

Santiago Ewig

1 Geschichtliche Hintergründe

Im Gegensatz zur Entität der Pneumonie, die wir heute als „ambulant erworbene Pneumonie“ bezeichnen und die eine Erkrankung seit Beginn der Menschheitsgeschichte darstellt, ist die der nosokomialen Pneumonie erst im Zuge des zivilisatorischen und medizinischen Fortschritts der jüngsten Zeit in Erscheinung getreten.

Wesentliche Voraussetzungen dafür waren auf struktureller Seite das Krankenhaus als Institution, in der regelhaft die Behandlung schwerer Erkrankungen erfolgt, sowie die Etablierung von Intensivstationen innerhalb der Krankenhäuser. Letztere war auf medizinischer Seite eng verbunden mit der Entwicklung der Beatmungsmedizin. Schließlich bringt die stetig steigende Lebenserwartung sowie damit einhergehend die zunehmende Komorbidität zusammen mit den intensiver werdenden medizinischen Interventionen Patientenpopulationen mit sich, die für nosokomiale Infektionen, vor allem auch Pneumonien, besonders anfällig werden.

S. Ewig (✉)

Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: sewig@outlook.de

1.1 Krankenhäuser

Ob es in Krankenhäusern vor dem 20. Jahrhundert nosokomiale Pneumonien gegeben hat, ist naturgemäß nicht zu klären, da diese in Unkenntnis der Übertragungswege von Infektionen nicht als solche erkannt werden konnten.

Es ist immerhin denkbar, dass es zu Übertragungen von kontagiösen Erkrankungen gekommen ist, da die Voraussetzungen enger räumlicher Nähe und fehlenden Übertragungsschutzes gegeben waren. So ist vorstellbar, dass in der Zeit vor den 50er-Jahren die Tuberkulose gerade in den Tuberkulose-Heilstätten häufiger übertragen worden ist.

1.2 Intensivstation

Die Ursprünge der Intensivstation liegen in der Beatmungsmedizin und in der Kardiologie. Dabei gibt es eine amerikanische und eine europäische Entwicklungslinie.

Im Jahre 1952 kam es in Skandinavien zu einer großen Polio-Epidemie. Viele Patienten entwickelten im Rahmen der spinobulbären Verlaufsform Atemmuskellähmungen. Es standen nicht genug Unterdruck-Beatmungsgeräte zur Verfügung, sodass viele Patienten tracheotomiert und über 24 h mit einem Handbeatmungsbeutel beatmet werden mussten. Unter dem Eindruck dieser Epidemie etablierte der dänische Anästhesiologe

Björn Ibsen zwei Jahre später die erste Intensivstation weltweit (Reisner-Sénélar 2009).

Die erste Intensivstation in Deutschland wurde 1957 an der FU Berlin am Westend-Krankenhaus durch G. Neuhaus und K. Ibe errichtet, ausdrücklich als Beatmungszentrum für Polio-Erkrankte und als „Reanimationszentrum“.

Parallel dazu förderte die Etablierung von Überwachungsstationen für Patienten mit koronarer Herzerkrankung zur Rhythmusüberwachung („coronary care units“) in den USA durch B. Lown die Entwicklung hin zu Intensivstationen.

1.3 Beatmung

Das erste Beatmungsgerät wurde als Unterdruck-Beatmungsgerät von Philipp Drinker entwickelt und 1928 zum ersten Mal in Boston klinisch getestet. Von dieser Zeit an wurden diese Beatmungsgeräte („eiserne Lungen“), technisch vereinfacht und verbessert durch J. Emerson, überwiegend bei Patienten mit Polio und Vergiftungen eingesetzt (Branson und Emerson 1998).

Diese Form der Beatmung setzte jedoch noch keine Entwicklung hin zur Behandlung auf Intensivstationen frei. Dies geschah erst nach Einführung der Positivdruck-Beatmungsgeräte.

Paradoxerweise ist es wieder eine neue Beatmungstechnik, die Entwicklung der nichtinvasiven Maskenbeatmung, die eine Tendenz weg von der Intensivstation hin zu Intermediate Care (IMC) bzw. Überwachungsstationen geführt hat.

2 Entwicklung bis Ende der 80er-Jahre

Die Literatur zur nosokomialen Pneumonie setzt entsprechend parallel zur Etablierung der Intensivstationen ein. Dabei sind folgende Themenbereiche führend:

- die nosokomiale Pneumonie als terminale Komplikation,
- nosokomiale Pneumonien im Rahmen von Ausbrüchen,

- Zusammenhänge von Beatmungsgerät bzw. Zubehör und Entwicklung einer Pneumonie,
- Kolonisationsmuster der Atemwege,
- gramnegative Erreger als „Problemkeime“.

2.1 Nosokomiale Pneumonie als terminale Komplikation

Beispielhaft kann eine Publikation aus dem Jahre 1957 genannt werden, die 14 Fälle einer Bronchopneumonie durch Staphylokokken bei schwerkranken hospitalisierten Patienten beschreibt (Gleeson-White und Gresham 1957). Die Genese der nosokomialen Pneumonie wird hier noch ganz als Folge der Grunderkrankung interpretiert.

2.2 Nosokomiale Pneumonien im Rahmen von Ausbrüchen

Solche Ausbrüche sind für aerogen übertragbare Viren wie das RS-Virus (Hall et al. 1975) sowie die Influenza A beschrieben (Lowbury 1963; Kapila et al. 1977). Aber auch Ausbrüche mit Klebsiellen sind bereits im Fokus (Gerding et al. 1979).

2.3 Zusammenhänge von Beatmungsgerät und Entwicklung einer Pneumonie

Schon früh wird deutlich, dass die vom Beatmungsgerät zum Patienten führenden Devices wie Beatmungsschläuche bzw. Befeuchter (Phillips 1967), aber auch die Inhalationstherapie (Reinartz et al. 1965; Edmondson et al. 1966; Mertz et al. 1967; Sanders et al. 1970) das Potenzial von Übertragungen nosokomialer Pneumonien mit sich bringen.

2.4 Kolonisationsmuster der Atemwege

Ebenfalls früh wird bereits unterschieden zwischen einer bakteriellen tracheobronchialen Kolo-

nisation, die der Patient mitbringt, und einer solchen, die im Krankenhaus (bzw. während der Beatmung) erworben wird (Phillips 1967). Kolonisationsmuster geraten Anfang der 70er-Jahre in den Blick der Überlegungen zur Prävention gramnegativer Erreger (Greenfield et al. 1973).

2.5 Gramnegative Erreger als „Problemkeime“

Werden zu Beginn grampositive Erreger, vor allem Staphylokokken, aber auch Pneumokokken (Hansman und Andrews 1967), als wichtigste Erreger angesehen, zeichnet sich Mitte der 60er-Jahre zusätzlich eine erhöhte Aufmerksamkeit für Enterobakterien sowie *P. aeruginosa* ab (zweifach Tillotson und Lerner 1966).

Als Risikofaktoren für eine Kolonisation durch gramnegative Erreger werden eine Alteration der Schleimhäute durch die antimikrobielle Therapie sowie die Inhalation durch kontaminierte Aerosole diskutiert (Pierce et al. 1966).

2.6 Erste Originalie zur „nosokomialen Pneumonie“

Die erste Originalie in einer führenden Zeitschrift, die ausdrücklich die „nosokomiale Pneumonie“ im Titel führt, erscheint 1973 und wird als „continuing major problem“ bezeichnet (Graybill et al. 1973). Es handelt sich um eine Untersuchung von nosokomialen Pneumonien spontan atmender Patienten.

In dieser Arbeit wird über $n = 224$ Patienten mit nosokomialer Pneumonie über einen Zeitraum von zwei Jahren zwischen 1968 und 1970 berichtet. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgte hauptsächlich über Sputum- und Blutkulturen, die meisten Erregernachweise erfolgten somit über Sputumkulturen.

Vor diesem Hintergrund fanden sich in 20 % grampositive und in 37 % gramnegative Erreger; in 43 % blieb der Erreger unbekannt. Der führende grampositive Erreger war *S. pneumoniae* (10 %), der führende gramnegative *P. aeruginosa* (12 %). Die Letalität der gramnegativen Pneumo-

nien war deutlich höher als die der grampositiven bzw. der Gruppe mit unbekanntem Erreger (51 % versus 22 % versus 27 %). Ein positiver Effekt nach Einführung von Gentamicin in der Therapie dieser Pneumonien konnte nicht nachgewiesen werden. Vielmehr traten in 17 % der Gentamicin-behandelten Patienten Fungämien durch *Candida* spp. auf.

Die erhebliche Exzess-Letalität von Pneumonien durch gramnegative Erreger wird in einer weiteren Arbeit von 1974 deutlich. Während die Krankenhaus-Letalität durch grampositive Erreger mit knapp 4 % nicht höher war als die von Patienten ohne Pneumonie, betrug diese bei gramnegativen Erregern 33 %, bei Patienten mit Nachweis von *P. aeruginosa* gar 70 % (Stevens et al. 1974).

Viele Grundmuster der nosokomialen Pneumonie, denen auch aktuell noch Gültigkeit zukommt, sind in diesen Arbeiten bereits erkennbar. Allerdings ist die Methodik, d. h. die klinische Beschreibung der Patienten, die mikrobiologische Diagnostik sowie die statistische Analyse noch sehr limitiert.

2.7 Johanson Jr und seine Arbeitsgruppe

Während in der Folge die nosokomiale Pneumonie des spontan atmenden Patienten zunehmend in den Hintergrund rückte, galt das Hauptinteresse ab den 80er-Jahren der Pneumonie unter Beatmung (VAP).

Die Grundlegung der systematischen Bearbeitung des Problems der nosokomialen Pneumonie unter Beatmung (VAP) erfolgte durch Waldemar Johanson Jr und seine Arbeitsgruppe aus der Universität Texas/USA. In einer Reihe von grundlegenden Untersuchungen wurden zentrale Aspekte der VAP erstmals systematisch bearbeitet. In einem Tiermodell (Paviane) wurden pathogenetische und diagnostische Konzepte vorgestellt, die in den Folgejahren eine ungemeine Stimulation darstellen sollten (Johanson et al. 1988). Dabei fielen quasi als Nebenprodukt Kriterien für die klinische und histologische Diagnose an, die auch aktuell noch ihre Bedeutung haben.

3 Ein Meilenstein: „International Consensus Conference: Clinical Investigation of Ventilator-associated pneumonia 1992“

Es ist das große Verdienst der Arbeitsgruppe um Jean-Yves Fagon und Jean Chastre aus Paris sowie (etwas später) um Antoni Torres aus Barcelona, auf der Basis von Arbeiten der Johanson-Gruppe neue und wichtige Impulse im Verständnis dieser Pneumonie-Entität sowie speziell hinsichtlich der Diagnostik gesetzt zu haben. Diese Impulse erhielten in einer Konsensuskonferenz 1992 noch einmal zusätzlichen Schub durch Festlegung von weiteren Forschungszielen auf der Grundlage vorläufig konsentierter Standards (International Consensus Conference 1992).

Tatsächlich wurden in der Folge eine Fülle von Studien auf hohem methodischen Niveau durchgeführt. Vordergründig vollzog sich ein Ringen zweier unterschiedlicher Ansätze in der Diagnostik, des invasiv-bronchoskopischen versus des nichtinvasiv klinischen. Dieses kam mit einer großen kanadisch-US-amerikanischen Studie von 2006, die die Gleichwertigkeit des invasiven und des nichtinvasiven diagnostischen Ansatzes hinsichtlich des klinischen Ausgangs belegte, vorläufig zu einem Stillstand (Canadian Critical Care Trials Group 2006).

Der Ertrag dieser Kontroverse ist jedoch wesentlich höher als dieses Fazit denken lassen könnte. Er besteht in einem erheblich erweiterten Wissen um die klinische, mikrobiologische und diagnostische Komplexität der nosokomialen Pneumonie.

4 Neueste Entwicklungen

Auf dem Gebiet der Beatmung sind zwei wesentliche Entwicklungen zu nennen. Zum einen sind mit der Einführung der Option einer nichtinvasiven Beatmung viele Indikationen zur Intubation entfallen. Somit hat sich auch die Charakteristik der beatmeten Patientenpopulationen geändert. Zum anderen hat das ARDS-Network Trial mit Einführung der sogenannten „lungenprotektiven

Beatmung“ das Problem der VAP deutlich gemindert, indem weniger Ventilator-assoziierte Lungenschäden, die eine VAP begünstigen bzw. eine VAP vortäuschen könnten, entstehen.

Schließlich hat sich in der Zwischenzeit die Aufmerksamkeit für das Problem der nosokomialen Infektionen (unter diesen auch Pneumonien) deutlich erhöht. Die Entwicklung präventiver Strategien hat vor diesem Hintergrund einen prominenten Stellenwert erhalten. Auch wenn die Forderung US-amerikanischer Stimmen nach „Zero VAP“ als unerfüllbar gelten kann, so gilt doch eine im Vergleich zum Benchmark möglichst niedrige Inzidenz an VAP als wesentliches Qualitätsmerkmal jeder Intensivstation. In Deutschland hat diesbezüglich das KISS-System Standards gesetzt, an denen jede Intensivstation sich messen sollte.

Demgegenüber steigt jedoch weltweit die Inzidenz und Prävalenz von nosokomialen Pneumonien mit multiresistenten Erregern, vor allem bei gramnegativen Erregern wie Enterobakterien und Nonfermentern. Die Behandlung dieser Infektionen stellt alle Beteiligten vor neue große Herausforderungen.

Weiterführende Literatur

- Reisner-Sénélar L (2009) Der dänische Anästhesist Björn Ibsen – ein Pionier der Langzeitbeatmung über die oberen Luftwege. Dissertation, Frankfurt am Main
- Branson RD (1998) Jack Emerson: notes on his life and contributions to respiratory care. *Respir Care* 43:567–571
- Gleeson-White MH, Gresham GA (1957) Staphylococcal bronchopneumonia in debilitated hospital patients; a report of fourteen fatal cases. *Lancet* 272:651–653
- Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, Messner MK (1975) Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 293:1343–1346
- Lowbury EJ (1963) Bacterial infection and hospital infection of patients with influenza. *Postgrad Med J* 39:582–585

- Kapila R, Lintz DI, Tecson FT, Ziskin L, Louria DB (1977) A nosocomial outbreak of influenza A. *Chest* 71:576–579
- Gerding DN, Buxton AE, Hughes RA, Cleary PP, Arbaczawski J, Stamm WE (1979) Nosocomial multiply resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology of an outbreak of apparent index case origin. *Antimicrob Agents Chemother* 15:608–615
- Philips I (1967) *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections in patients receiving mechanical ventilation. *J Hyg* 65:229–235
- Reinartz JA, Pierce AK, Mays BB, Sanford JP (1965) The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. *J Clin Invest* 44:831–839
- Edmondson EB, Reinartz JA, Pierce AK, Sanford JP (1966) Nebulization equipment. A potential source of infection in gram-negative pneumonias. *Am J Dis Child* 111:357–360
- Mertz JJ, Scharer L, McClement JH (1967) A hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* from inhalation therapy with contaminated aerosol solutions. *Am Rev Respir Dis* 95:454–460
- Sanders CV Jr, Luby JP, Johanson WG Jr, Barnett JA, Sanford JP (1970) *Serratia marcescens* infections from inhalation therapy medications: nosocomial outbreak. *Ann Intern Med* 73:15–21
- Greenfield S, Teres D, Bushnell LS, Hedley-Whyte J, Feingold DS (1973) Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J Clin Invest* 52:2935–2940
- Hansman D, Andrews G (1967) Hospital infection with pneumococci resistant to tetracycline. *Med J Aust* 1:498–501
- Tillotson JR, Lerner AM (1966) Pneumonias caused by gram negative bacilli. *Medicine (Baltimore)* 45:65–76
- Tillotson JR, Lerner AM (1966) Pneumonia caused by *Escherichia coli* and *Pseudomonas*. *Antimicrob Agents Chemother* 6:198–201
- Pierce AK, Edmondson EB, McGee G, Ketchersid J, Loudon RG, Sanford JP (1966) An analysis of factors predisposing to gram-negative bacillary necrotizing pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 94:309–315
- Graybill JR, Marshall LW, Charache P, Wallace CK, Melvin VB (1973) Nosocomial pneumonia. A continuing major problem. *Am Rev Respir Dis* 108:1130–1140
- Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS (1974) Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med* 134:106–111
- Johanson WG Jr, Seidenfeld JJ, Gomez P, de los Santos R, Coalson JJ (1988) Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 137:259–264
- International Consensus Conference: Clinical Investigation of Ventilator-Associated Pneumonia 1992 *Chest* 102 (Suppl 5; 1):551–588
- Canadian Critical Care Trials Group (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619–2630