15 mg/kg/Tag für 6 Monate Alternativ: Minocyclin 2-mal 200 mg p.o.; Ceftriaxon oder Imipenem bei schwerem Verlauf	–
Pneumocystis jiroveci	Pneumonie	TMP-SMX 15–20 mg/kg/Tag i.v. 14–21 Tage Alternativ Pentamidine 4 mg/kg/Tag i.v.; Steroide bei schwerem Verlauf	TMP-SMX p.o.
Toxoplasma gondii	Meningoenzephalitis; Myokarditis/ Perikarditis; Hepatitis/ Chorioretinitis	Pyrimethamin 2-mal 50–100 mg p.o. Tag 1, dann 25 mg/Tag + Folsäure + Sulfadiazin 1–1,5 g/Tag p.o. Alternativ: Clindamycin + Pyrimethamin + Folsäure	TMP-SMX p.o.
Varicella-Zoster-Virus	Lokalisierter Zoster Disseminierte Infektion	Acyclovir 10 mg/kg i.v. alle 8 h oder 5-mal 800 mg p.o. für 7–10 Tage Acyclovir 500 mg/m ² i.v. alle 8 h für 7–14 Tage (+ VZV-Immunglobulin)	

und Pankreastransplantation (mittleres Risiko), seltener nach Nierentransplantation auf und manifestiert sich als systemische (febrile Neutropenie mit Arthralgie/Arthritis) oder Organinfektion (CMV-Hepatitis, -Pneumonitis, -Enteritis). In der späten Phase (>6 Monate nach Transplantation) dominieren Reaktivierungen des Varicella-Zoster-Virus und Umgebungserreger (Influenza, RSV, kapseltragende Bakterien), selten kommt es zur Reaktivierung von Papovaviren (JC, BK-Virus) und zur CMV-Retinitis. Die antiinfektiöse Therapiestrategie in der Posttransplantationsphase (Tabelle 9.14) orientiert sich an dem individuellen Risikoprofil des Patienten und der kritischen Evaluation mikrobiologischer Befunde. Eine Modifikation/Reduktion der immunsuppressiven Therapie ist mit in Betracht zu ziehen, immunsupportive oder -stimulierende Therapieansätze sind weitgehend experimentell.

Literatur

- Akerle T, Lightman S (1999) Current and novel agents for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Drugs R D* 2(5): 289–297
- Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organtransplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. (1999) A doubleblind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for lowrisk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341(5): 305–311
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992) CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 20: 271–274
- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. (American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel) (2000) 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidencebased, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 18(20): 3558–3585

9.5 Nosokomiale Infektionen

Jürgen Lohmeyer

Einleitung

Nosokomiale Infektionen, die im Krankenhaus oder anderen medizinischen Versorgungseinrichtungen erworben werden, betreffen nach Schätzungen mehr als 5% aller hospitalisierten Patienten. Neben der hierdurch verursachten Morbidität und Mortalität stellt die zunehmende Übertragung multiresistenter Erreger (z. B. Methicillinresistente Staphylokokken, MRSA, Erreger mit ‚extended spectrum β -lactamases‘ (ESBL)) in Versorgungseinrichtungen des Gesundheitssystems ein gravierendes Problem dar. Das im Jahr 2001 in Kraft getretene Infektionsschutzgesetz fokussiert speziell auf diesen Sachverhalt und schreibt Maßnahmen zur Erfassung und Eingrenzung nosokomialer Infektionen zwingend vor. Nosokomiale Infektionen können auf vielfältige Weise erworben werden, in der Praxis dominieren jedoch Blasenkatheterassoziierte Harnwegs-

infektionen, postoperative Wundinfektionen, Beatmungsassoziierte Pneumonien und Venenkatheterassoziierte Bakteriämien. Bei Patienten, die Antibiotika erhalten haben (auch als perioperative Prophylaxe), kann nosokomial eine Antibiotikaassoziierte pseudomembranöse Kolitis auftreten, die durch den Sporen- und Toxinbildner *Clostridium difficile* ausgelöst wird.

Ätiologie und Pathogenese

Infektionen, die später als 48 h nach Krankenhausweisung auftreten, werden als nosokomial angesehen. Nosokomial erworbene Infektionen können auch erst nach Entlassung manifest werden (innerhalb von 7 Tagen, z. B. Wundinfektionen). Die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen sind *Staphylococcus* spp. und *Pseudomonas aeruginosa*. Bei immunkompromittierten Patienten spielen darüber hinaus Pilzinfektionen mit *Candida* spp. und *Aspergillus* eine wichtige Rolle. An der Pathogenese von Blasenkatheterassoziierten Harnwegsinfektionen sind sowohl die periurethrale mikrobielle Kolonisation und Aszension (insbesondere bei Frauen) als auch die intraluminale Keimassenzion im Biofilm des Katheters beteiligt. Das Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu erwerben, ist bei intubierten Patienten durchschnittlich um den Faktor 2–4 erhöht und kann in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren 50% übersteigen. Die oropharyngeale und gastrische Kolonisation spielt eine kritische Rolle in der Pathogenese der nosokomialen Pneumonie durch subklinische Aspiration, die dermale Kolonisation ist relevant für das Risiko einer Katheterassoziierten Bakteriämie. Die Häufigkeit gramnegativer Bakteriämien ist über die vergangenen Jahrzehnte weitgehend konstant, die Frequenz der Isolate grampositiver Erreger (*Staphylokokken*, *Enterokokken*) und *Candida* spp. hat demgegenüber deutlich zugenommen. Diese veränderte Erregerkonstellation findet sich auch für die nosokomiale Endokarditis als Folge von nosokomialen Bakteriämien. Das Auftreten multiresistenter Keime korreliert hierbei mit dem Umfang des Antibiotikaeinsatzes.

Klinik und Diagnostik

Nosokomiale Infektionen präsentieren sich häufig als im Krankenhaus neu aufgetretenes Fieber. Neben der individuellen Vorgeschichte (Grunderkrankung, Abwehrschwäche) sind auch die durchgeführten diagnostischen/therapeutischen Prozeduren (Operationen, Drainagen, zentrale oder periphere venöse Zugänge, Blasenkatheeter, Intubation etc.) entscheidend für die Diagnose. Das diagnostische Basisprogramm umfasst Differentialblutbild, C-reaktives Protein, eine Lungenaufnahme sowie Blut- und Urinkulturen. Bei Diarrhöen sind Stuhlkulturen und der Nachweis des *Clostridium difficile*-Toxins, bei Wundinfektionen Abstriche des Wundsekrets, bei Beatmung wiederholte Gram-Färbungen und Kulturen des Absaugmaterials notwendig. Bei hochgradigem klinischen Verdacht auf eine Venenkatheterinfektion (Rötung der Einstichstelle, Induration, Sekretaustritt) sollte der Katheter entfernt und die

■ **Tabelle 9.15.** Behandlung Venenkatheter-assoziiierter Infektionen

Erreger	Dauer der Therapie	Katheterentfernung notwendig
Koagulase-negative Staphylokokken	7 Tage	Nein
Staphylokokkus aureus – unkompliziert	10–14 Tage	Ja
S. aureus – kompliziert (Phlebitis, Endokarditis)	4–6 Wochen	Ja
Grampositive Bazillen/Korynebakterien	7 Tage	Ja
Gramnegative Stäbchen (E. coli, Enterobacter, Klebsiellen, Pseudomonas spp., S. maltophilia)	7–10 Tage	Ja
Candida species	14 Tage	Ja
Mykobakterien (M. Chelonae, fortuitum)	14 Tage	Ja

Katheterspitze mikrobiologisch untersucht werden. Zur Diagnose der Kathetersepsis bei klinisch unauffälliger Venenkathetereintrittsstelle werden Blutkulturen sowohl über den zentralen Katheter als auch über eine periphere Vene entnommen und die jeweilige Keimzahl quantitativ untersucht. Insbesondere bei chirurgisch implantierten Kathetern kann bei Katheterkolonisation in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Keim (■ Tabelle 9.15) eine antibiotische Sanierung versucht werden.

Therapie

Präventive Hygienemaßnahmen sind von zentraler Bedeutung für die Verhinderung nosokomialer Infektionen. Die nachfolgenden Therapieempfehlungen für nosokomiale Infektionen müssen vor diesem Hintergrund gesehen werden und durch entsprechende Hygienemaßnahmen sinnvoll ergänzt werden (Hygieneplan, Dokumentation gehäufter nosokomialer Infektionen nach dem Infektionsschutzgesetz, Surveillance multiresistenter Keime).

Nosokomiale Harnwegsinfektion Bei regelmäßiger intermittierender Katheterisierung oder Dauerblasenkatheter ist die Behandlung einer **asymptomatischen** Bakteriurie in der Regel nicht indiziert. Vor invasiven Prozeduren im Urogenitalsystem (nicht vor routinemäßigem Blasen Katheterwechsel) sollte bei bestehender Bakteriurie eine antimikrobielle Therapie zur Prävention von Bakteriämie und Sepsis erfolgen. Bei Frauen, bei denen nach BK-Entfernung die Bakteriurie >48 h persistiert, ist eine antibiotische Therapie zu erwägen. Bei **symptomatischer** Infektion richtet sich die antimikrobielle Therapie nach dem Ergebnis der Urinkultur; Optionen für eine enterale oder parenterale Therapie sind in den ■ Tabelle 9.16 und ■ Tabelle 9.17 zusammengefasst. Langliegende Katheter müssen vor Beginn der antibiotischen Therapie gewechselt werden (Biofilm). Bei Zeichen einer systemischen Infektion ist eine empirische Therapie erforderlich, bei deren Auswahl mikrobiologische Vorbefunde des Patienten und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen sind. Aminoglykoside und Ampicillin sind häufig ausreichend, bei Zeichen des Nierenversagens sind

Breitspektrum-Betalaktam-Antibiotika oder Fluorchinolone vorzuziehen. Bei weiterhin notwendiger BK-Versorgung sollte die Behandlungsdauer kurz sein (5–7 Tage), eine längere Therapiedauer trägt häufig zur Resistenzentwicklung und Einschränkung zukünftiger Therapieoptionen bei. Nach Katheterentfernung und bei intermittierender Katheterisierung sollte je nach Schweregrad der Infektion 7–14 Tage behandelt werden. Die effektivste Maßnahme zur Prävention einer Katheterassoziierten Harnwegsinfektion ist die zeitliche Begrenzung der BK-Versorgung; ein geschlossenes Drainagesystem verzögert das Auftreten von Infektionen. Eine antimikrobielle Therapie vor BK-Versorgung und nach Entfernung vermindert das Risiko von Harnwegsinfektionen, wird aber wegen der Selektion resistenter Keime nicht empfohlen. Ineffektiv sind das tägliche periurethrale Reinigen mit Seife oder Desinfizienz, die Zugabe von Desinfizenzien zum Urinbeutel und das Coating des BK mit antibakteriellen Substanzen.

■ **Tabelle 9.16.** Orale Antibiotika zur Therapie von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Antibiotikum	Dosierung
Penicilline	
Amoxycillin	3-mal 500 mg
Amoxycillinclavulansäure	3-mal 625 mg
Cephalosporine	
Cefaclor	4-mal 500 mg
Cefixime	1-mal 400 mg
Cefuroxime axetil	2-mal 250 mg
Fluoroquinolone	
Levofloxacin	1-mal 250 mg
Ofloxacin	1-mal 400 mg
Ciprofloxacin	2-mal 250–500 mg
Fleroxacin	1-mal 400 mg
Andere	
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	2-mal 160/800 mg

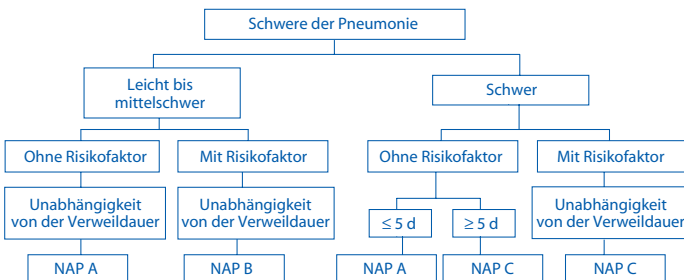
■ Tabelle 9.17. Parenterale Antibiotika zur Therapie von kateterassoziierten Harnwegsinfektionen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Antibiotikum	Dosierung
Aminoglykoside	
Amikacin	1-mal 15 mg/kg
Gentamycin	1-mal 5 mg/kg
Tobramycin	1-mal 5 mg/kg
Penicilline	
Ampicillin	4-mal 2 g
Piperacillin	3-mal 4 g
Piperacillin/Tazobactam	3-mal 4,5 g
Cephalosporine	
Cefazolin	3-mal 2 g
Cefotaxim	3-mal 2 g
Cefepime	2-mal 2 g
Ceftazidime	3-mal 2 g
Andere	
Aztreonam	4-mal 1 g
Imipenem/cilastin	4-mal 500 mg

Nosokomiale Wundinfektion Die primäre Therapiemaßnahme einer postoperativen Wundinfektion ist die chirurgische Eröffnung der Wunde sowie die Ausräumung des infizierten Materials. Eine begleitende empirische Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt der Wundrevision ist nur indiziert, wenn Zeichen einer signifikanten systemischen Entzündungsreaktion (Temperatur >38 °C, Leukozytose >12.000) oder einer fortgeschrittenen Lokalinfektion vorliegen (Erythem >5 cm; **■ Abb. 9.6**). Die Antibiotikaauswahl richtet sich nach der Gramfärbung des Wundexsudates und der Art des operativen Eingriffs. Infektionen im Kopf-, Hals-, Stamm- und Extremitätenbereich werden in der Regel durch Staphylokokken, seltener durch Streptokokken verursacht. Bei Nachweis grampositiver Erreger sind Cefazolin oder Oxacillin, bei Betalaktam-Antibiotikaallergie Clindamycin oder Vancomycin sinnvoll. Bei Wundinfektionen der Axilla sind gramnegative Erreger zu berücksichtigen, nach Operationen mit Eröffnung des Peritoneums oder des Gastrointestinaltrakts

fakultative oder obligate Anaerobier. Hier sind Ampicillinsulbactam oder bei Betalaktam-Antibiotikaallergie Moxifloxacin oder Aztreonam plus Clindamycin oder plus Metronidazol möglich. Die Behandlung sollte nach Abklingen der systemischen Entzündungszeichen abgesetzt werden (in der Regel <3 Tage), eine orale Sequenztherapie ist häufig sinnvoll. Bei invasiven Wundinfektionen durch betahämolyisierende Streptokokken oder histiotoxische Clostridiumstämme (Manifestation oft innerhalb von 48 h nach der Operation) ist in jedem Fall zusätzlich zur umfangreichen Wundrevision eine unmittelbare antimikrobielle Therapie zwingend. Penicillin G (30 Mio. IE/Tag) ist bei gesicherter Diagnose ausreichend, Cefazolin und Vancomycin erfassen zusätzlich Staphylokokkeninfektionen, die Zugabe von Metronidazol ist bei Verdacht auf eine Anaerobierbeteiligung zu erwägen.

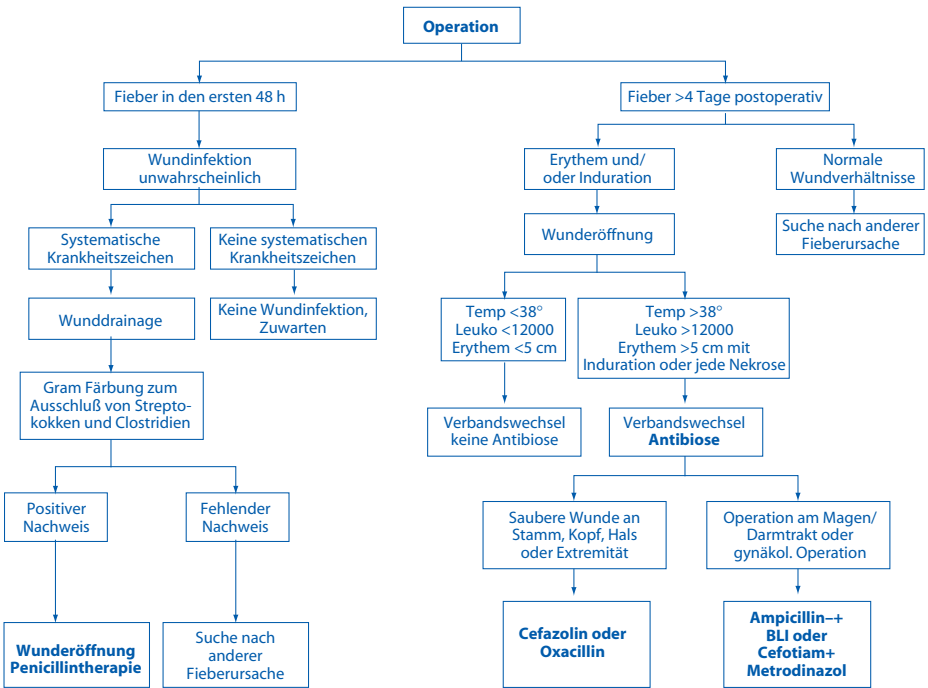
Nosokomiale Pneumonie Es werden Pneumonien mit einer leichten bis mittelschweren Symptomatik von schweren Verlaufsformen mit respiratorischer Insuffizienz, einer rapiden radiologischen Verschlechterung bzw. dem Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines Multiorganversagens unterschieden (**■ Abb. 9.5**). Häufige Erreger sind bei Infektionen mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik ohne zusätzliche Risikofaktoren unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts neben *S. pneumoniae* und *S. aureus* gramnegative Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* und *Proteus* ssp. Das gilt gleichermaßen für schwer verlaufende Pneumonien, sofern der stationäre Aufenthalt vor der Pneumoniemanifestation <5 Tage beträgt und keine weiteren besonderen Risikofaktoren vorliegen. Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (**■ Tabelle 9.18**) können zusätzliche Hospitalerreger als Verursacher einer Pneumonie in Frage kommen. Nach Kopftraumata, neurochirurgischen Eingriffen, Koma sowie bei Diabetikern und niereninsuffizienten Patienten ist mit Staphylokokkeninfektionen zu rechnen, sodass die empirische Therapie in Abhängigkeit von der Prävalenz Methicillinresistenter Stämme durch ein Glykopeptid erweitert werden sollte. Das potentielle Vorkommen von anaeroben Keimen nach chirurgischen Eingriffen im Oropharynx und im Abdomen, bei Bewusstseinsstörung sowie gestörtem Schluckakt bzw. Regurgitati-



■ Abb. 9.5. Klassifizierung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie (NAP)

■ **Tabelle 9.18.** Risikofaktoren für das Auftreten zusätzlicher nosokomialer Keime als Erreger einer Pneumonie

Risikofaktor	Erregerassoziation
Störung des Schluckaktes, Regurgitation, Chirurgische Eingriffe in Oropharynx und Abdomen, Gesicherte Aspiration, Bewusstseinsstörung	Anaerobier
Neurochirurgische Eingriffe, Koma, Kopftraumata, Nierenversagen, Diabetes mellitus	Staphylococcus aureus
Strukturelle Lungenerkrankungen, Antibiotische Vorbehandlung, Lange Verweildauer auf einer Intensivstation	Pseudomonas aeruginosa
Hohe Cortisondosierungen, Hämatologische Systemerkrankungen	Legionellen



■ **Abb. 9.6.** Algorithmus zum Antibiotikaeinsatz bei nosokomialen Wundinfektionen

on (Aspirationspneumonie) sollte bereits bei der Auswahl der empirischen Therapie durch den Einsatz von Kombinationen mit Anaerobierwirksamkeit berücksichtigt werden. Patienten mit vorbestehenden strukturellen Lungenerkrankungen (COPD), antibiotischer Vorbehandlung oder längerer Verweildauer auf einer Intensivstation sind prädisponiert für Pseudomonasinfektionen. Auch bei Patienten, bei denen nach einer stationären Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen eine schwer verlaufende Pneumonie auftritt, müssen Erreger wie Pseudomonaden, Acinetobacter spp. und Stenotrophomonas maltophilia berücksichtigt werden (■ Tabelle 9.19). Neben dieser Ausrichtung der initialen antimikrobiellen Therapie an der Zuordnung von bestimmten Leitkeimen zu definierten Risikokonstellationen muss lokal die jeweilige «Kleinraumepidemiolo-

gie» berücksichtigt werden. Die antimikrobiellen Therapieregime sind deshalb anhand der klinischen Ergebnisse sowie Erreger- und Resistenzdaten zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechend zu korrigieren.

Katheterassoziierte Bakteriämie Etwa ein Drittel aller nosokomialen Sepsisfälle ist auf intravasale Katheter, vor allem auf zentrale Venenkatheter zurückzuführen (Infektion der Katheteraustrittsstelle, Tunnelinfektionen). Koagulasenegative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Enterokokken und Candida spp. sind die häufigsten Erreger von Katheterinfektionen, gefolgt von gramnegativen Stäbchen (E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Klebsiella spp., Serratia spp.), Corynebacterium spp. und Bacillus spp. Das Entfernen des Katheters ist die wichtigste Maß-

▣ **Tabelle 9.19.** Therapie nosokomialer Pneumonien

Nosokomiale Pneumonie (NAP)	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
<p>NAP A (ohne Risikosituation): Leichte bis mittelschwere Pneumonie unabhängig von der Verweildauer Oder schwere Verlaufsformen bis zum 5. Tag nach Hospitalisation</p> <p>NAP B (mittleres Risiko): Störung des Schluckaktes, Regurgitation, chirurgische Eingriffe im Oropharynx, Bewusstseinsstörung</p> <p>Antibiotische Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankung, lange Intensivbehandlung</p>	<p>Haupterreger: <i>S. pneumoniae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Staph. aureus</i>, <i>E. coli</i>, <i>Haemoph. influenzae</i>, <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i></p> <p>NAP-A-Haupterreger + Anaerobier</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Zweit-/Drittgeneration Cephalosporin oder Aminopenicillin ± Betalactamase-Inhibitor (BLI) Oder Fluorchinolon + Clindamycin</p> <p>Acylaminopenicillin/BLI oder Carbapenem oder <i>Driftgeneration Cephalosporin</i> + Clindamycin oder Fluorchinolon + Clindamycin</p> <p>Viertgeneration Cephalosporin oder Acylaminopenicillin/BLI oder Carbapenem <i>plus</i> Fluorchinolon oder Aminoglykosid</p> <p>Wie NAP A <i>plus</i> Makrolid Rifampicin</p>	<p>7–10 Tage</p> <p>7–10 Tage</p> <p>7–10 Tage</p> <p>7–10 Tage</p> <p>7–10 Tage</p>
<p>Hohe Cortisonosis, hämatologische Systemerkrankung</p> <p>Neurochirurgische Eingriffe, Koma, Kopftrauma, Nierenversagen, Diabetes mellitus</p> <p>NAP C (hohes Risiko): Schwere Pneumonie nach >5 Tagen Verweildauer oder schwere Verlaufsform unabhängig von der Verweildauer mit zusätzliche Risikofaktoren (Respiratortherapie, antibiotische Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankung)</p>	<p>Legionellen</p> <p><i>Staph. aureus</i>, MRSA endemisch</p> <p>Haupterreger + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Stenotrophomonas malt.</i></p>	<p>Wie NAP A <i>plus</i> Glykopeptide bei MRSA</p> <p>Wie NAP A <i>plus</i> Glykopeptide bei MRSA</p> <p>Viertgeneration Cephalosporin oder Acylaminopenicillin/BLI oder Carbapenem <i>plus</i> Fluorchinolon oder Aminoglykosid</p>	<p>7–10 Tage</p> <p>7–10 Tage</p> <p>7–10 Tage</p>

nahme, diese sollte insbesondere erfolgen bei Nachweis einer Staphylococcus aureus-Bakteriämie, einer Fungämie und Zeichen einer Lokalinfektion (Katheteraustrittsstelle, Taschen- und Tunnelinfektion, infizierte Thrombose). Die empirische antimikrobielle Therapie bei Verdacht auf eine katheterassoziierte Sepsis richtet sich nach der Antibiotikaresistenz der bedrohlichsten Erreger und sollte in jedem Fall Staph. aureus erfassen. Bei nachgewiesener Katheterassoziiierter Sepsis richtet sich die Antibiotikatherapie nach dem Antibiotogramm des Erregers. Die Therapiedauer beträgt 5–7 Tage, bei Staph. aureus und Enterokokken 10–14 Tage (■ Tabelle 9.15). Bei lebensbedrohlichen Infektionen (nicht bei Kolonisation) mit multiresistenten Kokken, vor allem aber Infektionen durch Methicillinresistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA) mit eingeschränkter Empfindlichkeit für Glykopeptide und durch Vancomycinresistente Enterokokken (VRE), ist der Einsatz von Oxazolidinonen (Linezolid) oder Quinopristin/Dalfopristin (Synercid) zu erwägen.

Weitere nosokomiale Infektionen Die Therapie der pseudomembranösen Kolitis besteht zunächst aus symptomatischen Maßnahmen wie Rehydrierung und Elektrolytersatz sowie der Beendigung der auslösenden antibiotischen Therapie. Antiperistaltisch wirkende Pharmaka sollten vermieden werden. Weitere Behandlungsoptionen bei schwerem oder protrahiertem Verlauf sind Metronidazol (3-mal 250 mg p.o. für 7–14 Tage, in schweren Fällen 3-mal 500 mg i.v.) und Vancomycin (4-mal 125 mg p.o. für 7–14 Tage). Infizierte Dekubitusulzera bei chronisch Bettlägerigen und Sinusitiden bei langzeitbeatmeten Patienten sind nosokomiale Infektionen, bei denen in der Regel der Erregernachweis im Abstrich und das Antibiotogramm vor der Therapiefestlegung abgewartet werden können.

Die steigende Zahl chronisch kranker Patienten mit Haut-/Wundbesiedelung durch MRSA erfordert kostenintensive Isolations-/Surveillance-Maßnahmen bei stationärer Behandlung.

Literatur

- American Thoracic Society (1996) Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711–1725
- Raad I (1998) Intravascular catheter related infections. *Lancet* 351: 893–898
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med* 27:887–892
- Warren JW (1997) Catheter-associated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 11:609–620

9.6 HIV-Infektion

Dirk Schürmann, Frank Bergmann und Norbert Suttrop

Einleitung

Die HIV-Infektion führt bei natürlichem Verlauf mit persistierender Replikation des Erregers nach einer mittleren Dauer von 8–12 Jahren (2 bis >15 Jahre) zum »acquired immunodeficiency syndrome« (AIDS). AIDS und seine assoziierten Erkrankungen wurden 1981 erstmals beschrieben. Das humane Immundefizienzvirus (HIV) als Ursache von AIDS wurde 1983 erstmals nachgewiesen. Der Erreger hat in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in Zentralafrika die Speziesbarriere vom Affen auf den Menschen übersprungen und sich seither pandemisch, überwiegend durch Geschlechtsverkehr, ausgebreitet. Weltweit sind ca. 39 Millionen Menschen HIV-infiziert. Mehr als 95% aller HIV-Infizierten leben in Entwicklungsländern, in denen in manchen Bevölkerungsgruppen mehr als 20% der Menschen infiziert sind. Trotz regionaler Erfolge bei der Bekämpfung der Ausbreitung nimmt die Anzahl HIV-infizierter Menschen weltweit zu.

In Deutschland leben ca. 49.000 Menschen mit einer HIV-Infektion, und ca. 26.000 sind bisher an AIDS verstorben (Stand Ende 2005). Die Zahl der Neuinfektionen ist 2005 mit 2.600 Fällen erstmals wieder angestiegen, vorher ca. 2000 Fälle pro Jahr. Übertragungswege bzw. Risikogruppenzugehörigkeit in Deutschland sind in absteigender Reihenfolge: homo- und bisexuelle Kontakte bei Männern, Herkunft aus Hochprävalenzländern, heterosexuelle Kontakte zu Personen mit Risikogruppenzugehörigkeit und i.v.-Drogenmissbrauch mit »needle sharing«. Die vertikale Transmission (Mutter – Kind) und die Infektion über Blutprodukte liegen deutlich unter 1%. Infektionen nach beruflicher Exposition (Nadelstichverletzungen) sind sehr selten.

Die HIV-Infektion ist seit Mitte der 90-iger Jahre durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zu einer behandelbaren chronischen Infektion geworden. Morbidität und Mortalität HIV-Infizierter haben drastisch abgenommen, und die Lebenserwartung ist deutlich gestiegen. Unter günstigen Voraussetzungen dürfte die Lebenserwartung HIV-Infizierter bereits die von Menschen ohne HIV-Infektion erreichen. Dominierende Todesursachen HIV-Infizierter in der HAART-Ära sind nicht mehr die klassischen AIDS-definierenden Erkrankungen. Inzwischen erleben HIV-Infizierte Endstadien HIV-unabhängiger chronischer Erkrankungen (z. B. chronische Hepatitis B- oder C-Infektionen). Zunehmend häufiger treten HIV-unabhängige Erkrankungen mit steigendem Risiko bei höherem Lebensalter auf, z. B. AIDS-unabhängige Tumorerkrankungen (u. a. Bronchialkarzinome) oder Herz-Kreislaufkrankungen.

In Deutschland werden die klassischen AIDS-definierenden Erkrankungen nur noch bei folgenden Risikosituationen gesehen:

1. Unbekannte HIV-Infektion, sodass die AIDS-definierende Erkrankung der erste Hinweis auf eine HIV-Infektion ist,
2. HAART-Versagen durch Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente oder Mangel an Compliance und
3. Herkunft aus HIV-Endemiegebieten mit bisher unbekannter oder nicht behandelter HIV-Infektion.

Die früher geübte Zurückhaltung gegenüber manchen Therapieoptionen aufgrund einer HIV-Infektion ist in der HAART-Ära nicht mehr generell gerechtfertigt. Die Prognose nach Leber- und Nierentransplantationen bei HIV-Infizierten ist nach ersten Erfahrungen nicht schlechter als bei HIV-negativen Patienten. Die Behandlung von Tumorerkrankungen (Chemotherapie, Radio) sollte nach den gleichen Richtlinien wie bei HIV-negativen Patienten erfolgen, falls keine ausgeprägte Immunschwäche vorliegt. Eine weit fortgeschrittene Immunschwäche allein rechtfertigt keine Einschränkung intensivmedizinischer Maßnahmen, da mit einer HAART potentiell immer eine Immunrekonstitution möglich ist.

Der Fortschritt in der HIV-Medizin hat ein enormes Tempo. Innerhalb von 25 Jahren ist aus einer kurz- bis mittelfristig fast immer tödlichen Infektion eine behandelbare chronische Infektion geworden. Da Therapierichtlinien, insbesondere der antiretroviralen Therapie, ständigen Aktualisierungen unterworfen sind und häufig komplexe Behandlungssituationen vorliegen, bleibt die Behandlung der HIV-Infektion letztlich Spezialisten vorbehalten. Aktuelle Daten zur Behandlung und Epidemiologie sind auf etablierten Internet-adressen abrufbar.

Wichtige Internetadressen mit aktuellen Informationen zur Behandlung und Epidemiologie

AIDSinfo: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
 Clinical Care Options: <http://clinicaloptions.com>
 HIV InSite: <http://hivinsite.ucsf.edu/>
 HIV.net: <http://www.hiv.net> (deutschsprachige Internet-adresse)
 International Association of Physicians in AIDS Care: <http://www.iapac.org/>
 Johns Hopkins AIDS Service: <http://www.hopkins-aids.edu/>
 UNAIDS: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: <http://www.unaids.org/en/>

Pathogenese und Verlauf

HIV gehört zur Familie der Retroviren, dem Genus der Lentiviren und enthält die Spezies HIV-1 (am häufigsten) und HIV-2 (v. a. in Westafrika). Bei den Subspezies von HIV-1 unterscheidet man drei Hauptgruppen: M (main), N (in Kamerun entdeckt, sehr selten) und O (outlier, in Europa selten). Die Gruppe M enthält die Subtypen: A, B, C, D, E, G, H, J und zahlreiche rekombinante Formen. In Europa dominiert der Subtyp B (ca. 90%). Eine hohe Mutationsrate und Rekombination-

nen haben zu einer weltweit immensen Diversität des Erregers geführt. Hinsichtlich des klinischen Verlaufes und des Ansprechens auf eine antiretrovirale Therapie scheinen sich Infektionen durch die unterschiedlichen Virusvarianten nicht wesentlich zu unterscheiden.

Die primäre Zielzelle der HIV-Infektion ist die CD4-Helferzelle und damit die zentrale Zelle der zellulären Immunität (Normwert >650 CD4-Zellen/ μ l Blut). In der CD4-Zelle repliziert sich HIV, und durch den mit der Replikation verbundenen kontinuierlichen Abfall der CD4-Zellen kommt es zur manifesten Immunschwäche (überwiegend bei <200 CD4-Zellen/ μ l). Je größer die Virusreplikation, gemessen als HI-Viruslast im Plasma, desto schneller fällt die CD4-Helferzellzahl ab. Die Medikamente der antiretroviralen Therapie hemmen Schritte des zellulären Replikationszyklus von HIV in den CD4-Helferzellen (■ Abb. 9.7).

Der natürliche stadienhafte virologische, immunologische und klinische Verlauf der HIV-Infektion ist in ■ Abb. 9.8 dargestellt. Unmittelbar nach Infektion kommt es zu einem steilen Anstieg der Anzahl von HI-Viren im Blut (HI-Viruslast) und zu einem zunächst nur temporären Abfall der CD4-Helferzellzahl. Die akute oder primäre HIV-Infektion nach Ansteckung kann asymptomatisch bleiben oder aber in 30-70% aller Fälle als selbstlimitierende unspezifische akute HIV-Krankheit verlaufen. Hierbei entwickelt sich ein grippeartiges Mononukleose-ähnliches Syndrom (Fieber, Pharyngitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Arthralgien, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Diarrhoe). Andere, vor allem neurologische Manifestationen (z. B. Meningitis, Paresen, Guillain-Barré-Syndrom), können auftreten, sind aber selten. Die akute HIV-Krankheit wird im Durchschnitt 14 Tage nach Ansteckung manifest und bildet sich in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 4 Wochen vollständig zurück.

Im Verlauf der primären HIV-Infektion bildet sich eine partielle immunologische Kontrolle der HIV-Replikation aus. Es kommt zur Antikörperbildung gegen HIV und zur Bildung von HIV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL), den CD8-Lymphozyten (■ Abb. 9.8). Durch die partielle Kontrolle, für die vor allem die zelluläre Immunantwort durch die CTL verantwortlich ist, sinkt die Virusreplikation (Abfall der Viruslast im Plasma) mit der Folge eines Wiederanstiegs der CD4-Helferzellen. Allerdings erreicht die Zahl der CD4-Zellen meistens nicht mehr das Ausgangsniveau. Das durch die partielle Immunkontrolle, die individuell unterschiedlich ausgeprägt ist, erreichte Niveau der Viruslast nach 6 Monaten wird als Setpoint bezeichnet. Je höher die Setpoint-Viruslast, desto rascher progredient verläuft die Infektion bei natürlichem Ablauf bis zur manifesten Immunschwäche.

Im Anschluss an die akute oder primäre HIV-Infektion kommt es zur symptomlosen klinischen Latenzphase, in der die Zerstörung der Immunität mit langsamem Abfall der CD4-Helferzellzahl jedoch unauffällig fortschreitet (■ Abb. 9.8). Nach Jahren schließlich entzieht sich HIV der intalen partiellen immu-

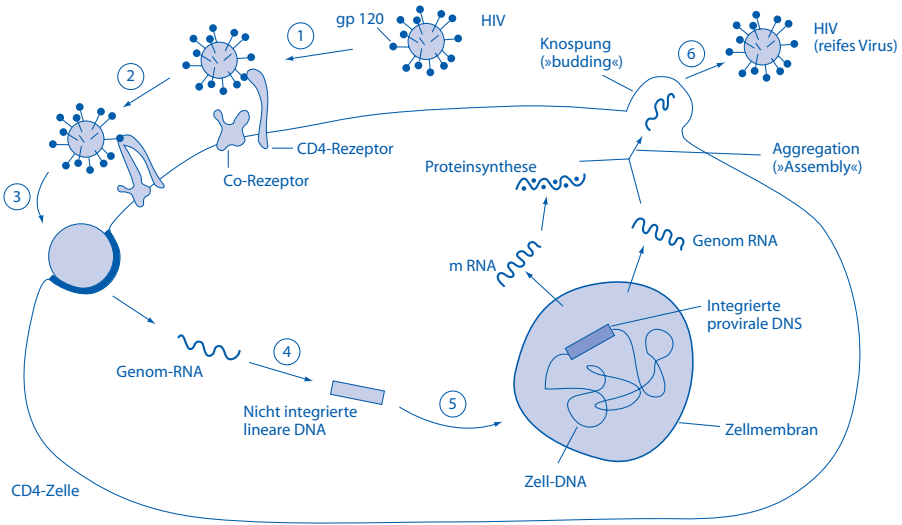


Abb. 9.7. HIV-Verbreitungszyklus und Ansätze für eine antiretrovirale Therapie: 1 Attachment-Antagonisten, 2 Rezeptor-Antagonisten, 3 Fusionshemmer, 4 Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, 5 Integrasehemmer, 6 Proteasehemmer und Maturationshemmer. Inhibitoren der Schritte 1, 2 und 3 werden als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Bisher zugelassene Medikamente (Stand Ende 2006) hemmen die Replikationsschritte 3, 4 und 6. Die klinische Entwicklung von Hemmern der Schritte 2 und 5 ist weit fortgeschritten

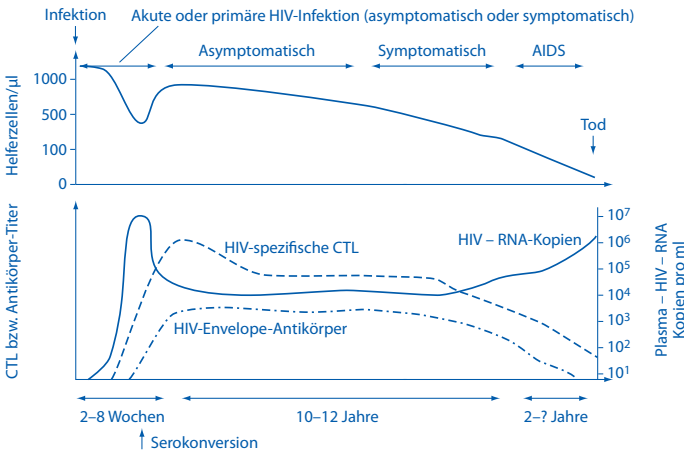


Abb. 9.8. Natürlicher stadienhafter Verlauf der HIV-Infektion unter klinischen, virologischen und immunologischen Aspekten

logischen Kontrolle. Dies geschieht einmal durch eine immer schwächer werdende CD4-Zell-abhängige CTL-Aktivität. Darüberhinaus verändern sich unter dem Selektionsdruck der zellulären Immunität die von den CTL initial erkannten HIV-Epitope durch Mutationen (viral escape). Schließlich steigt die Viruslast deutlich an, und als Folge des damit einhergehenden raschen CD4-Zellzahl-Abfalls treten erste Symptome der zunehmenden Immunschwäche auf, und schließlich kommt es zu AIDS-assoziierten Erkrankungen

(Abb. 9.8). Bei mehr als 90% aller Infizierten entwickelt sich früher oder später eine Immunschwäche. Nur in seltenen Fällen ist es bisher auch nach mehr als 25 Jahren nicht zu einer nennenswerten Immunschwäche gekommen (long-term non-progressors = LTNP).

Das höchste Risiko einer HIV-Übertragung liegt in der Zeit der akuten oder primären HIV-Infektion unmittelbar nach Ansteckung und dann wieder bei weit fortgeschrittener Immunschwäche (sofern keine HAART erfolgt), da die Virusmenge im Blut am

Anfang und am Ende des natürlichen Infektionsablaufes am höchsten ist.

Krankheitsstadien und CDC-Klassifikation

Der klinische Verlauf der HIV-Infektion mit seinen assoziierten Erkrankungen wird nach der Klassifikation der Centers for Disease Control von 1993 eingeteilt (■ Tabelle 9.20). Dem Stadium A werden bisher symptomlose HIV-Infizierte zugerechnet, wobei das Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) und eine akute HIV-Krankheit ohne weitere Manifestationen ebenfalls zum Stadium A gehören. Kommt es bei leicht bis mäßig fortgeschrittener Immunschwäche zu einer Reihe von definierten Symptomen und Erkrankungen (■ Tabelle 9.20), die Immunschwäche-assoziiert sind, aber noch nicht als Stadium AIDS-definierend gelten, befinden sich die Patienten im Stadium B (früher ARC oder AIDS-related complex). Bei Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen, meistens bei ausgeprägter Immunschwäche mit <200 CD4-Zellen/ μl , befinden sich die Patienten im Stadium C. Das CD4-Zahl-Niveau wird mit einer Zahl zwischen 1 und 3 erfasst (■ Tabelle 9.20) und zusammen mit dem klinischen Stadium A bis C angegeben (z. B. CDC Stadium C3 = Diagnose einer AIDS-definierenden Erkrankung mit einer CD4-Helferzellzahl $<200/\mu\text{l}$). In Europa gilt – anders als in den USA – eine CD4-Helferzellzahl $<200/\mu\text{l}$ allein nicht als AIDS-definierend.

HIV/AIDS-assoziierte Erkrankungen zeichnen sich durch typische Merkmale, die in der CDC-Klassifikation berücksichtigt werden, aus. Für einige Erkrankungen ist die Immunschwäche eine Voraussetzung für ihr Auftreten. Für andere, die auch ohne HIV-Infektion und erkennbare Immunschwäche auftreten können, ist das Risiko bei HIV/AIDS deutlich erhöht und darüber hinaus kommt es zu ungewöhnlichen HIV/AIDS-typischen Verläufen und Organmanifestationen (z. B. chronische und schwer behandelbare Verläufe, CMV-Retinitis, extrapulmonale Tuberkulose, ZNS-Toxoplasmose). Ein großer Teil der Erkrankungen entwickeln sich aus bisher latenten Infektionen, die bei fortschreitender Immunschwäche reaktivieren (z. B. CMV-Infektion, Tuberkulose, außereuropäische endemische invasive Mykosen).

HIV-Infizierte bleiben immer nach dem am weitesten fortgeschrittenen klinischen Stadium, das sie jemals erreicht haben, und nach der niedrigsten jemals gemessenen CD4-Helferzellzahl klassifiziert. Dies gilt auch dann, wenn Erkrankungen erfolgreich behandelt wurden, und die CD4-Helferzellzahl unter einer HAART deutlich angestiegen ist. Trotz ihres Alters ist die CDC-Klassifikation von 1993 immer noch ein nützliches Instrument zur Erfassung des individuellen klinischen Verlaufes und zur epidemiologischen Surveillance. Beschränkungen der bisher nicht revidierten Klassifikation liegen in dem Mangel an Informationen über die HAART-Anamnese und mögliche Resistenzen gegenüber antiretroviralen Substanzen sowie im Mangel an Erfassung von einigen Erkrankungen, die inzwischen auch als AIDS-assoziiert erkannt wurden

(z. B. Penicillium marneffeii-Infektion, Leishmaniose, Morbus Hodgkin, Analkarzinom).

Diagnose der HIV-Infektion

Bei frühzeitiger Diagnose kann durch die HAART eine fortgeschrittene Immunschwäche mit dem Auftreten von lebensbedrohlichen Immunschwäche-assoziierten Erkrankungen verhindert werden. Weiterhin kann die Kenntnis der HIV-Infektion zu einem verantwortungsvolleren Umgang mit sexueller Aktivität führen (safer sex) und damit ihre Übertragung verhindern. Die Verdacht auf eine HIV-Infektion ergibt sich aus der Kenntnis ihres natürlichen stadienhaften Verlaufes und ihrer Manifestationen (■ Abb. 9.8, ■ Tabelle 9.20 und ■ Tabelle 9.21) sowie der Risikopopulationen.

Grundsätzlich muss bei allen Erkrankungen, insbesondere bei Infektionskrankheiten, die in Zusammenhang mit einer eingeschränkten Immunität stehen könnten (ungewöhnliche Manifestationen, verzögerter Heilungsprozess, Rezidivneigung) die Möglichkeit einer chronischen HIV-Infektion bedacht werden. Meistens bestehen im Verlauf unspezifische Symptome und Befunde wie Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust oder suspekter Krankheitsmanifestationen, z. B. atypischer Herpes zoster (plurisegmentale Manifestationen), Mundpilz oder Thrombopenie (■ Tabelle 9.20). Ein HIV-Test sollte auch Angehörigen von Risikopopulationen angeboten werden. Hierzu zählen insbesondere Drogenabhängigkeit, Homo- und Bisexualität, Herkunft aus HIV-Hochprävalenzgebieten (z. B. Länder Afrika südlich der Sahara) und sexuelle Kontakte mit Angehörigen von Risikopopulationen. Ein HIV-Test darf in Deutschland nur nach Einwilligung durch den Patienten durchgeführt werden (Ausnahme: Richterliche Ermächtigung des Arztes).

Zur Diagnose einer HIV-Infektion wird zunächst ein Test zum Nachweis von Serum-Antikörpern gegen HIV durchgeführt (ELISA-Suchtest). Die Sensitivität ist sehr hoch, falsch-negative Ergebnisse sind extrem selten. Die hohe Sensitivität geht jedoch mit einer eingeschränkten Spezifität einher, so dass es immer wieder zu falsch-positiven Ergebnissen kommt. Ein positiver Antikörpernachweis-Test muß mit einem Bestätigungstest (in Deutschland in der Regel Westen-Blot oder Immunoblot) bestätigt werden, ehe die Diagnose einer HIV-Infektion gestellt und mitgeteilt werden darf. Cave: Der positiv-prädiktive Wert eines positiven Antikörperbestest ist von der jeweiligen HIV-Prävalenz abhängig. Bei einer niedrigen HIV-Prävalenz in einer bestimmten Population (z. B. deutsche Blutspender) ist der positiv-prädiktive Wert eines positiven Antikörperbestest niedrig und die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Antikörperbestest hoch. Methoden zum HIV-Genomnachweis (z. B. mittels PCR) sind zur Diagnose einer HIV-Infektion nicht zulässig. Ein positiver Genomnachweis muss mit Antikörpernachweis und Bestätigungstest abgesichert werden.

Bei der akuten oder primären HIV-Infektion (s. Pathogenese und Verlauf) bleibt der Antikörpernachweis trotz Infektion zunächst negativ, da bis zur Antikörper-

■ **Tabelle 9.20.** Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach der Definition der Centers for Disease Control (CDC), USA, 1993

Immunologische Kategorien	Klinische Kategorien A	B	C
(CD4-Zellzahl [μl])	Asymptomatisch	Zeichen der Immunschwäche, aber weder Stadium A noch Stadium C	AIDS-definierende Erkrankungen
500	A1	B1	C1
200–499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3
Spezielle Klinik	Dem Stadium A sind subsumiert: 1. akute HIV-Infektion: (s. Pathogenese und Verlauf) 2. Lymphadenopathiesyndrom (LAS): Auftreten bei ca. 50% der Infizierten. Mehr als 3 Monate persistierende Lymphknotenvergrößerung (>1 cm Durchmesser) an mindestens 2 extrainguinalen Orten ohne andere Ursache 3. Latenzphase (variabel). Dauer: Meist mehrere Jahre. Patient beschwerdefrei und potentieller Virusüberträger	Bazilläre Angiomatose (Fieber, papulöse, dolente, livide bis bräunliche Hautefloreszenzen, selten Befall innerer Organe), orale oder vulvovaginale Candidiasis (persistierend >1 Monat, rezidivierend, schwer therapierbar), zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ, Allgemeinsymptome (Fieber >38,5 °C >1 Monat oder Diarrhöen >1 Monat), orale Haarleukoplakie (EBV-assoziierte weißliche Effloreszenzen meist am Zungenrand), rezidivierender oder multibegleitender Zoster, idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Listeriose, tuboovariale Abszesse im kleinen Becken, periphere Neuropathie	1. Wasting-Syndrom: Gewichtsverlust von >10% KG und >30 Tage Diarrhö oder Abgeschlagenheit mit Fieber (auch intermittierend) ohne eine andere Ursache als HIV 2. HIV-Enzephalopathie: Klinischer Befund einer behinderten kognitiven oder motorischen Dysfunktion, die den Beruf oder die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, die über Wochen bis Monate zunimmt, wenn keine andere Krankheit oder Ursache den Befund erklären kann. 3. HIV-assoziierte Tumoren: Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome wie Burkitt-, immunoblastisches und primäres ZNS-Lymphom, Zervixkarzinom. 4. Opportunistische Infektionen: ■ Tabelle 9.22

■ **Tabelle 9.21.** AIDS-definierende Infektionskrankheiten

Erkrankung	Spezifizierung
Candidiasis	Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge
Herpes-simplex-Virus-bedingte chronische Ulzera	(Destruierend/persistierend >1 Monat) oder Befall von Bronchien, Lunge, Ösophagus
Histoplasmose	Extrapulmonal oder disseminiert
Isosporidiasis	Chronisch intestinal (>1 Monat)
Kokzidioidomykose	Extrapulmonal oder disseminiert
Kryptokokkose	Extrapulmonal
Kryptosporidiose	Chronisch intestinal (>1 Monat)
Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (v. a. <i>Mycobacterium avium complex</i> oder <i>M. kansasii</i>)	Extrapulmonal oder disseminiert
<i>Pneumocystis-jiroveci</i> -Pneumonie	
Pneumonien (bakteriell)	Wiederholt (>1 in 12 Monaten)
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	–
Salmonellenbakteriämie/-Sepsis	Wiederholt
Tuberkulose (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Alle Formen
Toxoplasmose des Gehirns	–
Zytomegalievirus (CMV)-Erkrankung	Retinitis oder lokalisiert (jedoch nicht bei Befall von Leber, Milz oder Lymphknoten) oder disseminiert

■ **Tabelle 9.22.** Primärprophylaxen opportunistischer Infektionen bei HIV-Infektion

Erreger/ Krankheit	Indikation	Therapie	Alternativen
<i>Pneumocystis-jiroveci</i> -Pneumonie	Helferzellen <200/µl oder orale Kandidiasis	TMP-SMZ: 1-mal 960 mg/Tag oder 1-mal 480 mg/Tag (I-a)	Wie bei Erhaltungstherapie (■ Tabelle 9.24)
Toxoplasmose des ZNS	Helferzellen <100/µl und anti-Toxoplasma IgG-AK-Nachweis	TMP-SMZ: 1-mal 960 mg/Tag (I-a)	wie Erhaltungstherapie (■ Tabelle 9.24)
Tuberkulose	Tuberkulintest >5 mm oder früher positiv oder Exposition oder Tbc-Prävalenz > 10%	INH: 300 mg + Vitamin B ₆ 50 mg/Tag (I-a) oder 900 mg + 100 mg 2-mal pro Woche für jeweils 9 Monate (I-b)	RMP: 600 mg oder RFB: 300 mg + PZA: 20 mg/kg für 2 Monate (I-b); RMP: 600 mg/Tag für 4 Monate (I-b)
Tuberkulose bei INH-Resistenz		RMP: 600 mg oder RFB: 300 mg + PZA: 20 mg/kg für 2 Monate (I-a, I-b)	RMP: 600 mg/Tag für 4 Monate (II-b)
Tuberkulose bei Multiresistenz		Absprache mit Spezialisten	–
<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex	Helferzellen <50/µl	Azithromycin: 1200 mg 1-mal/Woche (I-a) Clarithromycin: 2-mal 500 mg/Tag (I-a)	Rifabutin: 300 mg/Tag (I-a) Azithromycin: 1200 mg 1-mal/Woche + Rifabutin 300 mg/Tag (I-a)

RMP Rifampicin, RFB Rifabutin, PZA Pyrazinamid, INH Isoniazid, TMZ-SMZ Trimethoprim-Sulfamethoxazol

bildung 3–6 Wochen vergehen. In mehr als 80% aller Fälle ist der serologische Test nach 6 Wochen positiv, in nahezu 100% aller Fälle nach 3 Monaten. Bei negativem Test nach 6 Monaten kann eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Durch die serologischen HIV-Teste der 4. Generation, bei denen der Antikörpernachweis

mit einem HIV-Antigennachweis (p24-Antigen) kombiniert wird, verkürzt sich das »diagnostische Fenster«. Im »diagnostischen Fenster« kann ein Genomnachweis (z. B. mittels qualitativer PCR) bereits nach wenigen Tagen eine HIV-Infektion anzeigen. Dieser Nachweis muss aber später in üblicher Weise bestätigt werden.

Die Übermittlung der HIV-Diagnose sollte im persönlichen Gespräch und unter Hinweis auf die guten Behandlungsmöglichkeiten und die deutlich verbesserte Prognose erfolgen. Ohne aufklärendes Gespräch wird die HIV-Diagnose immer noch mit der Vorstellung von drohendem Siechtum und Tod und den AIDS-Krankheitsbildern der Vor-HAART-Ära verbunden. Sinnvoll ist auch die Kontaktherstellung zu Selbsthilfegruppen.

Management der HIV-Infektion

Das Management der HIV-Infektion umfasst neben der antiretroviralen Therapie (HAART) und ihren Komplikationen (Nebenwirkungen, Langzeittoxizität) auch die Diagnose und Behandlung weiterer Erkrankungen. Dies sind:

1. häufige Ko-Infektionen (chronische Hepatitis B und C, Geschlechtskrankheiten wie Lues, Gonorrhoe und Chlamydien-Infektion),
2. Immunschwäche-assoziierte Erkrankungen (Tabelle 9.20 und Tabelle 9.21), falls es zu einer fortgeschrittenen chronischen HIV-Infektion gekommen ist, und
3. als Folge der HAART HIV/AIDS-unabhängige Erkrankungen mit zunehmendem Risiko bei höherem Lebensalter (z. B. Bronchialkarzinome, Herz-Kreislaufenerkrankungen).

Die Bestimmung der CD4-Helferzellzahl im Blut ist von zentraler Bedeutung. Mit Hilfe der CD4-Zahl (zusammen mit der HI-Viruslast im Plasma) wird die Indikation zur antiretroviralen Therapie gestellt (s. antiretrovirale Therapie [HAART]). Die CD4-Zellzahl ermöglicht zudem eine Einschätzung des Risikos von opportunistischen Erkrankungen (>90% aller HIV-assoziierten Erkrankungen bei <200 CD4-Zellen/ μ l), wobei eine Abhängigkeit der Auftretens von spezifischen Erkrankungen von dem jeweiligen CD4-Zell-

zahl-Niveau besteht (Abb. 9.9): Pneumocystis jiroveci-Pneumonie (PCP) fast immer <200/ μ l, ZNS-Toxoplasmose <100/ μ l, CMV-Retinitis und Mycobacterium avium complex (MAC)-Infektion <100/ μ l. Diese CD4-Abhängigkeit ermöglicht eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Erkrankungen, z. B. ist eine CMV-Retinitis bei Patienten mit Sehstörungen und einer CD4-Zahl von >200/ μ l sehr unwahrscheinlich. Andere HIV/AIDS-assoziierte Erkrankungen (z. B. Tuberkulose, hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome), die auch ohne HIV-Infektion vorkommen, können bereits bei hoher CD4-Zellzahl auftreten, wobei das Erkrankungsrisiko aber bei zunehmender Immunschwäche (v. a. bei <200 CD4-Zellen/ μ l) deutlich ansteigt.

Primärprophylaxe: Die Rationale für eine Primärprophylaxe ergibt sich aus einer hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit bei potentiell lebensbedrohlicher Krankheitsschwere (z. B. PCP-Wahrscheinlichkeit in der Prä-HAART-Ära bei anhaltender CD4-Zellzahl <200/ μ l >80%; ZNS-Toxoplasmose-Wahrscheinlichkeit bei anhaltender CD4-Zahl < 100/ μ l und anti-Toxoplasma Serum-IgG-Antikörper-Nachweis >50%). Primärprophylaxe-Indikationen sind in Tabelle 9.22 dargestellt. Wenn es durch eine HAART zu einem anhaltenden CD4-Zellzahl-Anstieg über die Risikoschwelle gekommen ist (>200 CD4-Zellen/ μ l über >3 Monate), kann die Primärprophylaxe abgesetzt werden. Relative Indikationen bestehen u. a. für MAC- und CMV-Infektionen (Risiko bei <50 CD4-Zellen/ μ l), da das Risiko von Prophylaxe-Nebenwirkungen den Vorteil der Krankheitsvermeidung bei diesen insgesamt nicht so häufigen Erkrankungen überwiegen kann.

Impfungen: Alle HIV-Infizierten sollten einen umfassenden Impfschutz erhalten (Impfungen bei möglichst hoher CD4-Zahl, immer bei >200/ μ l). Standard-Impfungen - neben weiteren fakultativen Imp-

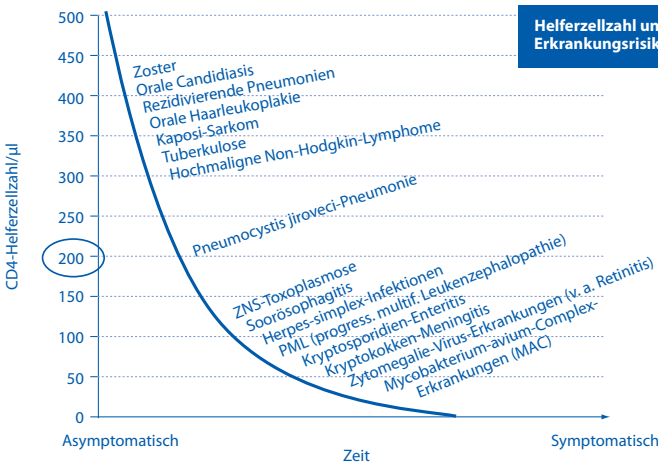


Abb. 9.9. Risiko HIV/AIDS-assoziiierter Erkrankungen in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl

fungen - umfassen, sofern kein natürlicher Schutz oder ausreichender Impfschutz besteht: Hepatitis A und B, Pneumokokken, Influenza, Tetanus, Diphtherie und Masern.

Die Diagnose HIV/AIDS-assoziiertes Erkrankung erfolgt durch symptom- und befundorientierte Maßnahmen. Das Spektrum umfasst Bildgebung, endoskopische Untersuchungen sowie Punktionen und Biopsien (Liquor, Pleuraergüsse, Lymphknoten, Hautmanifestationen). Die spezifische Diagnostik erfordert die Verfügbarkeit von mikrobiologischen, mykologischen, virologischen und parasitologischen Untersuchungen (Erregerfärbung, Kultur, Antikörper-, Antigen- und Genomnachweis) sowie von erfahrener histologischer Aufarbeitung. Berücksichtigt werden müssen bei der Differentialdiagnose: 1. das Risiko und die Wahrscheinlichkeit von Erkrankungen in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl (■ Abb. 9.9), 2. besondere Verläufe und Manifestationen bei HIV/AIDS (disseminierte Verläufe, ungewöhnliche Organmanifestationen) sowie 3. Herkunft der Patienten mit der Frage nach importierten Infektionen. Spezifische Erregerdiagnostik muß in den Laboren häufig gezielt angefordert werden, um die Diagnose nicht zu verpassen.

Bei HIV-Infizierten muss immer ihre Herkunft mit spezifischer, regionabhängiger Exposition gegenüber Erregern, die in Deutschland oder Europa nicht vorkommen, berücksichtigt werden. Latente Infektionen können nach Jahrzehnten bei zunehmender Immunschwäche reaktivieren (bei Herkunft aus Südostasien besteht hohes Risiko einer Penicillium marneffe-Infektion; bei Herkunft aus Mittelmeerländern, insbesondere Spanien, besteht Risiko einer Leishmaniose; bei Herkunft aus Gebieten mit hoher Tuberkulose-Prävalenz, z. B. Länder Afrikas südlich der Sahara, besteht hohes Risiko einer postprimären Tuberkulose-Erkrankung oder einer reaktivierten latenten Tbc; bei Herkunft aus bestimmten Regionen Afrikas, Amerikas und Asiens besteht Risiko außereuropäischer endemischer Mykosen wie Kokzidioidomykose und Histoplasmoze).

Die Therapierichtlinien häufiger opportunistischer Infektionen sind in ■ Tabelle 9.23 dargestellt. Nach erfolgreicher Behandlung von opportunistischen Infektionen muß bei den meisten Erkrankungen eine Sekundär- oder Rezidivprophylaxe erfolgen (■ Tabelle 9.24). Diese kann - wie die Primärprophylaxe - bei einem HAART-assoziierten anhaltenden CD4-Zellzahl-Anstieg über die Risikoschwelle abgesetzt werden (>200 CD4-Zellen/ μ l über >3 Monate). Zur Therapie von Tumorerkrankungen, die sich an den Richtlinien von HIV-negativen Patienten orientiert, siehe Literatur (verfügbar auch über Internetadressen, ■ Übersicht in der Einführung). Eine HAART sollte möglichst zügig nach Einleitung und Verträglichkeitskontrolle einer spezifischen Therapie HIV/AIDS-assoziiertes Erkrankungen eingeleitet werden. Bei einigen Erkrankungen kann es allein durch eine HAART-assoziierte Immunrekonstitution zur Rückbildung kommen (z. B. Warzen, seborrhoische Dermatitis, Candida- und Her-

pes-Infektionen, Kaposi-Sarkom, die kaum behandelbare und rasch zum Tode führende progressiv multifokale Leukenzephalopathie [PML], HIV-Enzephalopathie [früher AIDS-Demenz], Wasting-Syndrom).

Management opportunistischer Erkrankungen

■ Tabelle 9.22 bis 9.24.

Antiretrovirale Therapie (HAART)

Die folgenden Ausführungen zur hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) beziehen sich auf HIV-infizierte Erwachsene. Bei Schwangerschaft müssen zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden. Bei Kindern gibt es aufgrund von physiologischen Unterschieden (u. a. altersabhängige Labornormwerte und unterschiedlicher Metabolismus) eigene Empfehlungen (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>; <http://www.hiv.net>). Die Richtlinien und Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie sind ständigen Aktualisierungen unterworfen.

Therapieziele: Primäres Ziel der HAART ist die dauerhafte Suppression der Viruslast (Virusmenge im Blut) unter die Nachweisgrenze (zurzeit 50 HIV-RNA Kopien/ml), so dass eine Resistenzentwicklung dauerhaft vermieden wird. Eine komplette Suppression der Viruslast und damit eine Verhinderung von Resistenzbildung kann wahrscheinlich für eine noch nicht absehbare Dauer von Jahren erreicht werden (Voraussetzung: Auswahl geeigneter Therapiekombinationen, Compliance). Durch die Virussuppression erfolgt in der Regel ein Anstieg der CD4-Zahl, auch bei bereits bestehender schwerer Immunschwäche. Bei einer CD4-Zellzahl > 200/ μ l werden die meisten AIDS-definierenden Erkrankungen verhindert, und es kommt zu einer deutlichen Verbesserung des Wohlbefindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität.

Beginn der antiretroviralen Therapie: Die HAART wird in der Regel immer bei Patienten mit einer symptomatischen chronischen HIV-Infektion begonnen (■ Tabelle 9.25). Bei asymptomatischen Patienten wird die HAART immer bei einer CD4-Zahl <200/ μ l initiiert (kritische Risikoschwelle für das Auftreten der meisten schweren Erkrankungen). Bei Werten zwischen 200 und 350/ μ l wird die Therapie angeboten, wobei den Patienten aber noch Zeit bleibt, sich mit der HAART und dem Therapiebeginn auseinanderzusetzen (größere Therapieeinsicht → größere Compliance und Akzeptanz von teilweise nicht vermeidbaren Nebenwirkungen → Reduktion von Resistenzentwicklung durch Vermeidung suboptimaler Therapie → anhaltender virologischer, immunologischer und klinischer Therapieerfolg). Bei einer CD4-Zellzahl >350/ μ l wird in der Regel nicht behandelt (mögliche Ausnahme: hohe Viruslast im Blut, rascher CD4-Zahlabfall von mehr als 80-100 CD4-Zellen/ μ l pro Jahr). Bei den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten hat ein HAART-Beginn bei einer CD4-Zahl >350/ μ l gegenüber einem Beginn zwischen 200-350/ μ l keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich Prognose und Abwendung

▣ **Tabelle 9.23.** Akuttherapien wichtiger opportunistischer Infektionen bei Aids

Erreger/Krankheit	Therapie	Alternativen	Dauer
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	TMP-SMZ: 3- bis 4-mal 2 Tbl. à 960 mg/Tag oder 120 mg/kg in 3–4 Dosen i.v. (I-a) NW: Hautausschlag, Neutropenie, Hepatitis, Verwirrtheit, Krämpfe	Pentamidin: i.v. 3–4 mg/kg in G5% über 3 h (I-b), NW: Hypoglykämien, Diabetes mellitus, Hypotension, Arrhythmien, Nephrotoxizität (Hydratierung, Zucker- und Elektrolytkontrolle!); Dapson: 100 mg/Tag + Trimethoprim: 15 mg/kg i.v. oder oral (I-b), NW: Hautausschlag, hämolytische Anämie besonders bei GePD-Mangel, Methämoglobinämie; Clindamycin: 3-mal 600 mg i.v. oder 4-mal 300–450 mg oral (I-b) + Primaquin: 30 mg oral, NW: hämolytische Anämie, bes. bei GePD-Mangel, pseudomembranöse Kolitis; Atovaquone: 2-mal 750 mg Suspension (I-b) bessere Verträglichkeit, geringere Wirksamkeit als TMP-SMZ, NW: Hautausschlag, Fieber, Lebertoxizität; Trimetrexat: 45 mg/m ² /Tag + Leucovorin 4-mal 20 mg/m ² /Tag (II-b) Erste Dosis Leucovorin vor Gabe von Trimetrexat (weniger wirksam als TMP-SMZ), NW: Neutropenie	21 Tage
Toxoplasmose des ZNS	Pyrimethamin: 100–200 mg Erstdosis, dann 50–100 mg/Tag + 10 mg Folinssäure + 4-mal 1–2 g Sulfadiazin (I-a)	Pyrimethamin + Folinssäure: wie nebenstehend + Clindamycin: 4-mal 900–1200 mg i.v. oder 4-mal 300–450 mg oral (Sulfadiazin ist effektiver als Clindamycin) (I-b) (In Evaluation anstelle von Sulfadiazin und Clindamycin sind 1200–1500 mg Azithromycin oder 2-mal 500 mg Clarithromycin oder 2-mal 750 mg Atovaquone/Tag)	≥6 Wochen oder bis 3 Wochen nach kompletter Remission
Isosporiasis	TMP-SMZ: 4-mal 960 mg (I-b)	Anschlussbehandlung nach 10 Tagen: für 3 Wochen: 2-mal 960 mg TMP-SMZ (II-b)	4–5 Wochen
Kryptosporidiose	Keine (ggf. Heilversuch mit Nitazoxanid oder Paromomycin + Azithromycin)	Immunkonstitution kann zur Spontanremission führen	–
Soorösophagitis	Fluconazol 200 mg/Tag (A1)	Bei unzureichendem Ansprechen Dosissteigerung bis 800 mg Fluconazol pro Tag (II-b); bei Resistenz 2- bis 4-mal 100 mg Itraconazol(III), Amphotericin B: i.v. 0,3–0,5 mg/kg/Tag (III)	1–2 Wochen, evtl. länger
Kryptokokkose	Amphotericin B i.v. 0,7 mg/kg + 4-mal 25 mg/kg Flucytosin + 2-mal/200 mg Fluconazol/Tag (Hirndruck senken!) (I-a)	Liposomales Amphotericin B: 3 mg/kg i.v. (extrem teuer, nur bei Unverträglichkeit oder Ineffizienz von Ampho B gerechtfertigt) (I-a), in der Konsolidierungsphase 400 mg Fluconazol oder 200 mg Itraconazol/Tag über 8 Wochen (A2)	Ca. 4 Wochen, max. 2 g Ampho B
Histoplasmose	Amphotericin B: i.v. 0,7 mg/kg/Tag (I-b)	Bei geringer Symptomatik: Itraconazol: 400 mg/Tag (I-b)	2 Wochen
Kolizidiodomykose	Amphotericin B: i.v. 0,7 mg/kg/Tag (I-b)	Bei geringer Symptomatik: Fluconazol: 400–800 mg/Tag (I-b)	2 Wochen
Bakterielle Pneumonie	Standardtherapien je nach klinischer Situation	Ceftriaxon: 1-mal 2 g, bei Meningitis Cefotaxim: 3-mal 2 g/Tag (III)	–
Samonellen-Bakteriämie/Sepsis	Ciprofloxacin: 2-mal 500 mg/Tag		2 Wochen
Tuberkulose	Wie bei nicht HIV-infizierten, jedoch sind die zahlreichen Interaktionen mit HIV-Therapeutika zu beachten!		6–9 Monate



▣ **Tabelle 9.23.** Fortsetzung

Erreger/Krankheit	Therapie	Alternativen	Dauer
Mycobacteriumavium-Komplex-Infektion	Clarithromycin: 2-mal 500 mg + Ethambutol: 3-mal 400 mg/Tag (I-b)	Wenn i.v.-Therapie nötig: Clarithromycin: 2-mal 500 mg + Amikacin: 2-mal 500 g oder Levofloxacin: 2-mal 500 mg + Ethambutol: 1-mal 1200 mg/Tag (II-bI)	8 Wochen
Zytomegalie (v. a. CMV-Retinitis)	Ganciclovir: 2-mal 5 mg/kg/Tag NW: Neuro-penie, Thrombopenie, Anämie, Resistenzenentwicklung (I-a)	Valganciclovir: 2-mal 900 mg oral/Tag (I-b); Foscarnet: 2-mal 90 mg/kg/Tag (I-b). Cave: Nephrotoxizität, ausreichende Hydratation, Kreatininkontrolle, Übelkeit (25–40%), Genitalulzera; Cidofovir: 5 mg/kg i.v. 1-mal alle 2 Wochen (anfangs 1-mal/Wo. für 2 Wo.); Nephrotoxizität; Proteinurie, Kreatininkontrolle, Probenecid-Begleittherapie (cave: Allergie), ausreichende Hydratation; Ganciclovirimplantat + orales Ganciclovir; Fomiviren: intravitreal bei Unverträglichkeit der Standardtherapien (lokale Toxizität) (II)	3 Wochen und länger
Herpes simplex-Infektion	Acyclovir 5-mal 200–400 mg (I-b)	Famciclovir 3-mal 500 mg/Tag (III), Valaciclovir 3-mal 500–1000 mg/Tag (III); Brivudin 1-mal 125 mg/Tag; bei Dissemination: Aciclovir 3-mal 5–10 mg/kg i.v. (III). Bei Aciclovirresistenz: Foscarnet 3-mal 40 mg/kg i.v. (III) (Toxizität s. CMV)	Bis zur Remission
Progr.-multifokale Leukenzephalop.	Keine effiziente Therapie. Besserung und Rückbildung durch Immunrekonstitution unter HAART möglich		

■ **Tabelle 9.24.** Erhaltungstherapien (Sekundär- bzw. Rezidivprophylaxen) opportunistischer Infektionen bei AIDS nach vorangegangener Akuttherapie

Erreger/Krankheit	Therapie	Alternativen
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	TMP-SMZ: 1-mal 960 mg/Tag (I-a) oder 1-mal 480 mg/Tag (I-a)	Dapson: 2-mal 50 mg oder 1-mal 100 mg/Tag (I-a); Dapson: 1-mal 50 mg/Tag + Pyrimethamin: 50 mg/Wo. + Leucovorin: 25 mg/Wo. (I-a); Dapson: 1-mal 200 mg/Wo. + Pyrimethamin: 75 mg/Wo. + Leucovorin: 25 mg/Wo. (I-b); Pentamidin: 300 mg/Mo. inhalativ via Respigardvernebler (I-a); Atovaquone: 2-mal 750 mg Suspension pro Tag (I-b); TMP-SMZ: 3-mal 960 mg pro Woche (I-b)
Toxoplasmose des ZNS	Pyrimethamin: 25–75 mg Tag + Sulfadiazin 500–1000 mg/Tag + Folsäure: 10–25 mg/Tag (I-a)	Pyrimethamin + Folsäure: wie nebenstehend + Clindamycin: 3- bis 4-mal 450–600 mg/Tag (I-b); Atovaquone 2- bis 3-mal 750 mg/Tag ± Pyrimethamin: 25 mg/Tag + Leucovorin: 10 mg/Tag (II-a)
Soorösophagitis ¹	Fluconazol: 100–200 mg/Tag (I-b)	Itraconazol: 200 mg/Tag (I-b); Ketoconazol: 200 mg/Tag (II-a)
Kryptokokkose	Fluconazol: 200 mg/Tag (A1)	Itraconazol: 200 mg/Tag (I-b); Amphotericin B: 0,5–1,0 mg/kg i.v. 1- bis 3-mal/Woche (I-b)
Histoplasmose	Itraconazol: 2-mal 200 mg/Tag (I-b)	Amphotericin B: 1,0 mg/kg i.v. 1-mal pro Woche (I-a)
Kokzidioidomykose	Fluconazol: 2-mal 200 mg/Tag (I-b)	Amphotericin B: 1,0 mg/kg i.v. 1-mal pro Woche (I-b), Itraconazol: 2-mal 200 mg/Tag (I-b)
Samonellensepsis	Ciprofloxacin: 1-mal 500 mg/Tag (I-b)	Andere wirksame Antibiotika über mehrere Monate
Tuberkulose	Keine	
Mycobacterium-avium-Komplex-Infektion ²	Clarithromycin: 2-mal 500 mg/Tag (I-b) oder Azithromycin: 600 mg/Tag (I-b) + Ethambutol: 15 mg/kg/Tag (I-b) ± Rifabutin: 1-mal 300 mg/Tag (II-a)	
Zytomegalie-Infektion (v. a. CMV-Retinitis)	Valganciclovir: 1-mal 900 mg pro Tag oral (I-b)	Ganciclovir: 1-mal 5–6 mg/kg i.v. an 5–7 Tagen pro Wo. (I-b); Foscarnet: 1-mal 90–120 mg/kg/Tag (I-b)); Ganciclovir-Implantat alle 6–9 Monate + Ganciclovir: 3-mal 1000 mg/Tag oral (I-b); Cidofovir: 5 mg/kg i.v. 1-mal/2 Wo. + Probenecid: je 2 g 3 h vor, 1 h nach und 1 g 8 h nach Cidofovir-Gabe (I-b); Fomivirsen: 330 µg intravitreal alle 2–4 Wochen (I-b)
Herpes simplex-Infektion	Acyclovir 3-mal 200 mg oder 2-mal 400 mg/Tag (II-a)	Famciclovir 2-mal 500 mg/Tag (III); Valaciclovir 2-mal 500 mg/Tag (III); Brivudin 1-mal 125 mg/Tag (III)

¹ Auch bei häufig rezidivierender, schwerer oropharyngealer oder vaginaler Kandidiasis.

² Nur bei häufig rezidivierender und ausgeprägter Herpes simplex-Infektion

von Morbidität und Mortalität. Durch einen späteren Therapiebeginn können jedoch jahrelange Nebenwirkungen und Toxizität sowie auch Kosten vermieden werden.

Die akute HIV-Infektion stellt zurzeit keine gesicherte Therapie-Indikation dar, da der Nachweis einer Verlangsamung der Immunschwächeprogredion durch eine initiale, zeitlich begrenzte Behand-

lung bisher nicht erbracht wurde. Die Frage eines Vorzeils der Behandlung einer akuten HIV-Infektion hat sich zudem durch die Möglichkeit einer anhaltenden Immunrekonstitution durch eine HAART auch bei fortgeschrittener Immunschwäche relativiert.

Medikamente und Therapieregime: Mit den zurzeit bei therapienaiven HIV-infizierten verwendeten Substanzen, die drei Substanzklassen angehö-

■ **Tabelle 9.25.** Behandlungsindikation in Abhängigkeit von Klinik, Helferzellzahl und Viruslast (modifiziert nach Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – October 10, 2006 (<http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/>))

Klinisch	Helferzellen/ μ l	HIV-RNS-Kopien/ml	Antiretrovirale Therapie (HAART)
Symptomatisch (CDC B + C)	Alle Werte	Alle Werte	Empfehlen
Asymptomatisch (CDC A)	<200	Alle Werte	Empfehlen
Asymptomatisch (CDC A)	200–350	Alle Werte	Anbieten individualisierte Entscheidung, bei CD4-Zahlstabilität auch Zuwarten gerechtfertigt
Asymptomatisch (CDC A)	>350	>100.000	In der Regel nicht empfehlen, ggf. bei raschem CD4-Zahlabfall (>80–100/ μ l/Jahr)
		<100.000	Nicht empfehlen
Akute oder primäre HIV-Krankheit	–	–	keine gesicherte Indikation, nur im Rahmen klinischer Studien

ren, werden zwei Virusreplikationschritte gehemmt (■ Abb. 9.7). Die virale reverse Transkriptase (RT) kann durch nukleosidale/nukleotidale RT-Hemmer (NRTI) und durch nicht-nukleosidale RT-Hemmer (NNRTI) gehemmt werden. Protease-Hemmer (PI) hemmen die virale Protease (■ Tabelle 9.26). Mit dem Vertreter der vierten Substanzklasse, der zurzeit nur bei therapieerfahrenen Patienten mit resistenten Viren eingesetzt wird (Salvage-Therapie), kann der Eintritt des Virus in die Zelle gehemmt werden (■ Abb. 9.7, ■ Tabelle 9.26).

Die klassischen Dreifach-Kombinationsregime bei therapieunabhängigen HIV-Infizierten bestehen aus einem »backbone« mit zwei (NRTI) plus entweder einem NNRTI oder geboosteten PI (■ Tabelle 9.27). Kombinationen aus drei NRTI sind den beiden anderen Dreifach-Kombinationen unterlegen. NRTI-sparende Regime (z. B. NNRTI plus geboosteter PI, geboostete Doppel-PI-Kombination, geboostete PI-Monotherapie) könnten sich wegen der Vermeidung von Nebenwirkungen (NRTI-assoziierte mitochondriale Toxizität) als attraktive Alternativen erweisen, sind aber derzeit noch keine etablierten Behandlungsansätze.

Protease-Hemmer sollten in der Regel nur noch »geboostet« eingesetzt werden. Durch die Kombination eines therapeutischen PI mit einem pharmakologisch wirksamen PI in »baby-dose« (zurzeit fast immer Ritonavir) wird der therapeutische PI geboostet, d. h. die Wirkspiegel des therapeutischen PI werden deutlich erhöht. Für einige PI (Lopinavir, Fosamprenavir) wurde inzwischen nachgewiesen, dass der geboostete Einsatz das Risiko der Resistenzentwicklung gegen den PI selbst aber auch gegen Kombinationssubstanzen deutlich vermindert, solange keine wesentlichen Resistenzmutationen vorbestehen. Das Resistenz-Risiko bleibt selbst bei nicht optimaler Compliance klein (forgiving drugs). Das Ritonavir-geboostete Lopinavir liegt als Ko-Formulierung in einer Tablette vor, bei anderen PI muss Ritonavir zur Boosterung gesondert hinzugegeben werden. Zudem haben die meisten PI eine hohe genetische Resistenzbarriere, d. h. mehrere Mutationen sind erforderlich, bis es zur Resistenz

kommt. Das Resistenzrisiko der NRTI und vor allem der NNRTI ist deutlich höher (bei einigen Substanzen Resistenz durch nur eine Mutation).

Hinsichtlich von Medikamentenkombinationen der ersten Wahl und der Präferenz einzelner Substanzen liegen ständig aktualisierte Therapieempfehlungen mehrerer internationaler Gesellschaften vor, die sich jedoch nicht wesentlich unterscheiden. Letztlich bleibt die HAART aber immer eine individualisierte Therapie, und bei Auswahl der Medikamente muss immer auch die Ko-Morbidität berücksichtigt werden (u. a. chronische Hepatitis, chronische Nierenerkrankungen, vorbestehende Stoffwechselstörungen, psychiatrische Vorerkrankungen, Drogenabhängigkeit). Kombinationen der ersten Wahl sind 2 NRTI plus entweder dem NNRTI Efavirenz oder den mit Ritonavir geboosteten PI Lopinavir, Fosamprenavir oder Atazanavir (■ Tabelle 9.27). Bei weit fortgeschrittener Immunschwäche (sehr niedrige CD4-Zahl, hohe Viruslast) werden meistens PI-haltige Regime bevorzugt. Bei der Wahl der Regime spielen neben der zu berücksichtigenden Ko-Morbidität auch Faktoren wie Anzahl der Kapseln beziehungsweise Tabletten und Häufigkeit der Medikamenteneinnahme eine Rolle. Inzwischen sind NRTI- und geboostete PI-haltige Regime mit einmal täglicher Einnahme verfügbar.

Ein erhebliches Problem der PI und NNRTI sind ihre Arzneimittelinteraktionen. PI und NNRTI werden durch das hepatische P450-Enzymsystem metabolisiert und agieren als Inhibitoren oder Induktoren. Bei Ko-Morbidität (z. B. Herzerkrankungen) sind Interaktionen mit einer Vielzahl von Medikamenten zu beachten. Die Vermeidung von insuffizienten Medikamentenspiegeln beziehungsweise von Toxizität durch Dosisanpassung ist teilweise nur mittels therapeutischem drugmonitoring (TDM) möglich.

Nebenwirkungen/Toxizität: Neben kurzfristigen und häufig limitierten Nebenwirkungen (u. a. Übelkeit/Erbrechen und Durchfall) besteht ein hohes Risiko für Langzeittoxizität, die Klasse-spezifisch ist und vor allem die NRTI und PI betrifft. Bei den NRTI kann

▣ **Tabelle 9.26.** Medikamente und Dosierungen in empfohlenen Kombinationsregimen zur initialen antiretroviralen Therapie

Freiname	Handelsname	Anwendung; Dosis pro Tag	Wichtigste Nebenwirkungen, Hinweise	Gruppennebenwirkungen
Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Abacavir	Ziagen	2-mal 300 mg		Mitochondriale Toxizität (u. a. Steatosis hepatis, Laktat-azidose) Lipoatrophie
Didanosin	Videx	Nüchtern: >60 kg KG: 1-mal 400 mg, bei <60 kg KG: 1-mal 250 mg oder 2-mal 125 mg	Hypersensitivitätssyndrom	
Emtricitabin	Emtriva	1-mal 200 mg	Pankreatitis, Neuropathie	
Lamivudin	Epivir	1-mal 300 mg oder 2-mal 150 mg	Kopfschmerz, Anämie	
Stavudin	Zeirt	>60 kg KG: 2-mal 40 mg <60 kg KG: 2-mal 30 mg	Kopfschmerz	
Zidovudin	Retrovir	2-mal 250 mg	Neuropathie, Pankreatitis	
Kombination: Lamivudin + Zidovudin	Combivir	2-mal (150 mg + 300 mg)	Neutropenie, Anämie, Myopathie	
Kombination: Lamivudin + Zidovudin + Abacavir	Trizivir	2-mal (150 mg + 300 mg + 300 mg)	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie, Hypersensitivitätssyndrom	
Kombination: Lamivudin + Abacavir	Kivexa	1-mal (300 mg + 600 mg)	Kopfschmerz, Hypersensitivitätssyndrom	
Kombination: Emtricitabin + Tenofovir	Truvada	1-mal (200 mg + 300 mg)	Kopfschmerz, Anämie, gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit)	
Tenofovir	Viread	1-mal 300 mg	Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit)	
Nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Efavirenz	Sustiva, Stocrin	1-mal 600 mg		
Nevirapin	Viramune	2-mal 200 mg ¹⁴ Tage 1-mal 200 mg, dann 2-mal 200 mg	Psychotrope Nebenwirkungen Hepatotoxizität	



▣ **Tabelle 9.26.** Fortsetzung

Freiname	Handelsname	Anwendung; Dosis pro Tag	Wichtigste Nebenwirkungen, Hinweise	Gruppennebenwirkungen
Proteaseinhibitoren (PI)				
Darunavir	Prezista	Ritonavir-geboostet: 2-mal 600 mg + 2-mal 100 Ritonavir	Übelkeit, Diarrhö	
Fosamprenavir	Lexiva	a) 2-mal 1400 mg b) Ritonavir-geboostet: Fosamprenavir: 1-mal 1400 mg + Ritonavir: 1-mal 200 mg oder Fosamprenavir: 2-mal 700 mg + Ritonavir: 2-mal 100 mg	Diarrhö, Exanthem	
Atazanavir	Reyataz	a) mit Mahlzeit: 1-mal 00 mg b) Ritonavir-geboostet:	Hyperbilirubinämie, Diarrhö, Kopfschmerzen	
Indinavir	Crixivan	Atazanavir: 1-mal 300 mg + Ritonavir: 1-mal 100 mg nüchtern bzw. mit fettarmer Mahlzeit: Ritonavir-geboostet: Indinavir: 2-mal 400 mg + Ritonavir: 2-mal 100 mg	Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie, Medikamentenspiegel bei der Kombination mit Ritonavir sinnvoll	
Lopinavir + Ritonavir (Kombinationspräparat)	Kaletra-Tabletten	2-mal (400 mg + 100 mg)	Übelkeit, Diarrhö	
Nelfinavir	Viracept	Mit Mahlzeit 2-mal 1250 mg	Diarrhö, Übelkeit	
Ritonavir	Norvir	Anwendung nur als »Booster« in »baby-dose«		
Saquinavir (Hard-Gel-Kapsel)	Invirase	Ritonavir-geboostet: Saquinavir: 2-mal 1000 mg + Ritonavir: 2-mal 100 mg	Diarrhö, Übelkeit	
Tipranavir	Aptivus	Ritonavir-geboostet: 2-mal 500 mg Tipranavir + 2-mal 200 mg Ritonavir		
Fusionsinhibitoren				
Enfuvirtide	Fuzeon	2-mal 90 mg s.c.	Lokale Induration an der Einstichstelle	Lokalreaktion

■ **Tabelle 9.27.** Therapie-Regime der ersten Wahl bei der initialen Therapie der HIV-Infektion (modifiziert nach Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006 (<http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/>). Abkürzungen und Dosierungen ■ Tabelle 9.26

Immer: PI oder NNRTI plus 2 NRTI				
	Evidenz			Evidenz
PI: ¹		plus	2 NRTI: ⁴	
Lopinavir/r (2 x tägl.)	I-a		Tenofovir/Emtricitabin (1 x tägl.) (Ko-Formulierung)	I-a
oder Fosamprenavir/r (2 x tägl.)	I-a		oder Zidovudin/Lamivudin ⁵ (2 x tägl.) (Ko-Formulierung)	I-a
oder Atazanavir/r (1 x tägl.)	I-a			
NNRTI:		plus	2 NRTI:	
Efavirenz ² (1 x tägl.)	I-a		wie oben	
oder Nevirapin ³ (2 x tägl.)	I-a			

¹ Protease-Inhibitor/r = Ritonavir-geboosterter Protease-Inhibitor; PI-Alternativen zur ersten Wahl sind Lopinavir/r und Fosamprenavir/r jeweils 1 x täglich, ungeboostetes Atazanavir 1 x täglich (cave: Atazanavir in Kombination mit Tenofovir nur geboostet) sowie Saquinavir/r und Nelfinavir jeweils 2 x täglich

² bei Schwangerschaft kontraindiziert

³ wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos keine Anwendung bei Frauen mit > 250 CD4-Zellen/µl und bei Männern mit > 400 CD4-Zellen/µl; initial 14 Tage 1 x tägl. 200 mg, dann 2 x tägl. 200 mg

⁴ Alternativen zu NRTI-Zweifachkombinationen sind Abacavir/Lamivudin (-Formulierung) sowie Didanosin plus (Emtricitabin oder Lamivudin); eine NRTI-Dreifachkombination (z. B. Abacavir/Lamivudin/Zidovudin, verfügbar als Ko-Formulierung) als antiretrovirales Regime ohne zusätzliche Gabe von PI oder NNRTI sollte wegen Unterlegenheit nur unter besonderen Umständen gegeben werden

⁵ In Kombinationen aus Einzelsubstanzen kann Emtricitabin gegen Lamivudin ausgetauscht werden und umgekehrt

es zur mitochondrialen Toxizität (Störung des aeroben Energiestoffwechsels) mit einem breiten Spektrum betroffener Organsysteme und Nebenwirkungen (u. a. Pankreatitis, Hepatitis, Laktatazidose, Myelosuppression, periphere Polyneuropathie) kommen. Der subkutane Fettverlust im Gesicht und an den Extremitäten (Lipoatrophie), der zunächst als PI-Nebenwirkung angesehen wurde, ist im Wesentlichen NRTI-assoziiert.

Durch PI kann es zum Lipodystrophie-Syndrom kommen (metabolisches Syndrom mit Insulinesistenz und Hyperlipidämie sowie Fettakkumulation, v. a. viszerales Fett und dorsozervikales Fett. Die Langzeitfolgen des PI-assoziierten metabolischen Syndroms lassen sich zurzeit noch nicht entgeltlich abschätzen (erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Komplikationen? Herzinfarkte?). Grundsätzlich scheint das HAART-assoziierte metabolische Syndrom aber nicht annähernd das Risiko eines genetisch-familiär bedingten metabolischen Syndroms zu haben. Bei der Entscheidung der Behandlung einer Lipidämie bei HAART spielt die Frage, ob zusätzlich ein genetisch-familiäres Risiko vorhanden ist, eine entscheidende Rolle. Das kardiovaskuläre Risiko von HIV-Patienten kann insgesamt eher durch Diät und vor allem Nikotinabstinenz gesenkt werden als durch eine medikamentöse Behandlung des HAART-assoziierten metabolischen Syndroms.

Die Therapie des Lipodystrophie/Lipoatrophie-Syndroms ist unbefriedigend. Teilweise können Fettverteilungsstörungen durch Veränderungen des HAART-Regimes rückgängig gemacht werden. Durch

die Einführung neuer Medikamente in den einzelnen Substanzklassen konnte das Risiko der Nebenwirkungen und Langzeittoxizität insgesamt gesenkt werden. Bei den Therapieempfehlungen der HAART (■ Tabelle 9.27) werden Medikamente mit geringerem Nebenwirkungspotential preferenziell empfohlen.

Immunrekonstitutionssyndrom: Durch die HAART kann es neben der erwünschten Immunrekonstitution initial auch zu einem Immunrekonstitutionssyndrom (hyperinflammatorisches Syndrom durch Wiedergewinnung immunologischer Kompetenz) kommen. Hierbei kommt es paradoxerweise zu einer temporären klinischen Verschlechterung (u. a. Fieber, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit). Nach Ausschluss aktiver Erkrankungen kann eine anti-inflammatorische temporäre Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und Steroiden notwendig werden.

Therapieversagen/Regimewechsel: Die häufigste Ursache eines Therapieversagens sind Medikamentenunverträglichkeiten (mehr als 50% aller Fälle) und Mangel an Compliance, so dass die individuelle Ein- und Umstellung auf ein verträgliches Regime und Motivierung zur HAART vordringliche Aufgaben sind. Liegt ein virologisches Therapieversagen vor, müssen Compliance und Erregerempfindlichkeit (Resistenztest) überprüft werden. Die HI-Viruslast sollte innerhalb von 3–4 Monaten nach HAART-Beginn unter die Nachweisgrenze (<50 HIV-RNA-Kopien/ml) abgefallen sein. Isolierte Viruslastanstiege auf bis zu 500 HIV-RNA-Kopien (blips) nach vollständiger Suppression kommen auch bei guter Compliance und Erregeremp-

findlichkeit vor und bedürfen zunächst keiner Therapieumstellung. Eine nachweisbare Viruslast zweimal hintereinander nach vollständiger Virulastsuppression und guter Compliance ist allerdings in der Regel als virologisches Therapieversagen anzusehen und sollte zu einem Resistenztest und zur Medikamentenumstellung führen.

Resistenzteste Der dauerhaften vollständigen Suppression der HI-Viruslast kommt entscheidende Bedeutung bei der Langzeitprognose zu, insbesondere durch Vermeidung einer Akkumulation von Resistenzen und Kreuzresistenzen. Dies lässt sich letztlich aber nur mit einer Kombination wirksamer Medikamente gegen HIV erreichen. Der Resistenztest ist von entscheidender Bedeutung bei der Auswahl wirksamer Medikamente und Vermeidung von Substanzen, die durch Resistenzen bereits ihre Wirksamkeit verloren haben (Gefahr der funktionellen Monotherapie bei Kombinationen mit unwirksamen Substanzen). Ein Resistenztest sollte immer vor Beginn einer HAART und bei virologischem Versagen erfolgen. Bei ca. 10% aller HIV-Neuinfektionen in Deutschland liegt bereits eine Resistenz gegen Vertreter mindestens einer Substanzklasse vor.

In der Regel wird ein genotypischer Resistenztest durchgeführt, bei dem die viralen Genabschnitte der reversen Transkriptase und der Protease sequenziert werden. Durch empirische Zuordnung von Mutationen zur Resistenzbildung kann die Wirksamkeit der NRTI, NNRTI und PI vorausgesagt werden. Begrenzungen des genotypischen Resistenztestes liegen darin, dass mindestens 1000 HIV-RNA Kopien pro ml Plasma vorhanden sein müssen und dass Resistenzen bei Virusvarianten, die weniger als 30% der Gesamtviruspopulation ausmachen, unentdeckt bleiben. Ein phänotypischer Resistenztest (Messung der Virusreplikation in Gegenwart steigender Medikamentenkonzentrationen) ist teuer und in der Regel nicht erforderlich.

Therapiepausen: Strukturierte CD4-Zellzahl-gesteuerte Therapiepausen bei HIV-Infizierten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze sind ein attraktives und kurzzeit kontrovers diskutiertes Behandlungskonzept. Die HAART wird bei hoher CD4-Zellzahl unterbrochen und bei konsekutivem Abfall in den Risikobereich erhöhter Morbidität wieder aufgenommen. Ziel von Pausen ist die Vermeidung von Nebenwirkungen, Langzeittoxizität und Kosten. Therapiepausen dürfen nur mit Resistenz-robusten Medikamentenkombinationen durchgeführt werden (besonders geeignet: Geboostete PI). Kombination mit resistenzanfälligen Medikamenten mit unterschiedlicher Halbwertszeit (bei Absetzen funktionelle Monotherapie) prädisponieren zur Resistenzbildung. In der Regel kommt es nach einer Therapiepause wieder zum virologischen und immunologischen Therapieerfolg (Virussuppression unter die Nachweisgrenze; Wiederanstieg der Helferzellzahl).

Inzwischen hat sich allerdings gezeigt, daß eine HAART-Pause bei > 350 CD4-Zellen/ μ l mit einem

Wiederbeginn bei <250/ μ l im Vergleich zu einer ununterbrochenen HAART zu einem signifikanten, ca. zweifach erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko führt (SMART-Studie). Paradoxerweise kommt es auch zu einem Anstieg kardiovaskularer Morbidität (v. a. Herzinfarkte), obwohl diese gerade durch die Pausen vermieden werden sollte. Das Risiko von Morbidität und Mortalität bleibt aber insgesamt immer noch sehr klein und kann möglicherweise vermieden werden, wenn Pause und HAART-Wiederbeginn bei höherer CD4-Zellzahl erfolgen (z. B. Pause bei >550 μ l und Wiederbeginn bei <350/ μ l). Die Frage von Therapiepausen werden in der Praxis angesichts von Nebenwirkungen, Langzeittoxizität und »Therapiemüdigkeit« weiterhin eine große Rolle spielen.

Therapieerfahrene Patienten (Salvage-Therapie): Beim Therapieversagen mit Anstieg der Viruslast aufgrund von Resistenzen ist die Anzahl noch vorhandener Optionen vom Ausmaß der Resistenzen in den drei Basis-Medikamentenklassen abhängig. Solange noch keine relevanten Resistenzen gegen geboostete PI vorliegen (»frühes Therapieversagen«), kann eine Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze meistens noch durch eine Umstellung auf ein PI-haltiges Regime erreicht werden. Durch einen Resistenztest muss die beste noch verfügbare Medikamentenkombination zusammengestellt werden.

Beim »Drei-Klassen-Versagen« (»spätes Therapieversagen«) mit Resistenzen gegen NRTI, NNRTI und PI war bisher eine vollständige Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze meistens nicht mehr möglich. Durch die Verfügbarkeit neuer Medikamente aus bekannten und neuen Substanzklassen werden sich die Therapiemöglichkeiten in Zukunft deutlich verbessern, und bei mehr als 50% der Fälle wird wieder eine Virulastsuppression unter die Nachweisgrenze möglich sein. Bei den nicht-peptidischen PI Tipranavir und Darunavir bestehen deutlich weniger Kreuzresistenzen als gegen die bisher verfügbaren peptidischen PI. Mit dem Fusionshemmer Enfuvirtid ist eine Substanz mit neuem Wirkmechanismus für die Salvage-Therapie bereits zugelassen. Die klinische Entwicklung von Integrase-Inhibitoren und Ko-Rezeptor-Antagonisten ist weit fortgeschritten (■ Abb. 9.7).

Falls keine Virulastsuppression unter die Nachweisgrenze möglich ist, bleibt das primäre Therapieziel der Erhalt einer möglichst hohen CD4-Zahl beziehungsweise eine Verzögerung des Abfalls. Dies ist teilweise durch Fortführung der HAART trotz anhaltender Virusreplikation (Viruslast über der Nachweisgrenze) durch eine partiell erhaltene Wirksamkeit und eine resistenzmutationassoziierte Replikationseinschränkung möglich. Eine HAART allein mindert auch bei niedriger CD4-Zahl das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Therapiepausen mit dem Ziel der Resensibilisierung durch Repopulation mit sensiblen Wildtyp-Virus sollten vermieden werden, da der pausenassoziierte CD4-Zellzahlabfall in der Regel nach HAART-Wiederbeginn nicht kompensiert wird. Intensivierungen durch Kombinationen von mehr als 3 Sub-

stanzen (MEGA- oder GIGA-HAART) werden häufig durch zunehmende Unverträglichkeit und Toxizität begrenzt. Der Einsatz nur einer neuen wirksamen antiretroviralen Substanz als Teil eines HAART-Regimes sollte wegen des hohen Risikos der raschen Resistenzentwicklung (funktionelle Monotherapie) vermieden werden (Strategie: Zuwarten bis mindestens zwei neue Substanzen verfügbar werden).

Vakzination gegen HIV und immunmodulatorische Therapie: Eine wirksame therapeutische oder präventive Impfung gegen HIV ist in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Das Ziel immunmodulatorischer Ansätze ist die Verbesserung der Immunität zusätzlich zu der durch die HAART erreichte Immunrekonstitution. Etablierte und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gesicherte Behandlungssätze sind noch nicht verfügbar.

Prophylaxe: Prophylaxe der Mutter-Kind-Transmission: Der Kinderwunsch HIV-infizierter Frauen ist angesichts der deutlich verbesserten Prognose und der Reduktion des Transmissionsrisikos während Schwangerschaft und Geburt von ca. 25% auf <1% durch Prophylaxemaßnahmen zur Normalität geworden. Falls während der Schwangerschaft keine HAART erfolgt ist, sollte eine Transmissionsprophylaxe mit Gabe von antiretroviralen Substanzen, einschließlich Zidovudin, ab SSW 32 bis zur Entwicklung des Kindes (elektive Sectio vor Wehenbeginn ab SSW 37) durchgeführt werden. Das Neugeborene erhält post partum eine antiretrovirale Prophylaxe für ca. 2–4 Wochen. Bei der Wahl der antiretroviralen Substanzen müssen mögliche Resistenzen berücksichtigt werden (Resistenztest des mütterlichen Virus). Da auch die Brusternährung ein Transmissionsrisiko hat, dürfen HIV-infizierte Mütter nicht stillen.

Postexpositionsprophylaxe (PEP): Nach Stichverletzungen mit Kanülen, die mit HIV-haltigem Blut kontaminiert sind, beträgt das Infektionsrisiko ca. 0,3%. Durch eine PEP mit einer Kombination antiretroviraler Medikamente über eine Dauer von 4 Wochen (Beginn innerhalb der ersten 24 Stunden, am besten aber innerhalb der ersten 8 Stunden) kann das Risiko um ca. 80 % gesenkt werden. Bei der Wahl der PEP-Medikamente müssen vorhandene Resistenzen des möglicherweise übertragenen Virus berücksichtigt werden (HAART-Anamnese). Eine PEP wird generell bei Stichverletzungen empfohlen. Auch bei Schleimhautkontaminationen wird die PEP in der Regel empfohlen beziehungsweise angeboten. Bei Kontamination intakter Haut wird keine PEP empfohlen. Zunehmende Bedeutung gewinnt die PEP nach nicht beruflich bedingter HIV-Exposition durch ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einem HIV-infizierten Partner.

Literatur

Centers for Disease Control. 1993 revised classification system of HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb and Mortal Wkly Rep (MMWR)* 1992; 14 (RR-17): 1–4, 15

Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. *MMWR* 2004; 53 (No. RR-15)

Fauci AS, Lane HC. Für die deutsche Ausgabe: Frank Bergmann, Dirk Schürmann, Mathias Vallée, Jessica Rotty, Norbert Suttorp. Die HIV-Erkrankung (Human Immunodeficiency Virus): AIDS und verwandte Krankheitsbilder. In: *Harrisons Innere Medizin (Deutsche Ausgabe der 16. Auflage von Harrison's Principles of Internal Medicine)*; Herausgeber: Manfred Dietel, Norbert Zeitz, Norbert Suttorp). ABW Wissenschaftsverlag 2005, Berlin, S 1159–1221

Guidelines for the Preventing Opportunistic Infections among HIV-Infected Persons – 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – May 4, 2006. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (<http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/>)

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter C, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 296: 827–843

Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. *HIV.NET* 2006, Steinhäuser Verlag, D-42399 Wuppertal-Beyenburg (<http://www.hiv.net>)

Robert-Koch-Institut (2006). HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland, Halbjahresbericht II/2005. *Epidemiologisches Bulletin*, Sonderausgabe A

9.7 Tropenmedizinische Erkrankungen

Ulrich Bienzele und Frank Mockenhaupt

Einleitung

Der Begriff der tropenmedizinischen Erkrankungen umfasst neben einer Vielzahl von nichtinfektiösen Krankheiten, die von ökologischen, sozioökonomischen und genetischen Faktoren bestimmt werden (z. B. Gifttiere, Mangelernährung, Hämoglobinopathien) zahlreiche infektiöse Erkrankungen, die entweder ausschließlich oder vorwiegend in tropischen Regionen vorkommen. Die meisten dieser Infektionen sind jedoch für Mitteleuropäer zahlenmäßig ohne Bedeutung. Im Folgenden wird lediglich auf die häufiger vorkommenden tropischen und subtropischen Infektionen eingegangen, die bei Reisenden, Immigranten und Asylanten eine Rolle spielen. Dies sind vor allem Protozoen- und Helmintheninfektionen.

Schistosomiasis (Bilharziose)

Definition und Parasitologie Adulte Trematoden (Saugwürmer, Egel) der Familie Schistosomidae leben paarweise in den Blasen- oder Darmgefäßen und pro-

duzieren Eier. Die Eier von *Schistosoma haematobium* (Afrika, Naher Osten) durchwandern Blasenwand und Genitale und werden mit dem Urin, selten im Stuhl, ausgeschieden (urogenitale Bilharziose). *S. mansoni* (Afrika, Naher Osten, Karibik, Südamerika) und *S. japonicum* (Ostasien) sowie die selteneren Arten *S. mekongi* (Thailand, Kambodscha, Laos) und *S. intercalatum* (Zentralafrika, selten Westafrika) halten sich in den Darmgefäßen auf. Ihre Eier dringen durch die Darmwand und werden im Stuhl nachgewiesen (intestinale Schistosomiasis).

In Süßwasser schlüpfen aus den Eiern Mirazidien, die sich in Schnecken zu Zerkarien entwickeln. Zerkarien durchbohren die Haut. Nach weiterer Entwicklung gelangen die Würmer in die Endorgane. Entwicklungsdauer bis zur Eiausscheidung 1–3 Monate, Dauer der Eiproduktion durchschnittlich 5 Jahre, Entwicklung der charakteristischen Krankheitsbilder 5–20 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese Akute Bilharziose: Die Zerkarieninvasion kann zu stärkeren allergischen Reaktionen (Zerkariendermatitis) führen. Etwa vier Wochen nach Infektion können zirkulierende Immunkomplexe allergische Erscheinungen (Katayama-Fieber) auslösen (*S. japonicum* > *S. mansoni* > *S. haematobium*).

Chronische Bilharziose beginnt mit der Eiproduktion. Mehr als 50% der Eier verbleiben im Gewebe und führen zur Bildung von Granulomen und perigranulomatöser Entzündung, bei urogenitaler Bilharziose in Blase, Niere, Harnleiter, Samenblase, Prostata und weiblichem Genitaltrakt, bei intestinaler Bilharziose in Kolon und Rektum. Durch Einschwemmung zahlreicher Eier in die Leber kann sich eine periportale Fibrose (Tonpfeifenstielfibrose) entwickeln. Ektopische Eiablagerungen in ZNS, Lunge und selten in Pankreas und Haut sind möglich.

Klinik und Diagnostik Die Krankheitserscheinungen hängen von der Eiproduktion, der Häufigkeit der Reinfection, der Entwicklung einer zunehmenden protektiven Immunität und der Dauer des Krankheitsgeschehens ab (■ Übersicht).

Akute und chronische Schistosomiasis

- **Akute Schistosomiasis:** Zerkariendermatitis; Katayama-Fieber (Fieber, Übelkeit, Durchfall, periorbitale Ödeme, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie)
- **Chronische Schistosomiasis**
 - ***S. haematobium*:** Durch Granulome in Ureter und Blase Ulzerationen, Polypenbildung, Blutungen; Hämaturie und Proteinurie; Verdickung der Blasenwand, Verkalkung und Schrumpfung; dadurch Harndrang, Pollakisurie und Inkontinenz; Ureterstrikturen, Hydronephrose, Pyelonephritis, Nephrolithiasis; evtl. Blasenkarzinom



- ***S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum:*** Lange Zeit weitgehend beschwerdefrei; Durchfälle, Bauchschmerzen; granulomatöse Verdickungen des Kolons können als Tumor imponieren; schwere Krankheitsbilder durch Leberbefall (Pfortaderhypertonie)
- **Lungenbeteiligung:** Pulmonale Hypertonie durch Gefäßobliterationen
- **ZNS-Beteiligung:** Krampfanfälle, Tumorzeichen, Lähmungen (*S. japonicum*); bei spinaler Beteiligung (*S. mansoni, S. haematobium*) transverse Myelitis

Diagnose durch Einachweis im Urin (Filtration, 24-h-Sammelurin) oder Stuhl (Konzentrationsverfahren) und in Blasen- oder Rektumbiopsie. Indirekter Nachweis und Therapiekontrolle durch Antikörpermessung oder Bestimmung zirkulierender Antigene. Ausmaß und Charakter (Fibrosierung, Malignom) der Organschädigung müssen bestimmt werden (bildgebende Verfahren, Histologie). Bei Blasenbilharziose Nachweis von Hämaturie und Proteinurie.

Therapie und Prognose Die Therapie richtet sich gegen die adulten Würmer. Praziquantel kann gegen alle Schistosomenarten eingesetzt werden (■ Übersicht). Die Behandlung reduziert die Eiausscheidung um mindestens 90%. Wegen Resistenzentwicklung und geringer Wirksamkeit gegen juvenile Würmer sollten nach 3 Monaten parasitologische und serologische Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden. Bei Bedarf erneute Behandlung mit Praziquantel.

Therapie der Schistosomiasis

- **Medikament:** Praziquantel (Biltrizide, Zystide) Pyrazinoisochinolin; Wirkungsweise durch Zellmembranschädigung; Kalziumverlust mit tetanischer Aktivierung der Wurmmuskulatur; Hemmung der Glukoseresorption
- **Geringe Nebenwirkungen:** Oberbauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Schwindelgefühl, selten Urtikaria und blutige Durchfälle; Behandlung im ersten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert, im 2. und 3. Trimenon nur bei zwingender Indikation
- **Parasit und Dosierung**
 - *S. haematobium*: 40 mg/kg/Tag per os über 3 Tage
 - *S. mansoni*: 40 mg/kg/Tag bis 2-mal 30 mg/kg/Tag über 3 Tage
 - *S. intercalatum* und *S. japonicum*: 2-mal 30 mg/kg/Tag über 3 Tage

Die Prognose ist gut. Sie hängt von der Schwere der Organveränderungen ab. Selbst bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist eine deutliche Rückbildung möglich.

Nematoden (Fadenwürmer)

Definition Nematodeninfektionen mit dem Zwergfadenwurm *Strongyloides stercoralis* und den Haken-

würmern *Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus*, bei denen die Larven das Gewebe durchwandern und die adulten Würmer im Darm leben. Bei Strongyloidiasis stehen die klinischen Symptome der Gewebedurchwanderung, bei den Hakenwürmern die Folge der Darmbesiedelung im Vordergrund. Ein chronisches intestinales Krankheitsbild wird durch den Peitschenwurm *Trichuris trichiura* verursacht. Larva migrans cutanea entsteht durch subkutane Wanderung von Larven, meist *Ancylostoma brasiliense*, nach perkutaner Infektion.

Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*, Zwergfadenwurm)

Parasitologie, Klinik und Diagnostik Strongyloideslarven durchbohren die Haut und leben als adulte Würmer im oberen Dünndarm. Aus abgelegten Eiern schlüpfen Larven, die im Stuhl ausgeschieden werden. Larven können aber auch die Darmwand durchdringen (interne Autoinfektion) oder die Haut im Analbereich durchbohren (externe Autoinfektion).

Larven können nach der Hautpenetration als Larva currens imponieren. Die intestinale Infektion führt nur selten zu abdominalen Schmerzen und schleimig-blutigen Durchfällen. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu einer generalisierter Autoinfektion und einem tödlich verlaufendem Hyperinfektionssyndrom mit hämorrhagischer Panenteritis, Malabsorptionssyndrom, eosinophiler Pneumonie und Meningoenzephalitis kommen.

Die Diagnose wird durch den Nachweis der Larven in Stuhl oder Duodenalsaft gestellt. Häufig Eosinophilie, jedoch nicht obligat beim Hyperinfektions-

syndrom. Die Bestimmung von Antikörpern ist möglich.

Therapie und Prognose Behandlung mit Albendazol, bei Therapieversagen Ivermectin (■ Tabelle 9.28). Die vollständige Wurmeradikation wird mit einem Therapiezyklus meist nicht erreicht. Die Prognose des Hyperinfektionssyndroms ist bei stark immunsupprimierten Patienten schlecht.

Hakenwurminfektion (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*)

Parasitologie, Klinik und Diagnostik Adulte Würmer haften an Darmzotten und saugen Blut (*A. duodenale* 0,25 ml/Tag, *N. americanus* 0,03 ml/Tag). Starke Wurmbelastung führt zu massivem Eiweißverlust und Eisenmangelanämie. Bauchschmerzen, Meteorismus, Obstipation oder Durchfälle sind selten. Die Diagnose wird durch Wurmeinweis im Stuhl gestellt. Es besteht eine Eosinophilie.

Therapie und Prognose Behandlung mit Mebendazol (■ Tabelle 9.28) oder Albendazol sowie Eisen- und Folsäuresubstitution. Die Prognose ist gut.

Larva migrans cutanea

Parasitologie, Klinik und Diagnostik Meist Larven der Hakenwürmer von Hunden und Katzen (*Ancylostoma brasiliense*, *A. caninum*). Die Larven entwickeln sich nicht im Menschen und sterben nach Wanderung in der Haut ab. Ihr Weg ist als strangförmige, stark juckende Rötung mit lokalem Ödem und Vesikeln sichtbar. Die Diagnose ergibt sich aus dem Hautbefund.

■ **Tabelle 9.28.** Therapie der Nematodeninfektionen

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Strongyloidiasis			
Albendazol (Eskazol); Benzimidazol	Hemmung des Tubulin-aufbaus und der Glukose-resorption	Gut verträglich; gelegentlich Erbrechen, Schwindel, Durchfälle; kontraindiziert im 1. Trimenon	2-mal 400 mg/Tag p.o. über 7 Tage; bei Hyperinfektionssyndrom über 4 Wochen und evtl. Wiederholung
Ivermectin (Stromectol)	Makrozyklisches Laktone; beeinflusst die Bindung von g-Aminobuttersäure (GABA) an neuromuskuläre Synapsen	Gut verträglich; gelegentlich Fieber, Pruritus, Hautödeme	0,2 mg/kg/Tag p.o. über 3 Tage
Ankylostomiasis			
Mebendazol (Vermox); Benzimidazol	Siehe Albendazol	bei Diabetikern Senkung des Insulinbedarfs	Mebendazol 2-mal 100 mg/Tag p.o. über 3 Tage oder Albendazol einmalig 400 mg p.o.
Trichuriasis			
Mebendazol	–	–	2-mal 100 mg/Tag p.o. über 3–6 Tage oder Albendazol 400 mg/Tag über 3 Tage

Therapie und Prognose Lokaltherapie über 10 Tage (4-mal tgl.) mit Thiabendazolsalbe (5 g 10%, Triamzinolonazonetid 0,05 g 0,1%, Unguentum emulsificans aquosum ad 50,0) ist meist ausreichend. Die Applikation muss über die sichtbaren Hautveränderungen hinausgehen, da die Larve den geröteten Bezirk bereits verlassen hat. Bei Therapiever sagen oral Albendazol 2-mal 7,5 mg/kg/Tag über 5 Tage oder Ivermectin einmalig 200 µg/kg. Lokale Vereisung und chirurgische Maßnahmen sind kontraindiziert.

Trichuriasis (Trichuris trichiura, Peitschenwurm)

Parasitologie, Klinik und Diagnostik Adulte Würmer graben sich in das Dickdarmepithel ein. Bei starker Infektion (>500 Würmer) können auch Ileum und Rektum betroffen sein. Nur dann treten Bauchschmerzen, Meteorismus und schleimigblutige Durchfälle auf. Selten kommt es zu Ileuminvasion, Appendizitis oder Rektumprolaps. Beweisend ist der Nachweis von Wurmeiern im Stuhl und Adulten bei Endoskopie.

Therapie und Prognose Behandlung mit Mebendazol oder Albendazol (■ Tabelle 9.28). Stuhlkontrolle nach 2 Wochen und bei Bedarf erneute Therapie.

Giardiasis

Parasitologie, Klinik und Diagnostik Fäkaloral übertragene Zysten von *Giardia lamblia* exzystieren zu begeißelten Trophozoiten und heften sich an die Dünndarmmukosa. Die Infektion kann asymptomatisch bleiben oder aber akute und chronische Durchfälle (Malabsorption) verursachen. Häufig treten Meteorismus, Hyperperistaltik und im Wechsel geformte und dünne, breiige Stühle auf. Differentialdiagnostisch wichtig ist der Ausschluss einer tropischen Sprue.

Die Diagnose wird gestellt durch mikroskopischen Nachweis der Parasiten oder durch immunologischen Antigennachweis (ELISA) in Stuhl, Duodenalsaft oder Duodenalbiopsie.

Therapie und Prognose Behandlung mit oralen Nitroimidazolpräparaten. Die Heilungsrate beträgt etwa 90%. Bei polyresistenter Lambliasis Albendazoltherapie. Im 1. Trimenon der Schwangerschaft keine 5-Nitroimidazole, sondern das nicht resorbierbare Aminosidinsulfat Paromomycin (Humatin). Nach einer Lambliasis kann sich ein sekundärer Laktasemangel entwickeln.

Amöbiasis

Definition und Parasitologie Der Einzeller *Entamoeba histolytica* kann zu einer asymptomatischen Darmlumenbesiedlung führen, eine unterschiedlich schwere Durchfallerkrankung verursachen (Amöbenruhr) oder nach Durchwanderung der Darmwand und hämatogener Aussaat in andere Organe Abszesse hervorrufen.

Eine morphologisch nicht unterscheidbare apathogene Spezies *E. dispar* lässt sich durch Enzymtypisierung oder DNS-Analyse abgrenzen.

Im Stuhl ausgeschiedene Zysten werden fäkaloral übertragen. Sie exzystieren im Darm zu »amöboid« beweglichen, phagozytierenden vegetativen Formen (Trophozoiten).

Ätiologie, Klinik und Diagnostik Trophozoiten phagozytieren Zellen oder lysieren sie durch Einschleusung eines Proteins (Amöbapore). Durch Invasion des Parasiten in die Kolonwand ist die Ausbildung von flächigen Nekrosen möglich. Die Schwere der Amöbenruhr ist abhängig von Zahl und Ausbreitung der Nekrosen wie auch von der Tiefe der Darmwandpenetration mit Gefäßzerstörung und bakterieller Sekundärinfektion. Es treten wechselnd schwere, häufig krampfartige Bauchschmerzen und Durchfälle auf. Die Stühle sind anfänglich geformt, mit schleimigblutigen Auflagerungen, später himbeergeleearartig blutigschleimig. Komplikationen sind Darmblutungen, Peritonitis und akutes Abdomen. Bei lokaler Begrenzung des Darmwandbefalls kann die entzündliche Reaktion als Tumor imponieren (Amöbom).

Bei extraintestinaler Absiedlung in der Leber (80–90% linker Leberlappen) entstehen Abszesse (30% multiple Abszesse). Selten sind Abszesse in Lunge, Niere und Gehirn. Sie können in Pleura, Bronchien, Perikard und Bauchraum perforieren. Leberabszesse sind charakterisiert durch schweres Krankheitsgefühl, Fieber, Oberbauchschmerzen, ausstrahlende Schmerzen in die rechte Schulter und Leukozytose.

Bei intestinaler Amöbiasis erfolgt eine endoskopische Untersuchung der Darmwand. Der mikroskopische Nachweis von Trophozoiten mit phagozytierten Erythrozyten im Stuhl (Lugol-Lösung, Anreicherung mit Merthiolat-Jod-Formaldehyd oder Natrium-Acetat-Formaldehyd) ist beweisend. Diagnose der Amöbenabszesse erfolgt durch Sonographie, CT und Antikörpernachweis. Trophozoiten sind in Punktionsmaterial selten nachweisbar.

Therapie und Prognose Die *E. dispar*-Infektion wird nicht behandelt. Bei asymptomatischer *E. histolytica*-Darmlumeninfektion (keine Serumantikörper) Therapie mit dem Dichloracetamidderivat Diloxanidfuroat (■ Tabelle 9.29). Es wirkt nur auf die Darmlumenformen. Die akute intestinale Amöbiasis wird mit Metronidazol behandelt. Ebenso der Amöbenabszess, jedoch mit nachfolgender Darmlumensanierung durch Diloxanidfuroat. Eine perkutane Abszessaspiration unter sonographischer Orientierung und in Operationsbereitschaft ist nur selten zur Druckentlastung bei drohender Perforation erforderlich.

Leishmaniose

Definition und Parasitologie Leishmanien verursachen Erkrankungen der Haut (kutane Leishmaniose, KL), von Haut, Schleimhaut und Knorpel (mukokutane Leishmaniose, MKL) oder mit generalisiertem Befall der Organe (Kala-Azar = viszerale Leishmaniose, VL). Die obligat intrazellulären Protozoen befallen Makrophagen und vermehren sich durch Teilung. Die

■ **Tabelle 929.** Therapie der Giardiasis und Amöbiasis

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Giardiasis Metronidazol (Arlin, Clont, Flagyl), Tinidazol (Simplotan), Ornidazol (Tiberal); 5-Nitroimidazole	Hemmung der DNS-Synthese	Alkoholverträglichkeit; gastrointestinale Beschwerden, metallischer Geschmack; seltener depressive Verstimmung, Exanthem, Pruritus, Dunkelkäufärbung des Urins, Leukopenie; sehr selten Enzephalopathie; Kontraindikation: 1. Trimenon	p.o. Tinidazol 1-mal 2 g/Tag über 2 Tage, Ornidazol 4-mal 500 mg/Tag über 5 Tage, Metronidazol 2-mal 1 g/Tag über 3 Tage; bei polyresistenter Lamblia: Albendazol 10–15 mg/kg/Tag über 3 Tage; Schwangerschaft: Paromomycin 2-mal 250 mg/Tag über 5 Tage
Amöbiasis <i>Asymptomatische Amöbiasis, Darmlumensanierung bei intestinaler Amöbiasis, Zusatztherapie bei Amöbenleberabszess</i>	Unbekannt	Gut verträglich; selten Meteorismus, Durchfälle, Pruritus	3-mal 500 mg/Tag p.o. über 10 Tage
Dioxanidfuroat (Furamide); Dichloracetamidderivat			
<i>Akute oder chronische Amöbiasis und Amöbenabszess</i> Metronidazol	(Siehe oben) Darmlumensanierung mit Dioxanidfuroat		Metronidazol 3-mal 10 mg/kg/Tag über 10 Tage; bei schwerer intestinaler Amöbiasis oder Amöbenleberabszess i.v.-Applikation

Übertragung erfolgt durch Phlebotomen (Schmetterlingsmücken), Bluttransfusion, kontaminierte Spritzen und konnatal. KL kommt in China, Ostafrika, Mittel- und Südamerika, im Mittelmeerraum und im Mittleren und Vorderen Orient vor; MKL in Mittel- und Südamerika und VL in China, Südasien, Ostafrika, Süd- und Mittelamerika sowie im Mittelmeerraum. Infektionsreservoir sind je nach Krankheitsbild und regionalem Vorkommen Kaniden, Nagetiere und Mensch.

Ätiologie und Pathogenese Nur wenige Infektionen führen zur Erkrankung. Das Ausmaß der Gewebe- und Organbeteiligung hängt von Virulenz und Tropismus der Parasitenspezies und der Immunkompetenz des Infizierten ab. Bei intakter Immunkompetenz mit Th1-Immunantwort und überwiegender IFN-gamma-, IL2- und IL12-Produktion wird die Infektion beherrscht. Mit abnehmender Immunkompetenz, Th2-Immunantwort und verstärkter IL4-, IL10- und TNF-alpha-Produktion kommt es zu zunehmender Dissemination.

Klinik und Diagnostik

Kutane Leishmaniose Nach Parasiteninokkulation bildet sich nach Wochen eine Papel. Daraus entwickelt sich ein schmerzloses, flaches Ulkus mit Randwall und einer trockenen, weißen oder hämorrhagischen Kruste. Sekundärinfektionen mit lokaler Lymphangitis sind möglich. Aus einer KL kann eine chronisch rezidivierende Rezidivansleishmaniose (LR) mit narbiger Abheilung und peripher fortschreitenden, gelbbräunlichen papulösen Läsionen entstehen, bei Immundefizienz dagegen eine diffuse kutane Leishmaniose (DKL) mit ausgedehnten knotigen Hautveränderungen.

Mukokutane Leishmaniose Sie beginnt mit einem granulomatösen Geschwür am Nasenseptum und führt zu fortschreitender ulzerierender Zerstörung der Uvula, des Gaumens und des Larynx.

Viszerale Leishmaniose Es handelt sich hierbei um eine akut oder schleichend beginnende Erkrankung mit intermittierendem Fieber, Splenohepatomegalie, zunehmender Panzytopenie, Hypoalbuminämie und Hypergammaglobulinämie. Häufig Lymphadenopathie, seltener Enteritiden und Bronchopneumonien. Gelegentlich Dunkelfärbung der Hand- und Fußsohlen (Kala-Azar = »schwarze Krankheit«). Unbehandelte Patienten sterben meist an Blutungen und Sekundärinfektionen.

Häufig atypischer Verlauf bei Immunsupprimierten (HIV-Infektion, Zytostatikatherapie) ohne Hepatosplenomegalie (bis 20%) und Fieber; jedoch mit stärkerer Zytopenie und möglicher Beteiligung von Haut und Schleimhäuten.

Die Diagnose wird aus Reiseanamnese, klinischem Bild, Parasitennachweis und serologisch-immunologischen und molekularbiologischen Befunden gestellt. Beweisend ist der Erregernachweis.

Bei KL und MKL werden Parasiten aus dem Ulkusrandwall gewonnen und im Ausstrich oder in der Kul-

tur nachgewiesen. Die Leishmanien-PCR erlaubt auch die Differenzierung von Subspezies. Der Antikörpernachweis ist bei KL selten, bei MKL häufiger und bei VL und diffus kutaner Leishmaniose immer (Ausnahme: Immunsupprimierte) positiv. Bei Kala-Azar kann der mikroskopische Nachweis in Knochenmark-, Milz- und Lymphknotenmaterial geführt werden. Bei Immunsupprimierten gelingt er häufig im »buffy coat«.

Therapie und Prognose Therapie und Prognose hängen ab von der Art der Erkrankung, ihrer Lokalisation, der Dauer und Schwere des Krankheitsverlaufs und dem Immunstatus des Patienten (■ Tabelle 9.30).

Kutane Leishmaniose Sie heilt, mit Ausnahme der südamerikanischen KL, nach Monaten ohne Therapie ab. Therapieempfehlung: periläsionale Infiltration von fünfwertigem Antimon (Sb) oder Salbenbehandlung mit Paromomycin (Aminosidinsulfat). Orale Antimontherapie ist bei KL der Alten Welt selten, bei der KL der L. brasiliensis-Gruppe immer erforderlich. Rezidivansleishmaniose und diffus kutane Leishmaniose werden immer systemisch behandelt. Bei beiden ist die Erfolgsquote gering.

Mukokutane Leishmaniose Sie wird grundsätzlich systemisch behandelt.

Viszerale Leishmaniose Fünfwertige Antimonpräparate sind weltweit die Grundlage der Kala-Azar-Therapie. Liposomales Amphotericin B wird in den infizierten Makrophagen angereichert und ist, trotz des hohen Preises, das Mittel der Wahl. Beide Medikamente können in der Schwangerschaft verabreicht werden. Mittel der 2. Wahl: a) Pentamidin 2–4 mg/kg/Tag i.m. jeden 2. Tag über 5 Wochen. Nebenwirkungen sind Nieren- und Pankreasschädigung, Hypoglykämie und Hypotension; b) Aminosidinsulfat 15 mg/kg/Tag i.m. oder i.v. über 3 Wochen. Nebenwirkungen sind Nephro- und Ototoxizität.

Leishmaniose bei HIV-Patienten Alle Leishmaniosenformen werden bei Immunsupprimierten systemisch behandelt. Zusätzlich kann Interferon- γ gegeben werden. In wenigen Fällen wurden unter Interferontherapie Kaposi-Läsionen beobachtet. Zur Rezidivprophylaxe wird einmal monatlich Amphotericin oder Antimon verabreicht.

Prognose Die Prognose aller Leishmaniosen ist bei immunkompetenten Patienten gut. Kala-Azar verläuft unbehandelt in mehr als 90% aller Fälle tödlich. Bei regelmäßig behandelten Patienten können Rückfälle und Therapieresistenz auftreten. Bei HIV-Patienten liegt die mittlere Überlebensdauer trotz optimaler Therapie und Rezidivprophylaxe derzeit bei einem Jahr.

■ **Tabelle 9.30.** Therapie der Leishmaniosen

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Kutane Leishmaniosen der Alten Welt und L. mexicana der Neuen Welt			
Fünfwertiges Antimon (Glucantime, Pentostam)	Siehe VL	-	Sternförmige periläsionale Injektionen 1–3 ml/2-mal wöchentlich über 3–5 Wochen; Erfolgsrate 90%
Aminosidinsulfat (Paromomycin)	Siehe Antibiotikatherapie	-	15% Paromomycinsulfat in Valinum album mit 10% Harnstoff als Salbe über 3 Monate; Erfolgsrate 70–80%
Viszerale Leishmaniose, mukokutane Leishmaniose und kutane Leishmaniose der Neuen Welt, LR und DKL			
Fünfwertiges Antimon, M-Methylglucaminantimonat (Glucantime, 85 mg Sb5/ml) und Natriumstibogluconat (Pentostam, 100 mg Sb5/ml)	Wahrscheinlich Hemmung der parasitären DNS-Topoisomerase	Gelegentlich Übelkeit, Myalgien, Arthralgien; Hepato- und Nephrotoxizität; EKG-Kontrollen wegen potentieller Veränderungen des QT-Komplexes	2-mal 10 mg Sb5/kg/Tag p.i. in 5% Glukose über 30 Tage, auch i.m.-Gabe möglich
Liposomales Amphotericin B (Ambisome)	Wahrscheinlich Schädigung der Parasitenmembransterole	Sehr gut verträglich; selten Fieber, Tachykardie, Nierenfunktionsstörungen, Anämie, Thrombozytopenie	3 mg/kg/Tag i.v. über 10 Tage
Leishmaniose bei immunsupprimierten Patienten: Evtl. zusätzlich Interferon- γ an drei Tagen, Wiederholung alle 4 Wochen;			
			Rezidivprophylaxe 20 mg Sb5/kg p.i. in 5% Glukose alle 4 Wochen

Malaria

Definition und Parasitologie Erreger der Malaria sind die Protozoen *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* und *P. malariae*. Sie verursachen fieberhafte Erkrankungen mit grippeähnlicher Symptomatik, Anämie und Hepatosplenomegalie. Bei *P. falciparum* können lebensbedrohliche Komplikationen auftreten.

Überträger der Parasiten (Sporozoiten) sind weibliche Moskitos. Nach einer Teilungsphase in der Leber befallen die Plasmodien Erythrozyten, reifen dort heran (Trophozoiten zu Schizonten), um nach Zerstörung der Zelle als Teilungsformen (Merozoiten) neue Erythrozyten zu befallen. Plasmodien können aber auch durch Bluttransfusion, Spritzen (Fixermalaria), Transplantation und konnatal übertragen werden.

Ätiologie und Pathogenese Die Krankheitserscheinungen werden durch die erythrozytären Formen ausgelöst. Die Inkubationszeit beträgt je nach Parasitenspezies zwischen 8 und 30 Tagen. Die Synchronisation der Parasitenzyklen (nicht bei *P. falciparum*) führt bei *P. ovale* und *P. vivax* alle 48 h (Malaria tertiana) und bei *P. malariae* alle 72 Stunden (Malaria quartana) zu Fieberschüben.

Schwere Komplikationen treten nur bei Malaria tropica auf (Parasitämie bis >50%). Spezifische *P. falciparum*-Proteine fungieren als Liganden für Rezeptoren der vaskulären Endothelzellen und führen zur Sequestrierung in den kleinen Gefäßen der inneren Organe. Dadurch entstehen Endothelschädigung, Stase, verstärkte vaskuläre Permeabilität sowie perivaskuläre Ödeme. Parasitentoxine aktivieren das Monozyten-Makrophagen-System zur Zytokinbildung (TNF- α , IL1, IL2 u. a.). Es entwickeln sich Anämie (mechanische und immuninduzierte Hämolyse, Hemmung der Erythropoese), Thrombozytopenie, Hypoglykämie und Laktazidose. Gehirn und Meningen sind ödematös, der intrakranielle Druck ist erhöht. An der Niere kommt es zu interstitiellem Ödem und Tubulusnekrosen.

Klinik und Diagnostik Charakteristisch für Malaria tertiana und Malaria quartana sind Kopf- und Gliederschmerzen, periodische Fieberschübe, Anämie und Hepatosplenomegalie. Der Krankheitsverlauf ist unkompliziert. Sehr selten kann es zu einer Milzruptur kommen. Die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms bei chronischer *P. malariae*-Infektion, ganz überwiegend im Kindesalter, ist möglich.

Malaria tropica hat Krankheitserscheinungen ähnlich wie bei Malaria tertiana und quartana, jedoch keinen charakteristischen Fieverlauf. Gefürchtet sind die lebensbedrohlichen Komplikationen (■ Übersicht).

Die Diagnose wird durch den Nachweis der Parasiten im »dicken Tropfen« (Anreicherungsverfahren) und im Blutausschick gestellt. Sie kann durch Antigen- oder DNS-Nachweis unterstützt werden. Serologische Methoden spielen bei der Diagnostik der akuten Malaria keine Rolle.

Kriterien der komplizierten Malaria tropica

- Bewusstseinsintrübung, Koma, zerebrale Krampfanfälle
- Anämie (Hb <5 g/dl); Hämoglobinurie
- Schock (RR systolisch <70 mmHg); respiratorische Insuffizienz (pO₂ <60 mmHg)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung <400 ml/24 h und/oder Kreatinin >3 mg/dl)
- Hypoglykämie (BZ <40 mg/dl); Azidose (pH <7,25, Plasmabikarbonat <15 mmol/l)
- Transaminasenerhöhung (>3fach); Ikterus (Bilirubin >2,5 mg/dl)
- Gerinnungsstörung (Quick <50%, PTT >45 s oder Spontanblutung)
- Hyperparasitämie (>5% parasitierte Erythrozyten)

Therapie und Prognose

Unkomplizierte Malaria Malaria tertiana und Malaria quartana werden mit Chloroquin behandelt (■ Tabelle 9.31). Bei Chloroquinresistenz von *P. vivax* kommt Mefloquin wie bei Malaria tropica zum Einsatz. Malaria tertiana-Rezidive werden durch Primaquin verhindert.

Bei unkomplizierter Chloroquinsensitiver Malaria tropica (Mittelamerika, Karibik, Vorderer Orient, Vorderasien) – Therapie mit Chloroquin und bei Chloroquinresistenz Mefloquin (■ Tabelle 9.31) oder Atovaquon-Proguanil (1 Tablette Malarone enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil; Dosierung: 4 Tbl./Tag über 3 Tage) oder bei Multiresistenz Artemether-Lumefantrine (1 Tbl. Riamet enthält 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrine; Dosierung: 2-mal 4 Tbl. über 3 Tage).

Komplizierte Malaria (*P. falciparum*) Therapie mit Chinin und Doxycyclin (■ Tabelle 9.32). Initial wird eine »loading dose« Chinin (oder Chinidin) als Infusion verabreicht. Bei Besserung des Zustandes erfolgt der Übergang zu oraler Applikation. Reduktion der Chiningabe bei Nierenversagen und bei Patienten mit Herzkrankheit und Anstieg der QT-Zeit um mehr als 25% und bei Patienten mit Symptomen einer komplizierten Malaria auch noch 3 Tage nach Therapiebeginn. Anstelle von Doxycyclin kann Clindamycin (2-mal 10 mg/kg/Tag über 4–7 Tage) gegeben werden. Einer neueren Studie aus Südostasien zufolge ist die Therapie der schweren Malaria mit Artesunat (2,4 mg/kg i.v. 0,12 und 24 h, anschließend 2,4 mg/kg täglich bis orale Gabe möglich) der mit Chinin i.v. deutlich überlegen (u. a. 35% geringere Letalität).

Die supportive Therapie ist von großer Bedeutung. Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt müssen kompensiert und eine metabolische Azidose ausgeglichen werden. Antiparasitäre Therapie und Glukosedauerinfusion beheben die oft vorhandene Hypoglykämie (wird durch Chiningabe verstärkt) und Azidose. Bei einem pH unter 7,2 Alkalisierung. Natriumbicarbonatzufuhr kann zu einem starken intrazerebralen Druckanstieg führen. Bei Hyponatriämie restriktive Flüssigkeitszufuhr. Eine komplizierte Malaria führt zur Einschränkung

▣ **Table 9.31.** Therapie der Malaria tertiana, Malaria quartana und der unkomplizierten Malaria tropica

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Chloroquin (Resochin); 4-Aminochinolin	Wahrscheinlich Hemmung des Hämoglobinabbaus durch den Parasiten; wirksam gegen Erythrozytenformen, nicht gegen Gametozyten und Leberformen	Meist gering (<10 %); gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel; selten passagere Akkomodationsstörungen und Diplopie), Pruritus (sehr stark ausgeprägt bei Schwarzafrikanern); bei rascher i.v.-Gabe Blutdruckabfall; Retinopathie bei Langzeitgabe (>100 g); Kontraindikation: Retinopathie, Psoriasis	Therapiebeginn mit 10 mg/kg Chloroquinbase p.o. (250 mg-Tbl. Resochin enthält 150 mg Chloroquinbase), dann 6, 24 und 48 h nach Therapiebeginn jeweils 5 mg/kg Chloroquinbase; i.v.-Gabe möglich
Mefloquin (Lariam); fluoriertes 4-Chinolinmethanol	Nicht bekannt, wirksam gegen Erythrozytenformen, nicht gegen Gametozyten und Leberformen	Etwa 10%: gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, depressive Verstimmung; bei Erregungsleitungsstörungen und Einnahme von Betablockern und Kalziumantagonisten sind Brady- bzw. Tachykardie und Rhythmusstörungen bekannt, RR-Schwankungen möglich; selten Arthralgie, Panzytopenie, exfoliative Dermatitis; <0,1% schwere neuropsychiatrische Komplikationen; Kontraindikationen: neuropsychiatrische Vorerkrankungen, Epilepsie, kardiale Überleitungsstörungen, 1. Trimenon	Therapiebeginn mit 750 mg Mefloquinbase p.o. (1 Tbl. Lariam enthält 250 mg Mefloquin), 6 h nach Therapiebeginn 500 mg Mefloquinbase, 12 h nach Therapiebeginn 250 mg Mefloquinbase
Primaquin; 8-Aminochinolin	Nicht bekannt; wirksam gegen alle Leberformen und P-falci-parum-Gametozyten	Selten gastrointestinale Beschwerden, Leuko- und Thrombozytopenie; cave: Hämolyse bei erythrozytärer Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel; Kontraindikation: Schwangerschaft	Primaquin 15 mg/Tag p.o. (1 Tbl. enthält 15 mg Primaquinbase) über 2 Wochen (0,25 mg Primaquinbase/kg); bei Primaquinresistenz (kein G6PD-Mangel) Dosiserhöhung auf 0,33 mg Primaquinbase/kg; bei G6PD-Mangel Primaquin 7,5 mg/Tag über 4 Wochen

■ **Tabelle 9.32.** Therapie der komplizierten Malaria (*P. falciparum*) mit Chinin und Doxycyclin

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Chinin (Chinin-Dihydrochlorid, Chinin-Hydrochlorid, Chinin-Sulfat); Chinidin, rechtsdrehendes Stereoisomer des Chinins Zusatztherapie Doxycyclin	Wahrscheinlich Hemmung des parasitären Hämoglobinabbaus; wirksam gegen Erythrozytenformen, nicht gegen Gametozyten und Leberformen	Häufig und dosisabhängig: Erbrechen, Tinnitus, Sehstörungen, Verwirrheitszustände; selten bleibende Hörschäden und Minderung des Sehvermögens; selten Exanthem, Pruritus, Hämolyse (Schwarzwasserfieber), Thrombozytopenie; bei Überdosierung, rascher i.v.-Gabe und Niereninsuffizienz sind Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Krämpfe und Schock möglich; cave: Hypoglykämie durch Inselzellstimulation Kontraindikation: Schwangerschaft, Leberfunktionsstörung, <8. Lebensjahr	Therapiebeginn mit »loading dose«: 20 mg/kg Chinin-Hydrochlorid p.i. über 4 h, in 5% Glukose, dann 10 mg/kg alle 8 h (keine »loading dose« bei vorangegangener Mefloquintherapie); 2.–10. Tag 3-mal 10 mg/kg/Tag Chinin p.i. (oder wenn möglich p.o.; z. B. Chininum sulfuricum Buchler); wenn kein Chinin vorhanden, Therapie einleiten mit Chinidin, 10 mg Chinidinsalz/kg (entspricht 62 mg Chinidinbase/kg) über 1 h, dann weiter mit 0,02 mg Chinidinsalz/kg (entspricht 0,0125 mg Chinidinbase/kg) 3 mg/kg/Tag p.o. oder i.v. über 10 Tage

kung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen (Therapie s. dort). Ein prärenales Nierenversagen muss ausgeschlossen werden. Die Anämie bedarf selten einer Transfusion. Durch Hemmung der Erythropoese kann die Normalisierung des Hämoglobingewertes über Wochen verzögert sein. Eine Verbrauchs-koagulopathie ist äußerst selten.

Krampfanfälle bei zerebraler Malaria werden mit Benzodiazepinpräparaten behandelt. Kortikosteroide sind kontraindiziert. Zur Vermeidung einer Überwässerung wird der zentrale Venendruck (ZVD) gemessen (nicht über 5 cm H₂O). Als Indikation zur maschinellen Beatmung gilt: Atemfrequenz über 35/min, p_aO₂ bei Raumluft unter 60 mmHg. Die Wirksamkeit einer Austauschtransfusion bei hoher Parasitendichte und Organkomplikationen ist nicht gesichert.

Die Prognose der komplizierten Malaria hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Schwere der Komplikationen ab.

Therapieresistenz der Malariaerreger Chloroquin und Mefloquin sind gegen *P. ovale* und *P. malariae* wirksam. Chloroquinresistente *P. vivax*-Stämme (Ozeanien, Südostasien) nehmen an Häufigkeit zu. Als Alternative wird Mefloquin eingesetzt. Die Chloroquinresistenz von *P. falciparum* (Südamerika, Afrika, Südostasien, Pazifik) ist weit verbreitet. Mefloquinresistenzen haben sich in Asien und in geringem Umfang in Afrika ausgebreitet. Die Resistenz von *P. falciparum* gegen Chinin ist noch selten (Südostasien).

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
Schistosomiasis		
<i>S. mansoni</i> , <i>S. mansoni</i> :		
Praziquantel	I-a	A
<i>S. intercalatum</i> , <i>S. japonicum</i> :		
Praziquantel	I-b	A
<i>S. mekongi</i> : Praziquantel	II-a	B
Hakenwürmer, Strongyloidiasis, Tichuriasis		
Albendazol	I-b	A
Strongyloides: Ivermectin	I-b	A
Hakenwürmer: Mebendazol	I-b	A
Giardiasis		
Metronidazol; Tinidazol	I-a	A
Albendazol		
Ornidazol	I-b	A
Paromomycin	II-b	B
Amöbiasis		
Metronidazol; Diloxanidfuorat	I-b	A
Leishmaniasis		
KL: Natriumstibogluconat; M-Methylglucaminantimonat; Paromomycin	I-b	A

	Evidenz-grad	Empfehlungsstärke
MKL: Natriumstibogluconat	I-b	A
MKL: M-Methylglucaminantimonat	II-b	B
MKL: liposomales Amphoterin B	IV	C
VL: liposomales Amphoterin B; Natriumstibogluconat; M-Methylglucaminantimonat	I-b	A
Malaria		
Malaria quartana: Chloroquin	II-a	B
Malaria tertiana, P. vivax: Chloroquin	I-b	A
Malaria tertiana, P. ovale: Chloroquin	II-b	B
Malaria tertiana/Rezidivprophylaxe: Primaquin	I-b	A
Unkomplizierte Malaria tropica: Mefloquin; Atovaquon-Proguanil	I-b	A
Unkomplizierte Malaria tropica, multiresistent: Lumefantrin-Artemether	I-a, I-b	A
Komplizierte Malaria tropica: Chinin i.v.	I-a, I-b	A
KL kutane Leishmaniasis; MKL mukokutane Leishmaniasis; VL viszerale Leishmaniasis		

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftliche Medizinische Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Malaria. <http://www.awmfleitlinien.de>
- Burchard GD (Hrsg) (1998) Erkrankungen bei Immigranten. Diagnostik, Therapie, Begutachtung. Gustav Fischer, Stuttgart
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (2005) Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 366(9487): 717-725
- Knobloch J (Hrsg) (1996) Tropen- und Reisemedizin. Gustav Fischer, Stuttgart
- Lang W, Löscher T (Hrsg) (2000) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart
- WHO (1995) Drugs used in parasitic diseases. WHO, Genf

9.8 Peritonitis und intraabdominale Abszesse

Henning Breithaupt

Einleitung

Peritonitis ist eine akute oder chronische Entzündung des Peritoneums, die lokalisiert oder im gesamten Abdomen auftreten kann. Die diffuse Peritonitis wird

in eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden (■ Übersicht). Bei ungenügender Behandlung der Peritonitis kann es zur Ausbildung intraabdominaler Abszesse kommen.

Einteilung der Peritonitis

- Primäre Peritonitis
 - Hämatogene P. des Kindes
 - »Spontane« P. des Erwachsenen bei Leberzirrhose mit Aszites, nephrotischem Syndrom, Immunsuppression, Tbc, Chlamydieninfektion, Gonorrhö
- Sekundäre Peritonitis
 - Perforation
 - Durchwanderung
 - Aszension
 - Iatrogen
 - Posttraumatisch
 - Postoperativ
 - Postinterventionell
 - chron. amb. Peritonealdialyse (CAPD)

Ätiologie und Pathogenese

Die primäre Peritonitis im Kindesalter wird i. A. hämatogen nur durch einen Erreger ausgelöst, früher vor allem durch Pneumokokken oder β -hämolyisierende Streptokokken, heute auch durch Staphylokokken oder Enterobakterien. Bei primärer Peritonitis im Erwachsenenalter finden sich zu 70% ebenfalls Monoinfektionen, meist durch Bakterien der regulären Darmflora (E. coli, Klebsiellen, Enterokokken, Streptokokken). Die spontane bakterielle Peritonitis ist definiert als Infektion eines Aszites bei Fehlen einer intestinalen Läsion. Sie betrifft vor allem Patienten mit einer portal dekompensierten Leberzirrhose. Bei 10% dieser Patienten muss mit dem Auftreten einer »Zirrhoseperitonitis« gerechnet werden. Auf welchem Wege die Bakterien in den Aszites gelangen, ist bislang nicht eindeutig gesichert (lymphatischer Übertritt? transmurale Migration?).

Die sekundäre Peritonitis setzt definitionsgemäß einen primären Streuherd mit sekundärer bakterieller Kontamination der Bauchhöhle voraus. Entsprechend dem Infektionsweg können Perforations-, Durchwanderungs-, Aszensions- und iatrogene Peritonitiden unterschieden werden (s. Übersicht oben). Je nach Infektionsausbreitung in den anatomischen Räumen der Peritonealhöhle kann die Peritonitis als lokale Bauchfellentzündung auftreten (»Oberbauchperitonitis«, »Unterbauchperitonitis«) oder das gesamte Bauchfell betreffen (diffuse »4-Quadranten-Peritonitis«). Nach dem vorherrschenden Exsudat kann in seröse, serofibrinöse, eitrig-gallige und kotige Peritonitiden unterteilt werden. Je nach Infektionsweg kann auch die »primär chemische« Peritonitis (Galle, Magensaft) von »primär kontaminierten« Peritonitiden (Kolon, Appendix) abgegrenzt werden. Als »sterile Peritonitis« werden stoffwechselbedingte toxische peritoneale Reizungen bezeichnet: sog. »Pseudoperito-

nitis« bei Diabetes mellitus, Urämie, Porphyrie, angio-neurotischem Ödem.

Intraabdominale Abszesse können intraperitoneal oder retroperitoneal gelegen sein. Abszesse finden sich am häufigsten in den perihepatischen Räumen sowie im Becken. Die meisten intraabdominalen Abszesse entwickeln sich aus einer Peritonitis, etwa 25% sind jedoch Folge einer lokalen Organinfektion, am häufigsten durch Infektionen des weiblichen Genitaltraktes und durch Pankreatitiden. Abszesse aus intraabdominalen oder pelvinen Streuherden enthalten meist eine Mischflora aus E. coli, Enterokokken und anderen Enterobakterien sowie Bacteroides fragilis. In Psoasabszessen ist oft Staphylococcus aureus nachweisbar, wenn der Abszess hämatogen oder per continuitatem aus einer Wirbelsäulenosteomyelitis entstanden ist.

Klinik und Diagnostik

Bei der sekundären Peritonitis können abhängig von dem auslösenden Prozess zunächst lokale Symptome führend sein, z. B. epigastrische Schmerzen bei einem perforierenden Magen (■ Abb. 9.10).

Mit zunehmender Ausbreitung der Infektion in die Bauchhöhle nimmt der Schmerz jedoch zu, vor allem wenn das parietale Peritoneum in den Entzündungsprozess mit einbezogen wird. Der Patient liegt schließlich bewegungslos da, häufig mit angezogenen Beinen, und man tastet eine diffuse Abwehrspannung (»brettharter Bauch«) jedoch ohne lokalisierbaren Schmerzschwerpunkt. Darmgeräusche sind meist nicht mehr auskultierbar. Der Patient hat Fieber, und von Seiten der Laborwerte findet sich eine ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung. Gramnegative Darmbakterien, vor allem E. coli und nicht selten auch Bacteroides fragilis, sind in den Blutkulturen nachweisbar. Durch die Mobilisation von Keimen und Endotoxinen in das Blut kann sich die Peritonitis schnell zu dem Bild der gramnegativen Sepsis ausweiten (► Kap. 9.4).

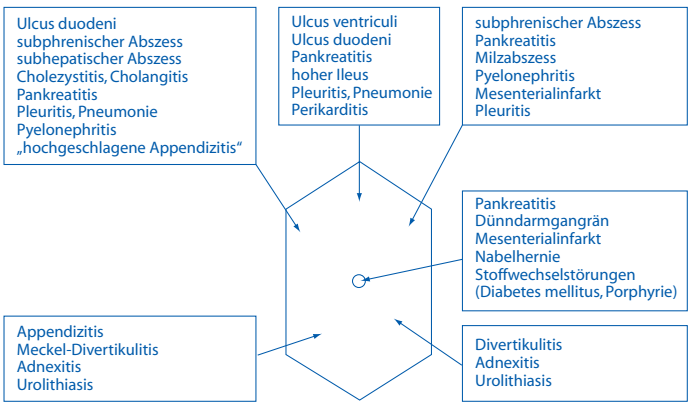
Die Diagnostik bei der sekundären Peritonitis muss schnell die Frage beantworten, ob eine sofortige Operation notwendig ist. Der Patient darf in keinem Fall

durch eine zeitlich zu ausgedehnte Diagnostik gefährdet werden. Andererseits sollte durch eine stufenweise sinnvolle Diagnostik das Krankheitsbild hinreichend eingegrenzt sein, um »negative« Laparotomien möglichst zu vermeiden. Das diagnostische Basisprogramm umfasst an erster Stelle die Anamnese (Schmerzanalyse) sowie die körperliche Untersuchung. Das Notfalllabor hilft, den Zustand des Patienten besser einzuschätzen und gleichzeitig die Operation vorzubereiten. EKG, Sonographie, Röntgenthorax und -abdomen komplettieren das Programm. Zur weiterführenden Diagnostik kann insbesondere das CT von Abdomen und Becken hilfreich sein.

Zur Beurteilung der Schwere und Prognose der Peritonitis sind in den letzten Jahren mehrere Indizes entwickelt worden. Besonders bewährt haben sich der speziell für die Peritonitis entwickelte Mannheimer Peritonitis-Index (MPI) und der für die Sepsis entwickelte APACHE-II-Score.

Für die Diagnostik **intraabdominaler Abszesse** steht eine Reihe bildgebender Verfahren zur Verfügung: Sonographie, Computertomographie, Szintigraphie mit Isotopenmarkierten Granulozyten. Bei Verdacht auf Divertikelassoziierte Abszesse kann eine Kolonkontrastuntersuchung sinnvoll sein. Die explorative Laparotomie ist heute nur noch selten erforderlich.

Die Klinik der **primären Peritonitis** unterscheidet sich von den sekundären Formen durch eine oft larvierte Symptomatik. Die Diagnose kann schwierig sein. Häufigstes Symptom ist Fieber (80%). Die typischen klinischen Zeichen der Peritonitis wie Bauchschmerzen und Abwehrspannung sind nicht immer nachweisbar (70%). Bei klinischer Verschlechterung, Enzephalopathie, zunehmender Niereninsuffizienz und/oder therapierefraktärem Aszites sollte an eine spontane bakterielle Peritonitis gedacht werden. Der Keimnachweis gelingt lediglich bei etwa zwei Drittel der Patienten, sodass bei negativer Bakteriologie eine Neutrophilenzahl über 250 oder eine Leukozytenzahl über 500 pro µl Aszites als Kriterium für die Diagnose angesetzt wird. In der Mehrzahl der Fälle werden gramnegative



■ **Abb. 9.10.** Peritonitisausgangsherde bei verschiedenen Schmerzlokalisationen

Darmbakterien nachgewiesen (50% E. coli, 10% Klebsiellen, 10% gramnegative Anaerobier); bei 30% der Patienten finden sich grampositive Kokken (25% Streptokokken, 5% Staphylokokken).

Bei Patienten mit einer chronischen ambulanten **Peritonealdialyse (CAPD)** ist die Peritonitis eine häufige und schwerwiegende Komplikation. Die Inzidenz der CAPD-assoziierten Peritonitis wird derzeit mit einer Episode auf etwa 15 Behandlungsmonate angegeben. Die transmurale Infektion ist dabei sicherlich der häufigste Infektionsweg. Eine transmurale Infektion wird bei etwa 15% der CAPD-Peritonitiden angenommen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Darmerkrankungen (z. B. Kolondivertikulose/itis). Aszendierende und hämatogene Infektionen sind relativ selten. Entsprechend dem exogenen Kontaminationsweg werden als häufigste Peritonitiserreger *Staphylococcus epidermidis* gefunden (45%), gefolgt von *S. aureus* (15%), Streptokokken (10%), Enterokokken (10%), *E. coli* (8%) und *Pseudomonas aeruginosa* (5%). Anaerobier- und Mischinfektionen sind selten. Die Diagnose der CAPD-assoziierten Peritonitis wird bei abdominalen Beschwerden und mehr als 100 Leukozyten pro μl Peritonealeffluat gestellt. In 5–20% der Peritonitisepisoden gelingt kein Keimnachweis.

Therapie

Die Therapie der **sekundären Peritonitis** erfordert in der Regel eine sofortige chirurgische Intervention. Jede Verzögerung, wie beispielsweise durch zu ausgedehnte diagnostische Maßnahmen, führt zu einer weiteren Verschleppung infektiösen und toxischen Materials aus der Bauchhöhle in die Zirkulation und fördert so die Ausweitung des septischen Geschehens. Die chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis verfolgt 3 Ziele:

- adäquate Herdsanierung,
- Elimination des toxischen Materials *und*
- Verhütung bzw. Unterbrechung des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS).

Die chirurgische Herdsanierung erfolgt durch Resektion (z. B. Appendektomie), Inzision, Übernähung, Vorverlagerung oder Drainage (z. B. Soas-, Leberabszess).

Die Elimination des toxischen Materials erfolgt am besten durch Grobreinigung, komplette Exploration

und ausgiebige intraoperative Spülung der Bauchhöhle. Die Spülung mit 6–9 l physiologischer Kochsalzlösung gilt als Standard. Eine Überlegenheit spezieller Spüllösungen (z. B. Traurolidin, PVP-Jod) ist durch kontrollierte Studien nicht belegt. Bei schwergradiger Peritonitis kann durch wiederholte Reexplorationen und Spülungen die Mortalität gesenkt werden (Etappenlavage bzw. programmierte Lavage). Die kontinuierliche postoperative Lavage und die offene postoperative Spülung sind weitere Therapiemodalitäten, die u. U. bei schwersten Formen der diffusen Peritonitis einsetzbar sind. Die Dekompression des Darms durch Ausstreichen des Darms und/oder die intraluminale Platzierung einer Dünndarmsonde hat sich vor allem bei ausgeprägten Formen des paralytischen Ileus bewährt. Die Platzierung von Drainagen sollte großzügig mit biostabilen und biokompatiblen Materialien erfolgen, die über eine große Querschnittsfläche einen ausreichenden Volumenstrom erlauben. Zur Abwendung der pathophysiologischen Folgen der Peritonitis muss der Patient postoperativ intensivmedizinisch betreut werden.

Die intravenöse Gabe von hochpotenten Antibiotika sollte intraoperativ direkt *nach* der Abstrichentnahme zur Untersuchung auf aerobe und anaerobe Keime begonnen werden. Bei der sekundären Peritonitis handelt es sich meist um aerobanaerobe Mischinfektionen mit *E. coli* und anderen Enterobakterien, Enterokokken und Anaerobiern (z. B. *Bacteroides*, Clostridien). Die Auswahl der Antibiotika sollte entsprechend dem Schweregrad der Peritonitis erfolgen (■ Tabelle 9.33). Die Dauer der Antibiotikatherapie beträgt meist 5–15 Tage. Bei Fieberfreiheit >2 Tage und normalen Leukozytenwerten kann abgesetzt werden! Entscheidend für die Prognose ist nicht die Gabe von Antibiotika, sondern die chirurgische Therapie.

Primäre Peritonitiden können auf Grund ihres Erregerspektrums initial z. B. mit einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation \pm Metronidazol behandelt werden, bei der CAPD-assoziierten Peritonitis ggf. auch intraperitoneal, hier meist in Kombination mit einem Glykopeptid. Die Gabe von Norfloxacin soll bei Patienten mit Zustand nach Zirrhoseperitonitis das erneute Eindringen von Keimen aus dem Intestinum verhindern (Rezidivprophylaxe). Bei der CAPD-assoziierten Peritonitis kann bei ca. 90% der Patienten meist inner-

■ **Tabelle 9.33.** Antibiotika bei sekundärer Peritonitis

Leichte Formen	Mittelschwere Formen	Schwere Formen
Aminopenicillin + Betalaktamasehemmer Cephalosporin II + Metronidazol	Reservepenicillin + Betalaktamasehemmer Cephalosporin III + Metronidazol	Carbapenem \pm Aminoglykosid Cephalosporin III + Metronidazol + Aminoglykosid
bei resistenten Erregern: Tigecyclin bei gramnegativen Problemerkern: Ertapenem		

halb von 10–15 Tagen eine Ausheilung erzielt werden. Rezidivierende Peritonitisepisoden können jedoch die Entfernung des Peritonealdialysekatheters erforderlich machen. Die Neuimplantation eines CAPD-Katheters ist erst nach sicherer Ausheilung der Peritonitis vorzunehmen. Bei gehäuften Peritonitisepisoden kann es langfristig zu einer Fibrosierung der Peritonealmembran kommen, die dann zur Aufgabe des Peritonealdialyseverfahrens zwingt.

Die Behandlung **intraabdominaler Abszesse** ist in erster Linie eine chirurgische Therapie. So hat die Gabe von Antibiotika im Vergleich zur chirurgischen Korrektur (z. B. Resektion, Drainage) nur adjuvanten Charakter. Bei Abszessen im Rahmen einer Divertikulitis kann gelegentlich auch auf eine chirurgische Intervention verzichtet werden.

Prognose

Die Prognose der spontanen bakteriellen Peritonitis ist gut bei Patienten mit langsam fortschreitender Zirrhose; hier wird die Episode von 90% überlebt. Für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wird jedoch eine Hospitalletalität von 50–90% angegeben, wobei die frühzeitige Erkennung der Peritonitis die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich verbessern kann. Bei der CAPD-assoziierten Peritonitis bedingen schwere Verläufe eine Letalität von 2,5%. Die Letalität der sekundären diffusen Peritonitis ist hoch (ca. 30%), wobei etwa zwei Drittel der Patienten an septischem Multiorganversagen versterben. Die höchsten Letalitätsziffern finden sich bei Peritonitiden infolge von Dünndarm- oder Dickdarmp perforationen, meist infolge mesenterialer Durchblutungsstörungen. Die Letalität der postoperativen Peritonitis liegt in einem ähnlichen Bereich, die Letalität der Peritonitis infolge perforierter Appendizitis ist deutlich geringer.

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft Peritonitis (PEG) (1983) Bakterielle Befunde bei verschiedenen Peritonitisformen. *FAC* 2/3: 423–429
- Bohnen JMA (1998) Antibiotic therapy for abdominal infection. *World J Surg* 22: 152–157
- Häring R (1993) Peritonitis. Thieme, Stuttgart
- Hau T, Ohmann C, Wolmershauser A, Wacha H (Group of the Surgical Infection Society of Europe) (1995) Planned relaparotomy versus relaparotomy on demand in the treatment of intraabdominal infections. *Arch Surg* 130: 1193–1197
- Hord CE (1995) Treatment of intraabdominal infections: worldwide clinical trials. *Infect Dis Clin Pract* 4: 17–25
- Levison ME, Bush LM (2000) Peritonitis and other intraabdominal infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, p 821–856
- Schöffel U, Häring R, Farthmann EH (1993) Diagnose und Behandlungsstrategie intraabdomineller Abszesse. *Zentralbl Chir* 118: 303–308

Schölmerich J, Gerbes AL, Andus T, Leser HG (1995) Spontane bakterielle Peritonitis bei Leberzirrhose mit Aszites. *Dtsch Med Wochenschr* 120: 454–461

Wacha H, P. Kujath, M. Trautmann. Intraabdominelle Infektionen in: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother.* J 2004. 46–105

Wettstein M, Kudlek C, Häussinger D (2000) Spontan bakterielle Peritonitis. Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Dtsch Ärztebl* 47: B 2370–2373

Winkeltau GJ (1995) Die diffuse Peritonitis. Grundlagen und Konzepte für eine differenzierte Therapie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Wittmann D (1996) Duration of antibiotic treatment in surgical infection of the abdomen. *Eur J Surg (Suppl)*: 19–23

Zaleznik DF, Kasper DL (1998) Intraabdominal infections and abscesses. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York, pp 792–796

9.9 Infektion von Weichteilen, Gelenken und Knochen

Henning Breithaupt

Einleitung

Der Begriff »Weichteilinfektionen« umfasst eine Vielzahl von Infektionen der Haut, der Subkutis und der Skelettmuskulatur, während Infektionen der Gelenke und Knochen durch eine eher einheitliche Systematik gekennzeichnet sind (■ Übersicht).

Systematik der Weichteilinfektionen sowie der Infektionen von Gelenken und Knochen

- Oberflächliche Infektionen: Impetigo, Erysipel, Phlegmone, Lymphangitis
- Abszedierende Infektionen: Abszess, Furunkel, Karbunkel, Hidradenitis suppurativa, Mastitis
- Gangränöse Entzündungen: Diabetische Gangrän, nekrotisierende Faszitis, Fournier-Gangrän
- Wundinfektionen: Posttraumatisch, postoperativ, Dekubitalulzera, Ulcus cruris, Verbrennungen, Tierbisse, Katzenkratzkrankheit, Milzbrand
- Muskelinfektionen: Pyomyositis, nekrotisierende Myositis, Gasbrand u. a. kreptisierende Myositiden
- Gelenkinfektionen: Infektiöse Arthritis, reaktive Arthritis, Lyme-Arthritis
- Knocheninfektionen: Akute diffuse Osteomyelitis, chronische Osteomyelitis

Klinik, Diagnostik und Therapie

Die **Impetigo** ist eine oberflächliche vesikulopustulöse Infektion der Haut, vorwiegend bei jüngeren Kindern, die durch Eitererreger (*Staphylococcus aureus*, Streptokokken) hervorgerufen wird. Bei ausgedehntem Befall wird z. B. mit Penicillin V behandelt (tgl. 4 Einzeldosen 10 Tage lang). Eine Lokalbehandlung z. B. mit Fusidinsäure kann versucht werden.

Das **Erysipel** (Wundrose, Rotlauf, Streptoderma cutanea lymphatica) ist durch eine schmerzhaft-

te, scharf begrenzte, flammende Rötung und Schwellung der betroffenen Haut gekennzeichnet, meist begleitet von Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen und einem allgemeinen Krankheitsgefühl. In den Lymphspalten der erkrankten Hautpartien finden sich zahlreiche β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, mitunter auch *Staph. aureus* oder andere Bakterien. Der Erregernachweis ist schwierig. Bei milden Formen (z. B. Gesicht) genügen orale Gaben von Penicillin (tgl. 3-mal 1,2 Mio. IE Pen V), bei ausgedehntem Befall sollte parenteral behandelt werden (tgl. 3-mal 10 Mio. IE Pen G). Eine Behandlungsdauer von 10–14 Tagen ist zwingend, sonst besteht ein hohes Risiko von Rezidiven durch in den Lymphspalten persistierende Streptokokken (endogenes Rezidiv). Wichtig sind die Sanierung von Hautläsionen, die Behebung von Durchblutungsstörungen und der Abbau von Ödemen. Bei chronischrezidivierendem Erysipel kann ein Depotpenicillin gegeben werden (mtl. 1,2 Mio. IE Benzylpenicillin-Benzathin i.m.) oder eine orale Dauersuppression mit Azithromycin (250 mg alle 2–3 Tage).

Die **Plegmone** ist eine flächenhafte, rasch fortschreitende Entzündung mit Ausbreitung in der Subkutis, entlang der Sehnscheiden und der Faszien. Schwellung, Rötung und Druckschmerz sind die typischen Symptome. Streptokokken sind die häufigsten Erreger, aber auch *S. aureus* und aerobanaerobe Mischinfektionen kommen vor. Wegen der Gefahr ausgedehnter Gewebszerstörungen muss unverzüglich behandelt werden. Mittel der Wahl sind Clindamycin (3-mal 600 mg i.v./oral) oder Aminopenicillin/Betalaktamasehemmerkombinationen (z. B. 3-mal 875/125 mg Amoxicillin/Clavulansäure oral oder 3-mal 3 g Ampicillin/Sulbactam i.v.). Bei Rückgang der Entzündung kann die Behandlung beendet werden.

Die **Lymphangitis** ist durch eine feine rötliche Zeichnung einer oder auch mehrerer Lymphbahnen und durch eine entzündliche Schwellung regionärer Lymphknoten gekennzeichnet. Ursache hierfür ist die in Zusammenhang mit banalen Verletzungen entstandene Ausbreitung von β -hämolyisierenden Streptokokken entlang der Lymphbahnen. Die Blutbahn wird nur selten erreicht. Erkennbare Eintrittspforten werden nach chirurgischen Gesichtspunkten behandelt. Bei leichten Fällen kann orales Penicillin gegeben werden (3-mal 1,2 Mio. IE Pen V 1–3 Tage), bei schweren Fällen mit drohender systemischer Invasion parenterales Penicillin (3-mal 5–10 Mio. IE Pen G 3–5 Tage).

Abszedierende Infektionen sind Folge von erregbedingten Gewebsenschmelzungen, die bei Staphylokokkeninfektionen zur Bildung eines geruchlosen, dickrahmigen, gelben Eiters führen, der von einer Kapsel umgeben ist. Bei *Pseudomonas* ist der Eiter blaugrün getönt, bei Mischinfektionen durch gramnegative Darmbakterien und Anaerobier riecht er putride. Die typischen Staphylokokkeninfektionen der Haut sind **Furunkel**, die aus einer Follikulitis entstehen, und **Karbunkel** (durch Verschmelzung benachbarter Furunkelherde). Die konfluierenden Abszesse der apokrinen Schweißdrüsen (**Hidradenitis suppu-**

rativa) neigen zu Rezidiven. Nagelbettvereiterungen (**Paronychie**) und die eitrige Entzündung der Fingerstreckseiten (**Panaritium**) sind meist Folge von infizierten Hautverletzungen. Auch bei der **Mastitis** stillender Mütter ist *S. aureus* der weitaus häufigste Erreger. Die Behandlung erfolgt in der Regel durch Inzision und Drainage. Eine systemische Antibiotikatherapie (z. B. tgl. 3-mal 1 g Flucloxacillin oder 3-mal 600 mg Clindamycin oral) ist in schweren Fällen als adjuvante Maßnahme sinnvoll, um eine Ausdehnung des entzündlichen Prozesses in die umgebenden Weichteile zu begrenzen. Bei rezidivierenden Infektionen (z. B. Schweißdrüsenabszessen) kann eine Behandlung mit dem intrazellulär wirksamen Clindamycin (tgl. 3-mal 600 mg oral für 3 Wochen) zur Keimeradikation versucht werden.

Gangränöse Entzündungen sind aerobanaerobe Mischinfektionen ischämisch, mechanisch oder thermisch bedingter Nekrosen. Häufigste Erreger sind aerobe und anaerobe Streptokokken, Staphylokokken, Clostridien und gramnegative Keime (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Bacteroides*).

Beim **diabetischen Fuß** wird das Ausmaß der gangränösen Entzündung, die sich unter einer noch relativ intakt erscheinenden Haut in der Subkutis und entlang der Faszien ausbreitet, oft unterschätzt. Therapeutisch entscheidend ist die korrekte Wundrevision mit Abtragen der Nekrosen, eine geeignete Wundbehandlung (z. B. mit Hydrogelen) und die Verbesserung der Durchblutung (z. B. durch PTA). Eine floride Entzündung der umgebenden Weichteile sollte mit Antibiotika bis zum Rückgang der Entzündung behandelt werden (z. B. tgl. 3-mal 3 g Ampicillin/Sulbactam i.v. oder 3-mal 1,5 g Cefuroxim i.v. plus 3-mal 600 mg Clindamycin i.v./oral). Der besondere Nutzen einer intraarteriellen Antibiotikaapplikation ist klinisch nicht gesichert.

Die **nekrotisierende Faszitis** ist ebenfalls polymikrobiell bedingt (Typ I), kann jedoch auch allein durch Streptokokken der Gruppe A (sog. »Killerbakterien«) ausgelöst werden (Typ II). Es handelt sich hierbei um eine rasch progrediente Infektion entlang der Faszien- und Fasziennekrosen durch sekundäre Thrombosen kleiner Gefäße, primär ohne Muskelbefall. Die Haut über dem betroffenen Areal verfärbt sich zunächst blaurot, später bläulichgrau, oft mit Bildung konfluierender Blasen, die mit visköser, hell- bis dunkelroter Flüssigkeit gefüllt sind. Im Gegensatz zur nekrotisierenden Faszitis durch Enterobakterien, Clostridien oder *Bacteroides* kommen Gasbildung und fauliger Geruch bei der streptogenen Form nicht vor. Entscheidend für die Prognose ist das sofortige und radikale Entfernen der Nekrosen. Unbehandelt nimmt die nekrotisierende Faszitis einen foudroyanten Verlauf mit Sepsis und Multiorganversagen. Die Gabe von parenteralen Antibiotika (z. B. 3-mal 2 g Cefotaxim + 3-mal 900 mg Clindamycin oder 3-mal 4/1 g Piperacillin/Sulbactam) ergänzt die chirurgische Therapie. Der Nutzen der hyperbaren Oxygenation ist bei der nekrotisierenden Faszitis nicht gesichert. Die **Fournier-Gan-**

grän mit Befall der Anogenitalregion ist eine Sonderform der nekrotisierenden Fasziitis.

Wundinfektionen sind zumeist Ausdruck einer gestörten Wundheilung. Jede Wundheilung ist von Störungsmechanismen bedroht, die in der Abräumphase vor allem die Funktion der Leukozyten und in der Proliferationsphase die der Fibroblasten betreffen. Die Abwehrschwäche beruht meist auf erworbenen, seltener auf angeborenen Immundefekten der zellulären und humoralen Abwehr. Für die verschiedenen klinischen Formen der Wundheilungsstörungen (Serom, Hämatom, Nekrose, Dehiszenz, Infektion) kommen neben den Störungen der Abwehr noch eine Vielzahl anderer Ursachen in Betracht, z. B. Eiweißmangel, Durchblutungsstörungen, Cortison, Diabetes mellitus. Die Prophylaxe und Therapie von Wundinfektionen hat somit individualisiert zu erfolgen. Jede Wunde sollte frei sein von schmierignekrotischen Belägen. Die Wundoberfläche ist feucht zu halten, z. B. durch geeignete Wundauflagen, um die Abheilung der Wunde zu beschleunigen. Bei klinischen Hinweisen auf eine umgebende Weichteilinfektion sollte die meist polymikrobielle Infektion für einige Tage mit einer systemischen Antibiotikagabe behandelt werden, z. B. tgl. 3-mal 3 g Ampicillin/Sulbactam. Bei schweren posttraumatischen Wundinfektionen kann auch Cefotaxim (tgl. 3-mal 2 g i.v.) plus Clindamycin (tgl. 3-mal 600 mg i.v.) gegeben werden. Bei postoperativen Wundinfektionen muss die ungezielte Therapie vor allem die Wahrscheinlichkeit von Staph.-aureus-Infektionen mit einbeziehen. Bei Operationen mit erhöhtem Infektionsrisiko wird eine Antibiotikaphylaxe gegeben (2 g Cefazolin i.v. bei Narkoseeinleitung, bei Gefahr aerober Mischinfektionen zusätzlich 500 mg Metronidazol; bei länger dauernden Operationen Wiederholung der Antibiotikagabe alle 3 h).

Dekubitalulzera sind häufig mit aeroben und anaeroben Bakterien mischinfiziert. Eine Antibiotikatherapie kommt hier aber nur bei ausgedehnten Infektionen in Betracht. Entscheidend ist die chirurgische Sanierung (Débridement, evtl. Schwenklappen) neben einer optimalen Wundbehandlung. Hinzu kommen die Prinzipien einer ausreichenden Dekubitusprophylaxe, wie z. B. Druckentlastung, gute Ernährung, Inkontinenzversorgung, Mobilisation.

Das **Ulcus cruris** ist oft Folge einer Bagatellverletzung der atrophischen Haut bei chronisch venöser Stauung. Die scharf begrenzten Geschwüre sind meist mischinfiziert. Therapeutisch entscheidend ist die Verbesserung des venösen Rückflusses, z. B. durch eine Kompressionstherapie, ferner eine geeignete Wundbehandlung. Bei phlegmonöser Entzündung in der Umgebung ist eine systemische Antibiotikatherapie erforderlich. Topische Antibiotika sind hier nicht sinnvoll (fehlende Tiefenwirkung, Selektion, Superinfektion, Resistenzentwicklung, Allergien).

Verbrennungen sind durch Infektionen mit verschiedenen Erregern bedroht, insbesondere *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen dritten Grades hängt

die Prognose entscheidend von den häufig hinzutretenden Infektionen ab. Entsprechend kommt neben der chirurgischen Wundsanierung und der Intensivtherapie der engmaschigen Keimkontrolle (tägliche Wundabstriche!) sowie der antibakteriellen Lokalbehandlung (z. B. 0,5%iges Silbernitrat) und der möglichst gezielten Antibiotikatherapie eine entscheidende Rolle zu.

Tierbisse sind häufig mit Penicillin-V-empfindlichen Pasteurellamultocida-Infektionen verbunden. Aber auch zahlreiche andere pathogene Bakterien werden in Bisswunden gefunden, z. B. *S. aureus*, *S. intermedius*, Streptokokken, *Capnocytophaga canimorsus* und Mischinfektionen mit Anaerobiern (u. a. *Bacteroides*, Clostridien). Bei Menschenbissen kommen am häufigsten Streptokokken, *S. aureus*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus* spp. und Anaerobier vor. Zur Minderung der Keimzahl sollte das Wundgebiet ausgiebig mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, bei Punktionswunden durch Ausspülung unter Druck mit einer Spritze (keine Injektion in Nachbargewebe). Nach sorgfältiger Abtragung von Nekrosen und Entfernung von Fremdkörpern wird bei infizierten Wunden und solchen, die später als 24 h in Behandlung kommen, ein verzögerter Wundverschluss nach 2–5 Tagen empfohlen. Auch Bisswunden durch tollwutverdächtige Tiere sollten möglichst nicht genäht werden. Bei Handbissverletzungen, Punktionsbissverletzungen und »schmutzigen« Bisswunden jeder Lokalisation ist die (parenterale?) Gabe von Antibiotika indiziert (z. B. eine Aminopenicillin-Betalaktamasenhemmerkombination). Die Tetanus- und bei entsprechendem Verdacht die Tollwutimpfung sind einzuhalten.

Die **Katzenkratzkrankheit** ist durch eine lokale Papel oder Pustel und die Ausbildung einer regionären Lymphadenitis einige Wochen nach dem Kratzen oder dem Biss einer Katze gekennzeichnet. Fieber und Allgemeinsymptome kommen vor, später gelegentlich verkäsende Granulome und Mikroabszesse in verschiedenen Organen, z. B. Leber, Milz, ZNS. Bei Aidspatienten nimmt die Erkrankung einen progredienten Verlauf (bazilläre Angiomatose). Die Diagnose kann serologisch durch den Nachweis spezifischer Antikörper bestätigt werden. Die Erreger (meist *Bartonella henselae*) lassen sich histologisch insbesondere im Endothel kleiner Gefäße nachweisen. Die kulturelle Anzüchtung gelingt in speziellen Nährmedien. Die orale Therapie mit Erythromycin (tgl. 4-mal 500 mg), Ciprofloxacin (tgl. 2-mal 500 mg), Cotrimoxazol (tgl. 2-mal 960 mg) oder Doxycyclin (tgl. 2-mal 200 mg) erstreckt sich über mindestens 10 Tage, bei Abwehrschwäche deutlich länger. Betalaktam-Antibiotika sind unwirksam.

Milzbrand entwickelt sich 2–7 Tage nach Inokulation von *Bacillus anthracis* (oder -Sporen) in Hautläsionen. Aus einer schmerzlosen Papel, die in ein Bläschen übergeht, entwickelt sich ein Geschwür mit blauschwarzem Schorf und ausgedehntem Randödem. Der Milzbrandkarbunkel ist auffallend indolent, die Entzündung der regionären Lymphknoten hingegen sehr

schmerzhaft. Hautmilzbrand führt im Gegensatz zum Lungen- oder Darmmilzbrand nur selten zu einer septischen Allgemeinfektion. Die Diagnose wird kulturell durch den Erregernachweis aus dem Wundsekret in den Randpartien des Karbunkels bestätigt. Penicillin G (tgl. 4-mal 5 Mio. IE i.v. für 2 Wochen) gilt als Mittel der Wahl, bei Penicillinallergie Doxycyclin (tgl. 200 mg oral). Zur Postexpositionsprophylaxe wird Ciprofloxacin (tgl. 2-mal 500 mg oral) empfohlen (Therapie mit 3-mal 500 mg oral).

Muskelinfektionen entstehen meist durch hämatogene Streuung von Staph. aureus, seltener von Streptokokken oder Salmonellen in die Skelettmuskulatur, vor allem des Oberschenkels. Es kommt zu Muskelschmerzen, Schwellung und Fieber sowie zur Bildung eines Abszesses, seltener zu multiplen Abszessen (**Pyomyositis**). Der Erregernachweis gelingt im Abszesspunktat, seltener in der Blutkultur. Bei größeren Abszessen muss inzidiert und drainiert werden, ansonsten werden Antibiotika gegeben (z. B. tgl. 3-mal 600 mg Clindamycin i.v. oder oral).

Eine **nekrotisierende Myositis** kann in seltenen Fällen durch Streptokokken der Gruppe A ausgelöst werden, i. A. spontan ohne vorherige Pharyngotonsillitis. Die befallene Muskulatur ist extrem schmerzhaft, stark geschwollen, und innerhalb von 2–3 Tagen entwickelt sich ein meist tödliches toxisches Schocksyndrom. Differentialdiagnostisch gilt es, ein Kompartmentsyndrom abzugrenzen, ferner den Gasbrand und andere Formen einer krepitierenden Myositis. Für die Prognose entscheidend ist eine sofortige aggressive chirurgische Intervention mit Fasziotomie und Débridement der nekrotischen Gewebe. Außerdem werden hohe Dosen von Penicillin G (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.) oder Clindamycin (tgl. 3-mal 900 mg i.v.) gegeben.

Gasbrand ist eine perakute, lebensbedrohliche, toxische Infektion der Skelettmuskulatur. Der Gasbrand wird zu 80% durch Clostridium perfringens (in Erde und Darmflora) verursacht, in den restlichen Fällen durch andere anaerobe Clostridienarten, häufig in Mischinfektion mit Peptostreptokokken, Bacteroides und Enterobakterien. Eintrittsporten sind Wunden der Haut und Schleimhäute. Zur manifesten Infektion kommt es aber nur, wenn durch Zerreißen, Quetschungen, Taschenbildung, Ischämie oder Fremdkörper anaerobe Bedingungen geschaffen sind. Nach einer Inkubationszeit von 1–5 Tagen breitet sich der Gasbrand bei extremem Wundschmerz unter Ödem- und Gasbildung beängstigend schnell im Gewebe aus. Bei Druck auf das gelblichbraune umgebende Gewebe (durch Hämolyse) tastet man eine charakteristische Krepitation, und Bläschen treten aus dem zundrig zerfallenden Wundgrund aus. Die sichtbare Muskulatur sieht wie »gekocht« aus. Das Vordringen der Gase in die Septen führt zu dem röntgenologischen Phänomen der »gefederten Muskulatur«. Gleich zu Beginn des Gasbrandes beobachtet man Tachykardie, auffallende Blässe, wechselnd hohe Temperaturen und ein foudroyant toxisches Bild bis hin zu schwerem Schock mit Irkretus durch toxisch bedingte Hämolyse und Leberzerfall.

Die Diagnose wird klinisch gestellt (rasch zunehmende Schmerzen, Schwellung bis in die weitere Wundumgebung ohne äußere Entzündungszeichen, Krepitation, Gasaustritt an den Wundrändern, rascher allgemeiner Verfall) und durch den Keimnachweis (grampositive Stäbchen!) im hämorrhagischen leukozytenarmen Exsudat gesichert. Phlegmonen mit starker subkutaner Gasbildung und Myonekrosen durch gramnegative Stäbchen, Streptokokken und Bacteroides gilt es abzugrenzen (günstigere Prognose). Ein promptes chirurgisches Débridement der nekrotischen Gewebe und die großzügige Spaltung der befallenen Muskellogen und Faszienräume sind die primären Maßnahmen, evtl. ergänzt durch eine hyperbare Sauerstofftherapie. Bereits bei klinischem Verdacht muss unverzüglich und hochdosiert mit Penicillin G behandelt werden (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.), wegen der häufigen Mischinfektion mit anderen Anaerobiern in Kombination mit Clindamycin (tgl. 3-mal 900 mg i.v.). Bei Penicillinallergie kann Metronidazol gegeben werden (tgl. 3-mal 500 mg i.v.). Phlegmonöse gasbildende Mischinfektionen erfordern eine Therapie mit Cefotaxim (tgl. 3-mal 2 g i.v.) plus Metronidazol (3-mal 500 mg i.v.). Bei Nachweis von Clostridium perfringens ohne klinische Gasbrandzeichen sollte Penicillin G gegeben werden. Bei verschmutzten Wunden und ischämischem Gewebe ist eine Gasbrandprophylaxe mit Penicillin G (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.) oder Clindamycin (tgl. 3-mal 600 mg i.v.) unerlässlich. Die Gabe von Gasbrandantitoxin gilt als obsolet.

Die **nichtklostridiale krepitierende Myositis** durch aerobanaerobe Mischinfektionen manifestiert sich meist 3–4 Tage nach einer Verletzung mit einer Schwellung der betroffenen Muskulatur, im Gegensatz zum Gasbrand zunächst ohne besonderen Schmerz. Die Gasbildung in den Muskeln und Faszien ist weniger ausgeprägt. Anders als beim Gasbrand findet sich sehr bald ein deutliches Hautempysem. In dem fötide riechenden, seropurulenten Exsudat sind anaerobe Streptokokken zusammen mit Gruppe-A-Streptokokken, Staph. aureus oder anderen Erregern nachweisbar. Die Behandlung erfolgt mit hohen Dosen Penicillin G (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.), am besten in Kombination mit einem Betalaktamasehemmer (tgl. 3-mal 1 g Sulbactam i.v.), erforderlichenfalls zusätzlich ein chirurgisches Débridement.

Aeromonashydrophilia-Myonekrosen können z. B. nach penetrierenden Verletzungen in Fischwasserbekken auftreten. Die Infektion mit dem fakultativ anaeroben gramnegativen Erreger führt innerhalb von 1–2 Tagen zu einer schmerzhaften nekrotisierenden Myositis mit subsfazialer Gasbildung. Die Erreger sind meist auch im Blut nachweisbar. Ein sofortiges ausgeprägtes chirurgisches Débridement und eine hochdosierte Antibiotikatherapie mit Ciprofloxacin (tgl. 3-mal 400 mg i.v.) und Gentamicin (tgl. 1-mal 5 mg/kg i.v.) sind erforderlich.

Infektiöse Arthritiden (s. auch ► Kap. 51) entstehen hämatogen, traumatisch, fortgeleitet und iatrogen nach Punktionen. Häufigste Erreger sind Staph. aureus,

■ **Tabelle 9.34.** Antibiotikatherapie bei infektiöser Arthritis

Erreger	Antibiotikum	Dosis	Alternative	Dosis
Unbekannt	Ampicillin/ Sulbactam	3-mal 3 g	Cefotaxim ± Flucloxacillin	3-mal 2 g 3-mal 4 g
Staph. aureus	Flucloxacillin	3-mal 4 g	Clindamycin oder Fosfomycin	3-mal 900 mg 3-mal 5 g
Streptokokken	Penicillin G	3-mal 10 Mio. IE	Clindamycin	3-mal 600–900 mg
Haemophilus influenzae	Ampicillin	3-mal 4 g	Cefotaxim	3-mal 2 g
Enterobakterien	Cefotaxim ± Gentamicin ^a	2- bis 3-mal 2 g 1-mal 3–5 mg/kg	Ciprofloxacilin	3-mal 500 mg p.o.
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim + Tobramycin ^a	3-mal 2 g 1-mal 3–5 mg/kg	Imipenem/Cilastatin oder Ciprofloxacilin	3-mal 1 g 3-mal 500 mg p.o.
Gonokokken	Ceftriaxon	1-mal 2 g		
Koagulase-neg. Staphylokokken	Vancomycin	2-mal 1 g	Fosfomycin ± Rifampicin	3-mal 5 g 2-mal 300 mg
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol	5 mg/kg 10 mg/kg 25 mg/kg 25 mg/kg		
Candida	Fluconazol	1-mal 800 mg i.v./p.o.	Amphotericin B ± Flucytosin	1 mg/kg Inf. 100–500 mg/kg p.o.

^a Aminoglykoside nie länger als 10 (–14) Tage geben!

Streptokokken, Haemophilus influenzae (bei Kindern), Salmonellen und andere Enterobakterien. Mischinfektionen mit Anaerobiern kommen vor. Bei infizierten Gelenkprothesen ist *S. epidermidis* ein besonders häufiger Erreger. Die eitrigen Gelenkentzündungen befallen meist ein, selten mehrere Gelenke und verlaufen typischerweise akut mit Fieber und deutlichen klinischen und laborchemischen Entzündungszeichen. Bei Kindern und älteren Patienten werden aber auch blande, afebrile Verläufe beobachtet. Eine rasche Erregerdiagnostik vor Therapiebeginn (Ergusspunktion, Blutkulturen) ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, um schwere Gelenkerstörungen zu vermeiden. Die Antibiotikatherapie sollte parenteral und möglichst gezielt erfolgen (■ Tabelle 9.34).

Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte mindestens 2, besser 4 Wochen betragen, bei gonorrhöischer Arthritis genügen 1–2 Wochen. Bei infizierten Gelenkprothesen (*S. aureus* oder *epidermidis*) kann eine Behandlung für 6 Wochen versucht werden; bei einem Rezidiv sollte die Prothese jedoch entfernt und frühestens nach einer weiteren 6-wöchigen Antibiotikatherapie eine neue Prothese implantiert werden. Nach neueren Daten lassen sich etwa 60% der Patienten durch eine langfristige Behandlung mit Levofloxacin plus Rifampicin über 6–12 Monate sanieren.

Für orale Behandlungen sind insbesondere Clindamycin (3-mal 600 mg) sowie Gyrasehemmer (z. B. 3-mal 500 mg Ciprofloxacilin oder 1-mal 400 mg Moxifloxacin) geeignet, bei *S.-aureus*-Infektionen evtl. auch Flucloxacillin (3-mal 1–2 g).

Wichtig ist die möglichst vollständige Entfernung des Eiters aus der Gelenkhöhle, z. B. durch wiederholte Punktionen oder besser noch durch eine kontinuierliche Saugdrainage. Lokale Spülungen mit Antibiotika sind obsolet (→ chemische Synovitis). Die kurzfristige Ruhigstellung des Gelenkes, evtl. mit Schienung, ist angebracht. Wegen der Gefahr einer raschen Versteifung sollte das Gelenk jedoch wenigstens 1-mal tgl. durchbewegt werden. Örtliche Kälteapplikationen sind zur subjektiven Beschwerdelinderung erlaubt.

Zur Verhütung einer sekundären Protheseninfektion sind bei operativen Eingriffen und bei Infektionen kurzfristige Antibiotikagaben wie bei der Endokarditisprophylaxe sinnvoll.

Reaktive Arthritiden (s. auch ► Kap. 55.3) sind entzündliche Gelenkerkrankungen, die para- oder postinfektiös im Rahmen einer extraartikulären bakteriellen Infektion auftreten. Die Erreger lassen sich aus den befallenen Gelenken nicht isolieren, allenfalls einige Erregerbestandteile. Klinisch finden sich Oligoarthritis, insbesondere der unteren Extremität, aber auch Spondylitiden, Spondylarthritiden und die Sakroiliitis, oft auch extraartikuläre Manifestationen besonders der Augen sowie der Haut und Schleimhäute. Enthesiopathien, Tendosynovitiden und Myalgien kommen hinzu. Eine genetische Disposition (HLA-B27) ist bei 50% der Patienten mit einer reaktiven Arthritis nachweisbar.

Das Reiter-Syndrom (Arthritis + Urethritis + Konjunktivitis) ist eine klassische (postinfektiöse) reaktive Arthritis nach urogenitalen und/oder intestinalen Infektionen. Inkomplette Verlaufsformen kommen vor.

Wenn die vorausgehende Infektion asymptomatisch verlief, ist die Einordnung schwierig.

Die Diagnostik bei reaktiven Arthritiden umfasst die Frage nach kürzlich durchgemachten Infektionen:

- Urogenitaltrakt: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gonokokken
- Magen-Darm-Trakt: Yersinien, Campylobacter, Salmonellen, Shigellen, Clostridium difficile, Hafnia alvei
- Bronchopulmonaltrakt: Streptokokken, Chlamydia pneumoniae
- Sonstige Infektionen: Borrelia burgdorferi, Hepatitis-B- u. a. Viren

Der Erregernachweis in der Gelenkflüssigkeit ist meist schwierig, ebenso der serologische Nachweis der ursächlichen Infektion. Ätiologisch hinweisend wäre ein 4facher Titeranstieg. Der Nachweis bakterieller Antigene in der Synovialflüssigkeit und -membran ist nicht Routine.

Die Prognose ist meist günstig, mit spontaner Ausheilung innerhalb von 6 Monaten. Chronische und rezidivierende Verläufe (bei 5–40%) sind jedoch möglich. Behandlungen mit Antibiotika sind nur bei noch floriden Infektionen sinnvoll. Der Verlauf der Arthritis wird durch Antibiotika meist nicht beeinflusst, sodass nur eine symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und evtl. mit Glukokortikoiden (intraartikulär!) in Betracht kommt. Auch zur Rezidivprophylaxe der Arthritis sind Antibiotika im Gegensatz zum rheumatischen Fieber nicht geeignet.

Die **Lyme-Arthritis** unterscheidet sich insofern von den übrigen reaktiven Arthritiden, als bei ihr lebende, vermehrungsfähige Erreger in der Synovia, der Gelenkkapsel und dem Bandapparat präsent sind. Im Gegensatz zu den vorwiegend intrazellulären Erregern der reaktiven Arthritis ist Borrelia burgdorferi ein ganz überwiegend extrazellulär gelegener Erreger. Der kulturelle Erregernachweis aus der Synovialflüssigkeit gelingt selten; auch der Nachweis von Borrelien-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird bei der Lyme-Arthritis als Hinweis auf eine direkte Präsenz der Erreger im Gelenk gewertet. Obwohl nur relativ wenige Erreger in den entzündeten Gelenken nachweisbar sind und Borrelien auch keine Toxine produzieren, kommt es häufig zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion mit exsudativen Gelenkgüssen. Die Frage, ob die Lyme-Arthritis eine echte infektiöse Arthritis oder doch mehr eine reaktive postinfektiöse Arthritis ist, kann noch nicht definitiv beantwortet werden.

Klinisch ist die Gelenkborreliose durch eine ungewöhnliche Variationsbreite der Arthritis gekennzeichnet. Über Arthralgien und Myalgien wird im Rahmen grippeähnlicher Symptome häufig schon im Frühstadium der Borreliose (Stadium I) geklagt. Arthralgien und gelegentlich auch Arthritiden sowie auch Enthesopathien finden sich Wochen bis Monate nach Infektionsbeginn im Stadium der Disseminierung (Stadium

II). Die typische Lyme-Arthritis findet man jedoch erst nach Monaten bis Jahren im Spätstadium der Borreliose (Stadium III).

Das Befallsmuster ist meist mono- oder oligoartikulär, in 80% mit Kniegelenksbefall. Neben schmerzhaften Arthritiden mit mitunter großen Ergüssen sind auch sehr schmerzhafte Arthralgien möglich. Der Gelenkbefall verläuft ohne wesentliche Rötung; erosive Veränderungen sind selten. Zwischen Stunden bis Tage andauernden Gelenksbeschwerden liegen auch Tage bis Monate ohne wesentliche Beschwerden.

Die Diagnose ist schwierig, wenn ein Zeckenstich und ein Erythema migrans anamnestisch nicht eruierbar sind. Serologisch sind spezifische IgM-Antikörper frühestens 1–2 Wochen nach Symptombeginn (z. B. Erythema migrans) für viele Monate nachweisbar. Der alleinige Nachweis von hohen IgG-Antikörper-Titern ist typisch für ein Stadium III der Borreliose. Die Serologie kann auch, vor allem bei frühem Einsatz von Antibiotika, negativ bleiben. Der direkte Erregernachweis ist schwierig und nur bei einigen Patienten erfolgreich, ebenso der Nachweis spezifischer DNA z. B. mittels PCR. Weil über 90% der Borrelieninfektionen asymptomatisch verlaufen und spontan ausheilen (mit »serologischer Narbe«), muss der serologische Befund mit den klinischen Symptomen in Einklang zu bringen sein. Eine Behandlung mit Doxycyclin (tgl. 200 mg oral für 3 Wochen) wird bei entsprechenden Beschwerden empfohlen, bei Versagen oder auch primär kann Ceftriaxon (tgl. 2 g i.v. für 3 Wochen) oder Cefotaxim (tgl. 3-mal 2 g i.v. für 3 Wochen) gegeben werden. Vollremissionen werden bei 80% der Patienten erzielt. Trotzdem persistieren die Antikörperspiegel jahrelang, sodass der Therapieerfolg nicht serologisch zu kontrollieren ist. Chronischrezidivierende Verläufe mit jahrelangen Beschwerden sind bei 10% der symptomatischen Patienten zu erwarten.

Osteomyelitiden können Folge einer hämatogenen Infektion sein oder fortgeleitet infolge von Trauma, Weichteilinfektion oder intraoperativer Kontamination auftreten.

Die **akute diffuse Osteomyelitis** ist durch hämatogene Streuung, meist von Staph. aureus, entstanden (alle Altersklassen). Weitere Erreger sind vor allem Streptokokken der Gruppe B und E. coli (Neugeborene) sowie Streptokokken der Gruppe A und Haemophilus influenzae (Kinder). Bei Erwachsenen findet man neben S. aureus (60%) am ehesten Koagulase-negative Staphylokokken (30%) sowie E. coli, Serratia und Pseudomonas aeruginosa (jeweils bis zu 10%). Nach Fußsohlenverletzungen ist bei bis zu 90% der Patienten Pseudomonas aeruginosa nachweisbar. Auch bei Osteomyelitis im Rahmen von Heroinabusus ist dieser Erreger häufig. Bei Aidspatienten kann es zu einer akuten Osteomyelitis mit Candida, Aspergillus oder atypischen Mykobakterien kommen.

Klinisch findet sich bei der akuten Osteomyelitis ein lokaler Schmerz, verbunden mit Schonstellung; mitunter ist eine entzündliche Schwellung tastbar. Neben akuten Verläufen mit stärksten Schmerzen,

■ **Tabelle 9.35.** Parenterale Antibiotika bei Osteomyelitis

Antibiotikum	Tagesdosis	Erreger
Flucloxacillin	3-mal 4 g	Staph. aureus
Clindamycin	3-mal 900 mg	Staph. aureus, Streptokokken
Penicillin G	3-mal 10 Mio. IE	Streptokokken, empfindl. Staph.
Fosfomycin	3-mal 5 g	Empfindl. Staph., auch Staph. epiderm.
Fusidinsäure (in Kombination)	4-mal 500 mg	Staph. aureus

■ **Tabelle 9.36.** Orale Antibiotika bei Osteomyelitis

Antibiotikum	Tagesdosis	Erreger
Flucloxacillin	3-mal 1–2 g	Staph. aureus
Clindamycin	3-mal 600 mg	Staph. aureus, Streptokokken
Ciprofloxacin	3-mal 500 mg	Staph. aureus, Pseudomonas aerug. u. a. gramnegative Keime, Brucellen

Schüttelfrost und hohem Fieber werden bei 50% nur vague Lokalbeschwerden bis hin zu subklinischen Verläufen beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen werden insbesondere die langen Röhrenknochen befallen, wo in den sinusoidalen Venen durch den langsamen Blutstrom und relativen Phagozytenmangel die Bakteriensequestration aus der Blutbahn begünstigt wird. Beim Erwachsenen ist das Mark in den langen Röhrenknochen durch Fettgewebe ersetzt, sodass jetzt häufiger die Wirbelkörper betroffen sind.

Die Diagnostik erfordert eine sorgfältige und umfangreiche Probenentnahme vor Therapiebeginn: Blutkulturen auf aerobe und anaerobe Keime, Abstriche von mutmaßlichen Ausgangsherden, Punktion subperiostaler Abszesse, Knochenpunktion oder -biopsie. Das Biopsiematerial muss sorgsam zerkleinert und ausreichend lange auf verschiedenen Nährböden bebrütet werden. Der kulturelle Erregernachweis kann durch serologische Untersuchungen z. B. auf Staphylokokken (nicht Staph. epidermidis), Streptokokken der Gruppe A, Salmonellen, Brucellen und Bartonellen ergänzt werden. Von Seiten der bildgebenden Verfahren ist mit der Kernspintomographie eine Frühdiagnose der diffusen Osteomyelitis schon nach 2 Tagen möglich, mit der Computertomographie oder der Kno-

chenszintigraphie erst nach 1–2 Wochen, mit konventionellen Röntgenaufnahmen erst nach 3 Wochen.

Die Therapie der akuten diffusen Osteomyelitis erfordert eine gezielte Therapie mit bakteriziden Antibiotika in hohen Dosen für 6–8 Wochen (■ Tabelle 9.35).

Als ungezielte Therapie bei noch unbekanntem Erreger kann nach Probenentnahme bei Erwachsenen zunächst mit Clindamycin begonnen werden, bei Kindern wegen möglicher Hämophilusinfektion zusätzlich mit Cefotaxim (tgl. 3-mal 50 mg/kg i.v.). Bei Immunsuppression und Verdacht auf Pseudomonas oder andere gramnegative Keime ist die Kombination von Ceftazidim (tgl. 3-mal 2 g i.v.) und Tobramycin (tgl. 3-mal 1–2 mg/kg) oder von Ciprofloxacin (tgl. 3-mal 500 mg oral) ± Tobramycin indiziert. Glykopeptide sind schlecht knochengängig und sollten deshalb nur bei Osteomyelitis durch Staph. epidermidis in Kombination mit Fusidinsäure oder Rifampicin gegeben werden.

Nach klinischer Besserung und Normalisierung des CRP kann nach 2- bis 4-wöchiger parenteraler Initialtherapie häufig mit einem oralen Antibiotikum weiterbehandelt werden (■ Tabelle 9.36). Wegen ihrer guten Bioverfügbarkeit ist mit Gyrasehemmern und Clinda-

■ **Tabelle 9.37.** Erregerspektrum bei chronischer Osteomyelitis

Entstehung	Häufiger Erreger
Trauma	Staphylokokken, E. coli, Proteus, Pseudomonas aeruginosa (häufig Mischinfektionen)
Postoperativ	Staphylokokken, E. coli, Proteus
Diabetische Gangrän	Aerob-anaerobe Mischinfektionen
Kieferosteomyelitis	Staphylokokken, Mischinfektion mit Anaerobiern (z. B. Peptostreptokokken, Bacteroides, Fusobakterien, Aktinomyzeten)
Prothese	Staph. aureus, Staph. epidermidis, Pseudomonas aeruginosa
Brodie-Abszess	Staph. aureus

mycin auch eine primär orale Therapie möglich, z. B. bei der Osteomyelitis von Heroinsüchtigen.

Die **chronische Osteomyelitis** entsteht nach Traumata oder Operationen, fortgeleitet bei umgebenden Weichteilinfektionen, ferner bei infizierten Fremdkörpern und schließlich nach ungenügend behandelten akuten Infektionen. Der Brodie-Abszess ist eine Sonderform der Osteomyelitis; er ist meist staphylogenen bedingt.

Die Erregerdiagnostik ist oft schwierig. Je nach Entstehung muss mit einem unterschiedlichen Erregerspektrum gerechnet werden (■ Tabelle 9.37). Gelingt kein Keimnachweis, sollten auch Osteomyelitiden durch Mykobakterien, Brucellen, Aktinomyzeten, Candida, Kryptokokken und Aspergillen ausgeschlossen werden.

Die Therapie erfordert vor allem eine chirurgische Sanierung (Débridement) sowie plastische Maßnahmen (z. B. Transplantation von Knochen, Muskel und/oder Haut zur Verbesserung der Durchblutung bei AVK), bei Prothesenosteomyelitis die Entfernung der Prothese. Die Osteomyelitis mit Knochensequester ist nur durch eine vollständige Ausräumung des infizierten avitalen Gewebes (Sequestrotomie) möglich. Eine lokale Antibiotikaapplikation (z. B. mit Gentamicin-PMMA) kann als adjuvante Maßnahme versucht werden. Eine gezielte Antibiotikatherapie muss oft über Monate erfolgen, evtl. sogar im Sinne einer Dauersuppression.

Literatur

- Adal KA, Cockerell CI, Petri WA Jr (1994) Cat scratch disease, bacillary angiomatosis and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med* 350: 1509
- Bisno AL, Stevens DL (1996) Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 334: 240–245
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992) CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 20: 271–274
- Kujath P, Eckmann C (1998) Die nekrotisierende Faszitis und schwere Weichteilinfektionen durch Gruppe-A-Streptokokken. Diagnose, Therapie und Prognose. *Dtsch Arztebl* 95: B 347–352
- Kuntz P, Pieringer-Müller E, Hof H (1996) Infektionsgefährdung durch Bissverletzungen. *Dtsch Arztebl* 93: B 765–768
- Mader JT, Calhoun J (2000) Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1182–1200
- Nadal D, Zbinden R (1996) Erkrankungen durch Bartonellen. *Internist* 37: 890–894
- Norden C, Gillespie WJ, Nade S (eds) (1994) *Infections in bones and joints*. Blackwell Scientific Publications, Boston
- Norman C (2000) HIV and Africa's future. *Science* 288(5474): 2149
- Podbielski A, Rozdzinski E, Wiedeck H, Lütticken R (1998) Gruppe-A-Streptokokken und die nekrotisierende Faszitis. *Dtsch Arztebl* 95: B 353–359
- Priem S, Franz J, Krause A (1999) Ätiologie und Pathogenese bakteriell bedingter Arthritiden. Infektiöse Arthritis, reaktive Arthritis, Lyme-Arthritis. *Internist* 40: 936–944
- Sander A, Kalibe T, Bredt W (1996) Bartonella (*Rochalimaea*)-Infektionen: Katzenkratzkrankheit und bazilläre Angiomatose. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 65–69
- Schmidt KL (Hrsg) (2000) *Checkliste Rheumatologie*. Thieme, Stuttgart New York
- Simon C, Stille W (1999) *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, 10. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Smith JW, Hasan MS (2000) Infectious Arthritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1175–1182
- Steere AC (2001) Lyme Disease. *N Engl J Med* 345: 115–125
- Swartz MN (2000) Myositis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadel