

NORBERT SUTTORP

2.1	Pathogen-Wirts-Interaktion und mikrobiologische Diagnostik	43
2.2	Prinzipien der antiinfektiven Therapie	47
2.3	Multiorganinfektionen – komplexe klinisch-infektiologische Krankheiten	52



2.1 Pathogen-Wirts-Interaktion und mikrobiologische Diagnostik

MARTIN MIELKE

2.1.1

Infektion = Exposition + Disposition

Infektionskrankheiten fallen durch ihre Übertragbarkeit, d. h. die *Kontagiosität* der von ihnen befallenen Patienten und die daraus folgende *endemische* oder *epidemische Häufung* gleichförmiger Krankheitsbilder auf. Nur wenige Krankheiten des Menschen haben eine so eindeutig definierte *Ätiologie*. Dennoch sollte die bahnbrechende Entdeckung der mikrobiellen Ursachen von Infektionskrankheiten gegen Ende des vorletzten Jahrhunderts nicht zur Annahme führen, dass der Zusammenhang zwischen Erreger und Erkrankung monokausal sei. Erst das Zusammentreffen aus *Exposition* (gegenüber dem infektiösen Agens) und *Disposition* (des Wirtes) führt zur Infektion. Darüber hinaus ist Infektion nicht gleichbedeutend mit Krankheit.

Eine Infektion liegt vor, wenn

- ein zur Infektion befähigter (pathogener) Mikroorganismus
- in einen empfänglichen Wirt
 - eingedrungen ist,
 - sich in ihm vermehrt oder angesiedelt und
 - Schädigungs- oder Abwehrreaktionen hervorgerufen hat.

Von der Infektion sind daher die *Kontamination* und die *Kolonisation* abzugrenzen, bei denen der Mikroorganismus weder die Körperoberfläche durchdringt noch Abwehrreaktionen hervorruft.

Sowohl die Befähigung des Erregers zur Infektion als auch die Empfänglichkeit des Wirtes haben dabei sowohl eine genetisch determinierte (angeborene) als auch eine adaptive Komponente. Eine *Infektionskrankheit* tritt auf, wenn die *Infektionsdosis* oder das Schädigungsvermögen (*Virulenz*) des Erregers ausreichen, Zellen oder Gewebe des Wirtes (für diesen wahrnehmbar) direkt zu schädigen oder die Wirtsabwehr mit einer mit Symptomen oder Beschwerden einhergehenden *entzündlichen Reaktion* verbunden ist. Infektionen können daher auch inapparent verlaufen und sind dann nur durch Einsatz mikrobiologischer oder immunologischer Methoden nachweisbar. Alle Aspekte der Infektiologie einschließlich der Diagnostik, der Prophylaxe und der Therapie leiten sich aus diesen grundlegenden Zusammenhängen ab. Für die Behandlung von Infektionskrankheiten gilt daher grundsätzlich, dass sie unvollständig ist, solange nicht

a) der Erreger und b) die Disposition des Patienten bekannt sind.

2.1.2

Exposition und Expositionsprophylaxe

Aus der Vielzahl der in der Natur vorkommenden Mikroorganismen ist nur ein geringer Teil zum *Leben im humanen Milieu* (37 °C; Lysozym im Speichel; Gallensäuren im Darm, saure Hautoberfläche usw.) befähigt, von diesem wiederum nur ein kleiner Teil zur *Invasion* und zum *Überleben im Wirt*. Die Fähigkeit zur Invasion verschafft dem Pathogen einen Standortvorteil, indem es sich der Konkurrenz um Nährstoffe durch Erschließen eines neuen Habitats, dem Wirtsgewebe, entziehen kann. Hierin besteht die evolutionäre Triebkraft für die Vermehrung und Verbreitung von (obligat) pathogenen Mikroorganismen. Im Zusammenhang mit Verletzungen der *Integrität der Invasionsbarrieren* (durch Stich, Biss, Unfall- oder Verbrennungstrauma, invasive medizinische Maßnahmen etc.) können Mikroorganismen allerdings auch ohne spezifische Befähigung in einen Makroorganismus eindringen und so z. B. lokale Wundinfektionen oder Septikämien hervorrufen. Mikroorganismen, die erst unter solchen Bedingungen der Vorschädigung des Wirtes Krankheitszustände hervorrufen, werden als *fakultativ pathogen*, solche, die von Störungen der Wirtsabwehrmechanismen profitieren, auch als *Opportunisten* bezeichnet.

Zur Infektion sind Vertreter aller Klassen von Mikroorganismen, also Viren, Bakterien und Pilze sowie ein- und mehrzellige Parasiten (Protozoen, Metazoen; Rund-/Plattwürmer) befähigt. Die *physiologischen Eigenschaften* dieser Mikroorganismen determinieren ihren Standort und ihre Überlebensfähigkeit in der Natur bzw. im Zusammenhang mit dem Menschen. Der natürliche Standort (*Reservoir*) und der *Übertragungsmodus* eines Erregers sowie die *Dichte der empfänglichen Bevölkerung* bestimmen die Verbreitung einer Infektion. Dementsprechend lassen sich z. B. Infektionen abgrenzen, die in bestimmten Klimaten endemisch (Tropenkrankheiten), in unseren Breiten aber nur als *importierte Infektionen* vorkommen.

Eine besondere Umgebung stellt auch das Krankenhaus dar (nosokomiale Infektionen). Die moderne, invasive Medizin schafft neben iatrogenen Eintrittspferten (z. B. katheterassozierte Infektionen) auch ungewöhnliche Übertragungswege, wie beispielsweise die Übertragung durch *Bluttransfusion* oder *Organtransplantation*, sowie durch den Einsatz breit wirksamer *Antibiotika* einen besonderen Selektionsdruck auf empfindliche Bakterien der physiologischen Flora mit der Konsequenz der Verbreitung von multiresistenten Bakterien.

Infektionen können aus der körpereigenen Flora resultieren (*endogene Infektionen*) oder durch homologe (von Mensch zu Mensch) oder heterologe (von Tier zu Mensch; Zoonosen) Übertragung bzw. durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen der unbelebten Umwelt erworben werden (*exogene Infektionen*). Die Übertragung kann dabei entweder

- über die Luft (*aerogen/inhalativ*) via Tröpfchen und Staub,
- über kontaminiertes Wasser und Lebensmittel (*alimntär/oral*, fäkal-oral),
- durch direkten Kontakt (*sexuell*, Schmierinfektion, Tierkontakt/Zoonosen, *traumatisch*/Inokulation),
- *vektoriell* (Inokulation) oder
- durch „Transfusion“ (intrauterin/*diaplazentar*, iatrogen) erfolgen.

Erreger, die in besonders hohem Maße an das humane Milieu angepasst sind und außerhalb des Körpers rasch absterben, werden typischerweise nur bei engem Körperkontakt, also sexuell übertragen. Der Altersgipfel dieser Erkrankungen liegt dementsprechend bei 15–40 Jahren.

Maßnahmen der *Infektionsprophylaxe* leiten sich unmittelbar aus der Kenntnis derartiger Zusammenhänge durch *Vermeidung der Exposition* bzw. der *Unterbrechung der Infektionswege/-ketten* ab.

Ein Sonderfall einer endogenen Infektion liegt bei der *Reaktivierung chronisch-persistierender/latenter Infektionen* vor. Hierzu sind insbesondere Viren der Herpesgruppe, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii, humane Papillomaviren, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Hepatitis-B- und -C-Virus sowie HIV befähigt.

Ausführliche Hinweise zu wirksamen Maßnahmen der Hygiene finden sich in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, die vom Robert Koch-Institut herausgegeben wird (www.rki.de).

2.1.3

Disposition und Immunprophylaxe

Die Empfänglichkeit des Wirtes wird zum einen von der Intaktheit seiner *Invasionsbarrieren* (Körpergrenzflächen: Haut bzw. Schleimhäute der Konjunktiven, des Respirations-, des Gastrointestinal- und des Genitaltraktes), zum anderen vom Grad seiner *Resistenz* und Immunität – dem *Immunrepertoire* – bestimmt. Nahezu jeder Infektionskrankheit liegt eine Disposition zugrunde. Nur wenige „obligat pathogene“ Mikroorganismen rufen in jedem befallenen Wirt eine Erkrankung hervor. Typische *disponierende Faktoren* sind Schädigungen von Haut und Schleimhaut z. B. durch Verbrennung, Mazeration, Druck (Intertrigo,

Dekubitus), Fremdkörper oder erkrankungsbedingte Vorschädigung wie z. B. bei atopischer Dermatitis, Psoriasis oder einem Ekzem anderer Ursache. Eine Infektionsdiagnose ohne Angabe der Disposition (... auf dem Boden von ...) ist unvollständig.

Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen disponierenden Faktoren bzw. den verschiedenen Funktionsträgern des Immunsystems und dem aus entsprechenden Defekten resultierenden Spektrum opportunistischer Erreger sind von praktischer Bedeutung, da sie die Eingrenzung der Verdachtsdiagnosen bei bekanntem *Immundefekt* und die Einleitung einer kalkulierten Therapie einerseits bzw. Rückschlüsse auf den Immundefekt bei kritischer Analyse aufgetretener Infektionen andererseits erlauben.

Einige Phasen des Lebens sind typischerweise mit erhöhter, je nach *Lebensalter* unterschiedlicher Disposition für Infektionen verbunden. Hierzu gehören insbesondere die extremen Lebensalter, d. h. die Embryonalzeit bis zum Alter von 2 Jahren und die Zeit jenseits der 6. Lebensdekade. Ein weitgehend ausgereiftes Immunrepertoire wird im Allgemeinen erst im Alter von 10 Jahren erreicht. Auch geschlechtsspezifische Hormone haben einen Einfluss auf die Disposition und damit Anteil an *Geschlechtsunterschieden* in der Häufigkeit von Infektionen. Von besonderer Bedeutung sind *Infektionen in der Schwangerschaft*, da hier neben einer Infektionsdisposition die Gefährdung des Ungeborenen und die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten zu bedenken sind. Komplizierend sind auch vorbestehende *Nieren- und Leberschäden*, die, wenn sie kombiniert vorkommen, z. B. den Therapieerfolg bei Tuberkulose durch Beeinträchtigung von Resistenzmechanismen und Einschränkung der Therapiemöglichkeiten entscheidend beeinträchtigen können. Ein *Diabetes mellitus* geht mit Störungen der Mikrozirkulation und Beeinträchtigungen der Granulozytenfunktion, eine *Leberzirrhose* mit erheblicher Reduktion der Phagozytosefunktion der Leber einher. Letztere erklärt, zusammen mit Aspirationsituationen, das erhöhte Risiko für Pneumokokkenmeningitiden bei Alkoholikern.

Die Empfänglichkeit des Wirtes kann durch Maßnahmen zum Erhalt bzw. zur Steigerung der Resistenz bzw. der Immunität verändert werden. Zu den allgemeinen Maßnahmen, die *Resistenzminderung* vermeiden helfen, zählen eine ausreichende Protein-, Vitamin- und Mineral- (z. B. Zink-)zufuhr, Haut- und Mundpflege, Lichtexposition (Vitamin-D-Produktion und Makrophagenfunktion), die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Luftfeuchtigkeit sowie die Vermeidung von Noxen (Rauch/Smog, Alkohol).

Spezifische Immunprophylaxe beruht a) auf der Applikation präformierter Antikörper (*passive Immunisierung*) sowie b) der Induktion spezifischer B- und

T-Zellen durch Impfung (**aktive Immunisierung**). Zuverlässige und aktuelle Empfehlungen zu Impfmaßnahmen werden von der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut erarbeitet und veröffentlicht (www.rki.de). Informationen zu zugelassenen Impfstoffen sind auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Institutes (www.pei.de) zu finden oder beim Hersteller zu erfragen. Trotz erheblicher Fortschritte bei der Impfstoffentwicklung stehen für eine Reihe weitverbreiteter Infektionen bisher keine praktikablen Vakzinierungsstrategien zur Verfügung. Ein gemeinsames Merkmal dieser Gruppe von Infektionen ist ihre Abwehr durch Mechanismen der zellulären Immunität.

Im Falle einer Exposition gegenüber Erregern mit langer Inkubationszeit, wie z. B. dem Hepatitis-B- oder dem Tollwutvirus, ist eine **postexpositionelle Immunophylaxe** (www.rki.de) möglich. Nach HIV-Exposition (Inokulation) ist innerhalb eines schmalen Zeitfensters **postexpositionell eine Chemoprophylaxe** (www.rki.de) sinnvoll. Der Eradikation des üblicherweise persistierenden Erregers dient auch die Chemoprophylaxe nach dokumentierter M.-tuberculosis-Infektion (z. B. nach Exposition und Tuberkulinkonversion).

Unter besonderen Bedingungen kann die Resistenz gegenüber Infektionen durch prophylaktische Applikation von Antibiotika (vor Exposition) erhöht werden. Hier zu nennen ist der prophylaktische Nutzen einer **Endokarditisprophylaxe** vor einer invasiven Maßnahme. Für verschiedene Operationen ist in Studien der Wert einer **perioperativen Chemoprophylaxe** belegt.

2.1.4 Pathogenetische Grundlagen der Infektionsdiagnostik

Mikroorganismen unterscheiden sich in ihrem Aufbau von menschlichen Zellen. Auf Grund dieser strukturellen Unterschiede werden sie vom Wirt als „fremd“ erkannt und lösen eine begrenzte Zahl von Wirtsreaktionen aus: die Akute-Phase-Reaktion sowie unterschiedliche – durch die Art der beteiligten Zellen definierte – Entzündungsreaktionen (serös, hämorrhagisch, eitrig, lymphoplasmazellulär, eosinophil, granulomatös). Artfremde Strukturen („danger signals“) stellen u. a. **Zellwandbestandteile** von Bakterien und Pilzen dar. Mikroorganismen-typische Zuckerstrukturen (z. B. Lipopolysaccharide, Peptidoglykane, Lipoteichonsäuren, Mannan) binden an entsprechende **Rezeptoren auf Phagozyten** und triggern eine proinflammatorische Reaktion. Im Rahmen bakterieller Infektionen kommen entsprechend Fieber, Erhöhung des C-reaktiven Proteins sowie Granulozytose mit Linkerschiebung zur Beobachtung. Viren induzieren eine eher seröse bzw. lymphoplasmazelluläre Entzündung, Parasiten eine Th2-Zell-vermittelte eosinophile Reaktion. Intrazel-

lulär vitale Bakterien und Pilze rufen eine Th1-vermittelte, monozytär-dominierte granulomatöse Entzündung hervor.

Die **Allgemeinsymptome der Infektion** beruhen auf der Freisetzung von Mediatoren (IL-1, -6, -8, -12, TNF- α , IFN- γ) aus Phagozyten, natürlichen Killerzellen und Lymphozyten. Nahezu pathognomonische Blutbildveränderungen treten, bedingt durch besondere Erregerigenschaften, bei Keuchhusten, infektiöser Mononukleose und Aids auf. Systemische Infektionen, die mit einer ausgeprägten Immunantwort einhergehen, sind häufig durch einen zweigipfeligen Temperaturverlauf (Generalisation und Organmanifestation) sowie eine begleitende Lymphknoten- und Milzschwellung charakterisiert.

Über die allgemeinen proinflammatorischen Produkte der Erreger hinaus zeichnen sich pathogene Mikroorganismen durch den Besitz spezifischer Antigene sowie spezieller **Virulenzfaktoren** aus. Letztere lassen sich nach ihrer Funktion in **Adhäsine**, **Invasine**, **Aggressine** und **Evasionsfaktoren** einteilen. Adhäsine vermitteln die Kolonisation der Schleimhäute, während Invasine die Aufnahme in Zellen und die Überwindung der Schleimhautbarriere induzieren. Beide Faktoren sind auch am Organotropismus von Mikroorganismen beteiligt. Nach Eindringen des Erregers in das Wirtsgewebe ist ein Überleben nur dann möglich, wenn sich der Erreger den Abwehrmechanismen des Wirtes entziehen kann. Hierzu dienen Evasionsfaktoren, die z. B. Resistenz gegen Komplementfaktoren, Phagozytose oder intrazelluläre Abtötung vermitteln. Als Aggressine werden mikrobielle Faktoren bezeichnet, die zu direkter Schädigung von Zellen oder Geweben führen (z. B. Toxine). Eine besondere Form der mikrobiell-induzierten Pathogenese stellt die Fähigkeit bestimmter Bakterien (z. B. *Helicobacter pylori*) und Viren (z. B. EBV, HBV, HPV) zur Induktion **maligner Entartung** dar.

Spezifische immunologische Reaktionen sind häufig gegen Virulenzfaktoren gerichtet, sodass diese auch als Antigene wirken können. Eine Vielzahl von Impfstoffen basiert auf diesem Mechanismus (z. B. toxinneutralisierende Antikörper, kapselbindende [opsonisierende] Antikörper und adhäsionsspezifische Antikörper).

2.1.5 Diagnostik

Am Anfang jeder Infektionsdiagnostik stehen zwei Fragen:

- Liegt der vorliegenden Erkrankung eine Infektion zugrunde?
- Um welche Klasse von Erregern (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) handelt es sich?

Eine Diagnose bis zur Speziesebene sowie die Resistenzbestimmung setzen gegenwärtig noch den Erregernachweis durch Anzucht voraus. Bei genauer Kenntnis des Resistenzmechanismus kann künftig eine Aussage über die Resistenz gegen Chemotherapeutika auf der Basis genetischer Analysen z. B. mittels PCR möglich werden.

Erregernachweis

Für den Erregernachweis ist die Kenntnis des *geeigneten Untersuchungsmaterials* unabdingbar. Grundsätzlich gilt: Bei *akuten eitrigen Infektionen* ist die Asservierung von *Eiter* in Form eines Abstriches oder eines Abszess-/Empyempunktes angezeigt. Die *Diagnostik chronischer Infektionen*, insbesondere aber von Infektionen durch intrazellulär vitale Mikroorganismen, erfordert in der Regel eine *Gewebeprobe* bzw. einen *zellreichen Schleimhautabstrich* (z. B. zum Nachweis einer Chlamydieninfektion). Bei Verdacht auf eine Intoxikation kann die Untersuchung von Nahrungsmitteln wegweisend sein. Die *Probengewinnung* sollte immer gezielt und unter Vermeidung gleichzeitiger Erfassung von Standortflora erfolgen, da Letztere die Isolierung des Erregers erschwert bis unmöglich macht, in jedem Falle aber erheblich verzögert. Eine Entnahme vom Rand des Prozesses ist anzuraten, da häufig im Zentrum ablaufende nekrotisierende Prozesse den Erregernachweis erschweren („steriler“ Eiter). Besondere Beachtung bei Probengewinnung und -transport erfordern die physiologischen Ansprüche des Erregers an das umgebende Milieu (Atmosphäre, Feuchtigkeit, Nährstoffe), da Unkenntnis oder Missachtung die Anzucht bzw. den Nachweis von z. B. Anaerobiern, mikroaerophilen Bakterien oder von vegetativen Formen von Amöben, Trichomonaden und Lamblien unmöglich machen kann. Je nach Pathogenese und Stadium der Infektion kann das für den Erregernachweis am besten geeignete Untersuchungsmaterial verschieden sein. So kann für den Erregernachweis bei viraler Enzephalitis durch Enteroviren Stuhl oder Rachenspülwasser bzw. Nasopharyngealsekret das geeignete Untersuchungsmaterial sein.

Auch die Gewinnung von typischerweise mit Standortflora kontaminiertem Material kann optimiert werden. Die Qualität von Respirationstraktsekreten nimmt vom Sputum über Nasopharyngeal- und Trachealsekret bis zu bronchoskopisch gewonnenem Material zu. Sputum ist insbesondere für die Diagnostik der chronischen Bronchitis geeignet, sollte aber grundsätzlich nur nach Mundspülung mit klarem Wasser gewonnen werden. Für die Diagnostik bei Pneumonie sind dagegen Blutkulturen bzw. eine bronchoalveoläre Lavage sowie serologische Verfahren weitaus besser geeignet.

Um einen optimalen Ablauf der Diagnostik zu gewährleisten, muss mikrobiologisches Untersuchungsmaterial eindeutig gekennzeichnet sein (Name, U-Material, Entnahmedatum auf dem Probengefäß), einem schriftlichen Untersuchungsauftrag eindeutig zugeordnet werden können und dem für die Untersuchung zuständigen Labor innerhalb von 24 h zugeleitet werden. Jede Verzögerung des Transports und der Verarbeitung birgt die Gefahr des Absterbens des Erregers, die Gefahr des Überwachsens von Standortflora und die der artifiziellen Verschiebung von Mengenverhältnissen der vorhandenen Mikroorganismen durch unterschiedliches Verhalten in vitro. Um diese Effekte auf ein Minimum zu reduzieren, sind Abstriche im Transportmedium, Sekrete und Abszesspunktate in ausreichender Menge in sterilen verschraubbaren Gefäßen gekühlt zu lagern und zu transportieren.

Der Erregernachweis kann misslingen (*falsch-negativer Befund*), weil

- ungeeignetes Untersuchungsmaterial (falscher Entnahmeort, falscher Entnahmezeitpunkt, zu geringe Menge, falsche Abnahmetechnik) asserviert wurde,
- die Probenentnahme unter antibiotischer Therapie erfolgte,
- das Material zu lange unterwegs war (Überwachsen von Kontaminationsflora, Absterben des Erregers),
- ein ungeeignetes Nachweisverfahren eingesetzt wurde (Spezialverfahren erforderlich, Labor nicht informiert; Anzuchtbedingungen mangelhaft oder nicht vorhanden) oder
- weil die Sensitivität der zur Verfügung stehenden Nachweisverfahren zu gering ist.

Ein negatives Untersuchungsergebnis schließt daher das Vorliegen einer Infektion nie aus. *Falsch-positive Befunde* kommen dagegen bei Nachweisverfahren auf der Basis der Erregeranzucht selten vor (häufiger bei serologischen und molekularbiologischen Verfahren). In der Regel werden Sensitivität und Spezifität durch wiederholte Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten erhöht. Mehr als drei Proben sind allerdings selten in der Lage, die Nachweisrate wesentlich zu erhöhen.

Virale Infektionen werden überwiegend serologisch diagnostiziert. Anzucht und Antigen- bzw. Genomnachweis aus Blut, Liquor, Urin, Stuhl sind möglich, erfordern jedoch spezielle Abnahmetechniken (Rücksprache mit dem Labor).

Parasiten können in Abhängigkeit von der Phase der parasitären Infektionen in Blut, Gewebe, Darmlumen (Stuhl) oder Urin nachgewiesen werden. Beim Nachweis von Blutparasiten ist deren Lebenszyklus in Hinblick auf den geeignetsten Zeitpunkt der Probenahme zu berücksichtigen. Der Zeitraum zwischen der Infektion und dem für die Diagnostik bedeutsamen nachweisbaren Ausscheiden von Parasiten bzw.

deren Eiern, der als Präpatenzzeit bezeichnet wird, ist je nach Erreger unterschiedlich.

Hinsichtlich **Pilzinfektionen** gilt, dass Dermatomykosen durch den Erregernachweis in Nagel- und Hautschuppen (Abstriche sind ungeeignet), Verletzungs- und Systemmykosen durch Entnahme und Untersuchung von Gewebeproben diagnostiziert werden. Einige Systemmykosen lassen sich auch serologisch nachweisen. Besonders verdächtig auf eine Pilzinfektion sind schuppige, destruierende oder granulomatöse Entzündungsprozesse sowie Symptome im Bereich präformierter Höhlen (Sinus, Kavernen).

Wann immer Unklarheit über das am besten geeignete Untersuchungsmaterial bzw. die sinnvollste Form der Diagnostik herrscht, sollte vor Probennahme Kontakt mit dem betreuenden mikrobiologischen Labor aufgenommen werden. Zuverlässige und aktuelle Informationen über mikrobiologisch-infektiologische Diagnostik finden sich z. B. auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (www.dghm.org).

Nachweis einer spezifischen Wirtsreaktion

Die spezifischen Träger der Immunität sind **Antikörper** und **T-Lymphozyten**. Grundsätzlich kommen folglich Serum und Vollblut für den Nachweis einer spezifischen humoralen oder zellulären Wirtsreaktion in Frage. Aus Gründen der Praktikabilität hat sich nur der Antikörpernachweis breit durchgesetzt. Auf Grund der Physiologie der Immunantwort sowie der verschiedenen Eigenschaften der Antikörperisotypen spricht der Nachweis von IgM- (und IgA-)Antikörpern in der Regel für eine akute/floride Infektion, während der alleinige IgG-Nachweis eine Differenzierung zwischen akuter, chronisch persistierender oder latenter Infektion nicht gestattet. Auch IgM-Antikörper können unter bestimmten Umständen, insbesondere bei T-Zell-unabhängigen (Kohlenhydrat- oder Lipid-)Antigenen, lange persistieren. Eine Eingrenzung des Infektionszeitpunktes kann dann durch Bestimmung der Avidität der Antikörper versucht werden. Dies hat z. B. Eingang in die Toxoplasmose-diagnostik bei Schwangeren gefunden. Kann ein IgM-Nachweis nicht geführt werden, so können signifikante Titerveränderungen (\geq Faktor 4) für eine floride Erstinfektion, eine reaktivierte persistierende Infektion oder eine anamnestiche Reaktion im Rahmen einer Zweitinfektion bzw. einem Zweitkontakt nach Impfung sprechen. Die Zeit zwischen Infektion und dem Einsetzen der Antikörperbildung variiert von Infektion zu Infektion, in einigen Fällen beträgt sie mehrere Monate. Ein Antikörperanstieg kann so gegebenenfalls auch erst nach Abklingen der Symptome beobachtet werden. IgM-Antikörper sind besonders empfindlich gegen unsachgemäße Lagerung, woraus falsch-negative Befunde resultieren können. Se-

rum ist für Transport und Lagerung (bei Temperaturen unter 10 °C) besser geeignet als Vollblut.

LITERATUR

- Brodt HR, Helm EB, Kamps BS (2001) AIDS 2001. Diagnostik und Therapie. Steinhäuser, Wuppertal
- Cook GC (ed) (1997) Manson's tropical diseases. WB Saunders, London
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (1997) Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Futuramed, München
- Enders G (1991) Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. Urban & Schwarzenberg, München
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2000) Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, London
- Milatovic D, Braveny I (1997) Infektionen. Praktische Hinweise zur antimikrobiellen Therapie und Diagnostik. MMV-Verlag, München
- Mauch H, Lütticken R, Gatermann S (Hrsg) (lose Heftausgabe) MIQ-Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Gustav Fischer, München

2.2 Prinzipien der antiinfektiven Therapie

HENNING BREITHAUPT

2.2.1 Einleitung

Der Nachweis mikrobieller Erreger als Ursache vieler Infektionen im 19. Jahrhundert war die Voraussetzung für die Entwicklung der antiinfektiven Therapie. Das goldene Zeitalter der modernen antimikrobiellen Chemotherapie begann jedoch erst in den 50er Jahren nach der Entdeckung der Sulfonamide 1935 und des Penicillins 1940. Heute steht eine Vielzahl von Mitteln gegen Infektionen (Viren, Bakterien, Pilze) und parasitär bedingte Krankheiten (Protozoen, Würmer) zur Verfügung.

Vor allem das Spektrum der antibakteriellen Substanzen hat sich in den letzten 50 Jahren exponentiell erweitert. Die Begriffe Chemotherapeutika (chemische Substanzen, die Infektionserreger zerstören) und Antibiotika (Substanzen, gebildet von Mikroorganismen zur Abwehr gegen andere Mikroorganismen) werden heute nicht mehr streng abgegrenzt. Meist wird jetzt der Begriff Antibiotika für alle antibakteriell eingesetzten Stoffe verwendet. Zu den Chemotherapeutika zählt man hingegen die natürlichen oder synthetischen Substanzen, die das Wachstum von Tumorzellen hemmen sollen. Im Folgenden sollen vor allem die Gesichtspunkte der antibakteriellen Chemotherapie besprochen werden, wobei die meisten dieser Prinzipien auch auf die Behandlung mit Virustatika, Antimykotika, Antiprotozoika und Anthelminthika übertragbar sind.

Tabelle 2.2-1. Betalaktam-Antibiotika und ihre wichtigsten Indikationen

Antibiotikum	Applikationsart	Indikation
Penicilline		
Penicillin G	i.v.	Endocarditis lenta, Lobärpneumonie, Meningitis (+ Ceftriaxon), Erysipel
Penicillin V	oral	Angina tonsillaris, Scharlach, rheumatisches Fieber
Depotpenicilline	i.m.	Metaphylaxe des rheumatischen Fiebers
Staphylokokkenpenicilline		
Flucloxacillin	i.v., oral	Staph.-aureus-Infektionen (z. B. Endokarditis)
Aminopenicilline		
Amoxicillin	oral	HNO-Infektionen, eitrige Bronchitis, untere Harnwegsinfektionen
Ampicillin	i.v.	Enterokokkeninfektionen (z. B. Endokarditis), Hämophilusinfektionen (z. B. Pneumonie), Listeriose
Aminopenicilline + Betalaktamasenhemmer		
Ampicillin/Sulbactam	i.v.	Aerob-anaer. Mischinfektionen (z. B. Aspirationspneumonie, diabetische Gangrän, exazerbierte chronische Bronchitis, Pelveoperitonitis), Prophylaxe bei Kolon- und gyn. Operation
Sultamicillin	oral	
Amoxicillin/Clavulansäure	i.v., oral	
Reservepenicilline		
Mezlocillin	i.v.	Gramnegative Infektionen
Piperacillin	i.v.	
+Betalaktamasenhemmer	i.v.	Schwere gramnegative Infektionen, schwere aerob-anaerobe Mischinfektionen
Cephalosporine		
Standardcephalosporin		
Cefazolin	i.v.	Leichte bis mittelschwere Infektionen, perioperative Prophylaxe
Cephalosporine II. Generation		
Cefamandol	i.v.	Mittelschwere, eher gramnegative Infektionen
Cefuroxim	i.v.	
Cefotiam	i.v.	
Cefoxitin	i.v.	
Reservecephalosporine		
Cefotaxim	i.v.	Schwere gramnegative Infektionen
Cefodizim	i.v.	
Ceftriaxon	i.v.	
Cefepim	i.v.	Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen
Ceftazidim	i.v.	
Oralcephalosporine		
z. B. Cefalexin	oral	Grampositive Infektionen
z. B. Cefpodoxim-Proxetil	oral	Orale Sequenztherapie bei eher gramnegativen Infektionen
z. B. Ceftributen	oral	Gramnegative Infektionen bei Immunsupprimierten
Monobactame		
Aztreonam	i.v.	Schwere gramnegative Infektionen (bei Betalaktamallergie)
Carbapeneme		
Imipenem + Cilastatin	i.v.	Schwere (nosokomiale) Infektionen, auch aerob-anaerobe Infektionen, refraktäre Meningitis (Meropenem)
Meropenem	i.v.	

2.2.2**Auswahl**

Für die Behandlung mit Antibiotika stehen zahlreiche antibakteriell wirksame Mittel zur Verfügung (Tabellen 2.2-1 und 2.2-2). Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach verschiedenen Gesichtspunkten:

- Nachgewiesener Erreger: gezielte Therapie
- Wahrscheinlicher Erreger: empirische Therapie
- Unbekannter Erreger: ungezielte („kalkulierte“) Initialtherapie
- Schwere der Infektion: Stufentherapie
- Grundkrankheiten des Patienten (z. B. Alter, Nierenfunktion, Allergien, Immunsuppression)

- Antibiotikaanamnese
- Lokale Resistenzsituation bei nosokomialen Infektionen
- Verträglichkeit der Antibiotika
- Ökonomische Aspekte (z. B. Behandlungsdauer, orale Sequenztherapie, Medikamentenkosten)

2.2.3**Stufentherapie**

Die Stufentherapie ist eine kalkulierte und sichere Antibiotikatherapie mit Vermeidung von Unter- oder Übertherapie und mit der Möglichkeit der Eskalation oder Deeskalation.

Tabelle 2.2-2. Übrige Antibiotika mit wichtigen Indikationen

Antibiotikum	Applikationsart	Indikation
Aminoglykoside		
Gentamicin	i.v.	Schwere gramnegative Infektionen (+Reservebetalaktam)
Netilmicin	i.v.	
Tobramycin	i.v.	
Amikacin	i.v.	Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen (+ Pseudomonas-wirksames Reservecephalosporin) Schwere Infektionen mit Aminoglykosid-resistenten, gramnegativen Erregern (+ Reservebetalaktam)
Lincosamide		
Clindamycin	i.v., oral	Infektionen mit Anaerobiern und/oder Staph. aureus, Osteomyelitis, Aktinomykose, Gasbrand, zerebrale Toxoplasmose
Glykopeptide		
Vancomycin	i.v.	Suppression von Katheterinfektionen (Shaldon, Hickman), antibiotikaassoziierte Kolitis (oral!), Infektionen mit Methicillin-resistentem Staph. aureus, Infektionen mit Ampicillin-resistenten Enterokokken
Teicoplanin	i.v.	
Streptogramine		
Quinupristin/ Dalfopristin	i.v.	Schwere Infektionen durch multiresistente Staphylokokken, Enterokokken, Pneumokokken
Fosfomycin	i.v.	Schwere „Nischeninfektionen“ mit empfindlichen Erregern (z. B. Osteomyelitis, Endokarditis, Hirnabszess)
Makrolide		
Erythromycin	i.v., oral	Ambulant erworbene Pneumonien, Bronchitis, HNO-Infektionen, Helicobactergastritis (Clarithromycin), Chlamydien-Urethritis (Azithromycin)
Clarithromycin	oral	
Roxithromycin	oral	
Azithromycin	oral	
Co-trimoxazol	i.v., oral	Harnwegsinfektionen, Prostatitis, Pneumozystis Pneumonie (3fache Dosis)
Tetrazykline		
z. B. Doxycyclin	i.v., oral	Atypische Pneumonie (durch Mykoplasmen, Chlamydien, Coxiellen), Chlamydieninfektionen (z. B. Urethritis, Adnexitis), Borreliose (z. B. Erythema migrans), Akne, Rosazea
Gyrasemmer		
z. B. Ofloxacin	i.v., oral	Nosokomiale Harnwegsinfektionen, Prostatitis, Epididymitis, Adnexitis, Legionelleninfektionen, Q-Fieber, Brucellose, Yersiniose, Salmonellose, Osteomyelitis, Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen (Ciprofloxacin)
Levofloxacin	i.v., oral	
Ciprofloxacin	i.v., oral	
Moxifloxacin	oral	
Metronidazol	i.v., oral	Eitrig exazerbierte chronische Bronchitis Schwere Anaerobierinfektionen (z. B. Peritonitis), Helicobactergastritis, antibiotikaassoziierte Kolitis, (i.v., oral), Amöbiasis, Trichomoniasis, Giardiasis, Prophylaxe bei Kolon- und gyn. Operation

Tabelle 2.2-3. Stufentherapie nichtnosokomialer Pneumonien

Erreger	Pneumokokken	Haem. infl.	Staph. aureus	Mykoplasmen Chlamydien Legionellen	gramnegative Keime	Anaerobier
Häufigkeit	50%	10%	10%	15%	COPD	Aspiration
Ampicillin	++	++	-	-	+	-
Erythromycin	++	++	+	++	-	-
Cefuroxim	++	++	++	-	++	-
Aminopenicillin/ Betalaktamasehemmer	++	++	++	-	++	++
Reservecephalosporin	++	++	+	-	++	-
Reservepenicillin/ Betalaktamasehemmer	++	++	++	-	++	++
Gyrasehemmer	-	++	+	++	++	-
+Clindamycin	++	-	++	-	-	++
Carbapeneme	++	++	++	-	++	++

Tabelle 2.2-4. Initiale Antibiotikaauswahl bei schweren Infektionen

<i>Reservebetalaktam</i>	+	<i>Gentamicin</i>	+	<i>Clindamycin</i>
3-mal 2 g Cefotaxim	+	1-mal 3–5 mg/kg	+	3-mal 600–900 mg
1-mal 2 g Ceftriaxon	+	1-mal 3–5 mg/kg	+	3-mal 600–900 mg
3-mal 4 g Piperacillin/ 3-mal 1 g Sulbactam	+	1-mal 3–5 mg/kg		
<i>Gyrasehemmer</i>	±	<i>Gentamicin</i>	+	<i>Clindamycin</i>
1-bis 2-mal 500 mg Levofloxacin	±	1-mal 3–5 mg/kg	+	3-mal 600–900 mg
3-mal 400 mg Ciprofloxacin	±	1-mal 3–5 mg/kg	+	3-mal 600–900 mg
<i>Carbapenem</i>	±	<i>Gentamicin</i>		
3-mal 1 g Meropenem	±	1-mal 3–5 mg/kg		

Je nach Schwere der Infektion und der Grundkrankheiten sollte ein Antibiotikum (oder eine Kombination) ausgesucht werden, das ausreichend sicher wirkt, aber nicht überschießend behandelt. Leichtere Infektionen sollten deshalb nicht mit Reserveantibiotika behandelt werden (auch nicht in niedrigen Dosen), während schwere lebensbedrohliche Infektionen (z. B. Sepsis) eine maximale Therapie erfordern.

Für die Behandlung nichtnosokomialer Pneumonien kommt z. B. je nach der Erregerwahrscheinlichkeit und der Schwere der Infektion eine der in Tabelle 2.2-3 beschriebenen Stufen in Betracht.

Bei Sepsis und anderen lebensbedrohlichen Infektionen können als maximale Antibiotikatherapie anstelle von Carbapenemen auch bestimmte Antibiotikakombinationen mit gleicher Aussicht auf Erfolg gegeben werden (Tabelle 2.2-4). Das Vermeiden eines „starken Sepsisschemas“ hilft, fatale Resistenzentwicklungen zu verhüten.

Beachte: Der Wechsel zu Carbapenemen ist keine Eskalation, sondern allenfalls ein Wechsel von Schwerpunkten!

2.2.4 Deeskalationstherapie

Eine Deeskalation der Antibiotikatherapie kommt vor allem dann in Betracht, wenn bei bekanntem Erreger die Therapie gezielt fortgesetzt werden kann. Es kann aber auch bei Besserung des klinischen Bildes (bei weiterhin unbekanntem Erreger) auf weniger breit wirkende Mittel deeskaliert werden. Bei der initialen Kombinationstherapie der Sepsis kann auch stufenweise deeskaliert werden, z. B. durch Absetzen der Aminoglykoside nach 3 Tagen. Bei Deeskalation auf oral anwendbare Antibiotika (orale Sequenztherapie) sollte kritisch geprüft werden, ob nicht ganz abgesetzt werden kann.

2.2.5 Sequenztherapie

Die parenteral begonnene Antibiotikatherapie kann auf eine orale Folgebehandlung (Sequenztherapie) umgestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Besserung des Allgemeinbefindens,
- Besserung der klinischen Symptome (z. B. Fieber, Husten, Auswurf),
- Besserung der Laborparameter (z. B. CRP, Leukozytose).

Tabelle 2.2-5. Vorschläge zur oralen Sequenztherapie

Parenterale Therapie	Orale Sequenztherapie
3-mal 1 g Erythromycin	2-mal 250 mg Clarithromycin 2-mal 250 mg Azithromycin ^a
3-mal 3 g Ampicillin/ Sulbactam	2-mal 750 mg Sultamicillin
3-mal 2,2 g Amoxicillin/ Clavulansäure	3-mal 500 mg Amoxicillin/ Clavulansäure
3-mal 1,5 g Cefuroxim	2-mal 200 mg Cefpodoxim-Proxetil 1-mal 250 mg Levofloxacin
1-mal 2 g Ceftriaxon	2-mal 500 mg Ciprofloxacin
3-mal 4/1 g Piperacillin/ Sulbactam	2-mal 750 mg Sultamicillin
3-mal 1 g Imipenem/ Cilastatin	1-mal 400 mg Moxifloxacin

^a Bei 3 Tagen Einnahme Wirkdauer von 7 Tagen.

Die orale Sequenztherapie muss nicht mit dem zuvor parenteral gegebenen Antibiotikum identisch sein; auch ein Wechsel zwischen den Gruppen ist möglich (Tabelle 2.2-5). Die orale Folgetherapie muss auf Grund der infektiologischen Situation des Patienten tatsächlich erforderlich sein, d. h., sie sollte nicht zur Befriedigung des Sicherheitsbedürfnisses des Therapeuten gegeben werden. Die Dauer der oralen Sequenztherapie darf sich nicht gedankenlos über den gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes erstrecken, sondern muss jeden Tag neu überdacht werden.

2.2.6

Therapiedauer

Die Antibiotika können in der Regel abgesetzt werden, wenn Fieber, Leukozytose und CRP sowie klinische Organsymptome deutlich rückläufig sind. Jede Organinfektion hat dabei ihre eigene typische Therapiedauer (Tabelle 2.2-6).

Die Langzeitgabe von Antibiotika hat zahlreiche Nachteile:

- Erregerwechsel (d. h. Superinfektion mit resistenten Erregern),
- toxische Reaktionen (z. B. Neutropenie bei Betalaktam-Antibiotika, Oto- und Nephrotoxizität bei Aminoglykosiden),
- allergische Reaktionen (z. B. Arzneimittelfieber, Exanthem, Hepatitis),
- immunsuppressive Wirkung fast aller Antibiotika.

2.2.7

Therapieversagen

Bei Versagen der Antibiotikatherapie kommt eine Infektion mit resistenten Erregern in Betracht, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, Methicillin-resistente *Staph. aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium*, Glykopeptid-resistente Enterokokken. Sekundäre Pilzinfektionen können auftreten. Darüber hinaus ist zu erwägen, ob eine Endotoxineinschwemmung im Rahmen einer antibiotikaassoziierten Kolitis erfolgt. Schließlich könnte eine Persistenz des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) vorliegen, ohne dass noch eine aktuelle Infektion besteht. Auch an eine allergische Arzneimittelreaktion (Drug-Fieber) ist differentialdiagnostisch zu denken.

LITERATUR

Barlow GD, Nathwani D (2000) Sequential antibiotic therapy. *Curr Opin Infect Dis* 13: 599–607
 Bodey GP (1995) Emerging antimicrobial-resistant pathogens in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 8: 411–414
 Bodmann KF (1996) Antimikrobielle Therapie. In: Schuster HP (Hrsg) Intensivtherapie bei Sepsis. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 55–70
 Breithaupt H (1998) Antibiotikatherapie schwerer nosokomialer Infektionen. *Kliniker* 27: 188–192

Tabelle 2.2-6. Therapiedauer bei verschiedenen Infektionen

Klinische Beispiele	Dauer der Therapie
Sepsis	Bis zur Besserung von Fieber, CRP, Lk und Hämodynamik
Neutropenisches Fieber	Bis T < 38° und CRP < 30 mg/l
Nichtnosokomiale Pneumonie	Bis T < 38°, Lk < 10000/µl und CRP < 30 mg/l. Meist 5 Tage. Cave: Keine Therapie steriler Infiltrate!
Pneumonie bei COPD	Bis T < 38°, Lk < 10000/µl, CRP < 30 mg/l. Meist 10 Tage
Nosokomiale Pneumonie	Bis T < 38°, Lk < 10000/µl, CRP < 30 mg/l. 10 (–20) Tage je nach Schwere der Grundkrankheit
Eitrige Bronchitis	Bis zum Verschwinden der Sputumpurulenz und bis 3–4 Tage Fieberfreiheit
Cholezystitis	bis T < 38°, Lk < 10000/µl und CRP < 30 mg/l. Meist 5–10 Tage
Untere Harnwegsinfektion	2–3 Tage, unabhängig von Klinik und Labor (Frauen)
Obere Harnwegsinfektion	10–14 Tage, unabhängig von Klinik und Labor
Linksherzendokarditis	4–6 Wochen, unabhängig von Klinik und Labor
Eitrige Arthritis	2–4 Wochen, unabhängig von Klinik und Labor
Akute (hämatogene) Osteomyelitis	6–8 Wochen, unabhängig von Klinik und Labor

- Extermann M, Regamey C (1994) Empirical antibiotic treatment of sepsis in non-neutropenic patients: single agent or combination therapy. *Infection* 22: 1/5–3/7
- Gilbert DN, Moelling RC, Sande MA (eds) (2000) *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 30th edn. Antimicrobial Therapy Inc, Main/VT
- Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W u. a. (1994) Empirische antimikrobielle Therapie bei neutropenischen Patienten. Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgruppe Infektionen in der Hämatologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. *Med Klin* 89: 114–123
- Naber KG, Vogel F, Scholz H u. a. (1998) Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 7: 16–26
- Simon C, Stille W (1999) *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, 10. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York
- Vogel F, Naber KG, Wacha H u. a. (1999) Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 8: 3–49

2.3

Multiorganinfektionen – komplexe klinisch-infektiologische Krankheiten

FRANK BERGMANN, ULRICH BIENZLE,
HENNING BREITHAUPT, FRIEDRICH GRIMMINGER,
JÜRGEN LOHMEYER, D. SCHÜRMAN, WERNER SEEGER,
NORBERT SUTTORP UND HANS-DIETER WALMRATH

2.3.1

Sepsis und septischer Schock

HANS-DIETER WALMRATH, FRIEDRICH GRIMMINGER UND WERNER SEEGER

Einleitung

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

Für die USA errechnete man jährlich 751.000 Fälle mit *schwerer Sepsis*, dies entspricht 3 Fällen pro 1.000 Einwohnern. Die resultierenden Behandlungskosten belaufen sich auf 16,7 Milliarden Dollar jährlich, und die Inzidenz der schweren Sepsis steigt nach diesen Untersuchungen jedes Jahr um ca. 1,5% an. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Zum einen hat es viele Innovationen invasiver therapeutischer Maßnahmen gegeben, die grundsätzlich Keimeintrittspforten darstellen. Zum anderen hat die Überlebensrate von Patienten mit chronischen Erkrankungen, die eine Prädisposition für ein septisches Geschehen darstellen, zugenommen. Hierzu gehören insbesondere Diabetiker, Patienten mit malignomen und Hämoblastosen sowie Patien-

ten mit chronischen Leber-, Nieren- und Lungen-erkrankungen. Zunehmende Bedeutung innerhalb dieser Gruppe von infektgefährdeten Personen erlangen auch HIV-infizierte Patienten. Des Weiteren haben immunsuppressive Therapieformen bei Patienten mit Neoplasien und mit chronisch-inflammatorischen Erkrankungen sowie nach Transplantationen zunehmend Verbreitung gefunden. Zusammenfassend ist also die Zahl primär oder sekundär immungeschwächter Personen in erheblichem Maß angewachsen.

Definition, Ätiologie und Pathogenese

Die klassische „infektiöse“ Definition der Sepsis (basierend auf Schottmüller 1914) geht von einer systemischen Einschwemmung von Mikroben (Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen) oder von mikrobiellen Produkten (Endo- und Exotoxine) aus einem oder mehreren Foki aus. Dies zieht eine Aktivierung einer Vielzahl körpereigener Mediatorsysteme (zirkulierend und ortständig, humoral und zellulär) nach sich, mit der Folge inadäquater Gewebepfusion und diffuser inflammatorischer Prozesse in großen Bereichen der Mikrozirkulation. Typisch sind Perfusionsfehlverteilung, Mikrothrombosierung und „capillary leakage“ mit Flüssigkeitsextravasation in diesen Arealen. Es resultiert trotz aufrechterhaltener Makrozirkulation auf Grund lokaler mikrozirkulatorischer Störungen eine Sauerstoffschuld der abhängigen organtypischen Zellen. Das Endstadium stellt das septische Multiorganversagen dar.

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

Definition von Sepsis und SIRS („systemic inflammatory response syndrome“)

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

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

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

- Nichtinfektiöse Ursachen^b:
 - Pankreatitis
 - Schock und Ischämie
 - Polytrauma und Gewebeschädigung
 - Großflächige Verbrennungen
 - Myokard-/Lungeninfarkt
 - Thrombose
 - Transplantatabstoßung
 - Immunologisch vermittelte Organschädigung
 - Akute Nebenniereninsuffizienz
 - Thyreotoxische Krise
 - Blutprodukte
 - Zytokintherapie
 - Anästhetika-/Neuroleptika-bezogene maligne Syndrome
 - Hypernephrom, Lymphom
 - Tumorlyse
 - Subarachnoidalblutung

^a Dieses Charakteristikum wird üblicherweise einer klinischen Diagnose der *Sepsis* zugrunde gelegt

^b Diese Charakteristika werden üblicherweise einer klinischen Diagnose des *SIRS* zugrunde gelegt

eintrübung). Eine Aktivierung des Gerinnungssystems ist zumeist nachweisbar (DIC/Verbrauchsokoagulopathie). Metabolische Veränderungen umfassen einen gesteigerten Energieumsatz (erhöhte Katecholamin- und Kortikoidspiegel), Hyperglykämie in der frühen und Hypoglykämie in der späten Phase der Sepsis, z. T. gesteigerte Lipolyse und einen oft exzessiven Eiweißkatabolismus. Es existieren mehrere Score-Systeme, die den Schweregrad der Sepsis anhand physiologisch-biochemischer Messdaten, Organfunktionsstörungen und/oder therapeutischer Interventionen erfassen (z. B. „sepsis score“ nach Elebute-Stones, Apache II, Apache III, SAPS, TISS). Diese werden in Zukunft zur Bestimmung der individuellen Prognose, zur Beurteilung der Effizienz von Therapiemaßnahmen und zur Erfassung von Behandlungskosten zunehmend Bedeutung erlangen.

Erreger- und Fokussuche. Angesichts der Schwere der Erkrankung ist die Kenntnis der Erreger einschließlich ihrer Eintrittspforten (Fokussuche!) entscheidend. Der **Bakteriennachweis im Blut** sollte vor einer Therapie mit Antibiotika durch wiederholte venöse Blutentnahmen im Fieberanstieg unter aeroben und anaeroben Bedingungen versucht werden. Bei bereits vorbestehender antibiotischer Therapie können Blutkulturmedien mit Austauscherharzen zur Adsorption der Antibiotika eingesetzt werden; eine Blutabnahme im therapeutischen Talspiegel sollte bevorzugt werden. Im Einzelfall ist eine Unterbrechung der antibiotischen Therapie vor Abnahme der Blutkulturen abzuwägen. Daneben sollte routinemäßig vor Beginn der antibiotischen Therapie über eine Asservierung von *Urin* (steril gewonnen) und *Sputum* (und ggf. *Stuhl*) ein Keimnachweis versucht werden. Verbunden mit dem Erregernachweis ist die Suche nach der **Eintrittspforte** und einem möglichen **organspezifischen Fokus**. Neben ausgiebiger Inspektion und Untersuchung des Patienten sollten hierzu bildgebende Verfahren umfassend eingesetzt werden (Röntgen von Thorax und Skelettsystem, Ultraschall des Abdomens und Urogenitaltraktes, Echokardiogra-

Klinik und Diagnostik

Die klinischen Kriterien von Sepsis und SIRS sind in obenstehender Übersicht aufgeführt. Hinzu kommen hämodynamische Veränderungen, die nach Siegel in 4 Stadien eingeteilt werden (Tabelle 2.3-1). Typisch sind zudem Anzeichen von beginnendem Organversagen. Betroffen sind vor allem die Niere (akutes Nierenversagen), die Lunge (akutes respiratorisches Distress-Syndrom; ARDS), der Gastrointestinaltrakt (Ileus, Schleimhautulzera, Leberversagen), das Herz (septische Kardiomyopathie) und das ZNS (Bewusstseins-

Tabelle 2.3-1. Stadien der hämodynamischen Veränderung in der Sepsis (nach Siegel)

Charakterisierung in vier Stadien				
	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
Herzfrequenz	↑	↑↑	↑↑	↑
Arterieller Mitteldruck	∅	∅	↓	↓↓
Herzzeitvolumen	↑	↑↑↑	↑↑	∅/↓
Peripherer Gefäßwiderstand	↓	↓↓↓	↓↓↓	∅/↓/↑
PC („wedge pressure“)	↓	↓	∅	↑↑
O ₂ -Aufnahme absolut	↑	↑	↑/↓	↓↓
O ₂ -Aufnahme relativ	∅	↓	↓↓	↓↓↓
AVDO ₂ (arteriovenöse O ₂ -Differenz)	↓	↓↓↓	↓↓↓	↑/↓
Laktat	∅	↑	↑↑	↑↑↑

← Hyperdynamisch
Hypodynamisch →
← Schock →

phie; Computertomographie thorakal und abdominal). Bei positivem Organbefund sollte wiederum vor antibiotischer Therapie ein Erregernachweis angestrebt werden, durch Gewinnung von Körperflüssigkeiten (Pleuraerguss, Perikarderguss, Aszites, Ergüsse großer Gelenke, Liquor), Punktion von Abszessen oder entzündlich infiltrierter Areale, ergänzt um organspezifische Techniken (z. B. bronchoalveoläre Lavage, Bronchialbürstung). Neben Kulturanlage mit Resistenzbestimmung sollte das gewonnene Material zur ersten Orientierung rasch mikroskopisch untersucht werden (Gram-Färbung). Ergänzt werden sollte der direkte Keimnachweis durch *serologische* Tests, die vor allem für Erreger Bedeutung haben, die sich schlecht oder gar nicht kultivieren lassen (z. B. Legionellen, Chlamydien). Da diese Tests häufig jedoch erst über Titerverläufe aussagekräftig werden, kommen sie für die akuten Therapiemaßnahmen in der Regel zu spät.

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

Therapie der Sepsis

Gesicherte therapeutische Maßnahmen bei der Sepsis sind *Fokussanierung*, *Antibiotikagabe* und *symptomatische* Maßnahmen zur Begrenzung bzw. Überbrückung von hämodynamischen Störungen und Organfunktionsausfällen. Ein septischer Fokus muss möglichst unverzüglich inzidiert, drainiert oder chirurgisch entfernt werden (ubi pus, ibi evacua!). Potentiell infizierte Katheter müssen, wenn sie als Quelle der Sepsis vermutet werden, entfernt werden (z. B. Venen-

katheter, CAPD-Katheter). Wenn vital unerlässliche Fremdkörper (z. B. Schrittmacher, künstliche Herzklappen) infiziert sind und als Sepsisquelle in Betracht kommen, ist ein kurzzeitiger konservativer Behandlungsversuch mit Antibiotika gerechtfertigt. Bei Versagen dieser Therapie muss das Auswechseln der Fremdkörper erwogen werden. In der Regel darf ein operativer Eingriff nicht auf Grund der Schwere des septischen Bildes verschoben werden, wenn er die einzige Möglichkeit einer Fokussanierung darstellt.

Antibiotika. Eine Antibiotikatherapie bei der Sepsis sollte möglichst gezielt erfolgen. Dies ist im Idealfall bei bekanntem Erreger und vorliegendem Antibiogramm möglich. In den meisten Fällen ist jedoch zu Beginn der Sepsistherapie der Erreger (noch) nicht bekannt. Bei eindeutigem klinischen Bild muss dennoch sofort mit einer antibakteriellen Chemotherapie begonnen werden, die die vermutete Keimeintrittspforte, die in Frage kommenden Erreger sowie bei nosokomialer Sepsis die lokale Resistenzsituation berücksichtigt (Tabelle 2.3-2). Generell sollten bevorzugt bakterizide, schnellwirkende, parenteral applizierbare Antibiotika in ausreichend hoher Dosierung in Form einer *Kombinationstherapie* angewendet werden. Synergistische Effekte sind insbesondere bei Kombination von Betalaktam-Antibiotika mit Aminoglykosiden gesichert, z. B. bei

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

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

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

Tabelle 2.3-2. Vorschläge zur Erstbehandlung bei schwerer Sepsis und septischem Schock sowie fehlendem Erregernachweis^a

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

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

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

inaktivierenden Bakterienenzymen in Reserve gehalten werden.

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

Modifikationen im Hinblick auf die Basistherapie mit Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykosiden ergeben sich bei *besonderen Erregerkonstellationen* oder *besonderen Eintrittsforten*. Bei Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa*, z. B. nach Antibiotikavorbehandlung, wird man innerhalb der Betalaktam-Antibiotika ein Pseudomonas-wirksames Präparat auswählen (z. B. Ceftazidim oder Piperacillin; plus Aminoglykosid) oder einer breiten Antibiotikakombination ein schmales Pseudomonas-spezifisches Präparat hinzufügen (Ticarillin, Cefsulodin, Azlocillin; zur Alternative der Carbapeneme und der Chinolone s. unten). Zur Abdeckung primärer oder sekundärer Staphylokokkeninfektionen werden zusätzlich spezifische (Staphylokokkenwirksame) Antibiotika eingesetzt (Flucloxacillin oder Clindamycin oder Fosfomycin, Vancomycin bei Verdacht auf Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*). Bei Infektionen von künstlichen Herzklappen, Shunts, implantierten Kathetern oder anderem Fremdmaterial sind koagulasenegative Staphylokokken be-

deutsam. Sie sind in erheblichem Maß resistent gegen Staphylokokkenpenicilline und Clindamycin, sodass vorwiegend ein Glykopeptid (Vancomycin, Teicoplanin) und gelegentlich Fosfocin in Kombination mit Rifampicin in Frage kommt. Zur optimalen Abdeckung des Anaerobierbereichs kommen als zusätzliche Präparate insbesondere Clindamycin und Metronidazol in Betracht. Bei Verdacht auf Enterokokken stellen Ampicillin, Piperacillin und Mezlocillin die 1. Wahl dar. Details zu weiteren Konstellationen finden sich in Tabelle 2.3-2.

Bei *klinisch unbefriedigendem Ansprechen* auf die Antibiotikatherapie innerhalb von etwa 3 Tagen und weiterhin unbekanntem Keimbefund/Antibiogramm sollte zunächst ein Wechsel innerhalb der Basistherapie erwogen werden (Breitspektrumpenicillin statt -cephalosporin oder umgekehrt; Wechsel auf Amikacin innerhalb der Aminoglykoside). Überprüft und berücksichtigt werden sollten darüber hinaus therapeutische Lücken (z. B. zusätzliche Applikation eines Staphylokokkenpenicillins oder eines Anaerobierpräparates). Alternativ ist der Einsatz potenter Reserveantibiotika mit sehr breitem antibakteriellen Spektrum zu erwägen, insbesondere der Carbapeneme oder der Chinolone (Gyrasehemmer). Bei bekanntem Erreger wird selbstverständlich entsprechend dem Antibiogramm gesichert behandelt.

Alternativ zu dem hier skizzierten Vorgehen schlägt das „Deeskalationskonzept“ vor, die Sepsistherapie ini-

tial mit einem Carbapenem zu beginnen und nach Besserung des klinischen Bildes erst in zweiter Linie die Therapie mit weniger breiten Antibiotika fortzuführen. Bedenken gegen dieses Vorgehen ergeben sich insbesondere aus der Gefahr der Selektion resistenter Stämme, gegen die dann keine Reserve mehr verfügbar ist, und aus der Begünstigung sekundärer Pilzinfektionen. Ein Kompromiss könnte in einem differentiellen Vorgehen bestehen, z. B. dem frühzeitigen Einsatz von Penemen oder Gyrasehemmern bei bestimmten Erregern (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*) oder Organinfektionen (z. B. nekrotisierende Pankreatitis).

Eine besondere Situation ist bei *immunsupprimierten Patienten* gegeben, insbesondere bei Knochenmarkinsuffizienz. Bei Antibiotikavorbehandlung sollte hier ein *Pseudomonas*-wirksames Präparat in die Basis Kombination einbezogen werden. Zusätzlich müssen Staphylokokken und Anaerobier in Erwägung gezogen werden. Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine frühzeitige antimykotische Therapie indiziert.

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

Beeinflussung körpereigener Mediatoren in der Sepsis. Die Aktivierung körpereigener Mediatorsysteme in der „hyperinflammatorischen“ Phase der Sepsis legt antiinflammatorische Therapieansätze nahe. Bisherige Studien (z. B. Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist) konnten jedoch keinen sicheren Wirkungsnachweis erbringen; zum anti-TNF steht eine weitere sehr große Studie vor dem Abschluss. Von einer Zufuhr *hochdosierter Glukokortikoide* in der Sepsis erhoffte man sich eine Suppression proinflammatorischer Zytokine sowie eine Inhibition zahlreicher zellulärer und humoraler Mediatorsysteme (bevorzugte Dosierung 30 mg Methylprednisolon/kg KG/Tag, über 48 h). Eine Vielzahl kontrollierter klinischer Studien zur Gabe hochdosierter Steroide wurde durchgeführt, doch die Metaanalysen von

Lefering und Cronin belegen eindeutig, dass mit diesem Therapieansatz keine Reduktion der Letalität erzielt werden kann und als nachteiliger Effekt die Zahl der Sekundärinfektionen ansteigt. Somit ist keine allgemeine Indikation für die Anwendung von hochdosiertem Methylprednisolon bei der Sepsis und dem septischem Schock gegeben.

Neben der Hochdosisglukokortikoidtherapie wurden in den letzten Jahren einige klinische Untersuchungen zur prolongierten niedrigdosierten *Hydrocortisontherapie* unternommen. So konnte in zwei kontrollierten Studien bei Aidspatienten mit *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie durch die Gabe von 120–240 mg Hydrocortison über 10–15 Tage eine signifikante Senkung der Sterblichkeit erzielt werden. Darüber hinaus konnte in zwei kleineren kontrollierten Studien bei Patienten mit therapierefraktärem septischem Schock durch eine Therapie mit 3-mal 100 mg Hydrocortison/Tag über 5 Tage bzw. durch 1-mal 100 mg Hydrocortison gefolgt von einer Dauerinfusion von 0,18 mg/kg KG/h für 5–10 Tage eine signifikante Reduktion des Multiorganversagens und der Persistenz des septischen Schocks erzielt werden, und es zeigte sich ein Trend zu reduzierter Letalität. Für diese Ergebnisse werden einerseits eine relative Nebennierensuffizienz im Verlauf der Sepsis und andererseits antiinflammatorische Effekte diskutiert. Zurzeit werden diese Beobachtungen in einer multizentrischen Phase-III-Studie überprüft.

Ebenso fehlt bislang der Nachweis, dass durch eine extrakorporale Entfernung mikrobieller Agenzien und proinflammatorischer Mediatoren (Hämofiltration, Hämo-perfusion, Plasmasparation) eine signifikante Beeinflussung der Sepsis gelingt. Akzeptiert ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren („colony stimulating factors“; CSF) bei Patienten mit Sepsis in einer Phase der Zyostatika-induzierten Neutropenie. Hierdurch wird eine Verkürzung der zytopenischen Phase erreicht. Die meisten Erfahrungen liegen hierzu mit dem Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktor (G-CSF) vor, dessen Wirkung auf die Reifung und Funktion der Neutrophilen beschränkt ist.

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

ne fibrinolytische Aktivität durch Stimulation der Freisetzung von Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1) aus Thrombozyten und Endothelzellen. PAI-1 ist ein hochwirksamer Inhibitor des Tissue-Plasminogenaktivators und damit der endogenen Fibrinolyse von Gerinnseln. Darüber hinaus ist das prokoagulatorisch wirksame Thrombin in der Lage, verschiedenste inflammatorische Abläufe sowie eine weiterführende Suppression der endogenen Lyse durch Aktivierung des Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyseinhibitors (TAFI) zu induzieren. Weiterhin wird die gegenregulatorische Aktivierung von Protein C (A-PC) über die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin im Rahmen inflammatorischer Prozesse vermindert. Aus dem Abfall von aktiviertem Protein C resultiert wiederum eine reduzierte Inhibition der Aktivierung von Thrombin über die fehlende Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa. Aktiviertes Protein C ist außerdem in der Lage, die Aktivierung des TAFI durch Thrombin zu verhindern und direkt inhibitorisch auf den PAI-1 zu wirken. A-PC begrenzt zudem das „rolling“ aktivierter Granulozyten, einen wichtigen Mechanismus bei inflammatorischen Prozessen, auf dem Endothel. Inflammatorische Zytokine führen außerdem zur Freisetzung von Elastase aus neutrophilen Granulozyten, die ihrerseits eine Degradierung von Antithrombin III (AT III) nach sich zieht, das die Faktoren IXa, Xa, XIa und Thrombin hemmt. Zusammenfassend sind die inflammatorischen Abläufe bei SIRS und Sepsis von einer ausgeprägten Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichts zur prokoagulatorischen und antifibrinolytischen Seite geprägt. Diese bevorzugt mikrozirkulatorisch ablaufenden Gerinnungsprozesse können ihrerseits wieder Induktor inflammatorischer Prozesse sein.

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

„*Tissue factor pathway inhibitor*“ (TFPI) kann als natürlicher Inhibitor die prokoagulatorischen Effekte des Tissue-Faktors antagonisieren. Eine erste randomi-

sierte, plazebokontrollierte Phase-II-Studie bei 210 Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen TFPI infundiert wurde, ist mittlerweile abgeschlossen. Tendenziell zeigte sich in dieser Untersuchung in der Behandlungsgruppe eine Reduktion der Sterblichkeit. Eine internationale Phase-III-Studie prüft zurzeit den Effekt von TFPI auf Morbidität und Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Die zentrale Bedeutung des **aktivierten Protein C (A-PC)** für die Hemmung prokoagulatorischer Prozesse geht aus dem oben Gesagten hervor. Eine multizentrische Phase-III-Studie zur Effizienz einer A-PC-Therapie wurde unlängst abgeschlossen. In dieser Studie wurde eine signifikante Senkung der Sterblichkeit um 6,1% in der A-PC-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt. Bemerkenswert ist, dass mit dieser neuen Therapiemethode nach den vielen Therapieanstrengungen der letzten Jahre erstmals in einer multizentrischen Überprüfung die Prognose der Sepsis eindeutig verbessert werden konnte. Die Zulassung für dieses humane aktivierte Protein C (Drotrecogin), das rekombinant hergestellt wird, ist in den USA soeben erfolgt. Weitere klinische Daten, die gegenwärtig erhoben werden, werden hilfreich sein, um gezielte Indikationen für A-PC in der schweren Sepsis und im septischen Schock festzulegen.

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

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

Optimierung der Beatmungsstrategien zur Therapie der Sepsis. Zur Entwicklung eines respiratorischen Versagens bei Patienten mit Sepsis kann es über zahlreiche pathologische Mechanismen kommen. Ohne auf

diese im Detail einzugehen, kann festgehalten werden, dass >50% der Patienten mit Sepsis und septischem Schock komplizierend ein akutes respiratorisches Versagen (ARDS) mit Beatmungspflichtigkeit entwickeln. Umgekehrt gehören ARDS und schwere Pneumonie zu den wichtigsten Auslösern einer Sepsis. Die Letalität des ARDS hat im Verlauf der letzten 10 Jahre von >60% auf 30–40% abgenommen, ohne dass die Gründe hierfür definitiv geklärt sind. Wahrscheinlich sind jedoch Modifikationen in der Beatmungstechnik und neue Beatmungsstrategien in erster Linie für diese Senkung der Letalität beim ARDS verantwortlich. Gestützt wird diese Annahme vor allem durch die Beobachtung, dass die Patienten kaum noch am hypoxischen Lungenversagen sterben, sondern an der ARDS-begleitenden therapierefraktären Sepsis oder im Multiorganversagen. Hieraus leitet sich die Frage nach dem Stellenwert der mechanischen Beatmung in der Auslösung bzw. Unterhaltung von SIRS und Sepsis ab. Schon lange war aus tierexperimentellen Untersuchungen klar, dass neben infektiösen Agenzien die mechanischen Kräfte, die unter künstlicher Beatmung ausgeübt werden, signifikante Effekte auf Mediatorfreisetzung und Aktivierung inflammatorisch kompetenter Zellen ausüben. Die Lunge kann unter diesen Bedingungen große Mengen an proinflammatorischen Zytokinen produzieren (Interleukin [IL]1, 6 und 8; Tumornekrose-Faktor [TNF]), die bei Verlust der Kompartimentalisierung durch Störung der endoepithelialen Barrierefunktion, wie sie kennzeichnend für das ARDS ist, zu einer systemischen Einschwemmung gelangen. Auf diese Weise können ein SIRS oder auch eine Sepsis durch Translokationen proinflammatorischer Zytokinen bzw. von Bakterien oder bakteriellen Produkten aus dem Alveolarraum induziert oder perpetuiert werden. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass ein anhaltender „spillover“ inflammatorischer Mediatoren in die systemische Zirkulation im Rahmen eines persistierenden pulmonalen infektiösen Prozesses und/oder durch eine anhaltende Traumatisierung des Lungenparenchyms während der mechanischen Beatmung nonpulmonale Organfunktionen und hierüber die Letalität beeinflussen kann. Der Sanierung infektiöser Prozesse in der Lunge und der Minimierung des mechanischen Traumas bei der Beatmung käme somit ein wichtiger Stellenwert im Therapiekonzept der Sepsis zu.

Beatmung bei SIRS, Sepsis oder ARDS. Auf Grund dieser Überlegungen wurden mehrere randomisierte Studien mit „traditionellen“ vs. „protektiven“ Beatmungsregimen bei ARDS-Patienten durchgeführt, die jedoch zunächst keine signifikanten Veränderungen bezüglich Morbidität und Letalität erbrachten. Erst die letztes Jahr publizierte sehr große nordamerikanische ARDS-Network-Study mit 861 Patienten belegte

eine signifikante Senkung der Letalität um 22% durch Anwendung eines „protektiven“ Beatmungskonzeptes mit niedrigem Atemzugvolumen (6 ml/kg) im Vergleich zu einem konventionellen Konzept mit 12 ml/kg Zugvolumen. Weiterhin waren die IL-6-Plasmaspiegel in der protektiven Beatmungsgruppe am dritten Tag deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus waren die Patienten schneller von der Beatmung entwöhnt, und das Auftreten von nichtpulmonalen Organversagen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 4 Wochen lag in der protektiven signifikant niedriger als in der traditionellen Beatmungsgruppe. Diese Studie belegt in beeindruckender Weise, dass die maschinelle Beatmung, die zur Überbrückung eines respiratorischen Versagens in der schweren Verlaufsform von Sepsis, SIRS und ARDS unverzichtbar ist, signifikant Einfluss nimmt auf die Prognose des Lungenversagens, aber auch auf die Entwicklung eines septischen Multiorganversagens. Unter dem Aspekt der Sepsis betrachtet ist eine „protektive“ Beatmung diejenige, die möglichst wenig pulmonale Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren und mikrobiellen Produkten in die systemische Zirkulation provoziert. Die gegenwärtige Studienlage favorisiert dazu Beatmungsverfahren mit niedrigen Atemzugvolumina und hohen PEEP-Niveaus.

Ernährung. Auf Grund des erhöhten Kalorienbedarfes in der Sepsis wird in der Regel eine Zufuhr von 25–30 kcal/kg angestrebt, wobei Belege für dieses Konzept durch ausreichend große Studien nicht vorliegen. Wenn immer möglich, sollte eine enterale Ernährung bevorzugt werden. Neben der Energiezufuhr hat dies Bedeutung bei der Vermeidung von Zottenatrophie und bakterieller Translokation im Darm. Duodenalsonden (z. B. endoskopisch platziert) können helfen, die enterale Sondenzufuhr trotz vielfach in der Sepsis bestehender Gastroparese zu ermöglichen. Bei parenteraler Zufuhr wird eine übliche Kalorienverteilung angestrebt (15–25% Aminosäuren, 20–40% Fett, 40–60% Kohlehydrate; cave: schwankende Glukosetoleranz der Patienten). Eine Proteinzufuhr von 1–2 g/kg in Form von Aminosäurelösungen soll das Ausmaß des endogenen Eiweißkatabolismus reduzieren.

Therapie des septischen Schocks

Bei einer Sepsis und beginnendem *septischen Schock* unterscheiden sich die klinischen Zeichen von anderen Schockformen. Das initiale hyperdynamie Stadium (s. Tabelle 2.3-1) ist gekennzeichnet durch eine überwärmte und trockene Haut, jedoch kann bereits eine generelle Ödemeinlagerung („capillary leakage“) bestehen. Auf Grund der Hyperzirkulation und der gestörten Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie ist die arteriovenöse O₂-Differenz stark erniedrigt, das

Laktat als Integral der akkumulierenden Sauerstoffschuld in der Peripherie steigt an ($>2-3$ mmol/l). Diese hyperzirkulatorische Phase kann bis unmittelbar präfokal bestehen bleiben, mit dann massiver Sauerstoffschuld, oder in einer späten Phase des Geschehens in die hypodynamische Form des septischen Schocks übergehen. Im septischen Schock können sich Störungen verschiedener Organfunktionen schon frühzeitig bemerkbar machen, insbesondere Oligurie/Anurie, respiratorische Insuffizienz (zunächst kompensiert durch Hyperventilation), gastrointestinale Symptomatik (multiple Schleimhautläsionen, paralytischer Ileus, Gastroparese, beginnendes Leberversagen) und Bewusstseinsentrübung mit motorischer Unruhe sowie trotz der Hyperzirkulation eine (reversible) „septische“ Kardiomyopathie.

Aufrechterhaltung eines minimalen Blutdruckes. Bei Absinken des systemischen Blutdruckes unter einen Mittelwert von 60–70 mmHg versagen die Gegenregulationsmechanismen (Zentralisation), die Perfusion kritischer Organe nimmt ab (Zerebrum, Koronarkreislauf) und das Schockgeschehen kann sich rasch perpetuieren. In dieser Situation einer dekompensierenden Makrozirkulation ist es geboten, rasch **Volumen** und/oder **Katecholamine** zur Aufrechterhaltung dieses minimalen Blutdruckes zuzuführen. Volumenzufuhr steht im Vordergrund bei allen Schockformen mit absolutem oder relativem intravasalem Volumenmangel. Dieses trifft auch nahezu immer für den septischen Schock zu, erklärt durch die diffuse Leakage kapillärer Gefäße mit Plasmaverlust in den Extravasalarraum und durch veränderte periphere Vasomotion („pooling“). Liegt außerdem ein Pumpversagen des Herzens oder eine schwere respiratorische Insuffizienz vor, muss eine Steuerung des Volumenhaushaltes differenziert, in der Regel unter Zuhilfenahme eines Pulmonalkatheters, erfolgen (s. unten). Katecholamine kommen zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation im Schock (arterieller Mitteldruck >60 mmHg) immer dann zum Einsatz, wenn dieses durch Volumenzufuhr nicht oder nicht ausreichend schnell erreicht werden kann, oder wenn auf Grund der auslösenden Konstellation eine Volumenzufuhr nicht indiziert ist.

Wahl des Volumenersatzmittels. Körperfremde kolloidale Plasmaersatzmittel (Dextrane, Hydroxyäthylstärke, Gelatinepräparate), die bei anderen Schockformen bevorzugt eingesetzt werden, eignen sich für die Therapie des septischen Schocks nur bedingt. Entscheidend für den Therapieeffekt beim Schock ist die intravasale Volumenwirkung dieser Substanzen. Zu der Menge an extern zugeführtem Volumen addiert sich über den kolloidosmotischen Effekt der Flüssigkeitseinstrom aus dem interstitiellen Raum (Funktion als „Plasmaexpan-

der“). Die unter kolloidalen Ersatzmitteln einsetzende Hämodilution verbessert die Fließeigenschaften des Blutes wahrscheinlich auch in Bezirken der Mikrozykulationsstörung und kann somit einer kapillären Stase entgegenwirken. Bei ausgeprägter Erhöhung der Gefäßpermeabilität, wie sie bei der Sepsis vorliegen kann, muss mit einer vermehrten Verteilung der Kolloide auch in den interstitiellen Raum gerechnet werden. Der kolloidosmotische Effekt wird dadurch vermindert oder gar aufgehoben, und aus der interstitiellen Akkumulation der Kolloide (z. B. im Parenchym der Lunge) können nachteilige Sekundäreffekte resultieren. Bei ausgedehnter Schrankenstörung ist dadurch die Verwendung von Kolloiden kritisch zu bewerten.

Elektrolytlösungen (0,9%ige NaCl-Lösung, Ringer) und **Glukoselösungen** (5%) finden hauptsächlich zur Substitution von Wasser- und Elektrolytverlusten Verwendung (z. B. ausgedehnte Diarrhöen, Coma diabeticum). Prinzipiell sind kristalline Lösungen jedoch auch für die Korrektur eines relativen Volumenmangelschocks beim septischen Schock anwendbar. Auf Grund ihrer wesentlich verkürzten Verweildauer im Intravasalarraum (Verteilung auf den kompletten Extravasalarraum) und eines fehlenden kolloidosmotischen Effektes (der kolloidosmotische Druck wird intravasal sogar erniedrigt) ist hier jedoch eine ca. zwei- bis vierfache Infusionsmenge im Vergleich zu den kolloidalen Plasmaersatzmitteln erforderlich. Durch den Abstrom in die Extravasalräume kann eine protrahierte Ödembildung gefördert werden, dieses gilt auch für die Entwicklung eines Hirnödems.

Steuerung der Volumenzufuhr. Die Volumensubstitution im septischen Schock sollte unter Kontrolle des zentralvenösen Druckes und, bei zusätzlichen Zeichen einer kardialen Insuffizienz, unter Kontrolle des pulmonalkapillären Verschlussdruckes mittels Swan-Ganz-Katheter erfolgen (Orientierungswerte: zentraler Venendruck 2–8 mmHg; pulmonalkapillärer Verschlussdruck 10–16 mmHg). Eine direkte arterielle Blutdruckmessung und die regelmäßige Messung (oder Online-Registrierung) des Herzminutenvolumens erleichtern die Steuerung der Flüssigkeitssubstitution und die Entscheidung, wann und welche Katecholamine eingesetzt werden. Bei ausgeprägten Volumenverlusten in den extravasalen Raum bei der Sepsis (Kapillarleck) kann eine Flüssigkeitszufuhr von mehreren Litern innerhalb weniger Stunden erforderlich sein. Kontrollparameter der Volumenzufuhr im Schock sind Herzfrequenz und Diurese, die jedoch sämtlich auch durch zusätzliche Faktoren beeinflusst werden (z. B. Temperatur, Katecholaminzufuhr, beginnendes Nierenversagen). Der Trend von Azidose und Laktatbildung bei wiederholter Bestimmung ist ein Indikator für die Überwindung oder Progression des Schock-

zustandes. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nach Beginn der Schocktherapie zunächst saure Valenzen aus der Mikrozirkulation ausgeschwemmt werden können („hidden acidosis“).

Basistherapie mit vasoaktiven Medikamenten. Bei ausgeprägtem peripheren Widerstandsverlust und bei durch Volumenzufuhr nicht rasch normalisierbarem venösen Rückstrom ist die Zufuhr vasokonstriktiver Katecholamine indiziert, um den arteriellen Mitteldruck über 60–70 mmHg zu halten. Dopamin kommt hier in alphanimetischen Dosen bis 10 µg/kg KG/min zur Anwendung (Tachykardie!). Eine Zufuhr von *Noradrenalin* muss anhand des arteriellen Mitteldrucks gesteuert werden, die Dosierung sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (0,1–1,5 µg/kg KG/min), um den nachteiligen Effekt der weiteren Perfusionsdrosselung ischämischer Kapillarbezirke (Intestinum) zu minimieren.

Spezifische vasoaktive Pharmaka. Da sich bei allen Schockformen eine kritische Minderperfusion der Splanchnikusregion findet, könnte einem selektiven Vasodilatans dieser Gefäßregion in der Phase der Überwindung des Schocks Bedeutung zukommen. Wegen seines Wirkungsprofils wird gegenwärtig *Dopexamin* für diese Indikation geprüft. Hintergrund dieser Überlegung ist auch das Konzept, als Kriterium der Überwindung einer Schockphase nicht Parameter der Makrozirkulation (Blutdruck, HZV, pH-Wert) heranzuziehen, sondern Indikatoren der Mikrozirkulation oder der kritischen Organperfusion. Klinisch verfügbar ist gegenwärtig die Bestimmung des Magenwand-pH-Wertes (pHi) oder des Magenwand-CO₂-Gradienten mittels spezieller ballonhaltiger Magensonde und Äquilibrationstechnik (gastrische Tonometrie). Der Stellenwert dieses Verfahrens in der Therapieführung des Schocks kann aber noch nicht abschließend beurteilt werden.

Zahlreiche Therapieansätzen zur Überwindung der septischen (Mikro-)Zirkulationsstörungen werden diskutiert. Das Konzept des *supraphysiologischen Sauerstofftransportes* geht davon aus, dass durch Perfusionsfehlverteilung in der Peripherie eine pathologische Abhängigkeit der O₂-Aufnahme (VO₂) vom O₂-Transport (DO₂) besteht: ein physiologisch zu beobachtender Plateauwert (mehr O₂-Transport bewirkt nicht mehr O₂-Aufnahme) fehlt. Konsequenz dieses – immer noch umstrittenen – Konzeptes ist es, den O₂-Transport in der Sepsis durch Volumenzufuhr und Katecholamingabe (bevorzugt *Dobutamin*) möglichst auf supraphysiologische Werte (DO₂ >600 ml/min/m²) anzuheben, um eine möglichst hohe zelluläre O₂-Aufnahme zu erreichen. Beweisende Studien für diese Vorgehensweise liegen gegenwärtig nicht vor. Das Nebeneinander von

„unsinniger“ Vasokonstriktion und Vasodilatation („Shunt-Fluss“) in der septischen Mikrozirkulation führte einerseits zur Verwendung von *Vasodilanzien* zur Verbesserung der peripheren O₂-Aufnahme in der Sepsis, trotz des insgesamt erniedrigten peripheren Widerstandes (z. B. Prostaglandin E₁, I₂; bislang keine gesicherten Studien). Andererseits können bei extremen Formen des peripheren Vasomotorenkollapses und Versagen von Katecholaminen als „Notfallmaßnahme“ andere *Vasokonstriktoren* eingesetzt werden (z. B. Angiotensin, Terlipressin, NO-Synthasehemmer). Der Preis der kurzfristigen Stabilisierung der Makrozirkulation besteht oft jedoch in der Vertiefung der O₂-Schuld in der Mikrozirkulation. Die Verwendung der genannten Vasokonstriktoren ist gegenwärtig als experimentell zu bezeichnen, sie sollten allenfalls auf der Basis eines Heilversuches zur passageren Überbrückung der Phase eines extremen Vasomotorenkollapses und Versagen von Katecholaminen in Erwägung gezogen werden.

Säure-Basen-Ausgleich. Die sinnvollste therapeutische Maßnahme bei einer metabolischen Azidose besteht darin, die Ursache der anaeroben Glykolyse und der Laktatbildung (und der kombinierten Laktatminderwertung der Leber) zu beseitigen. Wenn dies nicht oder nicht schnell genug möglich ist, sollte eine Pufferung mit Natriumhydrogencarbonat (8,4%) vorgenommen werden. Der beim septischen Schock auftretende Basenbedarf lässt sich für Bicarbonat nach der Formel berechnen: $mval\ HCO_3^- = neg. „base\ excess“ \times kg\ KG \times 0,3$. Umstritten ist gegenwärtig, ob eine solche vollständige Pufferung angestrebt werden sollte (pH >7,36) oder ob pH-Werte >7,2 als ausreichend angesehen werden können. Kritisch abgewogen werden müssen die Nachteile einer Pufferung. Es sind dieses:

- **Alkalose** durch Überkompensation. Diese führt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit Verschlechterung der Sauerstoffabgabe in der Peripherie; zudem begünstigt eine Alkalose das Auftreten ektopter Reizbildung am Herzen.
- **Hypernatriämie.** Die hiermit verbundene akute Erhöhung der Serumosmolarität induziert intraextrazelluläre Wasserverschiebungen mit Störungen zellulärer Funktionen und kann unter anderem das Auftreten einer zerebralen Eintrübung begünstigen.
- **Hypokaliämie.** Diese resultiert aus Kaliumverschiebungen in den intrazellulären Raum bei Alkalisierung; die wesentliche Gefahr besteht in ektopter Reizbildung am Herzen.
- **Hyperkapnie** und *Liquorazidose*. Bei der Pufferung saurer Valenzen mit Natriumhydrogencarbonat entsteht CO₂. Kann dieses nicht durch gesteigerte Ventilation rasch eliminiert werden, droht insbesondere

bei Verwendung großer Bicarbonatmengen ein schneller pCO₂-Anstieg im Blut. Dieser kann eine paradoxe Liquorazidose provozieren, da die Verteilung des (membranpermeablen) CO₂ über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquorraum hinein schneller erfolgt als die des gelösten HCO₃; zerebrale Eintrübung und Krampfanfälle können die Folge sein. Bei gestörter CO₂-Elimination und bei Hypernatriämie (150–160 mmol/l) kann eine Pufferung mit Trometamol (THAM-Puffer, 0,3 mol/l) vorgenommen werden, wobei der Bedarf nach folgender Gleichung abgeschätzt werden kann: THAM-Puffer (0,3 M) in ml = neg. „base excess“ × kg KG. Alternativ kann bei schwerster Azidose und Hypernatriämie eine Bicarbonatdialyse zur Anwendung gebracht werden.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Sepsis		
Fokussanierung	IV	A
Antibiotika	III	A
Hydrocortison	I-b	C
aktiviertes Protein C	I-b	B
Heparin	IV	A
Beatmung	I-b	A
Ernährung	IV	B
septischer Schock		
Volumen	III	B
Dopamin/Noradrenalin	IV	B
Dobutamin	II-b	B
Säure-Basen-Ausgleich	IV	B

Prognose

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind bei steigender Inzidenz auch heute noch mit einer inakzeptabel hohen Letalität verknüpft. Diesem Umstand wurde in den letzten Jahren durch eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Untersuchungen Rechnung getragen, doch das Wissen um die pathophysiologischen Abläufe und die daraus resultierenden Therapieoptionen ist noch sehr lückenhaft, und zahlreiche neue Therapieansätze scheiterten regelhaft. Trotz dieser ernüchternden Bestandsaufnahme zeichnen sich auf Grund jüngster Studien möglicherweise neue Behandlungsoptionen ab. Die Prognose des individuellen Patienten hängt von zahlreichen Faktoren ab, die nur in begrenztem Umfang formelhaft zu erfassen sind (z. B. Gelingen der Detektion und der Sanierung eines verantwortlichen Fokus). Dennoch konnte statistisch eindeutig belegt werden, dass sich die individuelle Prognose eines Patienten mit steigenden Schweregraden in der Erfassung der Sepsis-Scores eindeutig verschlechtert.

2.3.2

Multiorganinfektionen („zyklische Infektionserkrankungen“)

JÜRGEN LOHMEYER

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

Bakterielle Erkrankungen

Brucellose

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

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

Therapie. Die Standardtherapie besteht aus Doxycyclin (200 mg/Tag p.o.) plus Rifampicin (600–900 mg/Tag p.o.) für 6 Wochen oder Doxycyclin (200 mg/Tag p.o.)

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

Listeriose

Ätiologie und Pathogenese. Das grampositive kokkoide Stäbchen *Listeria monocytogenes* verursacht bei Neugeborenen, Schwangeren, älteren Menschen und immunsupprimierten Patienten Bakteriämien und Meningoenzephalitiden. Pathohistologisch lassen sich zwei Verlaufsformen unterscheiden: eine akut-eitrige Entzündung (Bindegewebe, Meningen) und eine granulomatöse Verlaufsform (Listerioeme), wobei die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch ungeklärt sind. Die Listerieninfektion wird vorwiegend durch Nahrungsmittel übertragen. Allerdings kommt die orale Aufnahme des Erregers häufig vor, da viele Nahrungsmittel (Rohmilchkäse und andere Milchprodukte) mit *L. monocytogenes* kontaminiert sind, ohne dass Krankheits-symptome resultieren. Ca. 5% der gesunden Erwachsenen scheiden *L. monocytogenes* im Stuhl aus. Bei Immungesunden kann die orale Aufnahme großer Erregermengen eine lokale Darminfektion mit Fieber und Durchfällen hervorrufen.

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

Therapie. Therapie der Wahl ist die Gabe von Aminopenicillinen (Ampicillin 200 mg/kg/Tag i.v. in 4 Einzeldosen für 14 Tage), bei Meningitiden, Endokarditiden

und Hirnabszessen in Kombination mit Aminoglykosiden (Gentamycin 5 mg/kg i.v. alle 8 h) für 3–6 Wochen. Bei Penicillinallergie ist TMP-SMX die beste Alternative, die Wirkung von Chloramphenicol, Makrolidantibiotika, Vancomycin, Rifampicin und Fluorochinolonen ist unsicher. Imipenem und Meronem waren in Fallberichten effektiv. Cephalosporine sind definitiv unwirksam.

Typhus

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

Klinik und Diagnostik. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen, je nach Infektionsdosis. Nach schleichendem Beginn mit unspezifischen katarrhalischen Beschwerden, Appetitlosigkeit, abdominalen Schmerzen, Kopfschmerzen, Obstipation kommt es zum stufenförmigem Fieberanstieg ohne Schüttelfrost bis zur anhaltenden Fieberkontinua zwischen 39 und 40 °C ab der 2. Woche. Ebenfalls ab der 2. Woche finden sich erbsbreiartige Durchfälle, eine Splenomegalie, in 1/3 der Fälle sog. Roseolen (septisch-metastatische Absiedlungen in Form 1–3 mm großer Effloreszenzen der Bauchhaut, die auf Druck abblassen), eine grauweißlich belegte Zunge mit freien rötlichen Rändern (Typhuszunge), eine relative Bradykardie sowie eine Wesensveränderung, die von Apathie bis zu deliranten Erscheinungsbildern reichen kann (Toxinwirkung). Das Blutbild zeigt eine Leukopenie mit Linksverschiebung und toxischer Granulation mit absoluter Eosinopenie. Die Erregerdiagnose gelingt in sehr frühen Krankheitsstadien evtl. im Stuhl, in der 1. und evtl. 2. Krankheitswoche in der Blutkultur, ab der 2. Woche

in Stuhl und Urin. Bei 25–33% der Patienten ist eine Harnkultur positiv. Ab der 2. Woche findet sich eine messbare Antikörperbildung (Gruber-Widal-Reaktion), die bei einem Titeranstieg über mindestens zwei Titerstufen die Diagnose retrospektiv bestätigen kann. Seltene Komplikationen sind toxisches Kreislaufversagen (ab der 2. Woche) sowie Perforationen und Blutungen des Darmes in der 3. Krankheitswoche. In der langdauernden Rekonvaleszenz sind Komplikationen durch ein Typhusrezidiv, durch Thrombosen, eine Myokarditis und metastatische Abszesse in Knochen, Gelenken und Urogenitaltrakt möglich. 2–5% der Patienten bleiben chronische Dauerausscheider (Erregerpersistenz im Stuhl >10 Wochen nach Krankheitsbeginn), wobei das Erregerreservoir in der Gallenblase (2/3 der Fälle) oder in der Dünndarmmukosa (1/3 der Fälle) liegt. Ohne therapeutische Intervention findet sich ein typischer zyklischer Krankheitsverlauf mit charakteristischem Fieberverlauf: Stadium incrementi (stufenweise ansteigende Temperatur in der 1. Woche), Stadium fastigii (Fieberkontinua in der 2./3. Woche), Stadium decrementi (remittierende Entfieberung in der 4. Woche). Dieser typische Fieberverlauf wird mit der heute üblichen Breitspektrumantibiose und Antipyretikatherapie nicht mehr gesehen. Infektionen mit *S. paratyphi* verlaufen üblicherweise leichter.

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

bensmittel und Wasserhygiene und die Ermittlung von Infektionsketten. Ein Typhuslebendimpfstoff (Typhoral L, 3 Oraldosen im Abstand von 2 Tagen) bietet in ca. 50% der Fälle einen Impfschutz von 1–2 Jahren.

Tularämie

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

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

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

Bartonellainfektionen

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

sich bei immunkompetenten und immunkompromittierten Patienten.

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

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

1. Katzenkratzwunde,
2. Inokulationspapeln,
3. positiver Hauttest und
4. Nachweis pleomorpher Bazillen in der Warthin-Starry-Silberfärbung im Gewebe.

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

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

Die Carrión-Erkrankung kommt nur in den Anden vor und verursacht ein schwer verlaufendes, fieberhaf-

tes Krankheitsbild mit Hämolyse und Kreislaufsymptomen oder eine Enzephalitis mit zerebraler Vaskulopathie und Infarzierung. Für den kulturellen Nachweis von *Bartonella* sind Inkubationszeiten bis zu vier Wochen notwendig, außerdem steht eine PCR-Technik zum Erregernachweis in Blut und Gewebe zur Verfügung; serologische Verfahren sind von untergeordneter Bedeutung.

Therapie. Es existieren keine kontrollierten Studien zur antimikrobiellen Therapie von Bartonellainfektionen. Behandlungsoptionen sind in Tabelle 2.3-3 zusammengefasst. Unkomplizierte Verläufe der Katzenkratzkrankheit erfordern in der Regel keine antibiotische Therapie, eine Entlastung schmerzhafter Lymphknoten durch Nadelaspiration ist häufig ausreichend. In retrospektiven Studien haben TMP-SMX, Rifampicin, Gentamycin und Ciprofloxacin Dauer und Schwere der Erkrankung bei schwerer, fieberhafter Katzenkratzkrankheit reduziert. Immunkompetente Patienten mit Bartonellaendokarditis, Bakteriämie, Enzephalopathie, Augensymptomen sowie alle immunkompromittierten Patienten mit klinischen Manifestationen einer Bartonellainfektion benötigen 4–6 Wochen antimikrobielle Therapie mit Makrolidantibiotika, um Rezidive zu verhindern. Tetrazykline, Rifampicin und Ciprofloxacin haben sich in kleinen Studien ebenfalls als wirksam erwiesen.

Milzbrand

Ätiologie und Pathogenese. Milzbranderreger ist der grampositive aerobe Sporenbildner *Bacillus anthracis*.

Tabelle 2.3-3. Therapie von Bartonellainfektionen

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

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

Klinik und Diagnostik. An der Haut entwickelt sich nach einer Inkubation von 1–7 Tagen das typische Milzbrandkarbunkel, bei dem sich aus einer initialen Papel innerhalb von 12–48 h eine Blase entwickelt, deren Inhalt sich dunkel verfärbt. Trotz deutlicher Entzündungsreaktion verursacht die Läsion kaum Schmerzen. Etwa 80% der Fälle eines Hautmilzbrandes heilen mit Narbenbildung spontan ab, in bis zu 20% der Fälle, insbesondere bei Läsionen im Kopfbereich, entwickelt sich über eine Lymphadenitis eine hämatogene Streuung mit einer Letalität von 5–20%. Der Lungenmilzbrand durch Inhalation von Anthraxsporen ist eine äußerst seltene Erkrankung, aber als Folge (der Erforschung) von B-Waffen von potentieller Bedeutung (Sverdlovsk-Unglück 1979). Diese Erkrankung, die nahezu immer tödlich endet, verläuft biphasisch: nach einer grippeartigen Phase mit Zeichen einer Bronchopneumonie, die bis zu 4 Tagen dauern kann, kommt es zum rasch progredienten Lungenversagen mit dem Bild der Schocklunge und einer hämorrhagischen Mediastinitis. Diagnostisch entscheidend ist der mikroskopische, immunzytologische oder kulturelle Erregernachweis in Eiter, Blut oder Exsudaten.

Therapie. Medikament der Wahl ist Penicillin G i.v. (20 Mio. IE/Tag) für 2–4 Wochen, bei Penicillinallergie Doxycyclin (200 mg/Tag). Als biologische Waffen sind Penicillin- und Tetracyclin-resistente Stämme entwickelt worden. Für diesen Fall wird die Gabe von Ciprofloxacin (400 mg i.v. alle 12 h) empfohlen. Zur Postexpositionsprophylaxe scheint nach tierexperimentellen Daten Ciprofloxacin oral (500 mg alle 12 h für 4 Wochen) geeignet. Verschiedene Impfstoffe wurden für den militärischen Bereich entwickelt.

Syphilis

Ätiologie und Pathogenese. Der Syphiliserreger *Treponema pallidum* wird bei sexuellem Kontakt über Epitheldefekte übertragen und verursacht nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 21 Tagen (Extre-

me 10–90 Tage) frühe und späte klinische Manifestationen.

Klinik und Diagnostik. Die erste klinische Manifestation ist der sog. harte Schanker (schmerzloses Ulkus mit Randwall und regionaler Lymphknotenschwellung) im Bereich der genitalen Läsion, der unbehandelt nach 3–6 Wochen abheilt (Stadium I). Die bei unbehandelten Patienten folgende Disseminationsphase ist gekennzeichnet durch Allgemeinsymptome, Hautausschlag (makulopapulär), Condylomata lata, Alopezie. Diese Symptome bilden sich spontan zurück. Seltener treten in dieser Phase Immunkomplex-vermittelte Organkomplikationen (z. B. eine Glomerulonephritis) oder eine frühe Neurosyphilis auf. Die Krankheitsstadien I, II und das erste Jahr der anschließenden Latenzphase, nach denen Immunität gegenüber Reinfektionen besteht, werden als frühe Syphilis zusammengefasst. Krankheitsmanifestationen nach mehr als einem Jahr Latenz werden als Stadium III bzw. späte Syphilis klassifiziert und umfassen Gummata (Granulome in Haut, Knochen oder Organen), kardiovaskuläre Manifestationen (Narbenstadium nach Endokarditis, Aortitis) sowie die späte Neurosyphilis (progressive Paralyse und Tabes dorsalis). Eine Sonderform ist die nekrotisierende Enzephalomyelitis bei HIV-infizierten Patienten (Stadium IV). Im Stadium I lässt sich der Erreger in Abstrichen des Primäraffekts in der Dunkelfeldmikroskopie nachweisen. In diesem Stadium ist die Serologie nur in 80% der Fälle positiv. In allen anderen Stadien erfolgt die Diagnosesicherung durch die spezifische Serologie (*T.-pall.*-Hämagglutinations [TPHA]-Test, Fluoreszenzantikörperabsorptionstest [FTA-Abs. IgG/IgM]). Negative Resultate schließen eine Syphilis im Stadium II–IV aus, bei Infektionen durch andere Spirochäten sind Kreuzreaktionen möglich. Zur Aktivitätserfassung der Erkrankung und zur Kontrolle des Therapieverlaufes kann die spezifische Serologie nicht beitragen, hierzu dienen Nachweis und Titerverlauf von Kardioplipinantikörpern (Rapid-Plasma-Reagin [RPR]-Test, Kardioplipinmikroflokkungstest [VDRL]). Bei einem Titer >1:16 ist eine aktive Syphilis sehr wahrscheinlich, nach erfolgreicher Therapie werden diese Titer negativ. Bei später kardiovaskulärer und Neurosyphilis finden sich häufig niedrige Titer, bei 1/4 der Patienten aber auch negative Titer.

Therapie. Die Behandlungsalgorithmen der verschiedenen Syphilisstadien sind in der folgenden Übersicht dargestellt. Da Syphilis-, HIV- und Hepatitis-B-Erreger gemeinsame Übertragungswege und Risikokonstellationen nutzen, sind Koinfektionen mit diesen Erregern nicht selten. Eine Liquorpleozytose als Hinweis auf eine ZNS-Beteiligung ist bei HIV-Koinfektion häufiger.

Obwohl sich klinischer Verlauf und Therapieansprache bei HIV-koinfizierten Patienten nicht grundsätzlich unterscheiden, sollte die Therapie der Syphilis bei HIV-Patienten möglichst nach den Therapierichtlinien für die Neurosyphilis erfolgen.

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

Frühe Syphilis

- Behandlung
 - Depotpenicillin G, 2,4 Mio. IE i.m. (einmalig)
 - Bei Penicillinallergie: Doxzyzyklin 2-mal 100 mg p.o. für 2 Wochen
 - Alternative bei sicherer Compliance: Erythromycin, 4-mal 500 mg für 2 Wochen
- Begleituntersuchungen und Nachsorge
 - HIV-Test
 - Bei neurologischen Symptomen: Ausschluss einer Neurosyphilis
 - Bei Augensymptomen: Spaltlampenuntersuchung
 - Wiederholung von Serologie und klinischer Untersuchung nach 6 und 12 Monaten
 - Behandlungswiederholung bei Persistenz/Wiederauftreten von klinischen Symptomen
 - Behandlungswiederholung bei RPR-/VDLR-Titeranstieg (4fach)

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

Latente Syphilis

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

Späte Syphilis (Gumma, kardiovaskuläre Syphilis)

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

Neurosyphilis

- Behandlung
 - Penicillin G, 3–4 Mio. IE i.v. alle 4 h für 10–14 Tage, danach einmalig

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

Lyme-Borreliose

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

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

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

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

Therapie. Das Risiko einer Borrelieninfektion nach Zeckenbiss ist auch in einem Lyme-Borreliose-Endemiegebiet gering. In einer kontrollierten Doppelblindstudie, in der Patienten nach Zeckenbissen mit Antibiotika oder Placebo behandelt wurden, entwickelte zwar kein antibiotisch behandelter Patient ein Erythema migrans, es serokonvertierte aber auch kein

asymptomatischer Patient. Bei 2 Patienten aus der Plazebogruppe entwickelte sich ein Erythema migrans, dies wurde jedoch nachfolgend erfolgreich mit oralen Antibiotika behandelt. Daraus resultiert die Empfehlung, Zeckenbisse nicht per se antibiotisch zu behandeln, sondern zu markieren, zu beobachten und bei Auftreten eines Erythema migrans frühzeitig antibiotisch zu therapieren. Therapieregime sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst. In frühen Stadien ist eine orale Antibiotikatherapie über 21 Tage ausreichend, wobei Doxycyclin, Amoxycillin oder Cefuroxim äquipotent sind; Azithromycin über 5 Tage ist etwas weniger effektiv. Jarisch-Herxheimer-ähnliche Reaktionen sowie vermehrte Beschwerden in den Hautläsionen oder Temperaturerhöhungen 2–4 h nach Beginn der Antibiotikatherapie treten bei 14% der Patienten auf. Bei disseminierter Erkrankung mit Allgemeinsymptomen bilden sich die Symptome häufig nur langsam über 6 Monate zurück (evtl. Antigenpersistenz), eine verlängerte Antibiose verkürzt diesen Zeitraum aber nicht. Eine Herzbeteiligung (Perikarditis, Myokarditis, transients AV-Block, ventrikuläre Tachykardien) findet sich bei bis zu 10% der unbehandelten Patienten. Bei leichten Formen ist die orale Therapie mit Doxycyclin oder Amoxycillin ausreichend, bei schweren Verläufen ist eine i.v.-Therapie mit Ceftriaxon oder Penicillin G indiziert. Frühe neurologische Symptome (Hirnnervenlähmungen, Meningitis, Meningoenzephalitis, periphere Neuritis, Radikuloneuritis) finden sich bei 15–20% der unbehandelten Patienten 2–8 Wochen nach der Infektion. Intravenöse Antibiotikaregime (Ceftriaxon oder Penicillin G) werden für alle Formen der Neuroborreliose empfohlen, mit Ausnahme der isolierten Fazialisparese. Bei diesen Patienten sollte jedoch möglichst eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer ausgedehnteren ZNS-Beteiligung (lymphozytäre Pleozytose, gegenüber dem Serum erhöhter Antiborrelieantikörpertiter) durchgeführt werden. Spätmanifestationen der Lyme Borreliose wie die Lyme-Arthritis (Gelenkschwellungen, Ergüsse, Baker-Zysten) können mit oraler (Doxycyclin, Amoxycillin) oder intravenöser (Ceftriaxon) Antibiose über 2–4 Wochen erfolgreich behandelt werden, Ergüsse bilden sich aber häufig nur langsam zurück. Patienten mit dem MHC-Klasse-II-Allel HLA DR4 und starker Antikörperantwort gegen die Borrelienoberflächenproteine OspA oder OspB können eine infektiologische, erosive Arthritis entwickeln, die nicht auf Antibiotika anspricht und unter Umständen eine Synovektomie erfordern kann. Späte neurologische Manifestationen sind häufig unspezifisch (kognitive Funktionsstörungen, Krämpfe, Ataxien, periphere Neuropathien), ein erhöhter intrathekaler B.-burgdorferi-Antikörpertiter ist differentialdiagnostisch hilfreich. Späte neurologische Manifestationen der Lyme-

Borreliose erfordern eine intravenöse Antibiose, das Gleiche gilt für okuläre Läsionen (Keratitis, Iritis, Panuveitis). Die Therapie in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht, bislang wurde kein erhöhtes Missbildungsrisiko durch die Lyme-Borreliose oder ihre Therapie nachgewiesen. Infektionsprävention ist möglich durch die Vermeidung von Zeckenbissen, weiterhin sind zwei Impfstoffe aus rekombinantem OspA verfügbar (2 Injektionen im Abstand von 4 Wochen, Auffrischung nach 12 Monaten), dessen protektive Potenz in klinischen Studien in den USA zwischen 49 und 92% schwankte. In Europa sind wegen der größeren Erregervariabilität für eine ausreichende Protektion vermutlich komplexere Impfstoffe notwendig.

Therapie der Lyme-Borreliose

Frühe Lokalinfection

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

Neurologische Manifestationen

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

Karditis

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

Bei Schwangerschaft

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

Die Antibiotikatherapie nach den in klinischen Studien evaluierten Richtlinien erreicht bei den meisten Patienten mit Lyme-Borreliose eine Eradikation von B.-burgdorferi. Patienten mit persistierenden Symptomen nach abgeschlossener Antibiotikatherapie sind aber nicht selten und verlangen ein differenziertes therapeutisches Vorgehen. Meist liegt eine verzögerte Rückbildung entzündlicher Herde z. T. mit Antigenpersistenz oder eine nicht infektiöse Folgeerkrankung (z. B. Fibromyalgie) vor. Liquor- oder Serumantikörpertiter sind sehr variabel und für eine Beurteilung des Therapieerfolges nicht geeignet. Diese Patienten

profitieren nicht von wiederholten Antibiotikazyklen. Nur in seltenen Fällen liegt eine persistierende oder rekurrende Borrelieninfektion zugrunde, die ein sorgfältiges diagnostisches Monitoring erfordert (z. B. Persistenz der Liquorpleozytose).

Leptospirose

Ätiologie und Pathogenese. Die Erreger der Leptospirose sind mehrere eng verwandte, bügelartig gebogene zarte Spirillen (*Leptospira interrogans*). Der Morbus Weil als schwere Verlaufsform mit hepatorener Manifestation wird durch den Serotyp *Leptospira icterohaemorrhagiae* verursacht. Natürliches Reservoir sind Nagetiere (Ratten), die die Erreger durch infektiösen Harn über feuchten Erdboden und Wasser verbreiten. Die Übertragung erfolgt durch Läsionen von Haut und Schleimhäuten. Gefährdet sind Angler, Wassersportler, Kanal-, Feld- und Abwasserarbeiter (Berufskrankheit, meldepflichtig). Leptospirose ist auch als durch Urlauber importierte Infektionskrankheit von Bedeutung. Selbst wenn eine Übertragung von Mensch zu Mensch praktisch nicht vorkommt, müssen Blut und Urin unbehandelter Patienten potentiell als infektiös angesehen werden. Die zyklische Infektionserkrankung nimmt einen typischen biphasischen Verlauf: Bakteriämie mit nachfolgender Besiedlung von Leber (Ikterus), Nieren (Nephritis mit Ausscheidung eines infektiösen Urins) und ZNS. Die klinischen Manifestationen sind z. T. bedingt durch eine Vaskulitis als Folge der Infektion des Kapillarendothels.

Klinik und Diagnostik. Die Leptospirose verläuft meist biphasisch. Nach einer Inkubationszeit von 7–12 Tagen treten abrupt hohes Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und als Charakteristikum starke Wadenschmerzen auf. Oft besteht in dieser Phase eine beidseitige Konjunktivitis. Nach dieser etwa 5 Tage dauernden Initialphase kommt es zur Entfieberung und bei etwa der Hälfte der Patienten in der sich anschließenden Organphase zu erneutem, weniger hohem Fieberanstieg. Eine gutartige lymphozytäre Meningitis oder ein Exanthem können auftreten, ggf. auch eine Iridozyklitis. Schwere Verlaufsformen, meist hervorgerufen durch *Leptospira icterohaemorrhagiae*, gehen mit Ikterus, Nierenversagen und Schocksymptomen einher, sie werden traditionell als Morbus Weil bezeichnet. Beim Morbus Weil sind die Transaminasen normal und nur gering erhöht, dagegen sind die alkalische Phosphatase und die Kreatinkinase häufig deutlich erhöht. Für die Frühdiagnose eignet sich die PCR, der schwierige Erregernachweis durch die Anzüchtung von Leptospiiren ist aus Blut- oder Liquorkulturen in der ersten Woche, aus Urin ab der zweiten Woche möglich. Für die sichere serologische Diagnose ist der Nachweis eines signifikanten Titeranstieges erforder-

lich, der erst nach weitgehender Abheilung erfasst wird (3–4 Wochen nach Erkrankungsbeginn).

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

Rickettsiosen

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

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

Therapie. Tetracykline (z. B. Doxycyclin 200 mg/Tag für 7–21 Tage) sind die Therapie der Wahl. Chloramphenicol (50–75 mg/kg/Tag), Chinolone (Ciprofloxacin 2-mal 500 mg/Tag, Levofloxacin 500 mg/Tag) und Rifampicin sind ebenfalls wirksam. Betalaktam-Antibiotika, Aminoglykoside und Erythromycin sind unwirksam. Zur Behandlung der Q-Fieber-Endokardi-

tis wird eine Kombinationstherapie mit Rifampicin und Doxycylin (alternativ Trimethoprim/Sulfamethoxazol) für 12 Monate empfohlen.

Tuberkulose

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

Klinik und Diagnostik. Die Symptome der Tuberkulose lassen sich in systemische (Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Schwäche) und organspezifische (Husten, Pleuraschmerzen, Hämoptysen) unterteilen. Patienten mit primärer Lungentuberkulose zeigen Infiltrate in den Mittel- und Unterfeldern mit ipsilateraler Hiluslymphknotenvergrößerung, bei reaktivierter Tuberkulose finden sich die klassischen Läsionen in den Oberfeldern, häufig mit Kavernenbildung. Kavernöse Lungenveränderungen, antibiotikaresistente Pneumonien sowie die Kombination von Gewichtsabnahme, Fieber und Nachtschweiß sind typische klinische Konstellationen, die jeweils den Nachweis oder Ausschluss einer Tuberkulose erfordern. Der diagnostische Algorithmus bei Tuberkuloseverdacht ist in Abb. 2.3-1 zusammengefasst. Die Indikation zur tuberkulostatischen Therapie ist bei mikroskopischem Erregernachweis, typischer Histologie oder kulturellem Erregernachweis zwingend, zum Teil muss aber eine Behandlung bei hochgradigem klinischem Verdacht auch empirisch bereits vor dem kulturellen Nachweis begonnen und bei negativem Kulturergebnis und fehlender Therapieansprache wieder abgebrochen werden. Eine Erregeranzüchtung und Resistenztestung sollte aber in jedem Fall angestrebt werden.

Therapie. In Tabelle 2.3-4 sind die antituberkulotischen Medikamente, ihre Dosierung und die wesentlichen Nebenwirkungen zusammengestellt. Mehrere Substanzen der 1. Wahl, die aktiv replizierende extra-

zelluläre Mykobakterien in tuberkulösen Läsionen abtöten und damit die Bakterienpopulation rasch reduzieren, werden initial (Monate 1–3) kombiniert. Persistierende positive Sputumkulturen >3 Monate zeigen ein Versagen der Primärtherapie an, Ursachen sind entweder primär resistente Mykobakterien oder die Selektion resistenter Bakterien bei fehlender Compliance, inadäquater Kombination oder inadäquater Dosierung. Die zweite Therapiephase (Monate 3–6 [–12] nach initialer Ansprache) dient der Elimination kleiner Populationen intermittierend-metabolisierender Persister in verkäsenden Regionen oder in Makrophagen. Bei einem Therapieabbruch in dieser Phase droht ein Tuberkuloserezidiv durch in der Regel für die Primärtherapie noch sensible Persister.

Die tuberkulostatische Standardtherapie bei unbekannter Resistenzlage besteht aus einer initialen Vierfachkombination (Rifampicin [RMP], Isoniazid [INH], Pyrazinamid [PZA], Ethambutol [EMB]; alle p.o.) für 2 Monate mit nachfolgender Zweifachkombination für 4 Monate (Behandlungsdauer 6 Monate, mindestens 3 Monate über die Sputumkonversion hinaus; Tabelle 2.3-5). Statt EMB kann auch Streptomycin i.m. gegeben werden. Falls die erwartete Resistenzrate für INH oder RMP <4% liegt, kann auch initial eine Dreifach- (RMP, INH, PZA für 2 Monate) mit nachfolgender Zweifachkombination (INH, RMP für 4 Monate) gegeben werden. Tuberkulostatika sollten in der Regel in einer täglichen Einmaldosis verabreicht werden. Bei mangelnder Compliance und entsprechender Dosiserhöhung sind auch intermittierende Therapieformen (2- bis 3-mal/Woche) möglich. Für extrapulmonale Tuberkulosemanifestationen, bei denen die Erregerzahl häufig geringer ist als bei einer kavernenbildenden Lungentuberkulose, gelten die gleichen Therapierichtlinien, lediglich für die tuberkulöse Spondylitis und Meningoenzephalitis wird eine verlängerte Therapie-dauer empfohlen. Bei begleitender HIV-Infektion sollte die Gesamttherapiedauer 9 Monate betragen (mindestens 6 Monate über die Sputumkonversion hinaus). Bei nachgewiesener INH-Resistenz sollte die Therapie mit RMP, PZA und EMB 6–7 Monate fortgesetzt werden, bei nachgewiesener RMP-Resistenz sollte über mindestens 10 Monate mit bakteriziden Medikamenten weiterbehandelt werden. Bei multiresistenter Tuberkulose (Resistenz gegen INH und RMP) muss in der Regel auf Tuberkulostatika der 2. Wahl (Ethionamid, Cycloserin, PAS, Capreomycin, Kanamycin, Clofazimin) oder neue, wenig geprüfte Substanzen (Fluorochinolone, Amikacin) zurückgegriffen werden. Es gelten folgende Grundregeln:

- Keine Addition eines einzelnen Medikamentes zu einem versagenden Regime;
- mindestens 3 zuvor nicht eingesetzte Medikamente sollten Bestandteil des neuen Therapieregimes sein;

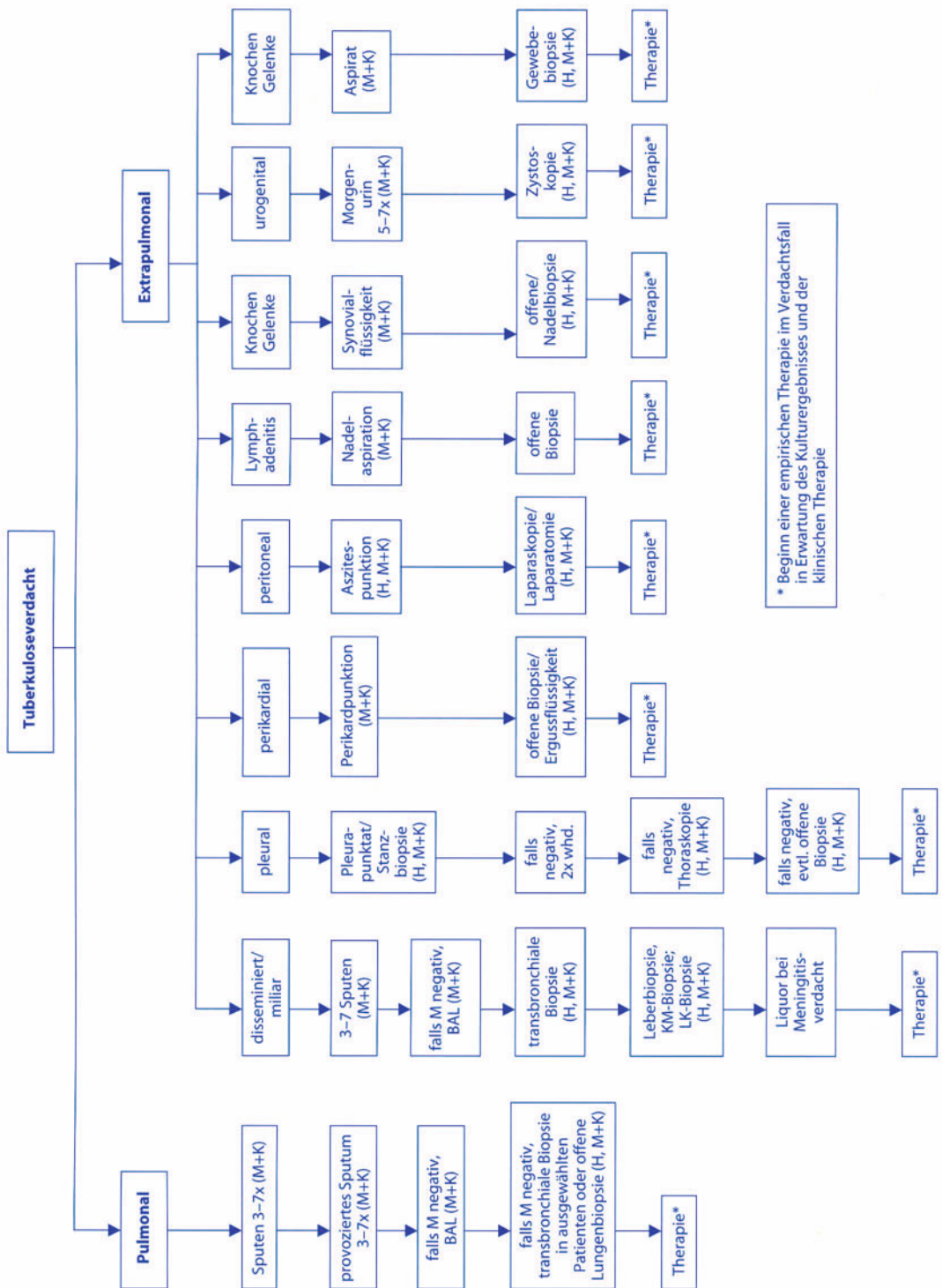


Abb. 2.3-1. Tuberkuloseverdacht

Tabelle 2.3-4. Tuberkulostatika

Substanz	Dosierung		Nebenwirkungen/ Kommentar	Monitoring	Wirkung
Medikamente der ersten Wahl					
Isoniazid p.o./i.m./i.v.	5 mg/kg (max. 300 mg)	15 mg/kg (max. 900 mg)	Neuropathie, Hepatotoxizität, allerg. Fieber/Neuroprotektion durch Vitamin B ₆	Leberenzyme	Wirkung auf extrazelluläre Bakterien mit rascher Teilung
Rifampicin p.o. nüchtern /i.v.	10 mg/kg (max. 600 mg)	10 mg/kg (max. 600 mg)	Hepatitis, allerg. Fieber, Exanthem, Enzyminduktion/Orangeverfärbung des Urins	Leberenzyme	Wirkung auf extra- und intrazelluläre Bakt. und Persister
Pyrazinamid p.o.	25–30 mg/kg (max. 2,5 g)	45–50 mg/kg (max. 3,5 g)	Hyperurikämie, Hepatotoxizität, Exanthem/ Allopurinol nur bei Symptomatik	Leberenzyme	Wirkung auf intrazelluläre Bakt. bei saurem pH
Ethambutol p.o.	15–25 mg/kg (max. 1,6 g)	50 mg/kg	Optikusneuritis, Exanthem, Hyperurikämie	Farbsehen, Visus monatlich seitengetreunt	Schwache Wirkung auf extra- und intrazelluläre Bakterien
Streptomycin i.m./i.v.	15 mg/kg (max 1 g)	20–25 mg/kg (max. 1,5 g)	N.-vestibularis-/opticus-Schädigung, Nephrotoxizität	Audiometrie, Nierenfunktion, Elektrolyte	Wirkung auf Bakterien mit schneller Teilung bei neutralem pH
Medikamente der zweiten Wahl					
Capreomycin i.m./i.v.	15 mg/kg	–	N.-vestibularis-/opticus-Schädigung, Nephrotoxizität	Audiometrie, Nierenfunktion, Elektrolyte	Wirkung auf Bakterien mit schneller Teilung bei neutralem pH
Ciprofloxacin p.o./i.v.	750–1500 mg	–	Übelkeit, Durchfälle, Kopfschmerzen	–	Wirkung auf Bakterien mit schneller Teilung bei neutralem pH
Clofazimin p.o.	100–300 mg	–	Bauchschmerzen, Sehstörungen, orange-braune Pigmentierung	–	Aktiv gegen MAI
Cycloserin p.o.	15–20 mg/kg (max. 1 g) +Pyridoxin	–	Psychosen, zerebr. Krämpfe/einschleichende Dosierung, B ₆ -Komedikation	Psychostatus	Schwache Wirkung auf extra- und intrazelluläre Bakterien
Ethionamid	10–15 mg/kg (max. 750 mg)	–	Nausea, Hepatotox., Hypothyreose/einschleichende Dosierung, Antazida/Antiemetika	Leberenzyme, Schilddrüsenfunktion	Wie Ethambutol
Kanamycin, Amikacin i.m./i.v.	15 mg/kg	–	Hörstörungen, Nephrotoxizität	Audiometrie, Nierenfunktion, Elektrolyte	Wie Streptomycin
Levofloxacin p.o./i.v.	500–1000 mg	–	Wie Ciprofloxacin	–	Wie Ciprofloxacin
Ofloxacin p.o./i.v.	600–800 mg	–	Wie Ciprofloxacin	–	Wie Ciprofloxacin
PAS p.o.	150 mg/kg (max 12 g)	–	Nausea, Allergie, Hypothyreose, Hepatotoxizität/einschleichende Dosierung	Schilddrüsenfunktion, G6PD	Schwache Wirkung auf extrazelluläre Bakterien
Rifabutin p.o.	5 mg/kg (max. 300 mg)	5 mg/kg (max. 300 mg)	Hepatitis, Fieber, Uveitis, Hämatox.	Leberenzyme, Blutbild	Wie Rifampicin

- die Therapiedauer sollte auf >24 Monate verlängert werden;
- das Therapie sollte mindestens ein injizierbares Medikament enthalten, das für mindestens 4 Monate nach erreichter Kulturnegativität gegeben wird;
- eine direkt observierte Medikamenteneinnahme sollte erwogen werden.

Ergänzende chirurgische Resektionen sind z. T. notwendig. In der Schwangerschaft sind INH, RMP und EMB einsetzbar, die Erfahrungen mit PZA sind begrenzt; Streptomycin ist kontraindiziert. Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte auf Sonderfälle wie schwere toxische Verläufe, respiratorische Insuffizienz, tuberkulöse Meningitis, Perikarditis begrenzt werden.

Tabelle 2.3-5. Standardregime zur Tuberkulosetherapie

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

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

Tabelle 2.3-6. Empfohlene Regime zur Behandlung der latenten Tuberkulose im Erwachsenenalter

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

^a Hinweis auf vorausgegangene unbehandelte Tuberkulose.

Chemoprophylaxe bei Exposition und Immundefizienz als Primärprävention und zur Verhinderung einer aktiven Tuberkulose bei Konversion des Tuberkulintests als Sekundärprävention (sog. latente Tuberkulose) ist in Abhängigkeit von der Risikokonstellation zu erwägen. Empfohlen werden INH für 6–12 Monate oder RMP plus PZA für 2 Monate (Tabelle 2.3-6). Die Einschätzung bezüglich einer präventiven Therapie bei Kontakt zu multiresistenten Erregern ist kontrovers, mögliche Regime sind PZA und EMB oder PZA und Fluorchinolone.

Virale Erkrankungen

Hantavirusinfektion

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

Klinik und Diagnostik. Es treten akut Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, Schleimhautblutungen und Pe-

techien auf, später entwickelt sich ein akutes Nieren- (europäische und asiatische Form) oder ein akutes Lungenversagen (amerikanische Form). Die Diagnose wird serologisch gestellt (Hantavirus-IgG- und IgM-Antikörper); ein Genomnachweis mittels PCR (Blut, Urin, Trachealsekret) ist möglich.

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

Influenza

Ätiologie und Pathogenese. Die epidemisch auftretende akute Infektionskrankheit wird durch die Influenzaviren A, B und C aus der Gruppe der Orthomyxoviren ausgelöst. Es handelt sich um lipidhaltige Viren mit zwei Oberflächenglykoproteinen (Hämagglutinin, Neuraminidase) und einem segmentierten Einzelstrang-RNA-Genom (8 Segmente). Typ A ist die häufigste Ursache von Epidemien oder sog. Pandemien. Man beobachtet beim Influenzavirus eine geringgradige, mehr oder weniger stetig auftretende Antigenvariation („antigenic drift“) mit Epidemien in Intervallen von 2–3 Jahren. In größeren Zeitabständen, alle 10–20 Jah-

re, treten stärkere Antigenvariationen auf (sog. „antigenic shift“), die zu Pandemien führen. Es wird angenommen, dass der „antigenic shift“ durch Vermischung von Viren aus dem Tierreservoir (Schweine, Hühner) mit humanen Influenzaviren zustande kommt. Die Driftperioden sind durch neue Varianten, die Antigen-Shifts durch neue Subtypen des Influenzavirus charakterisiert. Da die Immunität subtyp- bzw. variantenspezifisch ist, kann ein Mensch im Laufe seines Lebens mehrfach an Influenza erkranken. Das Virus ist zytotoxisch für die Flimmerepithelien des Respirationstraktes.

Klinik und Diagnostik. Nach kurzer Inkubationszeit von 1–2 Tagen erfolgt ein abrupter Krankheitsbeginn mit Frösteln, Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, starkem Krankheitsgefühl, Kollapsneigung und Zeichen einer Tracheobronchitis mit spärlichem, zähem, z. T. blutigem Sputum. Die systemische Symptomatik hält ca. 1 Woche an, die respiratorischen Symptome, insbesondere ein quälender trockener Husten, persistieren 2 Wochen oder länger. BSG und CRP sind erhöht; Leukozyten hingegen im Normbereich. Eine Virusisolierung aus Rachenabstrich oder Rachenspülflüssigkeit auf Zellkulturen ist in den ersten beiden Krankheitstagen prinzipiell möglich, hat aber lediglich für epidemiologische Untersuchungen eine praktische Bedeutung. Serologisch lässt sich die Diagnose durch Titerbewegungen nach ca. 10–14 Tagen im Komplementbindungs- oder Hämagglutinationshemmtest sichern. Komplizierte Verläufe, insbesondere Pneumonien, entstehen durch mangelnde Wirtskontrolle der Virusinfektion oder bakterielle Superinfektion, insbesondere durch *S. aureus*. Extrapulmonale Manifestationen eines komplizierten Verlaufes sind eine Myositis (meist Influenza B), Myokarditis, Perikarditis, Myelitis, Enzephalitis und ein Guillain-Barré-Syndrom.

Therapie. Die Therapie beschränkt sich im Wesentlichen auf eine symptomatische Behandlung, bei bakterieller Superinfektion sind Antibiotika indiziert. Bei Patienten mit humoralen Immundefekten ist die Gabe von intravenös zu verabreichenden Immunglobulinen zu erwägen. Die Virostatika Amantadin und Rimantadin sind nur bei frühzeitiger Gabe therapeutisch wirksam (<48 h). Bei Amantadin ist die Kumulation bei Niereninsuffizienz mit dem Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen insbesondere bei älteren Patienten zu beachten. Beide Substanzen sind nur gegen Influenza A wirksam; außerdem erfolgt eine rasche Resistenzentwicklung. Die Neuraminidaseinhibitoren Zanamivir und Oseltamivir ermöglichen erstmals eine spezifische Chemotherapie dieser Virusgruppe. Zanamivir hat eine schlechte orale Bioverfügbarkeit und muss

inhaliert werden. Bei Gabe innerhalb von 30 h nach Beginn der klinischen Symptomatik ließ sich eine Verkürzung des Krankheitsverlaufes um 3 Tage demonstrieren. Oseltamivir wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Bei Gabe innerhalb von 30 h nach Beginn der klinischen Symptomatik ließ sich eine Verkürzung des Krankheitsverlaufes um 1,3 Tage demonstrieren. Impfstoffe mit inaktivierten Krankheitserregern (sog. Spaltvakzine) sind Basis der Impfpflichtprophylaxe. Bei der Impfstoffherstellung wird die Empfehlung der WHO berücksichtigt, damit die Antigenzusammensetzung der Impfstoffe der jährlich aktuellen Epidemielage angenähert ist. Die einzige Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegen Hühnereierweiß. Die Impfung ist insbesondere bei Risikogruppen (ältere Patienten mit Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems oder einer Abwehrschwäche) und beim Personenkreis mit verstärkter Exposition indiziert und sollte Mitte Oktober bis Mitte November erfolgen. Eine Chemoprophylaxe mit Amantadin und Rimantadin nach Influenzaexposition war in Studien zu 50–80% effektiv. Die Neuraminidaseinhibitoren zeigten in Studien eine ähnliche Effektivität; mit 75 mg/Tag Oseltamivir ließ sich in einer 6-Wochen-Periode eine 74%ige Reduktion der Influenzainfektionen erzielen. Vergleichsstudien der Neuraminidaseinhibitoren mit Amantadin/Rimantadin fehlen, potentielle Vorteile der Neuraminidaseinhibitoren sind die Wirksamkeit gegen Influenza-A- und -B-Viren, die geringere Risiko einer Resistenzentwicklung und möglicherweise eine bessere Verträglichkeit.

Epstein-Barr-Virusinfektion

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

Klinik und Diagnostik. Die Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 15. und dem 25. Lebensjahr auf, mit einem Erkrankungsgipfel im Frühjahr; die Durchseuchung der Bevölkerung erreicht bis zum 30. Lebensjahr ca. 60%. Nach einer Inkubationszeit von 1–4 Wochen kommt es zum Fieberanstieg und den charakteristischen generalisierten Lymphknotenschwellungen, die besonders deutlich am Hals hervortreten. Die Lymphknoten sind druckschmerzhaft und von einem periglandulären Ödem umgeben. Neben einer Pharyngitis findet man fast immer eine Tonsillenhypertrophie, oft mit diphtherieartigen Belägen. Während Splenomegalien fast regelmäßig zu beobachten sind, treten Lebervergrößerungen nur in 30–40% der Fälle auf. Ikterische Verläufe sind selten. Komplikationen umfassen Myokarditiden, Nephritiden und eine ZNS-Beteiligung, die sich als Meningitis, selten Meningoenzephalitis sowie als Polyneuroradikulitis äußern kann. Im Blutbild findet man eine Leukozytose von 12.000–30.000 Zellen/ μ l. Typisch ist eine Vermehrung der Lymphozyten, wobei der Anteil der atypischen Formen – dies sind große Zellen mit unterschiedlich intensiv gefärbtem Plasma und verschieden geformten und strukturierten Kernen (sog. lymphatische Reizformen) – 20–30% beträgt. Häufig lassen sich erhöhte Leberenzyme nachweisen. Neben dem pathognomonischen Blutbild kann der Nachweis heterophiler Agglutinine für Schafserthrozyten zur Sicherung der Diagnose beitragen (sog. Paul-Bunnell-Test, ab dem 7. Krankheitstag positiv). Die eigentliche Klärung muss serologisch (anti-EBV-VCA [virales Kapsidantigen] IgM, anti-EBV-EA [„early antigen“]) erfolgen.

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

nukleose und zusätzlichem Nachweis b-hämolyisierender Streptokokken im Rachenabstrich sollten deshalb Penicillin G oder Erythromycin zur Prävention von Poststreptokokkenerkrankungen eingesetzt werden.

Zytomegalie

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

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

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

Therapie. Bei bedrohlichen Erkrankungen (immunsupprimierte Patienten) virostatische Therapie mit Gancyclovir, Valgancyclovir, Foscarnet oder Cidofovir. Zusätzlich ist eine Behandlung mit Hyperimmunserum (Cytotect) oder einem Gammaglobulinpräparat mit hohem anti-CMV-Antikörpertiter ist zu erwägen. Bei

Transplantatempfängern mit Risikokonstellation (seronegativer Empfänger – seropositives Transplantat) ist die prophylaktische Gabe von Immunglobulinen und Virostatika indiziert.

Parvovirus B19

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

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

Therapie. Die Ringelröteln bedürfen als selbstlimitierende Erkrankung keiner oder lediglich einer antipyretischen Therapie. Transiente aplastische Krisen bei Immungesunden werden mit Transfusionen behandelt. Persistierende chronische Infektionen bei immunkompromittierten Patienten sind durch das Fehlen einer adäquaten humoralen Immunantwort bedingt und können durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinpräparaten (0,4 g/kg/Tag) für 5–10 Tage effektiv behandelt werden. Es kommt zur raschen Regeneration der Hämopoese mit promptem Retikulozytenanstieg. Bei kongenitalen Immundefekten oder passageren Ab-

wehrstörungen (Transplantation) genügt häufig ein Behandlungskurs zur Viruselimination, bei hoch parvovirämischen Patienten, z. B. bei fortgeschrittener HIV-Infektion, sind Rezidive häufig und wiederholte Therapiezyklen notwendig.

Rabies (Tollwut)

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

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

Therapie. Eine spezifische Therapie der klinisch manifesten Rabiesvirusinfektion ist nicht verfügbar, die Behandlung beschränkt sich auf supportive Therapiemaßnahmen. Bei Kontaktpersonen sollte eine postexpositionelle Prophylaxe erwogen werden. Von entscheidender Bedeutung sind Präventionsmaßnahmen wie die Kontrolle der Tollwut im Tierreservoir, die Impfung von Haustieren sowie die präexpositionelle Impfung von Risikogruppen und die postexpositionelle Impfprophylaxe. Das subkutane Immunisierungsregime mit Rabiesvakzine an den Tagen 0, 7 und 28 erreicht bei Immunkompetenten ausreichende Titer, le-

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

Tabelle 2.3-7. Schema der Postexpositionsprophylaxe bei Rabies (Tollwut)

diglich Hochrisikogruppen (Arbeit mit Rabiesvirus im Labor, Wildhüter) sollten eine regelmäßige Titerkontrolle alle 1–2 Jahre durchführen. Vor Reisen in Entwicklungsländer ist eine Rabiesprophylaxe zu erwägen, mögliche Interaktionen mit einer Chloroquin- bzw. Mefloquinmalaria prophylaxe sind zu beachten. Das postexpositionelle Prophylaxeregime ist in Tabelle 2.3-7 zusammengefasst.

Protozoenerkrankungen

Toxoplasmose

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

Klinik und Diagnostik. Bei Immunkompetenten verläuft eine Toxoplasmeninfektion entweder asymptomatisch oder mit dem klinischen Bild einer spontan innerhalb von 1–3 Wochen abheilenden Lymphadenitis. Diagnostisch wegweisend ist eine Serokonversion mit Auftreten von IgM-Antikörpern. Toxoplasmen-

infektionen, die während der Schwangerschaft akquiriert werden (Serokonversion), bedeuten ein hohes Risiko für eine fetale Infektion, die zu Abort, Missbildungen oder schwerer neonataler Morbidität führen kann (kongenitale Toxoplasmose). Die häufigste klinische Manifestation bei immunkompromittierten Personen, insbesondere Aidspatienten, ist die Toxoplasmoseenzephalitis, wesentlich seltener sind okuläre und pulmonale Manifestationen. Bei Immundefekten ist die Serologie nur begrenzt verwertbar, entscheidend sind typische Befunde in bildgebenden Verfahren (CT, MRT).

Therapie. Die meisten Toxoplasmeninfektionen bei immunkompetenten Patienten benötigen keine Therapie. Lediglich bei Allgemeinsymptomen und einer seltenen Organbeteiligung ist eine Therapie mit Pyramethamin und Sulfadiazin sinnvoll. Bei immunkompromittierten Patienten ist eine Primärprophylaxe sowie bei klinischen Manifestationen einer reaktivierten Toxoplasmose neben der sofort einzuleitenden Akuttherapie eine Sekundärprophylaxe notwendig. Standardtherapieregime mit Pyramethamin, Sulfonamiden und Clindamycin sind in Tabelle 2.3-8 zusammengefasst. Alternativsubstanzen sind Atovaquone, Azithromycin und Clarithromycin. Die Behandlungsprinzipien in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft sind in Tabelle 2.3-9 dargestellt, bei konnataler Infektion

Tabelle 2.3-8. Medikamente zur Therapie der Toxoplasmose

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

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

Tabelle 2.3-9. Therapie der Toxoplasmose in der Schwangerschaft

ist unabhängig von der Symptomatik eine Therapie ebenfalls zwingend indiziert.

Echinokokkose

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

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

Therapie. In aller Regel müssen chirurgische Resektionsverfahren oder lokale Punktions-/Instillationstechniken (75–95% Äthanol in hyperosmolarer Kochsalzlösung mit Cetrimid) mit antimikrobieller Chemotherapie kombiniert werden. Die Chemotherapie hat ihren Platz nicht nur in der Therapie inoperabler Fälle (häufiger bei *E. alveolaris*), sondern auch als präoperative Maßnahme zur Prävention einer intraoperativen Streuung sowie in der postoperativen Nachbehandlung. Zum Einsatz kommen Mebendazol, 40–50 mg/kg/Tag für mindestens 3 Monate oder Albendazol, 10–15 mg/kg/Tag für mindestens 4 Wochen bei *E. cysticus* bzw. für 2 Jahre oder lebenslang bei *E. alveolaris*. Therapiennebenwirkungen sind Teratogenität, Alopezie, Hepatotoxizität und Hämatoxizität.

2.3.3

Fieber unklarer Ursache

JÜRGEN LOHMEYER

Einleitung

Fieber unklarer Ursache („fever of unknown origin“, FUO) ist definiert als mehrfach gemessenes Fieber $\geq 38,0$ °C, das >3 Wochen andauert und dessen Ursache trotz adäquater Diagnostik entsprechend z. B. 3 Ambulanzbesuchen oder 3 Tagen Krankenhausaufenthalt ungeklärt bleibt. Die Differentialdiagnose ist breit, Infektionen machen jedoch den größten Anteil aus. Die Differenzierung eines infektiös bedingten Fiebers von einem Status febrilis nichtinfektiöser Genese (B-Symptome bei hämatologischen Systemerkrankungen oder soliden Tumoren, Aktivitätszeichen bei Autoimmunprozessen, „drug fever“, Hämatome und Gewebsnekrosen) ist häufig schwierig, primär sollte aber immer eine infektiöse Genese vermutet und gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Das gilt insbesondere für spezielle Patientengruppen mit Fieber unklarer Genese, wie Neutropeniker (Neutrophile $<500/\text{mm}^3$, neutropenes FUO), immunkompromittierte Patienten (z. B. FUO bei HIV-Infektion) und für hospitalisierte Patienten, die nach einer initial infektfreien Phase während des stationären Aufenthaltes Fieber entwickeln (nosokomiales FUO).

Ätiologie und Pathogenese

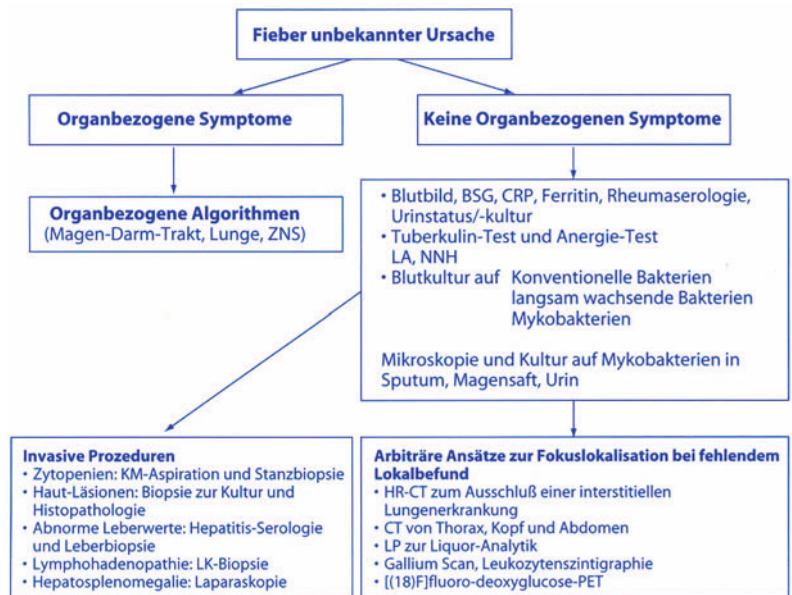
Beim Erwachsenen gelten morgendliche orale Temperaturen $>37,2$ °C bzw. abendliche orale Temperaturen $>37,7$ °C als erhöht. Rektale Messungen ergeben um 0,5–0,6 °C höhere Werte. Die drei Hauptkategorien eines Fiebers unklarer Ursache bei Erwachsenen sind Infektionen, Neoplasien sowie entzündliche Bindegewebs- bzw. Gefäßerkrankungen. Weitere Ursachen rezidivierender Fieberzustände sind medikamentös-induziertes Fieber, granulomatöse Hepatitiden, rezidivierende Lungenembolien, entzündliche Darmerkrankungen, die Sarkoidose, das familiäre Mittelmeerfieber und vorgetäuscht/provoziertes Fieber (Tabelle 2.3-10).

Tabelle 2.3-10. Häufige Ätiologien eines Fiebers unklarer Ursache^a

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

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

Abb. 2.3-2. Diagnostische Algorithmen bei Fieber unklarer Ursache



Klinik und Diagnostik

Der Untersuchungsgang eines Patienten mit Fieber unklarer Ursache erfordert eine konsequente Systematik. Eine detaillierte Anamnese mit Fragen nach Reisen, Tierkontakt, Insektenstichen/-bissen, Berufsexposition, Medikamenteneinnahme, ein wiederholt erhobener klinischer Untersuchungsbefund (Hautveränderungen, Meningismus, Herzgeräusche, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, Augenhintergrund) und basale Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, BSG, CRP, Leberfunktionstests, Urinstatus, Tuberku-

linterest) sind zentrale Komponenten des diagnostischen Algorithmus (Abb. 2.3-2). Zur Abgrenzung eines Still-Syndroms können exzessiv hohe Ferritinspiegel hilfreich sein, die Wertigkeit von Prokallitonin zur Abgrenzung einer infektiösen von einer nichtinfektiösen Genese ist nach wie vor strittig. Der Schlüssel zur Diagnose liegt häufig in der Detektion organspezifischer Leitsymptome. Schwierig zu diagnostizieren sind intraabdominelle, retroperitoneale und paraspinale Abszesse, Osteomyelitiden, Dentalabszesse, Sinusitiden, Cholangitiden, Fieber infolge einer Prostatitis, durch

langsam wachsenden Erreger verursachte Endokarditiden und insbesondere extrapulmonale Manifestationen einer Tuberkulose. Bildgebende Verfahren sollten bei neu auftretenden Symptomen auch wiederholt eingesetzt werden. Weiterhin ist die adäquate Aufarbeitung klinischer Proben bezüglich der mikrobiologischen Diagnostik essentiell: Serumasservierung für Titerverläufe (Brucellose, Leptospirose, Q-Fieber, Yersinien, Salmonellen), supplementierte Kulturmedien und prolongierte Kulturen, Kulturansätze von Biopsien. Okkulte Malignome (M. Hodgkin, T-Zell-Lymphome, Castleman-Erkrankung, Kolontumoren), rezidivierende subklinische Lungenembolien und Vaskulitiden (Panarteriitis nodosa) sind schwierig zu diagnostizierende Fieberursachen nichtinfektiöser Genese und erfordern in der Regel eine geeignete Biopsie. In neueren Statistiken wird bei etwa 20–30% der Fälle eines Fiebers unklarer Ursache keine definitive Diagnose gestellt, nach längerer Beobachtungszeit (>6 Monate) ist die Prognose dann aber in aller Regel gut.

Therapie

Die empirische Therapie eines Fiebers unklarer Genese erfolgt vor dem Hintergrund der relativen Wahrscheinlichkeit einer Differentialdiagnose und ihrer Bedrohlichkeit. Das Risiko einer Schädigung durch Therapieunterlassung muss sorgsam gegen die Risiken einer Therapiedurchführung abgewogen werden. Neutropeniker mit Fieber unklarer Genese benötigen eine sofortige empirische Antibiotikatherapie (s. Kap. 2.8). Bei Patienten mit anderen Immundefekten und in der nosokomialen Situation orientiert sich die Dringlichkeit einer empirischen antiinfektiösen Therapie am Vorliegen von Organfunktionsstörungen (drohendes infektiöses Organversagen). Das Design der empirischen antimikrobiellen Therapie einer vermuteten fieberhaften Infektion bei immunkompromittierten Patienten richtet sich nach der für den jeweiligen Immundefekt zu erwartenden Erregerfrequenz und nach der Bedrohlichkeit der hierdurch verursachten Infektion. Beim klassischen Fieber unklarer Genese sollte demgegenüber die Indikation zur empirischen antiinfektiösen Therapie äußerst streng gestellt werden. Eine „Schrotschuss-therapie“ ist in jedem Fall zu vermeiden. Die probatorische tuberkulostatische Therapie für 3–6 Wochen kann sinnvoll sein bei positivem Tuberkulintest oder beim Nachweis von Granulomen in der Histologie (insbesondere bei granulomatöser Hepatitis) nach Ausschluss einer Sarkoidose und eines chronischen Q-Fiebers. Ein antibiotischer Therapieversuch kann in Einzelfällen auch gerechtfertigt sein bei hochgradigem Verdacht auf eine kulturnegative subakute Endokarditis. Keinesfalls darf der klinische Eindruck einer/keiner Therapieansprache aber eine exakte Infektionsdiagnostik anhand organbezogener Leitsymptome erset-

zen. Die Gabe von Antipyretika (Salicylate, Paracetamol) sollte nicht reflexartig erfolgen, sondern sich an der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten orientieren. Sie ist dann zwingend, wenn durch die Fiebersymptomatik besondere Risiken (Myokardischämie bei Tachykardie, Substanzverlust durch Katabolismus und Exsikkose, zerebrale Anfallsanamnese) zu erwarten sind, bei deliranten Symptomen und extrem hohen Fieberwerten (>41 °C). Ebenfalls streng zu stellen ist die Indikation zur Steroidtherapie bei Verdacht auf einen Autoimmunprozess, insbesondere beim fehlenden Nachweis charakteristischer serologischer Marker. Ein rascher Therapiebeginn ist allerdings notwendig bei Verdacht (hohe BSG, Kopfschmerzen, Dopplersonographie der Temporalarterien) auf eine Arteriitis temporalis (Risiko der Erblindung).

2.3.4

Infektion bei Immunkompromittierung

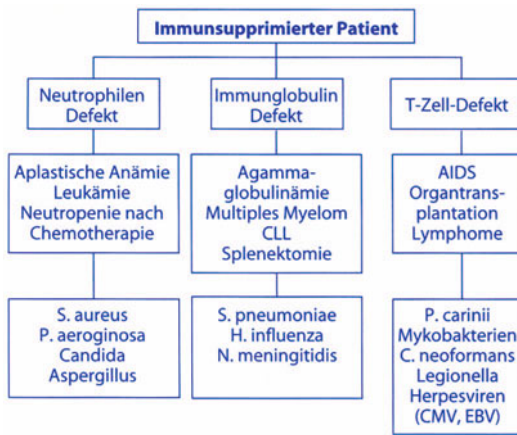
JÜRGEN LOHMEYER

Einleitung

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

Ätiologie und Pathogenese

Die evolutionäre Spezialisierung distinkter „Host-Defense-Systeme“ auf die Abwehr bestimmter Erregergruppen bedingt einen engen Zusammenhang zwischen der Art der Abwehrschwäche und der Suszeptibilität für spezifische opportunistische Infektionen



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

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

Abb. 2.3-3. Host-defense-Defekte und opportunistische Erreger

(Abb. 2.3-3). Darüber hinaus bestimmen Schwere und Dauer der Immundefizienz die zu erwartende Infektionsfrequenz. So wird das Infektionsrisiko neutropenischer Patienten wesentlich determiniert durch die Zeitdauer einer schweren Neutropenie (<200 neutrophile Granulozyten/mm³). Das für neutropenische Patientenkollektive (s. folgende Übersicht) relevante Erregerspektrum umfasst in erster Linie gramnegative Darmbakterien, in zweiter Linie grampositive Keime und bei langdauernden Neutropenien regelhaft *Candida ssp.* und *Aspergillus ssp.* (Tabelle 2.3-11). Allerdings kann sich bei hämatologischen Systemerkrankungen das zu erwartende Erregerspektrum durch Defekte in weiteren Abwehrsystemen gravierend verschieben: Antikörpermangelsyndrome bei Non-Hodgkin-Lymphomen/multiplem Myelom/nach Splenektomie bedingen eine Suszeptibilität für kapseltragende Bakterien, Phagozytendefekte bei Haarzellenleukämie und Defekte der zellulären Immunität beim M. Hodgkin und peripheren T-Zell-Lymphomen bedingen eine Abwehrschwäche für intrazelluläre Erreger (Mykobakterien, Viren).

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

Eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden bei Patienten mit Autoimmunopathien erhöht das Risiko für schwere Infektionskomplikationen nur geringfügig (ca. 1,5faches Risiko), und zwar insbesondere für eine Tuberkulose, Varizellen und rekurrende Herpes-simplex-Infektionen. Risikofaktoren sind eine hohe tägliche Steroiddosis (>10 mg), eine hohe kumulative Dosis (>700 mg) und eine Infektprädisposition durch die Grunderkrankung.

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

Tabelle 2.3-11. Erregerspektrum bei neutropenischem Fieber

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

Klinik und Diagnostik

Zwar verlaufen auch bei Immundefizienz die meisten Infektionen fieberhaft, dennoch sind atypische Infektionsbilder häufiger. Septikämien können monosymptomatisch als hypotone Kreislaufreaktionen oder Tachykardien imponieren. Bei Patienten mit Immunsuppression sind differenzierte anamnestische Angaben über Art, Schwere und Dauer des Immundefektes von zentraler Bedeutung. Mehrfachinfektionen durch verschiedene Opportunisten sind zu berücksichtigen. Die Differentialdiagnose muss sowohl die für den jeweiligen Immundefekt typischen opportunistischen Infektionen und sonstige Immundefekt-assoziierte Infektionen als auch koinzidente Infektionen ohne Bezug zur Immundefizienz einschließen. Die Rangfolge der Diagnostik von Infektionen bei immunkompromittierten Patienten richtet sich nach der zu erwartenden Erregerfrequenz und der Bedrohlichkeit der Infektion. Hochauflösende bildgebende Verfahren sind unverzichtbar zur Detektion von fokalen Organmanifestationen (Kandidaabszesse der Leber, Infiltrationen der Lunge bei CMV-Pneumonie). Allerdings führt die abnorme Wirtsreaktion häufig zu einer veränderten Röntgenmorphologie, die bei der Bewertung beachtet werden muss. In jedem Fall sollte vor Therapieeinleitung eine adäquate Asservierung von Blutkulturen, Sputum, Urin und Stuhl zur mikrobiologischen Diagnostik erfolgen. Die Bewertung mikrobiologischer Befunde unter dem Aspekt einer sekundären Therapie-modifikation muss äußerst kritisch erfolgen und zwingend den klinischen Gesamtkontext berücksichtigen (s. Übersicht).

Fehler bei der Bewertung mikrobiologischer Befunde

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

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

Therapie

Die antiinfektiöse Therapiestrategie wird bei immunkompromittierten Patienten zentral von der Art und

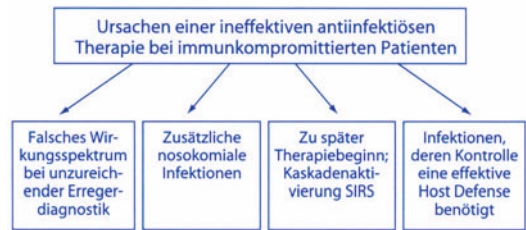


Abb. 2.3-4. Ursachen für das Versagen der antiinfektiösen Therapie

dem Schweregrad der Abwehrschwäche determiniert. Nicht nur die aktuelle klinische Bedrohlichkeit des infektiösen Bildes, sondern auch die kurz- und mittelfristige Risikoabschätzung für eine lebensbedrohliche Infektmanifestation sind von entscheidender Relevanz. Häufige Ursachen eines Therapieversagens sind in Abb. 2.3-4 zusammengefasst.

Hochgradige Neutropenie. Bei hochgradiger Neutropenie ist bei Infektionsverdacht in der Regel eine unmittelbare empirische Therapie unverzichtbar, die gramnegative Erreger einschließlich Pseudomonaden sowie grampositive Erreger erfasst. Hierfür in klinischen Studien optimierte Regime sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst. Bei Patienten mit Fieber und Zeichen einer Infektion des Gastrointestinaltraktes oder des Perianalbereiches muss das Aktivitätsspektrum der empirischen antimikrobiellen Therapie Anaerobier und Enterokokken sicher einschließen. Demgegenüber ist die initiale Einbeziehung von Koagulase-negativen Staphylokokken und Methicillin-resistenten Staph.-aureus-Stämmen (MRSA) durch Gabe von Glykopeptidantibiotika auch bei zentraler Venenkatheterversorgung nicht essentiell, für Koagulase-negative Staphylokokken kann der Keimnachweis abgewartet werden, bezüglich MRSA ist die Inzidenz bislang extrem niedrig. Bei längerer Neutropenephase und radiologischem Nachweis eines Lungeninfiltrates ist bereits initial eine empirische antimykotische Therapie zwingend. Es existieren keine Konsensusempfehlungen zur **prophylaktischen Gabe von Antibiotika/mykotika** bei neutropenischen Patienten, bei Hochrisikopatienten mit langer Neutropeniedauer werden jedoch häufig Chinolone und Azole p.o. prophylaktisch eingesetzt, weil die Infektionsinzidenz hierdurch nachgewiesenermaßen reduziert wird. Hohe Steroiddosen bei neutropenischen Patienten machen eine Pneumocystis-carinii-Pneumonieprophylaxe mit TMP-SMX notwendig.

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

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

Versagen der Initialtherapie

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

Bei Keimnachweis

- Keimspezifische Antibiose nach Resistenz
- Bei Pilzinfektionen:
 - a) Amphotericin B 0,5 mg/kg/Tag
 - b) Amphotericin B 0,5 mg/kg/Tag + 5-Flucytosin (4-mal 25 mg/kg p.o. bei weniger empfindlichen Kandidastämmen und allen Fadenpilzen)
 - c) Liposomales Amphotericin B in speziellen Situationen: Niereninsuffizienz, hepatosplenische Kandidaabszesse

Infektionsprophylaxe bei Neutropenie (Hochrisiko)

- Beginn bei einer Neutrophilenzahl <500/Tag bis zum Abklingen der Neutropenie
 - Norfloxacin 2-mal 400 mg/Tag p.o.
 - Acyclovir 3-mal 250 mg/Tag p.o.
- Zusätzliche Optionen:
 - Bei hoher Infektionsrate mit grampositiven Erregern Abdeckung im grampositiven Bereich (Vancomycin 2-mal 500 mg/Tag i.v.)
 - Bei hoher Infektionsrate mit Pilzen Antimykotische Prophylaxe (Azole, niedrigdosiertes Amphotericin B)
 - Bei prolongierter Neutropenie Wachstumsfaktoren, Zytokine (G-CSF, GM-CSF)

Die durch die Antibiotikaprophylaxe veränderte Resistenzsituation muss für das Design der interventionellen Therapie des neutropenischen Fiebers zwingend beachtet werden. Bei jedem febrilen neutropenischen Patienten sollten individuelle Faktoren (vorausgegangene Infektionen, vorausgegangene Antibiotikatherapien, spezielle lokale Resistenzsituation) bei der antiinfektösen Therapie mit berücksichtigt werden. Ob besondere Therapiemodalitäten (orale Antibiose, ambulante Therapieführung), deren Effektivität in klinischen Studien belegt ist, im Einzelfall in Betracht kommen, hängt stark vom individuellen Risikoprofil ab (s. obige Übersicht).

Defekte der humoralen Immunantwort. Bei Defekten der humoralen Immunantwort (primäre und sekundäre Antikörpermangelsyndrome bei chronisch lymphatischer Leukämie und multiplem Myelom, Splenektomie, funktionelle Splenektomie bei Sichelzellenanämie,

Komplementdefekte) ist eine auf kapseltragende Bakterien (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis*) ausgerichtete empirische Therapie notwendig, zusätzlich ist die i.v.-Gabe von Immunglobulinen bzw. Frischplasmen (bei Komplementdefekten) sinnvoll. Spezifische Defekte einzelner Krankheitsentitäten (Phagozytosedefekt bei Haarzellenleukämie, zellulärer Immundefekt beim M. Hodgkin) oder Therapiemodalitäten (Induktion zellulärer Immundefekte bei einer Behandlung mit Nucleosidanaloga) bestimmen das zu erwartende Erregerspektrum und sind bei der Therapieplanung zu beachten.

Transplantierte Patienten. Bei transplantierten Patienten ist neben dem transplantierten Organ (hohes Risiko einer Pilzinfektion nach Leber- und Knochenmarktransplantation, geringes Risiko bei Nieren- und Herztransplantation) der zeitliche Abstand zur Transplantation von zentraler Bedeutung für das zu erwartende Infektionsspektrum (Tabelle 2.3-12). Infektionen nach Transplantation werden nach Rubin et al. drei Zeitfenstern zugeordnet: Tag 0–30 (frühe Infektionen), Monat 2–6 (mittlere Phase), nach 6 Monaten (späte Phase). In der frühen Phase nach Transplantation solidere Organe dominieren Wundinfektionen durch Bakterien und Pilze (*Candida albicans* nach Leber-/Pankreastransplantation), mit einer Herpes-simplex-Reaktivierung ist bei HSV-seropositiven Patienten insbesondere bei intensiver Immunsuppression (T-Zell-Depletion durch Antilymphozytenglobulin oder anti-CD3/anti-CD25 Antikörper) zu rechnen. Das Infektionsspektrum in der frühen Phase nach Knochenmarktransplantation wird durch die Neutropenie (Pneumonien durch Bakterien und Pilze, Pilzabszesse der Leber, neutropenische Enterokolitis, Aspergillosen) bestimmt, hinzu kommt die HSV-Reaktivierung. In der mittleren Phase erhöht die ausgeprägte Immunsuppression die Suszeptibilität für opportunistische Erreger wie *Listeria monocytogenes*, Zytomegalie (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV; Reaktivierung, selten Neu-/Zweitinfektion durch das transplantierte Organ), *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* und *Aspergillus* ssp.

Die CMV-Infektion ist die bei weitem häufigste virale Infektion nach Transplantation, sie tritt am häufigsten nach Lungentransplantation (Hochrisikogruppe), mit mittlerer Häufigkeit nach Leber-, Herz- und Pankreastransplantation (mittleres Risiko), seltener nach Nierentransplantation auf und manifestiert sich als systemische (febrile Neutropenie mit Arthralgie/Arthritis) oder Organinfektion (CMV-Hepatitis, -Pneumonitis, -Enteritis). In der späten Phase (>6 Monate nach Transplantation) dominieren Reaktivierungen des Varicella-Zoster-Virus und Umgebungs-

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

Tabelle 2.3-12. Zeitliche Abfolge der Abwehrdefekte nach Transplantation

Tabelle 2.3-13. Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen nach Transplantation

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

erreger (Influenza, RSV, kapseltragende Bakterien), selten kommt es zur Reaktivierung von Papovaviren (JC, BK-Virus) und zur CMV-Retinitis. Die antiinfektiöse Therapiestrategie in der Posttransplantationsphase (Tabelle 2.3-13) orientiert sich an dem individuellen Risikoprofil des Patienten und der kritischen Evaluation mikrobiologischer Befunde. Eine Modifikation/Reduktion der immunsuppressiven Therapie ist mit in Betracht zu ziehen, immunsupportive oder -stimulierende Therapieansätze sind weitgehend experimentell.

2.3.5

Nosokomiale Infektionen

JÜRGEN LOHMEYER

Einleitung

Nosokomiale Infektionen, die im Krankenhaus oder anderen medizinischen Versorgungseinrichtungen erworben werden, betreffen nach Schätzungen über 5% aller hospitalisierten Patienten. Neben der hierdurch verursachten Morbidität und Mortalität stellt die zunehmende Übertragung multiresistenter Erreger in Versorgungseinrichtungen des Gesundheitssystems ein gravierendes Problem dar. Das im Jahr 2001 in Kraft getretene Infektionsschutzgesetz fokussiert speziell auf diesen Sachverhalt und schreibt Maßnahmen zur Erfassung und Eingrenzung nosokomialer Infektionen zwingend vor. Nosokomiale Infektionen können auf vielfältige Weise erworben werden, in der Praxis dominieren jedoch Blasenkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Beatmungs-assoziierte Pneumonien und Venenkatheter-assoziierte Bakteriämien. Bei Patienten, die Antibiotika erhalten haben (auch als perioperative Prophylaxe), kann nosokomial eine Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis auftreten, die durch den Sporen- und Toxinbildner *Clostridium difficile* ausgelöst wird.

Ätiologie und Pathogenese

Infektionen, die später als 48 h nach Krankenseinweisung auftreten, werden als nosokomial angesehen. Nosokomial erworbene Infektionen können auch erst nach Entlassung manifest werden (innerhalb von 7 Tagen, z. B. Wundinfektionen). Die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen sind *Staphylococcus* ssp. und *Pseudomonas aeruginosa*. Bei immunkompromitierten Patienten spielen darüber hinaus Pilzinfektionen mit *Candida* ssp. und *Aspergillus* eine wichtige Rolle. An der Pathogenese von Blasenkatheter-assoziierten Harnwegsinfektionen sind sowohl die periurethrale mikrobielle Kolonisation und Aszension (insbesondere bei Frauen) als auch die intraluminal Keimmaszension im Biofilm des Katheters beteiligt. Das Ri-

siko, eine nosokomiale Pneumonie zu erwerben, ist bei intubierten Patienten durchschnittlich um den Faktor 2–4 erhöht und kann in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren 50% übersteigen. Die oropharyngeale und gastrische Kolonisation spielt eine kritische Rolle in der Pathogenese der nosokomialen Pneumonie durch subklinische Aspiration, die dermale Kolonisation ist relevant für das Risiko einer Katheter-assoziierten Bakteriämie. Die Häufigkeit gramnegativer Bakteriämien ist über die vergangenen Jahrzehnte weitgehend konstant, die Frequenz der Isolate grampositiver Erreger (*Staphylokokken*, *Enterokokken*) und *Candida* ssp. hat demgegenüber deutlich zugenommen. Diese veränderte Erregerkonstellation findet sich auch für die nosokomiale Endokarditis als Folge von nosokomialen Bakteriämien. Das Auftreten multiresistenter Keime korreliert hierbei mit dem Umfang des Antibiotikaeinsatzes.

Klinik und Diagnostik

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

Tabelle 2.3-14. Behandlung Venenkatheter-assoziiierter Infektionen

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

on, Sekretaustritt) sollte der Katheter entfernt und die Katheterspitze mikrobiologisch untersucht werden. Zur Diagnose der Kathetersepsis bei klinisch unauffälliger Venenkathetereintrittsstelle werden Blutkulturen sowohl über den zentralen Katheter als auch über eine periphere Vene entnommen und die jeweilige Keimzahl quantitativ untersucht. Insbesondere bei chirurgisch implantierten Kathetern kann bei Katheterkolonisation in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Keim (Tabelle 2.3-14) eine antibiotische Sanierung versucht werden.

Therapie

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

Nosokomiale Harnwegsinfektion. Die Behandlung einer *asymptomatischen* Bakteriurie ist bei regelmäßiger intermittierender Katheterisierung oder Dauerblasenkatheter in der Regel nicht indiziert. Vor invasiven Prozeduren im Urogenitalsystem (nicht vor routinemäßigem Blasen Katheterwechsel) sollte bei bestehender Bakteriurie eine antimikrobielle Therapie zur Prävention von Bakteriämie und Sepsis erfolgen. Bei Frauen, bei denen nach BK-Entfernung die Bakteriurie >48 h persistiert, ist eine antibiotische Therapie zu erwägen. Bei *symptomatischer* Infektion richtet sich die antimikrobielle Therapie nach dem Ergebnis der Urinkultur, Optionen für eine enterale oder parenterale Therapie sind in den Tabellen 2.3-15 und 2.3-16 zusammengefasst. Langliegende Katheter müssen vor Beginn der antibiotischen Therapie gewechselt werden (Biofilm). Bei Zeichen einer systemischen Infektion ist eine empirische Therapie erforderlich, bei deren Auswahl mikrobiologische Vorbefunde des Patienten und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen sind. Aminoglykoside und Ampicillin sind häufig ausreichend, bei Zeichen des Nierenversagens sind Breitpektrum-Betalaktam-Antibiotika oder Fluorochinolone vorzuziehen. Bei weiterhin notwendiger BK-Versorgung sollte die Behandlungsdauer kurz sein (5–7 Tage), eine längere Therapiedauer trägt häufig zur Resistenzentwicklung und Einschränkung zukünftiger Therapieoptionen bei. Nach Katheterentfernung und bei intermittierender Katheterisierung sollte je nach Schweregrad der Infektion 7–14 Tage behandelt werden. Die effektivste Maßnahme zur Prävention einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion ist die zeitliche Begrenzung der BK-Versorgung; ein geschlossenen

Tabelle 2.3-15. Orale Antibiotika zur Therapie von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

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

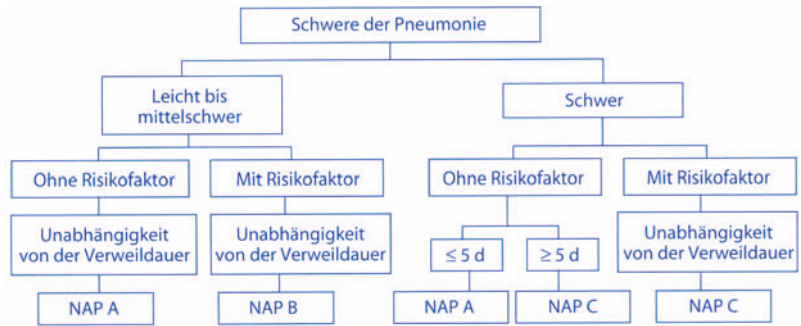
Tabelle 2.3-16. Parenterale Antibiotika zur Therapie von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

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

Drainagesystem verzögert das Auftreten von Infektionen. Eine antimikrobielle Therapie vor BK-Versorgung und nach Entfernung vermindern das Risiko von Harnwegsinfektionen, wird aber wegen der Selektion resistenter Keime nicht empfohlen. Ineffektiv sind das tägliche periurethrale Reinigen mit Seife oder Desinfizienzien, die Zugabe von Desinfizienzien zum Urinbeutel und das Coating des BK mit antibakteriellen Substanzen.

Nosokomiale Wundinfektion. Die primäre Therapie-maßnahme einer postoperativen Wundinfektion ist die chirurgische Eröffnung der Wunde und die Ausräumung des infizierten Materials. Eine begleitende empirische Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt der

Abb. 2.3-5. Klassifizierung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie (NAP)



Wundrevision ist nur indiziert, wenn Zeichen einer signifikanten systemischen Entzündungsreaktion (Temperatur >38 °C, Leukozytose >12.000) oder einer fortgeschrittenen Lokalinfektion vorliegen (Erythem >5 cm; Abb. 2.3-5). Die Antibiotikauswahl richtet sich nach der Gramfärbung des Wundexsudates und der Art des operativen Eingriffs. Infektionen im Kopf-, Hals-, Stamm- und Extremitätenbereich werden in der Regel durch Staphylokokken, seltener durch Streptokokken verursacht. Bei Nachweis grampositiver Erreger sind Cefazolin oder Oxacillin, bei Betalaktam-Antibiotikaallergie Clindamycin oder Vancomycin sinnvoll. Bei Wundinfektionen der Axilla sind gramnegative Erreger zu berücksichtigen, nach Operationen mit Eröffnung des Peritoneums oder des Gastrointestinaltraktes fakultative oder obligate Anaerobier. Hier sind Ampicillinsulbactam oder bei Betalaktam-Antibiotikaallergie Ciprofloxazin oder Aztreonam plus Clindamycin oder plus Metronidazol möglich. Die Behandlung sollte nach Abklingen der systemischen Entzündungszeichen abgesetzt werden (in der Regel <3 Tage), eine orale Sequenztherapie ist häufig sinnvoll. Bei invasiven Wundinfektionen durch betahämolisierende Streptokokken oder histiotoxischen Clostridiumstämmen (Manifestation oft innerhalb von 48 h nach der Operation) ist in jedem Fall zusätzlich zur umfangreichen Wundrevision eine unmittelbare antimikrobielle Therapie zwingend. Penicillin G (30 Mio. IE/Tag) ist bei gesicherter Diagnose ausreichend, Cefazolin und Vancomycin erfassen zusätzlich Staphylokokkeninfektionen, die Zugabe von Metronidazol ist bei Verdacht auf eine Anaerobierbeteiligung zu erwägen.

Nosokomiale Pneumonie. Es werden Pneumonien mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik von schweren Verlaufsformen mit respiratorischer Insuffizienz, einer rapiden radiologischen Verschlechterung bzw. dem Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines Multiorganversagens unterschieden (Abb. 2.3-6). Häufige Erreger sind bei Infektionen mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik ohne zusätzliche Risikofaktoren unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthal-

tes neben *S. pneumoniae* und *S. aureus* gramnegative Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* und *Proteus ssp.* Das gilt gleichermaßen für schwer verlaufende Pneumonien, sofern der stationäre Aufenthalt vor der Pneumoniemanifestation <5 Tage beträgt und keine weiteren besonderen Risikofaktoren vorliegen. Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Tabelle 2.3-17) können zusätzliche Hospitalerreger als Verursacher einer Pneumonie in Frage kommen. Nach Kopftraumata, neurochirurgischen Eingriffen, Koma sowie bei Diabetikern und niereninsuffizienten Patienten ist mit Staphylokokkeninfektionen zu rechnen, sodass die empirische Therapie in Abhängigkeit von der Prävalenz Methicillin-resistenter Stämme durch ein Glykopeptid erweitert werden sollte. Das potentielle Vorkommen von anaeroben Keimen nach chirurgischen Eingriffen im Oropharynx und im Abdomen, bei Bewusstseinsstörung sowie gestörtem Schluckakt bzw. Regurgitation (Aspirationspneumonie) sollte bereits bei der Auswahl der empirischen Therapie durch den Einsatz von Kombinationen mit Anaerobierwirksamkeit berücksichtigt werden. Patienten mit vorbestehenden strukturellen Lungenerkrankungen

Tabelle 2.3-17. Risikofaktoren für das Auftreten zusätzlicher nosokomialer Keime als Erreger einer Pneumonie

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

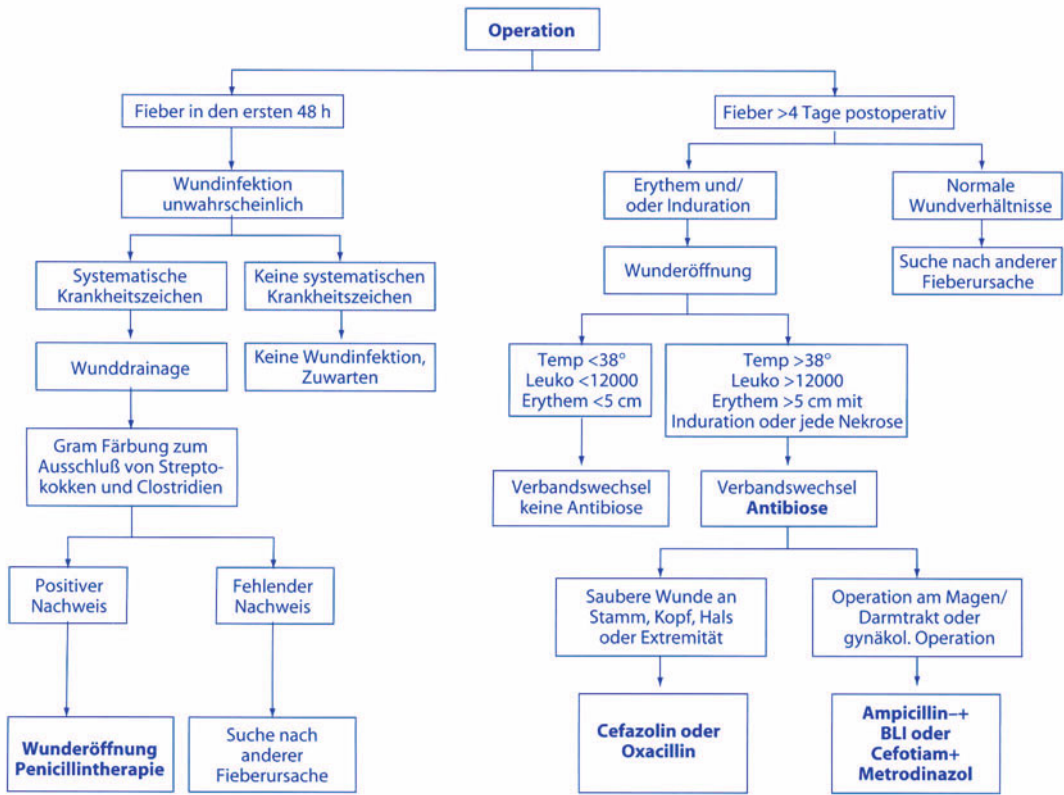


Abb. 2.3-6. Algorithmus zum Antibiotikaeinsatz bei nosokomialen Wundinfektionen

(COPD), antibiotischer Vorbehandlung oder längerer Verweildauer auf einer Intensivstation sind prädisponiert für Pseudomonasinfektionen. Auch bei Patienten, bei denen nach einer stationären Behandlungsdauer von >5 Tagen eine schwer verlaufende Pneumonie auftritt, müssen Erreger wie Pseudomonaden, Acinetobacter spp. und Stenotrophomonas maltophilia berücksichtigt werden (Tabelle 2.3-18). Neben dieser Ausrichtung der initialen antimikrobiellen Therapie an der Zuordnung von bestimmten Leitkeimen zu definierten Risikokonstellationen muss lokal die jeweilige „Kleinraumepidemiologie“ berücksichtigt werden. Die antimikrobiellen Therapieregime sind deshalb anhand der klinischen Ergebnisse sowie Erreger- und Resistenzdaten zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechend zu korrigieren.

Katheterassoziierte Bakteriämie. Etwa ein Drittel aller nosokomialen Sepsisfälle ist auf intravasale Katheter, vor allem auf zentrale Venenkatheter zurückzuführen (Infektion der Katheteraustrittsstelle, Tunnelinfektionen). Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Enterokokken und Candida spp. sind

die häufigsten Erreger von Katheterinfektionen, gefolgt von gramnegativen Stäbchen (E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Klebsiella spp., Serratia spp.), Corynebacterium spp. und Bacillus spp. Das Entfernen des Katheters ist die wichtigste Maßnahme, diese sollte insbesondere erfolgen bei Nachweis einer Staphylococcus-aureus-Bakteriämie, einer Fungämie und Zeichen einer Lokalinfection (Katheteraustrittsstelle, Taschen- und Tunnelinfektion, infizierte Thrombose). Die empirische antimikrobielle Therapie bei Verdacht auf eine katheterassoziierte Sepsis richtet sich nach der Antibiotikaresistenz der bedrohlichsten Erreger und sollte in jedem Fall Staph. aureus erfassen. Bei nachgewiesener Katheter-assoziiierter Sepsis richtet sich die Antibiotikatherapie nach dem Antibiogramm des Erregers. Die Therapiedauer beträgt 5–7 Tage, bei Staph. aureus und Enterokokken 10–14 Tage (s. Tabelle 2.3-14). Bei lebensbedrohlichen Infektionen (nicht bei Kolonisation) mit multiresistenten Kokken, insbesondere Infektionen durch Methicillin-resistente Staph.-aureus-Stämme (MRSA) mit eingeschränkter Empfindlichkeit für Glykopeptide und durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), ist der Einsatz

Tabelle 2.3-18. Therapie nosokomialer Pneumonien

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

von Oxazolidinonen (Linezolid) oder Quinopristin/Dalfopristin (Synercid) zu erwägen.

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

2.3.6

HIV-Infektion

FRANK BERGMANN, DIRK SCHÜRSMANN
UND NORBERT SUTTORP

Einleitung

Die HIV-Infektion ist eine 1981 entdeckte und zurzeit nicht heilbare Viruserkrankung, die bei persistierender Replikation des Erregers nach langer Inkubationszeit (2 bis >15 Jahre) die erworbene Immunschwächeerkrankung Aids („acquired immunodeficiency syndrome“) hervorruft. Es wird vermutet, dass der Erreger in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in Zentralafrika die Speziesbarriere von Affen auf den Menschen übersprungen und sich seither pandemisch überwiegend als Geschlechtskrankheit ausgebreitet hat. Von den inzwischen ca. 35 Millionen Infizierten leben 95% in Entwicklungsländern, in denen regional bis zu mehr als 25% der geschlechtsaktiven Bevölkerung betroffen sind. Die Pandemie ist keineswegs unter Kontrolle und die Zahl der Neuinfizierten hat auch in den Industriestaaten ein inakzeptabel hohes Plateau erreicht. Übertragungswege bzw. Risikogruppenzugehörigkeit in Deutschland sind nach Laborberichtserstattung in absteigender Reihenfolge (Dez. 2000): homo- und bisexu-

elle Kontakte bei Männern, Personen aus Hochprävalenzländern, promiske heterosexuelle Kontakte und Personen mit i.v.-Drogenmissbrauch. Die vertikale Transmission (Mutter – Kind) und die Infektion über Blutprodukte liegen deutlich unter 1%. In Deutschland leben ca. 38.000 Menschen mit einer HIV-Infektion, ca. 5.000 mit Aids und ca. 22.000 sind verstorben. Die Zahl der Neuinfektionen wird auf ca. 2000 pro Jahr und der Anteil der Frauen auf 25% geschätzt.

Das 1983 entdeckte humane Immundefizienzvirus (HIV) gehört zur Familie der Retroviren, dem Genus der Lentiviren und enthält die Spezies HIV-1 (am häufigsten) und HIV-2 (v. a. in Westafrika). Bei den Subspezies von HIV-1 unterscheidet man drei Hauptgruppen: M (main), N (in Kamerun entdeckt, *sehr* selten) und O (outlier, in Europa selten). Die Gruppe M enthält die Subtypen: A, B, C, D, E, G, H, J und vier rekombinante Formen (AE, AG, AGI, AB), wobei der Subtyp B in Europa am häufigsten vorliegt (ca. 90%). Eine hohe Mutationsrate und Rekombinationen haben zu einer weltweit immensen Diversität des Erregers geführt.

Immunpathogenese

Bei transmurkärer Infektion wird HIV im Zusammenspiel von Langerhans-Zellen und lokalen Lymphozyten in regionale Lymphknoten transportiert. Bereits zwei Tage später findet eine lokale Vermehrung und 4–11 Tage post infectionem die Dissemination durch den

Blutkreislauf statt. Die Kopplung des Virus an die Zielzellen geschieht in der Regel nach Bindung des Virus-hüllproteins gp120 an den CD4-Rezeptorkomplex auf CD4⁺-positiven T-Lymphozyten (Helferzellen), Makrophagen und Monozyten (Abb. 2.3-7).

Für die Fusion von Virus und Zelle sind zusätzlich Korezeptoren (z. B. CXCR4, CCR-5 u. a.) erforderlich. Der unterschiedliche Tropismus der Virusstämme ist u. a. durch die Wahl des Korezeptors bedingt. Eine Infektion CD4-negativer Zellen wie Astrozyten im ZNS und Endothelzellen ist möglich, spielt aber für die Virusdynamik keine Rolle. Das Enzym reverse Transkriptase schreibt die aus dem Viruskapsid freigesetzte RNS in eine Doppelstrang-DNS um, die nach Invasion in den Zellkern mittels einer Integrase in die menschliche DNS eingefügt wird (Provirus). Nach Transkription, Translation, Ansammlung („assembly“) und Knospung entsteht zunächst ein unreifes Virus, in dem eine spezifische Protease die Funktionstüchtigkeit herstellt. Latent infizierte Zellen bilden schon sehr früh nach der akuten HIV-Infektion ein Reservoir von ca. 10⁶ langlebigen Zellen, die eine Halbwertszeit von 6–43 Monaten haben und vermehrungsfähiges Virus produzieren können. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Gedächtniszellen (CD45RO⁺) und Makrophagen. Die lange Halbwertszeit dieser latent infizierten Zellen ist neben der raschen Resistenzentwicklung gegen die bekannten Virustatika und den für Medikamente schwer zugänglichen Kompartimenten (ZNS,

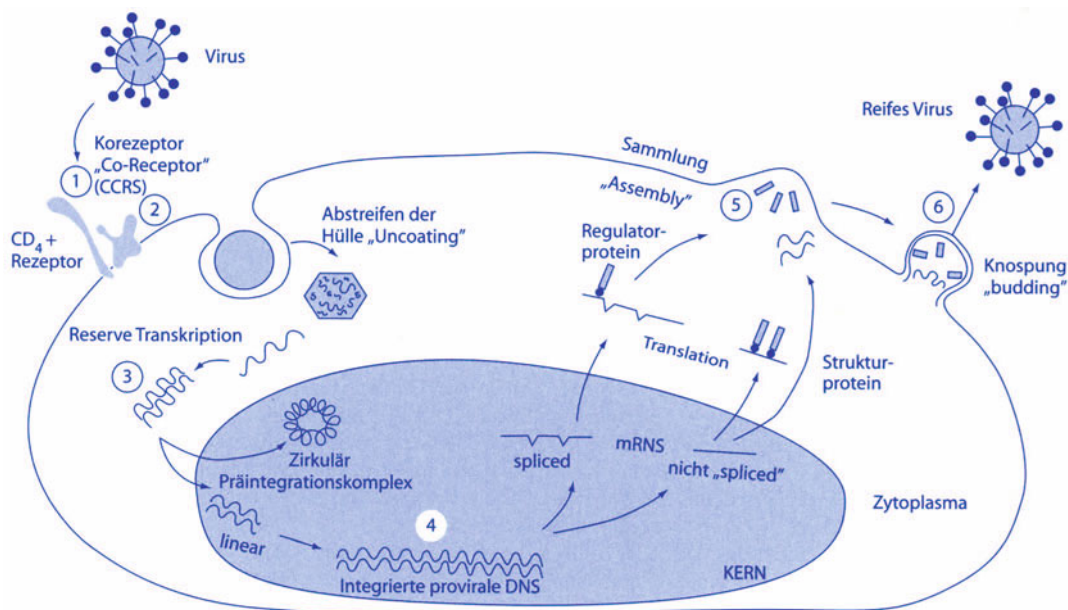
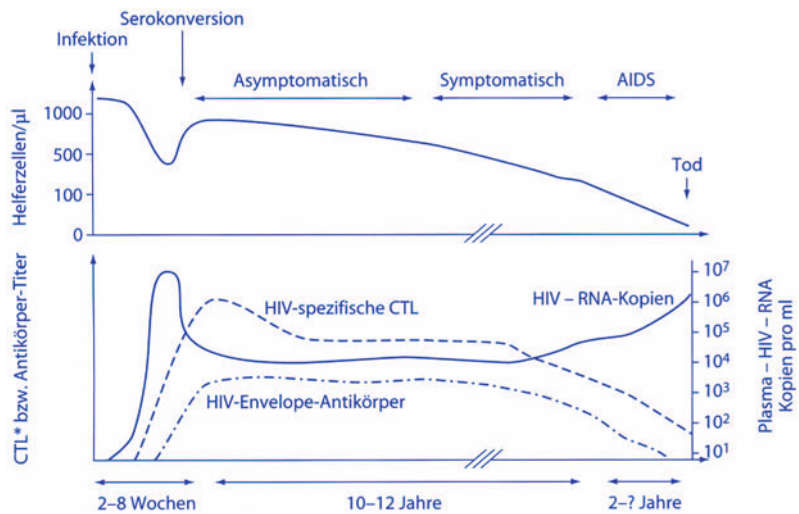


Abb. 2.3-7. HIV-Verbreitungszyklus und Ansätze für eine wirkungsvolle Pharmakotherapie: 1 Fusionshemmer, 2 Rezeptorantagonisten, 3 Hemmstoffe der reversen Transkriptase, 4 Integrasehemmstoffe, 5 Zinkfingerantagonisten, 6 Proteasehemmer

Abb. 2.3-8. Stadienhafter Verlauf der HIV-Infektion unter klinischen, virologischen und immunologischen Aspekten



Gonaden u. a.) der Grund, dass eine Viruseradikation zurzeit nicht möglich ist. Selbst bei kompletter Suppression der Virusmenge unter die Nachweisgrenze von 50 RNS-Kopien pro ml Blut bleibt Virusreplikation, von Ausnahmen abgesehen, mit empfindlichen Methoden nachweisbar. Im Gegensatz zu den latent infizierten Zellen findet in produktiv infizierten T-Lymphozyten eine hochdynamische Virusproduktion von mehr als 10 Milliarden ($>10^{10}$) Kopien pro Tag statt, die über lange Zeit in einem Gleichgewicht mit einer entsprechenden Clearance steht. Etwa die Hälfte der Viruspopulation wird täglich erneuert.

Die humorale, aber vor allem die zelluläre Immunantwort supprimieren die Virusreplikation und haben Bedeutung für die Krankheitsprogression. HIV-spezifische zytotoxische Lymphozyten ($CD8^+$ CTL) sind von Beginn der Infektion bis ins frühe Stadium Aids nachweisbar, wo alle Immunreaktionen schwinden (Abb. 2.3-8). Der Verlust der HIV-spezifischen CTL wird für den Anstieg der Viruslast im Spätstadium verantwortlich gemacht. Ein hoher Anteil HIV-spezifischer $CD4^+$ -positiver Zellen wird während der akuten HIV-Infektion infiziert, zerstört und nimmt im Verlauf der Erkrankung weiter ab.

Die persistierende Virureplikation führt in erster Linie zu einer direkten und indirekten Schädigung der Helferzellen (viral-zytotoxischer Effekt, Synzytiombildung, Autoimmun- und Superantigenmechanismen, Anergie, vermehrte Absiedlung in lymphatischen Geweben und Apoptose bei Hochregulierung von L-Selektin, Thymusdysfunktion). Die Auswirkungen auf das gesamte Immunsystem sind komplex und gehen mit numerischen und funktionellen $CD4^+$ -Zelldefiziten einher. Auch B-Lymphozyten, Makrophagen/Monozyten, Natural-Killer-Zellen und andere Ab-

wehrkomponenten sind in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Diagnostik

Die Diagnostik der HIV-Infektion gründet sich auf klinische, virologische und immunologische Verfahren. Neben der Kenntnis der Indikatorkrankheiten für eine Immunschwäche und der Klinik der Aids-definierenden Krankheitsbilder ist das Wissen über die akute HIV-Erkrankung und deren Suspektion von hohem Stellenwert, da das Immunsystem in dieser Phase möglicherweise vor irreversiblen Verlust spezifischer Abwehrzellen (bei langsamen Progressoren vermehrt vorhanden) bewahrt werden kann.

Die **akute HIV-Erkrankung** tritt je nach selektiertem Kollektiv sowie Auswahl und Dauer der Symptome bei 20–89% der Infizierten auf. Die Inkubationszeit variiert zwischen wenigen Tagen und Monaten. Die Symptomatik ist vielfältig und unspezifisch. Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit, Hautausschlag, Kopfschmerz, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Arthralgien, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, seröse Meningitis und andere Symptome treten einzeln oder in Kombination auf und können über wenige Tage bis Monate persistieren. Das klinische Bild der infektiösen Mononukleose mit Lympho- oder Thrombozytopenie sollte differentialdiagnostisch an eine akute HIV-Krankheit denken lassen. In dieser Phase sind die Patienten hochvirämisch (ansteckend) (s. Abb. 2.3-8), ohne dass Antikörpertests bereits eine Infektion anzeigen müssen (diagnostisches Fenster). Die Kürze der Inkubationszeit und die Dauer und Schwere einer akuten HIV-Krankheit haben prognostische Bedeutung. Bei der spezifisch akzentuierten aktuellen Eigenanamnese ist eine gezielte Erhebung

von Erkrankungen zur Festlegung des Stadiums und zur Einschätzung der Gefahr einer Reaktivierung latenter Erreger (Tuberkulose, Lues etc.) erforderlich. Zu möglichen Gefährdungen zählen ferner die Exposition gegen attenuierte Lebendimpfstoffe (BCG), endemische Mykosen (tropisch/subtropische Klimate), Leishmanien (auch Mittelmeerländer) und die Tierhaltung (Salmonellosen bei Reptilien, Toxoplasmose bei Jung- oder streunenden Katzen, *Campylobacter* und Kryptosporidien bei Hunden, Kryptokokkose bei Vögeln, *Rhodococcus equi*-Pneumonie bei Pferden). Aus epidemiologischen Gründen sind Risikoverhalten, geographische Herkunft und Exposition zu Blut und Blutprodukten von Interesse. Auf Grund erhöhter Allergieneigung und häufiger Interaktionen der HIV-Therapeutika ist die Medikamenten- und Drogenanamnese einschließlich rezeptfreier und pflanzlicher Mittel wie Johanniskraut bedeutsam und die antiretrovirale Vorbehandlung nach Art und Dauer im Hinblick auf eine potentielle Resistenzentwicklung wichtig. Bei der körperlichen Untersuchung sind Schwerpunkte auf die Palpation aller Lymphknotenstationen, die Inspektion der Haut und Schleimhäute sowie die Prüfung des Nervensystems zu legen.

Auf Grund schwerwiegender Konsequenzen wie Depression, Suizidalität, Diskriminierung etc. sollte der HIV-Nachweis gemäß aktueller Rechtsprechung nur nach informierter Einwilligung durch den Patienten durchgeführt werden (Ausnahmen: Ermächtigung des Arztes durch die Strafprozessordnung und das Infektionsschutzgesetz). Jedoch ist bei entsprechendem Verdacht ein Test nach vorangehender Beratung nahe zu legen, um Sexualpartner zu schützen, therapeutische Irrwege zu meiden und nachgewiesene Vorteile von Prophylaxen und antiretroviraler Therapie (ART) nutzen zu können. Als Suchtest wird ein rekombinanter ELISA eingesetzt. Bei positivem Testnachweis sollte ein Bestätigungstest (z. B. Western-Blot, Immunoblot) zum Ausschluss von Verwechslung und unspezifischer Reaktion durchgeführt werden. Bei negativem Testergebnis ist das diagnostische Fenster zu erwägen. Der ELISA reagiert in der Regel 2–6 Wochen post infectionem positiv, selten erst nach 3 Monaten und als Rarität auch nach 6 Monaten nicht. Bei entsprechendem Verdacht wird eine qualitative HIV-PCR empfohlen.

Zum Routinelabor zählen: Entzündungsparameter, Blutbild, Differentialblutbild, LDH, Eiweiß, Elektrophorese, Immunglobuline, Lipase, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnungs- und Harnstatus.

Zum Staging, zur Beurteilung von Prognose, Therapieindikation und Verlaufskontrolle ist die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (CD4, CD8) und die quantitative Virusmenge im Serum von großer Bedeutung. Nach initial explosiver Virusvermehrung

(10^5 – 10^7 Kopien/ml) kommt es intraindividuell variabel zu einer oft mehrjährigen Stabilisierung auf niedrigerem Niveau (10^2 – 10^5 Kopien/ml) und in der Spätphase zu einem Anstieg auf mehrere Millionen RNA-Kopien pro ml Blut.

Viruslastmessungen können je nach Testsystem und HIV1-Subtyp variieren. Es gibt keine internationalen Standards. Dennoch sind sie etablierter und unverzichtbarer Bestandteil der HIV-Diagnostik geworden. Dagegen ist der Stellenwert der methodisch aufwendigen, nicht standardisierten und teuren geno- oder phänotypischen Resistenztests in Langzeitstudien zu prüfen. Bei zunehmender Primärresistenz gegen HIV-Medikamente und nach Verbesserung von Sensitivität, Spezifität und Standardisierung könnten sie sich jedoch in absehbarer Zeit durchsetzen. Sinnvoll ist ihr Einsatz in der Schwangerschaft und nach erstem Therapieversagen. Normale Helferzellwerte ($CD4^+$) liegen bei 700–1500/ μ l, sinken während der akuten HIV-Infektion vorübergehend erheblich ab und liegen anschließend bereits um ein Drittel unterhalb des Ausgangswertes. Sie können sich über Jahre auf diesem Niveau stabilisieren oder eine intraindividuell sehr variable Deszendenz aufweisen. Auch Marker der Aktivierung des Immunsystems liefern unabhängige prognostische Hinweise (z. B. $CD8CD38^+$, $HLA-DR^+$). Spiegelbestimmungen der HIV-Medikamente sind bei Diarrhöen, Leberschäden, außergewöhnlichem Körpergewicht und bei Kombinationstherapien sinnvoll. Serologische Untersuchungen sollten Lues, Hepatitis A, B, C, Toxoplasmose und CMV einschließen. Bei Abfall der Helferzellzahl unter 100/ μ l und Fieber ist neben kulturellen Verfahren (Bakterien, Mykobakterien, Pilzen) der Antigen- oder Genomnachweis (Kryptokokken, CMV) relevant. Ein Tuberkulintest muss in frühen Stadien einer HIV-Infektion durchgeführt werden, da ein positives Ergebnis bei Immunschwäche eine präemptive Therapie impliziert und ein negatives Ergebnis in der Phase reduzierter T-Zell-Reaktivität nicht mehr aussagekräftig ist.

Bei den apparativen Untersuchungen gehören EKG, Röntgenthorax, Lungenfunktion und Abdomensonographie zu den Basismaßnahmen. Unter den bildgebenden Verfahren des Schädels hat das MRT im Vergleich zum CCT eine höhere Sensitivität in Bezug auf HIV-assoziierte Erkrankungen. Bei der Häufigkeit, Vielfalt und Schwere HIV-bedingter Symptome ist die interdisziplinäre Betreuung durch erfahrene Kollegen an spezialisierten Zentren oder Praxisnetzen von Vorteil.

Verlauf/Krankheitsbilder

Nach initial hochvirämischer Phase (s. akute HIV-Erkrankung) wird im Blut meist ein dynamisches Gleichgewicht erreicht, das durch den so genannten Setpoint

nach ca. 3–6 Monaten charakterisiert ist (s. Abb. 2.3-8). Während der folgenden oft jahrelangen klinischen Latenz kommt es zu einer schleichenden Destruktion der lymphatischen Gewebe (Stadium A) und meist nicht lebensbedrohlichen Symptomen der zunehmenden Immunschwäche (Stadium B, früher ARC oder „Aids-related-complex“). Virale und humangenetische Faktoren (HLA-Konstellation, Chemokinrezeptormutationen etc.), auch das Alter der Patienten entscheiden über das Tempo der Progredienz, das eine große Variabilität aufweist. So sind am Vollbild Aids nach 3 Jahren weniger als 5%, nach 10 Jahren ca. 50% erkrankt, während nach 14 Jahren immer noch 30% nicht das Vollbild der Immunschwäche entwickelt haben und ca. 2–5% nicht einmal einen Abfall der Helferzellen unter 500/μl aufweisen. Langzeitinfizierte asymptomatische Patienten werden im englischen Schrifttum als „long-term nonprogressors“ bezeichnet und sind für die Erforschung genetischer und immunologischer Konstellationen von besonderem Interesse. Im letzten Stadium der Erkrankung kommt es zu einem raschen Abfall der Helferzellen und einer massiven Zunahme der Viruslast im Blut. Das Stadium C bzw. das Vollbild Aids ist charakterisiert durch Manifestation opportunistischer Infektionen, HIV-spezifischer Tumoren, eine Schwindsucht (Wasting-Syndrom) oder dementielle Symptome (ADC: Aids-Demenz-Komplex). Die gebräuchlichste Stadieneinteilung beruht auf einer CDC-Klassifikation von 1993, bei der immunologische (Helferzellen) und klinische Gesichtspunkte Berücksichtigung fanden, wobei in Europa *nicht* der alleinige Abfall der Helferzellen unter 200/μl als aidsdefinierend übernommen wurde. In den Tabellen 2.3-19 und 2.3-20 sind die stadiendefinierenden Parameter zusammengefasst.

Bei der Manifestation HIV-assoziiertes Krankheitsbilders spielt die Epidemiologie der Erreger (s. Anamnese) und das Ausmaß der Helferzelldepletion eine hervorragende Rolle. Indikatorerkrankungen für eine Immunschwäche wie z. B. die oropharyngeale Kandidiasis, Haarleukoplakie der Zunge, Herpes Zoster u. a. (Stadium-B-Krankheiten) treten bereits bei mäßiger Helferzelldepletion (<400/μl) auf. Mit Ausnahme von rezidivierenden Pneumonien, Tuberkulose und HIV-assoziierten Tumoren manifestieren sich die übrigen aidsdefinierenden Erkrankungen erst ab einem relativ festgelegten Helferzellenniveau, sodass Prophylaxen dementsprechend angesetzt werden können (Tabelle 2.3-21).

Aids

Aids-definierende Krankheitsgruppen sind:

- opportunistische Infektionen,
- HIV-assoziierte Tumoren,
- das Wasting-Syndrom und
- die Aidsdemenz.

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung treten oft Allgemeinsymptome auf (Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Antriebslosigkeit, Libidoverlust, Nachtschweiß, Temperaturerhöhung, Hypotonie). HIV kann eine Knochenmarkdepression bewirken, die sich als isolierte oder kombinierte Leuko-, Thrombopenie oder Anämie manifestiert. Periphere neurologische Schäden stellen sich als Dys- und Parästhesien, Lähmungen und autonome Funktionsstörungen dar. Nachlassende Gedächtnisleistung und Konzentration, Apathie, psychomotorische Verlangsamung und Koordinationsstörungen (Schriftbild, monopodales Hüpfen) weisen auf eine beginnende Aidsdemenz hin. Eine Enteropathie mit Diarrhöen und konsekutiver, oft multifaktorieller Kachexie und kutane Veränderungen im Sinne einer juckenden mikrofokulären Dermatitis können ebenfalls unmittelbar HIV-assoziiert sein.

Es besteht eine brauchbare Beziehung zwischen Helferzellzahl und Erkrankungsrisiko im Hinblick auf verschiedene opportunistische Infektionen (Abb. 2.3-9). Die bedeutsamste opportunistische Infektion war über mehrere Dekaden in Deutschland die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, deren Erreger morphologisch und seinem Verhalten nach ein Protozoon, genetisch aber den Pilzen verwandter ist. Bei einer Helferzellzahl unter 200/μl (im Median bei 50–60/μl) (s. Abb. 2.3-9) manifestiert sich die Erkrankung mit trockenem Husten, Fieber und Belastungsdispnoe. Laborchemisch fallen eine Lymphopenie, LDH-Erhöhung und die respiratorische Alkalose auf. Hypoxämie, Restriktion und verminderte CO-Diffusionskapazität erhärten den Verdacht. Die massive Füllung der Alveolen mit Pneumozysten und ein geringgradiges, aber diffuses interstitielles Ödem führen zu einer schweren Hypoxie bei initial oft diskreten Röntgen- und Auskultationsphänomenen. Bilateral zentrifugale, interstitiell anmutende Infiltrationen sind charakteristisch. Nach Therapiebeginn kommt es klinisch und röntgenmorphologisch häufig zu einer vorübergehenden Progression. Die hohe Letalität ist bedingt durch die ausgeprägte Gasaustauschstörung und Komplikationen wie Pneumothorax, bakterielle Superinfektionen und begleitende HIV-assoziierte Erkrankungen. Diagnostische Methode der Wahl ist die Bronchoskopie mit Spezialfärbungen (Immunfluoreszenz u. a.) des Lavagematerials. Selten treten atypische pulmonale (unilateral, zystisch, nodulär, Erguss) oder extrapulmonale Verlaufsformen (Leber, Milz, Lymphknoten, Retina etc.) auf. Bei $pO_2 < 70$ mmHg, Vitalkapazität <50% vom Sollwert, Atemfrequenz >21/min und röntgenologisch ausgedehntem Befund verbessert Prednisolon (2-mal 40 mg oral für 5 Tage, ausschleichend bis zum Tag 21) die Prognose. Therapie und Prophylaxen opportunistischer Infektionen sind in den Tabellen 2.3-21, 2.3-22 und 2.3-23 wiedergegeben. Stärke

Tabelle 2.3-19. Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach der Definition der Centers for Disease Control (CDC), USA, 1993

Immunologische Kategorien	Klinische Kategorien		
(Zahl der CD4 ⁺ -pos. T-Zellen [μl])	Asymptomatisch	Zeichen der Immunschwäche, aber weder Stadium A noch Stadium C	Aids-definierende Erkrankungen
≥500	A1	B1	C1
200–500	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3
Spezielle Klinik	Dem Stadium A sind subsumiert: 1. akute HIV-Infektion: (s. dort) 2. Lymphadenopathiesyndrom (LAS): Auftreten bei ca. 50% der Infizierten. Mehr als 3 Monate persistierende Lymphknotenvergrößerung (>1 cm Durchmesser) an mindestens 2 extrainguinalen Orten ohne andere Ursache 3. Latenzphase (variabel). Dauer: meist mehrere Jahre. Patient beschwerdefrei und infektiös!	Bazilläre Angiomatose (Fieber, papulöse, dolente, livide bis bräunliche Hauteffloreszenzen, selten Befall innerer Organe), orale oder vulvovaginale Kandidiasis (persistierend >1 Monat, rezidivierend, schwer therapierbar), zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ, Allgemeinsymptome (Fieber >38,5 °C >1 Monat oder Diarrhöen >1 Monat), orale Haarleukoplakie (EBV-assoziierte weißliche Effloreszenzen meist am Zungenrand), rezidivierender oder multisegmentaler Zoster, idiopathisch thrombozytopenische Purpura (ITP), Listeriose, tuboovarielle Abszesse im kleinen Becken, periphere Neuropathie	1. Wasting-Syndrom: Gewichtsverlust von >10% KG und >30 Tage Diarrhö oder Abgeschlagenheit mit Fieber (auch intermittierend) ohne eine andere Ursache als HIV 2. HIV-Enzephalopathie: klinischer Befund einer behindernden kognitiven oder motorischen Dysfunktion, die den Beruf oder die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, die über Wochen bis Monate zunimmt, wenn keine andere Krankheit oder Ursache den Befund erklären kann. 3. HIV-assoziierte Tumoren: Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome wie Burkitt-, immunoblastisches und primäres ZNS-Lymphom, Zervix-Ca. 4. Opportunistische Infektionen: s. Tabelle 2.3-2

Erkrankung	Spezifizierung
Candidiasis	Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge
Herpes-simplex-Virus-bedingte chronische Ulzera	(Destruierend/persistierend >1 Monat) oder Befall von Bronchien, Lunge, Ösophagus
Histoplasmose	Extrapulmonal oder disseminiert
Isosporidiasis	Chronisch intestinal (>1 Monat)
Kokzidioidomykose	Extrapulmonal oder disseminiert
Kryptokokkose	Extrapulmonal
Kryptosporidiose	Chronisch intestinal (>1 Monat)
Mycobacterium avium oder M. kansasii	Extrapulmonal oder disseminiert
Mycobacterium tuberculosis	Alle Formen
Mykobakterien, andere/nicht klassifizierte Typen	Extrapulmonal oder disseminiert
Pneumocystis-carinii-Pneumonie	
Pneumonien	Wiederholt (>1 in 12 Monaten)
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	–
Salmonellenbakteriämie/-Sepsis	Wiederholt
Toxoplasmose des Gehirns	–
Zytomegalievirus (CMV)-Erkrankung	Retinitis oder lokalisiert (jedoch nicht bei Befall von Leber, Milz oder Lymphknoten) oder disseminiert
Zusätzlich bei Kindern	(<13 Jahre)
Bakterielle Infektionen ^a	(>1 in 2 Jahren)
Lymphoide interstitielle Pneumonie oder pulmonale lymphoide Hyperplasie	–

Tabelle 2.3-20. Aids-definierende Infektionskrankheiten

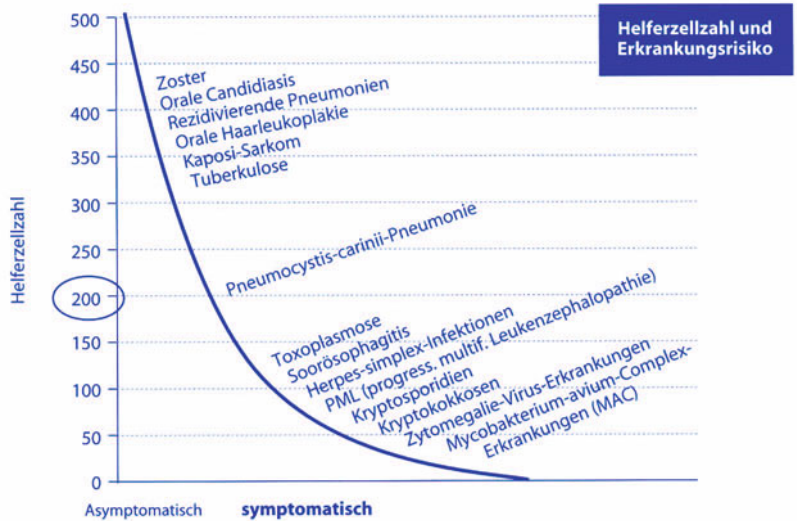
^a Sepsis, Pneumonie, Meningitis, Osteomyelitis, Arthritis oder Abszess eines inneren Organs oder Empyem (ausgenommen Otitis media und oberflächliche Haut- oder Schleimhautabszesse), verursacht durch Hämophilus, Streptokokkus (inklusive Pneumokokken) oder andere pyogene Bakterien.

Tabelle 2.3-21. Primärprophylaxen opportunistischer Infektionen bei HIV-Infektion (nach Kolson u. Gonzalez-Scarano)

Erreger/Krankheit	Indikation	Therapie	Alternativen
Pneumocystis-carinii-Pneumonie	Helferzellen <200/µl oder orale Kandidiasis	TMP-SMZ: 1-mal 960 mg/Tag oder 1-mal 480 mg/Tag (A1)	Wie bei Erhaltungstherapie (s. Tabelle 2.3-5)
Toxoplasmose des ZNS	Helferzellen <100/µl und IgG-AK-Nachweis	TMP-SMZ: 1-mal 960 mg/Tag (A2)	wie Erhaltungstherapie (s. Tab. 2.3-5)
Tuberkulose	Tuberkulintest >5 mm oder früher positiv oder Exposition	RMP: 600 mg oder (RFB: 300 mg) +PZA: 20 mg/kg für 2 Monate (B3)	INH: 300 mg +Vitamin B ₆ 50 mg/Tag (A2) oder 900 mg +100 mg 2-mal/Woche für jeweils 9 Mon. (B1) RMP: 600 mg/Tag für 4 Monate (B3)
Tuberkulose bei INH-Resistenz		RMP: 600 mg oder (RFB: 300 mg) +PZA: 20 mg/kg für 2 Monate (A1, B3)	RMP: 600 mg/Tag für 4 Monate (B3)
Tuberkulose bei Multiresistenz		Absprache mit Spezialisten	-
Mycobacterium-avium-Komplex	Helferzellen < 50/µl	Azithromycin: 1200 mg 1-mal/Woche (A1) Clarithromycin: 2-mal 500 mg/Tag (A1)	Rifabutin: 300 mg/Tag (B1) Azithromycin: 1200 mg 1-mal/Woche +Rifabutin 300 mg/Tag (C1)
Windpocken/Zoster	Keine AK, Exposition	Hyperimmunglobulin in 48 h	-
Impfempfehlungen:	Wenn AK-negativ Generell	Hepatitis A, Hepatitis B Influenza, Pneumokokken	- -

RMP Rifampicin, RFB Rifabutin, PZA Pyrazinamid, INH Isoniazid

Abb. 2.3-9. Beziehung zwischen Helferzellzahl und Erkrankungsrisiko hinsichtlich verschiedener opportunistischer Infektionen



und Qualität der Evidenz sind entsprechend der folgenden Übersicht auf Seite 97 gewertet.

Auf Grund der veränderten Immunitätslage unter antiretroviraler Therapie (ART) verdrängen rezidivierende bakterielle Pneumonien die PCP von ihrer Prädominanz unter den respiratorischen Erkrankungen. Durch den steigenden Anteil an Patienten aus Entwicklungsländern und Osteuropa ist vermehrt mit Tuberkulose zu rechnen, die dort die häufigste opportunistische Infektion darstellt und oft extrapulmonal oder

disseminiert auftritt. Ähnliche Verläufe können auch bei den Mykosen (Kryptokokkose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Penicillium marneffeii) beobachtet werden. Die Kryptokokkose disseminiert oft sehr früh und ist durch eine Meningoenzephalitis akut vital bedrohend. Zu den opportunistischen Durchfallerregern zählen Isosporidiose und Kryptosporidiose (Mikrosporidiose ebenfalls häufig). Enteritissalmonellen gehen oft mit Bakteriämie und gelegentlich septischen Abszessen in Lunge und anderen Organen einher. Die

Tabelle 2.3-22. Akuttherapien opportunistischer Infektionen bei Aids

Erreger/ Krankheit	Therapie	Alternativen	Dauer
Pneumocystis-carinii-Pneumonie	TMP-SMZ: i.v. oder oral 3- bis 4-mal 2 Tbl. à 960 mg oder 120 mg/kg in 3–4 Dosen (A1) NW: Hautausschlag, Neutropenie, Hepatitis, Verwirrtheit, Krämpfe	Pentamidin: i.v. 3–4 mg/kg in G5% über 3 h (A2). NW: Hypoglykämien, Diabetes mellitus, Hypotension, Arrhythmien, Nephrotoxizität (Hydratation, Zucker- und Elektrolytkontrolle!) Dapson: 100 mg/Tag + Trimethoprim: 15 mg/kg i.v. oder oral. (A1) NW: Hautausschlag, hämolytische Anämie besonders bei G6PD-Mangel, Methämoglobinämie. Clindamycin: 3-mal 600 mg i.v. oder 4-mal 300–450 mg oral (A1) + Primaquin: 30 mg oral. NW: hämolytische Anämie bes. bei G6PD-Mangel, pseudomembranöse Kolitis Atovaquone: 2-mal 750 mg Suspension (A1). Bessere Verträglichkeit, geringere Wirksamkeit als TMP-SMZ, NW: Hautausschlag, Fieber, Lebertoxizität Trimetrexat: 45 mg/m ² /Tag + Leucovorin 4-mal 20 mg/m ² /Tag. (C2) Erste Dosis Leucovorin vor Gabe von Trimetrexat (weniger wirksam als TMP-SMZ), NW: Neutropenie	21 Tage
Toxoplasmose des ZNS	Pyrimethamin: 100–200 mg Erstdosis, dann 50–100 mg/Tag + 10 mg Folsäure, + 4-mal 1–2 g Sulfadiazin (A1)	Pyrimethamin + Folsäure: wie nebenstehend + Clindamycin: 4-mal 900–1200 mg i.v. oder 4-mal 300–450 mg oral (Sulfadiazin ist effektiver als Clindamycin). (A1) (In Evaluation anstelle von Sulfadiazin und Clindamycin sind 1200–1500 mg Azithromycin oder 2-mal 500 mg Clarithromycin oder 2-mal 750 mg Atovaquone)	≥ 6 Wochen oder bis 3 Wochen nach kompletter Remission
Isosporiasis	TMP-SMZ: 4-mal 960 mg (A2)	Anschlussbehandlung, nach 10 Tagen für 3 Wochen: 2-mal 960 mg TMP-SMZ (B2)	4–5 Wochen
Kryptosporidiose	Keine	Immunrekonstitution kann zur Spontanremission führen	–
Soorösophagitis	Fluconazol 200 mg/Tag (A1)	Bei unzureichendem Ansprechen Dosissteigerung bis 800 mg (B3) Fluconazol pro Tag, bei Resistenz 2- bis 4-mal 100 mg Itraconazol-lösung (B2), Amphotericin B: i.v. 0,3–0,5 mg/kg/Tag (A2)	1–2 Wochen, evtl. länger
Kryptokokkose	Amphotericin B i.v. 0,7 mg/kg (+ 4-mal 25 mg/kg Flucytosin (Hirndruck senken!) (A2)	Liposomales Amphotericin B: 3 mg/kg i.v. (extrem teuer, nur bei Unverträglichkeit oder Ineffizienz von AmB gerechtfertigt) (B2). In der Konsolidierungsphase 400 mg Fluconazol oder 200 mg Itraconazol über 8 Wochen (A2)	Ca. 4 Wochen, max. 2 g AmB
Histoplasmose	Amphotericin B: i.v. 0,7 mg/kg (A2)	Bei geringer Symptomatik: Itraconazol: 400 mg/Tag (A2)	2 Wochen
Kokzidioidomykose	Amphotericin B: i.v. 0,7 mg/kg (A2)	Bei geringer Symptomatik: Fluconazol: 400–800 mg/Tag (A2)	2 Wochen
Pneumonierezidiv.	Standardtherapien je nach klinischer Situation		–
Samonellensepsis	Ciprofloxacin: 2-mal 500 mg (A2)	Ceftriaxon: 1-mal 2 g, bei Meningitis Cefotaxim: 3-mal 2 g (A2)	2 Wochen
Tuberkulose	Wie bei nicht HIV-Infizierten, jedoch sind die zahlreichen Interaktionen mit HIV-Therapeutika zu beachten!		6–9 Monate
Mycobacterium-avium-Komplex	Clarithromycin: 2-mal 500 mg + Ethambutol: 3-mal 400 mg (A1)	Wenn i.v.-Therapie nötig: Clarithromycin: 2-mal (B2) 500 mg + Amikacin: 2-mal 500 mg oder Levofloxacin: 2-mal 500 mg + Ethambutol: 1-mal 1200 mg (B2)	8 Wochen
Zytomegalie	Ganciclovir: 2-mal 5 mg/kg i.v. NW: Neutro-, Thrombopenie, Anämie, Resistenzentwicklung (A1)	Foscarnet: 2-mal 90 mg/kg. Cave: Nephrotoxizität ausreichende Hydratation, Kreatininkontrolle, Übelkeit (25–40%), Genitalulzera (A1) Cidofovir: 5 mg/kg i.v. 1-mal alle 2 Wochen (anfänglich 1-mal/Wo. für 2 Wo.). Nephrotoxizität: Proteinurie, Kreatininkontrolle, Probenecidbegleittherapie (cave: Allergie), ausreichende (C2) Hydratation, Ganciclovirimplantat + orales Ganciclovir Fomiviren: intravitreal bei Unverträglichkeit der Standardtherapien (lokale Toxizität) (B2)	3 Wochen und länger
Herpes simplex	Acyclovir 5-mal 200–400 mg (A2)	Famciclovir 3-mal 500 mg (B2), Valaciclovir 2-mal 500 mg (B2), bei Dissemination: Aciclovir 3-mal 5–10 mg/kg (B3). Bei Aciclovir-resistenz: Foscarnet 3-mal 40 mg/kg i.v. (C3) (Toxizität s. CMV), Cidofovir i.v. und Lokaltherapie mit Trifluorothymidin mit und ohne Interferon in Erprobung	Bis zur Remission
Progr.-multifokale Leukenzephalop.	Keine effiziente Therapie, Besserung oder Verschlechterung unter Immunrekonstitution beschrieben, Cidofovir + HAART in Erprobung (klinisch + virologisch erfolgreich in unkontrollierten Studien) (C3)		

Tabelle 2.3-23. Erhaltungstherapien opportunistischer Infektionen bei Aids nach vorangegangener Akuttherapie (nach Kolson u. Gonzalez-Scarano)

Erreger/Krankheit	Therapie	Alternativen
Pneumocystis-carinii-Pneumonie	TMP-SMZ: 1-mal 960 mg/Tag oder 1-mal 480 mg/Tag (A1)	Dapson: 2-mal 50 oder 1-mal 100 mg/Tag. (B1) Dapson: 1-mal 50 mg/Tag + Pyrimethamin: 50 mg/Wo. + Leucovorin: 25 mg/Wo. (B1) Dapson: 1-mal 200 mg/Wo. + Pyrimethamin: 75 mg/Wo. + Leucovorin: 25 mg/Wo. (B1) Pentamidin: 300 mg/Mo. inhalativ via Respigardvernebler (B1) Atovaquone: 2-mal 750 mg Suspension pro Tag (B1) TMP-SMZ: 3-mal 960 mg pro Woche (C1)
Toxoplasmose des ZNS	Pyrimethamin: 25–75 mg Tag + Sulfadiazin 500–1000 mg/Tag + Folsäure: 10–25 mg/Tag (A1)	Pyrimethamin + Folsäure; wie nebenstehend + Clindamycin: 3- bis 4-mal 450–600 mg/Tag (B1) Atovaquone 2- bis 3-mal 750 mg/Tag ± Pyrimethamin: 25 mg/Tag + Leucovorin: 10 mg/Tag (C3)
Soorösophagitis ^a	Fluconazol: 100–200 mg/Tag (B1)	Itraconazolösung: 200 mg (C1) Ketoconazol: 200 mg (C3)
Kryptokokkose	Fluconazol: 200 mg/Tag (A1)	Amphotericin B: 1- bis 3-mal/Woche 0,–1,0 mg/kg i.v. (A1), Itraconazol: 200 mg/Tag (B1)
Histoplasmose	Itraconazol: 2-mal 200 mg/Tag (A1)	Amphotericin B: 1,0 mg/kg i.v 1-mal pro Woche (A1)
Kokzidioidomykose	Fluconazol: 2-mal 200 mg/Tag (A2)	Amphotericin B: 1,0 mg/kg i.v 1-mal pro Woche (A1), Itraconazol: 2-mal 200 mg/Tag (A2)
Samonellensepsis	Ciprofloxacin: 1-mal 500 mg (B2)	Andere wirksame Antibiotika über mehrere Monate (C3)
Tuberkulose	Keine	
Mycobacterium-avium-Komplex	Clarithromycin: 2-mal 500 mg (A1) oder Azithromycin: 500 mg (A2) + Ethambutol: 15 mg/kg (A2) ± Rifabutin: 1-mal 300 mg (C1)	
Zytomegalie	Ganciclovir: 1-mal 5–6 mg/kg i.v. an 5–7 Tagen pro Wo. (A1)	Ganciclovir: 3-mal 1000 mg/Tag oral (A1) oder Foscarnet: 1-mal 90–120 mg/kg/Tag. (A1) Ganciclovirimplantat alle 6–9 Monate + Ganciclovir: 3-mal 1000 mg/Tag oral (A1) Cidofovir: 5 mg/kg i.v. 1-mal/2 Wo. + Probenecid: je 2 g 3 h vor, 1 h nach und 1 g 8 h nach Cidofovirgabe. (A1) Fomivirsen: 330 µg intravitreal alle 2–4 Wochen (A1)
Herpes simplex	Acyclovir 3-mal 200 mg oder 2-mal 400 mg (A1)	Famciclovir 2-mal 500 mg, Valaciclovir 2-mal 500 mg (C3)

^a Auch bei häufig rezidivierender, schwerer oropharyngealer oder vaginaler Kandidiasis.

ZNS-Toxoplasmose (s. Abb. 2.3-9) tritt initial meist nur mit diskreten neurologischen Symptomen, teilweise jedoch mit Krampfanfällen und Lähmungen auf. Im Kontrastmittel-CCT (DDD-Technik: doppelte Dosis, Spätaufnahme) sieht man multiple Ringstrukturen mit perifokalem Ödem. Bei singulärem Herd ist die Abgrenzung zum primären malignen ZNS-Lymphom schwierig. Mittels „Ex-juvantibus-Therapie“ einer Toxoplasmose, EBV-Genomnachweis im Liquor bei Lymphomen oder PET ist die Differenzierung möglich. Schwere neurologische Defizite wie bei multipler Sklerose verursacht die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), die mit rascher Progredienz in wenigen Monaten zum Tode führen kann. Durch Immunrekonstitution (ART) kann die Prognose deutlich verbessert werden und mehrjährige Verläufe mit diskreter Remission sind beschrieben. Die Diagnose kann durch

die typische Klinik, MRT und DNS-Nachweis des JC-Virus im Liquor gestellt werden. Es verdichten sich Hinweise, dass Cidofovir die Prognose signifikant zu verbessern vermag. Sehr schmerzhaft sind ausgedehnte, protrahierte oder persistierende Herpes-simplex-Läsionen. Bei Helferzellen unter 50/µl verursachen atypische Mykobakterien und Zytomegalieviren schwere Krankheitsbilder mit starken Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Diarrhöen. Das Spektrum der CMV-Organsymptomatik stellt sich anders als bei iatrogener Immunsuppression z. B. nach KM-Transplantation dar. Mit 80% steht die Retinitis (Erblindungsgefahr) im Vordergrund, gefolgt von Läsionen im GI-Trakt. Hochmaligne, oft EBV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome und das HHV8-assoziierte Kaposi-Sarkom (KS) zählen zu den häufigen HIV-assoziierten Tumoren, deren therapeutisches An-

Stärke und Qualität der Evidenz für therapeutische Empfehlungen

- Stärke der Evidenz**
- A Starke Evidenz für die Wirksamkeit mit bedeutsamen klinischen Nutzen.
Die Maßnahme sollte immer empfohlen werden.
 - B Mäßige Evidenz für die Wirksamkeit oder starke Evidenz bei nur begrenztem klinischen Nutzen.
Die Maßnahme wird allgemein empfohlen.
 - C Die Evidenz ist in Bezug auf den möglichen Nutzen oder ein potentiell Risiko nicht ausreichend belegt oder der zu erwartende Nutzen wiegt das Risiko einer Schädigung durch die Maßnahme nicht auf.
Die Maßnahme ist optional.
 - D Mäßige Evidenz für die Unwirksamkeit oder schwache Hinweise auf nachteilige Auswirkungen.
Die Maßnahme wird allgemein nicht empfohlen.
 - E Eindeutige Evidenz für die Unwirksamkeit oder klare Hinweise auf ein nachteiliges Resultat.
Die Maßnahme ist abzulehnen.
- Qualität der Evidenz in Bezug auf die Empfehlung**
- 1 Die Evidenz basiert mindestens auf einer sowohl randomisierten als auch kontrollierten Studie.
 - 2 Die Evidenz basiert mindestens auf einer methodisch hochwertigen, multizentrischen, aber nicht randomisierten oder prospektiven Studie (Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie).
 - 3 Die Evidenz basiert auf Meinungen und Überzeugungen von anerkannten Fachexperten, Expertenkommissionen oder deskriptiven Studien.

sprechen von der Helferzellzahl abhängig ist. Partielle und komplette Remissionen des primären ZNS-Lymphoms und KS sind nach Immunrekonstitution beschrieben. Bei anhaltendem (>3 Mo.) Anstieg der Helferzellen über 200/µl und Suppression der Viruslast ist ein Absetzen der Primärprophylaxen gegen PCP, Toxoplasmose, disseminierte Mycobacterium-avium-Komplex-Erkrankung (MAC), rekurrenden Herpes simplex, Soorösophagitis und CMV möglich. Auch in Bezug auf die Beendigung von Sekundärprophylaxen mehrten sich Berichte aus Kohorten- und prospektiven Studien, dass bei Pneumocystis-carinii-Pneumonia (PCP), zerebraler Toxoplasmose, disseminierter MAC-Infektion, CMV-Retinitis, ösophagealer Kandidiasis u. a. eine Beendigung der Erhaltungstherapien nach persistierendem Anstieg der Helferzellen über den kritischen Schwellenwert möglich ist.

Medikamente und Therapiestrategien

Bei extrem variablen Spontanverläufen und in einer sich ständig entwickelnden Therapielandschaft, in der kontrollierte und randomisierte prospektive Langzeituntersuchungen geradezu unmöglich sind, leiten sich Richtlinien aus gut geplanten „Kurzzeitstudien“ (0,5–3 Jahre), klinischen Beobachtungen, pathogenetisch orientiertem Denken und Expertenmeinungen ab. Dementsprechend wird kontrovers diskutiert, wann und mit welchem Regime die Behandlung der HIV-Infektion eingeleitet und fortgeführt werden soll. Immerhin

führte die im Jahr 1996 eingeführte Tripeltherapie (zusätzlicher Einsatz von Proteasehemmstoffen als neuer Substanzklasse), die Messung der Virusmenge im Blut als Kontrollparameter für die therapeutische Effektivität, das Verständnis der Viruskinetik und der daraus abzuleitenden Resistenzentwicklung zu einem bedeutsamen Rückgang an Morbidität und Letalität der HIV-Infektion.

Folgende Therapieziele werden angestrebt: Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität, Erhaltung oder Wiederherstellung der Immunkompetenz mit Verhinderung von Folgekrankheiten der Immunschwäche, Offenhalten verbleibender Therapieoptionen nach erstem und folgendem Therapieversagen, Vermeidung schwerer Nebenwirkungen und der Resistenzentwicklung. Da eine Erregereradikation zurzeit nicht möglich ist und es nur Studienergebnisse mit klinischen Endpunkten für Patienten im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion gibt, bleibt zurzeit offen, ob asymptomatisch Infizierte mit nur mäßig eingeschränkter Immunitätslage von einem frühzeitigen Behandlungsbeginn profitieren oder im Gegenteil Schaden nehmen durch Toxizität und Resistenzentwicklung. Dagegen kann ein zu später Beginn das Risiko eines schlechteren Ansprechens, einer verkürzten Wirkdauer, einer rascheren oder irreversiblen Krankheitsprogression und erhöhten Letalität beinhalten. Nach derzeitigem Kenntnisstand können die in Tabelle 2.3-24 angegebenen Indikationen und Wertungen als Orientierungshilfe gebraucht werden. Tabelle 2.3-25 zeigt die zurzeit verfügbaren Medikamente (1–3 Neuzulassungen pro Jahr zu erwarten) und Tabelle 2.3-26 sinnvolle Kombinationsmöglichkeiten. Didanosin + Zalcitabin, Zidovudin + Stavudin, Zalcitabin + Stavudin sowie in der Schwangerschaft Didanosin + Stavudin sollten wegen Antagonismus oder additiver Toxizität nicht zusammen verabreicht werden. Bei Kombination von zwei PI oder PI und NNRTI sind die Dosen anzupassen. Nicht alle Kombinationen sind zum Zeitpunkt der Drucklegung hinreichend evaluiert (Tabelle 2.3-27).

Als Standard gilt heute die Tripeltherapie aus zwei NNRTI (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) plus einem (bis zwei) Proteasehemmer(n) oder einem NNRTI (nicht-nukleosidischem-RT-Hemmer) oder einem dritten NNRTI. Für die Gleichwertigkeit der letzten Option bei hoher Viruslast ist die Datenlage noch ungenügend, die Beobachtungsdauer kurz. Insgesamt muss die HIV-Behandlung stark individualisiert und an die Komorbidität des Patienten (insbesondere chronische Hepatitis B + C) und seine Fähigkeit zur Adhärenz adaptiert werden. Ein häufiger Wechsel der Regime findet bei einem Teil der Patienten auf Grund von Unverträglichkeiten, Ineffektivität oder Medikamenteninnovationen statt. Für die Behandlung in

Tabelle 2.3-24. Behandlungsindikation in Abhängigkeit von Klinik, Helferzellzahl und Viruslast

Klinisch	Helferzellen/ μ l	HIV-RNS-Kopien/ml	Indikation und Wertung
Symptomatische HIV-Erkrankung (Stadien B, C)	Unabhängig vom Wert	–	Empfohlen auf Grund von randomisierter Studie mit klinischem Endpunkt
Asymptomatisch, klinische Latenzphase (Stadium A)	<350	–	Empfohlen auf Grund von randomisierter Studie mit klinischem Endpunkt
		>10.000–20.000	Ratsam auf Grund von Surrogatmarkerstudie
	>500	<10.000–20.000	Ratsam auf Grund von Expertenmeinung
		>10.000–20.000	Vertretbar auf Grund von Surrogatmarkerstudie
Akutes retrovirales Syndrom	Unabhängig vom Wert	<10.000–20.000	Vertretbar (Expertenmeinung uneinheitlich)
		>10.000–20.000	Vertretbar auf Grund von Expertenmeinung

der Schwangerschaft verweisen wir auf Spezialliteratur, für die Postexpositionsprophylaxe nach medizinischer oder sexueller Exposition auf die Empfehlungen der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaften (DAIG, ÖAG; auch im Internet abrufbar unter http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EXPO/HIV.htm) http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EXPO/HIV.HTM). Die zahlreichen und klinisch wichtigen Medikamentenwechselwirkungen (v. a. durch Induktion oder Hemmung hepatischer Enzyme des Cytochrom-P450-Systems) sind u. a. auf der fortlaufend aktualisierten Internetseite <http://www.hiv-druginteractions.org> nachzulesen.

Entscheidende Stellgröße für den Therapieerfolg ist die Adhärenz des Patienten, die negativ beeinflusst wird durch geschäftige Lebensführung, Alkohol- und Drogenkonsum, Wohnungslosigkeit und soziale Desintegration, Komplexität der Behandlungsregime (große Tablettenzahl, hohe Einnahmefrequenz, Resorptionsabhängigkeit von Nahrungsaufnahme) und die akuten oder chronischen Nebenwirkungen (NW). Positiv wirken sich aus: hoher Leidensdruck (Krankheitsstadium), Informations- und Motivationsgrad des Patienten und eine intensive Arzt-Patienten-Beziehung. Zu den häufigsten therapieassoziierten Beschwerden zählen gastrointestinale Symptome, Zephalgien und Allergien. In der Langzeittherapie treten mit kumulativ höheren Dosen gehäuft Neuropathien, Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenz, Laktazidose und das Lipodystrophiesyndrom auf. Die stigmatisierende Lipotrophie im Gesicht und an den Extremitäten („Spinnenbeine“), eine Fettzunahme intraabdominell und im Nacken („Büffelnacken“) sowie der Brüste und des Bauchumfangs bei Frauen stellen für viele Patienten und Patientinnen eine enorme Belastung dar. Ob nach Ab- oder Umsetzen der Medikamente eine komplette

Remission erreicht werden kann, wird bezweifelt. Auch ist die Ätiologie des Syndroms nach wie vor ungeklärt. Die Länge der NRTI-Therapie, der Einsatz von Stavudin und die Komedikation mit PI scheinen die Progression des Syndroms zu verstärken.

Ein Versagen bei Primärtherapien kann als nicht erreichte Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze von 50 (400) RNA-Kopien pro ml Blut bzw. als Wiederanstieg unter fortlaufender Behandlung, bei Folgetherapien als eine Senkung der Viruslast von weniger als einer Logstufe definiert werden. In diesen Fällen sollte frühestmöglich ein Wechsel aller Substanzen, wenn möglich der Einsatz aus einer neuen Stoffklasse angestrebt werden. Bei Therapiewechsel allein auf Grund von Nebenwirkungen ist es zulässig, nur eine Substanz auszutauschen.

Ein wesentlicher Trend ist zurzeit die PI-freie Kombinationstherapie (2 NRTI + 1 NNRTI oder 3 NRTI) und die Vereinfachung der Regime mit weniger Pillen und selteneren Einnahmeintervallen. Neben innovativer Medikamentenentwicklung spielen die Veränderung der Galenik und die Verbesserung der Bioverfügbarkeit anderer Proteasehemmer durch Komedikation mit Ritonavir eine große Rolle. In Tabelle 2.3-27 sind die Dosierungen für Kombinationstherapien mit zwei PI oder von PI mit NNRTI aufgelistet. Der Stellenwert des Zytostatikums Hydroxyurea und des Immunsuppressivums Mykophenolsäure muss weiter in klinischen Studien evaluiert werden. Eine Reihe neuer Substanzen inklusiver neuer Angriffsmechanismen (Nukleotidanaloga, Integrasehemmer, Fusionshemmer, Chemokinrezeptorantagonisten, Zinkfingerantagonisten etc.) befinden sich in Entwicklung. Immunologische Ansätze mit Zytokinen, therapeutischen Vakzinen und strukturierten Therapiepausen werden zurzeit in Studien geprüft.

Tabelle 2.3-25. Medikamente zur antiretroviralen Therapie (ART)

Freiname, Abkürzung für den Wirkstoff	Handelsname	Übliche Dosis	Bemerkungen und häufige Nebenwirkungen
Nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (Nukleosidanaloga, NRTI)			
Abacavir, ABC	Ziagen	300 mg 2-mal tgl.	Etwa in 4% Überempfindlichkeitsreaktionen: Fieber, Unwohlsein, evtl. mit Hautausschlag, GI- und respiratorische Beschwerden. Klingt innerhalb von 2 Tagen nach Absetzen ab. Keine Reexposition! Auch: Hautausschlag ohne Überempfindlichkeitsreaktion
Didanosin, dDI	Videx EC	400 mg 1-mal tgl. (> 60 kg KG)	15% periphere Neuropathie, selten Pankreatitis; Alkohol meiden
Lamivudin, 3TC Stavudin, d4T	Epivir Zerit	150 mg 2-mal tgl. 20–40 mg 2-mal tgl. (KG-adaptiert)	Generell gut verträglich, auch wirksam gegen HBV Periphere Neuropathie (1–4% in frühen Studien; 24% im Expanded-Access-Programm mit CD4 <50)
Zalcitabin, ddC	Hivid	0,375–0,75 mg 3-mal tgl.	17–31% periphere Neuropathien in verschiedenen Studien; aphtöse Ulzerationen
Zidovudin, ZDV, AZT	Retrovir	250–300 mg 2-mal tgl.	Anfangs evtl. GI Beschwerden, Kopfschmerz, Müdigkeit, Anämie, Neutropenie, Myopathie
Zidovudin + Lamivudin	Combivir	2-mal tgl. 1 Tbl.	Kombinationstablette mit 300 mg AZT und 150 mg 3TC
Zidovudin + Lamivudin + Abacavir	Trizivir	2-mal tgl. 1 Tbl.	Kombinationstablette mit 300 mg AZT, 150 mg 3TC, 300 mg ABC
Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)			
Delavirdin, DLV	Rescriptor	400 mg (2 Tab.) 3-mal tgl.	Vorübergehender Hautausschlag. Inhibiert P450 3A4
Efavirenz, EFV	Sustiva	600 mg (3 Kapseln) 1-mal tgl.; anfangs am Abend	Anfangs Schwindel, Schlaflosigkeit, Hautausschlag meist vorübergehend; Interaktionen z. B. mit Methadon, Clarithromycin etc. beachten!
Nevirapin, NVP	Viramune	200 mg (1 Tbl.) 1-mal tgl. für 2 Wochen, dann 400 mg 1-mal tgl. oder 200 mg 2-mal tgl.	Hautausschlag meist vorübergehend, sehr selten Lyell-Syndrom; Hepatitis. Induziert P450 3A4. Interaktionen z. B. mit Methadon etc. beachten!
Proteaseinhibitor (PI)			
Amprenavir (APV)	Agenerase	1200 mg (8 Kapseln) 2-mal tgl.	Hautausschlag (20%), Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie
Indinavir (IDV)	Crixivan	800 mg (2 Kapseln) alle 8 h auf leeren Magen oder mit kleiner Mahlzeit (< 2 g Fett)	Nierensteine in 4–8%: Viel Flüssigkeit zuführen. Mitunter Übelkeit und GI-Beschwerden. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie
Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)	Kaletra	Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg (3 Kapseln) 2-mal tgl.	Kombinationskapsel. Häufig GI-Beschwerden, aber meist mild, Kraftlosigkeit. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie. Kühlen; bei Raumtemperatur für einen Monat haltbar
Nelfinavir	Viracept	1250 mg (5 Tbl.) 2-mal tgl. oder 750 mg (3 Tbl.) 3-mal tgl. zu einer Mahlzeit	Häufig Durchfall, Blähungen, gelegentlich Übelkeit. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie
Ritonavir	Norvir	600 mg (6 Kps./7,5 ml) 2-mal tgl.; anfangs 300 mg 2-mal tgl., dann über 14 Tage auf volle Dosis steigern	Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen und Kribbeln in den Lippen mit nachlassender Tendenz nach Wochen. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie. Selten Hepatitis. Im Kühlschrank aufbewahren; bei Raumtemperatur für einen Monat haltbar. Überwiegender Einsatz in niedriger Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker für andere Proteasehemmer
Saquinavir Hartgelkapseln (SQV hgc)	Invirase	600 mg (3 Kps.) 3-mal tgl. Mit fetthaltiger Mahlzeit	Gut verträglich. Begrenzte Wirkung wegen schlechter Resorption (4%). Im Prinzip durch Fortovase ersetzt, jedoch in Kombination mit Ritonavir ebenbürtig. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie
Saquinavir Weichgelkapseln (SQV sgc)	Fortovase	1600 mg (8 Kps.) 2-mal tgl. oder 1200 mg (6 Kps.) 3-mal tgl. mit fetthaltiger Mahlzeit (> 28 g)	Bessere Resorption im Vergleich zu Invirase. Kühlen; bei Raumtemperatur für 3 Monate haltbar. Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen. Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie

Tabelle 2.3-26. Antiretrovirale Substanzen für die initiale Therapie der HIV-Infektion*

Spalte A		Spalte B
Eindeutige Empfehlung	Efavirenz	Didanosine + Lamivudine Stavudine + Didanosine ⁵ Stavudine + Lamivudine Zidovudine + Didanosine Zidovudine + Lamivudine
	Indinavir	
	Nelfinavir	
	Ritonavir + Indinavir ^{1,2}	
	Ritonavir + Lopinavir ^{1,3}	
	Ritonavir + Saquinavir ¹ (SGC ⁴ or HGC ⁴)	
Alternativ empfohlen	Abacavir	Zidovudine + Zalcitabine
	Ainprenavir	
	Delavirdine	
	Nelfinavir + Saquinavir-SGC	
	Nevirapine	
	Ritonavir	
	Saquinavir-SGC	
	Hydroxyurea in Kombination mit antiretroviralen Medikamenten	
Nicht empfohlen	Ritonavir + Amprenavir ¹	Stavudine + Zidovudine Zalcitabine + Didanosine Zalcitabine + Lamivudine Zalcitabine + Stavudine
	Ritonavir + Nelfinavir ¹	
	Tenofovir ⁹ (Nukleotidanalogen in Zulassung: Frühjahr 2002)	
	Alle Monotherapien aus Spalte A oder B ⁷	
Unzureichende Daten	Saquinavir-HGC ⁸	

* Sekundär- oder Salvage-Therapien sollten nur von hierin Erfahrenen durchgeführt werden

¹ Zur Kombination von Proteasehemmern siehe auch Tabelle 2.3-27

² Expertenmeinung und allgemeine Praxis, Studiendaten spärlich

³ Koformulierung in einer Kapsel zugelassen (Kaletra).

⁴ Saquinavir-SGC: Saquinavir-Soft-Gel-Kapsel (Fortovase), Saquinavir-HGC: Saquinavir-Hard-Gel-Kapsel (Invirase)

⁵ Schwangere Frauen sollten diese Kombination aufgrund vermehrter Laktazidose meiden

⁶ Diese Gruppe enthält Substanzen oder Kombinationen, zu denen für die Ersttherapie oder generell noch nicht hinreichende Studiendaten vorliegen

⁷ Eine Zidovudin-Monotherapie sollte als Prophylaxe in der Schwangerschaft nur bei sehr günstiger immunologisch-virologischer Konstellation erwogen werden; anderenfalls Kombinationstherapien

⁸ Saquinavir-HGC (Hard-Gel-Kapsel, Invirase) sollte nur noch in Kombination mit Ritonavir zum Einsatz kommen.

⁹ Bisher liegen nur Daten für den Einsatz von Salvage-Therapien vor.

Tabelle 2.3-27. Dosismodifikationen der HIV-Medikamente in Kombinationstherapien

Medikament A	Medikament B		Medikament C				
	Frequenz	ED ¹	Frequenz	ED ¹			
Amprenavir	2-mal	1200	Ritonavir	2-mal 200	Efavirenz	1-mal	600
Amprenavir	2-mal	600	Ritonavir	2-mal 100			
Indinavir	2-mal	1200	Delavirdin ⁴	2-mal 600	Efavirenz	1-mal	600
Indinavir	3-mal	1000	Efavirenz	1-mal 600			
Indinavir	3-mal	1000	Nevirapin	2-mal 200			
Indinavir	3-mal	800	Ritonavir	2-mal 100			
Indinavir	2-mal	800	Ritonavir	2-mal 100			
Indinavir	2-mal	800	Ritonavir	2-mal 200			
Indinavir	2-mal	400	Ritonavir	2-mal 400			
Lopinavir/r	2-mal	533	Efavirenz	1-mal 600			
Lopinavir/r	2-mal	533	Nevirapin	2-mal 200			
Nelfinavir	3-mal	750	Efavirenz	1-mal 600			
Nelfinavir	2-mal	1250	Indinavir	2-mal 1200			
Nelfinavir	3-mal	750	Nevirapin	2-mal 200			
Nelfinavir	2-mal	500-750	Ritonavir	2-mal 400			
Nelfinavir	2-mal	1250	Saquinavir ²	2-mal 1200			
Norvir	2-mal	400	Delavirdin ⁴	3-mal 400			
Ritonavir	2-mal	500	Efavirenz	1-mal 600			
Ritonavir	2-mal	600	Nevirapin	2-mal 200			
Saquinavir ²	2-mal	1400	Delavirdin ⁴	2-mal 600			
Saquinavir ²	2-mal	400	Ritonavir	2-mal 400	Efavirenz	1-mal	600
Saquinavir ²	2-mal	1000	Ritonavir	2-mal 100			
Saquinavir ²	2-mal	1000	Ritonavir	2-mal 100	Efavirenz	1-mal	600
Saquinavir ^{2,3}	2-mal	400	Ritonavir	2-mal 400			

ED¹ Einzeldosis in mg ² Softgelkapsel; ³ Hardgelkapsel; ⁴ Zu Delavirdin-Kombinationen liegen noch wenige Daten vor. Dies trifft auch für die Kombination von Lopinavir mit anderen Proteasehemmern zu.

Prognose

Die Prognose der HIV-Infektion hat sich durch Kombinationstherapien und viruslastgesteuerte Therapieumstellung deutlich verbessert. Eine Reduktion der Morbidität, Letalität und der Krankenhausbehandlungstage ist seit 1994 zu verzeichnen. Die Lebensverlängerung ist abhängig von Vortherapien (Resistenz), Immunstatus und Krankheitsstadium, Adhärenz des Patienten, Koinfektion mit chronischer Hepatitis C und Expertise des Behandlers. Schwer einzuschätzen ist der Effekt weiteren medizinischen Fortschritts einerseits und der Langzeittoxizität der Therapien andererseits. Insgesamt dürfte sich die Prognose besonders für nicht vorbehandelte Patienten anhaltend verbessern. Andererseits muss zunehmend mit Therapieversagern bei Multiresistenz gerechnet werden. Eine Viruseradikation bleibt das Fernziel, obwohl sie nachzeitigem Stand nicht in naher Zukunft und mit konventionellen Strategien erreichbar sein wird.

2.3.7**Tropenmedizinische Erkrankungen**

ULRICH BIENZLE

Einleitung

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

Schistosomiasis (Bilharziose)

Definition und Parasitologie. Adulte Trematoden (Saugwürmer, Egel) der Familie Schistosomidae leben paarweise in Blasen- oder Darmgefäßen und produzieren Eier. Die Eier von *Schistosoma haematobium* (Afrika, Naher Osten) durchwandern Blasenwand und Genitale und werden mit dem Urin, selten im Stuhl, ausgeschieden (**urogenitale Bilharziose**). *S. mansoni* (Afrika, Naher Osten, Karibik, Südamerika) und *S. japonicum* (Ostasien) sowie die selteneren Arten *S. me-*

kongi (Thailand, Kambodscha, Laos) und *S. intercalatum* (Zentralafrika, selten Westafrika) halten sich in Darmgefäßen auf. Ihre Eier dringen durch die Darmwand und werden im Stuhl nachgewiesen (**intestinale Schistosomiasis**).

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

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

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

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

Akute und chronische Schistosomiasis

- **Akute Schistosomiasis:** Zerkariendermatitis; Katayama-Fieber (Fieber, Übelkeit, Durchfall, periorbitale Ödeme, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie)
- **Chronische Schistosomiasis**
 - *S. haematobium:* Durch Granulome in Ureter und Blase Ulzerationen, Polypenbildung, Blutungen; Hämaturie und Proteinurie; Verdickung der Blasenwand, Verkalkung und Schrumpfung; dadurch Harndrang, Pollakisurie und Inkontinenz; Ureterstrikturen, Hydronephrose, Pyelonephritis, Nephrolithiasis; evtl. Blasenkarzinom
 - *S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum:* Lange Zeit weitgehend beschwerdefrei; Durchfälle, Bauchschmerzen; granulomatöse Verdickungen des Kolons können als Tumor imponieren; schwere Krankheitsbilder durch Leberbefall (Pfortaderhypertonie)
 - Lungenbeteiligung: Pulmonale Hypertonie durch Gefäßobliterationen
 - ZNS-Beteiligung: Krampfanfälle, Tumorzeichen, Lähmungen (*S. japonicum*); bei spinaler Beteiligung (*S. mansoni, S. haematobium*) transverse Myelitis

* Bezüglich der Einschätzungen der Evidenzgrade und der Stärke der Evidenz gelten für alle in diesem Kapitel beschriebenen Erkrankungen die Evidenzgrade I-a bzw. I-b mit der Stärke der Evidenz A.

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

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

Therapie der Schistosomiasis

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

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

Nematoden (Fadenwürmer)

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

Strongyloidiasis (Strongyloides stercoralis, Zwergfadenwurm).

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

Larven können nach Hautpenetration Larva migrans verursachen. Die intestinale Infektion führt selten zu abdominellen Schmerzen und schleimig-blutigen Durchfällen. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu generalisierter Autoinfektion und tödlich

Tabelle 2.3-28. Therapie der Nematodeninfektionen

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

verlaufendem Hyperinfektionssyndrom mit hämorrhagischer Panenteritis, Malabsorptionssyndrom, eosinophiler Pneumonie und Meningoenzephalitis kommen.

Die Diagnose wird durch den Nachweis der Larven in Stuhl oder Duodenalsaft gestellt. Häufig Eosinophilie, jedoch nicht obligat beim Hyperinfektionssyndrom. Die Bestimmung von Antikörpern ist möglich.

Therapie und Prognose. Behandlung mit Albendazol, bei Therapieversagen Ivermectin (Tabelle 2.3-28). Die vollständige Wurmeradikation wird mit einem Therapiezyklus meist nicht erreicht. Die Prognose des Hyperinfektionssyndroms ist bei stark immunsupprimierten Patienten schlecht.

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

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

Therapie und Prognose. Behandlung mit Mebendazol (s. Tabelle 2.3-28) oder Albendazol sowie Eisen- und Folsäuresubstitution. Die Prognose ist gut.

Larva migrans cutanea.

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

Die Diagnose ergibt sich aus dem Hautbefund.

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

Trichuriasis (*Trichuris trichiura*, Peitschenwurm).

Parasitologie, Klinik und Diagnostik. Adulte Würmer graben sich in das Dickdarmepithel ein. Bei starker Infektion (>500 Würmer) können auch Ileum und Rektum betroffen sein. Nur dann treten Bauchschmerzen,

Meteorismus und schleimig-blutige Durchfälle auf. Selten kommt es zu Ileuminvagination, Appendizitis oder Rektumprolaps. Beweisend ist der Nachweis von Wurmeiern im Stuhl und Adulten bei Endoskopie.

Therapie und Prognose. Behandlung mit Mebendazol oder Albendazol (s. Tabelle 2.3-28). Stuhlkontrolle nach 2 Wochen und bei Bedarf erneute Therapie.

Giardiasis.

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

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

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

Amöbiasis

Definition und Parasitologie. Der Einzeller *Entamoeba histolytica* kann zu asymptomatischer Darmlumenbesiedlung führen, eine unterschiedlich schwere Durchfallerkrankung verursachen (Amöbenruhr) oder nach Durchwanderung der Darmwand und hämatogener Aussaat in andere Organe Abszesse hervorrufen. Eine morphologisch nicht unterscheidbare apathogene Spezies *E. dispar* lässt sich durch Enzymtypisierung oder DNS-Analyse abgrenzen.

Im Stuhl ausgeschiedene Zysten werden fäkal-oral übertragen. Sie exzystieren im Darm zu „amöboid“ beweglichen, phagozytierenden vegetativen Formen (Trophozoiten).

Ätiologie, Klinik und Diagnose. Trophozoiten phagozytieren Zellen oder lysieren sie durch Einschleusung eines Proteins (Amöbapore). Durch Invasion des Parasiten in die Kolonwand ist die Ausbildung von flächigen Nekrosen möglich. Die Schwere der Amöbenruhr ist abhängig von Zahl und Ausbreitung der Nekrosen und der Tiefe der Darmwandpenetration mit Gefäßzerstörung und bakterieller Sekundärinfektion. Es treten wechselnd

schwere, häufig krampfartige Bauchschmerzen und Durchfälle auf. Die Stühle sind anfänglich geformt, mit schleimig-blutigen Auflagerungen, später himbeergeleeartig blutig-schleimig. Komplikationen sind Darmblutungen, Peritonitis und akutes Abdomen. Bei lokaler Begrenzung des Darmwandbefalls kann die entzündliche Reaktion als Tumor imponieren (Amöbom).

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

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

Therapie und Prognose. Die E.-dispar-Infektion wird nicht behandelt. Bei asymptomatischer E.-histolytica-Darmlumeninfektion (keine Serumantikörper) Therapie mit dem Dichloracetamidderivat Diloxanidfuroat (Tabelle 2.3-29). Es wirkt nur auf die Darmlumenformen. Die akute intestinale Amöbiasis wird mit Metronidazol behandelt. Ebenso der Amöbenabszess, jedoch mit nachfolgender Darmlumensanierung durch Diloxanidfuroat. Eine perkutane Abszessaspiration unter sonographischer Orientierung und in Operations-

bereitschaft ist nur selten zur Druckentlastung bei drohender Perforation erforderlich.

Leishmaniose

Definition und Parasitologie. Leishmanien verursachen Erkrankungen der Haut (kutane Leishmaniose, KL), von Haut, Schleimhaut und Knorpel (mukokutane Leishmaniose, MKL) oder mit generalisiertem Befall der Organe (Kala-Azar = viszerale Leishmaniose, VL). Die obligat intrazellulären Protozoen befallen Makrophagen und vermehren sich durch Teilung. Die Übertragung erfolgt durch Phlebotomen (Schmetterlingsmücken), Bluttransfusion, kontaminierte Spritzen und konnatal. KL kommt in China, Ostafrika, Mittel- und Südamerika, im Mittelmeerraum und im Mittleren und Vorderen Orient vor, MKL in Mittel- und Südamerika und VL in China, Ostafrika, Süd- und Mittelamerika sowie im Mittelmeerraum. Infektionsreservoir sind je nach Krankheitsbild und regionalem Vorkommen Kaniden, Nagetiere und Mensch.

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

Klinik und Diagnostik.

Kutane Leishmaniose. Nach Parasiteninokkulation bildet sich nach Wochen eine Papel. Daraus entwickelt

Tabelle 2.3-29. Therapie der Giardiasis und Amöbiasis

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Giardiasis			
Metronidazol (Ariilin, Clont, Flagyl), Tinidazol (Simplotan), Ornidazol (Tiberal); 5-Nitroimidazole	Hemmung der DNS-Synthese	Alkoholunverträglichkeit; gastrointestinale Beschwerden, metallischer Geschmack; seltener depressive Verstimmung, Exan- them, Pruritus, Dunkelfärbung des Urins, Leukopenie; sehr sel- ten Enzephalopathie; Kontra- indikation: 1. Trimenon	p.o. Tinidazol 1-mal 2 g/Tag über 2 Tage, Ornidazol 4-mal 500 mg/Tag über 5 Tage, Metronidazol 2-mal 1 g/Tag über 3 Tage; bei polyresistenter Lambliasis Alben- dazol 10–15 mg/kg/Tag über 3 Tage; Schwangerschaft: Paramomycin 2-mal 250 mg/Tag über 5 Tage
Amöbiasis			
<i>Asymptomatische Amöbiasis, Darmlumensanierung bei intestinaler Amöbiasis, Zusatztherapie bei Amöbenleberabszess</i>			
Diloxanidfuroat (Furamide); Dichloracetamidderivat	Unbekannt	Gut verträglich; selten Meteo- rismus, Durchfälle, Pruritus	3-mal 500 mg/Tag p.o. über 10 Tage
<i>Akute oder chronische Amöbiasis und Amöbenabszess</i>			
Metronidazol	(Siehe oben) Darm- lumensanierung mit Diloxanidfuroat		Metronidazol 3-mal 10 mg/kg/Tag über 10 Tage; bei schwerer intestinaler Amö- biasis oder Amöbenleberabszess Beginn mit i.v.-Applikation

sich ein schmerzloses, flaches Ulkus mit Randwall und trockener, weißer oder hämorrhagischer Kruste. Sekundärinfektionen mit lokaler Lymphangitis sind möglich. Aus einer KL kann eine chronisch rezidivierende Rezidivansleishmaniose (LR) mit narbiger Abheilung und peripher fortschreitenden, gelb-bräunlichen papulösen Läsionen entstehen, bei Immundefizienz dagegen eine diffuse kutane Leishmaniose (DKL) mit ausgedehnten knotigen Hautveränderungen.

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

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

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

Die Diagnose wird aus Reiseanamnese, klinischem Bild, Parasitennachweis und serologisch-immunologi-

schen und molekularbiologischen Befunden gestellt. Beweisend ist der Erregernachweis.

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

Therapie und Prognose. Therapie und Prognose hängen ab von der Art der Erkrankung, ihrer Lokalisation, der Dauer und Schwere des Krankheitsverlaufs und dem Immunstatus des Patienten (Tabelle 2.3-30).

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

Mukokutane Leishmaniose. Sie wird grundsätzlich systemisch behandelt.

Tabelle 2.3-30. Therapie der Leishmaniosen

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

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

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

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

Malaria

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

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

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

Schwere Komplikationen treten nur bei Malaria tropica auf (Parasitämie bis >50%). Spezifische *P. falciparum*-

Proteine fungieren als Liganden für Rezeptoren der vaskulären Endothelzellen und führen zur Sequestrierung in den kleinen Gefäßen der inneren Organe. Dadurch entstehen Endothelschädigung, Stase, verstärkte vaskuläre Permeabilität und perivaskuläre Ödeme. Parasitentoxine aktivieren das Monozyten-Makrophagen-System zur Zytokinbildung (TNF- α , IL1, IL2 u. a.). Es entwickeln sich Anämie (mechanische und immuninduzierte Hämolyse, Hemmung der Erythropoese durch TNF- α), Thrombozytopenie, Hypoglykämie und Laktazidose. Gehirn und Meningen sind ödematös, der intrakranielle Druck ist erhöht. An der Niere kommt es zu interstitiellem Ödem und Tubulusnekrosen.

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

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

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

Kriterien der komplizierten Malaria tropica

- Bewusstseinsstörung, Koma, zerebrale Krampfanfälle
- Anämie (Hb <6 g/dl); Hämoglobinurie
- Schock (RR systolisch <70 mmHg); respiratorische Insuffizienz (pO_2 <60 mmHg)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung <400 ml/24 h und/oder Kreatinin >3 mg/dl)
- Hypoglykämie (BZ <40 mg/dl); Azidose (pH <7,25, Plasmbikarbonat <15 mmol/l)
- Transaminasenerhöhung (>3fach); Ikterus (Bilirubin >2,5 mg/dl)
- Gerinnungsstörung (Quick <50%, PTT >45 s oder Spontanblutung)
- Hyperparasitämie (>5% parasitierte Erythrozyten)

Therapie und Prognose.

Unkomplizierte Malaria. Malaria tertiana und Malaria quartana werden mit Chloroquin behandelt (Tabelle 2.3-31). Bei Chloroquinresistenz von *P. vivax* kommt Mefloquin wie bei Malaria tropica zum Einsatz. Malaria tertiana-Rezidive werden durch Primaquin verhindert.

Bei unkomplizierter Chloroquin-sensitiver Malaria tropica (Mittelamerika, Karibik, Vorderer Orient, Vor-

Tabelle 2.3-31. Therapie der Malaria tertiana, Malaria quartana und der unkomplizierten Malaria tropica

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

Tabelle 2.3-32. Therapie der komplizierten Malaria (P. falciparum) mit Chinin und Doxycyclin

Medikament	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Dosierung
Chinin (Chinin-Dihydrochlorid, Chinin-Hydrochlorid, Chinin-Sulfat); Chinidin, rechtsdrehendes Stereoisomer des Chinins	Wahrscheinlich Hemmung des parasitären Hämoglobinabbaus; wirksam gegen Erythrozytenformen, nicht gegen Gametozyten und Leberformen	Häufig und dosisabhängig; Erbrechen, Tinnitus, Sehstörungen, Verwirrheitszustände; selten bleibende Hörschäden und Minderung des Sehvermögens; selten Exanthem, Pruritus, Hämolyse (Schwarzwasserfieber), Thrombozytopenie; bei Überdosierung, rascher i.v.-Gabe und Niereninsuffizienz sind Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Krämpfe und Schock möglich; cave: Hypoglykämie durch Inselzellstimulation	Therapiebeginn mit „loading dose“ 20 mg/kg Chinin-Hydrochlorid p.i. über 4 h, dann 10 mg/kg alle 8 h (keine „loading dose“ bei vorangegangener Mefloquintherapie); 2.–10. Tag 3-mal 10 mg/kg/Tag Chinin p.i. (oder wenn möglich p.o.; z. B. Chininum sulfuricum Buchler); wenn kein Chinin vorhanden, Therapie einleiten mit Chinidin, 10 mg Chinidinsalz/kg (entspricht 6,2 mg Chinidinbase/kg) über 1 h, dann weiter mit 0,02 mg Chinidinsalz/kg (entspricht 0,0125 mg Chinidinbase/kg)
Zusatztherapie Doxycyclin		Kontraindikation: Schwangerschaft, Leberfunktionsstörung, <8. Lebensjahr	3 mg/kg/Tag p.o. oder i.v. über 10 Tage

derasien) – Therapie mit Chloroquin und bei Chloroquinresistenz Mefloquin (s. Tabelle 2.3-31) oder als Mittel der 2. Wahl Atovaquon-Proguanil (1 Tablette Malarone enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil; Dosierung: 4 Tbl./Tag über 3 Tage) oder Artemether-Lumefantrine (1 Tbl. Riamet enthält 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrine; Dosierung: 2-mal 4 Tbl. über 3 Tage).

Komplizierte Malaria (*P. falciparum*). Therapie mit Chinin und Doxycyclin (Tabelle 2.3-32). Initial wird eine „loading dose“ Chinin (oder Chinidin) als Infusion verabreicht. Bei Besserung des Zustandes Übergang zu oraler Applikation. Reduktion der Chiningabe bei Nierenversagen und bei Patienten mit Herzkrankheit und Anstieg der QT-Zeit um mehr als 25% und bei Patienten mit Symptomen einer komplizierten Malaria auch noch 3 Tage nach Therapiebeginn. Anstelle von Doxycyclin kann Clindamycin (2-mal 10 mg/kg/Tag über 4–7 Tage) gegeben werden.

Die supportive Therapie ist von großer Bedeutung. Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt müssen kompensiert und eine metabolische Azidose ausgeglichen werden. Antiparasitäre Therapie und Glukosedauerinfusion beheben die oft vorhandene Hypoglykämie (wird durch Chiningabe verstärkt) und Azidose. Bei einem pH unter 7,2 Alkalisierung. Natriumbicarbonatzufuhr kann zu einem starken intrazerebralen Druckanstieg führen. Bei Hyponatriämie restriktive Flüssigkeitszufuhr. Eine komplizierte Malaria führt zur Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen (Therapie s. dort). Ein prärenales Nierenversagen muss ausgeschlossen werden. Die Anämie bedarf selten einer Transfusion. Durch Hemmung der Erythropoese kann die Normalisierung des Hämoglobinwertes über Wochen verzögert sein. Eine Verbrauchs-koagulopathie ist äußerst selten.

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

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

Therapieresistenz der Malariaerreger. Chloroquin und Mefloquin sind gegen *P. ovale* und *P. malariae* wirksam. Chloroquin-resistente *P. vivax*-Stämme (Ozeanien, Südostasien) nehmen an Häufigkeit zu. Als Alternative wird Mefloquin eingesetzt. Die Chloroquin-

resistenz von *P. falciparum* (Südamerika, Afrika, Südostasien, Südostasien, Pazifik) ist weit verbreitet. Mefloquinresistenzen haben sich in Asien und in geringem Umfang in Afrika ausgebreitet. Die Resistenz von *P. falciparum* gegen Chinin ist noch selten (Südostasien).

2.3.8

Peritonitis und intraabdominale Abszesse

HENNING BREITHAAPT

Einleitung

Peritonitis ist eine akute oder chronische Entzündung des Peritoneums, die lokalisiert oder im gesamten Abdomen auftreten kann. Die diffuse Peritonitis wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden (s. Übersicht). Bei ungenügender Behandlung der Peritonitis kann es zur Ausbildung intraabdominaler Abszesse kommen.

Einteilung der Peritonitis

- Primäre Peritonitis
 - Hämatogene P. des Kindes
 - „Spontane“ P. des Erwachsenen bei
 - Leberzirrhose mit Aszites,
 - nephrotischem Syndrom,
 - Immunsuppression,
 - Tbc, Chlamydieninfektion, Gonorrhö
- Sekundäre Peritonitis
 - Perforation
 - Durchwanderung
 - Aszension
 - Iatrogen
 - Posttraumatisch
 - Postoperativ
 - Postinterventionell
 - CAPD

Ätiologie und Pathogenese

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

Die **sekundäre Peritonitis** setzt definitionsgemäß einen primären Streuherd mit sekundärer bakterieller

Kontamination der Bauchhöhle voraus. Entsprechend dem Infektionsweg können Perforations-, Durchwanderungs-, Aszensions- und iatrogene Peritonitiden unterschieden werden (s. Übersicht oben). Je nach Infektionsausbreitung in den anatomischen Räumen der Peritonealhöhle kann die Peritonitis als lokale Bauchfellentzündung auftreten („Oberbauchperitonitis“, „Unterbauchperitonitis“) oder das gesamte Bauchfell betreffen (diffuse „4-Quadranten-Peritonitis“). Nach dem vorherrschenden Exsudat kann in seröse, serofibrinöse, eitrige, gallige und kotige Peritonitiden unterteilt werden. Je nach Infektionsweg kann auch die „primäre chemische“ Peritonitis (Galle, Magensaft) von „primär kontaminierten“ Peritonitiden (Kolon, Appendix) abgegrenzt werden. Als „sterile Peritonitis“ werden stoffwechselbedingte toxische peritoneale Reizungen bezeichnet: sog. „Pseudoperitonitis“ bei Diabetes mellitus, Urämie, Porphyrie, angioneurotischem Ödem.

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

Klinik und Diagnostik

Bei der sekundären Peritonitis können abhängig von dem auslösenden Prozess zunächst lokale Symptome

führend sein, z. B. epigastrische Schmerzen bei einem perforierenden Magen (Abb. 2.3-10).

Mit zunehmender Ausbreitung der Infektion in die Bauchhöhle nimmt der Schmerz jedoch zu, vor allem wenn das parietale Peritoneum in den Entzündungsprozess mit einbezogen wird. Der Patient liegt schließlich bewegungslos da, oft mit angezogenen Beinen, und man tastet eine diffuse Abwehrspannung („brettharter Bauch“) ohne lokalisierbaren Schmerzschwerpunkt. Darmgeräusche sind meist nicht mehr auskultierbar. Der Patient hat Fieber, und von Seiten der Laborwerte findet sich eine ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung. Gramnegative Darmbakterien, vor allem E. coli und nicht selten auch Bacteroides fragilis, sind in den Blutkulturen nachweisbar. Durch die Mobilisation von Keimen und Endotoxinen in das Blut kann sich die Peritonitis schnell zu dem Bild der gramnegativen Sepsis ausweiten (s. Kap. 2.4.).

Die Diagnostik bei der sekundären Peritonitis muss schnell die Frage beantworten, ob eine sofortige Operation notwendig ist. Der Patient darf in keinem Fall durch eine zu ausgedehnte Diagnostik gefährdet werden. Andererseits sollte durch eine stufenweise sinnvolle Diagnostik das Krankheitsbild hinreichend eingegrenzt sein, um „negative“ Laparotomien möglichst zu vermeiden. Das diagnostische Basisprogramm umfasst an erster Stelle die Anamnese (Schmerzanalyse!) und die körperliche Untersuchung. Das Notfalllabor hilft, den Zustand des Patienten besser einzuschätzen und gleichzeitig die Operation vorzubereiten. EKG, Sonographie, Röntgenthorax und -abdomen komplettieren das Programm. Als weiterführende Diagnostik kann vor allem das CT von Abdomen und Becken hilfreich sein.

Zur Beurteilung der Schwere und Prognose der Peritonitis sind in den letzten Jahren mehrere Indizes entwickelt worden. Besonders bewährt haben sich der

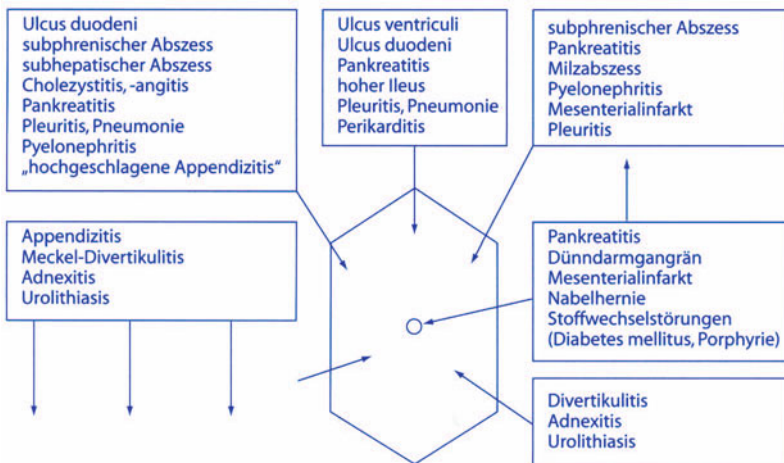


Abb. 2.3.10. Peritonitisausgangsherde bei verschiedenen Schmerzlokalisationen

speziell für die Peritonitis entwickelte Mannheimer Peritonitis-Index (MPI) und der für die Sepsis entwickelte APACHE-II-Score.

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

Die Klinik der *primären Peritonitis* unterscheidet sich von den sekundären Formen durch eine oft larvierte Symptomatik. Die Diagnose kann schwierig sein. Häufigstes Symptom ist Fieber (80%). Die typischen klinischen Zeichen der Peritonitis wie Bauchschmerzen und Abwehrspannung sind nicht immer nachweisbar (70%). Bei klinischer Verschlechterung, Enzephalopathie, zunehmender Niereninsuffizienz und/oder therapierefraktärem Aszites sollte an eine spontane bakterielle Peritonitis gedacht werden. Der Keimnachweis gelingt nur bei etwa zwei Drittel der Patienten, sodass bei negativer Bakteriologie eine Neutrophilenzahl über 250 oder eine Leukozytenzahl über 500 pro μl Aszites als Kriterium für die Diagnose angesetzt wird. In der Mehrzahl der Fälle werden gramnegative Darmbakterien nachgewiesen (50% *E. coli*, 10% Klebsiellen, 10% gramnegative Anaerobier); bei 30% der Patienten finden sich grampositive Kokken (25% Streptokokken, 5% Staphylokokken).

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

Therapie

Die Therapie der *sekundären Peritonitis* erfordert in der Regel eine sofortige chirurgische Intervention. Jede Verzögerung, z. B. durch zu ausgedehnte diagnostische

Maßnahmen, führt zu einer weiteren Verschleppung infektiösen und toxischen Materials aus der Bauchhöhle in die Zirkulation und fördert so die Ausweitung des septischen Geschehens. Die chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis verfolgt 3 Ziele:

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

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

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

Die intravenöse Gabe von hochpotenten Antibiotika sollte intraoperativ direkt *nach* der Abstrichentnahme zur Untersuchung auf aerobe und anaerobe Keime begonnen werden. Bei der sekundären Peritonitis handelt es sich meist um aerob-anaerobe Mischinfektionen mit *E. coli* und anderen Enterobakterien, Enterokokken und Anaerobiern (z. B. *Bacteroides*, *Klostridien*). Die Auswahl der Antibiotika sollte entsprechend dem Schweregrad der Peritonitis erfolgen (Tabelle 2.3-33). Die Dauer der Antibiotikatherapie beträgt meist 5–15 Tage. Bei Fieberfreiheit >2 Tage und normalen Leukozytenwerten kann abgesetzt werden! Entscheidend für die Prognose ist nicht die Gabe von Antibiotika, sondern die chirurgische Therapie.

Primäre Peritonitiden können auf Grund ihres Erregerspektrums initial z. B. mit einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation \pm Metronidazol behandelt werden, bei der CAPD-assoziierten Peritonitis ggf.

Leichte Formen	Mittelschwere Formen	Schwere Formen
Aminopenicillin + Betalaktamasenhemmer	Reservepenicillin + Betalaktamasenhemmer	Carbapenem ± Aminoglykosid
Cephalosporin II + Metronidazol	Cephalosporin III + Metronidazol	Cephalosporin III + Metronidazol + Aminoglykosid

Tabelle 2.3-33. Antibiotika bei sekundärer Peritonitis

auch intraperitoneal, hier meist in Kombination mit einem Glykopeptid. Die Gabe von Norfloxacin soll bei Patienten mit Zustand nach Zirrhoseperitonitis das erneute Eindringen von Keimen aus dem Intestinum verhüten (Rezidivprophylaxe). Bei der CAPD-assoziierten Peritonitis kann bei ca. 90% der Patienten meist innerhalb von 10–15 Tagen eine Ausheilung erzielt werden. Rezidivierende Peritonitisepisoden können jedoch die Entfernung des Peritonealdialysekatheters erforderlich machen. Die Neuimplantation eines CAPD-Katheters ist erst nach sicherer Ausheilung der Peritonitis vorzunehmen. Bei gehäuften Peritonitisepisoden kann es langfristig zu einer Fibrosierung der Peritonealmembran kommen, die dann zur Aufgabe des Therapieverfahrens zwingt.

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

Prognose

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

2.3.9

Infektion von Weichteilen, Gelenken, Knochen

HENNING BREITHAUPT

Einleitung

Der Begriff „Weichteilinfektionen“ umfasst eine Vielzahl von Infektionen der Haut, der Subkutis und der Skelettmuskulatur, während Infektionen der Gelenke und Knochen durch eine eher einheitliche Systematik gekennzeichnet sind.

Systematik der Weichteilinfektionen sowie der Infektionen von Gelenken und Knochen

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

Klinik, Diagnostik und Therapie

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

Das *Erysipel* (Wundrose, Rotlauf, Streptoderma cutanea lymphatica) ist durch eine schmerzhafte, scharf begrenzte, flammende Rötung und Schwellung der befallenen Haut gekennzeichnet, meist begleitet von Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen und einem allgemeinen Krankheitsgefühl. In den Lymphspalten der erkrankten Hautpartien finden sich zahlreiche β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, mitunter auch Staph. aureus oder andere Bakterien. Der

Erregernachweis ist schwierig. Bei milden Formen (z. B. Gesicht) genügen orale Gaben von Penicillin (tgl. 3-mal 1,2 Mio. IE Pen V), bei ausgedehntem Befall sollte parenteral behandelt werden (tgl. 3-mal 10 Mio. IE Pen G). Eine Behandlungsdauer von 10–14 Tagen ist zwingend, sonst besteht ein hohes Risiko von Rezidiven durch in den Lymphspalten persistierende Streptokokken (endogenes Rezidiv). Wichtig sind die Sanierung von Hautläsionen, die Behebung von Durchblutungsstörungen und der Abbau von Ödemen. Bei chronisch-rezidivierendem Erysipel kann ein Depotpenicillin gegeben werden (mtl. 1,2 Mio. IE Benzylpenicillin-Benzathin i.m.) oder eine orale Dauersuppression mit Azithromycin (250 mg alle 2–3 Tage).

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

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

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

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

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

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

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

lin/Sulbactam) ergänzt die chirurgische Therapie. Der Nutzen der hyperbaren Oxygenation ist bei der nekrotisierenden Fasziiitis nicht gesichert. Die *Fournier-Gangrän* mit Befall der Anogenitalregion ist eine Sonderform der nekrotisierenden Fasziiitis.

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

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

Das **Ulcus cruris** ist oft Folge einer Bagatellverletzung der atrophischen Haut bei chronisch-venöser Stauung. Die scharf begrenzten Geschwüre sind meist mischinfiziert. Therapeutisch entscheidend ist die Verbesserung des venösen Rückflusses, z. B. durch eine Kompressionstherapie, ferner eine geeignete Wundbehandlung. Bei phlegmonöser Entzündung in der Um-

gebung ist eine systemische Antibiotikatherapie erforderlich. Topische Antibiotika sind hier nicht sinnvoll (fehlende Tiefenwirkung, Selektion, Superinfektion, Resistenzentwicklung, Allergien).

Verbrennungen sind durch Infektionen mit verschiedenen Erregern bedroht, insbesondere Staph. aureus und Pseudomonas aeruginosa. Bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen dritten Grades hängt die Prognose entscheidend von den häufig hinzutretenden Infektionen ab. Entsprechend kommt neben der chirurgischen Wundsanierung und der Intensivtherapie der engmaschigen Keimkontrolle (tägliche Wundabstriche!) sowie der antibakteriellen Lokalbehandlung (z. B. 0,5%iges Silbernitrat) und der möglichst gezielten Antibiotikatherapie eine entscheidende Rolle zu.

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

Die **Katzenkratzkrankheit** ist durch eine lokale Papel oder Pustel und die Ausbildung einer regionären Lymphadenitis einige Wochen nach dem Kratzen oder dem Biss einer Katze gekennzeichnet. Fieber und Allgemeinsymptome kommen vor, später gelegentlich verkäsende Granulome und Mikroabszesse in verschiedenen Organen, z. B. Leber, Milz, ZNS. Bei Aidspatienten nimmt die Erkrankung einen progredienten Verlauf (bazilläre Angiomatose). Die Diagnose kann serologisch durch den Nachweis spezifischer Antikörper bestätigt werden. Die Erreger (meist Bartonella henselae) lassen sich histologisch vor allem im Endothel kleiner Gefäße nachweisen. Die kulturelle Anzüchtung gelingt

in speziellen Nährmedien. Die orale Therapie mit Erythromycin (tgl. 4-mal 500 mg), Ciprofloxacin (tgl. 2-mal 500 mg), Co-trimoxazol (tgl. 2-mal 960 mg) oder Doxycyclin (tgl. 2-mal 200 mg) erstreckt sich über mindestens 10 Tage, bei Abwehrschwäche deutlich länger. Betalaktam-Antibiotika sind unwirksam.

Milzbrand entwickelt sich 2–7 Tage nach Inokulation von *Bacillus anthracis* (oder -Sporen) in Hautläsionen. Aus einer schmerzlosen Papel, die in ein Bläschen übergeht, entwickelt sich ein Geschwür mit blauschwarzem Schorf und ausgedehntem Randödem. Der Milzbrandkarbunkel ist auffallend indolent, die Entzündung der regionären Lymphknoten hingegen sehr schmerzhaft. Hautmilzbrand führt im Gegensatz zum Lungen- oder Darmmilzbrand nur selten zu einer septischen Allgemeininfektion. Die Diagnose wird kulturell durch den Erregernachweis aus dem Wundsekret in den Randpartien des Karbunkels bestätigt. Penicillin G (tgl. 4-mal 5 Mio. IE i.v. für 2 Wochen) gilt als Mittel der Wahl, bei Penicillinallergie Doxycyclin (tgl. 200 mg oral). Zur Postexpositionsprophylaxe wird Ciprofloxacin (tgl. 2-mal 500 mg oral) empfohlen (Therapie mit 3-mal 500 mg oral).

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

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

Gasbrand ist eine perakute, lebensbedrohliche, toxische Infektion der Skelettmuskulatur. Der Gasbrand wird zu 80% durch *Clostridium perfringens* (in Erde und Darmflora) verursacht, in den restlichen Fällen durch andere anaerobe Klostridienarten, oft in Mischinfektion mit *Peptostreptokokken*, *Bacteroides* und Enterobakterien. Eintrittsporten sind Wunden der

Haut und Schleimhäute. Zur manifesten Infektion kommt es aber nur, wenn durch Zerreißen, Quetschungen, Taschenbildung, Ischämie oder Fremdkörper anaerobe Bedingungen geschaffen sind. Nach einer Inkubationszeit von 1–5 Tagen breitet sich der Gasbrand bei extremem Wundschmerz unter Ödem- und Gasbildung beängstigend schnell im Gewebe aus. Bei Druck auf das gelblichbraune umgebende Gewebe (durch Hämolyse) tastet man eine charakteristische Krepitation, und Bläschen treten aus dem zundrig zerfallenden Wundgrund aus. Die sichtbare Muskulatur sieht wie „gekocht“ aus. Das Vordringen der Gase in die Septen führt zu dem röntgenologischen Phänomen der „gefiederten Muskulatur“. Gleich zu Beginn des Gasbrandes beobachtet man Tachykardie, eine auffallende Blässe, wechselnd hohe Temperaturen und ein foudroyant toxisches Bild bis hin zu schwerem Schock mit Ikterus durch toxisch bedingte Hämolyse und Leberzerfall. Die Diagnose wird klinisch gestellt (rasch zunehmende Schmerzen, Schwellung bis in die weitere Wundumgebung ohne äußere Entzündungszeichen, Krepitation, Gasaustritt an den Wundrändern, rascher allgemeiner Verfall) und durch den Keimnachweis (grampositive Stäbchen!) im hämorrhagischen leukozytenarmen Exsudat gesichert. Phlegmonen mit starker subkutaner Gasbildung und Myonekrosen durch gramnegative Stäbchen, Streptokokken und *Bacteroides* gilt es abzugrenzen (günstigere Prognose). Ein promptes chirurgisches Débridement nekrotischer Gewebe und die großzügige Spaltung der befallenen Muskellogen und Faszienräume sind die primären Maßnahmen, evtl. ergänzt durch eine hyperbare Sauerstofftherapie. Bereits bei klinischem Verdacht muss unverzüglich und hochdosiert mit Penicillin G behandelt werden (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.), wegen der häufigen Mischinfektion mit anderen Anaerobiern in Kombination mit Clindamycin (tgl. 3-mal 900 mg i.v.). Bei Penicillinallergie kann Metronidazol gegeben werden (tgl. 3-mal 500 mg i.v.). Phlegmonöse gasbildende Mischinfektionen erfordern eine Therapie mit Cefotaxim (tgl. 3-mal 2 g i.v.) plus Metronidazol (3-mal 500 mg i.v.). Bei Nachweis von *Clostridium perfringens* ohne klinische Gasbrandzeichen sollte Penicillin G gegeben werden. Bei verschmutzten Wunden und ischämischen Gewebe ist eine Gasbrandprophylaxe mit Penicillin G (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.) oder Clindamycin (tgl. 3-mal 600 mg i.v.) unerlässlich. Die Gabe von Gasbrandantitoxin gilt als obsolet.

Die **nichtklostridiale krepitierende Myositis** durch aerob-anaerobe Mischinfektionen manifestiert sich meist 3–4 Tage nach einer Verletzung mit einer Schwellung der betroffenen Muskulatur, im Gegensatz zum Gasbrand zunächst ohne besonderen Schmerz. Die Gasbildung in den Muskeln und Faszien ist weniger ausgeprägt. Anders als beim Gasbrand findet sich sehr

Tabelle 2.3-34. Antibiotikatherapie bei infektiöser Arthritis

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

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

bald ein deutliches Hautemphysem. In dem fötide riechenden, seropurulenten Exsudat sind anaerobe Streptokokken zusammen mit Gruppe-A-Streptokokken, Staph. aureus oder anderen Erregern nachweisbar. Die Behandlung erfolgt mit hohen Dosen Penicillin G (tgl. 3-mal 10 Mio. IE i.v.), am besten in Kombination mit einem Betalaktamasehemmer (tgl. 3-mal 1 g Sulbactam i.v.), erforderlichenfalls zusätzlich ein chirurgisches Débridement.

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

Infektiöse Arthritiden (s. auch Kap. 7.6) entstehen hämatogen, traumatisch, fortgeleitet und iatrogen nach Punktionen. Häufigste Erreger sind Staph. aureus, Streptokokken, Haemophilus influenzae (bei Kindern), Salmonellen und andere Enterobakterien. Mischinfektionen mit Anaerobiern kommen vor. Bei infizierten Gelenkprothesen ist Staph. epidermidis ein besonders häufiger Erreger. Die eitrigen Gelenkentzündungen befallen meist ein, selten mehrere Gelenke und verlaufen typischerweise akut mit Fieber und deutlichen klinischen und laborchemischen Entzündungszeichen. Bei Kindern und älteren Patienten werden aber auch

blande, afebrile Verläufe beobachtet. Eine rasche Erregerdiagnostik vor Therapiebeginn (Ergusspunktion, Blutkulturen) ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, um schwere Gelenkerstörungen zu vermeiden. Die Antibiotikatherapie sollte parenteral und möglichst gezielt erfolgen (Tabelle 2.3-34).

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

Für orale Behandlungen sind vor allem Clindamycin (3-mal 600 mg) und Gyrasehemmer (z. B. 3-mal 500 mg Ciprofloxacin oder 1-mal 400 mg Moxifloxacin) geeignet, bei Staph.-aureus-Infektionen evtl. auch Flucloxacillin (3-mal 1–2 g).

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

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

Reaktive Arthritiden (s. auch Kap. 7.10.3) sind entzündliche Gelenkerkrankungen, die para- oder postinfektiös im Rahmen einer extraartikulären bakteriellen Infektion auftreten. Die Erreger lassen sich aus den befallenen Gelenken nicht isolieren, allenfalls einige Erregerbestandteile. Klinisch finden sich Oligoarthritis, insbesondere der unteren Extremität, aber auch Spondylitiden, Spondylarthritiden und die Sakroiliitis, oft auch extraartikuläre Manifestationen besonders der Augen sowie der Haut und Schleimhäute. Enthesiopathien, Tendosynovitiden und Myalgien kommen hinzu. Eine genetische Disposition (HLA-B27) ist bei 50% der Patienten mit einer reaktiven Arthritis nachweisbar.

Das Reiter-Syndrom (Arthritis + Urethritis + Konjunktivitis) ist eine klassische (postinfektiöse) reaktive Arthritis nach urogenitalen und/oder intestinalen Infektionen. Inkomplette Verlaufsformen kommen vor. Wenn die vorausgehende Infektion asymptomatisch verlief, ist die Einordnung schwierig.

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

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

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

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

Die **Lyme-Arthritis** unterscheidet sich insofern von den übrigen reaktiven Arthritiden, als bei ihr lebende,

vermehrungsfähige Erreger in der Synovia, der Gelenkkapsel und dem Bandapparat präsent sind. Im Gegensatz zu den vorwiegend intrazellulären Erregern der reaktiven Arthritis ist Borrelia burgdorferi ein ganz überwiegend extrazellulär gelegener Erreger. Der kulturelle Erregernachweis aus der Synovialflüssigkeit gelingt selten; auch der Nachweis von Borrelien-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird bei der Lyme-Arthritis als Hinweis auf eine direkte Präsenz der Erreger im Gelenk gewertet. Obwohl nur relativ wenige Erreger in den entzündeten Gelenken nachweisbar sind und Borrelien auch keine Toxine produzieren, kommt es häufig zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion mit exsudativen Gelenkgüssen. Die Frage, ob die Lyme-Arthritis eine echte infektiöse Arthritis oder doch mehr eine reaktive postinfektiöse Arthritis ist, kann noch nicht definitiv beantwortet werden. Klinisch ist die Gelenkborreliose durch eine ungewöhnliche Variationsbreite der Arthritis gekennzeichnet. Über Arthralgien und Myalgien wird im Rahmen grippeähnlicher Symptome oft schon im Frühstadium der Borreliose (Stadium I) geklagt. Arthralgien und gelegentlich auch Arthritiden sowie auch Enthesiopathien finden sich Wochen bis Monate nach Infektionsbeginn im Stadium der Disseminierung (Stadium II). Die typische Lyme-Arthritis findet man jedoch erst nach Monaten bis Jahren im Spätstadium der Borreliose (Stadium III). Das Befallsmuster ist meist mono- oder oligoartikulär, in 80% mit Kniegelenksbefall. Neben schmerzhaften Arthritiden mit mitunter großen Ergüssen sind auch sehr schmerzhaft Arthralgien möglich. Der Gelenkbefall verläuft ohne wesentliche Rötung; erosive Veränderungen sind selten. Zwischen Stunden bis Tage andauernden Gelenksbeschwerden liegen auch Tage bis Monate ohne wesentliche Beschwerden. Die Diagnose ist schwierig, wenn ein Zeckenstich und ein Erythema migrans anamnestisch nicht eruiert sind. Serologisch sind spezifische IgM-Antikörper frühestens 1–2 Wochen nach Symptombeginn (z. B. Erythema migrans) für viele Monate nachweisbar. Der alleinige Nachweis von hohen IgG-Antikörper-Titern ist typisch für ein Stadium III der Borreliose. Die Serologie kann auch, insbesondere bei frühem Einsatz von Antibiotika, negativ bleiben. Der direkte Erregernachweis ist schwierig und nur bei einigen Patienten erfolgreich, ebenso der Nachweis spezifischer DNA z. B. mittels PCR. Weil über 90% der Borrelieninfektionen spontan ausheilen (mit „serologischer Narbe“), muss der serologische Befund mit den klinischen Symptomen in Einklang zu bringen sein. Eine Behandlung mit Doxycyclin (tgl. 200 mg oral für 3 Wochen) wird bei entsprechenden Beschwerden empfohlen, bei Versagen oder auch primär kann Ceftriaxon (tgl. 2 g i.v. für 3 Wochen) oder Cefotaxim (tgl. 3-mal 2 g i.v. für 3 Wochen) gegeben werden. Vollremissionen wer-

den bei 80% der Patienten erzielt. Trotzdem persistieren die Antikörperspiegel jahrelang, sodass der Therapieerfolg nicht serologisch zu kontrollieren ist. Chronisch-rezidivierende Verläufe mit jahrelangen Beschwerden sind bei 10% der Patienten zu erwarten.

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

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

Klinisch findet sich bei der akuten Osteomyelitis ein lokaler Schmerz, verbunden mit Schonstellung; mitunter ist eine entzündliche Schwellung tastbar. Neben akuten Verläufen mit stärksten Schmerzen, Schüttelfrost und hohem Fieber werden bei 50% nur vage Lokalbeschwerden bis hin zu subklinischen Verläufen beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen werden vor allem die langen Röhrenknochen befallen, wo in den sinusoidalen Venen durch den langsamen Blutstrom und relativen Phagozytenmangel die Bakteriensequestration aus der Blutbahn begünstigt wird. Beim Erwachsenen ist das Mark in den langen Röhrenknochen durch Fettgewebe ersetzt, sodass jetzt häufiger die Wirbelkörper betroffen sind.

Die Diagnostik erfordert eine sorgfältige und umfangreiche Probenentnahme vor Therapiebeginn: Blutkulturen auf aerobe und anaerobe Keime, Abstriche von mutmaßlichen Ausgangsherden, Punktion subperiostaler Abszesse, Knochenpunktion oder -biopsie. Das Biopsiematerial muss sorgsam zerkleinert und ausreichend lange auf verschiedenen Nährböden bebrütet werden. Der kulturelle Erregernachweis kann durch serologische Untersuchungen z. B. auf Staphylokokken (nicht *Staph. epidermidis*), Streptokokken der Gruppe A, Salmonellen, Brucellen und Bartonellen ergänzt werden. Von Seiten der bildgebenden Verfahren ist mit der Kernspintomographie eine Frühdiagnose der diffusen Osteomyelitis schon nach 2 Tagen möglich, mit der Computertomographie oder der Knochenszintigraphie erst nach 1–2 Wochen, mit konventionellen Röntgenaufnahmen erst nach 3 Wochen.

Die Therapie der akuten diffusen Osteomyelitis erfordert eine gezielte Therapie mit bakteriziden Antibiotika in hohen Dosen für 6–8 Wochen (Tabelle 2.3-35).

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

Nach klinischer Besserung und Normalisierung des CRP kann nach 2- bis 4-wöchiger parenteraler Initialtherapie häufig mit einem oralen Antibiotikum weiterbehandelt werden (Tabelle 2.3-36). Wegen ihrer guten Bioverfügbarkeit ist mit Gyrasehemmern und Clindamycin auch eine primär orale Therapie möglich, z. B. bei der Osteomyelitis von Heroinsüchtigen.

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

Tabelle 2.3-35. Parenterale Antibiotika bei Osteomyelitis

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

Tabelle 2.3-36. Orale Antibiotika bei Osteomyelitis

Antibiotikum	Tagesdosis	Erreger
Flucloxacillin	3-mal 1–2 g	<i>Staph. aureus</i>
Clindamycin	3-mal 600 mg	<i>Staph. aureus</i> , Streptokokken
Ciprofloxacin	3-mal 500 mg	<i>Staph. aureus</i> , <i>Pseudomonas aerug.</i> u. a. gram-negative Keime, Brucellen

Tabelle 2.3-37. Erregerspektrum bei chronischer Osteomyelitis

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

Die Erregerdiagnostik ist oft schwierig. Je nach Entstehung muss mit einem unterschiedlichen Erregerspektrum gerechnet werden (Tabelle 2.3-37). Gelingt kein Keimnachweis, sollten auch Osteomyelitiden durch Mykobakterien, Brucellen, Aktinomyzeten, Kandida, Kryptokokken und Aspergillen ausgeschlossen werden.

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

LITERATUR

- Abraham E (2000) Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22: 401–404
- Adal KA, Cockerell CI, Petri WA Jr (1994) Cat scratch disease, bacillary angiomatosis and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med* 350: 1509
- Akerele T, Lightman S (1999) Current and novel agents for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Drugs R D* 2(5): 289–297
- American Thoracic Society (1996) Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711–1725
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303–1310
- Arbeitsgemeinschaft Peritonitis (PEG) (1983) Bakterielle Befunde bei verschiedenen Peritonitisformen. *FAC 2/3*: 423–429
- Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftliche Medizinische Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Malaria. www.awmf-leitlinien.de
- Ariza JF et al. (1992) Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampine or doxycycline plus streptomycin: a randomized double blind study. *Ann Intern Med* 117: 25
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
- Bisno AL, Stevens DL (1996) Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 334: 240–245
- Blake M, Sherer R (2000) Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin Infect Dis* 30: S96–S116
- Blockmans D, Knockaert D, Maes A, de Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L (2001) Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 32: 191
- Bohnen JMA (1998) Antibiotic therapy for abdominal infection. *World J Surg* 22: 152–157
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26: 645–650
- Bozzette S, Sattler F, Chiu J et al. (1990) A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323: 1451–1457
- Briegleb J, Forst H, Haller M et al. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27: 723–732
- Brockmeyer NH, Salzberger B, Doerr HW, Marcus U, Brodt HR (2001) Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *Dtsch Arztebl* 98: A175–A181
- Brodt HR, Helm EB, Kamps BS (2000) AIDS 2000. Steinhäuser, Wuppertal-Beyenburg
- Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD (1994) Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 8(8): 1123–1128
- Burchard GD (Hrsg) (1998) Erkrankungen bei Immigranten. Diagnostik, Therapie, Begutachtung. Gustav Fischer, Stuttgart
- Carr A (2000) HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* S2: S135–S142
- Centers for Disease Control and Prevention (1998) 1998 sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR* 147: 28
- Chaisson R, Bishai W (1999) The management of pneumocystis carinii, toxoplasmosis, and HSV infections in patients with HIV disease. In: HIV clinical management, vol 7. Medscape, Hillsboro
- Chapuis AG et al. (2000) Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 6(7): 762–768
- Chesney MA (2000) Factors affecting adherence to antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 30: S171–S176
- Cloyd MW, Chen JJ, Wang I (2000) How does HIV cause AIDS? The homing theory. *Mol Med Today* 6(3): 108–111
- Cohen JI (2000) Epstein Barr Virus Infection. *N Engl J Med* 343: 481–492
- Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe (2000) Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 355(9210): 1131–1137
- Cook GC (ed) (1996) Manson's tropical diseases. WB Saunders, London
- Cox NJ, Hughes JM (1999) New options for the prevention of influenza. *N Engl J Med* 342: 1387
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23: 1430–1439
- Cunha BA (1996) Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 10: 111

- Dattwyler RJ et al. (1997) Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 337: 289
- Davey RT et al. (2000) Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy: A randomized controlled trial. *JAMA* 284(2): 183–189
- De Luca A, Giancola ML, Ammassari A et al. (2000) Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 14: F117–121
- Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A (2000) Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA* 283(9): 1159–1166
- Engels EA et al. (1999) Plasma HIV viral load in patients with hemophilia and late-stage HIV disease: A measure of current immune suppression. *Ann Intern Med* 131: 256–264
- Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741
- Franz DR et al. (1997) Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 278: 5
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. (1999) A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341(5): 305–311
- Gagnon S, Boota AM, Fischl MA (1990) Corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323: 1440–1450
- Gerber JG (2000) Using pharmacokinetics to optimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 30: S123–S129
- German-Austrian guidelines for antiretroviral therapy in HIV infection, June 1999 (2000) *Eur J Med Res* 5(3): 129–138
- German-Austrian guidelines for HIV-therapy during pregnancy –status: May/June 1998 – common statement of the Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) and the Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) (1999) *Eur J Med Res*. 4(1): 35–42
- Häring R (1993) Peritonitis. Thieme, Stuttgart
- Harrigan PR, Côté HCF (2000) Clinical utility of testing human immunodeficiency virus for drug resistance. *Clin Infect Dis* 30: S117–S122
- Harrington M, Carpenter CCJ (2000) Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 355: 2147–2152
- Hau T, Ohmann C, Wolmershauser A, Wacha H (Group of the Surgical Infection Society of Europe) (1995) Planned relaparotomy versus relaparotomy on demand in the treatment of intraabdominal infections. *Arch Surg* 130: 1193–1197
- Hirschmann JV (1997) Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 24: 291
- Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M (1997) Management of Listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 10: 345
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992) CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 20: 271–274
- Hord CE (1995) Treatment of intraabdominal infections: worldwide clinical trials. *Infect Dis Clin Pract* 4: 17–25
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (Infectious Diseases Society of America) (1997) 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25(3): 551–573
- Jolly PE, Weiss HL (2000) Neutralization and enhancement of HIV-1 infection by sera from HIV-1 infected individuals who progress to disease at different rates. *Virology* 273: 52–59
- Jouan M, Saves M, Tubiana R et al. (RESTIMOP study team) (2001) Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15(1): 23–31
- Kahn JO, Walker BD (1998) Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 339: 33–40
- Kaplan EJ, Masur H, Holmes KK (2000) Prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *CID* 30 (Suppl 1)
- Knobloch J (Hrsg) (1996) Tropen- und Reisemedizin. Gustav Fischer, Stuttgart
- Kolson DL, Gonzalez-Scarano F (2000) HIV and HIV dementia. *J Clin Invest* 106(1): 11–13
- Korber B et al. (2000) Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 288: 1789–1796
- Koup RA (2000) Immunopathogenesis of HIV Infection. Medscape, Hillsboro
- Kujath P, Eckmann C (1998) Die nekrotisierende Faszitis und schwere Weichteilinfektionen durch Gruppe-A-Streptokokken. Diagnose, Therapie und Prognose. *Dtsch Ärztebl* 95: B 347–352
- Kuntz P, Pieringer-Müller E, Hof H (1996) Infektionsgefährdung durch Bissverletzungen. *Dtsch Ärztebl* 93: B 765–768
- Kuritzkes D (2000) HIV pathogenesis and viral markers. In: HIV clinical management. Medscape, Hillsboro
- Kuritzkes D (2000) Viral pathogenesis: Update and clinical implications. Medscape, Hillsboro
- Lang W, Löscher T (Hrsg) (2000) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart
- Lederman MM, Valdez H (2000) Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *JAMA* 284(2): 223–228
- Lefering R, Neugebauer EAM (1995) Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 23: 1294–1303
- Levison ME, Bush LM (2000) Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, p 821–856
- Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM et al. (Grupo de Estudio del SIDA 04/98) (2001) A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection *N Engl J Med* 344(3): 159–167
- Mader JT, Calhoun J (2000) Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1182–1200
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ (2000) Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 14: 1309–1316
- Mocroft A et al. (2000) AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet* 354: 291–296
- Montaner JS, Lawson LM, Levitt N (1990) Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderate severe pneumocystis carinii pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 113: 14–20
- Moyle GJ (2000) Considerations in the choice of protease inhibitor-sparing regimens in initial therapy for HIV-1 infection. *Curr Opin Infect Dis* 13: 19–25
- Mussini C et al. (2000) Discontinuation of primary prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 181(5): 1635–1642
- Nadal D, Zbinden R (1996) Erkrankungen durch Bartonellen. *Internist* 37: 890–894
- Norden C, Gillespie WJ, Nade S (eds) (1994) Infections in bones and joints. Blackwell Scientific Publications, Boston
- Norman C (2000) HIV and Africa's future. *Science* 288(5474): 2149
- O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD (VA Cooperative Study Group on AIDS) (1997) Changes in plasma HIV RNA levels and CD4⁺ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann Intern Med* 126(12): 939–945

- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. (American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel) (2000) 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 18(20): 3558–3585
- Paterson DL et al. (2000) Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133(1): 21–30
- Petersdorf RC, Beeson PB (1996) Fever of unexplained origin. *Medicine* 40: 1
- Pizzo PA (1999) Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 341(12): 893–900
- Podbielski A, Rozdzinski E, Wiedeck H, Lütticken R (1998) Gruppe-A-Streptokokken und die nekrotisierende Faszitis. *Dtsch Arztebl* 95: B 353–359
- Powderly WG (1999) Fungal infections: Diagnosis and management in patients with HIV disease. In: *HIV clinical management*, vol 6. Medscape, Hillsboro
- Priem S, Franz J, Krause A (1999) Ätiologie und Pathogenese bakteriell bedingter Arthritiden. *Infektiöse Arthritis, reaktive Arthritis, Lyme-Arthritis*. *Internist* 40: 936–944
- Raad I (1998) Intravascular catheter related infections. *Lancet* 351: 893–898
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System*. *Crit Care Med* 27:887–892
- Robert-Koch-Institut. *HIV/AIDS-Bericht II/2000*. *Epidemiologisches Bulletin*, Sonderausgabe A/2001
- Sander A, Kalibe T, Bredt W (1996) Bartonella (Rochalimaea)-Infektionen: Katzenkratzkrankheit und bazilläre Angiomatose. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 65–69
- Schmidt KL (Hrsg) (2000) *Checkliste Rheumatologie*. Thieme, Stuttgart New York
- Schöffel U, Häring R, Farthmann EH (1993) Diagnose und Behandlungsstrategie intraabdomineller Abszesse. *Zentralbl Chir* 118: 303–308
- Schölmerich J, Gerbes AL, Andus T, Leser HG (1995) Spontane bakterielle Peritonitis bei Leberzirrhose mit Aszites. *Dtsch Med Wochenschr* 120: 454–461
- Schultheis KH, Rehm KE, Ecke H (Hrsg) (1991) *Chirurgische Infektionen von Knochen, Gelenken und Weichteilen*. De Gruyter, Berlin New York
- Seuffer RH (1999) German-Austrian recommendations for post-exposure prophylaxis after HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 124(12): 373
- Simon C, Stille W (1999) *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, 10. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Skidmore SJ, Zuckermann M, Parry JV (2000) Accuracy of plasma HIV RNA quantification: A multicenter study of variability. *J Med Virol* 61: 187–194
- Small PM, Fujiwara PI (2001) Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 345: 189–200
- Smith JW, Hasan MS (2000) Infectious Arthritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1175–1182
- Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J (2000) Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14(4): 383–386
- Steere AC (2001) Lyme Disease. *N Engl J Med* 345: 115–125
- Swartz MN (2000) Myositis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1058–1066
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301–1308
- Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. (2000) Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: A 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 160(13): 2050–2056
- Vanhems P et al. (2000) Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 182(1): 334–337
- Warren JW (1997) Catheter-associated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 11:609–620
- Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E et al. (2001) Use of genotypic resistance testing to guide hiv therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 134(6): 440–450
- Wettstein M, Kudlek C, Häussinger D (2000) Spontan bakterielle Peritonitis. *Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. *Dtsch Arztebl* 47: B 2370–2373
- WHO (1995) *Drugs used in parasitic diseases*. Genf
- Winkeltau GJ (1995) *Die diffuse Peritonitis. Grundlagen und Konzepte für eine differenzierte Therapie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart*
- Wittmann D (1996) Duration of antibiotic treatment in surgical infection of the abdomen. *Eur J Surg (Suppl)*: 19–23
- Zala C, Rouleau D, Montaner JSG (2000) Role of hydroxyurea in treatment of disease due to human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 30: S143–S150
- Zaleznik DF, Kasper DL (1998) Intraabdominal infections and abscesses. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York, pp 792–796