

Infektionen der unteren Atemwege

M. Allewelt, M. Ballmann, A. Berger, H.W. Doerr, S. Ewig, P. Gastmeier, G. Höffken, H. Lode, M. Stürmer, H. von der Hardt, F. Vogel

8.1	Akute Bronchitis – 245	8.2.14	Trends und Entwicklungen – 252
8.1.1	Definitionen – 245		Literatur zu Kap. 8.2 – 252
8.1.2	Ätiologie – 245	8.3	Bronchiolitis – 253
8.1.3	Pathogenese – 245	8.3.1	Definitionen – 253
8.1.4	Epidemiologie – 245	8.3.2	Ätiologie – 253
8.1.5	Symptomatik und klinische Befunde – 245	8.3.3	Pathogenese – 253
8.1.6	Differenzialdiagnose – 245	8.3.4	Epidemiologie – 253
8.1.7	Mikrobiologie – 245	8.3.5	Symptomatik und klinische Befunde – 253
8.1.8	Komplikationen – 246	8.3.6	Differenzialdiagnose – 253
8.1.9	Therapie – 246	8.3.7	Mikrobiologie – 254
8.1.10	Häufig gemachte Fehler – 246	8.3.8	Komplikationen – 254
8.1.11	Häufig gestellte Fragen – 246	8.3.9	Therapie – 254
8.1.12	Trends und Entwicklungen – 246	8.3.10	Häufig gemachte Fehler – 254
	Literatur zu Kap. 8.1 – 247	8.3.11	Häufig gestellte Fragen – 254
8.2	Chronische Bronchitis und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung – 247	8.3.12	Trends und Entwicklungen – 254
8.2.1	Definitionen – 247		Literatur zu Kap. 8.3 – 254
8.2.2	Kolonisationsraten – 248	8.4	Ambulant erworbene Pneumonie – 255
8.2.3	Erregerspektrum der Kolonisation – 248	8.4.1	Definitionen – 255
8.2.4	Risikofaktoren der Kolonisation – 248	8.4.2	Epidemiologie – 255
8.2.5	Bedeutung der tracheobronchialen Kolonisation für die Progression der COPD – 248	8.4.3	Pathogenese – 255
8.2.6	Akute Exazerbationen – 248	8.4.4	Ätiologie – 256
8.2.7	Erregerspektrum der akuten Exazerbationen – 249	8.4.4.1	Ätiologie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie – 260
8.2.8	Risikofaktoren für einzelne Erreger oder Erregergruppen – 249	8.4.5	Klinik der ambulant erworbenen Pneumonie – 260
8.2.9	Diagnostik der akuten Exazerbation – 249	8.4.6	Anamnese – 260
8.2.10	Antimikrobielle Therapie der akuten Exazerbation – 250	8.4.7	Befunde – 262
8.2.11	Prävention – 252	8.4.8	Diagnostik – 262
8.2.12	Häufig gemachte Fehler – 252	8.4.9	Therapie – 263
8.2.13	Häufig gestellte Fragen – 252	8.4.9.1	Allgemeine Maßnahmen – 264
		8.4.9.2	Antibiotische Therapie – 264
		8.4.9.3	Klinische Bedeutung der Resistenzentwicklung wichtiger respiratorischer Erreger – 264
		8.4.9.4	Empirische Antibiotikatherapie für den ambulanten Patienten – 264
		8.4.9.5	Aspirationspneumonien – 266

8.4.10	Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen – 267	8.7.1	Epidemiologie – 279
8.4.11	Therapierefraktäre Pneumonie – 267	8.7.1.1	Nosokomiale Pneumonien bei beatmeten Patienten – 279
	Weiterführende Literatur zu Kap. 8.4 – 268	8.7.1.2	Nosokomiale Pneumonien bei nicht beatmeten Patienten – 279
8.5	Parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme – 269	8.7.1.3	Erregerspektrum – 280
8.5.1	Definitionen – 269	8.7.1.4	Cluster und Ausbrüche nosokomialer Pneumonien – 280
8.5.2	Pathogenese – 269	8.7.2	Pathogenese und Risikofaktoren – 281
8.5.3	Mikrobiologie – 269	8.7.2.1	Pathogenese – 281
8.5.4	Epidemiologie – 269	8.7.2.2	Risikofaktoren – 281
8.5.5	Risikofaktoren – 270	8.7.3	Prävention – 282
8.5.6	Symptomatik und klinischer Befund – 270	8.7.3.1	Basis für Präventionsempfehlungen – 282
8.5.7	Diagnostik – 270	8.7.3.2	Präventionsempfehlungen für beatmete Patienten – 282
8.5.7.1	Thoraxröntgenaufnahme – 270	8.7.3.3	Präventionsempfehlungen für nicht beatmete Patienten – 284
8.5.7.2	Sonographie des Thorax – 270	8.7.3.4	Weitere Präventionsempfehlungen – 284
8.5.7.3	Ergusspunktion – 270		Literatur zu Kap. 8.7 – 285
8.5.7.4	Blutkulturen – 270	8.8	Infektionen bei zystischer Fibrose (CF) – 288
8.5.7.5	CT des Thorax – 270	8.8.1	Definitionen – 288
8.5.8	Differenzialdiagnosen – 271	8.8.2	Pathogenese – 288
8.5.9	Prognose – 271	8.8.3	Klinik – 288
8.5.10	Therapie – 271	8.8.4	Diagnostik – 288
8.5.10.1	Antimikrobielle Therapie – 271	8.8.5	Prognose – 290
8.5.10.2	Drainagetherapie – 272	8.8.6	Therapie der pulmonalen Infektion – 290
8.5.10.3	Fibrinolytische Therapie – 272	8.8.6.1	Allgemein – 290
8.5.10.4	Chirurgische Sanierung – 272	8.8.6.2	Orale Antibiotikatherapie – 291
8.5.11	Häufig gemachte Fehler – 273	8.8.6.3	Intravenöse Antibiotikatherapie – 291
8.5.12	Häufig gestellte Fragen – 273	8.8.6.4	i.v.-Heimtherapie – 292
8.5.13	Trends und Entwicklungen – 273	8.8.6.5	Inhalative Antibiotikatherapie – 292
	Literatur zu Kap. 8.5 – 273	8.8.6.6	Vorgehen bei Erstnachweis von Pseudomonas aeruginosa – 293
8.6	Abszedierende Pneumonien – 274	8.8.6.7	»Frühtherapie« – 293
8.6.1	Definitionen – 274	8.8.6.8	Therapie der chronischen PSA-Besiedlung – 294
8.6.2	Pathogenese – 274	8.8.6.9	Andere Erreger – 294
8.6.2.1	Risikofaktoren – 274	8.8.6.10	Andere supportive Therapien der pulmonalen Infektion – 295
8.6.2.2	Erregerspektrum – 274		Literatur zu Kap. 8.8 – 295
8.6.2.3	Lokalisation – 276	8.9	SARS – »Severe Acute Respiratory Syndrome« – 296
8.6.2.4	Verlauf – 276	8.9.1	SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS CoV) – 296
8.6.3	Diagnostik – 276		Literatur zu Kap. 8.9.1 – 298
8.6.3.1	Klinische Befunde – 276	8.9.2	Klinik und Therapie – 298
8.6.3.2	Radiologische Untersuchungen – 276		Literatur zu Kap. 8.9.2 – 300
8.6.3.3	Bronchoskopie und Erregediagnostik – 276		
8.6.3.4	Weitere Untersuchungen – 277		
8.6.3.5	Differenzialdiagnose – 277		
8.6.4	Therapie – 277		
8.6.4.1	Antibiotische Therapie – 277		
8.6.4.2	Chirurgische Therapie – 278		
	Literatur zu Kap. 8.6 – 278		
8.7	Prävention der nosokomialen Pneumonie – 279		

8.1 Akute Bronchitis

S. Ewig, F. Vogel

8.1.1 Definitionen

Unter dem Begriff der akuten Bronchitis werden hier Infektionen der unteren Atemwege beim erwachsenen immungesunden Patienten ohne chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) verstanden. Liegt eine akute Bronchitis im Rahmen einer COPD vor, wird stattdessen von einer akuten Exazerbation der COPD gesprochen. Die akute Bronchitis bei Kindern und immunsupprimierten Patienten bedarf einer gesonderten Betrachtungsweise.

8.1.2 Ätiologie

Die akute Bronchitis ist weitaus am häufigsten viral bedingt. Die in diesem Zusammenhang führenden Viren sind:

- Influenzavirus,
- Parainfluenzavirus,
- Respiratory Syncytial (RS)-Virus,
- Enteroviren und ECHO-Viren,
- Adenoviren,
- Herpesviren (Herpes simplex, Epstein-Barr-Virus).

Darüber hinaus können systemische Viruserkrankungen mit einer akuten Bronchitis einhergehen (Herpes zoster, Masern, Röteln, Mumps). Innerhalb der Virusgruppe sind bei Erwachsenen die Influenzaviren die häufigsten Erreger.

Die akute Bronchitis kann auch primär bakteriell bedingt sein. Schließt man die akuten Exazerbationen der COPD aus, sind bakterielle Erreger jedoch selten. Etwas häufiger sind offensichtlich sekundäre bakterielle Superinfektionen primär viraler Bronchitiden. Das Erregerspektrum umfasst:

- Haemophilus influenzae,
- Streptococcus pneumoniae,
- β -hämolisierende Streptokokken,
- Staphylococcus aureus,
- Moraxella catarrhalis,
- Chlamydia pneumoniae,
- Mycoplasma pneumoniae,

Als seltene Ursache einer akuten Bronchitis muss auch bei Erwachsenen der Keuchhusten durch Bordetella pertussis in Betracht gezogen werden.

Pilze spielen bei immungesunden Patienten keine Rolle.

8.1.3 Pathogenese

Virale Infektionen führen zu einer Schädigung des mukoziliären Flimmerepithels. Diese begünstigt die bakterielle Superinfektion. Nach Antigenpräsentation durch Makrophagen wird über T-Lymphozyten die zytokinstimulierte und über B-Lymphozyten bzw. Immunglobuline die neutralisierende Virusab-tötung eingeleitet. In der Regel kommt es zu einer Restitutio ad integrum. Für die meisten respiratorischen Viren besteht je-

doch nur eine passagere Immunität, sodass Reinfektionen möglich sind.

8.1.4 Epidemiologie

Die Prävalenz der akuten Bronchitis ist eng gekoppelt an die kalten Jahreszeiten Herbst und Winter. Influenzaepidemien treten im Abstand von 2–4 Jahren auf. Ein jahreszeitliches Tief liegt im August. Die Übertragung der Virusinfektion erfolgt durch Tröpfcheninfektion von einem Virusträger auf einen seronegativen Empfänger.

8.1.5 Symptomatik und klinische Befunde

Häufig gehen Symptome einer Rhinitis oder Pharyngitis voraus. Zeichen einer akuten Bronchitis sind dann Husten, ggf. auch Fieber und/oder Dyspnoe. Purulenter Auswurf muss an eine bakterielle (Super)infektion denken lassen. Eine Besonderheit der Influenzainfektion ist der akute Beginn. Viele Virusinfektionen gehen auch mit systemischen Symptomen wie Krankheitsgefühl, Myalgien und Kopfschmerzen einher. Virusinfektionen können zu einer Hyperreagibilität der Atemwege führen bzw. diese verstärken, sodass bei persistierender Dyspnoe an eine Obstruktion zu denken ist.

Auskultatorisch besteht oft ein Normalbefund, ggf. sind obstruktive Nebengeräusche vorhanden. Der Gasaustausch ist in der Regel nicht oder nur gering beeinträchtigt. Das Thoraxröntgenbild ist normal. Lungenfunktionell besteht ein Normalbefund oder eine leichte Obstruktion mit Limitierung des terminalen expiratorischen Atemflusses.

8.1.6 Differenzialdiagnose

Diese umfasst die Abgrenzung zur akuten Exazerbation der COPD, zur Pneumonie sowie zu nichtinfektösen Ursachen der akuten Bronchitis (z. B. SO₂, O₃, NO₂). Patienten mit einer chronifizierten Symptomatik nach »akuter Bronchitis« (z. B. Husten und/oder Dyspnoe über >28 Tage) müssen fachpneumologisch auf das Vorliegen obstruktiver Lungenerkrankungen, Neoplasien, Tuberkulose usw. untersucht werden.

8.1.7 Mikrobiologie

Typische virale Erreger lassen sich im Nasen- oder Rachenabstrich kulturell nachweisen. Ebenso ist ein Nachweis von Viren und Chlamydia pneumoniae sowie Mycoplasma pneumoniae serologisch über einen 4fachen Titeranstieg in einem Ansatz oder ggf. über das IgM möglich. Bakterielle Erreger können über Gramfärbung und Kultur des Sputums identifiziert werden. Dabei müssen die in Abschn. 8.2 (»Chronische Bronchitis und COPD«) angegebenen Validitätskriterien erfüllt werden. In der ambulanten Versorgung haben Erregernachweise jedoch keine Bedeutung.

8.1.8 Komplikationen

Häufigere Komplikationen umfassen:

- Begünstigung bakterieller tracheobronchialer Superinfektionen,
- Begünstigung bakterieller Infektionen der Sinus bzw. des Mittelohrs,
- Induktion oder Verstärkung eines hyperreagiblen Bronchialsystems,

Seltene Komplikationen sind:

- Pneumonien,
- parainfektöse neurologische Syndrome wie Meningoenzephalitiden, Polyneuritiden, Psychosen,
- virale Myokarditis mit entsprechenden Komplikationsmöglichkeiten.

Schließlich kann es selten im Rahmen von viralen Bronchitiden zur Spätkomplizierung einer Bronchiolitis kommen.

8.1.9 Therapie

Die meisten Patienten bedürfen aufgrund des limitierten Schweregrads bei überwiegend viraler Ätiologie keiner antimikrobiellen Therapie. Die symptomatische Therapie kann Bettruhe, Analgetika, Antipyretika, Antitussiva, ggf. auch Sekretolytika und Inhalationen umfassen.

Der Therapie der akuten Bronchitis durch Influenzavirus sind durch die Neuraminidasehemmer (z. B. Zanamivir) neue Optionen zugewachsen. Aufgrund des limitierten Effektes (Krankheitsverkürzung um ca. 24 h) sowie der noch ungelösten Problematik der Notwendigkeit einer umgehenden Diagnosestellung bei fehlenden Schnelltests wird aus unserer Sicht der Einsatz dieser Substanzen z. Z. auf folgende Indikationen beschränkt bleiben:

- Zeiten ausgedehnter Influenzaepidemien,
- außerhalb dieser Epidemien zusätzlich in den Herbst-/Wintermonaten bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen.

Amantadin und Rimantadin (letzteres in Deutschland nicht im Handel) sind für die Therapie der Influenzavirusinfektion aufgrund ihrer Toxizität und raschen Resistenzinduktion obsolet. In der Prophylaxe können beide Substanzen allenfalls noch bei identifizierten Kleinraumepidemien innerhalb von Risikopopulationen (z. B. in Altenheimen) eingesetzt werden. Das Risiko einer Influenzainfektion kann durch eine rechtzeitige Prophylaxe um 50–90% reduziert werden. Ribavirin (wirksam v. a. gegen RS-Viren) ist bei Erwachsenen in der Regel nicht indiziert.

Eine antibakterielle Therapie ist allenfalls bei purulentem Sputum in Erwägung zu ziehen. In folgenden Patientengruppen mit akuter Bronchitis nach unserer Definition empfehlen die PEG und die Deutsche Atemwegsliga die Gabe antibakterieller Substanzen:

- Patienten mit simultanen bakteriellen Infektionen im HNO-Bereich,
- Patienten mit schweren Grunderkrankungen (kardiopulmonal, renal, hepatisch).

Es muss jedoch betont werden, dass auch für diese Patientengruppen ein Nutzen der antibakteriellen Therapie im Hinblick auf die akute Bronchitis nicht gesichert ist, jedoch eine schnel-

lere Regredienz der Symptome und weniger Komplikationen zu vermuten sind.

Bei der akuten Bronchitis ist ein Erregernachweis meist nicht erforderlich, die antimikrobielle Therapie erfolgt oral und empirisch mit einem Makrolid, Cephalosporin der Gruppe 2 oder Aminopenicillin. Diese Substanzen weisen eine gute Wirksamkeit gegen die häufigsten bakteriellen Erreger der akuten Bronchitis auf. Amoxicillin ist allerdings nicht wirksam gegen »atypische« Erreger, Doxycyclin weist Resistenzraten um ca. 10% gegenüber *Streptococcus pneumoniae* auf. Die Kombination des Amoxicillins mit einem β -Laktamasehemmer ist aufgrund der sehr geringen Inzidenz β -Laktamase bildender Stämme von *Haemophilus influenzae* in Deutschland zunächst nicht erforderlich.

Fluorchinolone der Gruppe 3/4 werden nur in besonderen Fällen, beispielsweise bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, Risikofaktoren oder hohem Alter eingesetzt. Unter den Makroliden (Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin) erscheint letztere Substanz aufgrund ihrer verbesserten Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae* sowie der günstigen Pharmakokinetik (ausreichend hohe und sehr lange Gewebsspiegel, intrazelluläre Anreicherung) mit der Möglichkeit der Einmaldosierung und Kurzzeittherapie besonders interessant. Neuerdings steht mit dem Ketolid Thelithromycin eine weitere Substanz zur Verfügung.

Alternativ ist die Gabe von Doxycyclin möglich, wenn die Resistenzlage dies zulässt.

8.1.10 Häufig gemachte Fehler

1. Antibakterielle Therapie der viral bedingten Bronchitis.
2. Antibakterielle Therapie der purulenten Bronchitis des jungen und ansonsten gesunden Patienten.
3. Antibakterielle »Übertherapie« (z. B. durch Chinolone).
4. Fehldiagnose »akute Bronchitis« bei vorliegender exazerbierter obstruktiver Lungenerkrankung (Asthma oder COPD) oder Pneumonie (z. B. *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie).

8.1.11 Häufig gestellte Fragen

- Frage: Wann muss man sich Gedanken über Differenzialdiagnosen machen?
- Antwort: Bei Patienten mit schwerer Komorbidität, mit ausgeprägter akuter Morbidität, bei persistierenden Beschwerden (>28 Tage).
- Frage: Sind Steroide wirksam?
- Antwort: Inhalative Steroide sollen bei lungenfunktionellem Nachweis einer Obstruktion gegeben werden. Ohne nachgewiesene Obstruktion sind Steroide wirkungslos.

8.1.12 Trends und Entwicklungen

- Verbesserung der antiviralen Therapie (neue Substanzen, Verfügbarkeit der Schnell Diagnostik).
- Bei klinischer Indikation kurze Antibiotikatherapie (z. B. 3–5 Tage), möglichst Einmaldosierung (Compliance).

Fazit für die Praxis

Die akute Bronchitis ist weitaus am häufigsten viraler Genese. Bakterielle Erreger sind selten, häufiger finden sich jedoch bakterielle Superinfektionen primär viraler Bronchitiden. Die Prävalenz ist eng gekoppelt an die kalten Jahreszeiten Herbst und Winter. In der Praxis kommt es darauf an, innerhalb der großen Gruppe, die sich mit Symptomen einer akuten Infektion der unteren Atemwege vorstellt, komplizierte Virusinfektionen, akute Exazerbationen der COPD sowie Pneumonien zu identifizieren.

Patienten mit akuter Bronchitis bedürfen in der Regel keiner antibakteriellen Therapie. Ausnahmen sind Patienten mit simultanen Infektionen im HNO-Bereich sowie Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Mit den neuen Neuraminidasehemmern sind der Therapie der virusbedingten Bronchitis neue Möglichkeiten zugewachsen. Diese können allerdings erst dann zum Tragen kommen, wenn entsprechende Schnelltests validiert werden und weite Verbreitung finden.

Literatur zu Kap. 8.1

Balter MS (2001) Bronchitis and acute febrile tracheobronchitis, including acute exacerbations of chronic bronchitis. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J (eds) Respiratory infections, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 141–154

Eller JM, Schaberg T, Lode H (1995) Akute Bronchitis. In: Konietzko N (Hrsg) Bronchitis. Urban & Schwarzenberg, München, S 2–18

Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K, for the GG167 influenza study group (1997) Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. N Engl J Med 337: 874–880

Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE (1959) Studies on influenza in the pandemic of 1957–58. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 38: 213–265

Macfarlane JT (1995) Acute respiratory infections in adults. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ (eds) Respiratory medicine, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, p 708

Nichol KL, Lind AL, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M (1995) The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. N Engl J Med 333: 889–893

Verheij TJM, Kaprein AA, Mulder JD (1989) Acute bronchitis: aetiology, symptoms and treatment. Fam Pract 6: 66–69

8.2 Chronische Bronchitis und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

8.2.1 Definitionen

Der Begriff der chronischen Bronchitis ist für sich genommen zu unscharf. Er umfasst mindestens 3 Konditionen:

- einfache chronische Bronchitis ohne Obstruktion,
- chronisch-obstruktive Bronchitis,
- chronisch-obstruktive Bronchitis mit Emphysem.

Die chronische Bronchitis wird allgemein nach den WHO-Kriterien definiert als Vorliegen von Husten und Auswurf an den meisten Tagen von 3 Monaten über mindestens 2 Jahre.

Die entscheidenden Unterschiede zwischen der ersteren und den beiden letzten Konditionen bestehen pathomorphologisch in der Lokalisation der Atemwegsschädigung sowie daraus folgend funktionell im Vorliegen einer Obstruktion. Daher werden die beiden letzteren zur Gruppe der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zusammengefasst (s. Tabelle 8-1). Zwischen beiden Gruppen bestehen entgegen früherer Vorstellungen keine fließenden Übergänge. Auch besteht klinisch bei der COPD keineswegs immer eine chronische Bronchitis nach WHO-Kriterien.

Innerhalb der COPD sind zu unterscheiden:

- das Stadium der stabilen Obstruktion,
- die akute Exazerbation.

Es existiert keine allgemein anerkannte Definition der akuten Exazerbation. Unter Aspekten der Indikation zur antimikrobiellen Therapie bevorzugen wir die Definition nach Anthonisen et al., auch bekannt als sog. Winnipeg-Kriterien. Diese definieren eine akute Exazerbation bei Vorliegen von mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien:

- Zunahme der Dyspnoe,
- Zunahme der Auswurfmenge,
- Zunahme der Purulenz des Auswurfs.

Im Folgenden sollen lediglich spezifisch infektiologische Aspekte der chronischen Bronchitis und der COPD zur Sprache kommen. Bezüglich anderer Aspekte sei auf die einschlägigen pneumologischen Lehrbücher verwiesen.

Tabelle 8-1. Differenzierung chronische Bronchitis vs. COPD

	Chronische Bronchitis	COPD
Lokalisation der Atemwegsschädigung	Zentrale Atemwege	Periphere Atemwege
Obstruktion	Nein	Ja
Reversibilität der Atemwegsschädigung	Ja	Nein
Produktiver Auswurf	Immer	Wechselnd
Emphysem	Nein	Möglich, nicht notwendigerweise zur Definition gehörend

8.2.2 Kolonisationsraten

In neuesten Studien, die valide Techniken zur Gewinnung von respiratorischen Sekreten wie die bronchoskopisch gewonnene geschützte Bürste (PSB) oder die bronchoalveoläre Lavage (BAL) und quantitative Kulturen eingesetzt haben, konnte in 10–35% der Fälle eine Kolonisation mit potenziell pathogenen Erregern nachgewiesen werden, meist in einer Quantität von 10^2 bis 10^4 KBE/ml. Bei diesen Angaben muss jedoch bedacht werden, dass es sich um eine punktuelle Untersuchung handelt. Angesichts der gestörten mukosalen Immunität erscheint es durchaus wahrscheinlich, dass die meisten Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt eine (zunächst wieder reversible) Kolonisation erfahren.

8.2.3 Erregerspektrum der Kolonisation

Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger umfassen (nicht typhisierbare) *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*. Weniger häufig und in wechselnder Reihung finden sich *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* und gramnegative Enterobakterien. Gelegentlich findet sich auch *Pseudomonas aeruginosa*. Darüber hinaus werden häufig sog. apathogene Keime wie *Viridans-Streptokokken*, *Corynebacterium spp.* und *Neisseria spp.* angetroffen.

8.2.4 Risikofaktoren der Kolonisation

Folgende Risikofaktoren für eine Kolonisation wurden identifiziert:

- aktuelles inhalatives Zigarettenrauchen,
- schwere Atemwegsobstruktion.

Darüber hinaus scheinen virale Atemwegsinfektion (v. a. Influenzavirus, aber auch Rhinovirus, Herpes-simplex-Virus) eine bahnbrechende Rolle für die nachfolgende bakterielle Kolonisation zu spielen. Schließlich sind folgende Faktoren wahrscheinlich ebenfalls Risikofaktoren, ohne dass dies bisher eindeutig belegt worden wäre:

- Malnutrition,
- Alkoholismus,
- Anzahl vorhergehender Exazerbationen,
- vorhergehende antimikrobielle Therapie,
- Steroidtherapie (inhalativ oder systemisch),
- vorhergehende Hospitalisation,
- soziale Faktoren (Armut, Aufenthalt in beengten Räumen etc.).

8.2.5 Bedeutung der tracheobronchialen Kolonisation für die Progression der COPD

Die Bedeutung der tracheobronchialen Kolonisation ist noch weitgehend ungeklärt. Allerdings bestehen Hinweise darauf, dass Patienten mit tracheobronchialer Kolonisation auch erhöhte inflammatorische Marker (TNF- α , IL-6, IL-8, MPO) in respiratorischen Sekreten aufweisen. Diese inflammatorische

Aktivität könnte zu einem Teufelskreis führen: Die Kolonisation würde über die inflammatorische Gewebsschädigung zur Begünstigung einer neuerlichen oder permanenten Kolonisation führen, die ihrerseits jeweils den Boden für akute Exazerbationen bereiten würde. Nach diesem Konzept würde also jede Kolonisation bzw. Infektion die dauerhafte Kolonisation bzw. rezidivierende Infektionen wahrscheinlicher machen.

Ähnliche Mechanismen wurden für die zystische Fibrose bereits gezeigt. Sollte sich diese Theorie erhärten lassen, wäre dies ein starkes Argument für die konsequente antimikrobielle Therapie akuter bakteriell bedingter Exazerbationen.

8.2.6 Akute Exazerbationen

Obwohl die akute Exazerbation der COPD eine der häufigsten Erkrankungen darstellt, ist bis heute die exakte Rolle der Infektion bzw. der einzelnen Erreger im Rahmen der akuten Exazerbation nicht befriedigend geklärt. Insbesondere bleiben zwei Fragen offen:

- Welche Rolle spielen die Erreger, die im Rahmen der akuten Exazerbation isoliert oder serologisch identifiziert werden: Handelt es sich um ursächliche Erreger oder Epiphänomene?
- Welche Interaktionen herrschen zwischen bakteriellen, viralen und »atypischen« Erregern?

Die aktuell verfügbaren Daten sprechen dafür, dass ca. 50% der akuten Exazerbationen durch bakterielle Erreger verursacht sind. Dies begründet sich aus folgenden Beobachtungen:

- Im Vergleich zu stabilen Patienten findet sich die Rate an Patienten, in deren durch valide Techniken gewonnenen Sekreten ein Erregernachweis besteht, etwa verdoppelt auf 50%.
- Ebenfalls im Vergleich zu stabilen Patienten ist die Keimlast signifikant erhöht.
- Isolate im Sputum von potenziell pathogenen Erregern (z. B. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) sind im Vergleich zu Isolaten von apathogenen Erregern und zu Proben ohne Erregernachweis mit erhöhten inflammatorischen Markern (TNF- α , IL-8) im Sputum assoziiert.
- In mindestens einer großen randomisierten Studie konnte eine höhere Heilungsrate und geringere Morbidität durch Einsatz einer antimikrobiellen Therapie gezeigt werden. Dies gilt jedoch nur für Patienten mit schwerer Obstruktion. Gleichzeitig war die Rate an Heilungen durch Placebo ungewöhnlich hoch (ca. 40%).

Weitere ca. 25% sind wahrscheinlich durch Viren und »atypische« Erreger wie *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* verursacht. Viren machen in dieser Gruppe mit 10–15% den größten Anteil aus. *Chlamydia pneumoniae* wurde in 5–20%, *Mycoplasma pneumoniae* in 1–5% der Fälle gefunden. Der Nachweis dieser Erreger ist jedoch ganz überwiegend serologisch geführt worden. Die Überprüfung dieser Ergebnisse durch andere Verfahren (Direktnachweise, PCR etc.) steht noch aus.

Somit verbleiben bis zu ca. 25% der Fälle, die mit bisherigen Techniken nicht als infektiös bedingt identifiziert werden können. In diesen Fällen ist mit absteigender Wahrscheinlichkeit differenzialdiagnostisch an folgende Konditionen zu denken:

- Erschöpfung der Atempumpe mit zunehmender CO₂-Retention,
- Überdosierung von Sedativa, Antidepressiva, o. ä.,
- Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz,
- Lungenembolie,
- Pneumothorax.

8.2.7 Erregerspektrum der akuten Exazerbationen

Auch bei akuten Exazerbationen sind (nicht typisierbare) *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* mit 30–40% die häufigsten Erreger. Dies gilt für alle Schweregrade der akuten Exazerbation. Weitere wichtige bakterielle Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, gramnegative Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*. Unter den Viren ist das Influenzavirus am häufigsten, gefolgt von Rhinoviren und RS-Viren.

Wie eingangs erwähnt, sind die Interaktionen zwischen den Erregern weitgehend unklar. Mit aktuell verfügbaren Techniken werden mehrere Erreger in 30–60% der Fälle identifiziert.

8.2.8 Risikofaktoren für einzelne Erreger oder Erregergruppen

Leichtere ambulant behandelbare akute Exazerbationen weisen meist keine gramnegativen Enterobakterien oder *Pseudomonas aeruginosa* auf. Diese Erreger spielen erst später im Verlauf der Erkrankung eine Rolle, wenn es zu wiederholten antimikrobiellen Therapien sowie Hospitalisationen gekommen ist. Diese Risikofaktoren wiederum sind meist mit einer schlechteren Lungenfunktion assoziiert, sodass eine FEV₁ < 35% des Solls einen Prädiktor für diese Erreger darstellt.

Neueren Daten zufolge ändert sich das Erregerspektrum bei komplizierten bzw. schweren Exazerbationen. In einer Population, in der komplizierte bzw. schwere Exazerbationen definiert wurden als

- ≥ 3 Exazerbationen im Laufe des letzten Jahres,
- ≥ 3 Komorbiditäten,
- Nichtansprechen auf eine antimikrobielle Therapie in den letzten 2–4 Wochen oder
- einer bekannten erhöhten Inzidenz von resistenten Erregern in der Gemeinde,

wurde das in **■** Tabelle 8-2 aufgelistete Erregerspektrum gefunden.

Das Erregerspektrum bei schweren beatmungspflichtigen akuten Exazerbationen weist als Besonderheit ebenfalls eine erhöhte Rate an gramnegativen Enterobakterien auf, während die Rate an *Pseudomonas aeruginosa* und anderen potenziell multiresistenten Erregern eher abhängig von regionalen bzw. lokalen Faktoren zu sein scheint.

■ Tabelle 8-2. Erregerspektrum bei komplizierten bzw. schweren Exazerbationen

Erreger	Häufigkeit [%]
<i>Haemophilus</i> spp.	28
<i>Moraxella catarrhalis</i>	18
Gramnegative Enterobakterien	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4

8.2.9 Diagnostik der akuten Exazerbation

Klinische Symptomatik und Befunde

Außer den genannten Symptomen Zunahme der Dyspnoe, der Sputummenge sowie der -purulenz können auftreten: Fieber, periphere Ödeme, (supraventrikuläre) Herzrhythmusstörungen.

Laborchemische Befunde

Oft zeigt sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP). Das CRP ist auch zur Verlaufskontrolle geeignet.

Thoraxröntgenaufnahme

Die Anfertigung eines Thoraxröntgenbildes zum Ausschluss von Infiltraten ist zumindest bei Patienten mit akuten Exazerbationen, die hospitalisiert werden müssen, unerlässlich.

Blutgasanalyse

Ebenfalls für hospitalisierte Patienten gilt, dass eine Blutgasanalyse zur Abschätzung des Schweregrads der akuten Exazerbation erforderlich ist. Bei schweren akuten Exazerbationen besteht eine Hypoxämie mit oder ohne Hyperkapnie (pO₂ < 60 mmHg). Die Hyperkapnie ist Zeichen der ventilatorischen Insuffizienz und zeigt eine Erschöpfung der Atempumpe an. Die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Hyperkapnie ergibt sich aus dem pH-Wert und dem BE bzw. Bikarbonat: Ein niedriger pH-Wert (< 7,3) ohne erhöhten BE bzw. erhöhtes Bikarbonat zeigt eine akute Hyperkapnie an, während bei chronischer Hyperkapnie ein normaler pH-Wert mit entsprechender Kompensation vorliegt.

Mikrobiologische Untersuchungen

Bei jedem hospitalisierten Patienten sollte der Versuch gemacht werden, ein Sputum zu gewinnen. Valide Ergebnisse können jedoch nur unter folgenden Voraussetzungen erwartet werden:

- keine ambulante antimikrobielle Vortherapie,
- mikroskopische Validierung des Sputums (> 25 Granulozyten und < 10 Epithelien sprechen pro Gesichtsfeld für ein valides Sputum),
- Gramfärbung des Sputums,
- Anlage einer Kultur des Sputums binnen maximal 4 h.

Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, sollte Sputum nicht untersucht werden, da ansonsten lediglich irreführende Ergebnisse zu erwarten sind. Besteht keine Übereinstimmung zwischen Sputum und Kultur, so ist die Validität des Isolats zumindest zweifelhaft.

Die bronchoskopische Untersuchung mit geschützter Bürste (PSB) und bronchoalveolärer Lavage (BAL) hat noch keinen Eingang in die Routineuntersuchung akuter Exazerbationen gefunden. Quantitative Kulturen wurden primär zur Unterscheidung von Kolonisations- und Infektionserregern etabliert. Im Rahmen von Exazerbationen ist die Bedeutung höherer Keimzahlen unbekannt, Trennwerte zur Differenzierung von Kolonisation und Infektion sind nicht etabliert.

Ebenso sind serologische Untersuchungen meist auf Studien beschränkt geblieben.

8.2.10 Antimikrobielle Therapie der akuten Exazerbation

Im stabilen Stadium der COPD ist eine antimikrobielle Therapie zur Verzögerung bzw. Unterbrechung der Progression des Verlustes an Lungenvolumen nicht etabliert. Einzig bei ausgewählten Patienten, die mit gramnegativen Enterobakterien und/oder *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert sind und häufige akute Exazerbationen erfahren, kommt eine antimikrobielle Langzeittherapie in Form einer chronisch-intermittierenden oder dauerhaften Gabe als Rezidivprophylaxe in Frage.

Die Indikation zur antimikrobiellen Therapie in der akuten Exazerbation ist ebenfalls nicht unumstritten, obwohl die meisten Experten daran festhalten, dass folgende Patienten wahrscheinlich von einer antimikrobiellen Therapie profitieren:

- Vorliegen einer schweren Einschränkung der Lungenfunktion ($FEV_1 < 35\%$ des Solls) und aller 3 Kriterien der Definition der akuten Exazerbation (Kriterien nach Anthonisen et al.);
- Vorliegen von Risikofaktoren für ein Therapieversagen (≥ 4 Exazerbationen pro Jahr oder kardiopulmonale Komorbidität; Kriterien nach Ball et al.);
- schwere akute Exazerbation, definiert als
 - akute respiratorische Insuffizienz, d. h. $pO_2 < 60$ mmHg bei Raumluft oder
 - zunehmende respiratorische Azidose (pH-Wert $< 7,3$),
 - Zeichen der Erschöpfung der Atempumpe,
 - Bewusstseinstörung.

An der Indikation zur antimikrobiellen Therapie aller anderen, leichten bis mittelschweren Exazerbationen ohne Risikofaktoren bestehen begründete Zweifel. Diese beinhalten:

- Das Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises in kontrollierten Studien. Im Gegenteil sprechen die vorhandenen Daten eher gegen eine Wirksamkeit bei leichten, ambulant behandelbaren akuten Exazerbationen.
- Die eingeschränkte Validität klinischer Kriterien der Prädiktion des Vorhandenseins bakterieller Erreger. Das üblicherweise herangezogene Kriterium des makroskopisch purulenten Sputums ist zwar sensitiv (ca. 95%), aber nur eingeschränkt spezifisch (ca. 75%), d. h. 25% der Patienten würden unnötigerweise behandelt.

Dessen ungeachtet kann auch bei diesen Patienten eine antimikrobielle Therapie versucht werden. Dafür sprechen neuere Daten, die zeigen, dass antimikrobiell behandelte Patienten ein geringeres Risiko eines Exazerbationsrezidivs aufweisen.

Diese Ausführungen gelten nicht für Patienten mit chronischer Bronchitis ohne Obstruktion. Für diese gibt es keinerlei Evidenz für einen Nutzen der antimikrobiellen Therapie.

Die Auswahl der antimikrobiellen Substanzen kann sich nach Schweregrad der akuten Exazerbation sowie an bestimmten Risikofaktoren orientieren. Die individuellen Risikofaktoren umfassen:

- Vorliegen einer schweren Einschränkung der Lungenfunktion ($FEV_1 < 35\%$ des Solls),
- schwere Komorbidität,
- ≥ 4 Exazerbationen pro Jahr,
- hohe Inzidenz penicillinresistenter Stämme von *Streptococcus pneumoniae*.

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und die Deutsche Atemwegsliga e. V. haben im Jahr 2000 eine Einteilung der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis mit Therapieempfehlungen aufgestellt (■ Tabelle 8-3).

Die Einteilung der akuten exazerbierten chronischen Bronchitis erfolgt modifiziert nach Eller und Lode aufgrund der Schwere der Erkrankung. Sie wird charakterisiert durch die Dauer der Anamnese, die Anzahl der Exazerbationen, die Lungenfunktionsparameter sowie mögliche Begleiterkrankungen. Mit fortschreitender Erkrankung vom Schweregrad I bis Schweregrad III wird ein zunehmend gramnegatives Erregerspektrum nachgewiesen. Da die Übergänge der Schweregrade fließend sind, stellt im Zweifelsfall die Lungenfunktion (FEV_1) das entscheidende Kriterium dar.

Die antimikrobielle Therapie wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung oder patienteneigener Besonderheiten oral, parenteral oder in Form einer Sequenztherapie durchgeführt. Im ambulanten Bereich ist eine parenterale Therapie praktikabel, wenn Substanzen mit verlängerten Halbwertszeiten eine einmal tägliche Applikation ermöglichen.

AECB-Schweregrad I

Eine akute Exazerbation der chronischen Bronchitis vom Schweregrad I ist gekennzeichnet durch eine kurze Anamnese (< 3 Jahre), weniger als 3 Exazerbationen pro Jahr, keiner oder einer leichten Obstruktion bei sonst normalen Lungenfunktionsparametern mit einem $FEV_1 > 50\%$ /Soll und ohne weitere Komorbidität.

Ätiologisch finden sich *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken. Chlamydien spielen eine untergeordnete Rolle. Eine antimikrobielle Therapie kann zu einer symptomatischen Besserung führen, allerdings ist ein Effekt auf den Langzeitverlauf nicht gesichert. Falls eine Indikation besteht, sollte die antimikrobielle Behandlung möglichst oral über 5–7 Tage durchgeführt werden. Dazu eignen sich Cephalosporine der Gruppe 2, Aminopenicilline/ β -Laktamasehemmer, Makrolide oder auch Fluorchinolone der Gruppe 3.

AECB-Schweregrad II

Der Schweregrad II der AECB ist charakterisiert durch eine längere Anamnese (> 3 Jahre) mit weniger als 3 Exazerbationen pro Jahr bei leichter bis mittelschwerer Obstruktion mit einem $FEV_1 35\text{--}50\%$ /Soll und z. T. Komorbidität. In der Regel ist eine ambulante orale Antibiotikatherapie möglich, die über 5–7 (–10) Tage fortgeführt wird.

Leitkeime sind *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken, *Moraxella catarrhalis* und Staphylokokken. Seltener werden, insbesondere bei antibiotisch vorbehandelten Patienten, En-

■ **Tabelle 8-3.** Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis (BLI β -Laktamase-inhibitor, * Datenlage muss noch erweitert werden)

Schweregrad	Charakterisierung	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Schweregrad I	<ul style="list-style-type: none"> — Kurze Anamnese < 3 Jahre — < 3 Exazerbationen/Jahr — Ohne oder leichte Obstruktion — Ansonsten normale Lungenfunktionsparameter — Keine Komorbidität — Ambulante Behandlung 	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae	Cephalosporin Gruppe 2, Aminopenicillin/BLI, Makrolid, Fluorchinolone Gruppe 3	5–7 Tage orale Therapie
Schweregrad II	<ul style="list-style-type: none"> — Längere Anamnese > 3 Jahre — < 3 Exazerbationen/Jahr — Leichte bis mittelschwere Obstruktion — FEV₁ 35–50% Soll, absolut 0,75–1,5 l — Emphysem — Komorbidität — Ambulante Behandlung möglich 	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylokokken, Klebsiella pneumoniae	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI, Fluorchinolone Gruppe 3 oder 4*, Cephalosporin Gruppe 3a (APAT)	5–7 (10) Tage möglichst orale Therapie
Schweregrad III Chronisch deformierende Bronchitis mit/ohne Bronchiektasen	<ul style="list-style-type: none"> — Lange Anamnese > 6 Jahre — Häufige Krankenhausaufenthalte — > 3 Exazerbationen/Jahr — Schwere Obstruktion bei Bronchiektasen mit unterschiedlichem Ausmaß — Mittleres bis schweres Emphysem — Komorbidität — Stationäre Behandlung erforderlich — Emphysem und Restriktion bei Bronchiektasen häufig 	Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus pneumoniae, Enterobakterien	Cephalosporin Gruppe 3a/b Acylaminopenicillin/BLI, Fluorchinolone Gruppe 2 oder 3, Carbapenem	10 Tage Bronchiektasen, 10–14 Tage parenterale oder Sequenz- therapie

terobakterien (Klebsiellen) nachgewiesen. Wie auch beim Schweregrad I muss ggf. Chlamydia pneumoniae berücksichtigt werden.

Zur antiinfektiven Behandlung stehen Cephalosporine der Gruppe 2, Aminopenicilline/ β -Laktamasehemmer (80% der Moraxellastämme bilden β -Laktamasen) und Fluorchinolone der Gruppe 3 oder 4 zur Verfügung. Die Therapie sollte möglichst oral durchgeführt werden. Zur ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) sind Cephalosporine der Gruppe 3a geeignet.

AECB-Schweregrad III/Bronchiektasen

Die chronisch deformierende Bronchitis mit dem Schweregrad III besteht bei einer mehr als 6 Jahre währenden Anamnese, häufigen Krankenhausaufenthalten und mehr als 3 Exazerbationen pro Jahr, schwerer Obstruktion, einem FEV₁ <35%/Soll, mittlerem bis schwerem Emphysem und Komorbidität. Sie erfordert meist eine stationäre Behandlung. Häufigste Erreger sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonaden und gramnegative Enterobakterien wie Escherichia coli oder Klebsiella pneumoniae.

Bei Bronchiektasen führt eine Sekretretention mit irreversibler Erweiterung von Bronchialästen zu häufig (>3/Jahr) rezidivierenden Infektionen und morgendlichem »maulvollem,

dreischichtigem Sputum« mit häufigen Blutbeimengungen und verstärkter Luftnot.

Die Therapie sollte zumindest initial parenteral begonnen werden. Eine Sequenztherapie ist bei raschem klinischem Ansprechen möglich. Insgesamt beträgt die empfohlene Therapiedauer 10 Tage. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 3a oder 3b, Acylaminopenicilline/ β -Laktamasehemmer, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 oder Carbapeneme.

Patienten mit infizierten Bronchiektasen sollten stationär über 10–14 Tage parenteral behandelt werden. Es können Cephalosporine der Gruppe 3b, Acylaminopenicilline/ β -Laktamasehemmer, Fluorchinolone Gruppe 2 und 3 oder Carbapeneme zur kalkulierten Therapie eingesetzt werden. Bei Verdacht auf Pseudomonaden kann eine Kombinationstherapie sinnvoll sein. Bei klinischer Besserung der Symptome kann der Einsatz einer Sequenztherapie erwogen werden.

Neuerdings kommen als antivirale Therapie gegen Influenzaviren auch die neuen Neuraminidasehemmer in Frage (z. B. Zanamivir). Problematisch an diesen Substanzen ist die Tatsache, dass ein Effekt nur bei frühem Therapiebeginn zu erwarten ist (Beginn innerhalb von 30 h nach Einsetzen der Symptome), zu diesem Zeitpunkt aber die Ätiologie noch unklar ist und keine Schnelltests zum Nachweis von Influenzaviren zur Verfügung stehen. Es kommt hinzu, dass selbst bei rechtzeitigem

Beginn der Effekt der Therapie auf eine Symptomverkürzung von im Mittel 1,5 Tage begrenzt bleibt, sich mithin also sehr gering ausnimmt. Dennoch sind auf diesem Gebiet in näherer Zukunft weitere Fortschritte zu erwarten.

8.2.11 Prävention

Zur Prävention stehen zur Verfügung:

■ Influenzaimpfung

Diese ist klar effektiv in der Reduktion der Inzidenz und Schwere von Influenzainfektionen. Die jährliche Impfung in den Herbstmonaten ist daher zwingend geboten.

■ Pneumokokkenimpfung

Die Pneumokokkenimpfung ist nicht gesichert wirksam in der Reduktion akuter Exazerbationen durch Streptococcus pneumoniae, wohl aber in der Reduktion bakteriämischer und tödlich verlaufender Pneumokokkeninfektionen bzw. -pneumonien. Sie sollte daher Bestandteil der Therapie von COPD-Patienten sein.

■ Immunmodulatoren

Als Immunmodulatoren sind lyophilisierte normierte Bakterienextrakte im Handel (z. B. Broncho-Vaxom, IRS19, Luivac, Ribomun). Die entsprechenden Untersuchungen zu diesen Substanzen sind aufgrund der heterogenen Populationen und eingesetzten Extrakte sowie der unterschiedlichen Qualität der Daten sehr schwer interpretierbar. Weitere kontrollierte Studien sind erforderlich.

Keinen Effekt hat die Haemophilus-influenzae-B-Vakzine, da diese nur vor invasiven Infektionen mit bekapselten Erregern schützt.

8.2.12 Häufig gemachte Fehler

- Antimikrobielle Therapie des Patienten mit chronischer Bronchitis ohne Obstruktion.
- Antifungale Therapie von Candida spp. im Sputum, die jedoch Marker eines vortherapierten Patienten oder zu spät aufgearbeiteten Sputummaterials sind.
- Keine ausreichende Evaluation des Therapieansprechens.

8.2.13 Häufig gestellte Fragen

- Frage: Wie lange muss antimikrobiell therapiert werden?
 Antwort: Wie für viele Infektionen ist auch für die akute Exazerbation die notwendige Dauer einer antimikrobiellen Therapie nicht etabliert. Die Dauer sollte sich daher nach dem Schweregrad der Exazerbation richten, d. h. bei leichten Exazerbationen 5–7 Tage, bei mittelschweren 7–10 Tage, bei schweren 10–14 Tage.
- Frage: Gibt es für Patienten mit rezidivierenden akuten Exazerbationen wirksame Immunstimulanzien?
 Antwort: Außerhalb der in Abschn. 8.2.11 (»Prävention«) besprochenen Maßnahmen gibt es keine wirksamen Immunstimulanzien.

8.2.14 Trends und Entwicklungen

- Strengere Evaluation des Effekts antimikrobieller Therapien bei akuter Exazerbation.
- Auswahl neuer Endpunkte in der Evaluation des Therapieeffekts, z. B. Rezidivhäufigkeit.
- Evaluation der Rolle der Kolonisation für die Progression der COPD.
- Evaluation der Rolle viraler und »atypischer« Erreger mittels nichtserologischer Methodik.

Fazit für die Praxis

Patienten mit COPD bedürfen einer gewissenhaften und nachhaltigen Betreuung. Diese hat 3 Ziele:

1. die Ausschaltung schädigender Noxen (meist Inhalationsrauchen),
2. eine optimale Einstellung der antiobstruktiven Therapie und
3. eine konsequente Therapie der akuten Exazerbation der COPD.

Die Indikation für eine antimikrobielle Therapie muss kritisch anhand der verfügbaren Daten gestellt werden. Eine adäquate Auswahl und Dauer der antimikrobiellen Therapie trägt dazu bei, dass es nicht zu protrahierten Verläufen mit Ausbildung von Komplikationen kommt und dass eine Selektion von sog. »Problemkeimen« bzw. mikrobielle Resistenzbildung vermieden wird.

Literatur zu Kap. 8.2

- American Thoracic Society (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 578–583
- Cabello H, Torres A, Celis R et al. (1997) Distal airway bacterial colonisation in healthy subjects and chronic lung diseases: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 10: 1137–1144
- Ewig S, Soler N, Torres A (1999) COPD and infection: from stable patients to pneumonia. *Clin Pulm Med* 6: 1–8
- Ewig S, Soler N, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Torres A (2000) Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe COPD exacerbations. *Crit Care Med* 28: 692–697
- Fagon JY, Chastre J (1996) Severe exacerbations of COPD patients: the role of pulmonary infections. *Sem Respir Med* 11: 109–118
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V (1995) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1316–1320
- Murphy TF, Sethi S (1992) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 146: 1067–1083
- Soler N, Ewig S, Torres A, Fillela X, Gonzalez J, Xaubet A (1999) Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 14: 1015–1022
- Soler N, Torres A, Ewig S et al. (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1498–1505
- Wilson R (1992) The pathogenesis and management of bronchial infections: the vicious circle of respiratory decline. *Rev Contemp Pharmacother* 3: 103–112

8.3 Bronchiolitis

8.3.1 Definitionen

Unter einer »Bronchiolitis« werden entzündliche Erkrankungen der Bronchien und Bronchiolen mit einem Durchmesser von <3 mm verstanden. Diese sog. »kleinen Atemwege« umfassen die funktionell zu unterscheidenden terminalen und respiratorischen Bronchiolen. Während erstere die Endstrecke der luftleitenden Atemwege darstellen, handelt es sich bei letzteren um die Übergangzone zwischen luftleitenden und gasaustauschenden Atemwegen.

Pathologisch-anatomisch kann deskriptiv zwischen 2 Formen der Bronchiolitis unterschieden werden:

■ Proliferative Bronchiolitis:

Bei dieser findet sich polypöses Granulationsgewebe, das das Lumen der Bronchiolen ausfüllt; hierbei handelt es sich um einen unspezifischen Reparaturprozess an den geschädigten Bronchiolen.

■ Konstriktive Bronchiolitis:

Hier finden sich narbige bzw. obliterierende Veränderungen der Bronchiolen. Auch diese können initial noch reversibel sein. Es können sich jedoch auch weitgehend irreversible Schädigungen einstellen.

Die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) ist eine pulmonale Reaktionsform auf eine Vielzahl von möglichen Stimuli, die durch das gleichzeitige Auftreten einer proliferativen Bronchitis und eines ausgeprägten, in der Thoraxröntgenaufnahme nachweisbaren alveolären Befalls gekennzeichnet ist.

Die Bronchiolitis kann außerhalb pulmonaler Infektionen auch entstehen durch eine Vielzahl von pulmonalen Affektionen und Erkrankungen. In diesem Abschnitt sollen nur diejenigen Bronchiolitisformen besprochen werden, die mit Infektionen assoziiert sind (Colby u. Myers 1992; Epler 1994; Teschler u. Costabel 1995; Lugo u. Nahata 1993).

8.3.2 Ätiologie

Bei der akuten infektiösen Bronchiolitis handelt es sich um eine überwiegend proliferative Bronchiolitis, meist in Folge von viralen, seltener auch bakteriellen Erregern.

Bei Säuglingen und Kindern handelt es sich meist um eine Infektion mit RS- und Parainfluenzaviren. Weitere mögliche Erreger umfassen *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* (Typ B) sowie *Chlamydia* spp. Bei Jugendlichen und Erwachsenen überwiegen Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* und Influenzaviren. Weniger gut dokumentiert sind eine Bronchiolitis durch *Bordetella pertussis* sowie Masern und Varizella-zoster-Viren.

Die infektiösen Ursachen der Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) sind außerordentlich vielfältig. Sie umfassen nahezu das gesamte Erregerspektrum der ambulant erworbenen Pneumonie, dazu Pilzinfektionen, die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie und *Plasmodium vivax* (Lugo u. Nahata 1993).

8.3.3 Pathogenese

Die proliferative Bronchiolitis entwickelt sich aus nekrotischen bzw. ulzerativen Schleimhautdefekten durch Bildung einer Mukopolysaccharidmatrix, die fibroblastenreich ist und reichlich Entzündungszellen enthält. Die angrenzenden Alveolen werden ebenfalls entzündlich infiltriert. Die nachgeschalteten Lufträume kollabieren und werden sekundär durch Makrophagen infiltriert. Diese entzündliche Infiltration führt zum Bild einer begleitenden »organisierenden Pneumonie«. Die alveoläre Entzündung dominiert das histologische Bild.

Bei der konstriktiven Bronchiolitis steht hingegen die Infiltration der Bronchiolen ganz im Vordergrund; im Schweregrad sind jedoch alle Übergänge von einer leichten Infiltration und Bindegewebsvermehrung bis hin zur kompletten Obliteration mit Traktionsbronchiektasie möglich (Colby u. Myers 1992; Epler 1994; Lugo u. Nahata 1993).

8.3.4 Epidemiologie

Die Prävalenz der akuten Bronchiolitis ist bei Kindern ebenso wie die der Bronchitis gekoppelt an die kalten Jahreszeiten Herbst und Winter. Bei Erwachsenen werden offenbar häufiger sporadische Erkrankungen gesehen.

8.3.5 Symptomatik und klinische Befunde

Das klinische Bild der akuten Bronchiolitis ist unspezifisch. Es beginnt mit Symptomen einer Infektion der oberen Atemwege wie Fließschnupfen, Husten mit Auswurf und leichter Dyspnoe. Fieber kann hinzukommen. Bei einigen Patienten bestehen Symptome einer obstruktiven Ventilationsstörung. Bei Kindern sind Verläufe mit rasch zunehmender Obstruktion und Hypoxämie gefürchtet (Lugo u. Nahata 1993). Das Röntgenbild ist meist normal. In fortgeschrittenen Stadien finden sich Zeichen der Lungenüberblähung. Gelegentlich sind streifige oder flächenhafte Verdichtungen oder auch Atelektasen zu sehen. Nur in ausgeprägten Fällen finden sich multiple kleine noduläre Herde.

Bei der BOOP sind periphere fleckförmige Infiltrate, bevorzugt beidseits in den Mittel- und Unterfeldern, typisch. In der CT des Thorax stellen sich die Infiltrate meist dreiecksförmig dar. Atypische Infiltrate (einseitig, apikal) kommen jedoch vor. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) findet sich ein buntes Zellprofil aus Lymphozyten, Neutrophilen und Eosinophilen. Der CD4/CD8-Quotient ist meist erniedrigt. Im typischen Fall (Klinik, Röntgenmorphologie, BAL-Befund) ist eine histologische Sicherung entbehrlich. Die Ausbeute der transbronchialen Biopsie ist limitiert. Die videothorakoskopische Lungenbiopsie führt in allen Fällen zur Diagnosesicherung (Cordier 2000)

8.3.6 Differenzialdiagnose

Bei der akuten Bronchiolitis sind die akute Bronchitis sowie die ambulant erworbene Pneumonie abzugrenzen. Letzteres gelingt meist leicht durch eine Thoraxröntgenaufnahme. Die Abgrenzung einer akuten Bronchitis von einer akuten Bronchiolitis ist im akuten Stadium meist nicht möglich.

Bei der BOOP müssen folgende Konditionen differenzialdiagnostisch erwogen werden:

- verzögert abheilende Pneumonien (mit oder ohne noch floride Infektion),
- akute »interstitielle« Erkrankungen: chronische eosinophile Pneumonie (CEP), exogen-allergische Alveolitis,
- die idiopathische Lungenfibrosen (ILF) sowie
- maligne Erkrankungen (bronchioloalveoläres Karzinom, Lymphangiosis carcinomatosa).

8.3.7 Mikrobiologie

Die Erregerdiagnostik entspricht den in den Abschn. 8.1 und 8.2 (»Chronische Bronchitis und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung«) angegebenen Vorgehen.

In der ambulanten Versorgung haben Erregernachweise jedoch keine Bedeutung.

8.3.8 Komplikationen

Die Prognose der akuten Bronchiolitis ist in der Regel günstig. Schwere Verläufe mit Intensivtherapie- und Beatmungspflichtigkeit kommen jedoch insbesondere bei Kindern vor. Als Spätfolge kann sich eine bronchiale Hyperreagibilität mit gehäuften Atemwegsinfektionen einstellen. Schließlich kann es selten im Rahmen von viralen Bronchitiden zur Spätkomplikation einer konstriktiven Bronchiolitis kommen. Diskutiert wird die Möglichkeit, dass das Swyer-James- bzw. MacLeod-Syndrom (sog. »einseitig helle Lunge«, lobäres Lungenemphysem) eine Spätkomplikation der akuten Bronchitis/Bronchiolitis darstellt.

Die BOOP heilt unter Steroidtherapie meist folgenlos aus. Es sind jedoch in bis zu 10% der Fälle schwere, progressive Verläufe mit tödlichem Ausgang beschrieben. Außerdem besteht in ca. bis zu 1/3 der Fälle eine auffällige Rezidivneigung, die zu erneuten Steroidgaben zwingt (Cordier 2000)

8.3.9 Therapie

Die Therapie der akuten Bronchiolitis entspricht den im Abschn. 8.2 (»Akute Bronchitis«) dargelegten Grundsätzen (Lugo u. Nahata 1993).

Der Einsatz von Ribavirin bei kindlichen RS-Virusinfektionen wird aufgrund Berichten von einer verlängerten Beatmungs- und Hospitalisationsdauer unter Therapie zunehmend kritisch gesehen und auf Kinder mit schwerer Immunsuppression begrenzt. Ein präventiver Effekt gegen die Ausbildung einer postinfektiösen Hyperreagibilität besteht nicht.

Die Therapie der BOOP erfolgt mit Steroiden, ca. 0,75 mg/kgKG. Die Dosis wird stufenweise, z. B. 10 mg pro Monat, bis auf eine Erhaltungsdosis von 5–10 mg/Tag reduziert. Ein Ansprechen auf die Therapie kann binnen weniger Tage erwartet werden. Im Fall eines Rezidivs unter Therapie wird die Dosis auf die zuletzt effektive erhöht. Im Fall eines Therapieversagens bzw. einer Progredienz werden Steroide mit Cyclophosphamid kombiniert; zu diesem Regime gibt es aber nur kasuistische Evidenz (Cordier 2000).

8.3.10 Häufig gemachte Fehler

1. Antibakterielle Therapie der viral bedingten Bronchiolitis.
2. Prolongierte antimikrobielle Therapie der BOOP unter der Vorstellung einer fortbestehenden Infektion.
3. Unterlassung einer videoassistierten thorakoskopischen Lungenbiopsie in unklaren Fällen mit der Folge einer potenziell schädlichen therapeutischen Polypragmasie.

8.3.11 Häufig gestellte Fragen

1. Wie kann man die Entzündung der Bronchiolen funktionell nachweisen?
Dies erfordert differenzierte lungenfunktionelle Untersuchungen, die im akuten Fall sicher nicht anwendbar sind. Diese umfassen die dynamische Compliance sowie die Bestimmung des Verschlussvolumens (»closing volume«). Eine Relevanz dieser Verfahren ist nur in chronischen Stadien gegeben.
2. Wie lange muss die BOOP behandelt werden?
Die initiale Behandlung erstreckt sich in der Regel auf 6–12 Monate. Klinische und funktionelle Kontrollen nach Absetzen der Therapie sind mindestens in zunächst viertel-, später halbjährlichen Abständen erforderlich.

8.3.12 Trends und Entwicklungen

Verbesserung der antiviralen Therapie (neue Substanzen, Verfügbarkeit der Schnelldiagnostik).

BOOP: klinische Studien zur Identifikation von Steroidrespondern und -nonrespondern, Patienten mit Rezidivneigung.

Fazit für die Praxis

- Unter dem Begriff Bronchiolitis werden ätiopathogenetisch und pathologisch-anatomisch sehr heterogene Erkrankungen zusammengefasst.
- Im Erwachsenenalter ist die BOOP die häufigste Form der Bronchiolitis.
- An eine BOOP muss bei jedem Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und einem Therapieversagen gedacht werden.
- Im typischen Fall ist eine Biopsie entbehrlich.
- Die Therapie besteht in der Gabe von oralen Steroiden in einer Dosierung von ca. 0,75 mg/kgKG.

Literatur zu Kap. 8.3

- Colby TV, Myers JL (1992) The clinical and histological spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Semin Respir Med* 13: 119–133
- Epler GR (ed) (1994) *Diseases of the Bronchioles*. Raven, New York
- Teschler H, Costabel U (1995) Bronchiolitis. In: Konietzko N (Hrsg) *Bronchitis*. Urban & Schwarzenberg, München, S 319–362
- Lugo RA, Nahata MC (1993) Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 12: 95–116
- Cordier JF (2000) Organising pneumonia. *Thorax* 55: 318–328

8.4 Ambulant erworbene Pneumonie

H. Lode, G. Höffken

8.4.1 Definitionen

Die Pneumonie ist als akute oder chronische Entzündung des Alveolarraums und/oder des Interstitiums definiert. Ätiologisch kommen immunologische, chemische, physikalische und infektiöse Faktoren in Betracht, im Folgenden wird nur auf die infektiöse Pneumonie eingegangen. Die klassische Einteilung der Pneumonie in lobäre, bronchopneumonische und interstitielle Formen (Rockitansky 1842) ist weitgehend verlassen worden. Heute wird stattdessen die Angabe der Ätiologie, des Ortes der Infektion (ambulant erworben – nosokomial), der klinischen Symptome (akut, subakut, chronisch) sowie der ggf. vorhandenen Grunderkrankungen und der Röntgenmorphologie bevorzugt.

Hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen wird neuerdings auch die ambulant erworbene Pneumonie in 4 Kategorien unterschieden:

- ambulant erworbene Pneumonie,
- die Pneumonie, die im Alters- oder Pflegeheim erworben wurde,
- die Pneumonie mit der Notwendigkeit der stationären Behandlung auf einer Normalstation und
- die schwere Pneumonie mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung und Therapie.

8.4.2 Epidemiologie

Ambulant erworbene Infektionen des tiefen Respirationstraktes stellen mit ihrer hohen Morbidität einen erheblichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar. Die Pneumonie ist die Haupttodesursache unter den Infektionskrankheiten in den Industrienationen. Die Inzidenz der Pneumonie in der Gesamtbevölkerung beträgt pro Jahr 2–12 pro 1000 Einwohner. In der Gruppe der Kinder zwischen 0 und 4 Jahren liegt die Inzidenz bei 12–18 pro 1000. In der Gruppe der Personen über 65 Jahre, die in Wohn- oder Pflegeheimen leben, steigt diese Zahl auf 68–14 jährlich pro 1000 Personen an. Von der letztgenannten Gruppe müssen etwa 35% stationär eingewiesen werden, und ungefähr 10% benötigen eine intensivmedizinische Behandlung.

In Nordamerika wurde in einer Studie beobachtet, dass die Inzidenz einer stationär zu behandelnden Pneumonie bei 2,66 pro 1000 lag, bei Personen über 65 Jahre stieg diese Zahl auf 10,12 pro 1000 an. Nach Schätzungen aus epidemiologischen Analysen erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 400.000 Patienten an einer ambulant erworbenen Pneumonie; das statistische Bundesamt kommt diesbezüglich sogar zu wesentlich höheren Zahlen mit über 1 Mio. Erkrankten an einer Lungenentzündung. Während Influenzaepidemien kommt es regelmäßig zu einem stärkeren Anstieg der Pneumonieerkrankungen und folglich auch zu einer Übersterblichkeit während derartiger Epidemien.

Eine besonders schwer verlaufende Pneumonie ist die bakteriämische Pneumokokkenpneumonie. Diese tritt nach skan-

dinavischen und nordamerikanischen Daten in einer Frequenz zwischen 9,1–18 pro 100.000 Einwohner jährlich auf.

8.4.3 Pathogenese

Die tiefen Atemwege unterhalb des Kehlkopfs sind beim gesunden Menschen weitgehend keimfrei. Pathogene Erreger können prinzipiell die Lunge aerogen und/oder hämatogen erreichen. Die aerogene Infektion ist die häufigste und erfolgt auch mit nichtbakteriellen Erregern. Die aerogen in die Lunge gelangenden Mikroorganismen stammen aus 2 Bereichen:

Aus der normalen mikrobiellen Flora des Oropharynx und der paranasalen Sinus sowie aus Aerosolen oder Tröpfchen von anderen Erkrankten, die mittels Husten oder Niesen übertragen werden.

Im Allgemeinen gelangen nur Teilchen mit einer Größe von 0,3–5 µm in die Alveolen und werden dort abgelagert; diese Ablagerung erfolgt in der Regel nur dann, wenn die zahlreichen Abwehrmechanismen der Atemwege partiell oder total gestört sind. Die Manifestation einer Pneumonie wird letztlich bestimmt von der Kapazität des individuellen unspezifischen Abwehrsystems – insbesondere der bronchoalveolären Clearance und der alveolären Makrophagen – und von Anzahl und Virulenz der Erreger.

Die Atemwege und das Lungenparenchym sind mit zahlreichen Abwehrmechanismen ausgestattet, um eine Infektion verhindern zu können (s. Übersicht). Dazu zählen die dichotome Aufzweigung des Bronchialsystems, der Hustenreflex, die Mukusproduktion und mukoziliäre Clearance sowie der hohe IgA-Gehalt des Bronchialsekrets.

Unspezifische pulmonale Infektabwehrmechanismen

- Mechanische Faktoren:
 - Hustenreflex
 - Schleimproduktion
 - Schleimfilm
 - Bronchuskonstriktion
 - Ziliarfunktion
- Lokale Faktoren
 - Immunglobuline (IgA, IgG)
 - Komplement/Properdin
 - Surfactant
 - Transferrin
 - Lysozym
 - alveoläre Makrophagen

Im Bereich der Alveolen sind die dort ortsständigen Alveolar-makrophagen effiziente Abwehrzellen. Sie können Mikroorganismen direkt oder nach erfolgter Opsonierung durch lokal sezernierte Immunglobuline und Komplementfaktoren über ihre Fc- und Komplementrezeptoren phagozytieren. Der Kontakt mit bakteriellen Oberflächenmolekülen, die Aktivierung durch bakterielle Toxine und der Phagozytoseprozess selbst induzieren darüber hinaus die Synthese proinflammatorischer Zytokine in den Alveolarmakrophagen. Durch die nachfolgende Sekretion von TNF-α und IL-1β werden ortsständige Epithelzellen

aktiviert und in den Prozess der antimikrobiellen Abwehr integriert.

Die Sekretion von chemotaktisch aktiven Zytokinen durch Makrophagen führt zur Rekrutierung von weiteren Leukozytenpopulationen in den Alveolarraum:

- von neutrophilen Granulozyten, die durch ihre Phagozytosekapazität die Elimination der Bakterien beschleunigen;
- von Monozyten, die durch die Produktion von Entzündungsmediatoren den Abwehrprozess und die begleitende inflammatorische Reaktion modulieren, und
- von Lymphozyten, die eine spezifische Abwehrreaktion initiieren.

Im Alveolarraum beteiligen sich darüber hinaus Typ-I- und Typ-II-Epithelzellen ebenfalls durch Chemokinsynthese und Expression von Adhäsionsmolekülen aktiv an der Rekrutierung von Leukozyten. Bakteriell infizierte und aktivierte Alveolarepithelzellen können auf der einen Seite während der transepithelialen Passage die Bildung toxischer Sauerstoffradikale in Phagozyten amplifizieren und damit die alveoläre Abwehrfunktion steigern, auf der anderen Seite können proinflammatorisch getriggerte Epithelzellen durch die Liberation von Stickstoffmonoxid den oxidativen Burst wieder reduzieren und so die Entzündungsreaktion in der Lunge begrenzen.

Weiterhin synthetisieren Typ-I-Alveolarepithelzellen alle Komponenten des Surfactantsystems, das neben seiner biophysikalischen auch eine immunomodulatorische Aktivität besitzt. Vor allem die hydrophilen Surfactantapoproteine SP-A und SP-D sind in der initialen Abwehrreaktion gegenüber Mikroorganismen im alveolären Kompartiment beteiligt.

Die Schädigung pulmonaler Epithelzellen in den Atemwegen und im Alveolarraum durch Rauchen und Umweltfaktoren, aber auch alters- und krankheitsbedingte Faktoren beeinflussen die Kapazität dieser Zellen zur Produktion von antimikrobiellen Substanzen und Entzündungsmediatoren und disponieren dadurch zu Infektionen mit bestimmten Erregern.

Bei rezidivierenden Pneumonien müssen spezifisch disponierende Ursachen bedacht werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern spielen ursächlich angeborene Störungen der körpereigenen Abwehr die wichtigste Rolle. Sie betreffen die Funktion der mononukleären Zellen und die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Immunglobuline. Kongenitale Defekte der Zilienfunktion liegen beim Kartagener-Syndrom (Situs inversus, Bronchiektasen und Hypoplasie der Nasennebenhöhlen), beim Immotile-Cilia-Syndrom, beim Young-Syndrom (Azospermie, Sinusitis, Pneumonie) sowie bei der Mukoviszidose vor.

Strukturelle Veränderungen wie beim Lungensequester und bei Bronchiektasen werden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen als Ursache rezidivierender Pneumonien gefunden. Erkrankungen im Erwachsenenalter mit besonderer Disposition zu Pneumonien sind eine HIV-Infektion sowie hämatologische Systemerkrankungen (Leukämie, Plasmozytom u. a.). Als lokale Prozesse mit erhöhter Pneumoniefrequenz gelten gutartige und bösartige Lungentumoren, benigne Tracheobronchialstrikturen, ösophagotracheale bzw. bronchiale Fistelbildungen sowie Speiseröhrenerkrankungen mit deutlichem Reflux. Auch weitere Faktoren wie Alkoholismus, Asthma bronchiale, Unterbringung in Altersheimen oder in Gefängnissen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Zigaretteninha-

lationsrauchen können als weitgehend gesicherte Pneumonierisiken gelten.

8.4.4 Ätiologie

Heute wird von mehr als 100 mikrobiellen Ursachen einer Pneumonie ausgegangen, sodass ein evidenzbasierter Ansatz hinsichtlich der Ätiologie der Pneumonie sehr schwierig ist. Eine Erklärung hierfür ist das Problem, routinemäßig Lungengewebe zur mikrobiellen Analyse zu gewinnen. Die Diagnostik hat daher auf den Ergebnissen von Blutkulturen, Sputum-, Bronchialsekret- oder Pleurasekretkulturen zu basieren, hinzu kommen die Ergebnisse von serologischen Antikörpernachweisen sowie Antigenbestimmungen. Blutkulturen sind nur etwa bei 6 – 10% der Patienten mit einer Pneumonie positiv und dieses zumeist bei Pneumokokkenpneumonien. Nur etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten mit einer Pneumonie produzieren ein ergiebige Sputum, wobei die Analyse dieses Mediums durch die erhebliche oropharyngeale Kontamination sehr häufig nicht eindeutig ist.

In den vergangenen Jahren ist insbesondere in internationalen Empfehlungen eine kategorische Einteilung der Diagnosesicherheit erfolgt in »eindeutig, wahrscheinlich« oder »möglich«. Eine eindeutige Diagnose wird akzeptiert, wenn *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* oder *Pseudomonas aeruginosa* aus Blutkulturen oder Pleuraflüssigkeitskulturen angezüchtet werden; weiterhin gilt auch ein 4facher Anstieg der Antikörpertiter für *Legionella pneumophila* (=1/128), *Mykoplasma pneumoniae* (=1/64), *Chlamydia pneumoniae*, RSV oder Influenzaantigene (=1/32) als beweisend. Auch die Isolierung von Influenzaviren oder *Legionellaspezies* aus respiratorischen Sekreten oder der Nachweis mittels ELISA von Pneumokokken- sowie *Legionella pneumophila*-1-Antigenen im Urin werden für eine gesicherte Diagnose akzeptiert.

Ätiologisch ist die ambulant erworbene Pneumonie keineswegs eine homogene Manifestation; aus klinischen und auch therapeutischen Gründen ist es notwendig, v. a. neben dem Alter der Patienten weitere unterschiedliche Kategorien zu berücksichtigen (■ s. Tabelle 8-4).

Bei einer Metaanalyse der wesentlichen europäischen Studien und der differenzierten ätiologischen Betrachtung wird evident, dass *Streptococcus pneumoniae* unverändert der führende Keim ist, gefolgt von *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mykoplasma pneumoniae*, gramnegativen Keimen, *Legionella* spp. sowie *Coxiella burnetii*. Der Anteil der ungeklärten mikrobiologischen Ätiologien variiert zwischen 10 und 70% je nach diagnostischen Bemühungen. Mit aggressiven diagnostischen Methoden ist jedoch nachgewiesen worden, dass *S. pneumoniae* für viele Infektionen ohne Keimnachweis ätiologisch in Betracht kommt (■ Abb. 8-1).

Von besonderer Bedeutung ist für die mögliche mikrobielle Ätiologie die Erhebung der anamnestichesten Daten, die häufig ätiologische Zusammenhänge ergibt (■ Tabelle 8-4). Im ambulanten Bereich überwiegend bei jüngeren Patienten ohne Grunderkrankung müssen neben Pneumokokken auch atypische Erreger wie *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* vermehrt berücksichtigt werden. Die diagnostische Datenlage bei diesen Patienten, die ambulant wegen ihrer Pneumonie behandelt wer-

■ **Tabelle 8-4.** Anamnestische Hinweise auf die Epidemiologie und Ätiologie der Pneumonie

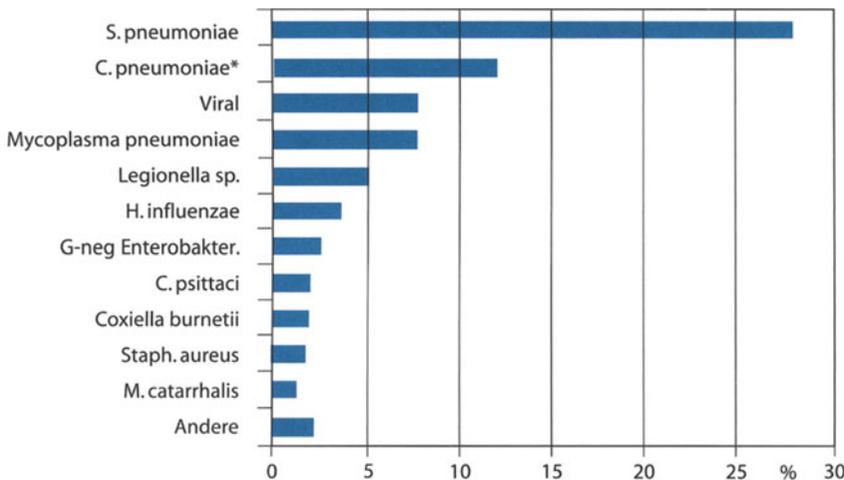
Anamnese	Mögliche Erreger
<i>Umweltfaktoren</i>	
Gefährdung durch kontaminierte Klimaanlage, Saunen, kürzliche Reise oder Hotelaufenthalt, lebensmittelverarbeitende Maschinen, kürzlicher Krankenhausaufenthalt mit gleichzeitigem Kontakt von kontaminiertem Trinkwasser (<i>L. pneumophila</i>)	<i>Legionella pneumophila</i>
Gefährdung durch infizierte Katzen, Kühe, Schafe oder Ziegen während der Säugephase	<i>Coxiella burnetti</i>
Wirbelstürme in einem Endemiegebiet beschleunigt Pneumonien	<i>Coccidioides immitis</i>
Ausbrüche von Pneumonien in Obdachlosenasylen und Gefängnissen	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Ausbrüche von Pneumonie in Kasernen	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Ausbrüche von Pneumonien auf Säuglingsstationen	<i>C. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , RSV, Influenza-A-Virus
Kontakte zu kontaminierten Fledermaushöhlen, Ausgrabungen in Endemiegebieten	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kontakte zu Truthähnen, Hühnern, Enten oder Vögeln	<i>Chlamydia psittaci</i>
Kontakte zu Kaninchen	<i>Francisella tularensis</i>
<i>Reiseanamnese</i>	
Reise nach Thailand oder in andere Länder Südostasiens	<i>Burkholderia pseudomallei</i> (melioidosis)
Einwanderung aus Ländern mit hoher endemischer Verbreitung der Tuberkulose	<i>M. tuberculosis</i>
<i>Berufsanamnese</i>	
Sozialarbeiter, LKW-Fahrer	<i>M. tuberculosis</i> , akute HIV, Serokonversion mit Pneumonie
<i>Wirtsfaktor</i>	
Diabetische Ketoazidose	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Zeckenbiss – <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Ixodes dammini</i> (scapularis)	Rocky-Mountain-spotted-Fieber (kaum Komplikationen mit Pneumonien), <i>Ehrlichia</i> spp
<i>Andere</i>	
Alkoholismus	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , Anaerobier
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Stabile Organtransplantatempfänger (Pneumonie tritt auf >3 Monate nach der Transplantation)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , (kaum CMV), <i>Strongyloides stercoralis</i>
Sichelzellerkrankung	<i>S. pneumoniae</i>

den, ist unbefriedigend, jedoch deuten die begrenzten Mitteilungen auf eine dominierende Rolle von atypischen Erregern hin. Weiterhin muss auch bei diesen Patienten berücksichtigt werden, wieweit sich eine Pneumonie im Rahmen einer Virus-epidemie, z. B. durch Influenzaviren, manifestiert.

Hinsichtlich der Ätiologie von Patienten mit Pneumonien, die zur stationären Behandlung eingewiesen werden, ist die Datenlage wesentlich günstiger. In methodisch anspruchsvollen Studien aus den westlichen Industrieländern wird die Häufigkeit von Pneumokokken als führende Erreger zwischen 32–55% angegeben (■ Abb. 8-2).

Der häufig mangelnde Nachweis von Pneumokokken ist dadurch erklärbar, dass schon die Gabe *einer* wirksamen Antibiotikadosis den Nachweis dieses Erregers unmöglich macht. Für die bedeutsame Rolle von Pneumokokken spricht jedoch auch, dass 60–80% aller bakteriämisch verlaufenden Pneumonien durch Pneumokokken verursacht sind (■ Abb. 8-3).

Kapselbildende Pneumokokkenstämme (S-Varianten) stellen das virulente Agens dieser Erreger dar. Sie werden im Gegensatz zu den unbekapselten (R-Varianten) von polymorphkernigen Leukozyten nur unzureichend phagozytiert. Aufgrund ihrer Kapselpolysaccharide können bei *S. pneumo-*



■ **Abb. 8-1.** Ambulant erworbene Pneumonie – im Krankenhaus behandelte Patienten. Daten von 26 prospektiven Studien (5961 Erwachsene) aus 10 Ländern. * Daten aus 6 Studien. (Nach Woodhead 1998)



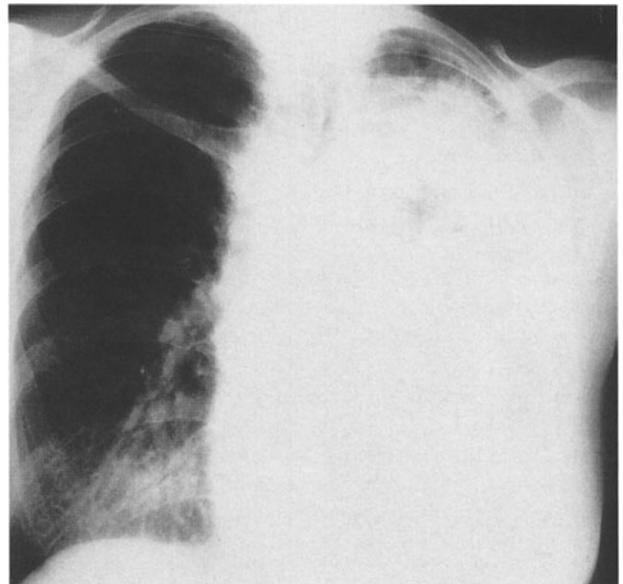
■ **Abb. 8-2.** Pneumokokkenpneumonie bei einem 62 Jahre alten Patienten mit chronischer Bronchitis (Segmentpneumonie)

niae 84 verschiedene serologische Typen unterschieden werden, wobei insbesondere die Serotypen 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 14 und 21 die stark virulenten Stämme sind.

Je nach Jahreszeit treten Pneumokokken bei ca. 30–70% aller gesunden Personen im Pharynx auf, insbesondere im Winter. Obwohl es sich zumeist um virulente Stämme handelt, ist das Immunsystem in der Lage, eine Infektion zu unterdrücken. Je nach Immunstatus können die Erreger neben der Pneumonie auch Konjunktivitis, Otitis, Mastoiditis und Meningitis verursachen.

Etwa 10% ambulant erworbener Pneumonien werden durch *Haemophilus influenzae* ausgelöst. Die meisten Studien deuten auf eine höhere Prävalenz dieses Erregers bei Patienten mit chronischer Bronchitis hin. Bei *H. influenzae* werden 6 Serotypen unterschieden; darüber hinaus wurden jedoch auch nicht typisierbare, nicht bekapselte Stämme gefunden. Sowohl bekapselte wie auch nicht bekapselte Stämme können bei Pneumonien beteiligt sein.

An zweit- bis dritthäufigster Stelle in der mikrobiellen Ätiologie von Pneumonien im ambulanten Bereich steht *Chlamydia pneumoniae*. Etwa 6–18% aller Pneumonien im ambulanten Be-

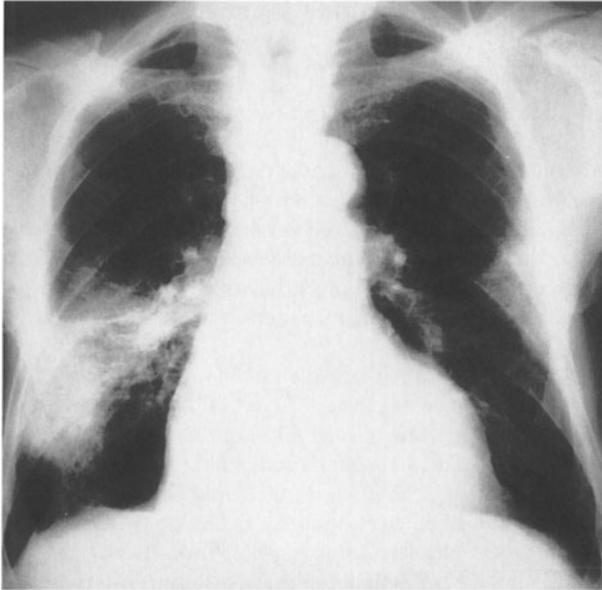


■ **Abb. 8-3.** Bakteriämisch verlaufende Pneumokokkenpneumonie bei einem 35 Jahre alten Patienten mit Alkoholkrankheit

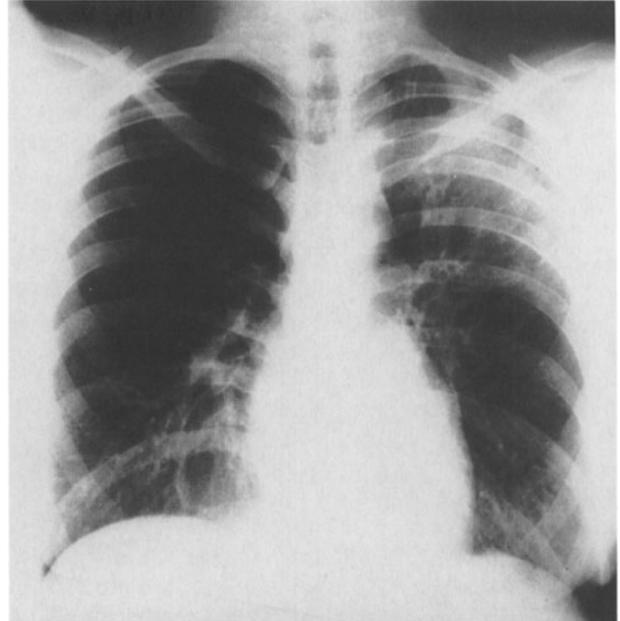
reich entfallen auf diesen Erreger, der darüber hinaus häufig auch in Koinfektion mit Pneumokokken oder Staphylokokken nachweisbar ist. Eine andere Chlamydienspezies, *Chlamydia psittaci*, muss bei entsprechender Anamnese (Vogelkontakt) ebenfalls berücksichtigt werden, wird jedoch heute zunehmend seltener nachgewiesen (■ Abb. 8-4).

Legionella pneumophila betrifft etwa 2–8% aller Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die ins Krankenhaus eingewiesen werden. Etwa 55% dieser Erkrankungen entfallen auf *L. pneumophila* Serogruppe 1. *L. micdadei*, *L. feilii*, *L. bodsmanii*, *L. dumoffii* und *L. longbeachae* sind für weitere 12–20% verantwortlich (■ Abb. 8-5).

Mykoplasma pneumoniae kann gelegentlich auch zu einer schweren Pneumonie führen, sodass eine klinische Therapie notwendig wird. Dieser Erreger betrifft zwar vorwiegend jüngere Erwachsene, muss jedoch auch bei entsprechender Befundkonstellation im höheren Alter berücksichtigt werden (■ Abb. 8-6).



▣ Abb. 8-4. Chlamydia-psittacis-Pneumonie bei einem 68 Jahre alten Patienten



▣ Abb. 8-6. Mykoplasmenpneumonie bei einem 45 Jahre alten, sonst gesunden Patienten

Aerobe gramnegative Erreger wie *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *E. coli* und auch *Pseudomonas aeruginosa* sind sehr seltene Erreger von ambulant erworbenen Pneumonien. Allerdings kolonisieren derartige Erreger vermehrt den Oropharynx von älteren Patienten und Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Erleiden diese Patienten eine Pneumonie und verläuft diese schwer bis zur intensivmedizinischen Behandlung, muss auch dieses Erregerspektrum mit bedacht werden.



▣ Abb. 8-5. Legionellenpneumonie bei einem 64 Jahre alten Patienten mit chronischer Bronchitis und Prednisolondauertherapie

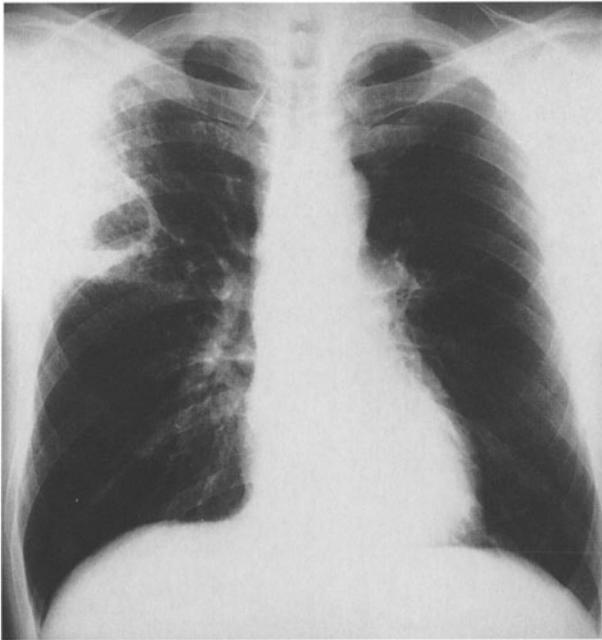
Unter den viralen Erregern müssen Influzaviren insbesondere während eines endemischen oder epidemischen Ausbruchs berücksichtigt werden, jedoch hat auch das RSV-Virus in den letzten Jahren insbesondere bei Patienten in Altersheimen und offensichtlich auch bei Erwachsenen zu pneumonischen Manifestationen beigetragen.

Aspirationen sind eine nicht unerhebliche Ursache für die Entstehung einer Pneumonie und werden in Studien mit einer Häufigkeit von 3–14% beobachtet. Hierbei muss eine polymikrobielle Ätiologie mit einer Mischinfektion aus aeroben und anaeroben Keimen zumeist der oropharyngealen Flora vermutet werden. Faulig riechendes Sputum, der Nachweis eines Lungenabszesses und/oder eines Empyems deuten auf die Beteiligung von anaeroben Keimen hin (▣Abb. 8-7).

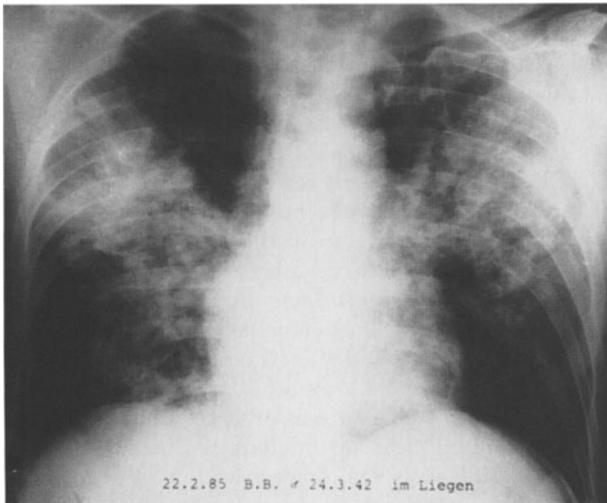
Pneumocystis carinii muss bei jeder Diskussion über die Ätiologie einer ambulant erworbenen Pneumonie mit bedacht werden. Nicht nur bei fortgeschrittenem Immundefekt des Aids-Patienten, sondern auch bei Patienten mit einer entsprechenden aggressiven immunsupprimierenden Behandlung (z. B. rheumatoide Arthritis, progressive Glomerulonephritis) muss mit einer derartigen Ätiologie gerechnet werden (▣Abb. 8-8).

Pilze werden üblicherweise nicht als Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie vermutet mit Ausnahme von *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* und *Coccidioides immitis* in endemischen Regionen (z. B. USA). Eine derartige Ätiologie muss bei Reisenden in diese Gebiete auch bei Rückkehr nach Deutschland ausgeschlossen werden.

Coxiella burnetii ist der Erreger des Q-Fiebers. Rinder, Schafe und Ziegen sind das normale tierische Reservoir für diese Bakterien. Diese werden als Aerosole vom Menschen aufgenommen, und bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen sollte dieser Erreger diagnostisch unbedingt mit bedacht werden.



▣ Abb. 8-7. Ambulant erworbene abszedierende Pneumonie bei einem 48 Jahre alten, sonst gesunden Patienten



▣ Abb. 8-8. Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei einem 45 Jahre alten HIV-positiven Patienten

8.4.4.1 Ätiologie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie

Die sog. schwere Pneumonie (Definition s. Abschn 8.4.5 »Klinik der ambulant erworbenen Pneumonie«) wird üblicherweise auf der Intensivstation überwacht und behandelt. Die Letalitätssrate derartiger Pneumonien liegt nach neueren Metaanalysen zwischen 35 und 40% (▣ Abb. 8-9). Als Erreger kommen insbesondere Pneumokokken, *L. pneumophila*, *H. influenzae* und *S. aureus* in Betracht. Auch gramnegative Bakterien wie Klebsiellen und Proteusspezies müssen insbesondere bei älteren Patienten vermehrt erwogen werden.

8.4.5 Klinik der ambulant erworbenen Pneumonie

Für die klinische Beurteilung einer Pneumonie ist es entscheidend zu wissen, wo die Pneumonie erworben wurde, welches Alter und welche Grundkrankheiten beim Patienten bestehen, wie die immunologische Situation ist, wo der Patient behandelt wird (ambulant, klinisch) und wie das radiologische Bild aussieht. Nur bei wenigen Patienten mit Pneumonien werden Erreger unter Praxisbedingungen identifiziert; deshalb werden heute die meisten Pneumoniepatienten nach klinischen Kriterien differenziert.

In Deutschland hat sich die Einteilung in 4 verschiedene Pneumonieformen bewährt:

- Ambulant erworbene oder nosokomiale Pneumonie,
- Pneumonie bei schwerer Grundkrankheit (Nieren-, Leber-, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Tumoren u. a.),
- Pneumonie bei Disposition zu Aspiration (Alkoholismus, ZNS- oder Ösophaguserkrankungen, Peritonitis etc.),
- Pneumonie bei definierten Immunstörungen (Transplantation, HIV-Infektion, immunsuppressive Behandlung u. a.).

Bei dieser Einteilung gibt es durchaus Überschneidungen, die jedoch gewollt und hilfreich sind für die Auswahl einer adäquaten Antibiotikatherapie. Im nordamerikanischen Raum wird auf der Basis von Empfehlungen der American Thoracic Society eine noch pragmatischere Einteilung vorgeschlagen. Diese beruht auf den Vorstellungen, dass Anamnese und klinisches Bild keine Zuordnung von Erregern erlauben, da die Überschneidung zahlreicher Symptome zu ausgeprägt ist. Die nordamerikanische Einteilung differenziert nur noch 4 Patienten-
gruppen:

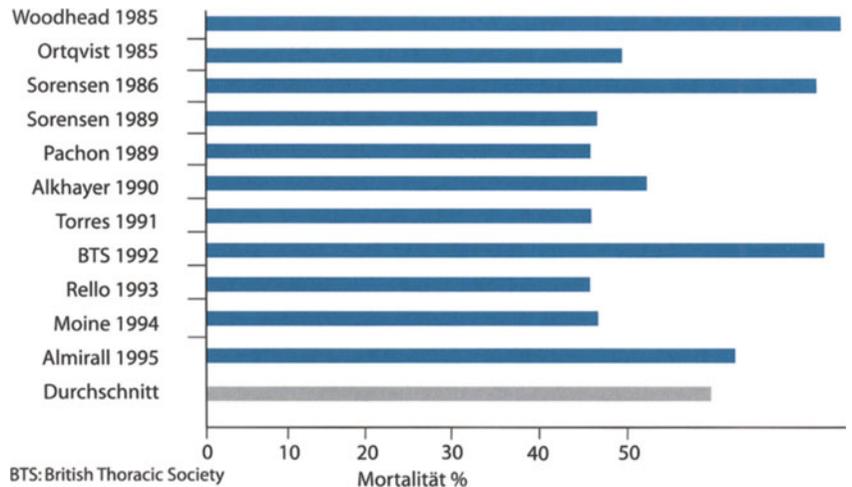
- Pneumoniepatienten außerhalb des Krankenhauses ohne Grunderkrankung mit einem Lebensalter unter 60 Jahren,
- Patienten außerhalb des Krankenhauses mit Grunderkrankung und/oder einem Lebensalter von 60 Jahren und älter,
- hospitalisierte Patienten mit milder bis mäßig schwerer ambulant erworbener Pneumonie,
- hospitalisierte Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (üblicherweise Intensivbehandlung).

8.4.6 Anamnese

Das typische Bild der häufigsten Pneumonieform, der Pneumokokkenpneumonie, tritt zumeist in den kühleren Jahreszeiten oder nach einer Unterkühlung bei Patienten in jedem Lebensalter auf. Die Erkrankung beginnt mit 30–60 min dauerndem Schüttelfrost, gefolgt von hohem Fieber und Husten mit zunächst geringem, häufig rostig braunem, später purulentem Auswurf. Meist geht einige Tage zuvor ein milder Infekt der oberen Luftwege oder eine anderweitige Schädigung des pulmonalen Abwehrsystems voraus. Sehr häufig weisen die Patienten auch einen Herpes labialis auf.

Im Kontrast zu dieser klassischen Pneumokokkenpneumonie ist der Beginn der sog. atypischen Pneumonie verzögert, schleichend, meistens ohne Schüttelfrost, jedoch verbunden mit Arthralgien, Myalgien, Kopfschmerzen und mäßigem Krankheitsgefühl. Die vollständigen Krankheitsausbildung dauert mehrere Tage, der Husten bei der atypischen Pneumo-

▣ **Abb. 8-9.** Mortalität bei ambulant erworbener schwerer Pneumonie – 654 Patienten in 11 Studien (BTS British Thoracic Society)



nie ist zumeist unproduktiv, anhaltend und quälend; bei geringer bronchialer Sekretion ist das Sputum zumeist mukös und wenig purulent.

Die Fieberreaktion bei der Pneumokokkenpneumonie ist heftig, abrupt und hoch (bis über 40°C möglich), während die sog. atypischen Pneumonien einen langsameren Fieberanstieg aufweisen und selten Werte über 38,5°C erreichen. Auch wenn

die Abgrenzung zwischen typischer und atypischer Pneumonie heute kritisch gesehen wird, ist sie insbesondere für den unerfahrenen Arzt zunächst recht hilfreich. Er muss allerdings bedenken, dass die Überschneidungen zwischen beiden Pneumonieformen relativ beträchtlich sind und dadurch nicht unbedingt Rückschlüsse auf eine sichere Erregerätiologie möglich sind (▣ Tabelle 8-5).

▣ **Tabelle 8-5.** Klinische Differentialdiagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie [+++ stark, ++ mäßig, + selten, (+) sehr selten]

	Pneumokokken-pneumonie	Legionellen-pneumonie	Mykoplasmen-pneumonie	Chlamydien-pneumonie
Alter mit häufigstem Auftreten der Infektion	Alle Alterskategorien	Eher Ältere	Eher Jüngere	Eher Jüngere
Inkubation	2–4 Tage	2–10 Tage	15–25 Tage	7–15 Tage
Beginn	Akut	Subakut	Progressiv, manchmal plötzlich	Plötzlich oder progressiv
Schüttelfrost	+++	+	±	+
Cephalgien	+	(+)	+	++
Myalgie	(+)	(+)	(+)	++
Halsschmerzen	+	–	Ziemlich häufig	–
Husten	++	++	++	++ (nach einigen Tagen)
Auswurf	+++	Nach einigen Tagen	Selten	Selten, dann unregelmäßig
Gastrointestinale Störungen	(+)	++	(+)	+
Erbrechen	(+)	+	(+)	+
Diarrhö	–	++	(±)	+
Weitere Störungen	Pleuraschmerzen	Subileus	Pleuritis (20%), Myringitis (10–20%)	Splenomegalie, Hepatomegalie, Ausschlag
Komplikationen	Pleuraempyem, Perikarditis	Allmähliche Verschlechterung; toxische Gehirnaffektionen (ziemlich häufig)	Hämolytische Anämie, Guillain-Barré-Syndrom, Myokarditis, Perikarditis, Neuritis	Selten Myokarditis
Bakterielle Begleitinfektionen	–	?	Selten	Häufig

8.4.7 Befunde

Die klinische Diagnose einer Pneumonie gründet sich auf 5 Leitsymptome:

- Fieber,
- Husten,
- Auswurf,
- Pleuraschmerzen,
- klinischer oder röntgenologischer Nachweis eines neuen und persistierenden pulmonalen Infiltrates.

Das Blutbild weist zumeist eine Leukozytose mit oder ohne Linksverschiebung auf. Bei atypischen – gelegentlich auch bei gramnegativen – Pneumonien können normale Leukozytenzahlen oder eine Leukopenie auftreten; das C-reaktive Protein ist zumeist erheblich erhöht.

Für die exakte klinische Definition der Pneumonien hat sich die Orientierung an bestimmten Befundkriterien sehr bewährt:

- a) Infiltration im Thoraxröntgenbild (neu/persistierend)
- b) physikalische Befunde (ohrnahe feinblasige klingende Raselgeräusche, Bronchialatmen, Klopfeschallverminderung),
- c) purulentes Trachealsekret (>25 Granulozyten pro Gesichtsfeld bei 100facher Vergrößerung),
- d) Fieber (>38,5°C),
- e) Hypothermie (<36,5°C),
- f) Leukozytose (über 10.000 pro mm³),
- h) Nachweis eines typischen Pneumonieerregers.

Die Diagnose einer Pneumonie kann dann akzeptiert werden, wenn das Kriterium unter a) sowie wie mindestens 2 Kriterien unter b) bis h) positiv sind. Bei Chlamydien- und Mykoplasmenpneumonien sind die beschriebenen Befunde, insbesondere Fieber und Blutbildveränderungen, häufig nur sehr diskret vorhanden.

Bei der unkomplizierten Pneumonie des jüngeren Patienten ohne wesentliche Grunderkrankungen kann bei typischer Anamnese und richtungsweisenden physikalischen Befunden auf eine umfangreiche mikrobiologische und radiologische Diagnostik verzichtet werden. Bei Misserfolg der antibiotischen Behandlung oder komplizierenden Faktoren muss eine diffe-

renziertere Diagnostik eingesetzt werden bzw. eine stationäre Behandlung erfolgen. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer stationären Behandlung kann heute auf der Basis eines Scoringsystems erfolgen, das sich bisher jedoch nur in Nordamerika durchgesetzt hat. Patienten mit den Symptomen einer schweren Pneumonie (■ s. Tabelle 8-6) oder zusätzlichen Risikofaktoren sollten allerdings im Zweifel stationär eingewiesen werden. Insbesondere beim Vorliegen von respiratorischen, hämodynamischen, metabolischen und hämatologischen kritischen Befunden (■ s. Tabelle 8-6) muss eine intensivmedizinische Überwachung und Behandlung erfolgen.

8.4.8 Diagnostik

Der Nachweis der ätiologischen Erreger erfolgt bei der bakteriellen Pneumonie mikrobiologisch. Aussagekräftige Materialien können sein:

- Sputum,
- Pleuraexsudat,
- Blutkulturen,
- bronchoskopische Absaugung, Lavage, Biopsie,
- transtracheale Aspiration,
- Lungenaspirat bzw. Biopsie,
- Urin (Antigennachweis von Legionellen und Pneumokokken).

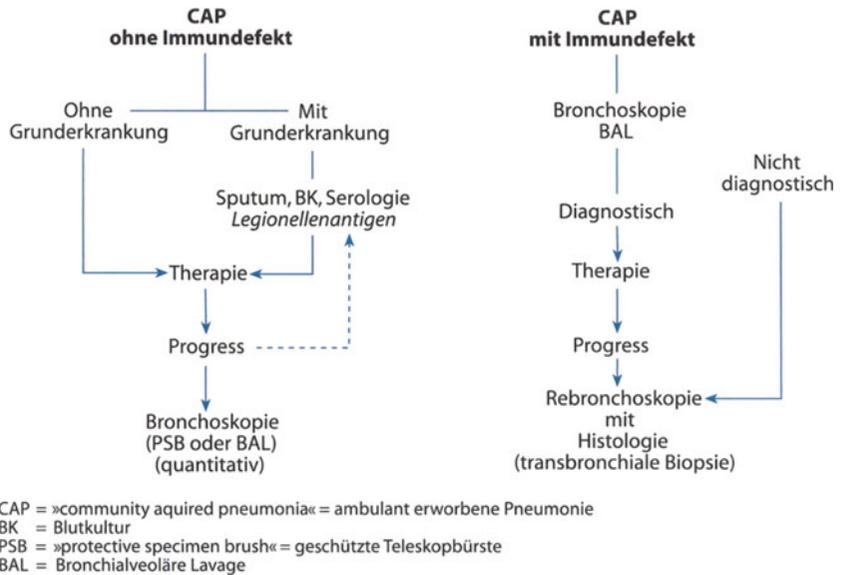
Sputum ist ein problematisches Untersuchungsmedium mit hoher Kontaminationsgefahr durch die oropharyngeale Bakterienflora. Deshalb sollten bakteriologische Sputumanalysen nur bei optimalen Untersuchungsbedingungen (Transport, Waschung usw.) therapeutisch verwertet werden. Auch bei bronchoskopischer Materialgewinnung bestehen erhebliche Kontaminationsprobleme, die nur mit spezifischen Techniken zu vermeiden sind.

Auf die besondere Aussagekraft von Pleuraexsudat und Blutkulturen (10–20% positiv) sei hingewiesen. Virologische und serologische Untersuchungen sollten insbesondere bei Verdacht auf atypische oder nicht bakterielle Pneumonien vorgenommen werden.

■ Tabelle 8-6. Ambulant erworbene Pneumonie: ungünstige Prognose/schwere Pneumonie

Laborbefunde	Leukozyten Blutgase Niereninsuffizienz Thoraxröntgenaufnahme Hämatokrit	<4000/mm ³ , >30.000/mm ³ p _a O ₂ <60 Torr (Luftatmung) Kreatinin >2 mg/l Multiple Infiltrate, Pleuraerguss <30%
Erreger	– Pneumokokken (+ BK) – Legionellen – Staph. aureus	
Alter	>65 Jahre	
Grundkrankheiten	Nieren-/Leberinsuffizienz, Diabetes, Alkoholkrankheit, Immunstörung	
Klinische Befunde	Atemfrequenz Hämodynamik Neurologie Extrapulmonale Infektionsmanifestation	≥ 30/min RR <90 systolisch Verwirrtheit u. a.

■ **Abb. 8-10.** Diagnostik bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) mit und ohne Immundefekt



Die Ätiologie der CAP wird als gesichert wie folgt definiert:

- Isolation von *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, Enterobacteriaceae oder *P. aeruginosa* aus dem Blut oder aus pleuralen Kulturen,
- ein 4facher oder höherer Anstieg des Antikörpertiters gegen *Legionella pneumophila* (bis $\geq 1:128$); *Mycoplasma pneumoniae* (bis $\geq 1:80$) oder *Chlamydia pneumoniae*, RSV oder Influenzaantigene (bis $\geq 1:32$);
- Isolation von Influenzaviren oder *Legionella* Spezies aus dem respiratorischen Sekret; oder
- Ratio von 3 oder mehr der ersten Kontrollproben in einem ELISA-Test von *Legionella pneumophila* als Urinantigen.

Neuere Verfahren sind der Nachweis eines »antibody coating«, also von mit humanen Antikörpern besetzten und mit Fluoreszenz markierten Antihumanglobulinen-Antikörpern sichtbar gemachten Bakterien und die aufwendigen und molekularbiologischen Verfahren der »In-situ-Hybridisierung« und der Polymerasekettenreaktion.

Molekularbiologische Verfahren bieten gegenüber konventionellen allerdings den Vorteil, schwer kultivierbare oder während der Aufarbeitung abgestorbene Organismen direkt nachzuweisen. Probleme ergeben sich durch Kontamination und Inhibitoren, die z. T. zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen führen können. Auch ist daran zu denken, dass ein positiver Befund nach erfolgreich durchgeführter Therapie persistieren kann.

Für die tägliche Routinediagnostik außerhalb des Krankenhauses können diese Nachweisverfahren hinsichtlich ihres Stellenwertes z. Z. noch nicht abschließend beurteilt werden. In größeren Laboratorien und Krankenhäusern mit spezifischen Labors, die zum Nachweis bakterieller DNA bzw. RNA ausgerüstet sind, werden immer mehr nicht kontaminierende Erreger routinemäßig mit molekularbiologischen Techniken nachgewiesen.

In vielen Fällen kann auf der Basis der klinischen Unterscheidung zwischen Pneumokokkenpneumonie und sog. atypischen Pneumonien einerseits sowie dem allgemeinen Zustand und dem Alter des Patienten andererseits auf eine inten-

sive Diagnostik verzichtet werden, wenn Abklärungen nach dem dargestellten diagnostischen Vorgehen (■ Abb. 8-10) getroffen werden.

Eine Ausnahme bilden die Pneumonien bei Patienten mit Grunderkrankungen und/oder Immunstörungen, bei denen immer eine invasive Diagnostik (■ s. Abb. 8-10) mit bronchoalveolärer Lavage oder geschützter Bürste anzustreben ist. In dieser Patientengruppe ist das Spektrum der Erreger sehr groß, und bei der Therapie müssen z. T. toxische, in jedem Fall aber selektiv wirksame Substanzen eingesetzt werden.

Lungenfunktionelle Untersuchungen, insbesondere Analyse der arteriellen Blutgase, geben Hinweise über das Ausmaß der Störungen der Atemmechanik und des Gasaustausches. Die radiologische Analyse des Thorax ist empfehlenswert, um Umfang, Lokalisation, Homogenität und anatomische Grenzen des Infiltrates zu charakterisieren. Auch Komplikationen wie Abszedierungen oder Begleitpleuritiden können mittels Röntgenbild festgestellt werden. Zusätzlich sind differenzialdiagnostische Erwägungen möglich.

Differenzialdiagnostisch müssen bei jedem Lungenfiltrat neben einer Pneumonie folgende Erkrankungen vorwiegend erwogen werden:

- Lungentuberkulose,
- Lungentumor,
- Lungeninfarkt,
- fibrosierende Alveolitis,
- Vaskulitis,
- Lungenstauung (kardial bedingt),
- Medikamentenreaktion.

8.4.9 Therapie

In der Behandlung der Pneumonie können allgemeine und spezielle (antibiotische) Therapiemaßnahmen unterschieden werden.

8.4.9.1 Allgemeine Maßnahmen

Allgemeine, also unspezifische, dennoch wichtige Behandlungsgrundsätze sind:

- körperliche Schonung (feste Bettruhe nur bei jüngeren Patienten bis zur Entfieberung sinnvoll),
- Luftanfeuchtung und reichliche Flüssigkeitsaufnahme,
- Antitussiva bei unproduktivem Husten,
- Bronchosekretolytika/Mukolytika bei produktivem Husten,
- atemphysikalische Maßnahmen, Lagerung, Klopfmassagen usw.,
- Sauerstoffapplikation bei deutlicher Hypoxie (Nasensonde),
- adäquate Behandlung einer Herzinsuffizienz, Thromboseprophylaxe (wichtig!),
- Schockbehandlung oder Prophylaxe bei septischem und schwerem fieberhaftem Verlauf,
- ggf. frühzeitige Masken- oder maschinelle Beatmung, um einem Atemversagen vorzubeugen.

8.4.9.2 Antibiotische Therapie

Bevor eine empirische Antibiotikatherapie begonnen wird, muss entschieden werden, wo der Patient behandelt wird. Bleibt er in der Behandlung als ambulanter Patient, wird er in einem Altersheim behandelt oder benötigt der Patient eine Krankenhausbehandlung. Bei dieser Entscheidung insbesondere bezüglich einer Krankenhauseinweisung haben sich die Kriterien der schweren Pneumonie oder auch die von Fine et al. (1997) beschriebenen Algorithmen mit Orientierung an einem Risikoklassensystem von I–V bewährt.

8.4.9.3 Klinische Bedeutung der Resistenzentwicklung wichtiger respiratorischer Erreger

Penicillinresistenz von Pneumokokken

Penicillinsensible Pneumokokken werden definiert mit einer minimalen inhibitorischen Konzentration (MHK) von $<0,1$ mg/l. Eine intermediäre Penicillinempfindlichkeit wird bei einem MHK-Wert von $0,1 - 1,0$ mg/l angenommen, während alle Keime mit einem MHK-Wert von $2,0$ mg/l als resistent definiert werden. Sind Pneumokokken resistent gegen mindestens zwei oder mehr Antibiotikagruppen, so werden sie als multiresistente Pneumokokken (MDRSP) bezeichnet.

Die erste klinisch bedeutsame Infektion mit einem penicillinresistenten Pneumokokkus wurde 1967 in Australien beschrieben. Multiresistente Pneumokokken wurden erstmals aus Südafrika im Jahr 1977 berichtet. Inzwischen ist es weltweit durch die Ausbreitung bestimmter resistenter Pneumokokkenklone zu einer bedeutsamen Resistenzentwicklung des häufigsten Erregers einer Pneumonie gekommen. So werden in Europa hohe Resistenzraten mit über 50% aus Spanien, Ungarn, Südfrankreich und Südosteuropa berichtet, in Südostasien wie z. B. Korea liegen diese Resistenzraten inzwischen bei über 90%. In Deutschland und in den nordeuropäischen Ländern bewegt sich die Resistenzrate der Pneumokokken in einem Bereich zwischen 2 und 10% und stellt zzt. noch kein wesentliches therapeutisches Problem dar. Wie schnell sich diese Situation allerdings ändern kann, ist in den USA zu beobachten, wo innerhalb von 10 Jahren die Pneumokokkenresistenz von unter 5% auf jetzt 40% angestiegen ist.

Der Mechanismus der Penicillinresistenz von Pneumokokken beruht auf veränderten Penicillinbindeproteinen und kann daher nicht durch die gleichzeitige Gabe von β -Laktamaseinhibitoren kompensiert werden. Häufig ist die Penicillinresistenz auch ein Marker für eine Resistenz gegenüber anderen Substanzgruppen wie oralen Cephalosporinen, Makroliden, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetracyklinen.

Wirksame Antibiotika gegen penicillinresistente Pneumokokken sind Glykopeptide, neuere Fluorchinolone sowie Synercid, Linezolid und neue Ketolide Thelitheromycin.

Makrolid- und Fluorchinolon – Resistenz von Pneumokokken

Eine Makrolidresistenz von Pneumokokken ist in Deutschland vermehrt zu beobachten und kann bei invasiven Keimen bis zu 18% betragen. Der Resistenzmechanismus ist zur Erklärung entweder durch eine Veränderung des Zielmoleküls in der Zelle durch ein oder mehrere Methylasene (*erm*) oder durch einen Effluxpumpmechanismus vermittelt durch das *mef*-Gen. Klinische Misserfolge basierend auf einer Makrolidresistenz bei der ambulant erworbenen Pneumonie sind bisher kaum beobachtet worden, was möglicherweise durch die erhebliche Anreicherung der Makrolide in den unterschiedlichen pulmonalen Kompartimenten zu erklären sein könnte.

Auch gegenüber den älteren Fluorchinolonen wie Ciprofloxacin und Ofloxacin wird eine vermehrte Resistenzentwicklung von Pneumokokken insbesondere in Nordamerika beobachtet, wobei die Resistenzraten aber immer noch deutlich unter 10% liegen. Der Resistenzmechanismus wird erklärt durch Veränderungen an den Topoisomerasen II und IV und/oder durch einen Effluxpumpmechanismus.

β -Laktamaseproduktion von *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und Enterobacteriaceae

Eine Aminopenicillinresistenz von 10–20% wird in Deutschland auf der Basis einer β -Laktamaseproduktion bei *Haemophilus influenzae* beobachtet. Cephalosporine der 2. oder 3. Generation sowie die Kombination von Ampicillin oder Amoxicillin mit β -Laktamaseinhibitoren, wie Clavulansäure oder Sulbactam, sind aktiv gegen diese Erreger.

Die β -Laktamaseproduktion bei Enterobacteriaceae ist entweder chromosomal oder plasmidvermittelt. Enterobakterien mit einer Produktion von Typ-I-chromosomalen β -Laktamasen sind üblicherweise resistent gegenüber β -Laktamaseinhibitoren, und eine β -Laktambehandlung dieser Erreger ist nur möglich mit Carbapenemen oder Cephalosporinen der 4. Generation. Plasmidvermittelte β -Laktamasen umfassen die sog. TEM- und SHV-Familien; derartige Erreger sind noch zumeist empfindlich gegenüber Cephalosporinen der 1. oder 2. Generation oder auch den Kombinationen aus Aminobenzylpenicillinen mit β -Laktamaseinhibitoren.

8.4.9.4 Empirische Antibiotikatherapie für den ambulanten Patienten

Die empirische antibiotische Therapie des ambulant zu behandelnden Patienten sollte immer Pneumokokken miterfassen, da dieser der häufigste Erreger der bakteriellen Pneumonie ist. Zur Sicherung der Pneumonie sollte, wenn immer möglich, ein Thoraxröntgenbild angefordert werden und möglichst auch

eine ätiologische Diagnose mittels Gramfärbung des Sputums und einer nachfolgenden Kultur erfolgen. Nach der klinischen Datenlage können alle Pneumokokkeninfektionen mit Keimen bis zu einem MHK-Wert von 2 mg/l erfolgreich behandelt werden, sodass in naher Zukunft die Resistenzgrenzen auf 4 mg/ml wohl angehoben werden dürften.

In **■** Tabelle 8-7 sind die relativen Wirksamkeiten der heute häufig eingesetzten Antibiotika zur Behandlung der Pneumokokkenpneumonie dargestellt, wobei sie kategorisiert wurden anhand der Penicillinempfindlichkeit.

In **■** Tabelle 8-8 sind die Empfehlungen für die empirische Therapie des ambulant zu behandelnden Patienten dargestellt. Als brauchbare Antibiotika für die Erstlinientherapie werden insbesondere Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Roxithromycin) empfohlen wegen des breiten

Spektrums mit Erfassung von typischen und atypischen bakteriellen Erregern. Alternativen sind allerdings auch orale β -Laktamantibiotika mit guter Pneumokokkenaktivität (Amoxicillin, Cefuroximaxetil) oder auch eine Kombination aus Amoxicillin bzw. Ampicillin mit einem β -Laktamaseinhibitor.

Eine weitere neuere Alternative sind auch moderne Fluorchinolone, wie Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin oder Sparfloxacin, die eine deutlich verbesserte Aktivität gegenüber Pneumokokken und atypische Erreger aufweisen. Der Einsatz von Sparfloxacin wird allerdings begrenzt wegen der nicht unerheblichen phototoxischen Unverträglichkeitsreaktionen. Fluorchinolone sind auch eine therapeutische Alternative in Regionen mit hoher Penicillin- und Makrolidresistenz von Pneumokokken. Fluorchinolone sollten jedoch nicht als Mittel der ersten Wahl bei der ambulant zu behandelnden Pneumonie ein-

■ Tabelle 8-7. Wirkung von Antibiotika bei der Pneumokokkenpneumonie

Substanz	≤ 0,06 (sensibel)	0,12–1 (intermediär)	2 (Resistenz)	4	≥ 8 (mg/l)
<i>Penicilline</i>					
PenicillinV	+++	+	-	-	-
PenicillinG	+++	+++	++	±	-
Ampicillin	+++	++	±	-	-
Amoxicillin	+++	++	+	-	-
Mezlocillin	+++	++	+	-	-
Piperacillin	+++	++	+	-	-
<i>Cephalosporine</i>					
Cefotaxim	+++	+++	++	±	-
Ceftriaxon	+++	+++	++	±	-
Cefepim	+++	++	+	±	-
Cefuroxim (parenteral)	+++	++	+	-	-
Cefuroxim (oral)	+++	++	±	-	-
Ceftizoxim	+++	++	-	-	-
Cefprozil	+++	++	-	-	-
Cefpodoxim	+++	++	-	-	-
Ceftazidim	+++	+	-	-	-
Cefaclor	+++	-	-	-	-
Cefixim	+++	-	-	-	-
<i>Fluorchinolone</i>					
Neue (z. B. Levofloxacin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin)	+++	+++	+++	++	++
Ofloxacin (Ciprofloxacin)	+++	++	+	±	-
<i>Makrolide</i>					
Azithromycin	+++	+	±	-	-
Clarithromycin	+++	+	±	-	-
Erythromycin	+++	+	±	-	-
Roxithromycin	+++	+	±	-	-
<i>Andere</i>					
Vancomycin	+++	+++	+++	+++	++
Clindamycin	+++	++	++	+	-
Imipenem (oder Meropenem)	+++	+++	±	-	-
Doxycyclin (oder Tetracycline)	+++	++	+	-	-
Chloramphenicol	+++	+++	±	-	-
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	++	±	-	-	-
Linezolid	+++	+++	+++	+++	++

■ **Tabelle 8-8.** Empfehlungen der empirischen Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie bei ambulanten Patienten

Empirische Behandlung	Penicillin MIC ($\mu\text{g/ml}$) gegenüber Pneumokokken					Kommentare
	$\leq 0,06$	0,12–1	2	4	≥ 8	
Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin)	+++	+	\pm	–	–	Beinhaltet atypische Erreger (Mykoplasma spp., Chlamydia spp. und Legionellen spp.)
Doxycyclin (oder Tetracycline)	+++	++	+	–	–	Beinhaltet atypische Krankheits- erreger; sind nicht indiziert für Kinder unter 8 Jahren
Orales β -Laktamantibiotikum (Cefuroxim Axetil, Amoxicillin oder Amoxicillin-Clavulansäure)	+++	++	+	–	–	Beinhaltet keine atypischen Keime, alternativ können Cefpodoxim oder Cefprozil verwandt werden
Fluorchinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin oder Sparfloxacin)	+++	+++	+++	++	++	Nicht einsetzen bei Standardtherapie, da Gefahr von Resistenzen besteht; ist nicht genehmigt bei Kindern; beinhaltet atypische Erreger

gesetzt werden, da bei umfangreicher Anwendung eine Resistenzentwicklung zu befürchten ist und diese Substanzen bei zunehmender Pneumokokkenresistenz in Zukunft vermehrt benötigt werden.

Bei Patienten in Altersheimen, die zumeist zusätzlich chronisch an ernstesten Grunderkrankungen leiden, muss vermehrt mit gramnegativen Erregern wie Klebsiellen und/oder Proteuspezies neben Pneumokokken gerechnet werden, sodass hier β -Laktamantibiotika (Aminobenzylpenicilline mit β -Laktamaseinhibitoren, Cephalosporine) primär eingesetzt werden sollen. Atypische Pneumonieerreger wie Chlamydien oder Mykoplasmen sind in diesem Alter sehr selten, allerdings müssen Legionelleninfektionen berücksichtigt werden, insbesondere wenn die Patienten unter immunsuppressiver Therapie, z. B. mit Steroiden stehen. Bei einer derartigen Konstellation sind Fluorchinolone oder die Kombination eines β -Laktamantibiotikums mit einem Makrolid indiziert.

Bei der Behandlung von hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie (■ Tabelle 8-9) muss unterschieden werden, wieweit die Patienten intensivpflichtig sind oder auf einer Normalstation behandelt werden können. Bei allen Patienten soll eine ätiologische Diagnostik erfolgen, um

möglichst schnell eine gezielte Therapie einleiten zu können. Bei Patienten auf einer Normalstation sollte eine Kombination empirisch gewählt werden aus einem parenteralen β -Laktamantibiotikum mit einem Makrolid, wobei in Deutschland neuerdings Clarithromycin und Arithromycin zur parenteralen Gabe zur Verfügung stehen. Eine attraktive Alternative bei Erwachsenen stellen auch moderne Fluorchinolone dar, die jedoch aus den schon genannten Gründen nicht unbedingt Mittel der ersten Wahl sind.

Patienten in intensivmedizinischer Überwachung und Behandlung sollten die Kombination ebenfalls eines intravenösen β -Laktams, z. B. eines Cephalosporins der 3. Generation, mit einem intravenösen Makrolid erhalten. Die klinische Datenlage mit modernen Fluorchinolonen bei kritisch kranken Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie reicht z. Z. noch nicht aus, um diese als Alternativbehandlung zu empfehlen (■ Tabelle 8-10).

8.4.9.5 Aspirationspneumonien

Die ambulant erworbene Aspirationspneumonie steht zumeist im Zusammenhang mit chronischem Alkoholismus, ZNS-Vor-

■ **Tabelle 8-9.** Empfehlungen der empirischen Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie bei hospitalisierten (nicht intensivpflichtigen) Patienten

Empirische Behandlung	Penicillin MIC ($\mu\text{g/ml}$) gegenüber Pneumokokken					Kommentare
	$\leq 0,06$	0,12–1	2	4	≥ 8	
Parenterale β -Laktamantibiotika (Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ampicillin/ Sulbactam) plus Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin)	+++	+++	++	++	–	Cefotaxim und Ceftriaxon wirken am besten gegen resistente Pneumo- kokken im Gegensatz zu Ampicillin- Sulbactam und Cefuroxim
Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin, Levofloxacin, Sparfloxacin)	+++	+++	+++	++	++	Nicht einzusetzen als Standard- therapie, da Gefahr von Resistenzen besteht; ist nicht indiziert bei Kindern; beinhaltet atypische Erreger

■ **Tabelle 8-10.** Empfehlungen der empirischen Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie bei Beatmungs- oder Intensivpatienten

Empirische Behandlung	Penicillin MIC (µg/ml) gegenüber Pneumokokken					Kommentare
	≤0,06	0,12–1	2	4	≥8	
Intravenöse β-Laktamantibiotika (Ceftriaxon, Cefotaxim) plus intravenöse Makrolide (Erythromycin oder Azithromycin)	+++	+++	++	±	–	Ceftriaxon oder Cefotaxim werden bevorzugt gegenüber anderen β-Laktamen, da sie am besten gegen resistente Pneumokokken wirken
Intravenöse β-Laktamantibiotika (Ceftriaxon oder Cefotaxim) plus Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin, Levofloxacin)	+++	+++	++	++	++	Ceftriaxon oder Cefotaxim werden bevorzugt verabreicht im Vergleich zu anderen β-Laktamen
Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin, Levofloxacin)	++	++	++	++	++	Nicht einsetzen bei Standardtherapie, da Gefahr von Resistenzen besteht; ist nicht indiziert bei Kindern; beinhaltet atypische Erreger; die Effektivität einer Monotherapie bei schwerkranken Patienten mit einer Pneumokokkenpneumonie konnte bisher noch nicht gesichert werden

erkrankungen oder auch Erkrankungen mit Disposition zu vermehrt Reflux, wie Ösophagustumoren, -divertikel oder -funktionsstörungen. Als Antibiotika der Wahl gelten heute Clindamycin (3-mal 600 mg i.v. oder 3-mal 300 mg oral) bzw. die Kombinationen aus einem Aminobenzylpenicillin mit einem β-Laktamaseinhibitor. Beide Antibiotikaklassen erfassen die dominierenden Erreger wie Staphylokokken und anaerobe Bakterien.

In der Behandlung des Lungenabszesses gelten die gleichen Empfehlungen, wobei hier häufig über große Zeiträume bis zu mehreren Monaten behandelt werden muss. In der Regel ist jedoch bei Ausschluss einer anatomischen Obstruktion oder einer anderweitigen funktionellen Ursache ein Lungenabszess heute immer erfolgreich konservativ zu behandeln.

8.4.10 Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs einer Pneumonie nach Einleitung einer empirischen antibiotischen Behandlung sollten verschiedene Aspekte berücksichtigt werden:

1. Klinische Symptome

Aus klinischer Sicht stellen sowohl im ambulanten wie auch im Krankenhausverlauf Parameter wie Körpertemperatur, Allgemeinzustand, Appetit, Wachheitsgrad sowie Schlafbedürfnis sehr sensible Indikatoren dafür dar, ob eine Behandlung anspricht oder eine therapierefraktäre Situation vorliegt. Patienten im ambulanten Bereich sollten daher alle 48 h, im Krankenhaus täglich visitiert werden.

2. Laborchemische Verlaufskontrollen

Hierfür eignet sich die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, die Zählung der Leukozyten im Blutbild mit Differenzialblutbild, die Blutsenkungsreaktion sowie bei respiratorischer Insuffizienz auch die arteriellen bzw. kapillären Blutgase.

3. Radiologischer Verlauf

Bei milder bis mittelschwerer Pneumonie und unkompliziertem klinischem Verlauf ist i. Allg. erst bei Behandlungsende oder zum Zeitpunkt der Entlassung eine radiologische Verlaufuntersuchung des Thorax sinnvoll. Die vollständige Normalisierung des Röntgenbildes mit Auflösung sämtlicher Infiltrationen kann sich allerdings über mehrere Wochen hinziehen. Ohne klinische bzw. laborchemische Hinweise auf eine persistierende oder rezidivierende Infektion stellen diese Restinfiltrate keine Indikation zur erneuten antibiotischen Behandlung oder Verlängerung der Therapie dar. Kurzfristige radiologische Verlaufuntersuchungen sind allerdings bei mangelndem Ansprechen auf die Therapie indiziert.

4. Mikrobiologische Verlaufskontrollen

Nur bei primär bakteriämisch verlaufenden Pneumonien und mangelndem Ansprechen auf die Behandlung ist die Kontrolle von Blutkulturen auch unter Antibiotikagabe sinnvoll.

8.4.11 Therapierefraktäre Pneumonie

Von einer therapierefraktären Pneumonie wird gesprochen, wenn nach 3–5 Tagen keine Besserung der klinischen, laborchemischen, funktionellen sowie radiologischen Parameter eingetreten ist. Ursachen können sowohl beim Patienten selbst und seiner Grunderkrankung, bei den Erregern und auch bei der antibiotischen Therapie zu finden sein. Allerdings müssen auch weitere umfangreiche differenzialdiagnostische Möglichkeiten erwogen werden (■ Abb. 8-11). Zur Klärung der Ursachen sind weiterführende Untersuchungsverfahren wie Bronchoskopie, perthorakale Punktion, eine computer-tomographische Darstellung der Lunge, aber auch weiterführende Verfahren zum Ausschluss anderer Erkrankungen notwendig.

Inkorrekte Diagnose

- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Embolie
- Neoplasma
- Sarkoidose
- Medikamentenreaktion
- Hämorrhagie

Korrekte Diagnose

Wirtsaspekte

- Lokale Faktoren z.B. Obstruktionen, Fremdkörper
- Inadäquate Immunantwort
- Komplikationen: Pulmonale Superinfektion, Empyem

Medikamentenaspekte

- Fehler bei der Medikamentenauswahl
- Fehler bei der Dosierung und dem Applikationsweg
- ungünstige Compliance
- Medikamentenreaktion
- ungünstige Medikamentenwechselwirkung

Erregeraspekte

- Bakterien**
- Mykobakterien
- Nocardia
- Nichtbakteriell:**
- mykotisch
- viral
- parasitär

■ **Abb. 8-11.** Misserfolg bei Patienten mit initialer empirischer Therapie

Fazit für die Praxis

Die Pneumonie ist die häufigste zum Tod führende Infektionskrankheit in den westlichen Industrieländern. Aus prognostischen, diagnostischen und therapeutischen Gründen sollte die ambulant erworbene Pneumonie unterschieden werden in 4 Kategorien:

- die ambulant behandelbare Pneumonie beim jüngeren, sonst gesunden Patienten
- im Kontrast zum älteren, häufig auch Altenheimbewohner mit Pneumonie sowie
- die klinisch behandelten Patienten auf der Normalstation
- im Kontrast zum Intensivpatienten.

Führende klinische Symptome und Befunde sind Fieber, Husten, Auswurf, Thoraxschmerzen, Leukozytosen, erhöhter CRP und radiologisch ein Lungeninfiltrat. Häufigste Erreger sind Pneumokokken gefolgt von *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, Mykoplasmen, Legionellen und gramnegative Enterobakterien.

Wirksame Antibiotika im ambulanten Bereich sind Makrolide, Aminobenzylpenicilline, Cephalosporine und neuere Fluorchinolone.

Gilbert K, Fine MJ (1994) Assessing prognosis and predicting patient outcomes in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 9: 140–152

Gómez J, Banos V, Ruiz Gómez J. et al. (1995) Clinical significance of pneumococcal bacteremias in a general hospital: a prospective study 1989–1993. *J Antimicrob Chemother* 36: 1021–1030

Heffelfinger JD, Dowell S F, Jorgensen JH et al. and the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group (2000) *Arch Intern Med* 160: 1399–1408

Hofmann J, Cetron MS, Farley MM et al. (1995) The prevalence of drug-resistant streptococcus pneumoniae in Atlanta. *N Engl J Med* 333: 481–486

Kahn FW, Jones JM (1987) Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 155: 862–869

Lode H, Garau J, Grassi C et al. (1995) Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and erythromycin. *Eur Respir J* 8: 1999–2007

Lode H, Steinhoff D, Schaberg T, Mauch H (1996) Neue Pneumonieerreger insbesondere *Chlamydia pneumoniae* und Hantaviren. *Internist* 37: 882–889

Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P and the French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit (1994) Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 105: 1487–1495

Muder RR, Brennen C, Wagener MM (1992) Bacteremia in a long-term care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis* 14: 647–654

Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD et al. (1994) Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 148: 1418–1426

Örtqvist A, Kalin M, Julander I, Mufson MA (1993) Deaths in bacteremic pneumococcal pneumonia. A comparison of two populations – Huntington/WVa and Stockholm Sweden. *Chest* 103: 710–716

Örtqvist A (1995) Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in clinical practice: A European perspective. *J Antimicrob Chemother* 35: 205–212

Pachón J, Prados MD, Capote F et al. (1990) Severe community-acquired pneumonia: etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 142: 369–373

Pallares R, Linares J, Vadillo M et al. (1995) Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona. Spain *N Engl J Med* 333: 474–480

Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR for the Franklin County Pneumonia Study Group (1996) Bacteremia in *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. *JAMA* 275: 194–198

Rosseau S, Suttorp N (2000) Klinische und experimentelle Aspekte ambulant erworbener Infektionen der Atemwege und des Lungengewebes. *Internist* 41: 1161–1169

Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M (1999) Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consec-

Weiterführende Literatur zu Kap. 8.4

Bartlett JG, Mundy LM (1995) Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 333: 1618–1624

British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service (1992) The etiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 86: 7–13

Brown RB (1993) Community-acquired pneumonia: Diagnosis and therapy of older adults. *Geriatrics* 48: 43–50

Ewig S, Ruiz M, Torres A et al. (1999) Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1835–1842

Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. (1996) Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *JAMA* 275: 134–141

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. (1997) A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 336: 243–250

García-Leóni ME, Moreno S, Rodeno P et al. (1992) Pneumococcal pneumonia in adult hospitalized patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 152: 1808–1812

utive patients with community-acquired pneumonia. *Amer J Med* 106: 385–390

Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P (1999) Initial microbiological studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 346–348

Schaberg T, Lode H (1991a) Klinik und Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonien. *Dtsch Med Wschr* 116: 1877–1880

Schaberg T, Lode H (1991b) Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie. *Dtsch Med Wochenschr* 116: 1881–1884

Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G et al. Chlamydia pneumoniae as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis* 22: 958–964

Vergis EN, Indorf A, File TM et al. (2000) Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 160: 1294–1300

8.5 Parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme

S. Ewig, F. Vogel

8.5.1 Definitionen

Jeder Pleuraerguss, der mit einer Pneumonie, einem Lungenabszess oder Bronchiektasen assoziiert ist, wird parapneumonischer Pleuraerguss genannt. Ein Empyem ist durch eine makroskopisch sichtbare eitrig-entzündliche Entzündung gekennzeichnet und stellt den Endpunkt im Rahmen der entzündlichen Vorgänge innerhalb der Pleura dar.

8.5.2 Pathogenese

Ein parapneumonischer Erguss entwickelt sich über 3 ineinander übergehende Stadien.

■ Exsudatives Stadium

Akkumulation der Pleuraergussflüssigkeit. Diese entsteht wahrscheinlich im Lungeninterstitium. Charakteristika des Ergusses: homogen, Leukozytenzahl, LDH, Glukose und pH-Wert im Normbereich.

■ Fibropurulentes Stadium

Progrediente inflammatorische Reaktion mit Bildung fibrinöser Membranen. Charakteristika des Ergusses: zähflüssig, ggf. septiert, Leukozytenzahl und LDH erhöht, Glukose und pH-Wert erniedrigt. Die LDH steigt aufgrund des gesteigerten Zelluntergangs, die Glukose sinkt aufgrund einer erhöhten Glykolyse der polymorphkernigen Leukozyten sowie eines gesteigerten bakteriellen Metabolismus, und der pH-Wert sinkt aufgrund eines vermehrten Anfalls der Endprodukte des Glukosestoffwechsels, des CO₂ sowie des Laktats.

■ Stadium der Organisation

Beginn der Einsprossung von Fibroblasten. Kammerbildung. Charakteristika des Ergusses: zähflüssig bis manifest eitrig. Drohende Komplikationen sind der Durchbruch durch die Thoraxwand (Empyema necessitatis) oder die Entwicklung einer bronchopleuralen Fistel.

8.5.3 Mikrobiologie

Das Erregerspektrum umfasst einerseits typische Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, andererseits Viridansstreptokokken sowie die große Gruppe der gemischt aerob-anaeroben Infektionen, bei der 2–5 unterschiedliche Erreger identifizierbar werden (■ Tabelle 8-11). Häufigkeitsangaben sind sehr problematisch, da die untersuchten Populationen und der Aufwand der mikrobiologischen Untersuchungen sich innerhalb der Studien sehr stark unterscheiden. Grob kann gesagt werden, dass innerhalb der Gruppe der aeroben Erreger *Streptococcus pneumoniae*, Viridansstreptokokken (insbesondere *Streptococcus milleri*) und *Staphylococcus aureus* führend sind, während bei den anaeroben Mischinfektionen *Peptostreptokokken*, *Bacteroides* spp. und *Fusobacterium nucleatum* vorherrschen.

8.5.4 Epidemiologie

Exakte Daten zur Inzidenz der Pneumonie in Deutschland liegen nicht vor. Die Inzidenz in anderen europäischen Ländern beträgt ca. 2–5 Fälle/1000 Einwohner pro Jahr. Daraus ergeben sich hochgerechnet für Deutschland ca. 200.000–400.000 ambulant erworbene Pneumonien pro Jahr. Von diesen erreichen ca. 20% einen Schweregrad, der der Hospitalisierung bedarf. Etwa 40% der hospitalisierten Patienten mit Pneumonie weisen einen parapneumonischen Pleuraerguss auf, entsprechend in Deutschland 15.000–30.000 Fälle pro Jahr.

■ Tabelle 8-11. Erregerspektrum des Empyems

Aerobe Erreger	Häufigkeit
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ca. 15%
Andere Streptokokken	ca. 15%
– <i>S. pyogenes</i>	
– <i>S. faecalis</i>	
– Viridansstreptokokken, z. B. <i>S. sanguis</i> , <i>S. mitior</i> , <i>S. milleri</i> (umfasst <i>anginosus</i> , <i>intermedius</i> , <i>constellatus</i>), <i>S. salivarius</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. morbillorum</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ca. 15%
Gramnegative Mikroorganismen	ca. 15%
– <i>Escherichia coli</i>	
– <i>Klebsiella</i> spp.	
– <i>Enterobacter</i> spp.	
– <i>Proteus</i> spp.	
– <i>Pseudomonas</i> spp.	
Und andere	ca. 5%
Gesamt	ca. 30%
– <i>Peptostreptokokken</i>	
– <i>Bacteroides</i> spp.	
<i>B. melaninogenicus/oralis</i>	
<i>B. asacharolyticus</i>	
<i>B. ureolyticus</i>	
– <i>Fusobacterium nucleatum</i>	
Andere	ca. 5%

8.5.5 Risikofaktoren

Über die Risikofaktoren für eine Pneumonie hinaus stellen folgende Faktoren Risikofaktoren für die Entwicklung eines Empyems dar:

- Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*,
- Faktoren, die zur Aspiration prädisponieren (Bewusstseinsstrübung durch Alkoholismus, Intubationsnarkose, Epilepsie, i.v.-Drogenabusus, Schluckstörungen durch Ösophaguserkrankungen und neurologische Erkrankungen),
- rheumatoide Arthritis.

Etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten weist keine erkennbaren Risikofaktoren auf.

8.5.6 Symptomatik und klinischer Befund

Die Symptomatik parapneumonischer Ergüsse hängt vom Ausmaß der Ergussbildung ab. Im Vordergrund steht die Dyspnoe. Typisch für ein Empyem ist die initiale Entfieberung mit nachfolgendem Fieberrezidiv oder das persistierende Fieber, aber auch ein subakuter Verlauf mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen. Parapneumonische Ergüsse können Quelle einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks sein.

Klinisch imponieren außer der ggf. vorhandenen Dyspnoe die physikalischen Zeichen eines Pleuraergusses (Schenkel-schall, aufgehobener Stimmfremitus, abgeschwächtes Atemgeräusch, Kompressionsatmen). Laborchemische Parameter sind wenig aussagekräftig. In der Regel findet sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP).

8.5.7 Diagnostik

8.5.7.1 Thoraxröntgenaufnahme

Die initiale Thoraxröntgenaufnahme erlaubt in der Regel den Nachweis des Vorliegens eines Pleuraergusses. Ergussmengen ab ca. 300 ml sind detektierbar. In Zweifelsfällen wurde traditionell eine seitliche Liegendaufnahme auf der mutmaßlich erkrankten Seite durchgeführt. Diese Technik sollte wo immer möglich durch die der Sonographie des Thorax ersetzt werden.

8.5.7.2 Sonographie des Thorax

Die Sonographie des Thorax stellt die sensitivste Methode zur Aufdeckung von Pleuraergüssen dar. Durch sie können Pleuraergüsse in einer Größe ab 50 ml detektiert werden. Sie erlaubt jedoch zusätzlich auch eine zuverlässige Aussage über das Vorliegen von Septen und Kammern. Schließlich eignet sie sich hervorragend zur Detektion des optimalen Punktionsortes.

8.5.7.3 Ergusspunktion

Jeder Pleuraerguss, der in seiner Größe über einen Randwinkelerguss hinausgeht, sollte punktiert werden. Diese Forderung ergibt sich aus der Unmöglichkeit, durch klinische, laborchemische oder radiologische Befunde den Übergang vom exsudativen in das fibropurulente Stadium korrekt zu präzisieren.

! Wichtig ist, dass diese Ergusspunktion umgehend, am besten innerhalb von 4 h, auf jeden Fall am selben Tage der Diagnosestellung erfolgen sollte, da jede Verzögerung die Entwicklung komplizierter Ergüsse mit sich bringen kann.

Auch die Therapieentscheidungen müssen am selben Tag fallen. »The sun should never set on a parapneumonic effusion« (S. A. Sahn 1993).

Relevant sind folgende Bestimmungen:

— Differenzierung Transsudat vs. Exsudat
Hierzu werden bestimmt: Eiweiß und LDH in Serum und Pleura. Entsprechend den Kriterien nach Light liegt ein Exsudat bei einer der folgenden Konstellationen vor:

- Eiweißquotient Pleura/Serum $>0,5$,
- LDH im Pleuraerguss >200 U/l absolut,
- LDH-Quotient Pleura/Serum $>0,6$.

Ein parapneumonischer Erguss entspricht immer einem Exsudat. Ausnahmen kommen allenfalls im frühesten Stadium der Ergussentwicklung vor.

— Differenzierung des parapneumonischen Ergusses
Hierzu werden bestimmt: makroskopisches Aussehen, Geruch, Zytologie, Leukozytenzahl, LDH, Glukose und pH-Wert des Ergusses. Die Bestimmung des pH-Werts der Ergussflüssigkeit sollte in einer heparinisierten Spritze durch einen Blutgasanalysator erfolgen. Dem pH-Wert kommt dabei unter den einzelnen Parametern der höchste Prädiktionswert in der Detektion komplizierter Ergüsse zu.

Die genannten Kriterien erlauben eine Differenzierung der Ergüsse entsprechend **■** Tabelle 8-12.

Nach dieser Klassifikation werden demnach 3 Hauptgruppen unterschieden:

- nichtsignifikanter Erguss,
- parapneumonische Ergüsse,
- Empyeme.

Innerhalb der parapneumonischen Ergüsse sind infizierte Ergüsse zu identifizieren, die einer Thoraxdrainage bedürfen, sowie komplexe (gekammerte) Ergüsse, die zusätzlich fibrinolytisch behandelt werden sollen. Innerhalb der Empyeme ist die Kammerung zu identifizieren, die fibrinolytisch oder chirurgisch behandelt werden kann.

— Kultur der Ergussflüssigkeit
Anzufordern sind: Gramfärbung, aerobe, anaerobe Kulturen; Auramin-Rhodamin-Färbung, Kulturen auf Mykobakterien. Für die Anzucht anaerober Erreger sind keine besonderen Versandkautele erforderlich, sofern die umgehende Verarbeitung des Materials gesichert ist.

8.5.7.4 Blutkulturen

Diese sollten bei jedem Patienten gewonnen werden, um bakteriämische Verläufe zu identifizieren.

8.5.7.5 CT des Thorax

Die CT des Thorax ist indiziert, wenn ein komplexer komplizierter Erguss oder ein Empyem vorliegt. Charakteristisch für ein Empyem sind verdickte, sich kontrastierende Pleurablätter sowie ein der Pleurahöhle zugewandtes randständiges Enhancement als Ausdruck der Entzündungsreaktion. Geseinschlüsse sprechen für eine Infektion, die Dichteanhebung des

■ **Tabelle 8-12.** Klassifikation parapneumonischer Ergüsse und Empyeme (nach Light) und Handlungsanweisungen

Klassen	Kriterien	Handlungsanweisung
Klasse 1 Nichtsignifikanter Erguss	Klein, <10 mm auf Liegendaufnahme	Keine Thorakozentese
Klasse 2 Typischer parapneumonischer Erguss	>10 mm auf Liegendaufnahme; Glukose >40 mg/dl, pH-Wert >7,20, Grampräparat und Kultur negativ	Antimikrobielle Therapie
Klasse 3 Grenzwertig komplizierter Erguss	Glukose >40 mg/dl; pH-Wertzwischen 7,2 und 7,0 und/oder LDH >1000 U/l; Gram-Präparat und Kultur negativ	Antimikrobielle Therapie und serielle Ergusspunktionen
Klasse 4 Einfacher komplizierter Erguss	Glukose <40 g/dl; pH-Wert <7,0 und/oder Gramfärbung oder Kultur positiv; nicht gekammert; makroskopisch kein Eiter	Antimikrobielle Therapie und Thoraxdrainage
Klasse 5 Komplexer komplizierter Erguss	Glukose <40 mg/dl, pH-Wert <7,0 und/oder Gramfärbung oder Kultur positiv; gekammert; makroskopisch kein Eiter	Antimikrobielle Therapie und Thoraxdrainage und Thrombolytika
Klasse 6 Einfaches Empyem	Makroskopisch Eiter; nicht gekammert	Antimikrobielle Therapie und Thoraxdrainage
Klasse 7 Komplexes Empyem	Makroskopisch Eiter; gekammert	Antimikrobielle Therapie und Thoraxdrainage und Thrombolytika; ggf. Thorakoskopie/Dekortikation

extrapleurales Fettgewebes für einen chronischen Prozess. Die CT erlaubt dazu eine exakte Differenzierung der Ergusskammern von begleitenden Infiltraten sowie Darstellung der Kammormorphologie.

8.5.8 Differenzialdiagnosen

Diese umfassen:

- Transsudate bei dekompensierter Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz, aber auch bei Atelektasen oder Hypalbuminämie,
- Exsudate bei Malignomen, Lungenembolien, Tuberkulose, akuter Pankreatitis, Autoimmunerkrankungen (besonders *Lupus erythematoses*).

8.5.9 Prognose

Patienten mit parapneumonischen Ergüssen bzw. Empyemen haben eine höhere Morbidität und Letalität als Patienten mit Pneumonie, die keine begleitenden Ergüsse aufweisen. Die Letalität ist bei einseitigem parapneumonischem Erguss ca. 3fach erhöht, bei beidseitigen Ergüssen um das 7fache. Die Letalität des Empyems beträgt ca. 20%.

Wie für die Entstehung so sind auch für den Ausgang von parapneumonischen Ergüssen und Empyemen eine verzögert applizierte adäquate antimikrobielle Therapie als auch der verzögerte Einsatz der Drainagetherapie entscheidende Faktoren.

8.5.10 Therapie

Die Therapie ergibt sich entsprechend der Light-Klassifikation aus ■ Tabelle 8-12. Klasse-1- und Klasse-2-Ergüsse entsprechen

einem exsudativen Stadium. Bei rechtzeitiger adäquater antimikrobieller Therapie kann ein Fortschreiten der inflammatorischen Reaktion unterbrochen werden. Bei Klasse-3-Ergüssen weisen eine erhöhte LDH sowie ein fallender pH-Wert auf eine hohe Entzündungsaktivität, also den Übergang in die fibropurulente Phase hin. Engmaschige Kontrollen sind erforderlich.

Klasse-4-Ergüsse weisen sehr niedrige pH-Werte und zusätzlich eine niedrige Glukose auf. Hier wird in der Regel bereits eine Drainage erforderlich sein, wobei aufgrund des noch nicht sehr viskösen Ergusses auch kleinlumige Katheter in Frage kommen (z. B. Pneumocath). Ist der komplizierte Erguss bereits gekammert (Klasse-5-Ergüsse), muss eine großlumige Drainage eingelegt werden (≥18 Ch). Gegebenenfalls kann durch eine ein- oder mehrmalige intrapleurale Instillation fibrinolytischer Substanzen versucht werden, die Kammern zu beseitigen. Anderenfalls müssen die Kammern chirurgisch durch Thorakoskopie oder Dekortikation beseitigt werden. Einfache Empyeme (Klasse 6) müssen drainiert werden, komplexe Empyeme (Klasse 7) können ebenfalls zusätzlich versuchsweise fibrinolytisch behandelt werden, anderenfalls müssen auch diese chirurgisch saniert werden.

8.5.10.1 Antimikrobielle Therapie

Die Auswahl der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie richtet sich nach den Kriterien, die für Pneumonien je nach Entstehungsort und Immunität entwickelt worden sind. Das Vorliegen eines Pleuraergusses an sich hat demnach keinen modifizierenden Einfluss. Alle gängigen antimikrobiellen Substanzen penetrieren ausreichend gut in die Pleurahöhle, eine Ausnahme stellen Aminoglykoside dar. Diese sind auch in Gegenwart eines sauren Milieus sowie von Eiter weniger aktiv. Auf diese Substanz sollte zumindest in der Therapie der Pleuraempyeme verzichtet werden.

Tabelle 8-13. Kalkulierte Initialtherapie

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Pleuritis exsudativa	Staphylokokken, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptokokken, Escherichia coli, Anaerobier, Mykobakterien	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 ± Clindamycin, Acylaminopenicillin ± BLI, Fluorchinolon Gruppe 3/4	5–10 Tage
Pleuraempyem	Staphylokokken, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptokokken, Escherichia coli, Anaerobier	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin, Acylaminopenicillin/BLI ± Clindamycin, Fluorchinolon Gruppe 2 + Clindamycin, Carbapenem, Clindamycin, <i>Drainage/Spülung</i> Fluorchinolon Gruppe 3/4	14–21 Tage

Allerdings gilt zumindest im Fall von komplizierten Ergüssen und Empyemen, dass

- 1) die intravenöse Gabe zumindest initial zu bevorzugen ist,
- 2) die gewählten Dosierungen im hohen Bereich liegen sollten.

Hinsichtlich der Therapiedauer gibt es unterschiedliche Auffassungen. Manche Autoren halten für die Therapie des Empyems die einfache Drainage für ausreichend. Bevor kontrollierte Studien vorliegen, empfehlen wir eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen, zumindest aber bis zur Entfernung der Drainage. Die gezielte Therapie erfolgt nach Antibiogramm. Zur kalkulierten Initialtherapie s. Tabelle 8-13.

Bei der Pleuritis exsudativa kommt eine antimikrobielle Therapie mit einem Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a ggf. in Kombination mit Clindamycin, Acylaminopenicillin plus β -Laktamasehemmer oder einem Fluorchinolon der Gruppe 3 bzw. 4 in Frage.

Beim Pleuraempysem sind Mittel der Wahl anaerobierwirksame Mono- oder Kombinationstherapien. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3, Fluorchinolone der Gruppe 2, die jeweils mit Clindamycin kombiniert werden sollten, Fluorchinolone der Gruppe 3/4, Acylaminopenicilline/ β -Laktamasehemmer, Clindamycin oder Carbapeneme.

8.5.10.2 Drainagetherapie

Der Katheter sollte Ultraschall- oder CT-gesteuert möglichst basal (suprahepatisch oder -phrenisch) eingelegt und an eine Saugdrainage mit Wasserfalle angeschlossen werden. Als Sog können ca. 20 cmH₂O eingestellt werden. Atemabhängige Schwankungen des Wasserspiegels belegen die korrekte Lage der Drainage. Alternativ kann eine Saug-Spül-Drainage angelegt werden; diese erfordert die Insertion von 2 Kathetern, über die eine kontinuierliche pleurale Lavage erfolgt. Obwohl häufig praktiziert, gibt es zur Effektivität dieses Verfahrens kaum Daten.

Klinisch muss der Patient innerhalb von ca. 24 h ansprechen, anderenfalls bestehen 3 Möglichkeiten:

- Drainagefehlage,
- inadäquate antimikrobielle Therapie,
- schwere Sepsis/septischer Schock.

Einer nicht fördernden Drainage können 3 Ursachen zuruliegen:

- Drainagefehlage,
- Drainageverschluss,
- gekammerte Ergüsse.

Fehllagen können über die CT am sensitivsten erfasst und ggf. CT-gesteuert korrigiert werden. Gekammerte Ergüsse können ggf. durch fibrinolytische Therapie angegangen werden.

Die Drainage sollte in situ belassen werden, bis nur noch <50 ml/24 h klare Ergussflüssigkeit produziert wird.

8.5.10.3 Fibrinolytische Therapie

Streptokinase und Urokinase können in Dosierungen von 250.000 IE bzw. 100.000 IE, aufgelöst in einem Volumen von 50–100 ml ein- oder mehrfach intrapleurale instilliert werden, um Septen bzw. Kammern aufzulösen und eine effektive Drainage zu ermöglichen. Die Effektivität dieser fibrinolytischen Therapie ist jedoch weder theoretisch noch klinisch sicher belegt. Die bekannten Kontraindikationen für eine fibrinolytische Therapie sind zu beachten.

8.5.10.4 Chirurgische Sanierung

Als »chirurgisch« werden hier alle Verfahren angesprochen, die zu einer Eröffnung der Thoraxwand führen und/oder Interventionen in der Thoraxhöhle unter Sicht gestatten.

Es ergeben sich 3 chirurgische Optionen:

- Videothorakoskopie
Die Thorakoskopie erlaubt ein sorgfältiges Débridement und die gezielte Einlage einer Drainage. Chronifizierte Empyeme lassen sich jedoch oft nur durch Thoraktomie und Dekortikation effizient behandeln.

- Thorakotomie und Dekortikation

Im Rahmen der Dekortikation werden alle Membranen, Septen und Kammern sowie restlicher Eiter entfernt. Gegebenenfalls muss die parietale Pleura mitreseziert werden.

Die sog. Frühdekortikation ist einzig indiziert bei Patienten, deren Infektion trotz der hier vorgestellten konservativen Therapie nicht zu kontrollieren ist. In diesem Fall sollte sie jedoch

auch nicht verzögert werden. Die sog. Spätdekortikation sollte frühestens nach 6 Monaten erwogen werden, wenn eine Pleuraverschwartung entstanden ist, die zu einer signifikanten Einschränkung der Lungenfunktion (schwere Restriktion mit Gasaustauschstörung unter Belastung) führt.

■ Lungenfesterung (offene Drainagen)

Bei Patienten, die über keine ausreichend große kardiopulmonale Leistungsreserve verfügen, um eine Thorakotomie zu überstehen, kann ein Lungenfenster angelegt werden. Dabei werden 2–3 Rippensegmente über dem basalen Anteil des Empyems reseziert und über dieses Fenster 2 oder mehr Drainagen eingelegt. Über diese erfolgt täglich eine Spülung, die ablaufende Flüssigkeit wird in einem Beutel aufgefangen. Voraussetzung für diesen Eingriff ist die ausreichende Verwachsung beider Pleurablätter, sodass die Lunge nicht total kollabiert. Eine solche Therapie kann bis zu 6 Monate andauern.

8.5.11 Häufig gemachte Fehler

- Inadäquate kalkulierte antimikrobielle Therapie der Pneumonie.
- Unterlassen der Pleuraergusspunktion.
- Zu späte Pleuraergusspunktion (nicht innerhalb der ersten 4 h nach Diagnosestellung).
- Einlegen zu kleinumiger Katheter.
- Belassung einer insuffizient fördernden Drainage.
- Verzögerung chirurgischer Eingriffe trotz unkontrollierter Infektion.

8.5.12 Häufig gestellte Fragen

- Frage:** Wann muss ein parapneumonischer Erguss drainiert werden?
- Antwort:** Diese Frage kann nicht auf der Basis kontrollierter Studien beantwortet werden. Aufgrund der aktuellen Datenlage darf jedoch angenommen werden, dass bei Zeichen einer Progression des Ergusses zu einem fibropurulentem Stadium eine Drainage für die Mehrzahl der Patienten von Vorteil ist. Kennzeichen sind: Glukose <40 g/dl, pH-Wert $<7,0$ und/oder Gramfärbung oder Kultur positiv. Eine Kammerung oder makroskopisch sichtbarer Eiter brauchen noch nicht vorhanden zu sein. Ohne Zweifel besteht eine Indikation zur Drainage bei jedem nachgewiesenem Empyem.
- Frage:** Ist die intrapleurale Instillation antimikrobieller Substanzen indiziert?
- Antwort:** Nein. Es gibt aktuell keine Daten aus kontrollierten Studien, die eine Überlegenheit einer intrapleuralen antimikrobiellen Therapie über eine systemische Gabe belegen.

8.5.13 Trends und Entwicklungen

Insgesamt ist die Datenbasis zur Therapie der parapneumonischen Ergüsse schmal. Prospektive, kontrollierte Studien stehen daher für nahezu keine Therapiemodalität zur Verfügung. Un-

ter den vielen offenen Fragen erscheinen zunächst 3 besonders wichtig:

- Optimierung der Prädiktoren für das Vorliegen komplizierter Ergüsse.
- Evaluation der therapeutischen Thorakozentese (Ablassen des gesamten Ergusses) mit nachfolgender Kontrolle vs. Drainage-therapie bei komplizierten Ergüssen (Klasse 3 und 4); also Vergleich von weniger invasiven mit invasiven Therapiemodalitäten als möglicher Auftakt für entsprechende Vergleiche auch in ausgewählten späteren Stadien.
- Evaluation des Stellenwertes der fibrinolytischen Therapie.

Fazit für die Praxis

Parapneumonische Ergüsse sowie das Pleuraempyem können adäquat nur auf der Grundlage sehr genauer Kenntnisse der Pathophysiologie behandelt werden. Dabei kommt es darauf an,

- 1) rechtzeitig die notwendigen diagnostischen Maßnahmen zu ergreifen, die erforderlich sind, um den Erguss korrekt zu klassifizieren und
- 2) ohne zeitliche Verzögerung die ggf. erforderlichen therapeutischen Maßnahmen durchzuführen.

Von zentraler Bedeutung ist die Identifizierung eines Exsudats sowie die Differenzierung des parapneumonischen Ergusses. Die Thoraxdrainage des infizierten Ergusses bzw. des Empyems ist die wichtigste (und nicht selten versäumte) therapeutische Maßnahme. Gekammerte Ergüsse bzw. Empyeme können mit einer lokalen Lysetherapie angegangen werden. Bei komplizierten Empyemen ist in Zusammenarbeit mit dem Chirurgen über das optimale Vorgehen zu entscheiden.

Literatur zu Kap. 8.5

- Alfageme I, Munoz F, Pena N, Umbria S (1993) Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* 103: 839–843
- Bartlett JG (1993) Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 16 (S4) S248–255
- Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR (1996) The clinical course and management of thoracic empyema. *Q J Med* 89: 285–289
- Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM (1995) Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1700–1708
- Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT (1997) Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1508–1514
- Katariya K, Thurer RJ (1998) Surgical management of empyema. *Clin Chest Med* 19: 395–406
- Light RW, Rodriguez RM (1998) Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med* 19: 373–382
- Sahn SA (1993) Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 148: 813–817
- Sullivan KM, O'Toole RD, Fisher RH, Sullivan KN (1973) Anaerobic empyema thoracis. *Arch Intern Med* 131: 521–527
- Wong CA, Donald F, Macfarlane JT (1995) Streptococcus milleri pulmonary disease: a review and clinical description of 25 patients. *Thorax* 50: 1093–1096

8.6 Abszedierende Pneumonien

M. Allewelt, H. Lode

8.6.1 Definitionen

Der Begriff abszedierende Pneumonie beschreibt den in der Regel subakuten oder chronischen Verlauf einer Pneumonie, der durch ein spezielles Keimspektrum zu Einschmelzungen im Lungenparenchym führt. Erfolgt eine endogene Drainage des nekrotischen Materials durch Anschluss an das Bronchialsystem, imponiert das radiologische Bild einer Einschmelzungshöhle. Typisch ist dann die Ausbildung eines Luft-Flüssigkeits-Spiegels und ein mehr oder minder ausgeprägter umgebender Infiltratsaum. Synonym zur abszedierenden Pneumonie wird in der Literatur der Begriff primärer Lungenabszess verwendet; Einschmelzungen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm werden als nekrotisierende Pneumonie definiert.

8.6.2 Pathogenese

8.6.2.1 Risikofaktoren

Wesentliches pathogenes Prinzip der abszedierenden Pneumonie ist die Mikro- oder Makroaspiration von infektiösem Material aus dem Mund-Rachen-Raum oder von Mageninhalt. Nur eine Minderheit von Patienten mit abszedierender Pneumonie weist keine disponierenden Grunderkrankungen oder Risikofaktoren zur Aspiration auf. Männer erkranken deutlich häufiger als Frauen an abszedierenden Lungenerkrankungen [1]. Am häufigsten sind eine eingeschränkte Bewusstseinslage oder ein gestörter Ablauf des Schluckaktes ursächlich am Aspirationsereignis beteiligt. Epileptische Anfallsleiden, apoplektische In-

sulte, andere vaskuläre, traumatische oder degenerative zerebrale Prozesse, komatöse Zustände oder eine generelle Anästhesie kommen als Ursache ebenso in Frage wie der Missbrauch psychotroper Medikamente.

Der sicherlich am häufigsten zugrundeliegende Risikofaktor ist der akute oder chronische Alkoholabusus. Wesentliche Ursachen der Aspiration als Folge ösophagealer Dysfunktion umfassen den gastroösophagealen Reflux, Achalasie, Ösophagushernien sowie Tumoren [1, 6]. Bei hospitalisierten Patienten stellen Intubation und Tracheotomie ein Risiko zur Aspiration und Infektion mit anaeroben Erregern dar [11]. Insbesondere das Fehlen eines wirksamen Hustenreflexes ist für die Ausbildung einer Infektion von entscheidender Bedeutung.

Aspiration in Form der Mikroaspiration ist auch bei Gesunden ein häufiges Ereignis, das üblicherweise folgenlos bleibt. Schon in frühen Studien wurde durch Amberson [3] gezeigt, dass bei einer hohen Zahl von schlafenden Probanden Aspirationsereignisse regelhaft auftraten, ohne dass dies mit pulmonalen Infektionen korreliert war. Offenbar erfordert die Ausbildung pneumonischer Infiltrate nach Aspiration eine spezifische Zusammensetzung des infektiösen Inokulums. Dies wurde bereits in den 1920er und -30er Jahren durch klassische Experimente von Smith gezeigt. Er konnte durch Instillation putriden Materials pulmonale Abszesse in Versuchstieren auslösen und zeigen, dass nicht durch einzelne Erregerspezies, sondern nur durch den Synergismus mehrerer Spezies eine abszedierende Erkrankung auslösbar war [6].

8.6.2.2 Erregerspektrum

Durch richtungsweisende Studien von Bartlett u. Finegold [7, 9] sowie zahlreiche Arbeiten bereits aus der präantibiotischen Ära wurde das bei abszedierenden Pneumonien typische Erregerspektrum definiert. Dabei zeigte sich auf der einen Seite die

■ **Tabelle 8-14.** Anaerobes Erregerspektrum bei 658 Patienten mit abszedierenden Pneumonien (durchschnittlich wurden bei jedem Patienten 2,2 anaerobe Erreger isoliert). [Nach 1, 6, 7, 9, 10, 12–14]

Erreger	Anzahl (n)	Erreger [%]	Patienten [%]
Gramnegative Stäbchen			
<i>Bacteroides fragilis</i>	66	4,5	10,0
<i>Bacteroides</i> spp.	327	22,3	49,7
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	149	10,2	22,6
<i>Fusobacterium</i> spp.	16	1,1	2,4
<i>Prevotella melaninogenica</i>	175	11,9	26,6
<i>Prevotella</i> spp.	23	1,6	3,5
<i>Porphyromonas</i> spp.	8	0,5	1,2
Grampositive Stäbchen			
<i>Clostridium</i> spp.	40	2,7	6,1
Grampositive Kokken			
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	225	15,3	34,2
<i>Peptococcus</i> spp.	60	4,1	9,1
Gramnegative Kokken			
<i>Veillonella</i> spp.	85	5,8	12,9
Andere	294	20,0	44,7
Erreger gesamt	1468	100	
Patienten gesamt	658		

■ **Tabelle 8-15.** Aerobes und fakultativ anaerobes Erregerspektrum bei 220 Patienten mit abszedierender Pneumonie. [Nach 1, 6, 9, 12–14]

Erreger	Anzahl (n)	Erreger [%]	Patienten [%]
<i>Staphylococcus aureus</i>	37	16,9	13,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	9,1	7,4
<i>Streptococcus spp.</i>	54	24,6	20,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	4,1	3,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	7,2	6,0
<i>Escherichia coli</i>	13	5,9	4,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	5,9	4,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	3,6	3,0
Andere	50	22,7	18,6
Erreger gesamt	220	100	81,9
Patienten gesamt	269		

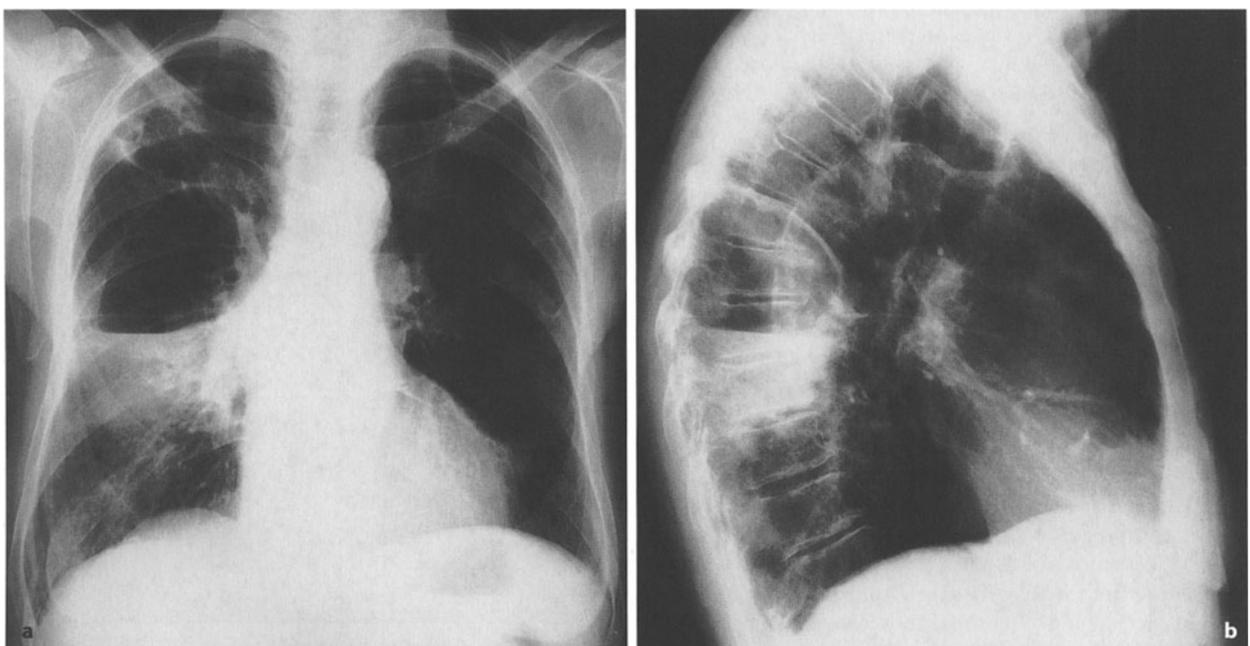
überragende Bedeutung anaerober Bakterien bei der Ausbildung von pulmonalen Abszessen. In 60% bis nahezu 100% der Fälle konnten in bakteriologischen Untersuchungen anaerobe Erreger nachgewiesen werden [5, 8]. Andererseits wurde deutlich, dass bei Aspirationspneumonien nahezu regelhaft ein gemischtes Spektrum mehrerer ätiologisch bedeutsamer Erreger nachzuweisen ist, was diese Art der Infektion von allen anderen pulmonalen Infekten unterscheidet.

Oropharyngeale Sekretionen sind die hauptsächliche Erregerquelle von abszedierenden Pneumonien. Der Mund-Rachen-Raum ist obligat mit einer Vielzahl aerober und anaerober Bakterienspezies kolonisiert. Bis zu 200 verschiedene Spezies können unterschieden werden. In oropharyngealen Sekreten überwiegt dabei die Zahl der Anaerobier deutlich [6]. Infolge mangelhafter oraler Hygiene steigt insbesondere die Menge der anaeroben Bakterien deutlich an. Bei schlechtem Zahnstatus kann in gingivalem Exsudat die Zahl von Erregern

bis zu $10^{11}/\text{ml}$ betragen [6, 22]. Die bakterielle Zusammensetzung von Mageninhalt entspricht weitgehend der des Oropharynx.

Trotz dieses potenziell äußerst breiten Spektrums anaerober Bakterien sind die häufigsten anaeroben Erreger neben grampositiven Peptokokken und Peptostreptokokken gramnegative Anaerobier wie *Prevotella melaninogenica* (früher: *Bacteroides melaninogenicus*), *Bacteroides fragilis*, andere *Bacteroides spp.* sowie *Fusobacterium nucleatum* (■ Tabelle 8-14).

Auch wenn regelhaft von einer Beteiligung durch Anaerobier ausgegangen werden kann, werden häufig zusätzlich auch aerobe oder fakultativ anaerobe Bakterien isoliert. Zu deren typischem Spektrum gehören *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, andere Streptokokkenspezies, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, andere gramnegative Enterobacteriaceae sowie *Pseudomonas aeruginosa* (■ Tabelle 8-15). Im Einzelfall ist nicht immer zu klären, ob aeroben oder



■ **Abb. 8-12a, b.** Abszedierende Pneumonie [p.-a. (a) und seitlich (b)] bei einer 79-jährigen Patientin. Lokalisation des Abszesses im apikalen Unterlappensegment (S6)

fakultativ anaeroben Erregern eine pathogenetische Bedeutung zukommt, oder ob es sich um kolonisierende Keime handelt.

8.6.2.3 Lokalisation

Aspiration erfolgt vorwiegend in liegender oder halb aufrechter Rückenlage. Daher ist die Lokalisation der Infektion vorwiegend in den abhängigen Lungenabschnitten lokalisiert [18]. Bevorzugt betroffen sind daher das dorsale Oberlappen-segment (S2) und das apikale (S6) sowie das dorsobasale Unterlappen-segment (S10;  Abb. 8-12). Die rechte Lunge ist häufiger betroffen als die linke.

8.6.2.4 Verlauf

Abszedierende Pneumonien zeigen meistens einen subakuten oder chronischen Verlauf mit lediglich diskreten klinischen Zeichen der Erkrankung. Bei 50 Patienten mit abszedierenden Pneumonien betrug die mittlere Zeit von der Ausbildung erster klinischer Symptome bis zur Diagnose der Erkrankung 26 Tage [12]. Dabei ist der initiale Verlauf klinisch und radiologisch nicht von anderen Formen der Pneumonitis oder bakteriellen Pneumonien zu unterscheiden. Häufig gelingt eine Korrelation mit dem auslösenden Aspirationsereignis nicht.

Typische radiologische Zeichen der Abszedierung zeigen sich erst 8–14 Tage nach stattgehabter Aspiration. Zu diesem Zeitpunkt erhält in der Regel auch das Sputum seinen charakteristischen putriden Fötor. Auch unter antibiotischer Behandlung kann sich bei etwa der Hälfte der Patienten der radiologische Befund in den ersten Therapietagen verschlechtern [16], oder es kann durch bronchogene Streuung von infektiösem Material zu einer weiteren Ausbreitung einschmelzender Prozesse kommen. Die Prognose der Erkrankung ist bei adäquater Behandlung in der Regel gut. Sofern keine komplizierenden Grunderkrankungen vorliegen, liegt die Letalität unter 10% [7]. Liegen ernsthafte begleitende Erkrankungen vor, kann die Letalität 20% erreichen [15] und liegt damit in der Größenordnung des Sterberisikos ambulant erworbener Pneumonien bei stationär behandelten Patienten [2].

8.6.3 Diagnostik

8.6.3.1 Klinische Befunde

Klinische Symptome sind weitgehend unspezifisch und entsprechen denen einer subakuten oder chronischen Infektion [5]. Febrile Episoden oder anhaltende subfebrile Temperaturen, Nachtschweißneigung und Gewichtsverlust werden beobachtet. Die Patienten berichten über zunächst meist unproduktiven, im späteren Verlauf produktiven Husten. Seltener Hämoptysen sind meistens unbedenklich, können aber bedrohliche Ausmaße annehmen [20].

Charakteristisch ist das faulig riechende putride Sputum und ein entsprechender Foetor ex ore. Auskultatorisch können bei peripherer Lokalisation fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche imponieren, atemabhängige Thoraxschmerzen bei pleuraler Mitbeteiligung treten auf. Laborchemisch sind meist eine deutliche Erhöhung von CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit nachzuweisen, die Leukozytenzahl ist dagegen häufig nur leicht- bis mäßiggradig erhöht, auch eine Linksverschiebung ist

nicht regelhaft vorhanden. Eine mäßiggradige hypochrome Anämie ist nicht selten.

8.6.3.2 Radiologische Untersuchungen

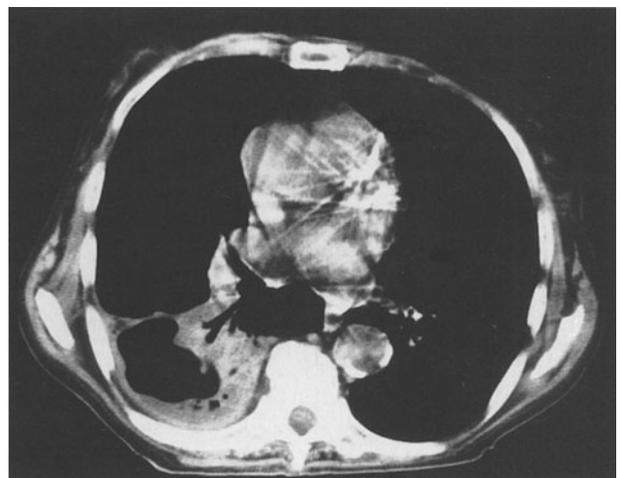
Radiologisch stellen sich die Einschmelzungsherde meist schon in der Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen dar. Entsprechend der am häufigsten beteiligten Lungensegmente sind die Prozesse in der Seitenaufnahme meist dorsal lokalisiert. Sofern noch keine Einschmelzung vorliegt, ist eine Abgrenzung zu anderen Formen pneumonischer Infiltrate mit alveolärem Verteilungsmuster nicht möglich. Typisch ist die Ausbildung eines Luft-Flüssigkeits-Spiegels, der die bronchogene Drainage nekrotischen Materials anzeigt. Treten begleitende Pleuraergüsse auf, sind diese meist uni- und ipsilateral lokalisiert. Mittels Computertomographie kann eine Aussage über die genaue Segmentzuordnung und die Ausdehnung von Infiltraten und Einschmelzung getroffen werden ( Abb. 8-13).

Außerdem ergeben sich häufig entscheidende Hinweise auf zentral gelegene Obstruktionen und ursächliche Erkrankungen. In der Verlaufsbeurteilung dient die Übersichtsaufnahme der Dokumentation des Therapieerfolges und sollte in etwa 2-wöchigen Abständen engmaschig durchgeführt werden.

8.6.3.3 Bronchoskopie und Erregerdiagnostik

Von entscheidender Bedeutung, sowohl aus differenzialdiagnostischer Erwägung als auch zur Erregerdiagnostik, ist die fiberoptische Bronchoskopie [23]. Sie sollte bei jedem Patienten mit vermuteter abszedierender Pneumonie durchgeführt werden. Präziser als mit bildgebenden Verfahren können dabei die endobronchialen Verhältnisse beurteilt werden. Ursachen endobronchialer Obstruktion können diagnostisch erfasst, Fremdkörper interventionell entfernt werden.

Trotz des relativ präzise definierten Spektrums ursächlicher Erreger sollte bei jedem Patienten mit einschmelzender Pneumonie der Versuch einer ätiologischen Klärung vorgenommen werden. Die geringste Wahrscheinlichkeit der Kontamination weist im Rahmen der Bronchoskopie eine Erregerdiagnostik



 **Abb. 8-13.** Computertomographische Darstellung einer abszedierenden Pneumonie mit typischer Ausbildung eines Luft-Flüssigkeits-Spiegels

mit geschützter Bürste auf. Dabei sollte sowohl eine aerobe als auch eine anaerobe mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden. Nachteilig sind dabei jedoch die relativ hohen Kosten der Untersuchung mittels geschützter Bürste. Alternativ kommt daher die bronchoalveoläre Lavage aus dem betroffenen Areal in Betracht, allerdings sind Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung geringer.

Die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises anaerober Erreger ist kritisch abhängig von der Zeit zwischen Materialgewinnung und bakteriologischer Aufarbeitung. Die Latenz sollte im Interesse einer aussagekräftigen Bakteriologie nicht länger als maximal 2 h betragen. Bakteriologische Sputumuntersuchungen zur anaeroben Erregerdiagnostik sind bei abszedierenden Pneumonien wegen der obligaten anaeroben oropharyngealen Kontamination obsolet.

8.6.3.4 Weitere Untersuchungen

Wegen der besonderen Bedeutung neurologischer Ursachen als Auslöser von Aspirationsereignissen muss ein sorgfältiger neurologischer Status erhoben werden. Der Zahnstatus sollte erfasst und das Gebiss ggf. saniert werden. Bei entsprechendem klinischem Verdacht sind eine radiologische und/oder endoskopische Untersuchung des Ösophagus sowie die Durchführung einer Langzeit-pH-Metrie zur pathogenetischen Klärung erforderlich.

8.6.3.5 Differenzialdiagnose

In der Differenzialdiagnose abszedierender Pneumonien stehen in der initialen Phase, vor der Ausbildung von Einschmelzungen, vorwiegend Bronchopneumonien unterschiedlichster Genese im Vordergrund. Ist die Aspiration differenzialdiagnostisch führend, kommen neben einer bakteriellen Ursache der Pneumonie auch chemische Pneumonitiden durch Aspiration von toxischen Flüssigkeiten wie Säuren, Mineralöl, Fetten oder Alkohol (Mendelson-Syndrom) in Frage. Liegt eine Einschmelzung von Lungenparenchym vor, muss eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden, besonders plattenepitheliale Bronchialkarzinome neigen zur Nekrotisierung. Gelegentlich kann durch Superinfektion tumoröser Nekroseareale die klinische Diagnose erschwert sein.

Die Ausbildung einschmelzender Pneumonien kann durch endo- oder extrabronchiale Obstruktion bedingt sein. Hierbei kommen insbesondere direktes oder indirektes Tumor- sowie Lymphomwachstum und aspirierte Fremdkörper in Betracht. Eine kavernöse Lungentuberkulose ist eine häufige Ursache pulmonaler Einschmelzungen, seltener sind Pneumocystis-carinii-Pneumonien bei immunsupprimierten und HIV-Patienten oder superinfizierte emphysematöse bullöse Lungenveränderungen.

Infarktpneumonien als Folge von Lungenarterienembolien und septische Streuherde bei Rechtsherzendokarditis oder anderen primär extrapulmonalen infektiösen Herden können ebenso wie Vaskulitiden (Wegener-Granulomatose) in seltenen Fällen zum Bild einschmelzender pulmonaler Prozesse führen.

8.6.4 Therapie

8.6.4.1 Antibiotische Therapie

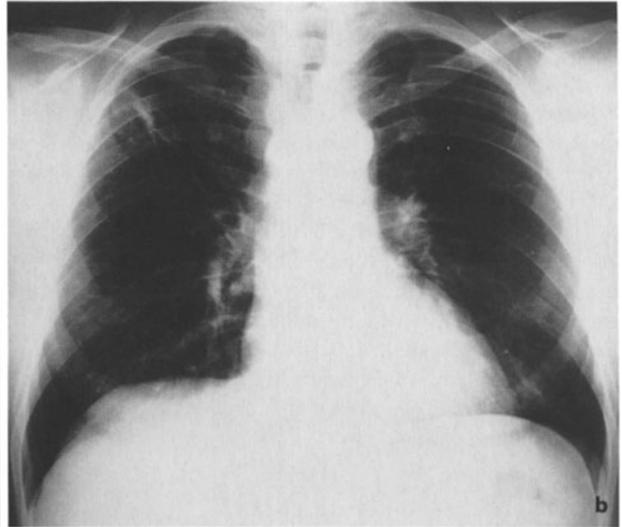
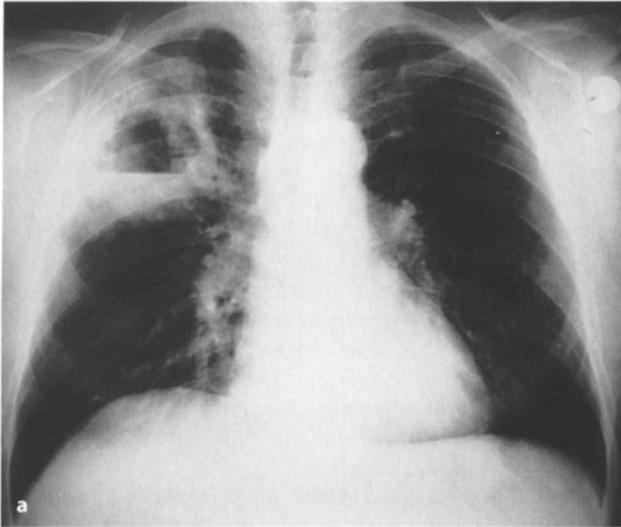
Der primäre Therapieansatz der abszedierenden Pneumonie ist die langandauernde antibiotische Behandlung. Wegen seiner guten anaeroben Wirksamkeit und seiner unproblematischen Verträglichkeit in der Langzeitanwendung war zunächst Penicillin G für lange Zeit das Antibiotikum der Wahl. Levinson et al. [17] beschrieben in einer prospektiven randomisierten Studie die Überlegenheit von Clindamycin gegenüber Penicillin in der Behandlung abszedierender Pneumonien. Der Vorteil zeigte sich sowohl in der Zahl der Patienten mit einem Therapieversagen, in der Zeit bis zur Entfieberung sowie der Dauer der Produktion putriden Sputums. Eine mögliche Ursache mag in der häufigen Beteiligung β -Laktamase produzierender Stämme von *Bacteroides* spp. liegen [13].

Da andererseits die Pathogenese pulmonaler Abszesse offenbar vom Synergismus mehrerer ätiologisch relevanter Erreger abhängt, ist es fraglich, ob eine antibiotische Erfassung sämtlicher an der Infektion ursächlich beteiligter Erreger notwendig ist, um einen Therapieerfolg zu gewährleisten. Diese Frage wurde bislang nur sehr unzureichend geklärt. Metronidazol als klassisches Antibiotikum bei anaeroben Infektionen hat für die Behandlung abszedierender pulmonaler Erkrankungen keine Bedeutung. In einer Therapiestudie von Sanders et al. [21] zeigte annähernd die Hälfte der Patienten ein Therapieversagen unter Metronidazol. Die Ursache hierfür liegt offenbar in der fehlenden Wirksamkeit von Metronidazol auf anaerobe und mikroaerophile grampositive Kokken, die in der Pathogenese pulmonaler anaerober Infektionen eine entscheidende Rolle spielen.

In einer aktuellen prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit von β -laktamasegeschütztem Ampicillin (Ampicillin/Sulbactam) im Vergleich zu Clindamycin in der Behandlung von Aspirationspneumonien verglichen [1]. Entsprechend dem Spektrum der isolierten aeroben Erreger und ihrem Resistogramm wurde Clindamycin optional mit einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation kombiniert. Beide Substanzen zeigten am Ende der Therapie eine vergleichbare klinische Erfolgsrate mit einer Heilungsrate von 70% der behandelten Patienten.

Die antibiotische Therapie wurde als Sequenztherapie durchgeführt, mit einer parenteralen Antibiotikagabe über mindestens 6 Tage, gefolgt von einer oralen Behandlung. Während der intravenösen Therapiephase wurde Clindamycin 3-mal täglich in einer Dosis von 600 mg verabreicht, 2 g Ampicillin 3-mal täglich in Kombination mit je 1 g Sulbactam. Die orale Behandlung wurde mit 3-maliger Gabe von Clindamycin 300 mg oder einer 2-maligen Gabe von 750 mg Ampicillin/Sulbactam fortgesetzt. Behandelt wird bis zum vollständigen Verschwinden pathologischer klinischer und radiologischer Befunde.

Während radiologisch narbige Restzustände persistieren können (■ Abb. 8-14), sollten Leukozytenzahlen, CRP sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Beenden der antibiotischen Therapie normalisiert sein. Die antibiotische Behandlung erfolgt über einen relativ langen Zeitraum. Im Mittel dauerte die Gesamttherapie in der genannten Therapiestudie etwa 23 Tage, allerdings betrug die maximale Behandlungsdauer 91–98 Tage. Die Therapiedauer korreliert in der Regel mit der Größe der



■ **Abb. 8-14a, b.** Radiologische Verlaufskontrolle eines primären Lungenabszesses bei einem 39-jährigen Patienten. Thorax p.-a. vor Thera-

pie (a) und nach 8-wöchiger antibiotischer Therapie (b). Persistieren narbiger Parenchymveränderungen im rechten Lungenoberlappen

Einschmelzungsherde. Im Mittel war eine parenterale Medikamentengabe für etwa 8 Tage erforderlich, die orale Gabe für annähernd 23 Tage. Ein Auftreten von Antibiotikaresistenzen wurde trotz der langen Therapiedauer nicht beobachtet, die Verträglichkeit war in der Regel gut.

Eine wesentliche Ursache für ein Therapieversagen einer adäquaten antibiotischen Behandlung ist neben einer unzureichenden Behandlungsdauer eine eingeschränkte Medikamentencompliance durch den Patienten. Neuere Fluorchinolone (z. B. Moxifloxazin), die neben einem erweiterten grampositiven Erregerspektrum auch anaerobe Bakterien erfassen, erscheinen daher wegen der Möglichkeit zur einmaligen täglichen Dosierung als eine wünschenswerte Alternative [4]. Der Stellenwert der Fluorchinolone in der Therapie abszedierender Pneumonien wird derzeit klinisch getestet.

8.6.4.2 Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Intervention ist bei primären pulmonalen Abszessen nur in äußerst seltenen Fällen indiziert. Als Kriterien können neben der wiederholten signifikanten Hämoptoe die Ausbildung eines Pleuraempyems sowie persistierende bronchopleurale Fisteln gelten. Ein insuffizientes Ansprechen der antibiotischen Therapie sollte vielmehr zunächst an eine unzutreffende Diagnosestellung denken lassen, beispielsweise das Vorliegen einer endobronchialen Stenose infolge eines Fremdkörpers oder obturierendem Tumorwachstum oder an eine unzureichende Medikamentencompliance seitens des Patienten.

Die Möglichkeiten der nur sehr selten notwendigen chirurgischen Versorgung einschmelzender pulmonaler Prozesse umfasst neben der perkutanen transthorakalen Drainage durch einen dünnlumigen Pigtail-Katheter die thoraxchirurgische Segment- oder Lappenresektion [19].

Fazit für die Praxis

Abszedierende Pneumonien sind in der Regel das Resultat von Mikro- oder Makroaspirationen. Faktoren, die ein Risiko zur Aspiration darstellen, sind eingeschränkte Bewusstseinszustände unterschiedlichster Ursache sowie eine gestörte Ösophagusmotorik. Anaerobe Erreger stellen bakteriologisch die bedeutsamste Ätiologie dar und sind nahezu obligat an diesen pulmonalen Mischinfektionen beteiligt. Der Krankheitsverlauf ist meist subakut, klinische Symptome häufig diskret.

Charakteristisch ist ein putrides Sputum mit fötidem Geruch, welches 8–14 Tage nach Aspiration auftritt. Radiologisch zeigt sich eine Einschmelzungshöhle mit Ausbildung eines Luft-Flüssigkeits-Spiegels. Lokalisiert sind Infiltrate meist in den abhängigen Lungenabschnitten. Eine Bronchoskopie sollte bei jedem Patienten aus differenzialdiagnostischer Überlegung und zur Erregerdiagnostik erfolgen.

Die antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam oder Clindamycin erfolgt bis zur vollständigen Normalisierung von Entzündungsparametern und radiologischen Veränderungen.

Literatur zu Kap. 8.6

1. Allewelt M, Schüler P, Bölskei PL, Mauch H, Lode H. Ampicillin/Sulbactam vs Clindamycin for the treatment of aspiration pneumonia and lung abscess. CMS 2003, im Druck
2. Allewelt M, Steinhoff D, Rahlwes M et al. (1997) Wandel im Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien (1982–1992) Dtsch Med Wochenschr 122: 1027–1032
3. Amberson J (1937) Aspiration bronchopneumonia. Int Clin 3: 126–138
4. Appelbaum PC (1999) Quinolone activity against anaerobes. Drugs 58 (Suppl 2): 60–64

5. Bartlett J (1974) The bacteriology of pulmonary infections following aspiration. *Western J Med* 121: 395–397
6. Bartlett J (1975) The triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 68/4: 560–566
7. Bartlett J (1987) Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest* 91/6: 901–909
8. Bartlett J (1989) Treatment of anaerobic pulmonary infections. *J Antimicrob Chemother* 24: 836–840
9. Bartlett J, Gorbach S, Tally FP, Finegold SM (1974) Bacteriology and treatment of primary lung abscess. *Am Rev Respir Dis* 109: 510–517
10. Finegold SM, George WL, Mulligan ME (1985) Anaerobic infections. *Dis Mon* 31: 8–77
11. Dore P, Robert R, Grollier G et al. (1996) Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 153(4 pt 1): 1292–1298
12. Grinan N, Lucena F, Romero JV, Michavila IA, Dominguez SU, Alia CF (1990) Yield of percutaneous needle lung aspiration in lung abscess. *Chest* 97/1: 69–74
13. Gudiol F, Manresa F, Pallares R et al. (1990) Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. *Arch Intern Med* 150: 2525–2529
14. Hammond JMJ, Potgieter PD, Hanslo D, Scott H, Roditi D (1995) The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest* 108/4: 937941
15. Hirshberg S, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivoruk V, Kramer MR (1999) Factors predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest* 115: 746–750
16. Landay M, Christensen E, Bynum LJ, Goodman C (1980) Anaerobic pleural and pulmonary infections. *Am J Radiol* 134: 233–240
17. Levinson M, Mangura C, Lorber B et al. (1983) Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 98: 466–471
18. Lode H (1988) Microbiological and clinical aspects of aspiration pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl C): 83–87
19. Parker LA, Melton JW, Delany DJ, Yankaskas BC (1987) Percutaneous small bore catheter drainage in the management of lung abscess. *Chest* 92/2: 213–218
20. Philpott N, Woodhead M, Wilson AG, Millard FJC (1993) Lung abscess: a neglected cause of life threatening haemoptysis. *Thorax* 48: 674–675
21. Sanders C, Hanna B, Lewis AC (1979) Metronidazole in the treatment of anaerobic pulmonary infections. *Am Rev Respir Dis* 120: 337–343
22. Scannapieco F, Mylotte J (1996) Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol* 67 (Suppl 10): 1114–1122
23. Sosenko A, Glassroth J (1985) Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of lung abscesses. *Chest* 87/4: 489–494

8.7 Prävention der nosokomialen Pneumonie

P. Gastmeier, H. Lode

8.7.1 Epidemiologie

8.7.1.1 Nosokomiale Pneumonien bei beatmeten Patienten

Nosokomiale Pneumonien – d. h. Pneumonien, die bei Krankenhausaufnahme weder vorhanden noch in Inkubation waren – sind die häufigsten Krankenhausinfektionen bei Intensivpatienten. Besonders bei beatmeten Patienten werden sie sehr oft beobachtet. Nach den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) kann man von ca. 10 Pneumonien pro 1000 Beatmungstage auf deutschen Intensivstationen ausgehen, wobei selbstverständlich Unterschiede nach der Art der Intensivstation existieren, und auch zwischen den verschiedenen Intensivstationen eine große Variabilität gegeben ist (■ Tabelle 8-16).

Somit ist mit etwa 30.000 Fällen von beatmungsassoziierten Pneumonien auf Intensivstationen pro Jahr in Deutschland zu rechnen, und sie sind damit auch die am häufigsten zum Tod führenden nosokomialen Infektionen. Verschiedene Studien ermittelten eine den nosokomialen Pneumonien zuzuschreibende Letalität von 0–27% (■ Tabelle 8-17). Für Hochrechnungen wird in der Regel 10% zusätzliche Letalität wegen nosokomialer Pneumonie zugrunde gelegt. Dementsprechend ist eine Anzahl von jährlich ca. 3000 wegen nosokomialer Pneumonien auf Intensivstationen verstorbenen Patienten in Deutschland wahrscheinlich.

Auch die Behandlungsdauer auf Intensivstationen verlängert sich wegen nosokomialer Pneumonien erheblich, man kann von ca. 5–25 Tagen pro Fall ausgehen (■ Tabelle 8-17). Somit verursachen nosokomiale Pneumonien ca. 300.000 zusätzliche Behandlungstage auf Intensivstationen pro Jahr in Deutschland und entsprechende Kosten.

8.7.1.2 Nosokomiale Pneumonien bei nicht beatmeten Patienten

Nosokomiale Pneumonien sind auch bei nicht beatmeten Patienten auf Intensivstationen und auf anderen Stationen, insbesondere bei postoperativen Patienten, zu beobachten. Nach den Daten der nationalen Prävalenzstudie (NIDEP 1) ist ihre Prävalenz dort allerdings etwa 10- bis 20-mal geringer (■ Tabelle 8-18; Rüden u. Daschner 2000).

■ **Tabelle 8-16.** Beatmungsassoziierte Pneumonien nach der Art der Intensivstation (KISS 12/99)

Art der Intensivstation	Beatmungstage	Beatmungsassoziierte Pneumonierate (pro 1000 Beatmungstage)		
		Gepoolter Mittelwert	Median	75. Perzentile
Interdisziplinär (n=54)	124.064	9,9	7,4	14,9
Medizinisch (n=28)	29.187	8,4	6,3	13,1
Chirurgisch (n=37)	82.801	12,5	9,7	15,3
Neurochirurgisch (n=5)	11.574	12,7	11,5	13,5

■ **Tabelle 8-17.** Zusätzliche Letalität und Verlängerung der Verweildauer wegen nosokomialer Pneumonie nach den Daten verschiedener Fall-Kontroll-Studien

Studie	Art der Intensivstation	Zuschreibbare Letalität [%]	Zusätzliche Aufenthaltstage wegen Pneumonie auf der Intensivstation bei Überlebenden
Craig u. Connelly 1984	Interdisziplinär	14,8	8
Leu et al. 1989	Keine Angabe	6,8	9,2
Kappstein et al. 1992	Chirurgisch	Nicht untersucht	10
Fagon et al. 1993	Medizinisch	27	13
Baker et al. 1996	Traumatologisch	0	9
Papazian et al. 1996	Interdisziplinär	1	8,8
Aznar et al. 1996	Respiratorisch	16,7	25
Heyland et al. 1999	Multizentrisch	5,8	4,7

■ **Tabelle 8-18.** Prävalenz der nosokomialen Pneumonien im Vergleich zu mitgebrachten Pneumonien. (Nach Rüden et al. 1995)

Patientengruppe	Prävalenz [%]	
	Nosokomiale Pneumonie	Mitgebrachte Pneumonie
Intensivpatienten (n=515)	5,8	4,8
Internistische Patienten (n=6862)	0,5	4,8
Chirurgische Patienten (n=5377)	0,3	0,2

■ **Tabelle 8-20.** Häufigste Isolate bei Patienten mit beatmungssassoziierten nosokomialen Pneumonien nach den KISS-Daten. (Nach Steinbrecher et al. 2000)

Erregerart	Anteil an allen nosokomialen Pneumonien [%] (n=3 954 bei 2 658 beatmungssassoziierten Pneumonien)
S. aureus	16,6
P. aeruginosa	11,1
C. albicans ^a	9,8
Klebsiella spp.	9,5
E. coli	7,4
Enterobacter spp.	6,0

■ **Tabelle 8-19.** Inzidenzdichte nosokomialer Pneumonien in chirurgischen und Intensivstationen im Vergleich. (Nach Rüden u. Daschner 2000)

Nosokomiale Pneumonien	Inzidenz [%]	Inzidenzdichte (pro 1000 Patiententage)
Intensivpatienten (n=1 859)	4,5	9,1
Chirurgische Patienten (n=10 609)	0,26	0,26

^a Der hohe Anteil von C.-albicans-Isolaten ist auf häufige simultane Kontamination der Atemsekrete mit diesem Erreger bei gleichzeitigem Vorliegen der wahrscheinlich auslösenden Infektionserreger zurückzuführen.

S. pneumoniae bedingt sind, von den später auftretenden »Late-onset-Fällen«, die v. a. durch P. aeruginosa, Acinetobacter spp. und Enterobacter spp. hervorgerufen werden und mit einer deutlich höheren Letalität verbunden sind.

■ Tabelle 8-20 zeigt die häufigsten Isolate bei beatmeten Patienten mit nosokomialen Pneumonien auf deutschen Intensivstationen nach Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS).

Das gilt ebenso für die Inzidenz und noch mehr für die Inzidenzdichte, wie auf der Basis der bei chirurgischen und Intensivpatienten durchgeführten NIDEP 2-Studie für den Vergleich zwischen beiden Patientengruppen gezeigt wurde (Rüden u. Daschner 2000; ■ Tabelle 8-19).

8.7.1.3 Erregerspektrum

Nach dem Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man »Early-onset-Fälle«, die innerhalb von 48–72 h nach der Intubation auftreten und v. a. durch Erreger wie S. aureus, H. influenzae,

8.7.1.4 Cluster und Ausbrüche nosokomialer Pneumonien

Teilweise treten nosokomiale Pneumonien nicht nur auf dem endemischen Niveau einer Abteilung auf, sondern es kommt zu epidemischem Auftreten. ■ Tabelle 8-21 listet eine Übersicht auf über Ausbrüche nosokomialer Pneumonien in den 1990er-Jahren auf Intensivstationen und gibt einen Hinweis auf die häufigsten Infektionsquellen bei Ausbrüchen.

■ **Tabelle 8-21.** Chronologische Übersicht über Ausbrüche nosokomialer Pneumonien 1990–2000 auf Intensivstationen

Erreger	Patienten (n)	Infektionsquelle/Transmission	Identifikation	Literatur
A. baumannii	41	Befeuchter	Kulturen	Schlosser et al. 1990
A. baumannii	6	Verbindungsschlauch	Kulturen, Typisierung	Cefai et al. 1990
A. baumannii	48	Temperatursonden des Beatmungssystems	Kulturen	Cefai et al. 1990
A. baumannii	3	Kein Handschuhwechsel zwischen den Patienten, In-line-Vernebler	Kulturen, Typisierung + epidemiologisch	Patterson et al. 1991
E. cloacae	8	Destilliertes Wasser für die Befeuchtung	Kulturen, Typisierung	Wang et al. 1991
B. cepacia	k.A.	Temperatursonden des Beatmungssystems	Kulturen, Typisierung	Bertelot et al. 1993
B. cepacia	127	Temperatursonden des Beatmungssystems	Kulturen	Weems 1993
A. baumannii	36	Nicht aufgeklärt	Kulturen	Okpara u. Maswoswe 1994
A. baumannii	7	Strömungsmeßgerät	Kulturen, Typisierung + epidemiologisch	Ahmed et al. 1994
B. cepacia	42	Kontaminiertes Albuterol zur Inhalation	Kulturen, Typisierung + epidemiologisch	Hamill et al. 1995
P. aeruginosa	10	Siphons, Wasserhähne, Schlauchverbindungen	Kulturen, Typisierung	Kerr et al. 1995
P. aeruginosa	Keine Angaben	Kontaminierter Lebensmittelfarbstoff	Kulturen, Typisierung	File et al. 1995
B. cepacia	40	Inhalationstherapie	Epidemiologisch	Pegues et al. 1996
B. cepacia	44	Kontaminiertes Albuterol zur Inhalation	Kulturen, Typisierung	Reboli et al. 1996
MRSA	6	Nicht aufgeklärt	Typisierung	Müller-Premru u. Muzlovic 1998
A. baumannii	15	Nicht aufgeklärt	Kulturen	Cox et al. 1998
A. baumannii	9	Nicht aufgeklärt	Kulturen, Typisierung	Biendo et al. 1999
A. baumannii	15	Nur 10% Compliance bei Händedesinfektion	epidemiologisch + Typisierung	Husni et al. 1999
MRSA	41	Bronchoskopie	Epidemiologisch	Pujol et al. 1998

8.7.2 Pathogenese und Risikofaktoren

8.7.2.1 Pathogenese

Für die Entwicklung von nosokomialen Pneumonien müssen zwei wesentliche Voraussetzungen gegeben sein:

- die bakterielle Kolonisation des Respirations- bzw. Gastrointestinaltrakts,
- die Aspiration der kontaminierten Atemsekrete in die unteren Atemwege.

In der Vergangenheit hat man besonders dem Magen als Reservoir für Pneumonieerreger eine große Bedeutung beigemessen: Durch Stressulkusprophylaxe und enterale Ernährung kommt es zum Anstieg des Magen-pH-Werts und damit zum mikrobiellen Wachstum. In der letzten Zeit wird die Rolle dieses Infektionsweges allerdings vermehrt in Frage gestellt und in der oropharyngealen Kolonisation mit gramnegativen Erregern die wesentliche Ursache für die Infektionsentstehung gesehen. Entscheidend dabei ist, dass die Cuffmanschette am Endotrachealtubus nicht hinreichend dicht zur Trachea abdichtet und somit die sich oberhalb des Cuffs im Atemsekret ansammelnden Erreger die unteren Atemwege erreichen.

8.7.2.2 Risikofaktoren

Um die Pathogenese der beatmungsassoziierten Pneumonien noch besser zu verstehen, Patienten mit besonderen Risikofaktoren rechtzeitig zu identifizieren und bei ihnen besonders effektive Präventionsmaßnahmen anzuwenden, wurden in einer Reihe von Studien Risikofaktorenanalysen durchgeführt (s. Übersicht).

Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von beatmungsassoziierten Pneumonien (van Nieuwenhoven et al. 1999)

- Risikofaktoren hinsichtlich Basiszustand der Patienten:
 - Dauer der Intubation
 - Erkrankungsschwere
 - COPD-Anamnese
 - Folgende Primärdiagnosen:
 - Erkrankungen des ZNS
 - ARDS
 - Trauma
 - Verbrennung
 - kardiale und pulmonale Erkrankungen

Thorax- oder Abdominalchirurgie
hohes Alter

- Risikofaktoren hinsichtlich möglicher Präventionsmaßnahmen:
 - Beobachtete Aspiration
 - Gabe von Muskelrelaxanzien
 - Reintubation
 - Enterale Ernährung
 - Antacida oder H₂-Antagonisten
 - Vorausgegangene Antibiotikagabe
- Risikofaktoren vereinzelt identifiziert und/oder noch weitere Untersuchungen erforderlich:
 - Transport weg von der Intensivstation
 - Tracheostoma
 - Nichtadäquater Cuffdruck
 - Inhalationstherapie
 - männliches Geschlecht
 - Veränderungen im MOD-Score
(»multiple organ dysfunction«)

Während teilweise von einem relativ konstanten täglichen Risiko der Pneumonienentwicklung von 1% pro Beatmungstag ausgegangen wurde (Fagon et al. 1989), haben andere Untersucher inzwischen ermittelt, dass in den ersten 5 Tagen das Risiko erhöht ist (3,3% pro Tag) und danach auf ca. 1,3% pro Tag sinkt (Cook et al. 1998). Das steht auch in Übereinstimmung mit der allgemeinen Beobachtung, dass die meisten beatmungsassoziierten Pneumonien innerhalb der ersten 10 Beatmungstage auftreten (van Nieuwenhoven et al. 1999).

8.7.3 Prävention

8.7.3.1 Basis für Präventionsempfehlungen

Entsprechend der Pathogenese der nosokomialen Pneumonien ist nur ein gewisser Anteil der Infektionen vermeidbar, nach verschiedenen Studien zur Optimierung der Präventionsmaßnahmen kann ein Anteil von 13–27% angenommen werden (Haley et al. 1985; Kelleghan et al. 1993; Gaynes u. Solomon 1996).

Dieser Anteil korrespondiert auch mit molekularbiologischen Untersuchungen zum Auftreten von Infektionsübertragungen auf Intensivstationen. Beispielsweise wiesen Bergmans et al. für ihre Intensivstation mit einem endemischen Infektionsniveau durch Anwendung von molekularbiologischen Typisierungsverfahren nach, dass 50% der Kolonisationen und 25% der Fälle von P.-aeruginosa-bedingten beatmungsassoziierten Pneumonien das Ergebnis von Kreuzinfektionen waren (Bergmans et al. 1998).

Aufgrund der pathogenetischen Faktoren sind neben der Vermeidung der invasiven Beatmung – wenn immer möglich – die Präventionsmaßnahmen v. a. auf die Verminderung der bakteriellen Kolonisation und die Aspiration kontaminierter Sekrete ausgerichtet.

Dabei ist teilweise die Anzahl der für die Beurteilung verschiedener Präventionsempfehlungen zur Verfügung stehenden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) begrenzt bzw. sie haben methodische Probleme, sodass auch rationale theoretische Überlegungen und die Erfahrung der Experten Ba-

sis für Präventionsempfehlungen sein müssen (■ Tabelle 8-22). Nur für die pharmakaassoziierten Präventionsverfahren existiert eine größere Anzahl von RCT sowie teilweise sogar eine Reihe von Metaanalysen, um durch Poolen der Daten von Einzelstudien die Aussagefähigkeit zu erhöhen.

Die folgenden Präventionsempfehlungen beziehen sich v. a. auf die Empfehlungen des amerikanischen Hospital Infection Control Advisory Committee (HICPAC; Tablan et al. 1994) und die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsverhütung des Robert-Koch-Instituts (RKI; Anonym 2000).

8.7.3.2 Präventionsempfehlungen für beatmete Patienten

Intubation und Extubation

Wegen der besonderen Bedeutung der Intubation für die Entwicklung von Pneumonien ist die strenge Indikationsstellung für die Intubation und die baldmögliche Extubation selbstverständlich. Alternativ zur Intubation sollte auch immer die Möglichkeit zur nichtinvasiven Beatmung überprüft werden. Eine Metaanalyse zu diesem Thema hat gezeigt, dass die nichtinvasive Beatmung auch erfolgreich bei akut exazerbierter COPD eingesetzt werden kann (Keenen et al. 1997) und bei diesen und anderen Patienten zur Reduktion der Pneumonieinzidenz führt. (Antonelli et al. 1998). Ein eindeutiger Vorteil der oralen Intubation konnte bisher nicht nachgewiesen werden, das Sinusitisrisiko kann dadurch allerdings reduziert werden (Holzapfel et al. 1993).

Bei der Auswahl des Tubus ist die Anwendung von Tuben mit subglottischer Absaugung in Erwägung zu ziehen, die das intermittierende oder kontinuierliche Absaugen des Atemsekrets, das sich über dem Cuff ansammelt, erlauben (Mahul et al. 1992; Vallés et al. 1995). Vor der Intubation ist eine Händedesinfektion zu empfehlen, nach Überziehen von Einmalhandschuhen wird der Tubus steril angereicht. Nach der Intubation ist eine erneute Händedesinfektion notwendig.

Der optimale Zeitpunkt der Tracheotomie sowie der Effekt auf die Pneumonieinzidenz konnten bisher nicht gezeigt werden (Livingston 2000).

Sofern eine Tracheotomie notwendig ist, sollte sie ebenso wie die Wechsel der Tracheotomietuben unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Tuben sollten danach durch Desinfektion oder Sterilisation aufbereitet werden. Auch für die Extubation sind Handschuhe zu empfehlen. Dabei wird der Patient sorgfältig über den Tubus und im Rachenraum abgesaugt, anschließend wird der Tubus unter Sog entblockt und entfernt, abschließend erneut den Mund-Rachen-Raum des Patienten absaugen.

Endotracheales Absaugen

Alternativ können offene Einmalabsaugsysteme oder geschlossene Mehrfachabsaugsysteme verwendet werden (Deppe et al. 1990; Johnson et al. 1994). In jedem Fall ist vor allen Manipulationen am Absaugkatheter und Beatmungssystem eine Händedesinfektion durchzuführen. Sofern offene Absaugsysteme verwendet werden, sind für jeden Absaugvorgang sterile Katheter zu verwenden. Für das Anspülen bei zähem Sekret sind nur sterile Flüssigkeiten zu verwenden, ehe der Absaugkatheter erneut eingeführt wird.

■ Tabelle 8-22. Übersicht über die »evidence« für verschiedene zur Pneumonieprävention diskutierte Empfehlungen. (Mod. und erweitert nach Cook et al. 1998)

Präventionsmaßnahme	Anzahl RCT	Anzahl Metaanalysen	Literatur
Nichtinvasive vs. invasive Beatmung	1	0	Antonelli et al. 1998
Orale vs. nasale Intubation	1	0	Holzapfel et al. 1993
Tube mit subglottischer Absaugung	2	0	Mahul et al. 1992; Vallés et al. 1995
Offenes vs. geschlossenes tracheales Absaugen	2	0	Deppe et al. 1990; Johnson et al. 1994
Wechselfrequenz von geschlossenen Absaugsystemen	1	0	Kollef et al. 1997
Wechsel der Beatmungssysteme	3	0	Dreyfuss et al. 1991; Kollef et al. 1995; Long et al. 1996
HME (»heat and moisture exchanger«) vs. Dampfbefeuchtung	5	0	Martin et al. 1990; Roustan et al. 1992; Dreyfuss et al. 1995; Hurni et al. 1997; Kirton et al. 1997
Wechselfrequenz von HME	3	0	Davis et al. 2000; Kollef et al. 1998; Richard et al. 2000
HME mit Bakterienfilter	1	0	Thomachot L et al. 1998
Körperposition	1	0	Krakulovic et al. 1999
Kinetische Betten	5	0	Gentileto et al. 1988; Summer et al. 1989; Fink et al. 1990; de Boisblanc et al. 1993; Whiteman et al. 1995
Antiseptische orale Spülungen	1	0	DeRiso et al. 1996
Stressulkusprophylaxe	63	>2	Cook et al. 1996; Tryba 1991
Selektive Darmdekontamination (SDD)	33	>3 ^a	Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Group 1993; Kollef 1994; D'Amico et al. 1998; Nathens u. Marshall 1999

^a Nicht nur den Studienendpunkt Pneumonie untersucht, sondern auch Letalität.

Nach jedem Gebrauch ist das Absaugsystem mit frischem Leitungswasser durchzuspülen. Mit Ausnahme der Kurzzeitversorgung sind Absaugschläuche und Sekretauffangbehälter zwischen verschiedenen Patienten zu wechseln. Für die Wechselintervalle der geschlossenen Absaugsysteme gibt es noch keine sicheren Empfehlungen, eine Studie hat keinen Unterschied der Pneumonieinzidenz zwischen kurzen und langen Wechselintervallen gezeigt (Kollef et al. 1997).

Umgang mit Beatmungssystemen und Befeuchtung

Beatmungssysteme sind frühestens alle 7 Tage zu wechseln. Eventuell sind noch längere Standzeiten möglich. Wenn das System an Beatmungsfilter (»heat and moisture exchangers«, HME) gekoppelt ist, soll gar kein Wechsel erfolgen, solange es bei einem Patienten benutzt wird.

Beatmungsschläuche müssen nicht sterilisiert werden, eine thermische oder chemische Desinfektion ist ausreichend. Das gilt ebenso für die Aufbereitung der Beatmungsbeutel zwischen 2 Patienten. Kondenswasser im Beatmungssystem muss periodisch entleert werden, dabei sollten Einmalhandschuhe getragen werden, um einer Übertragung von nosokomialen Infektionserregern auf andere Patienten vorzubeugen. Außerdem soll darauf geachtet werden, dass kein Kondensat zum Patienten zurückfließt.

Ein eindeutiger Vorteil der alternativen Verwendung von Beatmungsfiltern im Vergleich zur Befeuchtungskaskade konnte bisher nicht nachgewiesen werden. In einer randomisierten

kontrollierten Studie wurde allerdings eine signifikante Reduktion der Pneumonieinzidenz gefunden (Kirton et al. 1997). Sofern nicht Patienten mit starker Produktion von Atemwegssekreten zu beatmen sind, spricht deshalb vieles für diese Befeuchtungsmethode, zumal sie auch kostengünstiger ist.

Unter den Beatmungsfiltern kann zwischen den hygroscopischen und den hydrophoben unterschieden werden, die zusätzlich zur Eigenschaft der Befeuchtung auch in der Lage sind, Bakterien und Viren aus der Einatemungsluft herauszufiltern (■Tabelle 8-23). Ein eindeutiger Vorteil der Verwendung dieser spezifischen Bakterien- und Virenfilter (»heat and moisture exchanger filters«, HMEF) konnte bisher nicht gezeigt werden (Thomachot et al. 1998).

Kürzlich publizierte Studien zeigen, dass Beatmungsfilter wahrscheinlich auch problemlos bis zu 7 Tage ohne Wechsel verwendet werden können, wodurch die Anzahl der Manipulationen am Beatmungssystem weiter reduziert und die Kosteneffizienz zusätzlich verbessert werden kann (Kollef et al. 1998; Richard et al. 2000; Davis et al. 2000).

Verneblung

Für die Verneblung sind ausschließlich sterile Flüssigkeiten zu verwenden, Medikamente sollten möglichst nur aus Einzelampullen benutzt werden. Medikamentenverneblertöpfchen (»in-line« und tragbare Vernebler) sollten zwischen Behandlungen bei demselben Patienten desinfiziert, mit sterilem Wasser gespült oder luftgetrocknet werden. Beim Wechsel der Vernebler

■ **Tabelle 8-23.** Vergleich der grundsätzlichen Eigenschaften von Beatmungsfiltern. (Nach Ruef u. Troillet 2000)

Parameter	Hygroskopische Filter	Hydrophobe Filter
Filtermembran	Polypropylen	Keramikfasern
Kondensationsoberfläche	CaCl ₂ -imprägniertes Papier (= hygroskopische Imprägnierung)	Hydrophobes Resin, z. T. elektrostatisch geladen
Haupteigenschaft	Befeuchtung der Inspirationsluft	Filtrierung von Bakterien, evtl. Viren
Nebeneigenschaft	Partikelfiltration, zumindest Bakterien	Befeuchtung, partiell

zwischen den Patienten sind sie zu sterilisieren oder zu desinfizieren.

Körperposition und kinetische Betten

Seit Jahren wird auch empfohlen, bei Patienten ohne entsprechende Kontraindikationen durch eine halbaufrechte Position im Bett (30–45°) das Aspirationsrisiko zu minimieren. Inzwischen wurde in einer randomisierten Vergleichsstudie der Vorteil dieses Verfahrens nachgewiesen (Drakulovic 1999). Zur Anwendung von kinetischen Betten liegen insgesamt 5 Studien vor, 4 davon zeigten einen Trend zu geringeren Infektionsraten in der Studiengruppe, eine Studie hat einen Vorteil für diese Betten gezeigt (Gentileto 1988; Summer 1989; Fink 1990; de Boisblanc 1993; Whiteman 1995). Allerdings ist bei der betroffenen Patientenpopulation schwer einzuschätzen, wie sich diese Methode auf das Befinden der Patienten auswirkt, darüber hinaus kann sie zu Pflegeproblemen führen. Deshalb werden sie zzt. nur bei besonderen Patientengruppen (z. B. polytraumatisierte Patienten) empfohlen.

Stressulkusprophylaxe

Wenn möglich, sollte auf eine Stressulkusprophylaxe verzichtet werden, denn in der letzten Metaanalyse zu diesem Thema wurde ein Trend zu höheren Pneumonieraten bei Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu keiner Prophylaxe gefunden (Cook et al. 1996). Wenn eine Stressulkusprophylaxe unbedingt notwendig ist, sind Medikamente zu bevorzugen, die nicht zur Alkalisierung des Magensaft-pH-Werts führen.

Selektive Darmdekontamination (SDD)

Darunter wird die Anwendung von oralen Antibiotika bzw. Antimykotika (Aminoglycosid + Polymyxin E + Amphotericin B) bzw. die zusätzliche Gabe von intravenösen Antibiotika (z. B. Cefotaxim) zur Reduktion von Pneumonien mit gramnegativen Erregern und *Candida* spp. verstanden. Dabei unterscheidet man die nur topische Applikation der Antibiotika von der Kombination der topischen Anwendung mit der systemischen Gabe von Antibiotika. Während frühere Metaanalysen zwar den signifikanten Effekt von SDD auf die Reduktion der Pneumonieraten zeigen konnten, war ein Vorteil in Bezug auf die Letalität nicht nachzuweisen.

Im Unterschied dazu hat die letzte Metaanalyse nicht nur den Vorteil von SDD im Hinblick auf die Pneumoniereduktion, sondern auch hinsichtlich der damit verbundenen Letalität belegt (D'Amico et al. 1998; Nathens u. Marshall 1999). Trotzdem wird SDD sehr in Frage gestellt, u. a. wegen des ungeklärten Einflusses auf die Resistenzentwicklung und der erheblichen Kosten.

8.7.3.3 Präventionsempfehlungen für nicht beatmete Patienten

Präoperative Vorbereitung

Im Fall geplanter Operationen sollten prädisponierende Grunderkrankungen behandelt werden (z. B. chronische Atemwegserkrankungen), der Ernährungszustand optimiert und Rauchen möglichst eingestellt werden. Ein präoperatives Atemtraining ist ebenfalls sinnvoll.

Perioperative Maßnahmen

Wegen des Risikofaktors der eingeschränkten Bewusstseinslage ist die präoperative Dosierung von Sedativa sorgfältig individuell anzupassen. Bei Narkoseeinleitung ist auf die Vermeidung einer Aspiration zu achten, der Trachealtubus ist unter aseptischen Bedingungen zu legen. Vor der Extubation ist die sorgfältige Absaugung von Atemsekret sehr wichtig.

Zwischen aufeinanderfolgenden zu operierenden Patienten sollen die Narkosesysteme (Schlauch und Kreissystem) ausgetauscht werden. Alternativ ist es auch möglich, die Systeme zu belassen und für jeden Patienten einen neuen Beatmungsfilter davorzuschalten.

Antiseptische orale Spülungen

Nach den Ergebnissen einer randomisierten Vergleichsstudie bei herzchirurgischen Patienten hatten die mit oralen Chlorhexidinspülungen behandelten Patienten eine signifikant geringere Häufigkeit an Infektionen der unteren Atemwege und eine geringere Letalität (DeRiso et al. 1996), sodass diese Präventionsmethode sehr vielversprechend klingt.

Schmerztherapie

Auch damit Schmerzen Husten und tiefes Einatmen nicht behindern und eine frühzeitige Mobilisation der Patienten erreicht wird, ist eine suffiziente Schmerztherapie erforderlich. Dabei sind nicht sedierende Verfahren zu bevorzugen.

Physiotherapeutische Maßnahmen

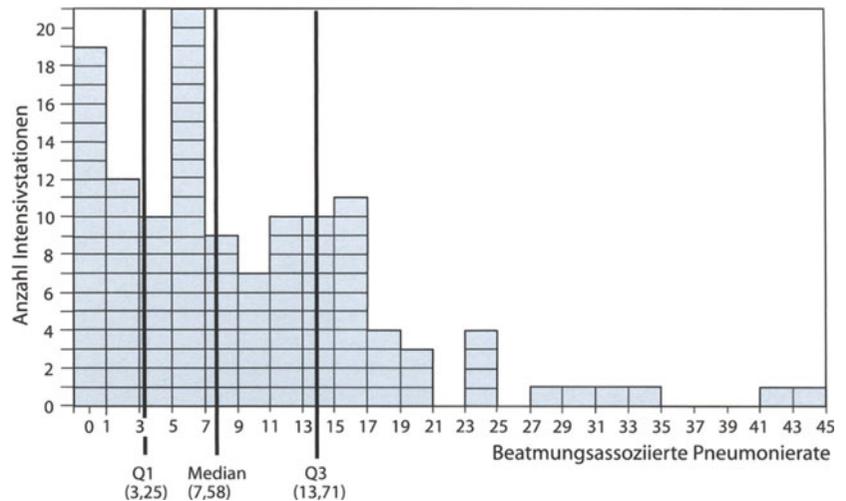
Postoperativ sind die Patienten zum Abhusten und tiefen Atmen anzuhalten. Eine intensive Atemtherapie unter krankengymnastischer Anleitung ist v. a. bei Risikopatienten zu empfehlen. Für die Anwendung von Medikamentenverneblern gelten die entsprechenden Empfehlungen wie bei beatmeten Patienten.

8.7.3.4 Weitere Präventionsempfehlungen

Surveillance und gezielte Intervention

Eine regelmäßige Surveillance des Auftretens von Pneumonien, insbesondere bei beatmeten Patienten, wird gefordert, um In-

▣ **Abb. 8-15.** Verteilung der beatmungsassoziierten Pneumonierate unter 127 teilnehmenden KISS-Intensivstationen



fektionsprobleme zu erkennen und die Aufmerksamkeit für dieses Thema konstant auf einem hohen Niveau zu halten. Dafür sind verschiedene Methoden möglich, es ist jedoch sinnvoll, dieselben Methoden wie nationale oder internationale Surveillance-Systeme zu verwenden, um die Möglichkeit zur Orientierung an diesen Referenzdaten nicht zu verlieren.

In Deutschland ist inzwischen das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) etabliert. Es verwendet die Definitionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) für die Diagnostik der nosokomialen Pneumonien (Garner et al. 1988) und berechnet für verschiedene Arten von Intensivstationen »beatmungsassoziierte Pneumonieraten«, um unabhängig von der Beatmungsrate in verschiedenen Intensivstationen Orientierungsdaten zu liefern (▣ s. auch Tabelle 8-16):

$$\text{Beatmungsassoziierte Pneumonierate} = \frac{\text{Pneumonien bei beatmeten Patienten}^*}{\text{Beatmungstage}}$$

* Beatmung des Patienten innerhalb von 48 h vor Auftreten der Pneumoniesymptome.

▣ Abbildung 8-15 zeigt die Verteilung der beatmungsassoziierten Pneumonierate unter 127 teilnehmenden Intensivstationen. Für den Vergleich mit anderen Intensivstationen kann der Wert der 75. Perzentile als Schwellenwert für mögliche Infektionsprobleme angesehen werden. Selbstverständlich muss bei über diesem Wert liegenden Infektionsraten sorgfältig analysiert werden, ob dieser hohe Wert durch geringe Spezifität der Pneumoniendiagnostik oder nicht vergleichbare Erkrankungsschwere der Patienten bzw. ein noch zu kurzes Beobachtungsintervall zu erklären ist. Sofern diese Faktoren ausgeschlossen werden, setzt in den meisten Intensivstationen eine intensive Diskussion über die Optimierung der bisherigen Präventionsmaßnahmen ein.

Nach unseren Erfahrungen ist es in diesen Fällen sehr hilfreich, ein Team aus ärztlichem und Pflegepersonal der Intensivstation sowie dem Hygienepersonal des Krankenhauses zu bilden, um die Situation zu analysieren, Vorschläge für Veränderungen des bisherigen Vorgehens zu entwickeln und die Umsetzung der genannten Empfehlungen zu überprüfen.

Von besonderer Bedeutung ist in jedem Fall die Überprüfung der Compliance zur hygienischen Händedesinfektion. Während sie vor und nach allen Manipulationen am Tubus und Beatmungssystem eindeutig indiziert ist, wurden bei Beobachtung auf verschiedenen deutschen Intensivstationen sehr unterschiedliche Complianceraten zwischen 27 und 80% gefunden (Eckmanns et al. 2000).

Aus- und Weiterbildung

Auch im Fall vergleichsweise guter Surveillance-Raten soll das medizinische Personal regelmäßig zum Thema nosokomiale Pneumonien und sinnvolle Präventionsmaßnahmen geschult werden.

Fazit für die Praxis

Nosokomiale Pneumonien sind die wichtigsten und häufigsten nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin. Obwohl ein hoher Anteil dieser Erkrankungen auf endogenem Weg zustande kommt, gibt es doch eine Reihe von Präventionsmaßnahmen, deren Nutzen gut belegt ist und die regelmäßig beachtet werden sollten. Durch eine kontinuierliche Surveillance der Fälle beatmungsassoziiertter Pneumonien und den Vergleich mit Referenzdaten kann die ständige Vigilanz für die Einhaltung der Präventionsmaßnahmen stimuliert werden.

Literatur zu Kap. 8.7

- Ahmed J, Brutus A, D'Amato-RF, Glatt A (1994) Acinetobacter calcoaceticus anitratus outbreak in the intensive care unit traced to a peak flow meter. *Am J Infect Control* 22: 319–321
- Anonym (2000) Prävention der nosokomialen Pneumonie. *Bundesgesundheitsblatt* 43: 302–309
- Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339: 429–435
- Aznar E, Torres JM, Gatell R, Rodriguez-Roisin, Soriano E (1996) Attributable mortality and costs of ventilator associated nosocomial pneu-

- monia (VANP). 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans
- Baker AM, Meredith JW, Haponik EF (1996) Pneumonia in intubated trauma patients: microbiology and outcomes. *Am J Resp Crit Care Med* 153: 343–349
- Bergmans D, Bonten M, van Tiel F et al. (1998) Cross-colonization with *P. aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 53: 1053–1058
- Bertelot P, Grattard F, Mahul P et al. (1993) Ventilator temperature sensors: an unusual source of *Pseudomonas cepacia* in nosocomial infection. *J Hosp Infect* 25: 33–43
- Biendo M, Laurans G, Lefebvre J, Daoudi F, Eb F (1999) Epidemiological study of an acinetobacter baumannii outbreak by using a combination of antibiotyping and ribotyping. *J Clin Microbiol* 37: 2170–2175
- Bonten M, Gaillard C, van Tiel F, Smeets H, van der Geest S, Stobberingh E (1994) The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 105: 878–884
- Cardena Cendrero J, Sole-Violan J, Bordes Benitez A et al. (1999) Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 116: 462–470
- Cefai C, Richards J, Gould F, McPeake P (1990) An outbreak of Acinetobacter respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilator equipment. *J Hosp Infect* 15: 177–182
- Chevret S, Hemmer M, Carlet J (1993) Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multi center prospective study on 966 patients -European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 19: 256–264
- Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C (1998) Influence of airway management on ventilator associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 279: 781–787
- Cook D, Reeve B, Guyatt G et al. (1996) Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 275: 308–314
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ et al. (1998) Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129: 433–440
- Cox T, Roland W, Dolan M (1998) Ventilator-related Acinetobacter outbreak in an intensive care unit. *Mil Med* 163: 389–391
- Craig CP, Connelly S (1984) Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 12: 233–238
- Cunnion KJ, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA (1996) Risk factors for nosocomial pneumonia: Comparing adult critical-care populations. *Am J Resp Crit Care Med* 153: 158–162
- D'Amico R, Pffifferi S, Leonetti Cea (1998) Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 316: 1275–1285
- Davis K, Evans S, Campbell R et al. (2000) Prolonged use of heat and moisture exchangers does not affect device efficacy of frequency rate of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 28: 1412–1418
- Boisblanc B de, Castro M, Everret B, Grender J, Walker C, Summer WR (1993) Effect of air-supported, continuous postural oscillation on the risk of early ICU pneumonia in nontraumatic critical illness. *Chest* 103: 1543–1547
- Deppe SA, Kelley JW, Thoi LL et al. (1990) Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using TrachCare closed-suction system vs. an open-suction system: prospective, randomized study. *Crit Care Med* 18: 1389–1393
- DeRiso AI, Ladowski J, Dillon T et al. (1996) Chlorhexidin gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systematic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 109: 1556–1561
- Drakulovic M, Torres A, Bauer T, Nicolas J, Nogue S, Ferrer M (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Lancet* 354: 1851–1858
- Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I et al. (1995) Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchangers: effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 986–992
- Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P et al. (1991) Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours vs no change. *Am Rev Respir Dis* 143: 738–743
- Eckmanns T, Rath A, Rüdén H, Gastmeier P, Daschner F (2000) Compliance with hand disinfection/hand washing: is there really any relation to understaffing? *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 305–306
- Fagon J, Chastre J, Domart Y et al. (1989) Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture technique. *Am Rev Respir Dis* 139: 877–884
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gilbert C (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94: 281–288
- File T, Tan J, Thompson R, Stephens C, Thompson P (1995) An outbreak of pseudomonas aeruginosa ventilator-associated respiratory infections due to contaminated food coloring dye- further evidence of the significance of gastric colonization preceding nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 417–418
- Fink M, Helmsmoortel C, Stein K, Lee P, Cohn S (1990) The efficacy of an oscillating bed in the prevention of lower respiratory tract infection in critically ill victims of blunt trauma: a prospective study. *Chest* 97: 132–137
- Garner JS, Emori WR, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16: 128–140
- Gaynes RP, Solomon S (1996) Improving hospital-acquired infection rates. *J Qual Improve* 22: 457–467
- Gentileto L, Thompson D, Tonnesen A et al. (1988) Effect of rotating bed on the incidence of pulmonary complications in critically ill patients. *Crit Care Med* 16: 783–786
- Haley RW, Culver DH, White JW et al. (1985) The efficacy of infection control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 121: 182–205
- Hamill RJ, Houston ED, Georgiadiou RR et al. (1995) An outbreak of Burkholderia (former Pseudomonas) cepacia respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med* 122: 762–766
- Heyland D, Cook D, Griffith L, Keenan S, Brun-Buisson C (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1249–1256
- Holzappel L, Chevret S, Madinier G et al. (1993) Influence of long-term oro or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 21: 1132–1138
- Hurni JM, Feihl F, Lazor R, Leeuenberger P, Perret C (1997) Safety of combined heat and moisture exchanger filters in long-term mechanical ventilation. *Chest* 111: 686–691
- Husni R, Goldstein L, Arroliga A, Hall G, Fatica C, Stoller J, Gordon S (1999) Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant Acinetobacter nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 115: 1378–1382
- Johnson KL, Kearney PA, Johnson SB et al. (1994) Closed vs. open endotracheal suctioning: costs and physiologic consequences. *Crit Care Med* 22: 658–666
- Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, Geiger K, Schumacher M, Daschner F (1992) Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 504–508
- Keenan S, Kernerman P, Cook D, Martin C, McCormick D, Sibbald W (1997) Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in

- patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 25: 1685–1692
- Kellegan SI, Salemi C, Padilla S et al. (1993) An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 21: 322–330
- Kerr J, Moore J, Curran M, Graham R, Webb C, Lowry K, Murphy P, Wilson T, Ferguson W (1995) Investigation of a nosocomial outbreak of pseudomonas aeruginosa in an intensive care unit by random amplification of polymorphic DNA assay. *J Hosp Infect* 30: 125–131
- Kirton OC, De Haven B, Morgan J, Morejon O, Civetta J (1997) A prospective randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: rates of ventilator-associated early-onset (community acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest* 112: 1055–1059
- Kollef M (1994) The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. *Chest* 105: 1101–1108
- Kollef M, Shapiro S, Boyd V et al. (1998) A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest* 113: 759–767
- Kollef MH, Prentice D, Sharpiro SD et al. (1997) Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. *Am J Respir Care* 156: 466–472
- Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E (1995) The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 108: 1655–1662
- Kollef MH, Steven DS, Fraser VJ et al. (1995) Mechanical ventilation with or without 7 day circuit changes. *Ann Intern Med* 123: 168–174
- Krakulovic M, Torres A, Bauer T, Nicolas J, Nogue S, Ferrer M (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Lancet* 354: 1851–1858
- Kropec A, Schulgen G, Just HJ, Geiger K, Schumacher M, Daschner F (1996) A scoring system for nosocomial pneumonia in intensive care units. *Intensive Care Med* 22: 1155–61
- Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP (1989) Hospital acquired pneumonia – Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 129: 1258–1267
- Livingston D (2000) Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Surg* 179 (2 Suppl 1): 12–17
- Long M, Wickstrom G, Grimes A, Benton C, B B, Stamm A (1996) Prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients with one vs. three ventilator circuit changes per week. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17: 14–19
- Mahul P, Auboyer C, Jospe R et al. (1992) Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 18: 20–25
- Martin C, Perrin G, Gevaudan MJ, Saux P, Gouin F (1990) Heat and moisture exchangers and vaporizing humidifiers in the intensive care unit. *Chest* 97: 144–149
- Müller-Premru M, Muzlovic I (1998) Typing of consecutive methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from intensive care unit patients and staff with pulsed-field gel electrophoresis. *Int J Antimicrob Agents* 10: 309–312
- Nathens A, Marshall J (1999) Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 134: 170–176
- Nourdine K, Combes P, Carton M, Beuret P, Cannamela A, Ducreux J (1999) Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 25: 567–573
- NRZ – <http://www.nrz-hygiene.de>
- Okpara A, Maswoswe J (1994) Emergence of multidrug-resistant isolates of Acinetobacter baumannii. *Am J Hosp Pharm* 51: 2671–2675
- Papazian L, Bregeon F, Thirion X et al. (1996) Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 91–97
- Patterson J, Vecchio J, Pantelick E et al. (1991) Association of contaminated gloves with transmission of Acinetobacter calcoaceticus var. anitratus in an intensive care unit. *Am J Med* 91: 479–483
- Pegues CF, Pegues DA, Ford DS et al. (1996) Burkholderia cepacia respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect* 116: 309–317
- Pujol M, Corbella X, Pena C et al. (1998) Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 622–628
- Reboli AC, Koshinski R, Arias K, Austin-Marks K, Stieritz D, Stull TL (1996) An outbreak of Burkholderia cepacia lower respiratory infections associated with contaminated albuterol nebulization solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17: 741–743
- Richard J, Le Miere E, Markowicz P et al. (2000) Efficacy and safety of mechanical ventilation with a heat and moisture exchanger changed only once a week. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 104–109
- Roustan JP, J K, Aubas P, Aubas S, du Cailar J (1992) Comparison of hydrophobic heat and moisture exchangers with heated humidifiers during prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18: 97–100
- Rüden H, Daschner F (2000) Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie); Teil 2: Studie zur Einführung eines Qualitätsmanagementprogrammes. Nomos, Baden-Baden
- Rüden H, Daschner F, Schumacher M (1995) Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie). Band 56 der Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos, Baden-Baden
- Ruef C, Troillet N (2000) Stellenwert der Filter bei mechanischer Beatmung. *Swiss Noso* 7: 4–5
- Schlosser R, Laufkoetter E, Lehnert T, Mietens C (1990) An outbreak of Acinetobacter calcoaceticus infection in a neonatal care unit. *Infection* 18: 230–233
- Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Group (1993) Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ* 307: 525–532
- Steinbrecher E, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P (2000) Die häufigsten Erreger bei Intensivpatienten mit nosokomialen Infektionen: Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Chemother J* 9: 179–183
- Summer W, Curry P, Haponik E, Nelson S, Elston R (1989) Continuous mechanical turning of intensive care unit patients shortens length of stay in some diagnostic-related groups. *J Crit Care* 4: 45–53
- Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH et al. (1994) Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15: 587–627
- Thomachot L, Viviant X, Arnaud S, Boisson C, Martin C D (1998) Comparing two heat and moisture exchangers, one hydrophobic and one hygroscopic, on humidifying efficacy and the rate of nosocomial pneumonia. *Chest* 114: 1383–1389
- Tryba M (1991) Prophylaxis of stress ulcer bleeding: a metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 13 (Suppl 2): 544–555
- Vallés J, Artigas A, Rello J et al. (1995) Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 122: 179–186
- van Nieuwenhoven C, Bergmanns D, Bonten M (1999) Ventilator-associated pneumonia: risk factors and patient mortality. *Hospital Medicine* 60: 558–563
- Vincent J-L, Bihari D, Suter PM, Bruning HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. *JAMA* 274: 639–644

- Wang C, Chu M, Ho L, Hwang R (1991) Analysis of plasmid pattern in pediatric intensive care unit outbreaks of nosocomial infection due to *Enterobacter cloacae*. *J Hosp Infect* 19: 33–40
- Weems J (1993) Nosocomial outbreak of *Pseudomonas cepacia* associated with contamination of reusable electronic ventilator temperature probes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14: 583–86
- Whiteman K, Nachtmann L, Kramer D, Sereika S, Bierman M (1995) Effects of continuous lateral rotation therapy on pulmonary complications in liver transplant patients. *Am J Crit Care* 4: 133–139

8.8 Infektionen bei zystischer Fibrose (CF)

M. Ballmann, H. von der Hardt

8.8.1 Definitionen

Zystische Fibrose ist die häufigste letale autosomal rezessive Erkrankung in unseren Breiten. Sie ist durch Mutationen im CFTR-Gen (»cystic fibrosis transmembrane conductance regulator«) bedingt. Das Gen liegt auf Chromosom 7q31.2. Es wurde mit dem häufigsten Gendefekt ($\Delta F508$; Fehlen der Aminosäure Phenylalanin an der Stelle 508) 1989 entdeckt. Bis heute sind mehr als 1000 krankheitsauslösende Mutationen im CFTR-Gen bekannt. Die unterschiedlichen Mutationen im CFTR-Gen haben verschiedene molekulare Konsequenzen, die sich auch auf den klinischen Verlauf auswirken (milde vs. schwerwiegende Mutationen).

Das Genprodukt ist ein cAMP-abhängiger Chloridkanal, der überwiegend in der apikalen Membran von Epithelzellen zu finden ist. Weitere Funktionen liegen in der Regulation anderer Ionenkanäle und dem Energiestoffwechsel der Zelle. Zusätzliche Einflüsse, z. B. auf die Bindung von *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) an Epithelzellen, werden diskutiert.

8.8.2 Pathogenese

Die *gestörte Ionenleitfähigkeit* des CFTR in Epithelzellen führt in exokrinem Gewebe zu veränderten Elektrolytkonzentrationen, wodurch es in der Folge zu eingedickten Sekreten kommt. Organbeteiligungen sind überall dort zu erwarten, wo Epithelzellen exokrine Gewebe auskleiden. Dies bewirkt in der Lunge das Entstehen von zähem Schleim. Damit ist eine Milieubedingung für die CF-spezifische chronische Besiedlung des Respirationstraktes mit bakteriellen Erregern gegeben.

Die veränderten *Salzkonzentrationen* im Bronchialsystem selbst sollen nach neueren Beobachtungen die Wirkung von salzkonzentrationsabhängigen antimikrobiellen Peptiden (»first line of defense«) beeinträchtigen. Dies ist ein weiterer möglicher Grund für die chronische bakterielle Besiedlung der Atemwege. Die veränderten Bedingungen fördern besonders das Wachstum von CF-spezifischen Keimen (*Staphylokokkus aureus* und PSA).

Ob zuerst Inflammation und dann Infektion im Respirationstrakt vorhanden ist, ist noch nicht endgültig geklärt. Es kommt aber sicher frühzeitig zu bakteriellen Infektionen in der Lunge. Diese mögen z. T. auch durch Vorschädigungen durch

banale virale Infekte getriggert sein. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine für die CF typische Chronizität der pulmonalen Infektion. Im Rahmen von frustrierten Abwehrversuchen des Organismus werden massiv Entzündungsmediatoren freigesetzt. Sie führen zur Zerstörung des Lungengewebes. Es entstehen Bronchiektasen. Der Gasaustausch wird eingeschränkt. Es kommt zur respiratorischen Partialinsuffizienz und schließlich zur respiratorischen Globalinsuffizienz.

Nach heutiger Ansicht ist die ungebremste Inflammation ein wesentlicher Faktor der Lungenzerstörung neben der bakteriellen Infektion.

Die chronische Besiedlung mit PSA spielt eine herausgehobene Rolle im Verlauf der Erkrankung. Mit ihr kommt es zu einer beschleunigten Verschlechterung der pulmonalen Situation. Sie verläuft in Phasen. Am Anfang steht der z. T. zufällige Erstdnachweis des Keims in Rachenabstrich (RA) oder Sputum. Im Verlauf kommt es zur chronischen Besiedlung der Atemwege mit PSA. Häufig geht diese Phase mit einer Phänotypänderung des PSA einher. Er mutiert zu einem mukoiden Phänotyp. In der Phase der chronischen Besiedlung ist eine Eradizierung des Keims nicht möglich. Auf die Therapie des PSA wird gesondert detailliert eingegangen (s. unten)

Im *Pankreas* führt die Viskositätszunahme der Sekrete zu einer unzureichenden Bereitstellung von Verdauungsenzymen mit der Folge einer Maldigestion. Entsteht daraus ein Untergewicht, so ist dies ein weiterer, den klinischen Verlauf negativ beeinflussender Faktor.

8.8.3 Klinik

Allgemein

Die CF ist eine *Multiorganerkrankung*, was aus der Lokalisation des Basisdefektes in Epithelzellen leicht ableitbar ist. Die Manifestationen in den einzelnen Organsystemen sind in ihrer klinischen Auswirkung vielfältig (■ Tabelle 8-24). Hier wird besonders auf die pulmonale Beteiligung näher eingegangen. Nur in der Lunge kommt es zu CF-bedingten Infektionen.

Pulmonale Beteiligung

Obwohl bei der CF zahlreiche Organe beteiligt sind, ist die Beteiligung der Lunge mit großem Abstand der wesentliche den Krankheitsverlauf bestimmende Faktor. Mehr als 85% der Patienten sterben primär an den Folgen der pulmonalen Beteiligung der CF. Die Beteiligung der Atemwege an der CF ist durch die chronische bakterielle Besiedlung des Respirationstraktes mit einem besonderen Keimspektrum, das typisch für die CF ist, charakterisiert (■ Tabelle 8-25).

Das vorhandene Keimspektrum ändert sich mit dem Alter der Patienten (■ Tabelle 8-26). Mit 16 Jahren sind mehr als 70% der Patienten chronisch mit PSA besiedelt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bereits mit 3 Jahren bei >30% der Kinder mit CF in Kulturen, die mittels einer bronchoalveolären Lavage (BAL) gewonnen wurden, PSA nachzuweisen ist.

8.8.4 Diagnostik

Der Verdacht auf das Vorliegen einer CF kann aus *klinischen Symptomen* oder *anamnestischen Risiken* begründet sein. Me-

■ Tabelle 8-24. Organmanifestation der CF

Organ	Klinik	Besonderheit
Lunge	Rezidivierende Infekte	Chronische bakterielle Besiedlung (z. B. mukoide PSA)
Darm	Mekoniumileus Rektumprolaps	Distales intestinales Obstrktionssyndrom (DIOS) bei älteren Patienten Kleinkinder am häufigsten
Pankreas	Steatorrhoe	Sekundärer Diabetes mellitus
Leber	Varizenblutung, Hyperspleniesyndrom	
Haut	Salzverlustsyndrom	Säuglinge besonders gefährdet
Urogenitaltrakt	Infertilität	Kongenitale beidseitige Aplasie der Vas deferens (CBAVD)

■ Tabelle 8-25. Keimspektrum bei CF

Keim	Häufigkeit [%]
Staphylococcus aureus	37
Haemophilus influenzae	15
Pseudomonas aeruginosa	60
Burkholderia cepacia	3
Normale Flora	11

■ Tabelle 8-26. Altersabhängigkeit des Keimspektrums

Keim	Häufigkeit [%]	
	Kinder	Erwachsene
Staphylococcus aureus	40	32
Haemophilus influenzae	18	9
Pseudomonas aeruginosa	50	80
Burkholderia cepacia	2	6

■ Tabelle 8-27. Klinischer Verdacht auf Vorliegen einer CF. (Nach Ballmann et al. 1998)

Test	Ergebnis	Diagnose
Schweißtest	<i>Positiv</i> (2-mal wiederholen)	Diagnose CF
⇓		<i>Negativ</i> und weiter klinischer Verdacht
DNA-Analyse	<i>Positiv</i>	Diagnose CF
⇓		<i>Negativ</i> in dem ersten Anlauf mit Screening der häufigeren Mutationen und weiter klinischer Verdacht
Nasale Potenzialmessung	<i>Positiv</i> (1-mal wiederholen)	Diagnose CF
⇓		<i>Negativ</i> und weiter klinischer Verdacht
DNA-Analyse ausdehnen	<i>Positiv</i>	Diagnose CF
⇓		<i>Negativ</i> und weiter klinischer Verdacht
Rektumbiopsie (Chloridsekretion)	<i>Positiv</i>	Diagnose CF
		<i>Negativ</i> Keine CF

koniumileus, rezidivierende Bronchitiden, Gedeihstörung, rezidivierende Nasenpolypen, unklare Hepatopathie und männliche Infertilität sind die wichtigsten Symptome, die an eine CF denken lassen und eine entsprechende Diagnostik nach sich ziehen sollten (■ Tabelle 8-27).

Weitere initiale Diagnostik
Pankreasfunktionsdiagnostik

— Stuhlfettbestimmung im 3-Tage-Sammelstuhl mit Ernährungsprotokoll und Fettresorptionsquotientenbestimmung.

Anmerkung: Stuhl-Chymotrypsin, immunreaktives Trypsin im Serum, indirekte sondenlose Pankreasfunktionstests und Elastase im Stuhl reichen nicht bei initialer Diagnostik, können im Verlauf aber eingesetzt werden.

Lungenfunktion

- Bodyplethysmographie und Spirometrie (Patient >6 Jahre).
- Babylungenfunktion (Patient <10 kgKG).
- Gegebenenfalls IOS bei Patienten zwischen 3 und 6 Jahren.

Weiteres

- Bei differenzial diagnostischen Fragen ggf. zusätzlich:
 - BSA-Antikörper,
 - Gliadin-Antikörper,
 - Immunglobuline inkl. Subklassen,
 - α_1 -Antitrypsin,
 - Zilienfunktionsprüfung

Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer pulmonalen Infektion

Bei Verdacht auf eine akute pulmonale Infektion wird eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Die mikrobiologische Diagnostik wird aus Rachenabstrich (RA), Sputum und im Einzelfall aus BAL durchgeführt (Anmerkung: Der erfolgreiche Nachweis von PSA bedarf oft einer längeren Anzuchtzeit: 48 h).

Der Verdacht ist bei vermehrtem Husten oder Auswurf für mehr als 4 Tagen und bei Fieber $>38,5^\circ\text{C}$ für mehr als 2 Tage immer gegeben. Fieber ist häufig nicht vorhanden und keine Bedingung für das Vorliegen einer pulmonalen Infektion. Die apparative Diagnostik umfasst Lungenfunktionstests und Laboruntersuchungen (Blutbild, CRP, Immunglobulin G etc.). Röntgenbilder der Lunge werden nicht routinemäßig bei jedem Verdacht auf pulmonalen Infekt angefertigt.

Routinemäßige mikrobiologische Diagnostik wird zudem bei jeder regelmäßigen ambulanten Vorstellung (d. h. alle 3 Monate) durchgeführt. Hier dient sie dazu, frühzeitig Änderungen im Keimspektrum zu erfassen und z. B. eine Frühtherapie (s. unten) zu indizieren.

8.8.5 Prognose

Die mittlere Lebenserwartung bei CF ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen. Inzwischen liegt die mittlere Lebenserwartung bei 32 Jahren. Der klinische Verlauf ist neben der Therapie sicherlich auch von der zugrunde liegenden Mutation beeinflusst. Es gibt sog. milde Mutationen (z. B. A455E), die oft mit einer Pankreassuffizienz einhergehen, und eher schwerere Mutationen (z. B. ΔF508), die mit einer Pankreasinsuffizienz vergesellschaftet sind.

Für Gruppen von Patienten mit den unterschiedlichen Mutationen sind Prognosen möglich. Eine Prognose ist für den Einzelnen nicht sicher erstellbar. Es gibt z. B. auch in der Gruppe der schwereren Mutationen vereinzelt sehr milde Verläufe. Neben der Lungenfunktion ist der Ernährungsstatus ein wesentlicher klinischer prognostischer Parameter.

8.8.6 Therapie der pulmonalen Infektion**8.8.6.1 Allgemein**

Eine ursächliche Therapie der pulmonalen Infektion bei CF bedeutete eine Korrektur des Gendefektes bzw. seiner Auswirkungen. Dies ist bisher weder durch *Gentherapie* noch durch *alternative pharmakologische Ansätze* gelungen. Die Gentherapie ist im Erprobungsstadium, ohne dass absehbar ist, wann sie zum klinischen Einsatz zur Verfügung stehen mag. Pharmakologische Optimierungsversuche der Chloridleitfähigkeit, u. a. die Stimulation von alternativen (nicht-CFTR) Chloridkanälen

haben bisher auch noch nicht ihre klinische Wirksamkeit bewiesen.

So kann es zzt. nur Ziel der Therapie sein, die fortschreitende Lungenschädigung zu bremsen. Wesentlich beteiligt an der Schädigung der Lunge sind CF-typische bakterielle Infektionen. Sie bewirken nicht nur direkte Schäden, sondern setzen auch einen durch die ungebremste Entzündung unterhaltenen circulus vitiosus in Gang. Es werden Entzündungsmediatoren in großer Menge freigesetzt, die letztlich zu einem Umbau des Gewebes führen. Aus diesem Grund haben sich neben der antibiotischen Therapie auch antiinflammatorische Therapien zu etablieren begonnen.

Die chronische Besiedlung mit PSA spielt eine herausgehobene Rolle im Verlauf der Erkrankung. Auf die Therapie des PSA wird gesondert detailliert eingegangen (s. unten).

Therapiekonzept der bakteriellen pulmonalen Besiedlung und Infektion

- 1) Verhindern der Besiedlung und Infektion.
- 2) Therapie des Basisdefektes: steht nicht zur Verfügung, z. T. in Erprobung (s. oben).
- 3) Impfung gegen CF-spezifische Keime: PSA-Impfung aktuell in Erprobung.
- 4) Vermeidung von nosokomialer Infektion.
- 5) Hinauszögern der chronischen Infektion mit PSA: antibiotische Frühtherapie; erfolgreich im klinischen Einsatz
- 6) Abbremsen der Folgen der chronischen pulmonalen Infektion mit PSA. Es werden unterschiedliche Konzepte dabei verfolgt:
 - Therapieindikation unabhängig vom aktuellen klinischen Zustand und abhängig vom bakteriellen Besiedlungszustand der Lunge (Kopenhagener Modell, s. unten).
 - Therapieindikation vom Schweregrad der Erkrankung abhängig. Dieses Modell wird z. B. im nordamerikanischen Raum bevorzugt.
- 7) Die unterschiedlichen Keime erfordern nicht nur verschiedene Antibiotika, sondern auch verschiedene Therapiemodi (Dauer, Applikationsform).
- 8) Antibiotika werden bei der CF oral, intravenös oder inhalativ angewandt.
- 9) Die Therapie wird als Akut-, Intervall- oder Dauertherapie durchgeführt.
- 10) Eine Trennung von PSA-besiedelten Patienten von PSA-freien Patienten im ambulanten und stationären Bereich ist notwendig. Dies gilt für PSA und in besonderem Maße auch für die wesentlich seltenere Besiedlung mit *Burkholderia cepacia* (BC), einem Keim, der in den vergangenen Jahren zu gefährlichen Epidemien in einzelnen CF-Zentren, besonders in Nordamerika und England, geführt hat.

Ambulante Maßnahmen

Die Patienten mit PSA und ohne PSA werden zu verschiedenen Tagen in die CF-Ambulanz einbestellt. Die Mundstücke des Lungenfunktionsgerätes werden nach jedem Patienten

gewechselt. Patienten, die mit *B. cepacia* besiedelt sind, werden in anderen Räumen, z. B. der Notfallaufnahme, d. h. getrennt von der CF-Ambulanz, gesehen und untersucht. Sie benutzen eigene Lungenfunktionsgeräte (Spirometer), z. B. Respiradyne.

Stationäre Maßnahmen

PSA-freie Patienten werden – soweit möglich – auf einer anderen Station als PSA-besiedelte Patienten aufgenommen, zumindest aber räumlich getrennt. Patienten mit multiresistentem PSA werden auf der Station initial 5 Tage im Zimmer isoliert. BC-besiedelte Patienten werden auf einer weiteren Station aufgenommen.

Kontakte

Es handelt sich hier immer um Kontakte der Patienten untereinander. Kontakt zu Gesunden ist uneingeschränkt möglich. Kontakte zwischen PSA-besiedelten und PSA-freien Patienten sollten vermieden werden. Dies gilt in gesteigertem Maß für den Kontakt zu BC-positiven Patienten.

Krankengymnastik

PSA-besiedelte Patienten werden zeitlich getrennt von PSA-freien Patienten behandelt. PSA-besiedelte Patienten mit multiresistenten Keimen werden einzeln therapiert. Die Krankengymnastik wird für Patienten mit BC außerhalb der sonstigen KG-Räume durchgeführt.

8.8.6.2 Orale Antibiotikatherapie

Orale Antibiotikatherapien werden v. a. bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* eingesetzt. Orale PSA-wirksame Antibiotika (Chinolone) werden wegen z. T. rascher Resistenzbildung (auch Kreuzresistenzen) als Reserveantibiotika betrachtet.

Antibiotikatherapieformen bei CF-typischen Keimen werden in [Tabelle 8-28](#) aufgelistet. Die Indikationen für eine antibiotische orale akute Infekttherapie sowie für eine antibiotische orale Dauertherapie sind in den folgenden Übersichten genannt.

Tabelle 8-28. Antibiotikatherapieformen bei CF-typischen Keimen (in Klammern: Therapieform in dieser Indikation zzt. noch in klinischer Testung)

Indikation	Applikation		
	oral	i.v.	inhalativ
Akuttherapie	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hämophilus influenzae</i>	PSA	(PSA)
Intervalltherapie	–	PSA	(PSA)
Dauertherapie	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hämophilus influenzae</i>	–	PSA

Indikationen für eine antibiotische orale akute Infekttherapie (nach Ballmann et al. 1998)

- Jeder *Staphylococcus-aureus*- oder *Haemophilus-influenzae*-Nachweis im Sputum oder RA.
- Jeder akute Infekt der Atemwege mit vermehrtem Husten oder gesteigerter Sputumproduktion.
- Alle Infekte auch anderer Lokalisation mit länger als 2 Tage andauerndem Fieber über 38,5 °C (rektal gemessen).
- Anstieg von mindestens 2 der folgenden Laborparameter:
 - BSG >20 mm,
 - CRP >10 mg/dl,
 - Leukozytose (<5 Jahre >13.000/µl, bei älteren Kindern und bei Erwachsenen >10.000/µl).

Indikationen für eine antibiotische orale Dauertherapie

- Mehr als 3 orale Antibiotikatherapien in 12 Monaten.
- Erhöhtes Immunglobulin G für mehr als 12 Monate.
- Röntgenologisch nachweisbare Lungenveränderungen Grad II oder mehr (Crispin-Norman-Score >10).

Die Grundsätze der oralen Antibiotikatherapie zeigt die folgende Übersicht; die Antibiotikadosierungen bei CF nennt [Tabelle 8-29](#).

Grundsätze der oralen Antibiotikatherapie

- Bakteriologie aus RA oder Sputum mit Resistenzbestimmung vor jeder Antibiotikaverordnung und nach Abschluss einer Bedarfstherapie.
- Antibiotikawahl nach aktuellem Antibiogramm.
- Hohe Antibiotikadosen (gestörte Resorption, gesteigerte Elimination; [Tabelle 8-29](#)).
- Behandlungsdauer 3–4 Wochen bei Bedarfstherapie.
- Bei oraler antibiotischer Dauertherapie sollte das Antibiotikum bei Auftreten von akuten Infektzeichen gewechselt werden.
- Cotrimoxazolpräparate sind, wegen der nur bakteriostatischen Wirkung, als Antibiotika der 2. Wahl anzusehen.
- Chinolone gelten als Reserveantibiotika (besonders bei Kindern).

Anmerkung: Hier beginnt sich ein Wandel abzuzeichnen. Die gefürchteten Resistenzen sind großteils reversibel.

8.8.6.3 Intravenöse Antibiotikatherapie

Sie wird entweder als Bedarfstherapie (Indikationen s. oben) oder als Intervalltherapie (Kopenhagener Modell, s. unten)

■ Tabelle 8-29. Antibiotikadosierungen bei CF

Antibiotikum (oral)	Tagesdosis [mg/kgKG]	Intervall [h]
Flucloxacillin (Staphylex)	100	8
Cefadroxil (Grüncef)	50–70	8–12
Cefalexin (Oracef)	50–70	8
Amoxycillin + Clavulansäure (Augmentan)	50–70	8
Erythromycin (Erycinum)	50	8
Clindamycin (Sobelin)	20–30	6–8
Cotrimoxazol (Kepinol) ^a	6–10	8–12
Ciprofloxacin (Ciprobay) ^a	15–30	8–12

^a Reserveantibiotikum.

durchgeführt. Sie ist meist gegen PSA oder BC gerichtet. Ziel der Intervalltherapie ist es, die Keimzahl und indirekt dadurch die Inflammation in der Lunge zu reduzieren. Ein *Eradizieren* der PSA, wenn es zu einer chronischen Kolonisation gekommen ist, ist bisher nicht möglich.

Selbstverständlich können auch andere Erreger den i.v.-Einsatz von Antibiotika bei schwerwiegenden Infektionen der Lunge notwendig machen. Ursache können im Einzelfall z. B. *Stenotrophomonas maltophilia* sein, die i. Allg. eher als harmlose Keime bei CF eingestuft werden.

Behandlungsprinzipien bei intravenöser Antibiotikatherapie

- In der Regel wird eine Zweimitteltherapie, bestehend aus einem Aminoglykosid (1. Wahl: Tobramycin) und einem zweiten Antibiotikum (1. Wahl: Piperacillin und bei Resistenz Ceftazidim) angewandt. Weitere Reserveantibiotika ■ s. Tabelle 8-30.
- Hohe Antibiotikadosierung (gesteigerte Elimination).
- Antibiotikaapplikation: Kurzinfusion (Aminoglykoside mindestens 20 min).
- Tobramycinspiegelkontrolle am 3. Behandlungstag (Minimum- und Maximumspiegel abgenommen 30 min nach Infusionsende; Zielbereich: Minimum <2 mg/l und Maximum 8–10 mg/l).

Cave: Nephrotoxizität.

- Hörprüfungen sind bei Einsatz von hochdosierten Aminoglykosiden vor und nach Therapie wegen möglicher Ototoxizität notwendig.
- Behandlungsdauer 14 Tage (10–21 Tage).

8.8.6.4 i.v.-Heimtherapie

Die i.v.-Therapie, besonders als Intervalltherapie ohne akute pulmonale Verschlechterung, kann und wird zunehmend häufiger als Heimtherapie durchgeführt. Infusionssysteme (z. B. Ultraflow oder Intermed) werden auch für den häuslichen Einsatz angeboten. Für die Durchführung gelten die gleichen Regeln wie für stationäre Behandlung (s. ■ Übersicht und ■ Tabelle 8-30).

■ Tabelle 8-30. Antibiotikadosierung bei i.v.-Gabe

Antibiotikum	Tagesdosis [mg/kgKG]	Intervall [h]
Piperacillin (Pipril)	300–450	8
Ceftazidim (Fortum)	200–400	8
Cefsulodin (Pseudocef)	200–400	8
Aztreonam (Azactam)	150–200	8
Imipenem (Zienam)	50–100	8
Meropenem (Meronem) ^{a, b}	50–100	8
Cefepime (Maxipeme) ^{a, b}	150	8
(maximale Tagesdosis 6 g)		
Ciprofloxacin (Ciprobay) ^b	15–30	8–12
Jeweils in Kombination mit:		
Tobramycin (Gernebcin) ^c	10–(12)	8
Amicacin (Biklin) ^c	15–30	8

^a Antibiotika der neuesten Generation, Meropenem und Cefepime sollen eine gute Burkholderia-cepacia-Wirksamkeit aufweisen.

^b Reserveantibiotika.

^c Einmalgaben von Aminoglykosiden werden derzeit in der CF-Therapie nicht breit angewendet.

8.8.6.5 Inhalative Antibiotikatherapie

Die inhalative Antibiotikatherapie wird bei Patienten mit CF gegen PSA eingesetzt (■ Tabelle 8-31). Da es sich bei der PSA-Besiedlung der Lunge um eine lokale Infektion handelt, kann eine lokale Antibiotikaapplikation erfolgreich sein.

Zudem sprechen einige Vorteile für den inhalativen Antibiotikaeinsatz:

- Erreichbarkeit höherer Sputumspiegel als nach i.v.-Gabe.
- Deposition der Substanzen am Ort der Infektion.
- Langzeittherapie (Dauertherapie) möglich.
- Geringe Toxizität, praktisch keine Nebenwirkungen.

Die inhalative Antibiotikatherapie wird eingesetzt:

- im Rahmen der »Frühtherapie«, um eine chronische Kolonisation mit PSA zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern (s. PSA-Erstnachweis);
- bei chronischer pulmonaler Kolonisation, um den klinischen Zustand zu stabilisieren und akute Exazerbationen zu verhindern (Einsatz als Dauer- oder Intervalltherapie);
- zur Akuttherapie mit hochdosierten inhalativen Antibiotika (2-mal 600 mg Tobramycin/Tag) liegen erste Berichte vor. Dies ist zzt. keine etablierte Therapie der akuten pulmonalen Infektion mit PSA bei CF.

■ Tabelle 8-31. Inhalative Antibiotika

Antibiotikum	Tagesdosis	Intervall [h]
Tobramycin (Gernebcin)	160 mg	12
Tobramycin (TOBI)	600 mg	12
Colomycin (Colistin)	2 Mio. IE	12

8.8.6.6 Vorgehen bei Erstdnachweis von Pseudomonas aeruginosa

Die Besiedlung mit PSA spielt eine wesentliche Rolle in dem klinischen Verlauf der CF. Sie zu verhindern (z. B. durch Trennung von PSA-besiedelten von PSA-unbesiedelten Patienten oder in Zukunft durch Impfung gegen PSA) oder zumindest den folgenden Schritt der Chronifizierung zu verzögern, ist ein wichtiges Anliegen der Therapie. In den letzten Jahren sind hierzu im Wesentlichen zwei Ansätze untersucht worden.

Zum einen wurde jeder Patient mit PSA-Nachweis systemisch und lokal für zunächst 3 Wochen antibiotisch behandelt (*Kopenhagener Frühtherapiemodell*).

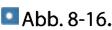
Zum anderen wurde ausschließlich lokal inhalativ über 12 Monate nach Erstdnachweis von PSA antibiotisch therapiert (*Modell Multizentrischer CF-Verbund*). Wir praktizieren das zweite Modell mit leichten Variationen (s. unten).

■ Wenn sich der Patient in gutem klinischem Zustand befindet, der sich nicht akut verschlechtert hat, sind 3 weitere Kulturen (Sputum, RA) in den nächsten 4 Wochen und PSA-Antikörper zu bestimmen:

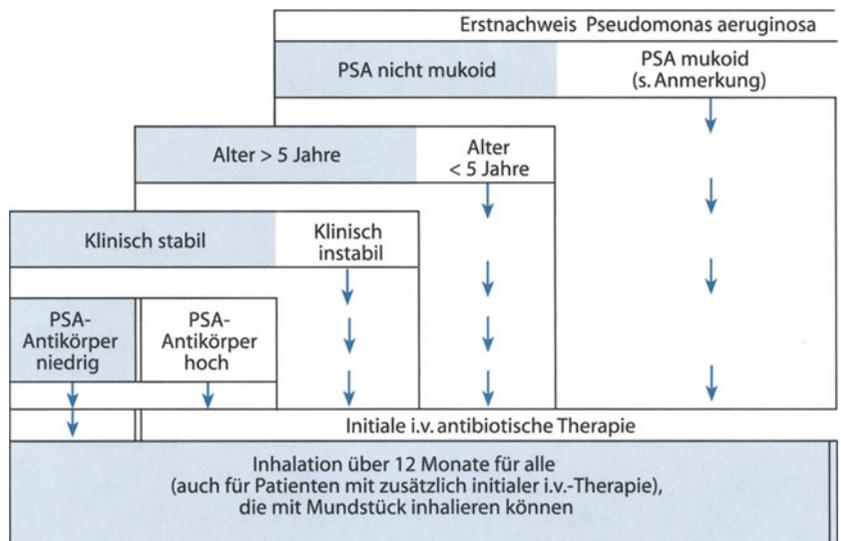
- 1) Kein weiterer PSA-Nachweis und PSA-Ak negativ: 4-wöchentliche Kontrollen (Sputum, RA) in den nächsten 3 Monaten.
- 2) Kein weiterer PSA Nachweis und PSA-Ak positiv: Frühtherapie beginnen, zuvor ggf. BAL zur Keimisolierung.
- 3) 2 oder mehr Nachweise von PSA:

Frühtherapie beginnen.

- Andere Patienten:
- alle Patienten unter 5 Jahre,
 - alle Patienten mit einer mukoiden Variante im PSA-Erstdnachweis,
 - alle Patienten, die eine Inhalation über Mundstück nicht beherrschen bzw. diese ablehnen,
 - alle Patienten mit einer akuten Verschlechterung erhalten initial eine i.v. PSA-wirksame Antibiotikatherapie.

Das Vorgehen bei PSA-Erstdnachweis zeigt  Abb. 8-16.

 **Abb. 8-16.** Vorgehen bei PSA-Erstdnachweis. (Nach Ballmann et al. 1998)



8.8.6.7 »Frühtherapie«

■ Definition:

Versuch einer Keimelimination bei 2fach (innerhalb von einem Monat) bestätigtem PSA-Erstdnachweis, wenn noch keine Pseudomonasantikörper im Serum nachweisbar sind und keine akute Verschlechterung vorliegt.

■ Therapieregime:

Inhalative Antibiotikatherapie (in der Regel mit Tobramycin 2-mal 80 mg verdünnt in 2 ml 0,9% NaCl, bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegen Tobramycin wird Colistin 2-mal 1 Mio. IE eingesetzt).

 **Cave:**

Akute obstruktive Wirkung von Tobramycin und Colistin überprüfen (Lu-Fu), ggf. 1–2 Hub Salbutamol vor Tobramycin oder Colistininhalation.

■ Behandlungsdauer: 12 Monate.

■ Zielgrößen: PSA in Kulturen (monatliche Sputumbakteriologie), PSA-Antikörper (Bestimmung alle 6 Monate).

■ Technische Voraussetzung:

Der Patient beherrscht die Inhalation über ein Mundstück.

■ Kriterien zum Beenden der »Frühtherapie« nach 12 Monaten:

Keine chronische Besiedlung mit PSA (Definition der chronischen Besiedlung s. unten).

■ Anmerkung:

Nur initial mukoide PSA werden routinemäßig 3- bis 4-mal jährlich i.v. antibiotisch therapiert, sollte der Keim, nach initialer i.v.-Therapie, weiterhin als mukoider PSA nachweisbar bleiben. Die Frühtherapie wird mit inhalativen Antibiotika (Tobramycin, ggf. Colistin) über 12 Monate durchgeführt.

Ein alternatives Frühtherapiemodell (Kopenhagener Modell) sieht eine inhalative Therapie (Colistin) und systemische orale Antibiotikatherapie (Ciprofloxacin) über zunächst 3 Wochen, bei erneutem PSA-Nachweis in den Atemwegen über 3 Monate, vor. Der Einsatz von hochdosiertem Tobramycin (2-mal 300 mg/Tag über 4 Wochen) in der Frühtherapie des PSA-Erstdnachweises ist in den USA in Erprobung.

8.8.6.8 Therapie der chronischen PSA-Besiedlung

— Definition:

Von einer chronischen PSA-Besiedlung gehen wir aus, wenn bei RA-/Sputumkontrollen, die mindestens alle 3 Monate wiederholt wurden, innerhalb von 12 Monaten mehr als die Hälfte der Befunde PSA-positiv sind oder wenn die Pseudomonasantikörper signifikant ansteigen.

Die nun publizierten Ergebnisse der Kopenhagener CF-Klinik zeigen dort eine deutlich bessere mittlere Lebenserwartung (>40 Jahre) als in Deutschland (32 Jahre) oder z. B. den USA (31 Jahre). Ein wesentlicher Bestandteil der dortigen Therapie ist die routinemäßige intravenöse 14-tägige Antibiotikatherapie alle 3–4 Monate. Sie wird unabhängig vom klinischen Zustand durchgeführt und beruht allein auf der Tatsache der chronischen Besiedlung der Atemwege mit PSA.

Diesem Ansatz steht die sog. »Bedarfstherapie« (d. h. die Indikation zur PSA-wirksamen i.v.-Therapie wird vom klinischen Zustand und dem Schweregrad der Erkrankung abhängig gemacht) gegenüber. Die Nachteile des Kopenhagener Konzeptes sind in der persönlichen Einschränkung durch die häufigen stationären Aufenthalte, der gesteigerten Gefahr einer Antibiotikaresistenzentwicklung und den enormen Kosten zu sehen. Es werden sicherlich einige Patienten, deren Identifizierung aber nicht möglich ist, übertherapiert. In Europa hat das Kopenhagener Konzept an Anerkennung gewonnen, und es wird zunehmend praktiziert, da die Vorteile als gewichtig eingeschätzt werden. Eine Übernahme des Konzeptes in den USA ist u. a. wegen der hohen Kosten nicht zu erwarten. Dort findet seit kurzem bei PSA-besiedelten Patienten eine Tobramycininhalationstherapie Anwendung: 2-mal 300 mg/Tag in einem On-off-Rhythmus, d. h. 4 Wochen Inhalation – 4 Wochen Pause – 4 Wochen Inhalation usw.

Die nun folgenden Ausführungen stellen eine leichte Modifikation des Kopenhagener Konzeptes dar. Patienten, bei denen die i.v.-Therapie besonders eingreifend erscheint und die gleichzeitig in gutem klinischem Zustand ohne PSA-Antikörperanstieg sind, werden gesondert betrachtet (■ Abb. 8-17).

8.8.6.9 Andere Erreger

Burkholderia cepacia

Die pulmonale Infektion mit Burkholderia cepacia stellt wegen der schwierigen Resistenzlage dieser Keime und der z. T. erheblichen Virulenz eine enorme therapeutische Herausforderung dar. Häufig ist eine Kombinationstherapie von zwei Antibiotika (z. B. Meropenem und Ceftazidim) nicht ausreichend. Bessere Resultate werden mit einer Dreierkombinationstherapie (Tobramycin, Meropenem und ein weiteres Antibiotikum) erreicht.

Tuberkulose

Besonders bei Jugendlichen und Erwachsenen steigt das Risiko einer Mykobakterieninfektion. Es ist zu bedenken, dass auch atypische Mykobakterien sowohl klinisch als auch diagnostisch zu Problemen werden können. Das therapeutische Vorgehen gleicht dem bei Patienten ohne CF.

Virale Infekte

Zwischen 20% und 70% der akuten pulmonalen Infektionen bei CF sollen viralen Ursprungs sein. Da in Folge von viralen Beeinträchtigungen bakterielle Infektionen sekundär hinzukommen können, wird bei Anhaltspunkten für eine pulmonale Infektion in der Regel (Indikationen s. oben) auch antibiotisch therapiert.

Weitere Maßnahmen bei pulmonaler Infektion bei Patienten mit CF

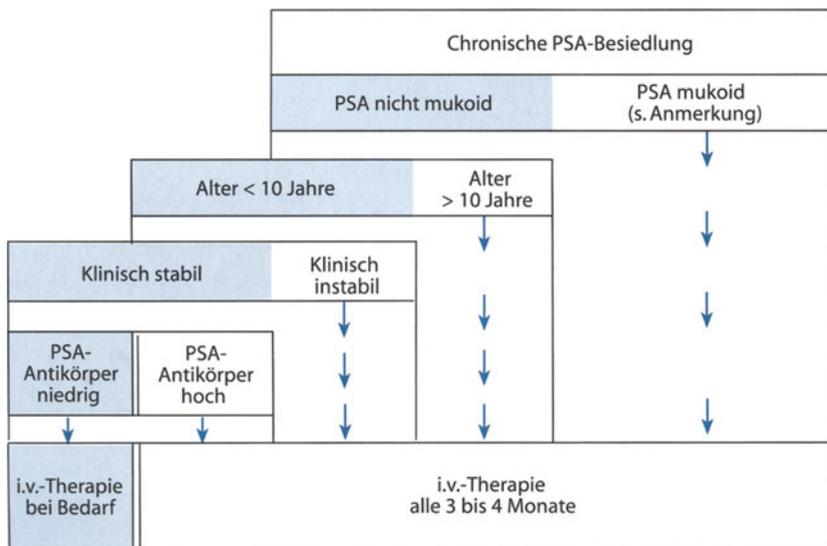
Impfungen

Es sollen alle auch sonst empfohlenen Impfungen durchgeführt werden. Dies schließt auch Hepatitisimpfungen und Grippe-schutzimpfungen ein. Besonders sollten auch die Masern- und Pertussisimpfung gemacht werden.

CF allein ist kein Grund für eine BCG-Impfung.

Ausblick

Auch wenn mit dem ersten Auftreten von PSA oft keine deutliche klinische Verschlechterung einhergeht, ist dies in der Regel doch der Beginn einer Kette von Ereignissen, die mit der chro-



■ Abb. 8-17. Vorgehen bei chronischer PSA-Besiedlung. (Nach Ballmann et al. 1998)

nischen PSA-Kolonisation der Lunge endet. Diese Kette erst gar nicht beginnen zu lassen, ist Ziel der Impfung gegen PSA. Impfungen gegen PSA sind zzt. in der klinischen Erprobung (Phase III). Sollten sie sich als wirksam erweisen, ist in den nächsten Jahren mit einem breiten Einsatz zu rechnen.

8.8.6.10 Andere supportive Therapien der pulmonalen Infektion

Sekretolyse

Die Sekretolyse soll das Milieu für pulmonale Keimbeseidlung möglichst verschlechtern. Einen geprüften klinischen Effekt haben hier rhDNAse (Pulmozyme; Dosis: 1-mal tgl. 2,5 mg inhalieren) und hypertone Kochsalzlösung (2-mal tgl. 10 ml inhalieren). Die Daten zur rhDNAse sind allerdings wesentlich umfangreicher. Beide Substanzen führen zu einer Verbesserung der FEV₁-Werte um ca. 5%–10% des Ausgangswertes. Eine klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion wird bei etwa 30% der Patienten mit rhDNAse erreicht. Für rhDNAse ist außerdem eine Senkung der berichteten Infekte pro Jahr beschrieben.

Andere Substanzen wie z. B. Gelsolin sind noch in der klinischen Prüfung. Amilorid (Natriumkanalblocker) hat sich, u. U. wegen der kurzen Halbwertszeit, nicht als klinisch wirksam, zusätzlich zu bestehenden Therapien, erwiesen. Ob modifizierte Substanzen mit längerer Halbwertszeit hier wirksamer sind, ist offen.

Expektorierung des zähen Sekretes (Physiotherapietechniken)

Der Schleim wird mit Hilfe von physiotherapeutischen Maßnahmen aus der Lunge herausgebracht. Bei Säuglingen sind dies Lagerungen und Abklopfungen durch die Eltern. Bei älteren Kindern und Erwachsenen werden Techniken angewendet, die keiner Fremdhilfe bedürfen. Es handelt sich dabei um autogene Drainage (Atemtechnik ohne Hilfsmittel), Flutter, PEP-Maske (Hilfsmittel zur Ausatmung gegen einen Widerstand).

Entzündungshemmende Therapie

Bereits bei Säuglingen finden sich in der BAL, als Ausdruck der lokalen Entzündung, erhöhte Neutrophilenanteile. Der Nachweis von vermehrter Entzündungsreaktion ist nicht unbedingt an das Vorhandensein von Keimen gebunden. Bei chronischer Besiedlung der Atemwege ist aber stets eine gesteigerte Entzündungsreaktion eruierbar. Die lokale entzündungshemmende Therapie ist in der Erprobung (Steroide, rhDNAse, Anti-elastase u. a.).

Systemische antiinflammatorische Therapie

Diese Therapie ist bisher erfolgreich nur mit Ibuprofen durchgeführt worden. Unter der Gabe von hochdosiertem Ibuprofen konnte in einer doppelblind kontrollierten Studie über 4 Jahre an einer kleinen Gruppe von Patienten mit CF gezeigt werden, dass der Abfall der Lungenfunktion mit diesem Medikament zu verlangsamen ist. Werden Subgruppen betrachtet, so gilt dieses erfreuliche Ergebnis nur für Patienten, die bei Beginn der Ibuprofentherapie weniger als 13 Jahre alt waren.

Eine Therapie mit Ibuprofen ist zzt. keine Standardtherapie. Sie kann im Einzelfall bei Patienten mit FEV₁>60% und im Alter <13 Jahre bei Therapiebeginn erwogen werden. Eine Vali-

dierung in weiteren Studien an größeren Patientenzahlen ist notwendig, bevor ein allgemeiner Einsatz diskutiert wird. Zudem sind Fragen nach der Verträglichkeit bei der hohen benötigten Dosis, besonders bei Langzeittherapie, zu klären.

Auf jeden Fall sind Spiegelbestimmungen notwendig. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass es notwendig ist, minimale Spiegel zu erreichen, um einen positiven Effekt zu erzielen. Zu niedrige Spiegel seien sogar unter dem Aspekt der Entzündungsmodulation gefährlich.

■ Dosis: 20–30 mg/kgKG (maximal 1600 mg)/Tag.

Dosisfindung durch Plasmaprofil (in 30 min Abstand Konzentrationsbestimmungen über 3 h).

■ Ziel: eine Peak-Plasmakonzentration von 50–100 mg/l.

Orale Steroide

Orale Steroide sind wegen der hohen Nebenwirkungsrate keine Standardtherapie. In Einzelfällen, bei besonders schwer erkrankten Patienten, werden orale Steroide auch mittelfristig angewendet. Der Einsatz bei der allergischen Bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) bleibt hiervon unberührt.

Andere Substanzen

Methotrexat, Cyclosporin A u. a. sind zzt. nicht ausreichend für diese Indikation geprüft, um allgemein eingesetzt zu werden.

Lungentransplantation (LTX)

Kommt es im Verlauf der Erkrankung auch bei optimaler Therapie zu einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz, dann stellt sich die Frage einer Lungentransplantation. Sie ist aus vielerlei Gründen, aber nicht zuletzt aus Mangel an zur Verfügung stehenden Organen, nur für wenige Patienten eine Option. Die Fünfjahresüberlebensrate nach Transplantation liegt bei etwa 70% (Daten der MHH). Ein schwerwiegendes Problem post LTX stellt das Auftreten einer obliterativen Bronchiolitis dar. Die Entscheidung zur Transplantation ist sicherlich immer eine Einzelfallentscheidung.

Literatur zu Kap. 8.8

- Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, Macdonald NE Multiple Combination Bactericidal Antibiotic Testing for Patients with Cystic Fibrosis Infected with *Burkholderia cepacia* (2000) *Am J Respir Crit Care Med*, Volume 161, Number 4, April, 1206–1212
- Alton EFWF, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM (1990) Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 3: 922–926
- Ballmann M, Smaczny C (1998) CF-Manual. Solvay Arzneimittel, Hannover, Germany
- Balough K, McCubbin M, Weinberger M, Smits W, Ahrens R, Fick R (1995) The relation between infection and inflammation in early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 20: 63–70
- Cegla UH et al. (1993) Physikalische Therapie mit VRP1 bei chronisch obstruktiven Erkrankungen. *Pneumologie* 47: 636–639
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H (1988) A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 41/6: 583–91
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry (1997) Annual data report 1996. Bethesda/ML
- Demko CA, Byard PJ, Davis PB (1995) Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol* 48: 1041–1049

- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV (1995) A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. *J Pediatr* 126/4: 515–523
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N (1997) Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 23: 330–335
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N (1997) Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 23/5:330–5
- Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Hoiby N (1996) Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr-Pulmonol*. 21/3: 153–158
- Henry RL, Mellis CM, Petrovic L (1992) Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 158: 158–161
- Hoiby N (1993) Antibiotic therapy for chronic infection of *Pseudomonas* in the lung. *Annu Rev Med* 44: 15–105
- Jones AM, Dodd ME, Webb AK. (2001) *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Respir J* 17(2):295–301
- Joris L, Dab I, Quinton PM (1993) Elemental composition of human airway surface fluid in healthy and diseased airways. *Am Rev Respir Dis*: 148 1633–1637
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DWH (1995) Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1075–1082
- Koch C and Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993 341: 1065–1069
- Konstan MW, Bryd PJ, Hoppel CL, Davis PB (1995) Effect of high-dose ibuprofen in patients with CF. *N Engl J Med* 332: 848–854
- Konstan MW, Hillard KA, Norvell TM, Berger M (1994) Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 448–454
- Kubesch P, Dörk T, Wulbrand U et al. (1993) Genetic determination of airways colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Lancet* 341: 189–193
- Lang AB, Schaad UB, Rüdeberg A, Wedgwood J, Que JU, Furer E, Cryz S (1995) Effect of high-affinity anti-*Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide antibodies induced by immunization on the rate of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 127: 711–717
- Lindemann H (1992) Zum Stellenwert der Physiotherapie mit dem VRP1-Desitin (»Flutter«) *Pneumologie* 46: 626–630
- Meyer KC, Lewandowski JR, Zimmerman JJ, Nunley D, Calhoun WJ, Dopico GA (1991) Human neutrophil elastase and elastase/alpha1-antitrypsin complex in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 144: 580–585
- Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE (1996) Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax*. 51/4: 364–368
- Pedersen S, Hoiby N, Espersen F, Koch C (1992) Role of alginate in infection with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 47: 6–13
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. for The Cystic Fibrosis (1999) Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. Jan 7;340(1):23–30.
- Ramsey BW (1997) Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 335: 179–188
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. (1993) Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 328/24: 1740–1746
- Ratjen F, Steinkamp G, Döring G et al. (1994) Prevention of chronic *PSA* infection by early inhalation therapy with tobramycin. *Pediatr Pulmonol* (Suppl 10): A2556
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem IB et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245: 1066–1073
- Smith JJ, Travis SM, Greenberg PE (1996) Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 85: 229–236
- Stern RC (1996) Denmark to the rescue. *Pediatr Pulmonol* 21: 151–152
- Stern RC (1997). The diagnosis of cystic fibrosis. [Review]. *N Engl J Med* 336/7: 487–491,
- Strandvik B (1988) Antibiotic therapy of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. Dosage Schedules and Duration of Treatment. *Chest* 94 (Suppl): 146S–149S
- Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW (1983) Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand* 72: 651–657
- Taylor RFH, Hodson ME (1993) Cystic fibrosis: antibiotic prescribing practices in the United Kingdom and Ireland. *Resp Med* 87: 535–539
- Valerius NH, Koch C, Hoiby N (1991) Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 338.725–726
- Veeze HJ, Halley DJ, Bijman J, de Jongste JC, de Jonge HR, Sinaasappel M (1994) Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype. *J Clin Invest* 93/2: 461–6.
- Welsh M, Smith AE (1993) Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 73: 1251–1254

Informationsmaterial

Leitfaden »Physiotherapie bei CF«, Arbeitskreis Physiotherapie des CF e. V., erhältlich über CF e. V., Bendenweg 101, 53121 Bonn
 Videolehrfilm »Physiotherapie bei CF«, Arbeitskreis Physiotherapie des CF e. V., herausgegeben von der Fa. Nordmark, 25436 Uetersen

8.9 SARS – »Severe Acute Respiratory Syndrome«

8.9.1 SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS CoV)

A. Berger, H.W. Doerr, M. Stürmer

Das schwere akute respiratorische Syndrom wurde im März 2003 von der World Health Organisation (WHO) als neuartiges Krankheitsbild erkannt. Erste Fälle einer kontagiösen »atypischen Pneumonie« traten bereits im November 2002 in der südchinesischen Provinz Guandong auf. Im Rahmen einer weltweiten Seuchenwarnung wurde zur Aufklärung der Ursache von SARS ein internationales Netzwerk von virologischen Laboratorien etabliert (Stöhr 2003). Binnen weniger Wochen gelang es Mitgliedern dieses Netzwerkes nahezu gleichzeitig, bei SARS-Patienten ein neues Coronavirus zu isolieren und zu charakterisieren (Anderson et al. 2003; Drosten et al. 2003; Ksiazek et al. 2003; Peiris et al. 2003; Rota et al. 2003).

Erreger

Elektronenoptische Darstellungen zeigen coronavirustypische Strukturen (s. Kap. 25.4). Nach Überwindung initialer Probleme ist der Erreger jetzt leicht in verschiedenen Zellkultursystemen anzüchtbar.

Vollständige Genomsequenzierungen des neuen Erregers zeigen eine für Coronaviren typische Genomstruktur, die Nukleotidsequenz weist aber nur eine geringe Homologie mit zuvor bekannten Coronaviren des Menschen, jedoch eine etwas größere Übereinstimmung mit Coronavirussequenzen aus dem Tierreich auf. Der Erreger gehört vermutlich zu einer neuen Gruppe innerhalb der Familie der Coronaviren, deren Reservoir noch nicht feststeht (s. unten). Sequenzuntersuchungen verschiedener Isolate zeigen, dass verschiedene Virusstämme zirkulieren (Ruan et al. 2003).

Epidemiologie

Das SARS-assoziierte Coronavirus (SARS CoV) hat sich, ausgehend von der südchinesischen Provinz Guandong (ehemals Kanton), im südostasiatischen Raum mit Schwerpunkt China, Hong Kong, Taiwan, Beijing sowie Singapur verbreitet. Es kam aber auch weltweit zu lokal begrenzten Ausbrüchen, insbesondere in Kanada und den USA. Weltweit gemeldet sind bislang (Stand 02.06.2003) 8384 Erkrankungen mit 770 Todesfällen (WHO), davon 5328 (334 Todesfälle) in China, 1746 (282) in Hong Kong, 684 (81) in Taiwan und 206 (31) in Singapur. Die am stärksten betroffene Region außerhalb des asiatischen Raums ist Toronto/Kanada mit 198 Erkrankungen und 30 Todesfällen. Zurzeit melden v. a. Taiwan und Toronto täglich neue Verdachtsfälle bei rückläufigen Meldungen aus den anderen Regionen.

Epidemiologisch wird eine Zoonose vermutet, als möglicher Übermittler stehen Wildtiere (z. B. Zibetkatze, Marderhund, Sonnendachs) in Verdacht. Ob sie auch das Erregerreservoir darstellen, ist derzeit ungeklärt. Eine rein mechanische Übertragung durch Nagetiere oder Schaben ist vorstellbar, wenn diese in hygienisch schlecht bestellten Behausungen mit kontaminiertem Material in Berührung kommen.

Gesichert ist, dass ein an SARS Erkrankter das Virus über respiratorische Sekrete, v. a. Sputum, ausscheidet und teilweise hochansteckend ist. Eine Übertragung setzt den relativ engen Kontakt zu Rachentröpfchen eines symptomatisch Erkrankten voraus, obwohl auch von Transmissionen durch schlecht aufgestellte Belüftungseinrichtungen in Wohnkomplexen berichtet wurde.

Im Gegensatz zur Influenza sind SARS CoV-Träger in der Regel erst nach dem Fieberanstieg infektiös. Bisher ist unbekannt, ob Gesunde oder mild Erkrankte eine zusätzliche Rolle bei der Übertragung spielen. In manchen Fällen traten, ausgelöst durch einzelne eingereiste Indexpatienten, Erkrankungshäufungen auf: SARS-Patienten, von denen mindestens 10 weitere Ansteckungsfälle ausgehen, werden deshalb auch als »super-spreader« bezeichnet. Auch indirekte Übertragungsmöglichkeiten, z. B. durch mit Stuhl kontaminiertes Trinkwasser, und Schmierinfektionen können bislang nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Stabilität des Virus ist zwischen Rotaviren und respiratorischen Synzytialviren einzuordnen. Das SARS CoV ist als Hospitalkeim einzustufen, da die Übertragung hauptsächlich nosokomial erfolgt. Viele der Infizierten sind Krankenhausmitarbeiter bzw. Familienangehörige.

Krankheitsbilder

Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 2–10 Tage. Es kommt typischerweise zu einem fulminanten Krankheitsbeginn mit hohem Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) und prodromalen Symptomen wie Kopfschmerzen, Myalgien und allgemeinem Unwohlsein (Rickerts et al. 2003). Innerhalb weniger Tage kommt es zu Atemwegssymptomen und seltener auch Magen-Darm-Beschwerden (für weitere Details s. Kap. 8.9.2).

Diagnose

Die Diagnose basiert auf einer Kombination von klinischen und epidemiologischen Informationen gemäß der Falldefinition der WHO (s. auch Kap. 8.9.2).

Labordiagnostisch ist der Erregernachweis mittels RT-PCR aus respiratorischen Probenmaterialien Mittel der Wahl, da die Virusvermehrung in der Zellkultur nur in Hochsicherheitslaboratorien der Stufe 3 durchgeführt werden darf. Am besten geeignet sind aufgrund der größeren darin enthaltenen Viruskonzentration Sputum und bronchoalveoläre Lavage (BAL). Abstriche aus dem Rachenraum haben ein gewisses Risiko falsch-negativer Resultate. Der Virusgenomnachweis aus dem Stuhl ist insbesondere bei schon länger bestehender klinischer Symptomatik sehr gut möglich.

Das Virus ist frühestens nach 3 Tagen, aber anschließend über einen sehr langen Zeitraum (bis zu 40 Tage) mittels RT-PCR nachweisbar. Allerdings handelt es sich dann nicht mehr um infektiöse Viruspartikel, was mit Virusisolierungsversuchen aus dem Stuhl gezeigt werden konnte (ab 10 Tage nach Infektion kein Virus mehr anzüchtbar). Zum Nachweis einer länger zurückliegenden Infektion, frühestens 10–14 Tage nach Beginn der Symptomatik, stehen Antikörpertests (IFT, Neutralisationstest, ELISA) zur Verfügung. Ein negatives Testergebnis schließt einen SARS-Verdacht nicht aus, weil er erst in der 2. Krankheitswoche positiv wird.

Die Empfindlichkeit der Nachweisverfahren und die Eignung unterschiedlicher Probenmaterialien sowie geeignete Zeitpunkte der Probenentnahme im Krankheitsverlauf müssen noch definiert werden.

Differenzialdiagnostisch sind v. a. Infektionen mit den üblichen Pneumonieerregern wie Influenza-, Parainfluenza-, respiratorische Synzytial- u. a. Viren und bakteriellen Erregern wie Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien etc. in Betracht zu ziehen.

Therapie und Prävention

Eine kausale Behandlung der Infektion mit SARS CoV gibt es bislang nicht. Verschiedene potenzielle antivirale Wirkstoffe werden derzeit untersucht. In Zellkulturversuchen konnte eine Wirksamkeit von Interferonen, v. a. IN- β , sowie von Glycyrrhizin (Cinatl et al. 2003) nachgewiesen werden (klinische Therapie s. Kap. 8.9.2).

Laboruntersuchungen ergaben, dass das SARS CoV eine höhere Stabilität in der Umwelt aufweist als andere bekannte humane Coronaviren. Bei 56°C kommt es aber zu einer schnellen Inaktivierung. Der Erreger ist gegenüber den handelsüblichen Desinfektionsmitteln empfindlich.

Die Impfstoffentwicklung wird zzt. intensiv vorangetrieben; ein Impfstoff ist aber in näherer Zukunft nicht verfügbar. Die einzige Prävention liegt derzeit in der strikten Isolation Erkrankter sowie in der umfassenden Identifizierung von Kon-

taktpersonen, in Schutzmaßnahmen des medizinischen Personals (Atemmasken, Handschuhe, Schutzbrille, Überkittel) und in konsequenter Hygiene einschließlich entsprechender Desinfektion. Gegebenenfalls soll die Gesundheitskontrolle von Ausreisenden aus Endemiegebieten eine globale Ausbreitung verhindern.

Fazit für die Praxis

- Erreger
SARS-assoziiertes Coronavirus, vermutlich aus einer neuen Gruppe innerhalb der Familie der Coronaviren.
- Epidemiologie
Erster Ausbruch in der südchinesischen Provinz Guangdong, Ausbreitung im südostasiatischen Raum, weltweit lokal begrenzte Ausbrüche. Vermutlich Zoonose, Übertragung durch Tröpfcheninfektion, evtl. durch kontaminiertes Trinkwasser und Schmierinfektionen.
- Krankheitsbilder
Inkubationszeit 2–10 Tage, hohes Fieber (>38°C), trockener Husten, Kopfschmerzen, Myalgien, allgemeines Unwohlsein, Magen-Darm-Beschwerden.
- Diagnose
Kombination klinischer und epidemiologischer Informationen gemäß der Falldefinition der WHO.
Labor: RNA-Nachweis mittels RT-PCR in respiratorischen Sekreten und Stuhl, Virusisolierung in Zellkultur möglich, Antikörpernachweis im IFT, NT, ELISA (frühestens 10 Tage nach Beginn der Symptomatik).
- Therapie und Prävention
Keine kausale Therapie und kein Impfstoff derzeit verfügbar, strikte Isolation Erkrankter, konsequente Hygiene, Schutz des medizinischen Personals durch Atemmasken, Handschuhe, Schutzbrille und Überkittel.

Literatur zu Kap. 8.9.1

- Anderson LJ; SARS Working Group (2003) A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348: 1953–1966
- Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW (2003) Glycyrrhizin, an active component of liquoric roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* (in press)
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW (2003) Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348: 1967–1976
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Penaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Gunther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ (2003) Characterization of a novel

coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300: 1394–1399

Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY; SARS study group (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361: 1319–1325

Rickerts V, Wolf T, Rottmann C, Preiser W, Drosten C, Jakobi V, Leong HN, Brodt HR (2003) Clinical presentation and management of the severe acute respiratory syndrome (SARS). *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1109–1114

Ruan Y, Wei CL, Ee LA, Vega VB, Thoreau H, Yun STS, Chia J-M, Ng P, Chiu KP, Lim L, Tao Z, Peng CK, Ean LOL, Lee NM, Sin LL, Ng LFP, Chee RE, Stanton LW, Long PM, Liu ET (2003) Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 361: 1779–1785

Stöhr K (2003) A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361: 1730–1733

8.9.2 Klinik und Therapie

M. Allewelt, H. Lode

Klinische Falldefinition

- Verdachtsfall
Die Definition eines SARS basiert auf einer Kombination von klinischen und epidemiologischen Informationen. Der Verdachtsfall begründet sich auf:
 - Fieber (>38°C)
 - und
 - Husten oder Dyspnoe
 - und
 - engen Kontakt (Pflege, gemeinsamer Haushalt, direkter Kontakt zu respiratorischen Materialien oder anderen Körperflüssigkeiten eines Verdachts- oder nachgewiesenen Falles)
 - und/oder
 - Reise- oder Wohnanamnese in Regionen mit einer aktuell nachgewiesenen lokalen Übertragung von SARS.
- Wahrscheinlicher Erkrankungsfall
Die Wahrscheinlichkeit eines SARS steigt, sofern die folgenden Kriterien erfüllt sind:
 1. Radiologisches Bild mit Infiltraten im Sinne einer Pneumonie oder eines ARDS.
 2. Positiver Nachweis von SARS-Coronavirus mittels einer oder mehrerer Methoden.
 3. Verstorbener Verdachtsfall, dessen Obduktionsbefunde mit einem ARDS ungeklärter Ätiologie in Einklang zu bringen sind.
- Abschluss eines SARS
Sofern Symptome und Verlauf der Erkrankung mit einer anderen Krankheit schlüssig erklärt werden können, sollte der Verdacht auf SARS zurückgezogen werden.

Klinik

Das klinische Bild des SARS ist unspezifisch und entspricht im Wesentlichen dem Ablauf einer atypischen Pneumonie mit sehr

variablen Schweregrad. Dies liegt auch begründet in der derzeit noch eng gefassten Definition der Erkrankung. Ob milde Krankheitsverläufe mit einem subklinischen Verlauf oder sogar ein primär chronischer Verlauf möglich sind, ist unbekannt. Auch die Möglichkeit eines primär extrapulmonalen Ablaufes von Infektionen mit SARS-Coronavirus ist noch ungeklärt. Diarrhö ist eine übliche Manifestation anderer Coronaviruserkrankungen, und eine prolongierte Ausscheidung von SARS-Coronavirus mit Fäzes wurde beschrieben.

Klinische Präsentation

Grippeartige Symptome werden als häufige Manifestation von SARS beschrieben. Die Inkubationszeit wird derzeit mit 2–10 Tagen angenommen. Neben Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ (Definitionskriterium) sind Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und ein allgemeines Krankheitsgefühl häufiger als Symptome anzutreffen als die Produktion von Sputum, Halsschmerzen, Fließschnupfen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö (s. auch Tabelle 8-32).

Die wesentlichen Auffälligkeiten in den Laboruntersuchungen umfassen eine Lymphopenie, Leukopenie und Thrombozytämie, eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH), Aspartat-Aminotransferase (GPT) und der Kreatinkinase (CK), nicht aber der CK-MB.

Radiologische Befunde

SARS hat keine eigenständige charakteristische Radiomorphologie. Klinische Verläufe ohne pulmonale radiologische Veränderungen sind möglich, aber mit etwa 20% eher selten. Eine Unterscheidung zu anderen Formen von Pneumonien ist nach radiologischen Kriterien nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Bereits zu Beginn der klinischen Erkrankung kann ein bilaterales fleckförmiges Infiltrat nachweisbar sein, häufiger ist eine einzelne, unilaterale Infiltration. Im Verlauf von 1–2 Tagen findet häufig eine uni- oder bilaterale Ausbreitung mit konfluierenden oder interstitiellen Infiltraten statt. Im Regelfall korrelieren die Ausdehnung und die Dynamik der radiologischen Veränderungen mit dem klinischen Schweregrad und dem Verlauf der Erkrankung.

Wechselnde Lokalisation von Infiltraten wird häufig beobachtet. Computertomographisch sind die radiologischen Veränderungen häufig als subpleurale fleckförmige Infiltrate nach-

zuweisen ähnlich dem Bild bei akuter interstitieller Pneumonie oder Bronchiolitis obliterans. Pleuraergüsse, pulmonale Einschmelzungen oder eine hiläre Lymphadenopathie wurden nicht beschrieben. Nach Ausheilung blieben bei einer geringen Zahl von Patienten fibrosierende pulmonale Veränderungen radiologisch nachweisbar.

Klinischer Verlauf

SARS zeichnet sich durch eine hohe Variabilität im klinischen Verlauf aus und umfasst sowohl milde Verläufe mit folgenloser Ausheilung als auch schwere Verläufe mit respiratorischem Versagen, der Ausbildung eines ARDS mit Multiorganversagen und einer hohen Letalität. Schwere Verläufe führen in der Regel über 7–10 Tage zur Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung und zur Beatmungspflichtigkeit. Eine Assoziation des Ausmaßes von Lymphopenie und von Leberfunktionsstörungen mit der Verlaufsschwere einer SARS-Erkrankung scheint vorzuliegen. Die durch RT-PCR gemessene Viruslast im zeitlichen Verlauf mit einer höchsten Viruslast um Tag 10 des klinischen Verlaufs legt nahe, dass eine klinische Verschlechterung eher auf einem immunologischen Geschehen als auf einer unkontrollierten Virusreplikation basiert.

Die durchschnittliche Schwere der Erkrankung und die Häufigkeit von Komplikationen scheinen u. a. abhängig vom Lebensalter zu sein. Charakteristisch ist insbesondere der blande Verlauf im Kindesalter, wohingegen ein höheres Lebensalter und ein Diabetes in der Regel als prognostisch ungünstigere Faktoren gelten.

Letalität

Eine verlässliche Einschätzung der Letalität an SARS sowie Risikofaktoren, welche für einen fatalen Verlauf disponieren, ist derzeit nur sehr eingeschränkt möglich. Die Schwierigkeit einer verlässlichen Erfassung der krankheitsspezifischen Letalität liegt außer in einer Beurteilung der Qualität einer adäquaten symptomatischen Therapie am ehesten an der Präzision des diagnostischen Nachweises von SARS-Coronavirus. In bisherigen Fallstudien liegt die Letalität zwischen 5 und 10%, eine Letalität von bis zu 20% wird als realistisch eingeschätzt. Neben höherem Lebensalter scheinen insbesondere begleitende Erkrankungen eine prognostisch ungünstige Bedeutung zu haben.

■ Tabelle 8-32. Klinische Präsentation von Patienten mit SARS. [Nach 2]

Symptome	[% Gesamt]	Laborergebnisse	Wert \pm SD
Fieber	100	Hämoglobin [g/Tagl]	13,5 \pm 1,7
Schüttelfrost	73	Leukozyten [$\times 10^9/\text{nl}$]	5,1 \pm 2,1
Myalgien	61	Neutrophile [$\times 10^9/\text{nl}$]	3,9 \pm 2,0
Husten	57	Thrombozyten [$\times 10^9/\text{nl}$]	150,2 \pm 60,1
Kopfschmerzen	56	Lymphozyten [$10^9/\text{nl}$]	0,9 \pm 0,7
Krankheitsgefühl	43	Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	99,0 \pm 111,8
Sputumproduktion	29	Harnstoff [mmol/l]	4,7 \pm 5,1
Halsschmerzen	23	Bilirubin [mmol/l]	10,0 \pm 19,4
Fließschnupfen	23	ALAT [IU/l]	60,4 \pm 150,4
Übelkeit	20		
Diarrhö	20		

Therapie

Therapiemanagement

Insbesondere im klinischen Bereich ist eine konsequente Isolation von Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener SARS-Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Das Tragen entsprechend zertifizierter Masken, Kittel, Handschuhe sowie eine Händereinigung und -desinfektion bei bzw. nach Patientenkontakt sind erforderlich. Auch Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener SARS-Infektion sollten eine entsprechende Atemmaske tragen. Bei Patienten auf der Intensivstation, welche intubiert und beatmet sind, ist ein geschlossenes Schlauchsystem erforderlich. Gleiches gilt für Patienten, die nichtinvasiv beatmet werden.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Behandlungsstrategien von SARS sind bislang nur im Rahmen unkontrollierter Fallbeschreibungen dokumentiert. Ribavirin und Steroide wurden in bisherigen Untersuchungen als die häufigsten Substanzen eingesetzt (s. auch Übersicht).

Vorläufige therapeutische Optionen zur Behandlung von Patienten mit vermutetem oder wahrscheinlichem SARS (nach [5])

- Antibiotische Therapie
 - Levofloxacin 500 mg/Tag, i.v. oder p.o.
 - Clarithromycin 2-mal 500 mg/Tag p.o. und Aminopenicillin + β -Laktamaseinhibitor 3-mal/Tag (insbesondere bei Kindern, Schwangeren oder Patienten mit TBC-Verdacht)
 - Ribavirin (10–14 Tage)
 - Ribavirin 400 mg 3-mal/Tag (Tagesdosis 1200 mg) i.v. für mindestens 3 Tage bzw. bis zur Stabilisierung des klinischen Zustands
gefolgt von Ribavirin 2-mal 1200 mg/Tag p.o. (Tagesdosis 2400 mg)
- Kortikosteroide (21 Tage)
 - Methylprednisolon 1 mg/kgKG alle 8 h i.v., 5 Tage (3 mg/kgKG/Tag)
gefolgt von Methylprednisolon 1 mg/kgKG alle 12 h i.v., 5 Tage (2 mg/kgKG/Tag)
gefolgt von Methylprednisolon 0,5 mg/kgKG/Tag p.o. alle 12 h, 5 Tage (1 mg/kgKG/Tag)
gefolgt von Prednisolon 0,5 mg/kgKG/Tag p.o., 3 Tage
gefolgt von Prednisolon 0,25 mg/kgKG/Tag p.o., 3 Tage
- Steroidstoßtherapie
 - Indikation:
Verschlechterung von klinischem Zustand oder Sauerstoffsättigung oder radiologischem Befund bzw. persistierende Lymphopenie
 - 2-mal 500 mg i.v. für 2 Tage, dann Fortsetzung des üblichen Steroidschemas

Die Bedeutung von Ribavirin erklärt sich aus seiner breiten Wirksamkeit gegen eine Vielzahl von RNA-Viren. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Ribavirin (z. B. Hämolyse) schränkt eine breite Anwendung dieser Substanz jedoch ein. Steroide werden vorwiegend eingesetzt, weil als ein wichtiges pathogenes Prinzip von SARS die Schädigung von Lungenparenchym durch Zytokine angesehen wird.

! Zur Erfassung einer möglicherweise differenzialdiagnostisch schwer abgrenzbaren bakteriellen oder durch atypische Erreger verursachten Pneumonie ist in jedem Fall eine antibiotische Therapie indiziert.

Derzeit wird eine Indikation zur Behandlung mit Ribavirin und Methylprednisolon bei Patienten mit vermutetem oder wahrscheinlichem SARS gesehen,

1. wenn ausgedehnte oder bilaterale pulmonale Infiltrationen vorliegen,
2. wenn die radiologischen Veränderungen und Fieber für mehr als 2 Tage persistieren,
3. wenn eine klinische Verschlechterung eintritt,
4. wenn eine Sauerstoffsättigung unter Raumluft von <95% vorliegt.

Literatur zu Kap. 8.9.2

1. Wong KT, Antonio GE, Hui DS et al. (2003) Radiology (epub, Vorabveröffentlichung)
2. Lee N, Hui D, Wu A et al. (2003) NEJM; 348 (20): 1986–1994
3. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA et al. (2003) JAMA (epub, Vorabveröffentlichung)
4. Peiris JS, Lai ST, Poon LL et al. (2003) Lancet 361 (9366): 1319–1325
5. So LK, Lau AC, Yam LY et al. (2003) Lancet 361 (9369): 1615–1617