



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

# B4

Torsten T. Bauer, Gert Höffken, Wolfgang Jilg, Carl H. Wirsing von König,  
Reinhard Marre und Carsten Schwarz

## Unterer Respirationstrakt

<b>B4.1</b>	<b>Trachea und Bronchien</b> . . . . .	314	5.2	Radiologische Diagnostik . . . . .	330
1	Akute Tracheobronchitis . . . . .	314	5.3	Spezifische Diagnostik . . . . .	332
1.1	Vorbemerkungen. . . . .	314	5.4	Stufenplan der spezifischen Diagnostik. .	335
1.2	Erregerspektrum . . . . .	314	6	Therapie . . . . .	337
1.3	Klinik. . . . .	314	6.1	Ambulant erworbene Pneumonie . . . . .	337
1.4	Infektionsweg und Pathogenese. . . . .	314	6.2	Nosokomiale Pneumonie . . . . .	341
1.5	Diagnostik. . . . .	316	6.3	Pneumonie beim immun- kompromittierten Patienten . . . . .	344
1.6	Therapie . . . . .	316	7	Prävention. . . . .	344
1.7	Prävention. . . . .	316			
2	Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis . . . . .	316	<b>B4.3</b>	<b>Pleura.</b> . . . . .	346
2.1	Vorbemerkungen. . . . .	316	1	Vorbemerkungen. . . . .	346
2.2	Erregerspektrum . . . . .	317	1.1	Definition . . . . .	346
2.3	Klinik. . . . .	317	1.2	Einteilung . . . . .	346
2.4	Infektionsweg und Pathogenese. . . . .	317	1.3	Epidemiologie . . . . .	347
2.5	Diagnostik. . . . .	318	2	Erregerspektrum . . . . .	347
2.6	Therapie . . . . .	319	3	Klinik. . . . .	348
2.7	Prävention. . . . .	319	4	Infektionsweg und Pathogenese. . . . .	348
3	Keuchhusten (Pertussis) . . . . .	320	5	Diagnostik. . . . .	349
3.1	Vorbemerkungen. . . . .	320	6	Therapie . . . . .	352
3.2	Erreger . . . . .	320			
3.3	Klinik. . . . .	321			
3.4	Infektionsweg und Pathogenese. . . . .	321			
3.5	Diagnostik. . . . .	321			
3.6	Therapie . . . . .	321			
3.7	Prävention. . . . .	322			
<b>B4.2</b>	<b>Lunge.</b> . . . . .	322			
1	Vorbemerkungen. . . . .	322			
1.1	Definition . . . . .	322			
1.2	Einteilung . . . . .	322			
1.3	Epidemiologie. . . . .	323			
2	Erregerspektrum . . . . .	323			
3	Klinik. . . . .	325			
3.1	Anamnese und Schweregradeinteilung. .	325			
3.2	Physikalische Befunde. . . . .	327			
4	Infektionsweg und Pathogenese. . . . .	328			
4.1	Ambulant erworbene Pneumonien . . . . .	328			
4.2	Nosokomiale Pneumonien . . . . .	329			
4.3	Pneumonien bei Immundefekten und Immunsuppression . . . . .	330			
5	Diagnostik. . . . .	330			
5.1	Laboruntersuchungen. . . . .	330			

## B4.1 Trachea und Bronchien

Gert Höffken, Carl H. Wirsing von König und Wolfgang Jilg

### 1 Akute Tracheobronchitis

#### 1.1 Vorbemerkungen

Unter einer akuten Tracheobronchitis wird eine akute Entzündung im Bereich der Tracheal- und Bronchialschleimhaut unter Aussparung der kleinen Bronchiolen verstanden. Im Allgemeinen geht sie mit einer Rhinitis, Sinusitis und/oder Pharyngitis einher.

Diese akuten Infektionen der Atemwege treten bevorzugt in den Wintermonaten in allen Altersgruppen auf. Im Verlauf von Epidemien können bis zu 50% aller ärztlichen Konsultationen durch diese Erkrankung bedingt sein. Die Entzündung tritt im Allgemeinen nicht isoliert in Luftröhre und Bronchien auf, sondern manifestiert sich, je nach Art des Erregers und Alter des Patienten, mehr oder weniger im gesamten Bereich des Respirationstraktes. Während bei Kleinkindern die akute Laryngotracheobronchitis mit bevorzugtem Befall subglottischer Strukturen das klinische Bild bestimmt, findet sich beim Erwachsenen die Tracheobronchitis als Teil einer Entzündung der Luftwege, die als grippaler Infekt bzw. Katarrh der Luftwege bezeichnet wird.

Die akute Laryngotracheitis ist eine meist virale Infektion im Bereich des Larynx und der Trachea, die im Zusam-

menispiel mit immunpathogenetischen und psychosozialen Faktoren bei Kleinkindern zum Pseudokrupp führen kann. Die akute Laryngotracheobronchitis bzw. Laryngotracheobroncho-Pneumonitis betrifft größere Areale des Respirationstraktes und führt insbesondere bei bakterieller Genese zu einem klinisch deutlich schwereren Krankheitsbild.

#### 1.2 Erregerspektrum

Erreger der akuten Tracheobronchitis sind in etwa 90% der Fälle **Viren**. Insbesondere bei Risikopatienten kann es nach einer viralen Infektion zu einer **bakteriellen Superinfektion** kommen. Die häufigsten Erreger der akuten Tracheobronchitis sind in Tabelle B4-1 aufgelistet. Bei Erwachsenen zeigt sich mitunter eine Infektion mit *Bordetella pertussis* als Tracheobronchitis. Die ätiologische Rolle von *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* ist nicht klar, da diese Spezies als Kolonisationsflora in den oberen Atemwegen vorkommen und ihr Nachweis im Sputum daher eine Kontamination darstellen kann.

#### 1.3 Klinik

Bei Erwachsenen entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 2–6 Tagen im Anschluss an Schnupfen und/oder Heiserkeit ein trockener Husten, der später mukoid oder aber bei bakterieller Superinfektion purulent werden kann.

Weiterhin klagen die Patienten über Brustenge, erhöhte Temperaturen mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Arthralgien und Abgeschlagenheit. Diese Symptomatik hält meist 4–6 Tage an. Besonders nach Infektionen mit Influenzaviren kann sich der Husten noch über Wochen hinziehen und ganz die klinische Symptomatik diktieren.

Bei Kindern kann sich insbesondere bei Infektionen mit Parainfluenzavirus Typ 2 eine Pseudokrupp-Symptomatik mit inspiratorischem Stridor, bellendem Husten und Heiserkeit entwickeln.

Anamnestisch werden häufig entsprechende Infekte bei Familienangehörigen bzw. bei Freunden oder Arbeitskollegen als mögliche Infektionsquelle angegeben.

#### 1.4 Infektionsweg und Pathogenese

Die Erreger werden aerogen übertragen. Die Eintrittspforte ist der **Nasenrachenraum**, wo sich die Erreger lokal auf den Schleimhäuten vermehren. Anschließend kommt es zu einer deszendierenden Infektion mit Beteiligung des Larynx, der Trachea, der Bronchien und gegebenenfalls

Tab. B4-1 Häufige Erreger der akuten Tracheobronchitis.

Erreger	Bedeutung	Schwere
Adenoviren (Typ 1–7, 12)	+++	+ bis +++
Rhinoviren	++	+ bis ++
Coxsackieviren B	+	+
andere Enteroviren	+	+
Influenzavirus A und B	+++	+ bis +++
Influenzavirus C	+	+
Parainfluenzavirus 1, 2	++	++
Parainfluenzavirus 3	+++	++
RSV	+++	+ bis +++
Metapneumovirus	++	+ bis +++
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+++	+ bis +++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	++

## Parainfluenzaviren

Wolfgang Jilg

### • Erregerbeschreibung

Die im Tierreich weit verbreiteten Parainfluenzaviren gehören der Familie Paramyxoviridae an. Sie enthalten die humanpathogenen Typen 1, 2, 3, 4A und 4B. Es handelt sich um behüllte, sphärische bis pleomorphe Viren mit einem Durchmesser von 150–200 nm. Sie besitzen eine einzelsträngige RNA negativer Polarität, die zusammen mit einem RNA-bindenden Nukleokapsid-Protein und weiteren viralen Proteinen das helikale Nukleokapsid des Erregers bildet (Wright 2001).

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Parainfluenzaviren sind weltweit verbreitete Erreger von meist banalen Erkältungskrankheiten vor allem im Kindesalter. Kleinere epidemieartige Ausbrüche kommen gelegentlich vor allem im Herbst und Winter vor. Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch Tröpfcheninfektion (Wright 2001). Parainfluenzaviren befallen primär die Epithelien des oberen, in der Folge gelegentlich auch des unteren Respirationstrakts. Der Befall der Schleimhaut des Larynx und der oberen Trachea kann zum Bild des Pseudokrups führen, an dessen Pathogenese auch immunologische Vorgänge beteiligt sind, wie aus erhöhten viruspezifischen IgE-Spiegeln und vermehrter Histamin-Ausschüttung geschlossen werden kann. Die Infektion ist im Allgemeinen lokalisiert, disseminierte Erkrankungen sind sehr selten. An der Kontrolle der akuten Infektion sind wahrscheinlich zelluläre Immunmechanismen beteiligt; neutralisierende Antikörper sind gegen die Oberflächenproteine HN (Hämagglutinin-Neuraminidase-Glykoprotein) und F (Fusions-Glykoprotein) gerichtet. Neutralisierende Antikörper der Klasse IgA finden sich im Nasensekret und im Bronchialschleim, spezifische IgG, IgM und IgA-Antikörper auch im Serum. Die durch eine Infektion induzierte Immunität ist nur begrenzt; Reinfektionen mit dem gleichen Typ kommen vor, verlaufen aber in der Regel deutlich milder als die Erstinfektion (Denny 1995, Knott et al. 1994).

Die Inkubationszeit beträgt 1–4 Tage. Die häufigste Form der Erkrankung bei Kindern ist ein fieberhafter Infekt mit Rhinitis, Pharyngitis und Bronchitis. Schwere Verläufe, die hauptsächlich bei Kleinkindern beobachtet werden, führen zum Bild eines Pseudokrups (Heiserkeit, Husten, inspiratorischer Stridor, Zyanose), gelegentlich auch – insbesondere bei Infektionen mit Typ 3 – zu einer Pneumonie (Rosekrans 1998). Jugendliche und Erwachsenen erkranken in der Regel nur an einem mild verlaufenden Katarrh der oberen

Luftwege. Bei Patienten nach Knochenmarks- oder Lungentransplantation können allerdings auch Parainfluenza-Infektionen zu schweren Verläufen (Pneumonien) führen.

### • Diagnostik

Der Erreger kann in Rachenspülwasser, Rachen- oder Nasenabstrichen oder Bronchialsekret nachgewiesen werden. Verwendet werden Immunfluoreszenz-Verfahren zum Nachweis viraler Antigene oder RNA-Nachweis mittels PCR. Auch die Virusanzucht ist möglich. Serologische Verfahren (KBR, ELISA) erlauben den Nachweis spezifischer Antikörper, sind aber wegen der kurzen Inkubationszeit und dem vergleichsweise späten Auftauchen der Antikörper nur von untergeordneter Bedeutung.

### • Prophylaxe

Verschiedene Versuche mit Tot- und Lebendimpfstoffen wurden unternommen, eine etablierte Vakzine ist aber derzeit nicht vorhanden.

### • Therapie

Eine spezifische Therapie existiert gegenwärtig nicht; der Einsatz von Ribavirin in schweren Fällen wird diskutiert.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Angezeigt sind die zum Schutz vor respiratorischen Infektionen üblichen Maßnahmen (strikte Handhygiene, Mund-Nasenschutz), die Infizierte vor allem im Umgang mit besonders gefährdeten Personen (Menschen mit Immundefekten, Transplantierte) wahrnehmen sollten.

### • Nationale Referenzzentren

Konsiliarlaboratorium für respiratorische Syncytialviren (RSV), Parainfluenzaviren, Metapneumoviren: Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg (Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. A. Rethwilm, Herr Dr. B. Weißbrich), Telefon 0931/201-49962 oder -49554, Telefax 0931/201-49561, E-Mail: virusdiag@vim.uni-wuerzburg.de.

### • Literatur

Denny FW Jr: The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 152 (1995) S4–12.  
 Knott AM, Long CE, Hall CB: Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 13 (1994) 269–273.  
 Rosekrans JA: Viral croup: current diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 73 (1998) 1102–1106.  
 Wright PF: Parainfluenza Viruses. In: Knipe DM, Howley PM (eds.): *Fields Virology*. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp. 1998–2003.

der unteren Atemwege. Verschiedene Viren haben ziliotoxische oder ziliostatische Eigenschaften, was zu einer Hemmung der mukoziliären Funktion der Schleimhäute mit Destruktion des Epithels führen kann. Lokal kommt es zu einer unterschiedlich starken Entzündungsreaktion. Während beispielsweise Rhinoviren nur geringe zytotoxische Wirkungen auf das Bronchialepithel zeigen, können In-

fluenzaviren zu extensiven Destruktionen führen. Es gibt auch Hinweise, dass bei Patienten mit akuten Tracheobronchitiden vermehrt ein hyperreagibles Atemwegssystem mit erhöhtem Atemwegswiderstand gefunden werden kann.

Die Destruktion des Bronchialschleimhaut-Epithels bildet die Basis für eine bakterielle Superinfektion, z.B. durch *S. pneumoniae* oder durch *S. aureus*.

## 1.5 Diagnostik

Eine mikrobiologische Diagnostik ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion kann eine mikrobiologische Sputum-Untersuchung bzw. eine Röntgen-Thoraxaufnahme (zum Ausschluss einer Pneumonie) notwendig werden.

Das Blutbild zeigt gewöhnlich eine mäßige Leukozytose mit Linksverschiebung. Differentialdiagnostisch ist die Abgrenzung zu Entzündungen der oberen Atemwege („grip-paler Infekt“) und Bronchopneumonien fließend. Tritt bei Kleinkindern eine Pseudokrapp-Symptomatik auf, muss dringend die potentiell lebensgefährliche Epiglottitis ausgeschlossen werden. Dies ist insbesondere bei der Untersuchung der Kinder wichtig, da zum Betrachten der hinteren Halsregion, bei Verdacht auf Epiglottitis keinesfalls instrumentiert werden darf. Ein inspiratorischer Stridor kann zudem durch Fremdkörper, durch ein angioneurotisches Ödem sowie durch Diphtherie (siehe Kap. B3.4) bedingt sein.

## 1.6 Therapie

Die Therapie ist symptomatisch: Anfeuchtung der Atemluft, Förderung der Expektoration durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr (2–3 l/Tag), Linderung der Beschwerden durch Einreiben mit externen Bronchialsalben bzw. Inhalation von Lösungen, die ätherische Öle wie Eukalyptusöl, Cineol, Menthol oder Kampfer enthalten. Eine symptomatische Therapie mit Analgetika und, bei quälendem Husten, die abendliche Verabreichung von Antitussiva (Hydrocodon 15 mg, Dihydrocodein 10–20 mg oder Noscapin 50 mg) kann erforderlich sein. Bei immunkompetenten Patienten ist eine antibiotische Behandlung im Allgemeinen nicht erforderlich. Sie kann allerdings bei Risikopatienten notwendig werden, wobei folgende Risikofaktoren zu berücksichtigen sind:

- Lungenvorerkrankungen (z.B. zystischer Fibrose), Herzfehler und Abwehrschwäche im Säuglingsalter
- simultane bakterielle Infekte im HNO-Bereich
- Alter über 70 Jahre
- schwere Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Nieren- und Lebererkrankungen, Diabetes mellitus
- Immundefizienz (z.B. HIV-Infektion) oder immunsuppressive Therapie.

Beim Hinweis auf eine bakterielle Ursache sind geeignete Antibiotika Aminopenicilline, Makrolide oder Oralcephalosporine.

Bei Pseudokrapp lassen sich leichte Symptome durch Sedation des Kindes mit 1 mg/kg Promethazin oral oder

mit einer Chloralhydrat-Rektiole 600 mg beherrschen. In schwereren Fällen ist das Anfeuchten der Luft, ein Abkühlen der Raumtemperatur, die Gabe von Sauerstoff und Antitussiva sowie gegebenenfalls von Glukokortikoiden (0,3 mg/kg initial, gegebenenfalls wiederholte Gaben) erforderlich. Bei bakterieller Superinfektion ist eine antibiotische Therapie mit Aminopenicillinen in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, alternativ mit oralen Cephalosporinen oder Makroliden erforderlich.

## 1.7 Prävention

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt eine **Impfung** gegen Influenzaviren bei über 60-Jährigen sowie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit chronischen Herz-, Lungen-, Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen. Die Impfung muss in der von der WHO vorgeschlagenen Zusammensetzung jährlich wiederholt werden, um sich der epidemiologischen Situation anzupassen.

Eine Impfung gegen Pneumokokken wird bei Asplenie, unter Immunsuppression, bei schweren Grunderkrankungen, bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr und bei Patienten über 60 Jahren empfohlen. Die Wirkung des gegenwärtig zur Verfügung stehenden Impfstoffs bei älteren Patienten beträgt gegen invasive Pneumokokken-Infektionen etwa 50%, der Schutz vor Pneumokokken-Pneumonien wird kontrovers diskutiert, dürfte aber bei etwa 30% liegen (Conaty et al. 2004).

## 2 Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis

### 2.1 Vorbemerkungen

Die American Thoracic Society und die WHO definieren die chronische Bronchitis des Erwachsenen als eine Erkrankung, bei der in **zwei aufeinander folgenden** Jahren über mindestens drei Monate an den meisten Tagen **Husten und Auswurf** bestehen, wobei andere pulmonale oder kardiale Erkrankungen ausgeschlossen sein müssen. Die chronische Bronchitis ohne Obstruktion wird als einfache chronische Bronchitis bezeichnet, die als mukopurulente chronische Bronchitis exazerbieren kann. Kommt es zu einer nicht reversiblen Obstruktion der Atemwege, die sich funktionell durch einen verringerten maximalen expiratorischen Fluss ohne Änderungen über mehrere Monate manifestiert, spricht man von einer **chronisch-obstruktiven Lun-**

**generkrankung** (COLD = chronic obstructive lung disease oder COPD = chronic obstructive pulmonary disease).

Die COPD unterscheidet sich vom Lungenemphysem, welches durch eine dauerhafte Erweiterung der Atemwege distal der terminalen Bronchioli mit Destruktion der Alveolarwände ohne begleitende Fibrose gekennzeichnet ist. Obwohl COPD und Lungenemphysem häufig koinzident sind, stellen sie zwei unterschiedliche Diagnosen dar.

Die chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Atemwege zählen zu den **Volkserkrankungen** und besitzen eine enorme volkswirtschaftliche Bedeutung. Sie stehen an vierter Stelle der Todesursachenstatistik, die 10-Jahres-Letalität nach Diagnosestellung beträgt 50%. In Deutschland gehören sie zu den häufigsten Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung. In mehr als 95% stellt die Inhalation von Zigarettenrauch den dominierenden Risikofaktor dar.

## 2.2 Erregerspektrum

Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis können durch Mikroorganismen, aber auch durch Substanzen mit toxischer und/oder allergisierender Wirkung (z.B. Schimmelpilze) sowie durch Staub (Kohlebergbau, Steinbruch etc.) und Gase (SO<sub>2</sub>, Nitrosegase etc.) hervorgerufen werden. Bei einer infektiösen Genese (Tab. B4-2) geht mitunter eine Virusinfektion (siehe Tab. B4-1) einer bakteriellen Infektion voraus. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind:

- *Haemophilus influenzae* (in Deutschland meist Ampicillin-sensibel)
- *Streptococcus pneumoniae* (in Deutschland in > 90% Penicillin-sensibel)
- *Staphylococcus aureus* (in Deutschland in < 30% Penicillin-sensibel).

Von klinischer Bedeutung ist die Beobachtung, dass mit fortschreitender Transformation und Zerstörung der Bronchialschleimhaut gramnegative Spezies, insbesondere Enterobakteriaceen und *Pseudomonas aeruginosa*, zahlenmäßig als Krankheitserreger zunehmen.

## 2.3 Klinik

Die klinische Symptomatik der chronischen Bronchitis wird im Wesentlichen vom Stadium der Erkrankung bestimmt. Die einfache chronische Bronchitis ist durch Husten und Auswurf geprägt, bei der chronisch-mukopurulenten Bronchitis treten häufig eitrig Exazerbationen hinzu. Die Entwicklung der bronchialen Obstruktion führt zu einer zu-

**Tab. B4-2** Häufige Erreger von akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis.

Bakterien, ca. 50–80%	Viren, ca. 20–40%
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Influenzaviren Parainfluenzaviren Respiratory-Syncytial-Virus Adenoviren
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>	

nächst nur unter körperlicher Belastung auftretenden Luftnot, die sich bei akuten Exazerbationen bis zur Ruhedyspnoe steigern kann.

Klinisch ist eine Exazerbation wie folgt definiert:

- Auftreten bzw. Zunahme von Luftnot
- pathologischer Auskultationsbefund
- Entwicklung eines purulenten Sputums (Zunahme der Menge, Änderung der Farbe zu gelb/grün)
- Verschlechterung expiratorischer Lungenfunktionswerte
- Nachweis akuter Entzündungszeichen (Leukozytose, Linksverschiebung, Erhöhung des C-reaktiven Proteins).

Fieber ist kein obligates Zeichen einer akuten Exazerbation.

Differentialdiagnostisch sind Pneumonie, Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie und ein Pneumothorax abzugrenzen.

## 2.4 Infektionsweg und Pathogenese

Obwohl kein allgemein akzeptiertes pathogenetisches Modell der chronischen Bronchitis existiert, nimmt man an, dass durch **exogene Faktoren** (Noxen im Zigarettenrauch, Umweltgifte) eine chronische Entzündungsreaktion der Bronchialschleimhaut ausgelöst wird, die durch den Einstrom von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen charakterisiert ist. Die Aktivierung dieser Zellen im Zusammenwirken mit Lymphozyten führt zur Freisetzung von Zytokinen und zu einer Störung des Protease/Antiprotease-Gleichgewichts, was zu einer Schädigung und Zerstörung der bronchialen Schleimhaut führen kann. Es kommt zur Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance durch Schädigung des Zilien-Apparates, zur Produktion eines dyskri-

## Haemophilus influenzae

Reinhard Marre

### • Erregerbeschreibung

*Haemophilus influenzae* gehört zur Gruppe der gramnegativen Stäbchen und ist auf die Wachstoffsstoffe Hämin (= X-Faktor) und Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (V-Faktor) angewiesen. Die Gattung *Haemophilus* enthält weitere Spezies, die im Anhang beschrieben sind. Innerhalb der Spezies *Haemophilus influenzae* lassen sich nach den Polysaccharid-Kapselantigenen die Kapseltypen a bis f unterscheiden. Insbesondere *H. influenzae* Kapseltyp b kann zu invasiven, lebensbedrohlichen Infektionen führen. Bei Infektionen des oberen Respirationstraktes werden meist kapsellose Stämme (nicht typisierbare) nachgewiesen.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

*H. influenzae* kommt ebenso wie *H. parainfluenzae* in der physiologischen Rachenflora vor und ist in seiner Ausbreitung auf den Menschen beschränkt. Die Übertragung erfolgt aerogen oder durch direkten Kontakt. Der Anteil invasiver *H.-influenzae*-Infektionen durch den Kapseltyp b ist aufgrund der inzwischen verfügbaren Impfung für Kinder erheblich zurückgegangen. Im Jahr 2004 wurden in Deutschland insgesamt 68 Fälle von invasiven *Haemophilus-influenzae*-Infektionen gemeldet. Die höchste altersspezifische Inzidenz wurde bei Säuglingen im ersten Lebensjahr mit 1,3 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner registriert (Robert Koch-Institut 2005).

Unbekapselte Stämme von *H. influenzae* verursachen im Wesentlichen Otitis media, Sinusitis, Epiglottitis, Bronchitis und andere bronchopulmonale Infektionen. Bei Infektionen mit dem Kapseltyp b kann es im Rahmen der hämatogenen Aussaat, insbesondere bei nicht geimpften Kindern, zur septischen Arthritis und Osteomyelitis kommen. Eine durch diesen Erreger hervorgerufene lebensbedrohliche Erkrankung ist die bakterielle Meningitis, die überwiegend bei ungeimpften Kindern auftritt und in der Ära vor der Impfung für ca. 20% aller Meningitiden bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr verantwortlich war. Bei Erwachsenen (vorwiegend nach Schädeltrauma, Operation oder unter Immunsuppression) kommen sehr selten auch Meningitiden und/oder Septikämien durch unbekapselte *H.-influenzae*-Stämme vor.

### • Spezifische Diagnostik

Der Erreger kann kulturell durch Anzucht auf Spezialmedien nachgewiesen werden. Bei Liquor-Proben sind zusätzlich

der mikroskopische Nachweis und der Antigennachweis, der allerdings nur den Kapseltyp b erfasst, sinnvoll. Insbesondere bei Materialien aus dem oberen Respirationstrakt muss bedacht werden, dass *H. influenzae* auch Teil der physiologischen Flora sein kann.

### • Prophylaxe

Die Ständige Impfkommission empfiehlt eine dreifache Grundimmunisierung gegen *H. influenzae* b im ersten Lebensjahr im Alter von zwei, drei und vier Monaten, in der Regel kombiniert mit weiteren Impfstoffen.

### • Spezifische Therapie

*H. influenzae* ist normalerweise empfindlich gegenüber Aminopenicillinen; eine Resistenz, die durch  $\beta$ -Laktamasen entsteht, wird derzeit in Deutschland bei weniger als 3% der Isolate beobachtet. Unverändert niedrig mit Werten von weniger als 1% ist der Anteil von Stämmen mit Resistenz gegen Cephalosporinen. Die Erythromycin-Wirksamkeit befindet sich überwiegend im intermediären Bereich, die neueren Makrolide wie Azithromycin und Clarithromycin sind besser wirksam.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Die Ständige Impfkommission bei dem Robert Koch-Institut empfiehlt eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin (20 mg/kg Kg/Tag für 4 Tage) für engere Kontaktpersonen eines Patienten mit *H.-influenzae*-Meningitis, die insbesondere dann sinnvoll ist, wenn innerhalb der Kontaktfamilie ein ungeimpftes Kind lebt, welches jünger ist als vier Jahre. Über die Wirksamkeit dieser Prophylaxe gibt es jedoch international keinen Konsens.

### • Meldepflicht

Namentlich meldepflichtig ist der Nachweis von *Haemophilus influenzae* aus Liquor oder Blut.

### • Nationales Referenzzentrum

Konsiliarlaboratorium für *Haemophilus influenzae*. Zentrum für präventive Pädiatrie, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz (Ansprechpartner: Prof. Dr. H. J. Schmitt), Telefon 06131/175033, Telefax 06131/175662, E-Mail: hjschmit@mail.uni-mainz.de

### • Literatur

Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2004. Berlin, 2005.

nen Schleimes und zur Hyper- bis Metaplasie des Epithels. Die daraus resultierende lokale Abwehrstörung begünstigt eine Besiedelung mit z.B. *H. influenzae* oder Pneumokokken, welche sich wiederum durch Bildung von Proteasen bzw. Freisetzung von Virulenz-Faktoren der regionalen Immunantwort entziehen.

Die Bedeutung von Infektionen in der Pathogenese einer COPD ist unklar. Es gibt Hinweise, dass Bakterien bzw. deren Produkte über eine Akkumulation von Abwehrzellen und Verstärkung lokaler Immunreaktionen durch Bildung

von Elastasen und reaktiven Sauerstoffintermediaten die Bronchialepithelien zusätzlich schädigen.

## 2.5 Diagnostik

Die Diagnostik orientiert sich an dem Stadium der chronischen Bronchitis und dem klinischen Schweregrad des entzündlichen Schubes. Während einer akuten Exazerbation der einfachen bzw. mukopurulenten chronischen Bronchi-

tis ist eine mikrobiologische Diagnostik im Allgemeinen nicht erforderlich. Zum Ausschluss einer Lungenentzündung kann die röntgenologische Darstellung der Thorax-Organen notwendig sein.

Eine Indikation zur mikrobiologischen Diagnostik besteht bei:

- fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung
- häufigen Schüben in geringerem zeitlichen Abstand (< 2 Monate)
- Therapieversagen
- stationärer Behandlung
- Nachweis von resistenten Erregern oder „Problemkeimen“ (z.B. *P. aeruginosa*) in vorausgegangenen akuten Exazerbationen.

Je nach der Wahrscheinlichkeit einer Kontamination mit oropharyngealem Sekret werden ungeschützte von geschützten Methoden zur Gewinnung geeigneter respiratorischer Untersuchungsmaterialien unterschieden.

Sputum ist zwar einfach zu gewinnen, besitzt aber keine hohe Spezifität. Die Qualität kann verbessert werden, wenn morgendliches Sputum nach ausreichender Mundhygiene gewonnen und innerhalb von 3–4 Stunden im Labor verarbeitet wird. Die Aussagekraft mikrobiologischer Befunde wird gesteigert, wenn nur Sputum untersucht wird, das mikroskopisch mehr als 25 neutrophile Zellen und weniger als 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld aufweist.

Bei Patienten mit therapierefraktärem oder kompliziertem Verlauf ist eine gezielte Probenentnahme aus den tieferen Atemwegen durch invasive Verfahren (Bronchoskopie mit geschützter Bürste oder bronchoalveolärer Lavage) indiziert. Auch hier kann durch die mikroskopische Beurteilung die Qualität des Probenmaterials (Plattenepithelanteil < 1%) überprüft werden.

## 2.6 Therapie

Die Behandlung der akuten Exazerbation einer chronischen obstruktiven Bronchitis erfordert die Anpassung der anti-entzündlichen und bronchodilatatorischen Medikation an die aktuelle klinische Symptomatik; eine ausreichende **Bronchialtoilette** sollte durch atemphysikalische und physiotherapeutische Maßnahmen gesichert werden, je nach klinischer Ausprägung müssen die Gaben von Sauerstoff und nichtinvasive und invasive Beatmungsformen bedacht werden.

Bei stationären Patienten mit akuter Infektexazerbation fanden sich Risikofaktoren für die Letalität, die möglicherweise zu einer Risikostratifizierung dieser Patientenpopulation geeignet sind: Alter > 65 Jahre, Ausmaß der Lungen-

funktionseinschränkung ( $FEV_1 < 50\%$ ) sowie die Schwere nichtpulmonaler Begleiterkrankungen.

Da bakterielle Infektionen im Rahmen eines akuten Schubs einer chronischen Bronchitis Schleimhautinfektionen mit einer **hohen Spontanheilungsrate** sind, ist in den frühen Stadien der Erkrankung der Stellenwert einer antibiotischen Behandlung umstritten, insbesondere wenn schwerere Begleiterkrankungen fehlen. Es ist nicht geklärt, ob Antibiotika zu einer rascheren Besserung der klinischen Symptome oder zu einer Normalisierung der Lungenfunktion beitragen. Auch ließ sich in Studien kein Einfluss auf die Verhinderung einer akuten pulmonalen Dekompensation bzw. auf eine Verlangsamung der fortschreitenden Zerstörung der Atemwege und des Lungenparenchyms im Verlauf der Erkrankung feststellen.

Gemäß der klassischen Studie von Anthonisen et al. (1987) profitieren nur Patienten mit mindestens zwei klinischen Zeichen der Exazerbation (vermehrte Dyspnoe, vermehrte Sputum-Menge, purulentes Sputum) von einer antibiotischen Therapie. Mit diesen Kriterien werden allerdings immer noch zu viele Patienten antibiotisch behandelt. In einer kürzlich kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass mithilfe eines sensitiven Procalcitonin-Tests 56% weniger Patienten mit exazerbierter COPD antibiotisch behandelt wurden (Christ-Crain et al. 2004). Auch wenn in der Procalcitonin-Gruppe nur Patienten mit  $\geq 0,25 \mu\text{g/L}$  Procalcitonin Antibiotika erhielten, war das klinische Resultat für beide Gruppen (klinische Gruppe vs. Procalcitonin-Gruppe) gleich. Risikopatienten mit Mukoviszidose, Neutropenie, Transplantation oder HIV-Infektion sollten allerdings weiterhin bereits bei klinischen Kriterien für eine Infektexazerbation antibiotisch behandelt werden. Vom Spektrum her eignen sich  $\beta$ -Laktamase-geschützte Aminopenicilline, Cephalosporine der zweiten bzw. dritten Generation oder Fluorochinolone. Tetracycline und Trimethoprim/Sulfamethoxazol sind aufgrund der hohen Resistenzraten gegenüber Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken nur bei entsprechendem mikrobiologischem Befund gezielt einzusetzen. Die Therapiedauer ist nicht durch Studien festgelegt, sollte jedoch 5–10 Tage nicht überschreiten.

## 2.7 Prävention

Die Ständige Impfkommission empfiehlt Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen eine **Impfung** gegen Influenza (jährliche Impfung mit der aktuellen Impfvaccine), da eine Infektion durch Influenzaviren als mögliche Schrittmacherinfektion für bakterielle Superinfektionen gilt. Ebenso wird diesen Patienten eine Impfung gegen Pneumokokken empfohlen. Der Wert der zugelassenen



Pneumokokken-Vakzine für diese Patientengruppe ist allerdings umstritten, an ihrer, wenn auch mäßigen Wirksamkeit speziell gegen invasive Pneumokokken-Infektionen ist nicht zu zweifeln (siehe Kap. B4.2). Die Pneumokokken-Impfung muss alle 5–10 Jahre wiederholt werden.

### 3 Keuchhusten (Pertussis)

#### 3.1 Vorbemerkungen

Keuchhusten (Pertussis) ist eine Infektionserkrankung, die durch Vertreter der Gattung *Bordetella* hervorgerufen wird. Sie kommt weltweit vor und zeigt trotz kontinuierlichen Vorkommens epidemiologische Zyklen von 3–5 Jahren. Die

Erkrankung ist unabhängig von Jahreszeiten, bei Zyklen werden Häufungen im Spätwinter und Frühjahr beobachtet. Erwachsene und – besonders in geimpften Populationen – Heranwachsende stellen ein Erregerreservoir für Infektionen im Kindesalter dar. Die Kontagiosität ist hoch, die Übertragungsraten liegen bei engem Kontakt zu Infizierten zwischen 50 und 90%. Maternale Antikörper schützen bei Pertussis nicht oder nur begrenzt. Ungeimpfte Säuglinge bis sechs Monate zeigen die schwersten Verläufe und haben die höchste Sterblichkeit. Todesfälle an Keuchhusten sind **meldepflichtig**.

#### 3.2 Erreger

Das klinische Bild des Keuchhustens wird zumeist durch *Bordetella pertussis* hervorgerufen. Klinisch ähnliche,

## Bordetella pertussis

Reinhard Marre

- **Erregerbeschreibung**

*Bordetella pertussis* ist ein kurzes, kokkoides anspruchsvolles gramnegatives Stäbchenbakterium.

- **Erreger-Wirts-Beziehung**

Das Erregerreservoir von *B. pertussis* ist der Mensch. *Bordetella pertussis* ist die Ursache des Keuchhustens. Nach 5- bis 10-tägiger Inkubationszeit entwickelt sich das so genannte „Stadium catarrhale“ mit unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit, leicht erhöhten Temperaturen, Schnupfen und Bindehautreizung. Im darauf folgenden Stadium, dem „Stadium convulsivum“, kommt es zu den typischen staktoartigen Hustenanfällen, dem inspiratorischen Keuchen und eventuell anschließendem Erbrechen. In der Phase der Rekonvaleszenz nehmen die Hustenanfälle langsam ab. Bei älteren Kindern und Erwachsenen sind die Symptome des Keuchhustens eher atypisch und lassen an virale Infektionen des Respirationstraktes oder an Infektionen durch *Chlamydia pneumoniae* oder *Mycoplasma pneumoniae* denken. Neben *B. pertussis* kann auch die nahe verwandte Spezies *B. parapertussis* eine Keuchhusten-ähnliche Erkrankung versuchen.

- **Spezifische Diagnostik**

Der kulturelle Erregernachweis von *Bordetella pertussis* ist aufgrund seines anspruchsvollen Wachstumsverhaltens Speziallaboratorien vorbehalten. Der Erregernachweis mittels Nukleinsäure-Amplifikation erfolgt aus nasopharyngealen Aspiraten oder Abstrichen. Der serologische Nachweis einer *Bordetella pertussis*-Infektion mittels ELISA ist sensitiv und spezifisch, sofern ein vierfacher Anstieg der IgG-Antikörper nachweisbar ist.

- **Prophylaxe**

Die Ständige Impfkommission empfiehlt eine dreifache Grundimmunisierung im ersten Lebensjahr im Alter von zwei, drei und vier Monaten, in der Regel kombiniert mit

weiteren Impfstoffen. Im Alter von 11–14 Monaten und im Alter von 5–6 und von 9–17 Jahren soll jeweils eine weitere Immunisierung erfolgen.

- **Spezifische Therapie**

Erythromycin ebenso wie die neueren Makrolide wie z.B. Clarythromycin und Azithromycin reduzieren zwar die Infektiosität, haben jedoch selbst bei einem frühen Therapiebeginn keinen wesentlichen Einfluss auf den Schweregrad und die Dauer der Infektion.

- **Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen**

Bei stationärer Aufnahme eines Patienten mit Keuchhusten werden die bei aerogen übertragbaren Infektionen üblichen Isolierungsmaßnahmen empfohlen. Dazu gehören Einzelzimmer, Händedesinfektion vor Betreten und Verlassen des Zimmers, Schutzkleidung und Mund- und Nasenschutz bei empfänglichen Personen sowie Einmalhandschuhe bei direktem und indirektem Patientenkontakt. Die Isolierung soll für ca. eine Woche nach Beginn einer wirksamen antimikrobiellen Therapie erfolgen. Patienten außerhalb des Krankenhauses können eine Woche nach Beginn einer wirksamen antimikrobiellen Chemotherapie Gemeinschaftseinrichtungen wie z.B. Kindergarten und Schule wieder besuchen. Empfängliche Personen mit engem Patientenkontakt sollten sich einer Chemoprophylaxe mit einem Makrolid unterziehen.

- **Meldepflicht**

Eine allgemeine Meldepflicht entsprechend dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

- **Nationales Referenzzentrum**

Konsiliarlaboratorium für *Bordetella pertussis*: Institut für Hygiene und Labormedizin, Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld (Ansprechpartner: Prof. Dr. C.H. Wirsing von Koenig), Telefon 02151/32-2466, Telefax 02151/32-2079, E-Mail: wvk\_hyg@klinikum-krefeld.de.

häufig aber leichtere Verläufe werden nach Infektion mit *B. parapertussis* gefunden. Bei den beiden Spezies handelt sich um gramnegative, aerobe Stäbchen; der einzige natürliche Wirt von *B. pertussis* ist der Mensch, *B. parapertussis* kommt bei Menschen und auch bei Tieren (Schafen) vor.

### 3.3 Klinik

Pertussis ist definiert als ein mindestens 14 (CDC-Definition) oder 21 Tage (WHO Definition) dauernder **paroxysmaler Husten**, bei dem durch Laboruntersuchungen oder mittels einer Kontaktanamnese die Diagnose gesichert wurde.

Bei ungeimpften Kindern kommt es nach einer Inkubationszeit von 1–2 (maximal 3) Tagen zu Abgeschlagenheit, leicht erhöhten Temperaturen, Schnupfen und Bindehautreizung. Nach wenigen Tagen beginnt das so genannte Stadium convulsivum mit dem typischen anfallsweise auftretenden, trockenen Husten, der in einem inspiratorischen Keuchen (engl. whoop) endet. Die Attacken treten bis zu 30-mal pro 24 Stunden mit nächtlicher Häufung auf. Nach 3–6 Wochen nehmen die Anfälle an Intensität und Dauer allmählich ab. Die Kontagiosität ist in den ersten beiden Krankheitswochen am höchsten und nimmt dann kontinuierlich ab. Eine Woche nach Beginn einer Therapie mit Erythromycin ist der Patient im Allgemeinen nicht mehr infektiös.

Bei jungen ungeimpften Säuglingen ist die Klinik untypisch und häufig durch Apnoe-Phasen gekennzeichnet.

Die meisten Pertussis-Fälle werden heute als Reinfektion älterer Kinder, von Jugendlichen und bei Erwachsenen gesehen. Hier kommt es gleichfalls zu einer nicht völlig typischen Symptomatik, wobei hier der länger andauernde (> 14 Tage bis zu mehreren Monaten) trockene und quälende Husten, zum Teil von Würgen und Erbrechen begleitet, im Vordergrund steht.

Als Komplikationen werden Pneumonien, Aspiration während der Hustenattacken, Apnoe-Phasen bei Säuglingen und die gefürchtete Enzephalopathie, die mitunter tödlich verlaufen kann, beobachtet. Weitere Komplikationen sind mechanisch bedingt: Einblutungen in Konjunktiven und Skleren, Hernien und Pneumothorax.

### 3.4 Infektionsweg und Pathogenese

Der Erreger wird durch **Tröpfcheninfektion** übertragen. In den pathophysiologischen Prozess der Entstehung des Krankheitsbildes sind eine Reihe mehr oder minder gut charakterisierter Virulenz-Faktoren eingebunden (Tab. B4-3).

**Tab. B4-3** Virulenz-Faktoren von *B. pertussis* in der Pathogenese des Keuchhustens.

Prozess	Virulenzfaktor/en
<b>Tröpfcheninfektion</b>	ganze Zellen von <i>B. pertussis</i>
<b>Haften im Nasopharynx</b>	Fimbrien (FIM) Filament-Hämagglutinin (FHA) Pertactin (PER)
<b>Besiedelung der Trachea</b>	Fimbrien Filament-Hämagglutinin Pertactin Pertussis-Toxin (PT)
<b>Umgehen der Wirtsabwehr</b>	Pertussis-Toxin Adenylzyklasetoxin (ACT) Trachea-Zytotoxin (TCT)
<b>Zellschädigung</b>	Trachea-Zytotoxin dermonekrotisches Toxin

Nach Bindung des Erregers an die Zilien-bewehrten Epithelien der Atemwege dienen weitere Virulenz-Faktoren der Ausschaltung der Wirtsabwehr sowie der Induktion einer Ziliostase und einer Zytotoxizität. Zu den Virulenz-Faktoren zählen unter anderem das Filament-Hämagglutinin (FHA), das Pertussis-Toxin (PT), das Pertactin, die Fimbrien, das Adenylzyklase-Toxin, das Trachea-Zytotoxin sowie das so genannte dermonekrotische Toxin.

### 3.5 Diagnostik

Neben der charakteristischen Klinik findet sich bei Kindern häufig eine deutliche Lymphozytose. Der Erregernachweis erfolgt aus Nasopharyngealabstrichen mittels Kultur und/oder PCR.

Serologisch können IgG- und auch IgA-Antikörper gegen PT mittels ELISA nachgewiesen werden, wobei die Diagnose auf einem Titer-Anstieg oder auf dem Vergleich mit altersentsprechenden Referenzwerten basiert.

Pertussiforme Hustenattacken können auch durch Adenoviren, RSV, Rhinoviren, Parainfluenzaviren und *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufen werden, sodass diese Erreger in die Differentialdiagnose länger dauernder Hustenattacken insbesondere bei Geimpften mit einbezogen werden sollten.

### 3.6 Therapie

Makrolide sind Antibiotika der Wahl zur Unterbrechung der Infektkette. Sie verringern jedoch die klinische Sympto-

matik nicht wesentlich bzw. nur bei sehr frühem Therapiebeginn (Haushaltskontakte). Die tägliche Dosis ist abhängig von der Wahl des Präparates. Amoxicillin sollte trotz einer In vitro-Empfindlichkeit der Bakterien nicht verwendet werden; gegen Oralcephalosporine sind Bordetellen resistent.

Bei schweren Verläufen berichten Studien über die Wirksamkeit von Prednisolon (inhalativ oder systemisch) und  $\beta_2$ -Sympathikomimetika (z.B. Salbutamol); Dosierung, Dauer und Applikationsform sind jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Zur Frühtherapie nach Kontakt sind bei Jugendlichen und Erwachsenen wegen der besseren Verträglichkeit neuere Makrolide wie Azithromycin und Clarithromycin vorzuziehen.

### 3.7 Prävention

Die Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission sehen eine **dreifache Grundimmunisierung** im Abstand von vier Wochen ab dem 2. Lebensmonat sowie eine Auffrischimpfung im Alter von 11–14 Monaten vor. Eine weitere Impfung mit einem Kombinationsimpfstoff mit reduzierter Dosis (dTap) erfolgt im Vorschulalter (5–6 Jahre) sowie im Alter von 9–17 Jahren. In Deutschland werden ausschließlich azelluläre Pertussis-Impfstoffe verwendet. Die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe enthalten Pertussis-Toxoid und Filament-Hämagglutinin, bei einigen Herstellern auch noch Pertactin oder Fimbrien-Antigene. Die Pertussis-Impfstoffe werden im Rahmen der Grundimmunisierung in Kombination mit Diphtherie-Toxoid und Tetanus-Toxoid (DTaP) sowie mit *Haemophilus influenzae* Typ B (DTaP-HiB), inaktivierten Polioviren und Hepatitis-B-Impfstoff (hexavalenter Impfstoff DTaP-HiB-IPV-HB) verwendet. Die Schutzdauer nach Impfung beträgt etwa sechs Jahre, ist aber auch nach natürlicher Infektion nicht länger als etwa zehn Jahre, sodass ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene erneut erkranken können. Grund für die Impfung im Erwachsenenalter ist neben dem eigenen Schutz die Verhütung der Übertragung der Erreger auf andere, speziell Neugeborene und Kleinkinder. Die EG-Biostoffverordnung sieht eine Impfung für gefährdetes medizinisches und nicht-medizinisches Personal mit Kontakt zu Säuglingen und Kleinkindern vor. Daneben sollten alle geimpft werden, die engen Kontakt zu Neugeborenen und Säuglingen haben bzw. haben werden, so z.B. Frauen mit Kinderwunsch, Haushaltskontaktpersonen (Eltern, Geschwister) und Betreuer (z.B. Tagesmütter, Babysitter, Großeltern).

## B4.2 Lunge

Torsten T. Bauer, Reinhard Marre und Wolfgang Jilg

### 1 Vorbemerkungen

#### 1.1 Definition

Pneumonien sind akute Entzündungen des alveolären und/oder interstitiellen Lungengewebes. Sie werden am **häufigsten durch Bakterien** verursacht, Viren und Pilze spielen aber in Abhängigkeit von der Immunität des Patienten und der klinischen Situation ebenfalls eine wichtige Rolle (z.B. Zytomegalievirus-Infektion nach Lungentransplantation). Pneumonische Infiltrate treten darüber hinaus in der Umgebung von Zysten von Metazoen (z.B. *Echinococcus*, *Paragonimus*) bzw. als perifokale Reaktion bei hämatogener Parasiteneinschwemmung (z.B. Spulwurmlarven-Passage) auf. Wird die Entzündung durch physikalische oder chemische Noxen (z.B. Strahlen, Aspiration) verursacht, dann spricht man von einer Pneumonitis. Pneumonische Infiltrate können darüber hinaus im Rahmen von Autoimmunerkrankungen oder als eigenständiges Krankheitsbild (z.B. eosinophile Pneumonie) entstehen. Das folgende Kapitel befasst sich ausschließlich mit den mikrobiell und viral verursachten pneumonischen Infiltraten. Für die Tuberkulose sei auf das Kapitel C3 verwiesen.

#### 1.2 Einteilung

Während früher die morphologische Ausbreitung der Pneumonie im Lungenparenchym die Einteilung bestimmte (z.B. Lobärpneumonie bei der Ausbreitung in einem Lungenlappen), wird die Pneumonie heute nur noch **nach klinischen Gesichtspunkten** unterschieden. Auch die Einteilung nach dem klinisch-physikalischen Lungenbefund („klassisch“ vs. „atypisch“) und dem Erscheinungsbild im Thorax-Röntgenbild sind verlassen worden, da sich hieraus keine therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen. Heute werden Pneumonien in Entitäten eingeteilt, welche sich im Bezug auf die Erreger unterscheiden und somit für die initiale Therapie entscheidend sind. Zuerst stellt sich die Frage, ob eine **Immunsuppression** vorliegt oder nicht. Ist dies der Fall, muss die Art der Immunstörung (Neutropenie, HIV-Infektion, medikamentöse Immunsuppression, Knochenmarktransplantation) definiert werden, da sie entscheidend für die Differentialdiagnose der Erreger ist (siehe Kap. C8, D7 und D9). Bei immunkompetenten Pa-

tienten wird die **ambulant erworbene** von der **nosokomialen Pneumonie** unterschieden. Diese Abgrenzung hat Auswirkungen auf die Therapie, da es Unterschiede hinsichtlich des zu erwartenden Erregerspektrums gibt. Die ambulant erworbene Pneumonie wird im klinischen Sprachgebrauch häufig mit dem englischen Akronym CAP für *community-acquired pneumonia* belegt und kann sowohl in der Praxis als auch im Krankenhaus behandelt werden. Die nosokomiale Pneumonie ist per definitionem im Krankenhaus entstanden und kann somit erst 48–72 Stunden nach Krankenhausaufnahme oder bei Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung diagnostiziert werden. Die Beatmungspneumonie ist die häufigste Sonderform der nosokomialen Pneumonie, die 48–72 Stunden nach Intubation auftritt. Diese Pneumonie-Form wird im Sprachgebrauch häufig mit dem englischen Akronym VAP für *ventilator-associated pneumonia* beschrieben.

### 1.3 Epidemiologie

Sowohl in der Praxis als auch im Klinikbereich ist weltweit die Pneumonie die **häufigste registrierte Infektionskrankung** (Lopez und Murray 1998). Exakte Angaben zur Morbidität und Mortalität ambulant erworbener Pneumonien sind in Deutschland nicht möglich, da nach dem Infektionsschutzgesetz lediglich die Ornithose, das Q-Fieber und die Tuberkulose meldepflichtig sind. Das Statistische Bundesamt gab für 2000 insgesamt 244 844 Patienten an, die mit der Hauptdiagnose Pneumonie in deutschen Krankenhäusern behandelt wurden (Höffken et al. 2005, Statistisches Bundesamt 2004a). Dies beinhaltet allerdings sowohl nosokomiale als auch ambulant entstandene Infektionen, wobei Letztere jedoch die überwiegende Zahl darstellen dürfte. Unbekannt ist, wie viele ambulant erworbene Pneumonien-Fälle ambulant behandelt und wie viele Patienten stationär aufgenommen wurden. In einer finnischen Studie wurden 42% der an Pneumonie erkrankten Patienten ins Krankenhaus eingewiesen, 4% verstarben (Jokinen et al. 1993). Im Gegensatz dazu zeigen amerikanische Studien, dass jede zweite CAP ambulant behandelbar ist (Marrie et al. 2000). Die Pneumonie geht mit einer **beachtlichen Letalität** einher. In den USA stellt die ambulant erworbene Pneumonie die sechsthäufigste Todesursache dar, wobei eine Steigerung von 0,5–1% jährlich zu verzeichnen ist. Gründe hierfür sind einerseits die veränderte Bevölkerungsdemographie mit Steigerung der Lebenserwartung (siehe Kap. D6) und andererseits die bessere Therapie chronischer Erkrankungen. In Deutschland weist das Statistische Bundesamt für 2002 über 19 000 Todesfälle infolge einer Pneumonie auf, wobei diese Zahl aufgrund unzuver-

lässiger Angaben in Totenscheinen wahrscheinlich zu niedrig ist (Statistisches Bundesamt 2004b).

Nosokomiale Pneumonien stellen die zweithäufigste Infektion in den westlichen Industrieländern dar. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen betrug in einer repräsentativen Studie aus dem Jahr 1990 etwa 4% (siehe Kap. D1). Die unteren Atemwegsinfektionen lagen wie im angelsächsischen Schrifttum mit 20% an der zweiten Stelle. Darunter entfielen 75% auf Pneumonien. In der Intensivmedizin wurde die höchste Prävalenz der unteren Atemwegsinfektionen im Krankenhaus ermittelt; ihr Anteil an allen nosokomialen Infektionen betrug 53%. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, weil Infektionen die führende Todesursache bei nosokomial bedingten Todesfällen sind (Lorenz et al. 2003). Der wichtigste Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien ist die **maschinelle Beatmung** mit endotrachealer Intubation; bei beatmeten Patienten ist das kumulative Risiko vielfach höher als bei anderen Patienten. Unter maschineller Beatmung steigt das Risiko, an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken, proportional zur Beatmungsdauer. Die kumulative Inzidenz der nosokomialen Pneumonie beim beatmeten Patienten beträgt 10–20%. In Deutschland gibt es jährlich ca. 200 000 Erkrankungsfälle an nosokomialer Pneumonie. Die Sterblichkeit kann vor allem bei Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, bis zu 50% betragen, wobei die direkt auf die Pneumonie zurückzuführende Letalität ebenfalls bis zu 50% betragen kann.

## 2 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum der ambulant erworbenen Pneumonien wird maßgeblich von der Komorbidität und dem Lebensalter der Patienten, der Jahreszeit sowie geographischen und epidemiologischen Faktoren beeinflusst. Da die Aufklärung der Ätiologie von der Intensität der Diagnostik abhängt, findet sich in verschiedenen Studien auch ein unterschiedlich hoher Anteil ätiologisch ungeklärter Fälle, der meistens über 20–40% beträgt. Tabelle B4-4 zeigt das Erregerspektrum der ambulant erworbenen Pneumonien in Europa. *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* werden in den meisten Studien als häufigste Erreger angegeben. Während frühere Studien auch *Chlamydia pneumoniae* als wichtigen Erreger eingestuft haben, zeigt die prospektive bundesweite Studie CAPNETZ ([www.capnetz.de](http://www.capnetz.de)), dass die Prävalenz nicht über 2% hinausreicht. Bei den viralen Erregern stehen die **Influenzaviren** ganz im Vordergrund, die vor allem bei älteren Patienten in den Wintermonaten Atem-

**Tab. B4-4** Häufigkeit von Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie in Europa (unterschiedliche Stichproben, Mittelwert mit Minimal- und Maximalwert in %), modifiziert nach Höffken et al. 2005.

Erreger	ambulant	hospitalisiert/ Normalstation	hospitalisiert/ Intensivstation
	Finch und Woodhead 1998, Jokinen et al. 2001, Macfarlane et al. 1993, Macfarlane et al. 2001	Allewelt et al. 1997, Ewig et al. 2002, Höffken et al. 1995, Lim und Macfarlane 2001, Riquelme et al. 1997, Ruiz et al. 1999	Leroy et al. 1995, Rello et al. 2002, Rello et al. 2003, Ruiz et al. 1999
<i>S. pneumoniae</i>	38% (30–49%)	27% (15–48%)	28% (20–31%)
<i>M. pneumoniae</i>	8% (n.g.–13%)	5% (2–9%)	2% (n.g.–3%)
<i>H. influenzae</i>	13% (4–22%)	6% (n.g.–7%)	7% (n.g.–10%)
<i>C. pneumoniae</i>	21% (n.g.–32%)	11% (n.g.–17)	4% (n.g.–7%)
<i>S. aureus</i>	1,5% (n.g.–2%)	3% (n.g.–4%)	9% (n.g.–22%)
Enterobacteriaceae	0%	4% (1–8%)	9% (2–18%)
<i>P. aeruginosa</i>	1%	3% (n.g.–4%)	4% (n.g.–5%)
<i>Legionella spp.</i>	0%	5% (2–8%)	12% (n.g.–23%)
<i>C. burnetii</i>	1%	4% (n.g.–11%)	7%
respiratorische Viren	17% (n.g.–35%)	12% (n.g.–23%)	3% (n.g.–6%)
ungeklärt	50% (40–66%)	41% (25–58%)	45% (34–57%)

n.g. = nicht gefunden

wegsinfektionen verursachen. Etwa 40% der Influenza-Infektionen bei Patienten über 65 Jahren gehen mit pulmonalen Infiltraten einher, die allerdings zumeist auf bakterielle Superinfektionen (*S. aureus*, *H. influenzae* und andere) zurückzuführen sind. Das **Respiratory-syncytial-Virus** (RSV) und das humane Metapneumovirus (HMPV), bekannt als Erreger von Pneumonien im Säuglings- und Kleinkindesalter, verursachen nach neueren Erkenntnissen auch bei älteren und immunsupprimierten Patienten tiefe Atemwegsinfektionen mit ähnlichem klinischen Verlauf wie die Influenza A. Auch die saisonale Verteilung (Winterhalbjahr) und das gehäufte Auftreten bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit und kardialen Vorerkrankungen gleichen der Influenza (Falsey et al. 2005). **Adenoviren** verursachen dagegen vorwiegend im jugendlichen Alter atypische Pneumonien. Ein weiterer, erst Anfang der 1990er-Jahre identifizierter Pneumonie-Erreger ist das Sin-Nombre-Virus (zunächst als Four-Corner-Virus oder Muerto-Canyon-Virus bezeichnet). Das Virus gehört zur Gruppe der Hantaviren und wird wie die anderen Vertreter dieser Familie durch Kot oder Urin infizierter Mäuse übertragen. Im Gegensatz zu anderen Hantaviren, die Nierenaffektionen und Gerinnungsstörungen hervorrufen (siehe Kap. B12, Erregersteckbrief „Hantaviren“), wurde dieser Erreger aber noch nie in Deutschland bzw.

Europa entdeckt (Ulrich et al. 2004). 2002/2003 trat mit dem SARS-Coronavirus erstmals ein neuer Erreger in Erscheinung, der vor allem in Südostasien, aber auch in einer Reihe weiterer Länder teilweise sehr schwer verlaufende Pneumonien verursachte (Peiris et al. 2003). Seitdem die erste Epidemie mit diesem sehr effektiv von Mensch zu Mensch übertragenen Erreger Mitte 2003 zum Stillstand kam, wurden allerdings nur noch Einzelfälle beobachtet.

Das Erregerspektrum **nosokomialer Pneumonien** reflektiert einerseits die Flora der jeweiligen Klinik, andererseits das oropharyngeale und intestinale Keimspektrum des individuellen Patienten. Im nosokomialen Bereich werden primär endogene, sekundär endogene und exogene Infektionen unterschieden. Bei der primär endogenen Infektion (< 5 Tage Krankenhausaufenthalt) hat sich die oropharyngeale Flora noch nicht der Krankenhausflora angepasst und entspricht somit im ganz überwiegenden Anteil dem ambulanten Spektrum. Nach fünf Tagen stehen Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* im Vordergrund. Exogene Infektionen, zum Beispiel durch infizierte Bronchoskope, können zu jedem Zeitpunkt auftreten. Hier sind insbesondere die schwer zu behandelnden Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) zu nennen. Legionellen können im Zusammenhang mit einer Kontamination des Wasser-

systems lokal eine Rolle spielen (Tab. B4-5). Die Bedeutung von obligaten Anaerobiern, die vermutlich relativ häufig an den durch aerobe gramnegative Stäbchen verursachten Pneumonien beteiligt sind, kann aufgrund der in den meisten Studien unzureichend oder gar nicht durchgeführten spezifischen Anaerobier-Diagnostik nicht sicher beurteilt werden.

Bei immunkompromittierten Patienten wird das Erregerspektrum zum einen von der Art und Schwere der immunologischen Störung, zum anderen von der Dauer der Immundefizienz bis zum Auftreten der Pneumonie bestimmt (siehe Kap. C8 und D7). Nach Transplantationen kommt es z.B. in der Frühphase (< 4 Wochen) meist zu bakteriellen Pneumonien durch typische Krankenhauskeime (exogener Infektionsmodus), während in späteren Phasen (> 4 Wochen) endogene Infektionserreger (CMV, VZV, *Pneumocystis jirovecii* (früher: *P. carinii*), bei früherer Tuberkulose-Infektion auch *M. tuberculosis*) vorherrschen. Das Risiko einer durch endogene Erreger verursachten Pneumonie wird durch spezifische Prophylaxe (z.B. CMV-Prophylaxe mit Hyperimmunglobulin, in einzelnen Zentren auch mit Ganciclovir, VZV-Prophylaxe mit Aciclovir, Tbc-Prophylaxe mit INH und andere) stark verringert, obwohl mitigierte bzw. subklinisch verlaufende Infektionen durchaus weiterhin möglich sind. Eine Übersicht über die bei einzelnen Formen der Immunsuppression im Erwachsenenalter zu erwartenden Erreger sind in Kapitel D7 und C8 zu finden.

### 3 Klinik

#### 3.1 Anamnese und Schweregradeinteilung

Auf eine Pneumonie hinweisende Symptome sind Fieber, Husten mit und ohne Auswurf, Atemnot und atemabhängige einseitige Thorax-Schmerzen. Zusätzlich können extrapulmonale Symptome wie Müdigkeit, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen oder abdominelle Beschwerden (Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerz, Durchfall) vorhanden sein. Die Pneumonie unterscheidet sich klinisch von der banalen Erkältungskrankheit durch diese **schwere Störung des allgemeinen Wohlbefindens**. Hat man früher den Versuch gemacht, anhand der Klinik typische und atypische Pneumonien zu unterscheiden, um durch diese Information Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen zu können, so steht heute die Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung ganz im Vordergrund der Anamnese-Erhebung. Zwei Instrumente sind gut geeignet für die Schweregradbestim-

**Tab. B4-5** Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien (modifiziert nach Höffken et al. 2005, Lorenz et al. 2003).

Erreger	Häufigkeit
gramnegative Bakterien	50–70%
• <i>Enterobacter</i> spp.	• 8–12%
• <i>Klebsiella</i> spp.	• 5–8%
• <i>Escherichia coli</i>	• 4–8%
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• 15–25%
• <i>Haemophilus influenzae</i>	• 5–10%
• <i>Legionella</i> spp.	• 0–15%
grampositive Kokken	10–20%
• <i>Staphylococcus aureus</i>	• 10–30%
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	• 5–10%
• Anaerobier	• 0–35%
Viren	selten
Pilze	0–14%
Protozoen	selten

mung: der CRB-65- bzw. CURB-Index (Lim et al. 2000) sowie der „pneumonia severity index“ (PSI oder Fine-Score) (Fine et al. 1997). CURB, ein Akronym aus dem Englischen, ist einfacher und schneller durchzuführen als der Fine-Score, da CURB nur vier Faktoren beinhaltet: Verwirrtheit des Patienten (Confusion), hoher Harnstoffgehalt im Blut (> 7 mmol/l, Urea), hohe Atemfrequenz (> 30/min, Respiratory rate) und niedriger systolischer oder diastolischer Blutdruck (< 90 mmHg bzw. < 60 mmHg Blood pressure) (Lim et al. 2000). CURB spiegelt gut den Schweregrad der Pneumonie und die damit verbundene Organdysfunktion wider. Da aber in der klinischen Praxis – zumindest außerhalb des Krankenhaus – die Bestimmung des Harnstoffes nicht kurzfristig verfügbar ist, ist der modifizierte Index als CRB-65 praktikabler (Bauer et al. 2006). Der Harnstoff entfällt hier als Kriterium; stattdessen wird das Patientenalter über 65 Jahre als weiterer ungünstiger Faktor aufgenommen. Wenn keine der Risikofaktoren vorhanden sind, beträgt die Letalität ca. 1% und diese Patientengruppe kann ambulant behandelt werden. Bei einem bis zwei Risikofaktoren steigt die Letalität auf ca. 8% und diese Patientengruppe kann stationär aufgenommen werden. Bei drei oder vier Risikofaktoren ist die Letalität mit über 30% sehr hoch, sodass diese Patientengruppe ausschließlich stationär oder sogar auf der Intensivstation behandelt werden sollte.

Bei der Anamnese-Erhebung sollte ferner gezielt nach folgenden Risikofaktoren und Vorerkrankungen gefragt werden:

- **Immuninkompetenz:** Gefragt werden sollte nach primären Immunmangelzuständen, hämatologisch/onkologischen Grundkrankheiten und Organtransplantatio-

nen. Bei HIV-Patienten und Organtransplantierten einschließlich Knochenmarksempfängern ist die Frage nach der Pneumocystis-jiroveci (carinii)-Prophylaxe, der CMV-Prophylaxe und dem Tuberkulin-Status für die Beurteilung pneumonischer Infiltrate von erheblicher Bedeutung, weshalb die entsprechenden Angaben – sofern sie nicht von dem Patienten selbst zu erhalten sind – möglichst rasch aus den Krankenunterlagen entnommen werden sollten. Die humorale Immunität ist

darüber hinaus durch Asplenie, CLL, Plasmozytom, Eisenmangel, Verbrennungen und z.B. ein nephrotisches Syndrom kompromittiert.

- **Steroid-Therapie:** Bei Patienten mit einer vorbestehenden Steroid-Therapie von mindestens 10 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent über eine Dauer von mindestens vier Wochen oder einer kumulativen Dosis von 700 mg ist ein gehäuftes Auftreten von *P. aeruginosa* und *Legionella spp.* beschrieben worden (Leroy et al. 1995, Man-

## Chlamydia psittaci

Reinhard Marre

### • Erregerbeschreibung

Obligat intrazelluläre gramnegative Bakterienart aus der Familie der Chlamydiaceae. Die Spezies wurde in Chlamydo-phila psittaci umbenannt, in der nur noch die aviären Stämme enthalten sind. Nicht mehr darin enthalten ist Chlamy-dophila abortus, ein Erreger, der bei Schafen und Kälbern mit Abort assoziiert ist und der bei Schwangeren, die mit infizierten Tieren Kontakt haben, zum Abort führen kann.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

*C. psittaci* infiziert Papageienvögel, Wirtschaftsgeflügel, Tauben und wild lebende Vögel wie Möwen. Diese können akut, chronisch und latent erkrankt sein und scheiden den Erreger mit respiratorischen Sekreten oder Fäkalien aus. Letztere bleiben bei Raumtemperatur selbst bei Austrocknung ca. vier Wochen infektiös. Übertragung auf den Menschen aerogen, selten von Mensch zu Mensch.

In Deutschland wurden früher ca. 200 Psittakose-Erkrankungen gemeldet, die aber, wegen der Unspezifität der Testverfahren, zum Teil auch *C.-pneumoniae*-Infektionen gewesen sein dürften. Nach Veröffentlichung einer stringenten Falldefinition wurde 2004 nur noch von 15 Fällen berichtet, was vermutlich eher der Realität entsprechen mag.

*C. psittaci* führt als Erreger der Psittakose (Papageienkrankheit) bzw. Ornithose (Vogelkrankheit) zu einer atypischen, gelegentlich chronisch verlaufenden Pneumonie, oft begleitet von Hepatosplenomegalie oder gastrointestinalen Symptomen. Selten kommen extrapulmonale Manifestationen wie Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis oder Konjunktivitis vor.

### • Spezifische Diagnostik

Der mikroskopische Nachweis von *C. psittaci* ist nicht zu empfehlen. Der kulturelle Nachweis gilt zwar als Goldstandard zum Nachweis von *C. psittaci*, ist jedoch wegen des Risikos der Laborinfektion und besonderer örtlicher Auflagen nur in Speziallaboratorien verfügbar. Die Nukleinsäure-Amplifikation ist hinsichtlich Spezifität und Sensitivität wenig evaluiert. Spezifische Antikörper lassen sich mithilfe des Mikroimmunfluoreszenz-Testes nachweisen, die Interpretation eines erhöhten Antikörpertiters kann jedoch im Einzelfall schwierig sein (Essig et al. 1995). Die früher übliche Komplementbindungsreaktion erfasst nur gattungsspezifische Antikörper und erlaubt somit keinen spezifischen Nachweis einer Chlamydia-psittaci-Infektion. Bei einem er-

höhten Titer ist jedoch durch eine gezielte Anamnese unbedingt die Möglichkeit einer Ornithose zu prüfen (zusätzliche Information bei Essig 2007).

### • Prophylaxe

Aktive und passive Immunisierungen gegen *C. psittaci* sind nicht etabliert. In verseuchten Vogelbeständen soll das Personal neben Schutzkleidung auch Mund- und Nasenschutz tragen. Veterinärmedizinische Maßnahmen sind beim Import von Ziervögeln vorgeschrieben. *C. psittaci* ist nach Biostoffverordnung ein Erreger der Risikogruppe 3, sodass Laboratorien beim Umgang mit diesem Erreger besondere Schutzmaßnahmen treffen müssen und einer Genehmigung bedürfen.

### • Spezifische Therapie

Tetracycline sind Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Psittakose. Vermutlich sind Makrolide (Erythromycin) und Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) ebenfalls wirksam, wegen der Seltenheit der Erkrankung jedoch nicht evaluiert.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Übertragungen von Mensch zu Mensch sind unbekannt, sodass keine besonderen klinikhygienischen Maßnahmen zu treffen sind.

### • Meldepflicht

Nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes ist eine namentliche Meldung bei dem direkten oder indirekten Nachweis von *Chlamydia psittaci* vorgeschrieben, soweit der Nachweis auf eine akute Infektion hinweist.

### • Nationales Referenzzentrum

Konsiliarlaboratorium für Chlamydien: Institut für Med. Mikrobiologie am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Semmelweisstraße 4, 07740 Jena (Ansprechpartner: Prof.Dr. E. Straube), Telefon 03641/93-3196, Telefax 0364/93-3474, E-Mail: eberhard.straube@med.uni-jena.de.

### • Literatur

Essig A: Chlamydia und Chlamydo-phila. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology. 9. ed., ASM, Washington D.C., 2007.  
Essig A, Zucs P, Susa M, Wasenauer G, Mamat U, Hetzel M, Vogel U, Wieshammer S, Brade H, Marre R: Diagnosis of ornithosis by cell culture and polymerase chain reaction in a patient with chronic pneumonia. Clin Infect Dis 21 (1995) 1495–1497.

dell et al. 2007). Das gleiche trifft für Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen (COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose; siehe Kap. D9) und stationärem Aufenthalt in den letzten 30 Tagen (mehr als 2 Tage) zu (Arancibia et al. 2002). Eine Antibiotika-Vortherapie prädisponiert zu Infektionen durch resistente Erreger (Clavo-Sanchez et al. 1997).

- **Reiseanamnese:** Bei Reiseanamnese in Ländern mit hoher Legionellose-Prävalenz und/oder Exposition gegenüber Wasser aus speziellen Aufbereitungsanlagen ist eine Infektion durch *Legionella spp.* differentialdiagnostisch zu berücksichtigen (Lück et al. 1994). Klimaanlagen in Flugzeugen, moderne Reisezüge und Hotels begünstigen pulmonale Infektionen. Legionella-Infektionen treten deshalb gehäuft nach Aufenthalt in klimatisierten Konferenzräumen, Hotelzimmern und Großraumbüros auf. Die Übertragung von Legionellen kann jedoch auch beim Duschen durch kontaminierte Brauseköpfe und/oder bei Aufenthalt in Kurbädern mit hoher Wassertemperatur erfolgen.
- **Alter:** Bei älteren Patienten über 65 Jahren werden vermehrt gramnegative Erreger gefunden, wobei diese Assoziation nicht konstant in allen Untersuchungen beobachtet wird (Garcia-Ordonez et al. 2001, Riquelme et al. 1996). Es konnte bisher nicht überzeugend gezeigt werden, ob das Alter einen unabhängigen Risikofaktor für diese Erreger darstellt oder ob die Kofaktoren Komorbidität und Antibiotika-Vorbehandlung bzw. vorangegangene Hospitalisation hierfür ausschlaggebend sind.
- **Grundkrankheiten:** Bei **Diabetes mellitus** ist die Mortalität höher und die Häufigkeit von Pleura-Ergüssen größer (Falguera et al. 2005). Eine bestimmte Ätiologie konnte in dieser Studie nicht belegt werden. Nikotinabusus, oft assoziiert mit einer **chronischen Bronchitis**, begünstigt zusätzlich eine Kolonisation des Bronchialsystems mit *H. influenzae* oder *Moraxella catarrhalis*, einem Erreger, der fast immer  $\beta$ -Laktamase produziert, was bei der Auswahl des Antibiotikums berücksichtigt werden muss. Gezielt sollte auch nach schweren pulmonalen Grunderkrankungen wie zum Beispiel Bronchiektasen oder einer **Mukoviszidose** gefragt werden, da in diesen Fällen die Besiedlung mit *S. aureus* und *P. aeruginosa* häufig ist.
- **Alten- und Pflegeeinrichtungen bzw. Krankenhausvorbehandlung:** Bei Patienten aus einem Pflegeheim/Altersheim ist vermehrt mit Infektionen durch Enterobakterien und *S. aureus* sowie mit Aspirationspneumonien zu rechnen (El Solh et al. 2001). Diese Assoziation wurde bisher nur in Untersuchungen in den USA gefunden.
- **Alkoholkonsum:** Chronischer Alkoholabusus ist überzufällig häufig mit *S.-pneumoniae*-Pneumonien assoziiert

iert und die Wahrscheinlichkeit der Aspiration ist höher (de Roux et al. 2006). Insbesondere in Zusammenhang mit schlechtem Zahnstatus und akuten Alkoholexzessen können oropharyngeale Anaerobier in tiefere Abschnitte des Bronchialsystems und in die Lunge gelangen.

- **Zerebrale Anfallsleiden:** Bei zerebralen Anfällen kann es ebenfalls zu Mikro- und Makroaspirationen kommen. Durch Einnahme von Antikonvulsiva werden darüber hinaus Mikroaspirationen während des Schlafes begünstigt. Gleiches gilt für die regelmäßige Einnahme von Sedativa und Hypnotika.
- **Tierkontakte:** Gefragt werden sollte nach Kontakten mit Papageien, Wellensittichen (Ornithose) und Hausgeflügel (Ornithose, aviäre Influenza), Umgang mit Schafen, Ziegen oder anderen Paarhufern (Q-Fieber), beruflichem Umgang mit Wald- und Wildtieren wie Hasen und Füchsen (Tularämie) und nach landwirtschaftlichen Aktivitäten wie Arbeit in Viehställen (Hantavirus-Infektion).

### 3.2 Physikalische Befunde

Die körperliche Untersuchung sollte mit der Temperaturmessung und der Atemfrequenzkontrolle beginnen. Bei der Inspektion des Patienten sollte auf Zeichen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung wie Emphysem-Thorax und Trommelschlegelfinger geachtet werden. Das Nachschleppen einer Thorax-Seite kann auf eine ausgedehnte Pneumonie bzw. auf einen Pleura-Erguss hinweisen. Bei der **Auskultation** der Lunge finden sich in der Frühphase einer Pneumonie zunächst feinblasige, klingende Rasselgeräusche („Crepitatio indux“), die nach wenigen Tagen wieder verschwinden. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung bestehen lediglich eine ausgeprägte perkutorische Dämpfung sowie ein verschärftes Atemgeräusch, jedoch kann zu diesem Zeitpunkt bereits das klassische rostfarbene Sputum auftreten. Erst bei beginnender Genesung kommt es wieder zum Auftreten von ohrnahen Rasselgeräuschen („Crepitatio redux“). Im Kontrast zu den unter Umständen ausgeprägten radiologischen Veränderungen sind die physikalischen Befunde bei Mykoplasmen- und Chlamydien-Pneumonie, Q-Fieber und Virus-pneumonien oft außerordentlich spärlich. Es sei jedoch an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, dass klinische Symptome nicht einer bestimmte Ätiologie zugeordnet werden können.

In einem geringen Prozentsatz der Pneumonien finden sich **extrapulmonale Befunde**. Bei Pneumokokken-Pneumonie kommt es in schwer verlaufenden Fällen gelegentlich zu einer Hepatosplenomegalie mit Ikterus („biliäre“ Pneu-



monie), bei hämatogen im Rahmen einer Sepsis entstandenen Pneumonien können septische Hautmetastasen vorhanden sein. Legionellosen werden in bis zu 25% der Fälle durch neurologische Symptome kompliziert, wobei Bewusstseinsstörungen bis hin zum Stupor, aber auch fokale neurologische Ausfälle und Krampfanfälle auftreten können. Bei Mykoplasmen-Pneumonie kommt es in 0,1% der Fälle zu neurologischen Symptomen (aseptische Meningitis, Querschnittssymptomatik aufgrund einer Transversalmyelitis).

Zyklische Infektionskrankheiten wie Typhus abdominalis, Tularämie, Leptospirose, Pest oder Milzbrand können mit pneumonischen Manifestationen einhergehen. Auf entsprechende Hinweise aus der Anamnese sollte daher stets geachtet werden. Bei einigen der genannten Erkrankungen gibt der körperliche Untersuchungsbefund aufgrund charakteristischer Symptome (z.B. Ikterus und Hautblutungen bei Leptospirose) wichtige diagnostische Hinweise.

## 4 Infektionsweg und Pathogenese

### 4.1 Ambulant erworbene Pneumonien

Pneumonie-Erreger können die Lunge durch **Tröpfcheninfektion** (Inhalation infektiöser Aerosole), durch **Deszension** über den Oropharynx und Bronchialbaum oder **hämatogen** erreichen. Ein inhalativer bzw. bronchogener Infektionsweg liegt in der Regel der Pneumokokken-, Klebsiellen-, Mykoplasmen- und Chlamydien-Pneumonie sowie der Legionellose und der Grippe-Pneumonie zugrunde. Auf hämatogenem Wege entstehen Pneumonien im Rahmen verschiedener systemischer Viruskrankheiten (Masern-, Varizellen-Pneumonie), bei Sepsis und Endokarditis. Pneumonien können aber auch pulmonale Reaktionen auf systemische parasitäre Erkrankungen darstellen.

Tröpfcheninfektionen setzen meist einen engen Kontakt mit anderen Personen voraus. Bei der Pneumokokken-Pneumonie wird in der Vorgeschichte häufig Kontakt mit Kleinkindern, der Besuch von Großveranstaltungen, ein Aufenthalt in Militärtrainingslagern oder – bei Kindern – der Besuch von Kindertagesstätten angegeben. Zusätzliche Beeinträchtigungen der Zilien-Motorik und Schleimhautdurchblutung, z.B. durch Unterkühlung, Alkohol- und Sedativakonsum, eine vorangegangene virale respiratorische Infektion oder starkes Rauchen, begünstigen das Vordringen der Erreger über den Bronchialbaum in die Lunge.

Tierische Erregerreservoirs spielen bei Ornithose (*Chlamydia psittaci*), Q-Fieber (*Coxiella burnetii*), pulmonaler

Hantavirus-Infektion und der aviären Influenza („Vogelgrippe“) eine Rolle. Diese Erreger werden meist durch Inhalation infektiöser Staubpartikel übertragen. *C. psittaci* kommt bei zahlreichen Vogelspezies vor, die den Erreger mit dem Kot ausscheiden. Eintrockneter, aufgewirbelter Vogelkot ist demzufolge die häufigste Infektionsquelle bei der Ornithose. *C. burnetii* wird meist direkt oder indirekt von Schafen, Kühen oder Ziegen erworben, wobei die Infektion am häufigsten aerogen durch Einatmen erregerhaltigen Staubes, seltener auch auf oralem Weg durch Trinken roher Milch erfolgt. Beide Erreger verursachen nicht nur eine Pneumonie, sondern streuen offenbar meist auch hämatogen, wobei allerdings klinisch apparente Absiedlungen (Endokarditis, Hepatitis, Osteomyelitis, Infektionen von Gefäßprothesen) nur beim Q-Fieber beschrieben wurden. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bei beiden Erregern beschrieben, stellt jedoch eine extreme Rarität dar. Das Hantavirus hat sein Reservoir in kleinen Nagetieren (Mäuse, Ratten), deren Exkremate die Infektionsquelle darstellen. Aktivitäten, bei denen infektiöser Staub aufgewirbelt werden kann, wie das Ausmisten von Viehställen oder die Reinigung von Getreidesilos und Scheunen, sind mit einem erhöhten Infektionsrisiko behaftet (Zeit et al. 1995). Ursache für die sehr seltenen Infektionen mit aviären Influenzaviren ist enger Kontakt mit infiziertem Geflügel oder Geflügelkot durch Inhalation von erregerhaltigen Aerosolen oder Stäuben oder durch direkten Kontakt beim Schlachten oder Zubereiten infizierter Tiere. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch dürfte eine extrem seltene Ausnahme sein (The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza 2005).

Im Gegensatz zu den vorgenannten Erregern haben Infektionen durch Legionellen ihren Ursprung fast immer in **kontaminierten Wassersystemen**. Aufgrund der hohen Temperaturtoleranz der Erreger (Vermehrungsfähigkeit bis 60 °C) sind Warmwasserreservoirs häufig mit Legionellen besiedelt, insbesondere wenn keine periodische oder dauerhafte Erhitzung des Heißwassers auf über 60 °C erfolgt. Gute Vermehrungsbedingungen finden die Erreger in nicht durchflossenen Leitungsräumen (Totleitungen) mit entsprechender Schlickbildung, weshalb gerade alte und verzweigte Wasserleitungssysteme zur Legionellen-Verkeimung neigen. Frei im Wasser lebende Amöben ermöglichen den Erregern eine intrazelluläre Persistenz und schützen sie vor physikalischen und chemischen Einflüssen, z.B. Chlorierung. Die Übertragung erfolgt durch Inhalation z.B. beim Duschen, jedoch kann zunächst auch eine orale Besiedlung (Zähneputzen, Wassertrinken an kontaminierten Auslässen) mit anschließender langsamer Deszension der Erreger durch Mikroaspirationsvorgänge stattfinden (Let-

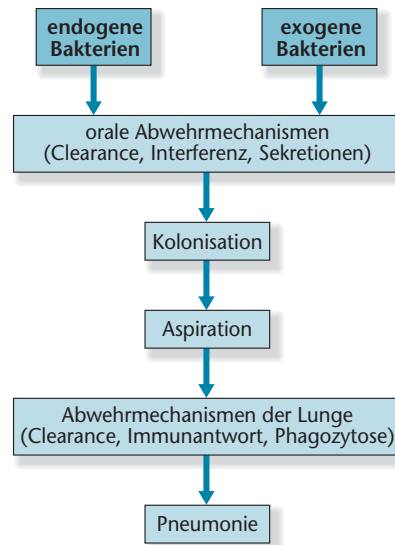
tinga et al. 2002). Das Trinken von Leitungswasser stellte bei der ersten, zur Identifikation des Erregers führenden Epidemie in Philadelphia einen unabhängigen Risikofaktor (neben der Klimaanlage) dar (Fraser et al. 1977).

## 4.2 Nosokomiale Pneumonien

Das heute allgemein akzeptierte Schema zur Pathogenese der nosokomialen Pneumonie wurde Anfang der 1980er-Jahre von LaForce etabliert (Abb. B4-1) (LaForce 1981). Im Mittelpunkt steht hierbei die **Mikroaspiration** von potentiell pathogenen Keimen aus dem Oropharynx, der bereits kurze Zeit nach Krankenhausaufnahme eine deutlich veränderte Flora aufweist. Die im Krankenhaus ubiquitär vorkommenden und austrocknungsresistenten Staphylokokken sowie anspruchslose gramnegative Bakterien wie Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* und *Stenotrophomonas maltophilia* und andere werden exogen vom Personal bei pflegerischen oder diagnostischen Maßnahmen (Mundpflege, Absaugen, Endoskopie) an den Patienten herangetragen. Die Erreger können jedoch auch endogen vom Patienten selbst herrühren, indem sie beispielsweise bei gestörter intestinaler Motorik und verminderter gastraler Säuresekretion von den unteren Darmabschnitten über Magen und Ösophagus in die Mundhöhle aufsteigen.

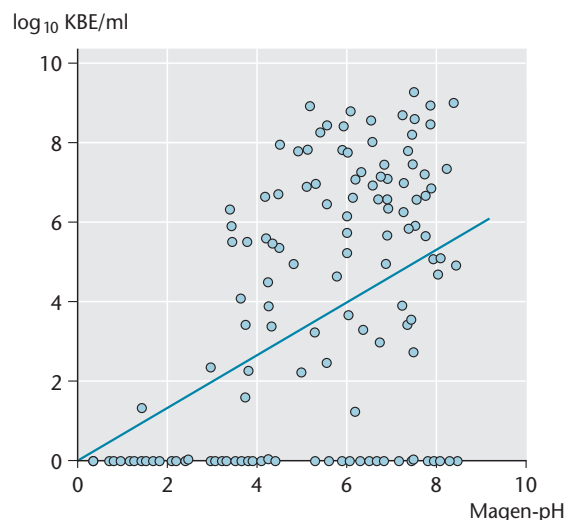
Die Beziehung zwischen erhöhtem **Magen-pH** (z.B. bei Stressulcus-Prophylaxe mit Antazida, Protonenpumpen-Hemmern oder  $H_2$ -Rezeptorenblockern), gastraler Kolonisation mit gramnegativen Stäbchenbakterien und dem späteren Auftreten der gleichen Spezies im Trachealsekret konnte bereits in den 1980er-Jahren eindrucksvoll belegt werden (Abb. B4-2). Diese Befunde haben zur Empfehlung geführt, anstelle der Säureblocker Sucralfat zu verwenden. Neuere Studiendaten unterstützen jedoch diese theoretisch plausible Vorstellung nicht (Bonten et al. 1997). Für die Vermehrung der Erreger in der Mundhöhle und die verstärkte Adhärenz am Epithel spielen zahlreiche Faktoren wie verminderter Speichelfluss bei Nahrungskarenz (z.B. postoperativ, bei Beatmung und parenteraler Ernährung), verminderte Lactoferrin-Konzentration im Speichel, Rückgang der mukosalen IgA-Produktion, aber auch die Elimination der autochthonen Mundhöhlenflora durch Antibiotika eine Rolle. Die für die Pneumonie-Entstehung ausschlaggebende Mikroaspiration von Oropharynx-Sekret wird durch einen verminderten Hustenreflex, z.B. nach Narkosen oder unter Sedativa-Einwirkung, begünstigt.

Bei **Beatmungspneumonie** stellt die oberhalb der Manschette („cuff“) des endotrachealen Tubus fast stets anzutreffende Flüssigkeitsansammlung ein Erregerreservoir dar. Auch im aufgeblasenen Zustand bildet der „cuff“ kein



**Abb. B4-1** Pathogenese der nosokomialen Pneumonie (nach LaForce 1981).

Hindernis für die Deszension der Erreger. Massive Aspirationen aus diesem Reservoir können bei Extubation und Umintubation vorkommen. Für die Vermehrung der Keime im Alveolarraum spielen eine verminderte Ventilation, hypostatische Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolen bzw. eine verminderte Durchblutung infolge einer Rechts-herzinsuffizienz eine Rolle. Die pneumonischen Infiltrate



**Abb. B4-2** Beziehung zwischen pH-Wert und Konzentration aerober gramnegativer Stäbchen im Magensaft von Intensivpatienten (nach Du Moulin et al. 1982). KBE = koloniebildende Einheit

entwickeln sich daher initial meist in den dorsobasalen Lungenabschnitten.

### 4.3 Pneumonien bei Immundefekten und Immunsuppression

Aufgrund der Vielfalt der zugrunde liegenden Störungen der Immunabwehr ist die Pathogenese dieser Pneumonie-Formen nicht einheitlich (Dalhoff et al. 2003). Bei den angeborenen Immundefekten lassen sich auf humoraler Seite das primäre Antikörpermangelsyndrom (PAMS) und Defekte einzelner Immunglobulin-Klassen bzw. -subklassen unterscheiden. Diese Störungen führen meist zu einem vermehrten Auftreten von respiratorischen Infektionen durch bekapselte grampositive und gramnegative Stäbchenbakterien, z.B. Pneumokokken und *Haemophilus influenzae*. Angeborene Defekte der T-Zellabwehr und kombinierte Defekte (combined immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, SCID) gehen mit einem vielfältigen Spektrum an Infektionen durch fakultativ intrazelluläre, aber auch extrazelluläre Erreger einher, wie sie auch nach Knochenmarkstransplantation oder bei AIDS gefunden werden. Eine ausführliche Darstellung erfolgt in Kapitel D7 und C8.

## 5 Diagnostik

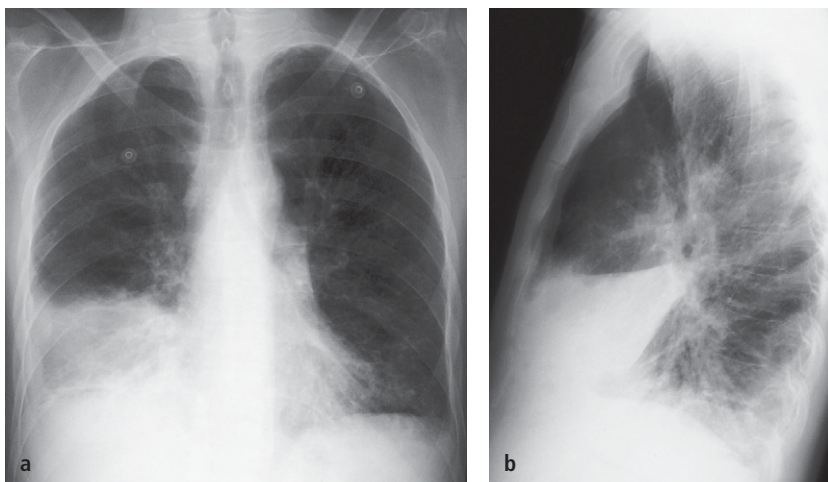
### 5.1 Laboruntersuchungen

Zur Basisdiagnostik gehören ein Differentialblutbild, CRP, Leberenzyme, Kreatinin und Harnstoff-N. Zur Abschätzung

der Gasaustauschstörung sollte eine arterielle Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen oder der A. radialis vorgenommen werden. Diese Bestimmung sollte unbedingt ohne bzw. vor Sauerstoffgabe durchgeführt werden, da nur so der Wert korrekt beurteilt werden kann. Es gibt keine typischen Laborconstellationen, die es erlauben würden, Rückschlüsse auf eine bestimmte bakterielle Ätiologie zu ziehen. Gelegentlich finden sich Kälteagglutinine in Verbindung mit Mykoplasmen-Infektionen. Erste Hinweise hierauf kann ein stark erhöhtes MCV sein, da die Erythrozyten agglutinieren und in der Zählkammer fälschlicherweise als ein Körperchen gezählt werden. Weder besonders hohe noch besonders niedrige CRP-Werte noch hohe oder niedrige Lymphozyten-Anteile geben weitere Hinweise. Ist der jedoch der Anteil der eosinophilen Leukozyten im Differentialblutbild erhöht (> 5%), kann eine bakterielle infektiöse Ursache praktisch ausgeschlossen werden und es muss differentialdiagnostisch an eine allergische Erkrankung, einen Wurmbefall oder ein Hypereosinophile-Syndrom gedacht werden.

### 5.2 Radiologische Diagnostik

Für die sichere Diagnose einer Pneumonie wird der Nachweis eines Infiltrates in der **Röntgen-Thoraxaufnahme** in zwei Ebenen gefordert. Sensitivität und Spezifität sowie Zuverlässigkeit des Infiltratnachweises in der Röntgen-Thoraxaufnahme sind jedoch begrenzt (Melbye und Dale 1992, Young und Marrie 1994), vor allem bei leichter Erkrankung mit nur geringer Infiltratausbildung. In der ambulanten Praxis kommt erschwerend hinzu, dass nicht immer die zeitnahe Durchführung und Befundung einer Röntgen-Thoraxaufnahme sichergestellt werden kann. Die Abbildun-

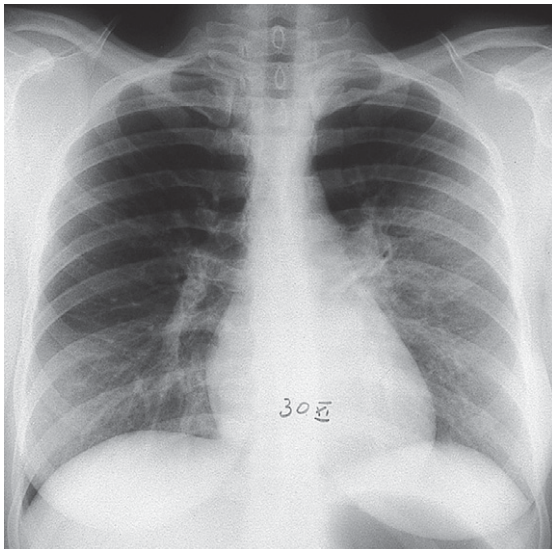


**Abb. B4-3** Ambulant erworbene Pneumonie im Mittellappen.

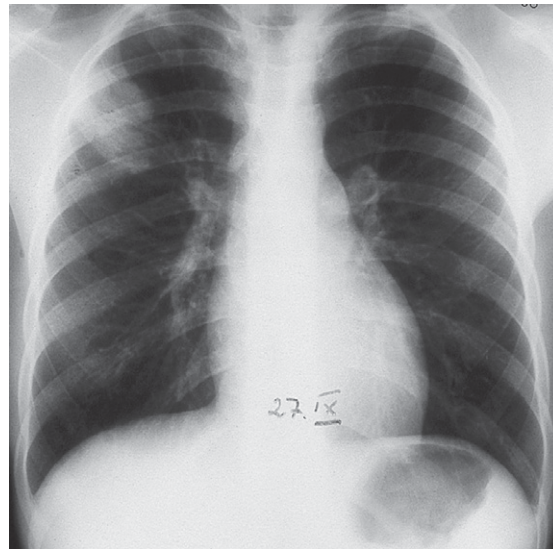
- Annähernd homogene, weichteildichte Verschattung.
- Im Seitbild wird die konvexbogene äußere Begrenzung der Verschattung sichtbar, die – neben dem klinischen Befund – die Abgrenzung zu einer Atelektase ermöglicht (mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. H.-J. Brambs, Ulm).

gen B4-3, B4-4, B4-5, B4-6, B4-7 und B4-8 zeigen typische Beispiele verschiedener Pneumonie-Formen. In diagnostisch unklaren Fällen kann ergänzend eine Computertomographie durchgeführt werden. Retrokardiale oder kleinere

Infiltrate können so sichtbar gemacht werden. Eine Verlaufskontrolle durch Röntgen-Thorax ist in der Regel erst nach 6–8 Wochen indiziert, es sei denn, der Zustand des Patienten hat sich innerhalb von 48 Stunden deutlich verschlechtert.



**Abb. B4-4** Ambulant erworbene Pneumonie bei einer 27-jährigen Patientin. Homogene, flächige, transparente Verschattung des linken Mittel- und Unterfeldes. Eine Infektion durch *M. pneumoniae* wurde serologisch nachgewiesen.



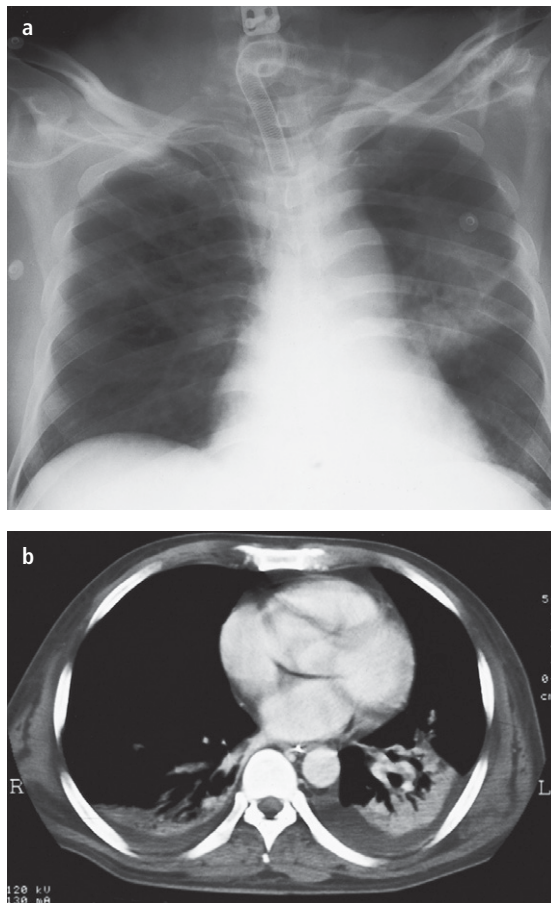
**Abb. B4-5** Flaues, transparentes, ovaläres Infiltrat im rechten Oberfeld bei einem 18-jährigen Patienten. Die Familie hatte kürzlich einen Papageien erworben und eine Infektion mit Chlamydien konnte nachgewiesen werden. Außer dem Indexfall erkrankten weitere Familienmitglieder (mit freundlicher Erlaubnis von Frau Prof. Dr. M. Alexander, Berlin).



**Abb. B4-6** Ambulant erworbene Pneumonie bei einem 40-jährigen Patienten, der unmittelbar vor Erkrankungsbeginn von einer Interkontinentalreise zurückgekehrt war. Wenige Tage zuvor hatte er in einem klimatisierten Hotel in Hongkong übernachtet. Die ätiologische Untersuchung erbrachte den Nachweis von *Legionella pneumophila*.



**Abb. B4-7** Ambulant erworbene Pneumonie bei einem 44-jährigen Patienten mit feinnodulären, bilateralen Infiltraten. Klinisch war ein typisches Exanthem wie bei einem Varizellen-Infekt aufgefallen, sodass es sich in diesem Fall um eine Varizellen-Pneumonie handelte (mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. H.-J. Brambs, Ulm).



**Abb. B4-8** 48-jähriger Patient mit nosokomialer Pneumonie nach einem Autounfall mit zervikaler Querschnittssymptomatik und Intubation.

- a) Das im Liegen angefertigte Thorax-Röntgenbild zeigt ein unregelmäßig begrenztes, weichteildichtes Infiltrat mit positivem Pneumobronchogramm im linken Mittelfeld.
- b) Im Computertomogramm zeigen sich beidseitige Pleura-Ergüsse sowie beidseitige, links stärker als rechts, ausgeprägte bronchopulmonale Infiltrate mit Pneumobronchogramm.

### 5.3 Spezifische Diagnostik

Unmittelbar nach der stationären Aufnahme sollten zwei Blutkulturpaare (aerob und anaerob) im Abstand von wenigen Minuten von zwei unterschiedlichen Einstichstellen entnommen werden. Der Erregernachweis in der Blutkultur ist in der Frühphase der Erkrankung bei bis zu 20% der Pneumonien möglich.

#### 5.3.1 Sputum-Diagnostik

Die mikrobiologische Sputum-Diagnostik setzt eine einwandfreie Qualität des gewonnenen Materials voraus. Das

Sputum sollte vom nüchternen Patienten nach einer Spülung der Mundhöhle mit Aqua dest. gewonnen werden. Sofern kein Sputum produziert wird, kann die Inhalation von hyperosmolaren NaCl-Lösung (3%) die Expektoration erleichtern. Das Material sollte gekühlt innerhalb von 2–4 Stunden im Labor eintreffen. Sofern die Möglichkeit besteht, frühzeitig im Labor einen Sputum nach Gram zu färben, kann dies unter Umständen hilfreich sein. Allerdings sind nur Sputum-Proben aussagekräftig, welche bei 400facher Vergrößerung mehr als 25 polymorphkernige Granulozyten und weniger als 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld aufweisen (Höffken et al. 2005). Der Nachweis von Pneumokokken im Grampräparat (bekapselte grampositive, längliche Diplokokken) gelingt in ca. 60–70% der später kulturell bzw. durch Antigentests bestätigten Pneumokokken-Pneumonien. Von einer signifikanten, durch Kultur nachgewiesenen Bakterienzahl ist bei fakultativ pathogenen Bakterien wie z.B. Pneumokokken, *H. influenzae* oder *M. catarrhalis* auszugehen, wenn die Bakterienkonzentration sehr hoch ist, ein eitriges Sekret (siehe oben) vorliegt und eine Materialtransportzeit von weniger als zwei Stunden eingehalten wurde.

#### 5.3.2 Trachealsekret, Bronchialsekret

Die tracheale Aspiration liefert bei ambulant erworbenen Pneumonien Material von einwandfreier Qualität, erfordert jedoch spezielle Erfahrung und hat sich daher weder in den USA noch in Deutschland durchsetzen können. Kulturen aus Trachealsekret von beatmeten Intensivpatienten haben hinsichtlich der Erkennung eines potentiellen Pneumonie-Erregers nur eine Sensitivität und Spezifität von 68 bzw. 84%, selbst wenn sie mit quantitativen Kulturen kombiniert werden (Jourdain et al. 1995). Zur Erregerdiagnostik beim beatmeten Patienten steht noch die bronchoalveoläre Lavage (BAL) zur Verfügung. Da bei beatmeten Patienten der tracheobronchiale Baum nicht mehr steril ist, wird in diesen Fällen immer die Kombination mit quantitativen Kulturen gefordert, um Kolonisation von Infektion zu unterscheiden. Akzeptierte Erregerkonzentrationen für die Infektion sind  $> 10^3$  Kolonien-formende Einheiten (KFE) für die geschützte Bürste,  $> 10^4$  KFE für die BAL und  $> 10^5$  KFE für das endotracheale Aspirat (Bodmann et al. 2003).

#### 5.3.3 Bronchoalveoläre Lavage und endobronchialer Bürstenabstrich

Die Materialgewinnung mittels Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder geschütztem Bürstenabstrich („protected specimen brush“, PSB) ist heute weitgehend standardisiert. Das betroffene Lungenareal wird

hierbei mit ca. 150 ml vorgewärmter, steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült, von denen etwa 100 ml zurückgewonnen werden sollten. Abstriche mit der geschützten Bürste müssen vor der Lavage entnommen werden. Ist intrabronchial eitriges Sekret sichtbar, kann dieses direkt mit der Bürste abgestrichen werden. Bei fehlendem Sekretnachweis werden einzelne Subsegmentbronchien in dem betroffenen Lungenbereich aufgesucht, in denen die Bürste soweit peripher vorgeschoben wird, bis sie nicht mehr sichtbar ist. Die Bürste wird unter leichter Rotation mehrmals vor- und zurückbewegt und ohne Zurückziehen durch das Bronchoskop in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die kulturelle Untersuchung von BAL-Flüssigkeit und Bürstenabstrichen sollte stets quantitativ erfolgen. Bei nosokomialer Pneumonie und Beatmungspneumonie korrelieren Keimzahlen von  $> 10^4$  KFE/ml BAL-Flüssigkeit bzw.  $> 10^3$  KFE/ml bei peripheren Bürstenabstrichen gut mit dem histologischen und mikrobiologischen Nachweis einer Pneumonie in Lungengewebsproben (Abb. B4-9).

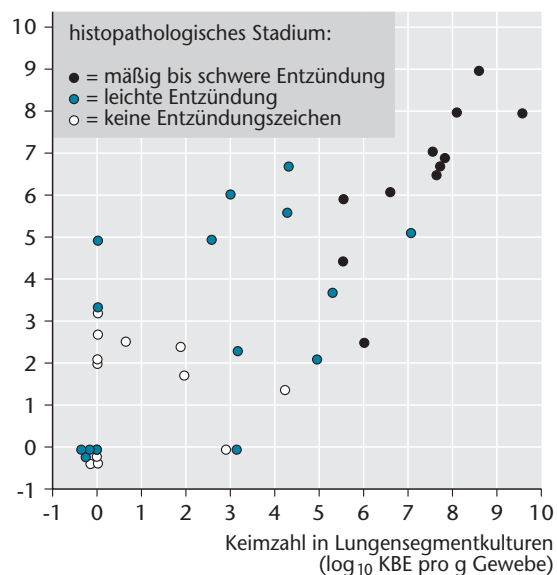
### 5.3.4 Feinnadelaspiration und Lungenbiopsie

In der Vergangenheit ist die Feinnadelaspiration meist zur Diagnostik unklarer Infiltrationen unter Immunsuppression eingesetzt worden, um differentialdiagnostisch auch ein Tumorgeschehen durch zytologische Diagnostik zu erfassen. Bei Pneumonien schwankt die diagnostische Sensitivität je nach Indikation und technischem Vorgehen zwischen 40 und 85% (Höffken et al. 2005). Durch Verwendung ultrafeiner Nadeln (22–25 G) konnte die früher angegebene Rate des postpunktionellen Pneumothorax von 25% auf 7–8% gesenkt werden. Die **offene Lungenbiopsie** in Narkose gilt als Goldstandard der Pneumonie-Diagnostik, wird jedoch aufgrund des erheblichen organisatorischen Aufwandes und der daraus resultierenden zeitlichen Verzögerungen meist nur als ultima ratio durchgeführt (Ruiz-Gonzalez et al. 1999).

### 5.3.5 Antigennachweise, Direktnachweise

Die Untersuchung von Urin zum Antigennachweis bei Pneumokokken-Pneumonie ist noch zu wenig sensitiv bei allerdings guter Spezifität. Es handelt sich um einen immunchromatographischen Membrantest (ICT), der das Pneumokokken-Zellwand-Polysaccharid nachweist, das bei allen Serotypen von *S. pneumoniae* – und auch bei *S. oralis* und *S. mitis* – vorhanden ist (Marcos et al. 2003). Eine Konzentrierung des Urins verlängert den Arbeitsablauf, verbessert nicht wesentlich das Testergebnis und wird daher nicht empfohlen (Gutierrez et al. 2003). Die Sensitivität des ICT

Keimzahl in Bürstenabstrichen  
( $\log_{10}$  KBE/ml)



**Abb. B4-9** Korrelation der Keimzahlen im Bürstenabstrich und in Lungenbiopsien mit dem histologischen Befund im Lungengewebe. Keimzahlen  $> 10^3$ /ml im Bürstenabstrich zeigten in der Mehrzahl der Fälle eine Pneumonie an ( $\rho = 0,76$ ;  $p < 0,0001$ ; nach Chastre et al. 1995).

KBE = koloniebildende Einheit

betrug bei Erwachsenen, verglichen mit konventionellen diagnostischen Methoden, 50–80%, die Spezifität wurde mit etwa 90% angegeben. In einer japanischen Studie an 349 Patienten wurde der positive prädiktive Wert mit 91,3% ermittelt, der negative prädiktive Wert mit 82,6% (Dominguez et al. 2001, Gutierrez et al. 2003, Hinoda et al. 2004, Marcos et al. 2003, Smith et al. 2003). Aufgrund der Daten zu Sensitivität und Spezifität schließt ein negativer Test eine Pneumokokken-Pneumonie zwar nicht sicher aus, mit einem positiven Test kann bei entsprechender Klinik jedoch eine Pneumokokken-Pneumonie mit großer Sicherheit angenommen werden. Wir empfehlen aber diesen Test zurzeit noch nicht als Routinemethode, zumal alle empfohlenen Therapieformen *S. pneumoniae* mit einschließen.

Ein Legionella-Antigentest im Urin wird bei allen Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Legionellen-Infektion (Reiseanamnese, Immunsuppression, Exposition gegenüber Wasser von Aufbereitungsanlagen) empfohlen. Der Test erfasst ausschließlich das Antigen der *L.-pneumophila*-Serogruppe 1. Er weist eine Sensitivität von über 90% auf und führt zu einer signifikant rascheren Diagnosestellung insbesondere von schweren Infektionen durch die *L.-pneumophila*-Serogruppe 1 als die Kultur (Helbig et al. 2003). Trotzdem sollte bei berechtigtem Ver-

dacht eine Kultur auf Spezialmedien angesetzt werden, vor allem wenn es um die Abklärung von nosokomialen Fällen geht. Ein verzögerter Therapiebeginn einer Legionellen-Pneumonie ist mit einer erhöhten Letalität verbunden (Heath et al. 1996).

Für Influenza-Viren stehen Schnelltests zur Verfügung, die innerhalb von 15–20 Minuten eine ätiologische Diagnose mit einer Sensitivität von 70–90% erlauben (Bartlett et al. 1998). Auch für das Respiratory-syncytial-Virus (RSV) sind kommerzielle Antigentests verfügbar, allerdings liegt die Sensitivität bei Erwachsenen unter 15% (Mandell et al. 2003).

### 5.3.6 Serologie

Infektionen durch *M. pneumoniae* und respiratorische Viren (Influenza A und B, Parainfluenza, RSV, Adenoviren) werden häufig nur serologisch (ELISA, KBR) nachgewie-

sen. Dabei ist zu beachten, dass diese Erreger eine sehr kurze Inkubationszeit von nur wenigen Tagen haben und daher zu Beginn der Erkrankung Antikörper noch nicht oder nur in niedrigen Konzentrationen vorhanden sind. Bei Legionellose kommt es oft erst spät im Krankheitsverlauf zum Anstieg der Serumantikörper, weshalb Kontrollen bis 6–8 Wochen nach Erkrankungsbeginn sinnvoll sind. Für die akute Therapieentscheidung ist dieser Zeitraum zu lang, weshalb wie in der Legionellose-Diagnostik bei gegebenem Verdacht primär die oben genannten Methoden (direkte Immunfluoreszenz und Kultur aus Trachealsekret und BAL-Flüssigkeit, Urin-Antigennachweis) sowie die PCR (s.u.) eingesetzt werden sollten. Die CMV- und VZV-Serodiagnostik ist bei immunsupprimierten Patienten, z.B. bei Transplantatempfängern, meist nur von geringer Aussagekraft. Hier sollte nach Möglichkeit der direkte Nachweis in durch BAL oder Bürstenabstrich gewonnenem Material mittels Kurzzeitkultur oder Nukleinsäure-Amplifikations-

## Chlamydia pneumoniae

Reinhard Marre

### • Erregerbeschreibung

Obligat intrazelluläre Bakterienart der Gattung *Chlamydia* (früher auch als TWAR bekannt). Aufgrund taxonomischer Arbeiten wurde der Name *Chlamydophila pneumoniae* vorgeschlagen, der sich jedoch bisher nicht durchgesetzt hat.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Chlamydia-pneumoniae-Infektionen kommen nur beim Menschen vor. Die Ersterkrankung erfolgt meist im Kindesalter. Ähnlich wie *M. pneumoniae* ist das Auftreten von C.-pneumoniae-Infektionen großen Schwankungen unterworfen. Zurzeit werden in Deutschland Chlamydia-pneumoniae-Infektionen sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter nur selten nachgewiesen (PID-ARI.net und BMBF Kompetenznetzwerk CAPNETZ 2006, Wellinghausen et al. 2006).

*Chlamydia pneumoniae* verursacht überwiegend leichte Infektionen des oberen Respirationstraktes (Pharyngitis und Bronchitis), gelegentlich Otitis media, Konjunktivitis sowie Pneumonien. Eine früher intensiv diskutierte Beteiligung von *C. pneumoniae* an der Arteriosklerose erscheint eher unwahrscheinlich.

### • Diagnostik

Der mikroskopische Nachweis durch Immunfluoreszenz-Techniken ist unsicher und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, der kulturelle Nachweis Speziallaboratorien vorbehalten. Genomnachweise durch kommerzielle Labore sind verfügbar, die meisten Laboratorien setzen jedoch In-House-Tests an, die kaum evaluiert sind (Reischl et al. 2003).

Der Nachweis der Spezies-spezifischen Antikörper mit Mikroimmunfluoreszenz lässt sich nur mit Einschränkung einsetzen (schwierige Beurteilung, Durchsuchungstiter, im

Einzelfall fehlende Serokonversion), ist jedoch international das akzeptierteste serologische Verfahren. Die so genannte C.-psittaci-KBR reagiert mit einem Titer-Anstieg auch auf eine C.-pneumoniae-Primärinfektion, sodass Fehlbewertungen möglich sind.

### • Prophylaxe

Spezifische Prophylaxemaßnahmen sind nicht bekannt.

### • Spezifische Therapie

Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin), Fluorchinolone, Tetracycline werden eingesetzt und führen zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Es werden keine besonderen Maßnahmen empfohlen.

### • Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

### • Nationales Referenzzentrum

Konsiliarlabor: Institut für Medizinische Mikrobiologie am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Semmelweisstraße 4, 07740 Jena (Ansprechpartner: Prof. Dr. E. Straube), Telefon 03641/93-3196, Fax 0341/93-3474, E-Mail: eberhard.straube@med.uni-jena.de

### • Literatur

PID-ARI.net, BMBF Kompetenznetzwerk: Akute respiratorische Infektionen bei Kindern. Abfrage Mai 2006. www.pid-ari.net. Reischl U, Lehn N, Simnacher U, Marre R, Essig A: Rapid and standardized detection of *Chlamydia pneumoniae* using light cycler real-time fluorescence PCR. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22 (2003) 54–57.

Wellinghausen N, Straube E, Freidank H, von Baum H, Marre R, Essig A: Low Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired pneumonia. Int J Med Microbiol 296 (2006) 485–491.

verfahren angestrebt werden. Zusätzlich braucht es zur Unterscheidung einer Infektion von einer Kolonisation eine zytologische Beurteilung.

### 5.3.7 Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren

Die PCR und andere Amplifikationsverfahren haben bislang beim Erregernachweis außer bei der Tuberkulose (siehe Kap. C3) nur eine geringe Bedeutung. Studien zeigen jedoch, dass sie den serologischen Verfahren bei dem Nachweis von *C. pneumoniae*, *Legionella* und *M. pneumoniae* überlegen sind (höhere Sensitivität und höhere Spezifität). Das Gleiche gilt für alle viralen Erreger von Erkrankungen des Respirationstrakts, für welche die PCR die Nachweismethode der 1. Wahl darstellt.

## 5.4 Stufenplan der spezifischen Diagnostik

Die Indikation für den Einsatz der oben genannten Methoden ist unter Berücksichtigung der Anamnese, des klinischen Schweregrades und der Grundkrankheiten zu stellen.

Bei *ambulant erworbener Pneumonie* junger Patienten ohne Grundkrankheit und bei klinisch günstigem Verlauf ist in der Regel keine spezifische Diagnostik erforderlich. Wenn eine Erregerdiagnostik aufgrund eines Therapieversagen oder wegen der epidemiologischen Häufung ätiologisch ungeklärter Pneumonien angestrebt wird, sollte sie neben einer Sputum-Mikroskopie und -Kultur Verfahren zum Nachweis von *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legio-*

*nella pneumophila* und – falls es die epidemiologische Situation erfordert – auch den direkten Nachweis von Influenzaviren mittels Antigentest oder PCR umfassen. Eine intensiviertere Diagnostik empfiehlt sich bei älteren Patienten oder Vorliegen von Grundkrankheiten.

Bei *nosokomialer Pneumonie* orientiert sich das diagnostische Vorgehen am Schweregrad des klinischen Bildes, wobei jedoch auch das Umfeld der Pneumonie-Entstehung (Normalstation/Intensivstation) berücksichtigt werden sollte. Handelt es sich um einen immunkompetenten Patienten auf einer Normalstation, kann in der Regel wie bei ambulant erworbener Pneumonie vorgegangen werden (Blutkulturen, Sputum-Kultur, eventuell Serologie und Legionella-Antigentest im Urin). Bei Risikopatienten sollte frühzeitig eine invasivere Diagnostik betrieben werden (BAL, Bürstenabstrich).

Besondere Probleme bereitet die Diagnostik der Pneumonie *beim beatmeten Patienten* sowie *bei Immundefekten und Immunsuppression*. Bereits die exakte Feststellung einer Pneumonie ist beim beatmeten Patienten außerordentlich problematisch. Neben neu aufgetretenen Lungeninfiltraten ist insbesondere auf Veränderungen der Körpertemperatur ( $> 38,5\text{ °C}$  oder  $< 36\text{ °C}$ ), purulentes Trachealsekret, eine Verschlechterung des Gasaustausches, Leukozytose ( $> 10\text{ G/l}$ ) und CRP-Erhöhung ( $> 60\text{ mg/l}$ ) zu achten. Die invasive Diagnostik mit Durchführung einer BAL bzw. geschützten Bürstenabstrichen gilt heute neben dem tracheobronchialen Aspirat in Kombination mit quantitativen Kulturen als Standard. Bei immunsupprimierten Patienten geben die Art des Immundefekts, der Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonie nach Beginn der

## Respiratory-syncytial-Virus (RSV)

Wolfgang Jilg

### • Erregerbeschreibung

Wie die Parainfluenzaviren gehört auch das Respiratory-syncytial-Virus (RSV) der Familie der Paramyxoviridae an. Auch hier handelt es sich um ein behülltes Virus mit einem Durchmesser von 150–300 nm und einer ausgeprägten Pleomorphie. Das Genom des Virus besteht aus einer einzelsträngigen RNA negativer Polarität, die zusammen mit einem RNA-bindenden Nukleokapsid-Protein und weiteren viralen Proteinen das helikale Nukleokapsid des Erregers bildet. Im Gegensatz zu allen anderen Vertretern der Familie der Paramyxoviridae besitzt das RSV keine hämagglutinierenden Eigenschaften; auch eine Neuraminidase-Aktivität fehlt (Hall und McCarthy 2001).

### • Erreger-Wirts-Beziehung

RSV ist weltweit verbreitet. Es ist einer der wichtigsten und häufigsten Erreger von kindlichen Atemwegserkrankungen, insbesondere Säuglinge zwischen sechs Wochen und neun

Monaten entwickeln schwere Bronchiolitiden und Pneumonien. In der nördlichen Hemisphäre kommt es zu jährlichen Epidemien mit einem Erkrankungsgipfel im Februar und März. Infolgedessen sind bereits 2-Jährige zu nahezu 100% durchseucht. Reinfektionen kommen in allen Altersgruppen vor. Sie verlaufen im Allgemeinen milder als die Erstinfektion, aber ältere Menschen und vor allem Personen mit Immundefekten können schwer erkranken (Domachowske und Rosenberg 1999). Das Virus wird durch Tröpfcheninfektion und Kontakt mit infiziertem Nasenrachensekret übertragen. Es ist ein häufiger Erreger von Hospitalinfektionen, wo es über eine Infektion von Pflegepersonen, aber auch durch kontaminierte Hände des Personals weiterverbreitet wird (Karanfil et al. 1999).

RSV befällt die Epithelien des Nasopharynx und breitet sich von hier per continuitatem und durch aspiriertes Sekret in die tieferen Atemwege (Bronchien, Bronchiolen, Alveolen)



## Respiratory-syncytial-Virus (RSV) (Fortsetzung)

aus. Bei der für die RSV-Infektion typischen Bronchiolitis kommt es zur Nekrose und Zerstörung des Flimmerepithels, zu einem ödematösen peribronchiolären Infiltrat und massiver Schleimsekretion. Eine intakte zelluläre Immunabwehr ist wichtig für eine Beendigung dieses Zustandes, wie die besonders schweren Verläufe bei Immunsupprimierten zeigen; andererseits werden Immunmechanismen auch für die Pathogenese der Erkrankung verantwortlich gemacht. So werden eine gesteigerte Zellzerstörung durch spezifische CD8-positive Lymphozyten, eine Komplement-Aktivierung durch Immunkomplexe und – aufgrund der häufig bei Kindern mit Bronchiolitis beobachteten verstärkten IgE-Sekretion – eine autoimmunale Komponente als zusätzliche pathogene Faktoren diskutiert. Für die Überwindung der Infektion sind neben zellulären Faktoren auch spezifische Antikörper in Atemwegssekreten und im Serum notwendig. Trotzdem ist die resultierende Immunität nur kurzlebig und unvollständig. Reinfektionen sind häufig, wobei allerdings die Schwere der Erkrankung in diesem Fall geringer ist und mit jeder erneuten Infektion weiter abzunehmen scheint.

Der erste Kontakt mit RSV findet üblicherweise in den ersten beiden Lebensjahren statt. Zeichen einer Infektion der oberen Atemwege mit Schnupfen, Halsentzündung und Fieber sind die Folge. In der besonders gefährdeten Altersgruppe der sechs Wochen bis neun Monate alten Kinder kommt es bei 25–40% zu einem Übergreifen auf die tieferen Atemwege. Bronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie sind die Folgen, die sich in Fieber, keuchendem Husten, zunehmender Dyspnoe und Zyanose äußern. Häufige Folgekrankheit ist eine Otitis media (Heikinen et al. 1999). Ein besonders hohes Risiko für schwere Verläufe haben Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, Frühgeborene, Kinder mit Immundefekten oder mit chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen. Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen imponiert eine (Re-)Infektion mit RSV meist als banale Erkältungskrankheit, kann aber bei Immunsupprimierten und Älteren schwere Formen bis hin zur Pneumonie annehmen (Ebbert und Limper 2005).

### • Diagnostik

Der Erreger kann in Rachenspülwasser, Rachen- oder Nasensekret oder Bronchialsekret nachgewiesen werden. Verwendet werden Immunfluoreszenz-Verfahren zum Nachweis viraler Antigene oder RNA-Nachweis mittels PCR. Auch die Virusanzucht ist möglich. Serologische Verfahren (KBR, ELISA) erlauben den Nachweis spezifischer Antikörper; für die Diagnose einer akuten Erkrankung sind sie aber nur bedingt tauglich, da sie zu Beginn der Erkrankung unter Umständen noch nicht oder nur in niedrigen Titern vorhanden sind. Zweiterkrankungen führen oft zu nur geringen Antikörperanstiegen, eine IgM-Antikörper-Antwort kann ausbleiben oder ist verzögert.

### • Prophylaxe

Mehrfache Versuche mit experimentellen Tot- und Lebendimpfstoffen waren erfolglos; derzeit gibt es keine etablierte aktive Immunisierung gegen RSV. Für besonders gefährdete

Kinder (Frühgeborene, die zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind, Kinder unter zwei Jahren mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch signifikanten Herzfehlern) besteht die Möglichkeit einer passiven Immunisierung mit dem „humanisierten“ monoklonalen Antikörper Palivizumab. Das Präparat wird monatlich während der RSV-Saison intramuskulär verabreicht (Vogel et al. 2002).

### • Therapie

Ribavirin als Aerosol zur Inhalation wird bei schweren Formen der Bronchiolitis und bei Pneumonien eingesetzt; seine Wirkung ist aber umstritten (Ventre und Randolph 2004).

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Vor allem im Krankenhaus sind strikte Infektionskontrollmaßnahmen zur Verhütung nosokomialer Infektionen notwendig: Infizierte sollten isoliert werden (Einzelisolierung bzw. Kohortenisolierung), konsequente Handhygiene des Personals ist essentiell, möglicherweise infiziertes Personal sollte im Umgang mit einem Patienten Mund-Nasenschutz tragen und nicht mit Hochrisikopatienten (Frühgeborene, Kleinkinder mit chronischen pulmonalen oder kardialen Erkrankungen) in Kontakt treten.

### • Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

### • Nationale Referenzzentren

Konsiliarlaboratorium für respiratorische Syncytialviren (RSV), Parainfluenzaviren, Metapneumoviren: Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg (Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. A. Rethwilm, Herr Dr. B. Weißbrich), Telefon 0931/201-49962 oder -49554; Telefax 0931/201-49561, E-Mail: virusdiag@vim.uni-wuerzburg.de.

### • Literatur

- Domachowske JB, Rosenberg HF: Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 12 (1999) 298–309.
- Ebbert JO, Limper AH: Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration* 72 (2005) 263–269.
- Hall CB, McCarthy C: Respiratory Syncytial Virus. In: Knipe DM, Howley PM (eds.): *Fields Virology*. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp. 2008–2026.
- Heikinen T, Thint M, Chonmaitree T: Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 340 (1999) 260–264.
- Karanfil LV, Conlon M, Lykens K, Masters CF, Forman M, Griffith ME, Townsend TR, Perl TM: Reducing the rate of nosocomially transmitted respiratory syncytial virus. *Am J Infect Control* 27 (1999) 91–96.
- Ventre K, Randolph A: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2004) CD000181.
- Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Grimwood K, Mildenhall L, Richardson V, Rowley S: Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health* 38 (6) (2002) 550–554.

Immunsuppression und der Infiltratcharakter erste Hinweise auf die mögliche Ätiologie. Eine invasive Diagnostik muss hier frühzeitig erfolgen, und das Spektrum der mikrobiologischen, parasitologischen und serologischen Untersuchungen ist in enger Absprache mit dem mikrobiologischen Labor festzulegen. Die diagnostischen Möglichkeiten bei verschiedenen, unter Immunsuppression auftretenden Pneumonie-Formen werden in Kapitel D7, die speziellen diagnostischen Vorgehensweisen bei HIV-positiven Patienten in Kapitel C8 ausführlich dargestellt.

## 6 Therapie

### 6.1 Ambulant erworbene Pneumonie

Die symptomatische Therapie besteht in ausreichender Flüssigkeitszufuhr und der Gabe von Analgetika bei Pleura-Schmerzen und Sauerstoffgabe bei schwerer Gasaustauschstörung. Die Expektoration wird durch die ausreichende Flüssigkeitsgabe begünstigt und kann durch orale Gabe von Mukolytika zusätzlich gefördert werden. Schlüssel zur Genesung der Patienten ist aber die kalkulierte antibiotische Therapie anhand der beschriebenen Risikofaktoren, der Art der Pneumonie, epidemiologischer Aspekte und der lokalen Resistenzsituation. Für die Therapie werden verschiedene Gruppen von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie unterschieden, nämlich Patienten mit und diejenigen ohne Risikofaktoren sowie Patienten mit ambulanter Therapie und diejenigen, welche hospitalisiert werden müssen. Grundlage für diese Empfehlung sind die gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, die wir hier auszugsweise wiedergegeben (Höffken et al. 2005).

#### 6.1.1 Therapie bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren

Die kalkulierte Initialtherapie soll die in dieser Gruppe häufigen Erreger erfassen und bei oraler Applikation eine gute Bioverfügbarkeit aufweisen, ohne unnötig breit zu sein. Geeignet hierfür sind z.B. die neueren Makrolide Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin. Trotz einzelner Fallberichte und einer Fallkontrollstudie über Therapieversagen einer Makrolid-Therapie kann diese Substanzgruppe bei Patienten mit unkomplizierter ambulant erworbener Pneumonie in Ländern, wo die Makrolid-

Resistenz der Pneumokokken nicht zu hoch ist, immer noch empfohlen werden. Die Erfolgsraten klinischer Studien bei Patienten mit unkomplizierten, ambulant therapierbaren Pneumonien liegen mit einer Makrolid-Monotherapie unverändert um 90%, ohne dass Unterschiede gegenüber Vergleichssubstanzen (unter anderem Fluorchinolone, Ketolide) gefunden wurden (Tellier et al. 2004). Bei einem weiteren Anstieg der Resistenzraten gegenüber Makroliden sind ausreichende Ansprechraten möglicherweise nicht mehr gewährleistet. Zu therapeutischen Alternativen in einer solchen Situation gehören auch Ketolide wie Telithromycin, die eine ausreichende Aktivität gegenüber Makrolid-resistenten Pneumokokken aufweisen. In kontrollierten Therapiestudien war eine Monotherapie mit hoch dosiertem Amoxicillin mit oder ohne  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor ebenfalls gut wirksam (Petipretz et al. 2002). Die hierbei in Kauf zu nehmende Wirkungslücke gegenüber *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* und *L. pneumophila* scheint bei unkomplizierter Erkrankung die Effektivität dieser Therapie nicht zu beeinträchtigen. Eine hochgradige Penicillinresistenz von *S. pneumoniae* ist weiterhin so selten, dass bei ausreichender Dosierung nicht mit resistenzbedingtem Therapieversagen bei Pneumokokken-Infektionen zu rechnen ist. Eine Alternative ist Doxycyclin. Die Resistenzraten sind derzeit bei Pneumokokken nicht höher als die gegenüber Makroliden. Bei Unverträglichkeit gegenüber den genannten Substanzklassen können die Oralcephalosporine Cefuroxim-Axetil oder Cefpodoxim-Proxetil eingesetzt werden. Für die Überlegenheit einer Kombinationstherapie von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika mit Makroliden gibt es bei dieser Patientengruppe keine ausreichende Evidenz aus kontrollierten Studien.

Die Therapie mit den Fluorchinolonen Levofloxacin oder Moxifloxacin ist eine weitere Alternative, erfasst aber ein unnötig breites Spektrum und wird, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden, in dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Der Einsatz von Ciprofloxacin ist wegen der bekannten unzureichenden Aktivität gegenüber *S. pneumoniae*, der Dokumentation von Therapieversagen und der Entwicklung von Resistenzen gegenüber modernen Fluorchinolonen in der Therapie der CAP grundsätzlich nicht indiziert (Gordon und Kauffman 1990).

#### 6.1.2 Therapie bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren

Wegen des erweiterten Erregerspektrums wird für die kalkulierte Therapie in dieser Gruppe primär die Gabe eines auch gegenüber Enterobakterien wirksamen  $\beta$ -Laktam-Antibiotikums empfohlen. Eine Aminopenicillin/ $\beta$ -Laktamase-Inhibitor-Kombination ist auch gegenüber *S. aureus*,

den meisten  $\beta$ -Laktamase-bildenden Enterobakterien sowie Anaerobiern wirksam (Lode et al. 2004, Okimoto et al. 2003). Zu den alternativ einsetzbaren Cephalosporinen gehören Cefuroxim-Axetil und Cefpodoxim-Proxetil. Wenn *Legionella* spp., *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae* ebenfalls erfasst werden sollen, kann zusätzlich ein Makrolid-Antibiotikum gegeben werden. Für die Notwendigkeit einer generellen Kombinationstherapie liegen allerdings für den ambulanten Bereich keine ausreichenden Daten vor.

Eine weitere Alternative stellt die Monotherapie mit einem neueren Fluorchinolon mit Pneumokokken-Wirksamkeit (Levofloxacin, Moxifloxacin) dar. Diese Substanzen sind gegenüber allen relevanten Erregern wirksam und haben sich in randomisierten Studien als mindestens so effektiv wie die teils in Kombination eingesetzten Vergleichssubstanzen erwiesen (File et al. 1997, Gotfried et al. 2002, Höffken et al. 2001). Gegen einen zu breiten Einsatz spricht allerdings das Risiko der Resistenzentwicklung (Scheld 2003).

## Legionella pneumophila, Legionella-Spezies

Reinhard Marre

### • Erregerbeschreibung

*Legionella pneumophila* gehört zur Gattung *Legionella* mit mehr als 40 Spezies, von denen die meisten nur im aquatischen System nachweisbar sind, jedoch keine Humanpathogenität besitzen. Neben *Legionella pneumophila* werden unter anderem *L. micdadei*, *L. bozemanii* und *L. dumoffi* gelegentlich als Infektionserreger nachgewiesen. *Legionella pneumophila* und auch andere Legionella-Spezies lassen sich aufgrund ihrer antigenen Eigenschaften noch in Serovaren differenzieren.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Bakterien der Gattung *Legionella* kommen im aquatischen Milieu vor. Freilebende Amöben dienen als Erregerreservoir. Bei Inhalation erregerhaltiger Aerosole und bei lokaler oder allgemeiner Infektabwehrschwäche kann es zu Infektionen kommen. Es erkranken überwiegend Männer an Legionellose. Rauchen, chronische Emphysem-Bronchitis und maschinelle Beatmung erhöhen die Empfänglichkeit für Legionellen. Die Legionärskrankheit tritt sowohl endemisch als auch epidemisch auf, gelegentlich im Rahmen nosokomialer Ausbrüche.

Die Legionärskrankheit ist eine Broncho- oder Lobärpneumonie und für ca. 5% aller bakteriellen Pneumonien verantwortlich. Extrapulmonale Lokalisationen von Legionellen sind sehr selten, werden jedoch im Einzelfall nachgewiesen. Die Letalität der Legionellen-Infektion wird auf 20–30% geschätzt. Eine andere Variante der Legionellen-Infektion ist das Pontiac-Fieber, welches grippeähnlich verläuft, 2–3 Tage anhält und spontan ausheilt.

### • Spezifische Diagnostik

Der kulturelle Nachweis aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialspülungen und Tracheal-aspiraten ist in qualifizierten Laboratorien möglich, erfordert jedoch mehrere Tage. Er ist zum Nachweis anderer Spezies als *L. pneumophila* 1 und zur Identitätsabklärung bei Epidemien nützlich. Der Nachweis mittels direktem Immunfluoreszenz-Test ist zugunsten eines Antigennachweises mittels ELISA verlassen worden. Der ELISA-Test weist Legionella-pneumophila-Antigen, das im Urin ausgeschieden wird, nach und erfasst mit hoher Sensitivität schwere Infektionen durch *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 (Yzerman et al. 2002). Nukleinsäure-Amplifikations-Verfahren sind etabliert und setzen sich vor

allem für den Nachweis aus respiratorischen Materialien zunehmend in der Diagnostik durch (Reischl et al. 2002). Der Antikörper-Nachweis gelingt oft erst in der Phase der Rekonvaleszenz und ist daher für epidemiologische Zwecke sinnvoll.

### • Prophylaxe

Krankenhaushygienische Maßnahmen und Überwachung bzw. Sanierung des Leitungswassersystems sind für die Prävention nosokomialer Legionella-Infektionen entscheidend.

### • Spezifische Therapie

Die Therapie einer Legionellose erfolgt mit Fluorchinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin) oder Makroliden. Der Nutzen einer Kombination mit Rifampicin ist nur mit Erythromycin sinnvoll. Die Kombination mit Clarithromycin senkt den Serumspiegel ab und sollte deshalb vermieden werden.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht beobachtet worden. Allerdings sollte der Nachweis einer Legionellose Anlass für eine Suche nach Infektionsquellen sein, damit durch geeignete hygienische Maßnahmen weitere Legionellen-Infektionen vermieden werden können.

### • Meldepflicht

Namentlich ist der direkte oder indirekte Nachweis von *Legionella* meldepflichtig, sofern der Nachweis auf eine akute Infektion hinweist.

### • Nationales Referenzzentrum

Konsiliarlaboratorium für Legionellen: Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums der TU Dresden, Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden (Ansprechpartner: Dr. Chr. Lück), Telefon 0351/458-6580, Telefax 0351/458-6310, E-Mail: christian.lueck@mailbox.tu-dresden.de.

### • Literatur

Reischl U, Linder H, Lehn N, Landt O, Barratt K, Wellinghausen N: Direct detection and differentiation of *Legionella* spp. and *Legionella pneumophila* in clinical specimens by dual-color real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol* 40 (2002) 3814–3817.  
Yzerman EPF, Boer JW, Lettinga KD, Schellekens J, Dankert J, Peeters M: Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' Disease in The Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology* 40 (2002) 3232–3236.

### 6.1.3 Therapie bei hospitalisierten Patienten

Im Gegensatz zum ambulanten Bereich sollte die initiale Therapie im Krankenhaus zunächst parenteral erfolgen. Ein Umsetzen auf eine orale Sequenztherapie kann rasch

(z.B. nach 2–3 Tagen) erfolgen. Vorteile sind kürzere Liegezeiten und niedrigere Gesamtkosten bei gleicher klinischer Wirksamkeit (Castro-Guardiola et al. 2001). Prinzipiell eignen sich in erster Linie Kombinationen aus  $\beta$ -Laktam-Antibiotika mit Makroliden. Als Alternative

## Metapneumovirus

Dieter Neumann-Haefelin

### • Erregerbeschreibung

Im Jahr 2001 wurde in niederländischen Archivproben von Kindern mit Atemwegserkrankungen ungeklärter Ätiologie ein neues respiratorisches Virus der Paramyxovirus-Familie Pneumovirinae entdeckt (van den Hoogen et al. 2001). Mit ca. 40% Homologie auf Proteinebene zu Respiratory-syncytial-Virus (RSV) und ca. 70% zu dem aviären Metapneumovirus sowie aufgrund seiner typischen Genom-Architektur wurde es dem Genus Metapneumovirus zugeordnet und trägt den Speziesnamen Humanes Metapneumovirus (HMPV). Aus bisherigen Studien ist auf die Verbreitung von zwei HMPV-Subtypen (A und B) mit mehreren Untergruppen und erheblicher Variabilität zu schließen (Huck et al. 2006). Die Morphologie (Negativ-Einzelstrang-RNA mit helikalem Kapsid in einer ca. 200 nm weiten Lipidhülle mit Glykoprotein-Spikes) und die geringe Umweltresistenz entsprechen den lange bekannten Mitgliedern der Paramyxovirus-Familie.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Die Durchseuchung scheint weltweit ohne größere geographische Unterschiede bis zum fünften Lebensjahr nahezu 100% zu erreichen. Die meisten HMPV-Infektionen treten im ersten und zweiten Lebensjahr, vornehmlich in den Wintermonaten auf, und ihr Häufigkeitsgipfel scheint in der Regel außerhalb der Hauptinzidenz-Perioden der RSV-Infektion zu liegen.

HMPV infiziert das Schleimhautepithel der oberen und unteren Atemwege und verursacht dort nach kurzer Inkubationszeit (3–7 Tage) destruktive und entzündliche Veränderungen. Das bis heute beschriebene Spektrum subklinischer bis schwerster Erkrankungen bei Kindern ähnelt weitgehend dem der RSV-Infektion. Schwere Verläufe kommen aber wohl seltener als bei RSV vor. Die Bedeutung von HMPV als Krankheitserreger bei Erst- und Reinfektionen von Kindern, Erwachsenen und (z.B. immundefizienten) Risikopatienten ist aber noch nicht eindeutig definiert (Boivin et al. 2002). Die Möglichkeit einer Prädisposition für spätere obstruktive Atemwegserkrankungen wird bei HMPV ebenso wie bei RSV diskutiert.

Die Ausscheidung von HMPV in allen respiratorischen Sekreten führt zur Übertragung durch Tröpfchen- und Schmierinfektion (bei hospitalisierten Patienten auch nosokomial; Boivin et al. 2003).

### • Diagnostik

Bisher ist nur der HMPV-Nukleinsäure-Nachweis aus Nasopharyngealsekret, Rachenabstrich- oder Bronchiallavage-Material mittels RT-PCR in Speziallabors etabliert. Immuno-

logische Tests (Antikörper- und Antigennachweis) sind noch im Entwicklungsstadium und die Virusisolierung hat nur wissenschaftliche Bedeutung.

### • Prophylaxe

Es gibt bisher keine Erfolg versprechenden Ansätze zur Entwicklung aktiver oder passiver Immunisierungsverfahren.

### • Therapie

Medikamente zur kausalen Therapie HMPV-verursachter Erkrankungen sind nicht verfügbar. In den allermeisten Fällen ist eine lindernde symptomatische Therapie bis zur Spontanheilung ausreichend.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Im täglichen Leben sind die Übertragung von HMPV und die Erkrankungsinzidenz bei Kindern kaum zu beeinflussen. In Kinderkrankenhäusern und in Pflegeeinrichtungen für komplikationsgefährdete Patienten jeden Alters sind aber strikte Hygiene, einschließlich Händedesinfektion mit den üblichen alkoholischen Desinfektionsmitteln, im Hochrisikobereich Gebrauch von Einmalhandschuhen angezeigt, um nosokomiale Erkrankungen zu verhindern. Besonders bei immunsupprimierten Patienten muss mit längerer Ausscheidungsdauer gerechnet werden.

### • Meldepflicht

In Deutschland, Österreich und der Schweiz besteht keine Meldepflicht.

### • Konsiliarlaboratorium

Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, Versbacher Straße 7, 97078 Würzburg (Ansprechpartner: Prof. Dr. Axel Rethwilm, Dr. B. Weißbrich), Telefon 0931/201-499 62 oder -495 54, Telefax 0931/201-495 61, E-Mail: virusdiag@vim.uni-wuerzburg.de.

### • Literatur

Boivin G, Abed Y, Pelettier G, Ruel L, Moisan D, Cote S, Peret TC, Erdman DD, Andersen LJ: Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 186 (2002) 1330–1334.  
Boivin G, de Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, Bergeron M, Dery P: Human Metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 9 (2003) 634–640.  
Huck B, Scharf G, Neumann-Haefelin D, Puppe W, Weigl J, Falcone V: Novel human metapneumovirus sublineage. *Emerg Infect Dis* 12 (2006) 147–150.  
van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Med* 7 (2001) 719–724.

können die Pneumokokken-wirksamen Fluorchinolone Levofloxacin oder Moxifloxacin eingesetzt werden. Diese können dank der ausgezeichneten oralen Bioverfügbarkeit schon initial oral verabreicht werden. Zusätzlich wird das Risiko einer Infektion mit *P. aeruginosa* anhand der folgenden Risikofaktoren abgeschätzt: pulmonale Komorbidität, stationärer Aufenthalt in den letzten 30 Tagen, Glukokortikoid-Therapie, Aspiration, Breitspektrum-Antibiotikatherapie über mehr als sieben Tage innerhalb des letzten Monats und/oder Malnutrition.

Bei hospitalisierten Patienten *ohne Risiko* für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird trotz des geringen Evidenz-Niveaus eine Kombinationstherapie bestehend aus einem nicht Pseudomonas-aktiven  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum plus einem Makrolid empfohlen. Eine Monotherapie mit einem  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum ist ebenfalls möglich. Eine Alternative stellt eine Therapie mit den Fluorchinolonen Levofloxacin oder Moxifloxacin dar.

Bei hospitalisierten Patienten *mit Risiko* für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird eine Kombinationstherapie aus einem Pseudomonas-aktiven  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum in Kombination mit einem Makrolid oder eine Therapie mit einem Pseudomonas-aktiven Fluorchinolon empfohlen.

Eine Monotherapie mit einem Pseudomonas-aktiven  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum ist ebenfalls möglich. Bei Gabe von Ciprofloxacin muss zusätzlich ein Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen grampositive Kokken (z.B. Clindamycin) verabreicht werden.

Über die **optimale Therapiedauer** liegen bei der ambulant erworbenen Pneumonie keine zuverlässigen Daten vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Regel zu lange therapiert wird. In einer kürzlich erschienen Studie konnte gezeigt werden, dass die mediane Therapiedauer bei gleichem Therapieresultat von zwölf auf fünf Tage reduziert werden konnte, wenn bei einem Procalcitonin-Wert  $< 0,25$  ng/ml die Therapie gestoppt wurde (Christ-Crain et al. 2006). Die bisher empfohlene Therapiedauer von 7–10 Tagen dürfte somit immer noch zu lang sein. In der Erforschung befinden sich derzeit galenische Formulierungen, die z.B. auch eine Einmalgabe eines Antibiotikums bei milder ambulant erworbener Pneumonie ermöglichen sollen (Drehobl et al. 2005).

Bei **viraler Pneumonie** ist eine spezifische Therapie im Falle der Influenza sowie der seltenen Varizellen-Pneumonie möglich. Die Therapie der Influenza A mit Amantadin

## Mycoplasma pneumoniae

Reinhard Marre

### • Erregerbeschreibung

*Mycoplasma pneumoniae* besitzt keine Zellwand und ist daher auch mittels Gramfärbung nicht darstellbar. Mykoplasmen wurden früher den Viren zugeordnet.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Hohe Wirtsspezifität. Aerogene Übertragung; endemische, zum Teil epidemische Ausbreitung, die in mehrjährigen Zyklen erfolgt.

*Mycoplasma pneumoniae* verursacht im Wesentlichen leichtere, spontan ausheilende Infektionen des Respirationstraktes (Tracheobronchitis, Pneumonie), jedoch auch schwere Verläufe insbesondere bei Immunsuppression, vorausgehenden anderen bakteriellen pulmonalen Infektionen und Sichelzellanämie. Extrapulmonale Infektionen wie Exantheme, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom, Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen und neurologische Komplikationen werden beobachtet. Kälteagglutinine wurden in einer finnischen Studie in 50–70% aller *M. pneumoniae*-Infektionen nachgewiesen. Sie sind auf oligoklonale Antikörper gegen das I-Antigen der Erythrozyten zurückzuführen.

### • Spezifische Diagnostik

Der kulturelle Nachweis von *M. pneumoniae* ist langwierig, unsicher und aufwändig und daher Speziallaboratorien und Spezialfragestellungen vorbehalten. Nukleinsäure-Amplifikations-Verfahren zum Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* aus respiratorischen Materialien setzen sich zuneh-

mend durch. Der IgM-ELISA-Nachweis ist eher im Kindesalter, der IgG-ELISA-Nachweis eher im Erwachsenenalter positiv. Die Relevanz des IgA-Nachweises bei akuter *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion ist umstritten und wird wahrscheinlich überschätzt.

### • Prophylaxe

Spezifische, prophylaktische Verfahren sind nicht etabliert.

### • Spezifische Therapie

Die Therapie einer *M. pneumoniae*-Infektion erfolgt mit Tetracyclinen oder Makroliden. Zellwandwirksame Antibiotika sind bei *M. pneumoniae* unwirksam.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Es werden keine besonderen Maßnahmen empfohlen.

### • Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

### • Nationales Referenzzentrum

Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen: Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums der TU Dresden, Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden (Ansprechpartner: Prof. Dr. E. Jacobs) Telefon 0351/458-6550, Telefax 0351/458-6310, E-Mail: enno.jacobs@mailbox.tu-dresden.de.

### • Literatur

Waites KB, Talkington DF: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* 17 (2004) 697–728.

hat sich in Deutschland nicht durchgesetzt, obwohl eine entsprechende Präparatezulassung existiert. Mittel der Wahl sind heute die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir und Oseltamivir, die sich zur Therapie der Influenza A und B eignen (siehe Kap. C2). Beide Substanzen sind sehr gut verträglich und führen – im Gegensatz zu Amantadin – nur sehr selten zur Ausbildung von therapieresistenten Stämmen. Entscheidend für die Wirksamkeit ist die **möglichst frühe Gabe** nach Beginn der Symptomatik, idealerweise innerhalb von zwölf Stunden. Die Behandlung reduziert die Beschwerden, verkürzt die Erkrankungsdauer und verringert die Gefahr von bakteriellen Komplikationen. Eine Gabe 36–48 Stunden oder länger nach Beginn der Symptomatik ist in der Regel nicht mehr sinnvoll (Moscona 2005).

Zanamivir wird in einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich als Inhalation eingesetzt; die Therapiedauer beträgt fünf Tagen (The MIST Study Group 1998). Oseltamivir wird oral appliziert; Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren erhalten täglich zweimal eine Kapsel à 75 mg, jüngere Kinder entsprechend weniger (als Suspension). Wie bei Zanamivir wird die Therapie fünf Tage lang durchgeführt. Oseltamivir kann auch prophylaktisch angewandt werden. Eine Varizellen-Pneumonie sollte sofort mit Aciclovir ( $3 \times 10$  mg/kg KG/Tag i.v. über 5–10 Tage) behandelt werden.

## 6.2 Nosokomiale Pneumonie

Auf der Intensivstation ist es von ausnehmender Bedeutung, das lokale Erregerspektrum zu kennen, da es in Deutschland erhebliche Unterschiede zum Beispiel für die Häufigkeit von MRSA-Isolaten gibt (siehe Kap. C1 und D1). Somit sind **Kenntnisse über das Erregerspektrum** der nosokomialen Pneumonie und ihr Resistenzverhalten auf der jeweiligen Station die Grundlage. Wo dies nicht gegeben ist, können ersatzweise nationale epidemiologische Daten herangezogen werden. Nach Erhebungen des KISS aus dem Jahr 2003 sind die folgenden Erreger und Erregersfamilien für mehr als 75% der Pneumonien auf Intensivstationen verantwortlich (Gastmeier 2003):

- *Staphylococcus aureus* (darunter 18% Methicillin-resistente Stämme): 24%
- gramnegative Enterobakterien (*Klebsiella spp.* > *Escherichia coli* > *Enterobacter spp.*): 33%
- *Pseudomonas aeruginosa*: 17%.

Mikrobiologische Überwachungskulturen (Rachen- und Analabstrich einmal wöchentlich) sind im Intensivbereich unter Umständen sinnvoll, da sie das aktuelle Keimspektrum einschließlich der Resistenzsituation reflektieren. Da

die Kolonisierung der Patienten der Infektion in der Regel vorausgeht, können aus dieser Information unter Umständen Rückschlüsse auf die Ätiologie gezogen werden (Bonten 1996). Die initiale antimikrobielle Therapie muss aber in der Regel in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers als empirische Therapie begonnen werden. Die Grundlage der Auswahl von Antibiotika in der Therapie der nosokomialen Pneumonie ist ihre Wirksamkeit gegenüber den oben genannten bakteriellen Erregern. Für die kalkulierte antimikrobielle Therapie ist weiter die Tatsache entscheidend, ob ein Patient spontan atmet oder maschinell (invasiv oder nichtinvasiv) beatmet wird. Bei spontan atmenden Patienten werden seltener multiresistente Erreger gefunden (typisches frühes Erregerspektrum bei diesen Patienten: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Enterobacteriaceae). Darüber hinaus ist von Bedeutung, ob die Pneumonie innerhalb der ersten fünf Tage nach der Krankenhausaufnahme (Erregerspektrum: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, Enterobacteriaceae) oder später aufgetreten ist (Erregerspektrum: zusätzlich MRSA, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* etc.). Zusätzliche Faktoren, die das Erregerspektrum beeinflussen, sind: Alter, strukturelle Lungenerkrankungen, eine antibiotische Vorbehandlung sowie der Schweregrad der Pneumonie. Im Wesentlichen können drei verschiedenen Therapien empfohlen werden:

- In der Therapieoption I stehen alternativ Cephalosporine der Gruppe 2/3a, Aminopenicilline in Kombination mit einem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (BLI) sowie Fluorchinolone der Gruppe 3/4 als Monotherapie zur Verfügung.
- In der Therapieoption II stehen Acylaminopenicilline in Kombination mit einem BLI, Cephalosporine der Gruppe 3b, Fluorchinolone der Gruppe 2/3 oder Carbapeneme als Monotherapie zur Verfügung.
- In der Therapieoption III ist grundsätzlich eine Kombinationstherapie erforderlich. Hier werden Cephalosporine der Gruppe 3b, Acylaminopenicilline in Kombination mit einem BLI oder Carbapeneme vorzugsweise mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2/3 kombiniert.

Diese Therapieempfehlungen gelten ausschließlich für die kalkulierte Antibiotikatherapie vor oder ohne Erregernachweis. Bei Nachweis von *Pseudomonas spp.* oder *Acinetobacter spp.* sollte abweichend von diesem Schema immer eine geeignete Kombinationstherapie durchgeführt werden. Traditionell sind Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für  $\beta$ -Laktam-Antibiotika. Allerdings wird diese Kombination heute kritischer gesehen, da eine Meta-Analyse keinen Überlebensvorteil der  $\beta$ -Laktam-Therapie in Kombination mit einem Aminoglykosid zumindest bei

## SARS - Coronavirus

Christian Drosten

### • Erregerbeschreibung

Behülltes Plusstrang-RNA-Virus: Genus Coronavirus, Familie Coronaviridae, Ordnung Nidovirales. Prototypen für humanpathogene Coronaviren sind neben SARS-Coronavirus: humanes Coronavirus 229E und NL63 (phylogenetische Gruppe I), humanes Coronavirus OC43 und HKU1 (phylogenetische Gruppe II). SARS-Coronavirus gehört der Gruppe II an, bei allerdings sehr entfernter Verwandtschaft. Die Gruppe III enthält keine humanpathogenen Stämme (aviäre Coronaviren). Virion-Durchmesser aller Coronaviren ca. 120 nm. Auffällig sind ca. 20 nm große Glykoproteine (Peplomere), die elektronenoptisch als „Strahlenkranz“ (Corona) imponieren. Die Genome der Coronaviren sind mit ca. 27–32 kb deutlich größer als bei allen übrigen RNA-Viren. Das Genom des SARS-Coronavirus liegt mit etwa 29 700 kb im mittleren Bereich. SARS-Coronavirus verliert bei Eintrocknen auf Oberflächen innerhalb von Stunden seine Infektiosität. Alle für behüllte Viren verfügbaren Desinfektionsmittel sind gegen SARS-Coronavirus sehr gut wirksam.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Das wahrscheinlichste Wirtstier des SARS-Coronavirus ist die chinesische Hufeisenfledermaus (*Rhinolophus spp.*). Ein Teil der in diesem Wirt persistierenden Viruspopulation ist in der Lage, über eine Bindung an das membranständige Angiotensin-Konversionsenzym II (ACE2) in menschliche Pneumozysten einzudringen. Der gleiche Rezeptor findet sich auch auf Zellen der Darmmukosa und des Nierenepithels. Nach Rezeptorbindung, Membranverschmelzung und Nukleinsäure-Freisetzung erfolgt zunächst von der 5'-cap-tragenden, 3'-polyadenylierten Genom-RNA die Translation eines großen offenen Leserahmens (ORF 1a), der unter anderem zwei Proteasen kodiert. Durch ribosomale Leserahmenverschiebung wird vom gleichen Startcodon auch ein zweiter, noch größerer Leserahmen translatiert (ORF 1ab), aus dem die Hauptprotease die wichtigsten Replikationsenzyme proteolytisch freisetzt. Durch die RNA-abhängige RNA-Polymerase wird dann vom Genom-Ende her eine Minusstrangkopie erstellt. Neben der Vollgenom-Kopie entstehen auch Minustränge, deren Synthese durch einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus an definierten Regulationssequenzen (TRS, transcription regulating sequences) unterbrochen wird. Wahrscheinlich durch einen Matrizenwechsel der RNA-Polymerase wird ein 68 bp umfassender Abschnitt des Genom-Anfangs (Leader) an die entstehenden subgenomischen Minustränge fusioniert. Durch unterschiedlich starke Ausprägung des Stop-/Fusionsmechanismus entsteht ein Satz verschieden großer subgenomischer RNAs, die sämtlich an ihrem 5'- und 3'-Ende mit dem Gesamtgenom identisch sind. Von allen Minusträngen werden Plusstrang-Kopien erstellt, die nach Ankopplung der cap-Struktur als mRNAs fungieren. Die gesamte Transkription und Replikation des Genoms findet im Zytoplasma statt, jedoch gibt es Hinweise auf eine nukleäre Lokalisation des Kapsid-Proteins.

SARS-Coronavirus repliziert vor allem in der Lunge und löst dort durch direkte Zytotoxigenität und durch immunologi-

sche Reaktionen ein schweres akutes Atemwegssyndrom im Sinne eines ARDS (acute respiratory distress syndrome) aus. Auch im Darm findet eine Replikation statt, die in variablen Anteilen von Patienten (30–60%) mit Diarrhö einhergeht. Aus dem Darm wird das Virus deutlich länger ausgeschieden als aus der Lunge. Nach Auftreten einer humoralen Immunantwort wird das Virus schnell aus dem Körper eliminiert. Persistierende Infektionen sind bei Menschen nicht bekannt.

### • Krankheitsverlauf

Nach einer Inkubationszeit von deutlich unter zehn Tagen kommt es zu plötzlich einsetzendem hohem Fieber in nahezu allen Infizierten, welches den dann folgenden respiratorischen Symptomen um 1–3 Tage vorausgeht. Die Symptomatik des Respirationstrakts ist zunächst gekennzeichnet durch unproduktiven Husten und Atemnot. Diarrhö wird bei 30–60% der Patienten beobachtet, ein Anstieg der Leberwerte und anderer Organparameter (LDH, Kreatinin, etc.) ist nicht selten. In deutlich geringeren Anteilen von Patienten treten neurologische Symptome auf. Die Symptome halten bei den meisten Patienten für 7–14 Tage an. In ca. 70% der Fälle erfolgt eine langsame Verbesserung mit vollständiger Ausheilung nach 3–5 Wochen. Etwa 30% der Patienten erfahren nach der ersten bis zweiten Krankheitswoche eine deutliche Verschlechterung, die zeitlich oft mit dem Auftreten von Antikörpern einhergeht. Diese Patienten werden beatmungspflichtig und zeigen auch nach Ausheilung lange, schwere Folgeerscheinungen mit Zeichen einer Lungenfibrosierung. Insgesamt versterben ca. 10% der Patienten an SARS.

### • Epidemiologie

SARS-Coronavirus ist ein zoonotischer Erreger, der im ersten Halbjahr 2003 eine Epidemie mit etwa 8000 Infizierten und 774 gemeldeten Verstorbenen zunächst in Südchina und später in mehreren Ländern Süd- und Ostasiens sowie Kanada verursachte. Einzelfälle infizierter Patienten wurden in viele andere Länder importiert. In Deutschland traten drei akute importierte Fälle auf, bei denen das Virus eindeutig nachgewiesen werden konnte. Die anhand von rein klinischen Falldefinitionen gemeldeten Fälle lagen in Deutschland und weltweit deutlich höher, die Validität der Diagnose ist jedoch in Abwesenheit einer retrospektiven Laboruntersuchung bei vielen Fällen anzuzweifeln. Abgesehen von der Epidemie in 2003 existieren vielfältige Hinweise für ein wiederkehrendes Auftreten von Infektionen mit SARS-Coronavirus-Stämmen in der Bevölkerung von Guangdong/China. Untersuchungen mit Virusneutralisations-Tests ergaben spezifische Hintergrundprävalenzen von anti-SARS-Antikörpern bei bis zu 10% der Untersuchten bereits vor der Epidemie. Im Winter 2003/2004 wurde bei drei Patienten in Guangdong eine akute Infektion mit SARS-Coronavirus festgestellt, welches jedoch von dem Epidemiestamm aus 2003 zu unterscheiden war. Die Labordiagnose war eindeutig. Inwieweit verschiedene Dach-, Marder und Schleicht Katzenarten eine Rolle bei der Übertragung auf den Men-

## SARS-Coronavirus (Fortsetzung)

schen spielen bleibt unklar. In diesen Tieren, die traditionell zur regionalen Küche gehören, konnte das Virus sporadisch nachgewiesen werden. Als letztendliche Virusquelle ist jedoch die oben erwähnte Hufeisenfledermaus anzusehen.

Ein besonderes Augenmerk gilt der Gefahr der Laborinfektion. Seit der Epidemie in 2003 traten Laborinfektionen bei zwei Einzelfällen in Singapur und Taiwan auf sowie als Infektionskette mit vier Infektionsgenerationen in Peking. Arbeiten mit SARS-Coronavirus erfordern Labors der Schutzstufe 3, möglichst mit erweitertem Atemschutz (Kopfhäuben mit HEPA-gefilterter Atemluftzufuhr).

### • Spezifische Diagnostik

#### Untersuchung auf Antikörper

Außerhalb einer Epidemie ist die Screening-Untersuchung auf anti-SARS-Antikörper wegen des geringen positiv prädiktiven Werts grundsätzlich nicht indiziert. Innerhalb einer Epidemie sollte sicherheitshalber ein SARS-Verdachtsfall erst dann als virologisch ausgeschlossen betrachtet werden, wenn nach 28 Tagen die IgG-Antikörperbildung ausbleibt. Die Immunfluoreszenz ist dabei als Goldstandard-Methode zu betrachten. Der Immunfluoreszenz-Test (IFA) war die erste Methode, deren Sensitivität anhand von klinisch definierten Patientenkohorten erprobt wurde. In Hongkong zeigten dabei 92% von 417 mit der IFA getesteten Patienten einen vier- oder mehrfachen Anstieg von Antikörpern (Serokonversion) während der Erkrankung. IgG war nach einer mittleren Latenzzeit von 20 ( $\pm$  5,1) Tagen nach Krankheitsbeginn nachweisbar. Weder IgA noch IgM sind signifikant früher als IgG nachweisbar.

Enzym-Immunoassays (EIA) sind von verschiedenen Herstellern kommerziell erhältlich. Außerhalb einer Epidemie sollten diese jedoch nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da Kreuzreaktionen mit anderen humanpathogenen Coronaviren wahrscheinlicher als ein echt positiver anti-SARS-Befund sind.

Western-Blots und Virusneutralisationstests (NT) kommen als Bestätigungstests in Betracht. Beide Verfahren sollten unbedingt Speziallaboratorien vorbehalten sein, da ein bestätigt positiver SARS-Laborbefund gravierende Konsequenzen hat.

#### Untersuchung auf Virus

Der Direktnachweis wird mit der RT-PCR aus nasopharyngealen Aspiraten und Sputum geführt. Achtung: Die Abnahme

von provoziertem Sputum kann infektiöse Aerosole generieren. Ab der zweiten Erkrankungswoche sind auch Stuhlproben geeignet. Ein initial negatives RT-PCR-Ergebnis muss nach 2–3 Tagen nochmals bestätigt werden, da die RT-PCR in keiner größeren Studie eine Sensitivität von ca. 70% überschritt. In der ersten Krankheitswoche ist das Virus nur bei ca. einem Drittel aller später bestätigten Patienten nachzuweisen. Keine Ausschlussdiagnostik mit der RT-PCR!

### • Therapie

Versuche mit Rhesus-Makaken zeigten ein gutes Ansprechen auf pegyliertes Interferon- $\alpha$ . Da dieser Wirkstoff verfügbar und für die Therapie der HCV-Infektion zugelassen ist, wird er bei Wiederauftreten von sporadischen Fällen die therapeutische Option der ersten Wahl darstellen. Experimentelle Therapiekonzepte im Bereich der antiviralen Substanzen setzen insbesondere auf Inhibitoren der Hauptprotease. Weitere Optionen sind Inhibitoren der viralen Helikase, strukturanaloge Peptide für die Fusionsdomäne des viralen Spike-Proteins sowie rekombinante neutralisierende Antikörper-Präparationen.

### • Prophylaxe

Verschiedene Impfstoffansätze wurden im Tiermodell viel versprechend umgesetzt. In Abwesenheit einer gesicherten Wiederkehr von Epidemien wird jedoch weder die Produktion noch die Anwendung von Impfstoffen in Betracht gezogen. Generelle Maßnahmen zur Prophylaxe lassen sich schwer definieren. Eine Elimination der Wirtstiere ist nicht aussichtsreich und auch aus ökologischen Erwägungen bedenklich.

### • Meldepflicht

SARS ist nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes als allgemein öffentlich bedrohliche Erkrankung namentlich meldepflichtig.

### • Literatur

Drosten C: SARS- und andere Coronaviren. In: Mittermayer H, Allerberger F: Spektrum der Infektionskrankheiten. Spitta Verlag Balingen, 2005, S. 310–316.

Drosten C, Leitmeyer K: SARS Laboratory Diagnostics. In: World Health Organisation Western Pacific Regional Office, SARS, 2005.

Drosten C, Chan KH, Poon LLM: Viral diagnostics of SARS. In: Peiris M et al.: Severe acute respiratory syndrome. Blackwell Scientific Oxford, 2005, S. 64–71.

immunkompetenten Patienten mit Sepsis zeigen konnte (Paul et al. 2004). Bei ausgewählten Sepsis-Patienten kann diese Kombination aber nach wie vor günstig sein (Safdar et al. 2004). Die Alternative, Fluorchinolone als Kombinationspartner für  $\beta$ -Laktam-Antibiotika einzusetzen, ist durch pharmakokinetische Vorteile, eine geringere Toxizität und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Spiegelbestimmungen trotz höherer direkter Therapiekosten begründet (Rello et al. 2001). Ausreichende klinische Daten zu dieser Empfehlung existieren zum Zeitpunkt der Druck-

legung nicht. Im Gegensatz zur Therapieoption I müssen in den Therapieoptionen II und III alle Antibiotika parenteral und in hoher Dosierung appliziert werden, da weder die Empfehlung einer Sequenztherapie noch die einer Dosisreduktion in dieser Indikation durch Studien belegt sind (Bauer et al. 2005).

Die Therapiedauer sollte sich am Verlauf der klinischen Symptome orientieren. Bei klinischer Besserung (Entfieberung, Besserung des Allgemeinzustands und des pulmonalen Gasaustauschs sowie extrapulmonaler Manifesta-



tionen) kann die Therapie in der Therapieoption I mit oral applizierbaren Medikamenten fortgeführt werden (Sequenztherapie). Die Therapie kann 3–5 Tage nach klinischer Besserung, in der Regel nach einer Gesamtdauer von höchstens 10–14 Tagen beendet werden. In einer randomisierten Studie zum Vergleich von 8 und 15 Tagen Therapiedauer zeigte sich kein Unterschied außer in der Unterklasse der Patienten mit Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa*, die im Arm mit der kurzen Therapie eine häufigere Rückfallquote hatten (Chastre et al. 2003).

### 6.3 Pneumonie beim immun-kompromittierten Patienten

Aufgrund des vielfältigen Erregerspektrums ist eine „kalkulierte“ empirische Therapie bei immunkompromittierten Patienten kaum möglich (siehe Kap. C8 und D7). Neuere Studien bei HIV-negativen immunkompromittierten Patienten haben gezeigt, dass nur eine **konsequente Diagnostik** zum Erfolg führen kann (Rano et al. 2001). So konnte in dieser prospektiven Studie die Ätiologie der Lungeninfiltrate in 162/200 (81%) der Patienten geklärt werden. Die diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Methoden war: Blutkulturen 30/191 (16%), Sputum-Kulturen 27/88 (31%) und tracheobronchiales Aspirat 35/55 (65%). Auch die bronchoskopischen Verfahren hatten eine gute Wertigkeit: fiberoptische gesteuertes Aspirat 16/28 (57%), bronchoalveoläre Lavage 68/135 (51%) und die geschützte Bürste 30/125 (24%). Die invasive Diagnostik sollte daher bei dieser Patientenpopulation, wenn irgend möglich, frühzeitig zum Einsatz kommen.

Ist aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten die Bronchoskopie kontraindiziert bzw. aufgrund eines foudroyanten klinischen Verlaufes ein sofortiger Therapiebeginn zwingend, sollte nach Abnahme von Blut- und Sputumkulturen eine empirische Therapie begonnen werden. Bei Patienten mit Knochenmarkssuppression, nach Transplantation bzw. unter hoch dosierter immunsuppressiver Therapie wird in der Regel zunächst ein gegen *Pseudomonas spp.* wirksames  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid kombiniert. Bei fokalen Infiltraten und Krankheitsprogression trotz breiter antibiotischer Therapie muss die invasive Diagnostik entweder nachgeholt oder, bei weiter bestehenden Kontraindikationen gegen die Bronchoskopie, die Therapie durch Antimykotika mit Wirksamkeit gegen Aspergillen ergänzt werden. Bei diffusen Infiltraten muss je nach Genese der Immunsuppression auch an eine *Pneumocystis jirovecii*- oder CMV-Pneumonie oder an eine Mykobakteriose (Tuberkulose oder nicht tuberkulöse Mykobakterien) gedacht werden. Diagnostisch kann zu-

mindest durch eine breitgefächerte nichtinvasive Diagnostik die Klärung der Ätiologie versucht werden. Hierzu gehören ein Urin-Antigentest auf *Legionella pneumophila*, eine Candida- und Aspergillus-Serologie (Ramco- bzw. Galactomannan-Antigentest), eine Ziehl-Neelsen-Färbung von Sputum und Trachealsekret auf säurefeste Stäbchen, ein Kryptokokken-Antigentest und die intensivierete CMV-Diagnostik (PCR aus Blut, Urin, Rachenspülwasser, Antigen-nachweis in peripheren Blutleukozyten). Bei Identifikation des Erregers kann die Therapie gezielt fortgeführt werden.

## 7 Prävention

Spezifische Präventionsmöglichkeiten für außerhalb des Krankenhauses auftretende Pneumonien existieren in Form der **aktiven Immunisierung** gegen Pneumokokken (23-valenter Impfstoff) und gegen Influenza. Die ständige Impfkommision des Robert Koch-Instituts empfiehlt beide Impfungen für bestimmte Risikogruppen wie Patienten mit chronischen Lungen- und Herzkrankheiten und Diabetes mellitus. Humorale Immundefekte (Hypo- bzw. Dysgammaglobulinämie, auch sekundär infolge hämatologischer Erkrankungen bzw. bei Asplensyndrom) stellen eine weitere Indikation für die Pneumokokken-Impfung dar. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass zwar die Sepsis und Meningitis, jedoch nicht die Pneumonie verhindert werden kann.

Exogene nosokomiale Pneumonien können durch strikte Beachtung hygienischer Vorgehensweisen bei der Pflege und Versorgung hospitalisierter Patienten vermieden werden. Auf der Intensivstation sind insbesondere bei der maschinellen Beatmung strenge Richtlinien hinsichtlich des Schlauchwechsels, der Luftbefeuchtung und der Absaugung zu befolgen. Angesichts der Bedeutung der endotrachealen Intubation für die Pathogenese der nosokomialen Pneumonie kommen Methoden eine wichtige Rolle zu, die eine maschinelle Beatmung überhaupt entbehrlich machen wie z.B. die nichtinvasive Beatmung (Ferrer et al. 2003). Vielfach wird auch Sucralfat anstelle von Antazida und  $H_2$ -Blockern zur Stressprophylaxe verwendet, damit die Säurebarriere im Magen den endogenen Infektionsweg unterbricht. Dieses in der Theorie überzeugende Konzept ist jedoch durch Daten nicht belegbar (Cook et al. 1996). Andere einfache und effektive Präventionsmaßnahmen wie z.B. die Oberkörperhochlagerung sind unter Umständen auf der Intensivstation schwierig durchzusetzen (Drakulovic et al. 1999). Der endogene Infektionsweg kann durch selektive oropharyngeale und intestinale Dekontamination (SDD) bei bestimmten Patientenkollektiven unterbunden

## Streptococcus pneumoniae, Pneumokokken

Reinhard Marre

### • Erregerbeschreibung

Grampositive Diplokokken mit über 80 Kapsel-Serotypen, von denen ca. 20% den Hauptteil aller Infektionen beim Menschen verursachen.

### • Erreger-Wirts-Beziehung

Bei 10–20% der gesunden Bevölkerung Bestandteil der physiologischen Rachenflora. Übertragung aerogen, Massenunterkünfte fördern die Ausbreitung. Die Infektiosität erlischt vermutlich innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer antimikrobiellen Therapie. Die Isolierung von Patienten mit Pneumokokken-Pneumonie ist nicht notwendig, jedoch sollten für Pneumokokken-Infektionen prädisponierte Patienten die Exposition meiden.

Die Häufigkeit von Pneumokokken-Infektionen unterliegt saisonalen Schwankungen parallel zu Erkältungskrankheiten. Die Inzidenz der Pneumokokken-Bakteriämie fällt von 160 pro 100 000 im Kindesalter auf geringe Werte im Erwachsenenalter und steigt bei alten Menschen wieder steil an.

Pneumokokken verursachen zumeist Infektionen der Atemwege und der angrenzenden Höhlen. Neben *Haemophilus influenzae* sind sie Leitkeim der akuten Otitis media und der akuten Sinusitis (Nachweis in ca. 40%). Da die H.-influenzae-Meningitis aufgrund der Impfung sehr selten geworden ist, sind Pneumokokken die häufigsten Erreger bakterieller Meningitiden des älteren Erwachsenen. Die Hälfte der mikrobiologisch geklärten, ambulant erworbenen Pneumonien sind durch Pneumokokken verursacht. Eine weitere typische Pneumokokken-Erkrankung ist die Konjunktivitis, eventuell mit Ulcus serpens.

### • Prophylaxe

Die aktive Impfung mit definierten Kapsel-Antigenen ist bei Personen im Alter von mehr als 60 Jahren und bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko (Immundefekte, COPD usw.) entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission vorzunehmen. Eine große Studie ergab, dass der Nutzen der Impfung nicht in der Verhinderung von Pneumokokken-Pneumonien, jedoch in der Vermeidung schwerer, mit einer Bakteriämie einhergehenden Infektionen liegt.

### • Spezifische Diagnostik

Der mikroskopische Nachweis gelingt zuverlässig aus Liquor, jedoch können vorgeschädigte Pneumokokken unter Umständen als gramnegative Diplokokken erscheinen und mit Meningokokken verwechselt werden. Bei respiratorischen Sekreten auf die typische Morphologie (Diplokokken mit Kapselbildung) und die Anwesenheit von Leukozyten achten! Der mikroskopische Nachweis aus Blut (buffy coat) ist bei hoher Erregerdichte (z.B. Pneumokokken-Sepsis nach Splenektomie) möglich.

Bei üblicherweise sterilen Materialien wie Liquor und Pleura-Punktat ist der mikroskopische Nachweis von Pneumokokken für die gezielte Therapie hilfreich. Falls mit oropharyngealen Kontaminationen zu rechnen ist (Trachealsekret, BAL, Sputum), ist die Spezifität der Methode aufgrund der Verwechslungsmöglichkeit mit apathogenen Streptokokken geringer. Je nach Infektionslokalisation kann der kulturelle Nachweis aus respiratorischen Sekreten, Augenabstrichen, Liquor und

Blut erfolgen. Wegen autolytischer Enzyme soll die Probe spätestens 4–6 Stunden nach Abnahme im mikrobiologischen Labor ankommen und dort angelegt werden.

In den letzten Jahren hat sich der Nachweis von Pneumokokken-Antigenen aus dem Urin als wertvolles Hilfsmittel bei dem Nachweis von Pneumokokken-Infektionen entwickelt. Insbesondere bei schweren, septisch verlaufenden Pneumokokken-Infektionen ist der Antigennachweis positiv und erlaubt somit eine frühzeitige, gezielte Therapie (Murdoch et al. 2001). Es gibt Hinweise darauf, dass der Antigennachweis bei Kindern eher unspezifisch ist und eventuell lediglich Hinweis auf eine Kolonisation mit Pneumokokken darstellt (Navarro et al. 2004).

Der Antikörpernachweis ist für epidemiologische Fragestellungen, nicht jedoch für die Infektionsdiagnostik geeignet.

### • Spezifische Therapie

Pneumokokken sind in Deutschland überwiegend gegenüber Penicillin G sensibel (Reinert et al. 2005). In Frankreich und Spanien jedoch lassen sich nur noch in etwa 50% voll Penicillin-empfindliche Pneumokokken nachweisen. Die verminderte Penicillin-Empfindlichkeit ist auf Veränderungen Penicillin-bindender Proteine zuzuführen. Daher ist die Kombination eines  $\beta$ -Laktam-Antibiotikums mit einem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (z.B. Clavulansäure) nicht sinnvoll! Die Erythromycin-Resistenz ist in den letzten Jahren in Deutschland deutlich bis auf Werte zwischen 20 und 30% angestiegen. Eine Tetracyclin-Resistenz findet sich in etwa 10%.

### • Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Es werden keine besonderen Maßnahmen empfohlen.

### • Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nach dem Infektionsschutzgesetz nicht.

### • Nationales Referenzzentrum

Nationales Referenzlabor für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Aachen (Ansprechpartner: Prof. Dr. R. Reinert und Prof. Dr. R. Lütticken), Pauwelstr. 30, 52057 Aachen, Telefon 0241/80-89510, Fax 0241/8082483.

### • Literatur

Murdoch DR, Laing RTR, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, Reller LB: Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *Journal of Clinical Microbiology* 39 (2001) 3495–3498.

Navarro D, Garcia-Maset L, Gimeno C, Escribano A, Garcia-de-Lomas J, the Spanish Pneumococcal Infection Study Network: Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *Journal of Clinical Microbiology* 42 (2004) 4853–4855.

Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al Lahham A, Appelbaum P: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (2005) 2903–2913.

werden. Die meisten Studien belegen zwar eine reduzierte Pneumonie-Inzidenz unter SDD, nicht jedoch eine Senkung der Gesamtletalität auf der Intensivstation. Nach neueren Studien können vermutlich insbesondere polytraumatisierte, zuvor gesunde Patienten, aber auch Lebertransplantatempfänger von der SDD profitieren (D'Amico et al. 1998).

## B4.3 Pleura

Carsten Schwarz und Torsten T. Bauer

### 1 Vorbemerkungen

#### 1.1 Definition

Dieses Kapitel befasst sich mit den infektiösen Erkrankungen der Pleura. Die intrathorakalen Infektionen stellen weltweit führende Ursachen für Mortalität und Morbidität dar. Entscheidend ist die rasche und korrekte Diagnose, da sie die Grundlage für die Art der Therapie bildet.

Die **Pleuritis** ist eine akute oder chronische Entzündung der Pleura-Blätter, die sich in vier Stadien einteilen lässt (Pleuritis sicca, Pleuritis exsudativa, fibrinös-purulentes Stadium und Stadium der Organisation). In den Industrienationen sind heute maligne Grunderkrankungen, pulmonale Infektionen sowie die dekompenzierte Herzinsuffizienz die häufigsten Ursachen für einen **Pleura-Erguss** (Jimenez et al. 2005, Porcel und Vives 2003).

Nach Rückgang der Tuberkulose stehen heute unter den Pleura-Infektionen die **parapneumonischen Pleuritiden** bei ambulant erworbenen Pneumonien in der Häufigkeit an erster Stelle. Eine wichtige Rolle spielt jedoch die untersuchte Population (siehe Abschnitt 1.3), da eine hohe Variabilität der verschiedenen Ursachen abhängig vom Alter, vom Beruf, vom Immunstatus und von der geographischen Herkunft besteht.

Das **Pleura-Empyem** ist durch eine Eiteransammlung in der Pleura-Höhle charakterisiert. Ursächlich liegt meist

**Tab. B4-6** Ursachen des Pleura-Empyems.

- pulmonale Infektion
- Thorax-Trauma
- Ösophagus-Ruptur
- Thorakotomie oder Thorax-Punktion
- subdiaphragmale Infektion oder abdomineller Abszess
- Sepsis

eine ipsilaterale pulmonale Erkrankung (Pneumonie, Lungenabszess, zerfallender Tumor) zugrunde, aber auch andere Ursachen sind in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen wie zum Beispiel Traumen und vaskuläre Disseminationen (Tab. B4-6).

### 1.2 Einteilung

Pleuritiden können nach ihrer Ursache als allgemein **infektiös** oder **nichtinfektiös** (Tab. B4-7) und nach der Art der zugrunde liegenden Erkrankung eingeteilt werden. Bei der letztgenannten Einteilung lassen sich eigenständige pleuropulmonale Prozesse (infektiöse, neoplastische oder vaskuläre Erkrankungen der Pleura und Lunge) von extrapleurales bzw. extrathorakalen Erkrankungen oder Systemkrankheiten mit Pleura-Beteiligung abgrenzen. Als lokalisierte, extrathorakale Ursache einer Pleuritis kommen z.B. eine akute nekrotisierende Pankreatitis oder ein subdiaphragmaler Abszess mit Durchwanderung der Pleura in Betracht. Systemische Erkrankungen, die sich an der Pleura manifestieren können, sind metabolische Erkrankungen mit einer Urämie, die Sarkoidose oder Autoimmunkrankheiten wie zum Beispiel der systemische Lupus erythematodes, die rheumatoide Arthritis und die Wegener'sche Granulomatose. Zusätzlich ist an eine Medikamenten-induzierte Genese der Pleuritis, z.B. verursacht durch Bleomycin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Amiodaron, Penicillamin, Clozapin oder Nitrofurantoin zu denken (Huggins und Sahn 2004). Schließlich sind Asbest-assoziierte Pleura-Veränderungen bei entsprechender Exposition in Erwägung zu ziehen.

Im Folgenden wird lediglich auf infektiöse Pleuritiden eingegangen; hinsichtlich der vielfältigen internistischen

**Tab. B4-7** Ursachen der nichtinfektiösen Pleuritis.

#### Systemische Autoimmunerkrankungen

- systemischer Lupus erythematodes
- Medikamenten-induzierter Lupus
- rheumatoide Arthritis
- Sjögren-Syndrom
- Wegener Granulomatose

#### Medikamenten-induziert (z.B. Nitrofurantoin, Bromocriptin)

- Pankreatitis
- Thorax-Bestrahlung
- Postkardiothomie-Syndrom
- Pneumokoniosen (Asbestose)
- metabolisches Syndrome (Urämie)
- metastasierter Tumor

Ursachen wird auf die einschlägige Literatur verwiesen (Light 2006, Loddenkemper und Antony 2002, Sahn 2006).

### 1.3 Epidemiologie

Die exsudative Pleuritis ist eine Komplikation verschiedenartiger Erkrankungen. Aussagen zur Inzidenz sind kaum möglich, da keine Informationen zu allgemeinen unselektierten Populationen existieren. Die ätiologische Aufteilung ist sehr stark von der geographischen Region, dem Alter der Population, dem Stadium der ursächlichen Erkrankungen und deren Therapie abhängig.

Absolute Zahlen zur Häufigkeit einzelner infektionsbedingter Pleuritis-Formen sind weder in Deutschland noch in anderen Ländern verfügbar, da die Pleuritis nicht als eigenständige Erkrankung erfasst wird.

Das *Pleura-Empyem* ist jedoch häufiger bei Kindern und älteren Patienten (Davies et al. 1999, Givan und Eigen 1998) und stellt am häufigsten eine Komplikation einer bakteriellen Pneumonie dar. Eine *parapneumonische Pleuritis* ist bei 20–40% der ambulant erworbenen Pneumonien zu beobachten. Zur Häufigkeit von Pleura-Empyemen existieren keine zuverlässigen Daten. Patienten, die ein Risiko für eine Pneumonie haben, sind gleichermaßen gefährdet für ein Pleura-Empyem. Risikofaktoren sind: Diabetes mellitus, Alkoholabusus, intravenöser Drogenabusus und gastroösophageale Reflux-Krankheit, aber bei einem Drittel der Patienten lässt sich kein eindeutiger Risikofaktor evaluieren (Ferguson et al. 1996, Light 2006).

Für die Tuberkulose werden vom Robert Koch-Institut die Zahlen zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland veröffentlicht. Danach hatten in 2004 von 6397 erfassten Patienten mit mikrobiologisch oder pathologisch-anatomisch gesicherter Tuberkulose 3,6% eine Pleura-Beteiligung im Sinne einer Pleuritis tuberculosa. Bezogen auf die Gesamtzahl extrapulmonaler Tuberkulosen trat die Pleuritis tuberculosa bei 17,6% der Fälle auf und ist nach der Lymphknoten-Tuberkulose die häufigste extrapulmonale Tuberkulose-Form (Robert Koch-Institut 2006). In Entwicklungsländern und Ländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz – insbesondere in Regionen mit hoher HIV-Prävalenz – kommt die tuberkulöse Pleuritis wesentlich häufiger vor (Ferrer 1997, Liam et al. 2006, Trejo et al. 1997) (siehe auch Kap. C3).

## 2 Erregerspektrum

Die infektiöse Pleuritis wird durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze ausgelöst. In Abhängigkeit von Komorbi-

**Tab. B4-8** Erreger ambulant erworbener pleuraler Infektionen (Maskell et al. 2006).

Erreger	Häufigkeit
Streptokokken	52%
• Streptococcus-millieri-Gruppe	• 32%
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	• 13%
andere Streptokokken	7%
Anaerobier	16%
Enterobacteriaceae	7%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3%
<i>Proteus spp.</i>	3%
andere	8%

dität und ambulanter respektive nosokomialer Infektion sind unterschiedliche Erreger ursächlich zu finden. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um parapneumonische Manifestationen, wobei auffällig ist, dass einige Pneumonie-Formen häufig (Pneumokokken, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, Gruppe A-Streptokokken, Anaerobier), andere selten (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) mit einer Begleitpleuritis einhergehen (Boersma et al. 1993, Requejo et al. 1997). Bei HIV-infizierten Patienten ist mit einem sehr breiten Erregerspektrum zu rechnen (unspezifische bakterielle Erreger, Mykobakterien, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Strongyloides stercoralis*, HHV-8 (Kaposi-Sarkom; siehe Kap. C8) (Trejo et al. 1997).

Ähnlich wie bei den Pneumonien besteht auch bei der pleuralen Infektion ein großer Unterschied in Bezug auf die Erreger bei **ambulant** und **im Krankenhaus** erworbenen Infektionen (Tab. B4-8 und B4-9). Ambulant erworbene

**Tab. B4-9** Erreger nosokomialer pleuraler Infektionen (Maskell et al. 2006).

Erreger	Häufigkeit
Methicillin-resistente <i>S. aureus</i>	25%
Methicillin-sensible <i>S. aureus</i>	18%
Enterokokken	12%
Enterobacteriaceae	18%
<i>Pseudomonas spp.</i>	5%
Streptococcus-millieri-Gruppe	5%
andere Streptokokken	5%
Anaerobier	5%
andere	5%

Pleura-Infektionen werden zur Hälfte durch Streptokokken und in über 15% der Fälle durch Anaerobier verursacht. Die Untersuchung der nosokomialen Pleura-Infektionen ergab in 60% der Fälle multiresistente Erreger, darunter Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (25%), Enterobacteriaceae (18%), Enterokokken (12%) und *Pseudomonas spp.* (5%) (Maskell et al. 2006).

### 3 Klinik

Anamnestisch sollte nach internistischen Vor- und Grundkrankheiten, nach Tuberkulose-Kontakt und nach Auslandsreisen (resistente Erreger, parasitäre Pleuritis) gefragt werden. Zusätzlich ist die Frage nach einem Thorax-Trauma zu beantworten. Hinweisend auf eine infektiöse Genese der Pleuritis sind Fieber, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit. Patienten mit einem Pleura-Empyem haben oft hohes, septisches Fieber und eine hochgradige Erschöpfung.

Typisch für die Pleuritis sicca sind ziehende oder stechende Thorax-Schmerzen und Hustenreiz. Charakteristisch ist die Schmerzlokalisation mit maximaler Ausprägung an der lateralen Thorax-Wand und die deutliche Atemabhängigkeit mit Schmerzzunahme bei tiefer In- und Expiration. Tritt ein Erguss auf, wird der Schmerz geringer oder verschwindet ganz. Bei ausgedehnten Ergüssen kommt es zu Atemnot, Beklemmungsgefühl und beschleunigter, flacher Atmung.

Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich typischerweise eine verzögerte Thorax-Exkursion auf der erkrankten Seite bei der Atmung. Perkutorisch findet sich eine Dämpfung mit lateral ansteigender Begrenzung, auskultatorisch Pleura-Reiben bei trockener Pleuritis oder abgeschwächtes bis fehlendes Atemgeräusch beim Vorliegen eines Pleura-Ergusses.

### 4 Infektionsweg und Pathogenese

Bei unspezifischer bakterieller Pneumonie kann eine Pleuritis durch Entzündung subpleuraler Lungenabschnitte entstehen. Die hierdurch bedingten Fibrin-Absonderungen auf der Pleura visceralis führen zum Bild der trockenen Pleuritis. Durch Vasodilatation pleuraler Gefäße und Behinderung des Lymphabflusses kommt es im Folgenden zur Bildung eines zunächst sterilen Exsudates, das später in einem Teil der Fälle von den aus der Lunge einwandernden Erregern besiedelt wird. Erfolgt keine antibiotische Therapie, kann sich schließlich ein Empyem entwickeln.

#### Stadium der Pleuritis sicca

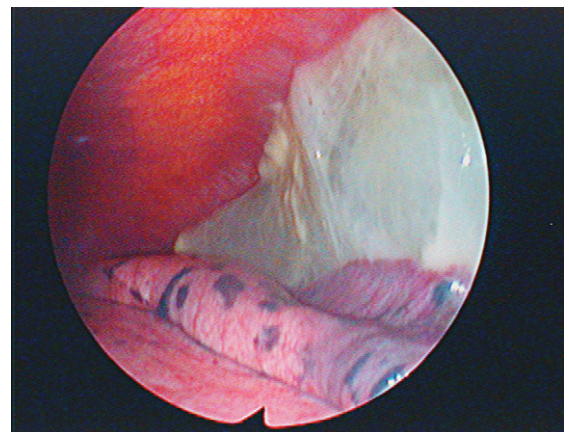
Der entzündliche Prozess des Lungenparenchyms breitet sich auf die Pleura visceralis aus und führt so zu einer lokalen Pleura-Reizung, die charakterisiert ist durch eine Hyperämie der Pleura-Gefäße und eine Infiltration der Pleura-Blätter durch Leukozyten. Zusätzlich kommt es zu einer Fibrin-Ausschwitzung. Die Folge sind das typische Pleura-Reiben („Lederreiben“) und der Thorax-Schmerz, welcher durch die Pleura parietalis, die sensibel innerviert ist, verursacht wird.

#### Stadium der Exsudation

Mit fortwährender bakterieller Infektion und persistierender Entzündungsreaktion des Lungenparenchyms und der Pleura-Blätter findet eine Mediator-induzierte Zunahme der lokalen Gewebe- und Kapillarpermeabilität statt. Nennenswert sind die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-8 und der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Die Folge ist eine Ansammlung einer Flüssigkeit aus interstitiellem Gewebe und mikrovaskulärem Exsudat. Normalerweise ist diese Pleura-Flüssigkeit steril und klar. In der zytologischen Untersuchung dominieren neutrophile Granulozyten und die pH-Messung ergibt Werte über 7,2 (Antony 2003).

#### Fibrinös-purulenten Stadium

Das fibrinös-purulente Stadium (Abb. B4-10) kann sich sehr rasch innerhalb von Stunden entwickeln, wenn keine Antibiotikatherapie erfolgt oder ein Ansprechen auf die Therapie ausbleibt. Charakteristisch sind die Bildung von Fibrin-Strängen und -membranen im Pleura-Raum, die durch Gerinnungsfaktoren aus dem Serum, welche in den



**Abb. B4-10** Pleuroscopische Aufnahme eines parapneumonischen Ergusses im fibrinös-purulenten Stadium (oben im Bild: Pleura parietalis; unten: Lunge; rechts: abgekapselter Erguss mit Fibrin-Membran).

Pleura-Raum penetrieren, begünstigt wird. Die Folge sind multiple Taschenbildungen im Pleura-Raum, die häufig nur schwer mit einer Drainage erreichbar sind. Die punktierte Flüssigkeit ist eitrig und zytologisch finden sich neben neutrophilen Granulozyten degenerativ veränderte Zellen. Die Gramfärbung und bakteriologische Kultur sind häufig positiv. Die hohe metabolische Aktivität spiegelt sich in einem pH-Wert kleiner 7,2 und der Zerfall der Granulozyten in einer stark erhöhten Laktat-Dehydrogenase (LDH) wieder (Porcel und Light 2006, Rahman et al. 2006).

#### Stadium der Organisation

Im Endstadium steht die Invasion von Fibroblasten in den Pleura-Raum im Vordergrund. Aus den Fibrin-Membranen entsteht eine dicke und unelastische Pleura-Schwarte, die zu einem verminderten Gasaustausch und Veränderung der Lungenfunktion führt (restriktive Ventilationsstörung). Die Lunge expandiert häufig nicht mehr vollständig. Komplikationen durch die chronischen Infektionen sind ein Lungenabszess, bronchopleurale Fistel oder Empyema necessitans (spontane Perforation durch die Brustwand) (Domej et al. 2003, Hamm und Light 1997).

Im Hinblick auf die einzelnen Erreger sind unterschiedliche Pathomechanismen zu finden. Bei nosokomialer Pneumonie (*S. aureus*, Enterobacteriaceae, Anaerobier) kann es durch Ausbreitung *per continuitatem* zum Befall des Pleura-Raums kommen (Antony 2003, Antony und Mohammed 1999). Viren und **Chlamydien** (*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*) verursachen sehr selten eine Pleura-Infektion. Der Infektionsweg ist nicht bekannt, sodass nicht zwischen hämatogenem Weg und z.B. Ausbreitung *per continuitatem* unterschieden werden kann. Gleiches gilt für den Infektionsweg der **Mykoplasmen** in die Pleura. Bei Pleura-Empyemen im Rahmen eines pleuropulmonalen Aspergilloms liegt dagegen ein direkter Einbruch des nekrotisierenden pulmonalen Prozesses in den Pleura-Raum zugrunde; entsprechend können die Erreger durch kulturelle Anzucht aus dem Pleura-Exsudat nachgewiesen werden (Massard et al. 1992, Regnard et al. 2000).

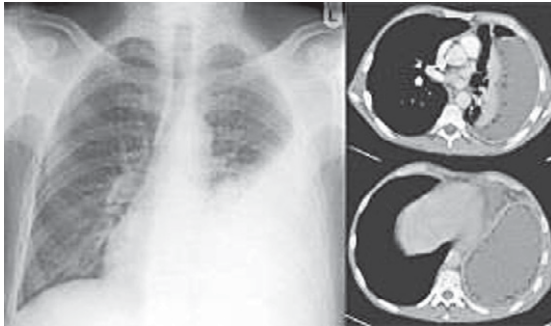
Eine Sonderstellung nimmt die **tuberkulöse Pleuritis** ein, die häufig im Rahmen der tuberkulösen Erstinfektion auftritt (siehe Kap. C3). Pathogenetisch steht eine granulomatöse Reaktion in der Pleura im Vordergrund, die wahrscheinlich aus einer Ruptur des Fokus innerhalb der Lunge in die Pleura resultiert. Vermehrungsfähige Mykobakterien lassen sich aber nur selten aus dem Erguss nachweisen, weshalb andere Methoden hinzugezogen werden sollten entsprechend der Darstellung im Diagnostikteil (Abrams und Small 1960, Chakrabarti und Davies 2006, Loddenkem-

per 1998). Die **Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie** bei HIV-Patienten geht gelegentlich ebenfalls mit einem Pleura-Erguss einher (siehe Kap. C8). Da diese Fälle vermehrt bei Patienten auftraten, die eine inhalative Prophylaxe mit Pentamidin (heutzutage ist erste Wahl Co-trimoxazol) durchführten, wird vermutet, dass die Erreger im subpleuralen Lungengewebe eine chronisch-schmelende Pneumonie mit begleitender Pleuritis induzieren. *P. jiroveci* konnte in mehreren Fällen aus der Pleura-Flüssigkeit nachgewiesen werden (Ewig und Rockstroh 1994, Horowitz et al. 1993). Das **Pleura-Empyem** entsteht somit in den meisten Fällen als so genanntes para- oder metapneumonisches Empyem im Gefolge einer putriden Pneumonie, häufiger bei vorerkrankten oder abwehrgeschwächten Patienten. Typische Grundkrankheiten sind Diabetes mellitus, Leberzirrhose oder ein Bronchialkarzinom. Seltener sind Pleura-Empyeme nach intrathorakalen Operationen, Ösophagus-Perforation, abdominal-chirurgischen Eingriffen oder als Folge einer Sepsis (Ferguson et al. 1996).

## 5 Diagnostik

Das Vorliegen von Fieber und der Nachweis **infektions-typischer Laborparameter** (beschleunigte BSG, Leukozytose und Anstieg des CRP) machen eine infektiöse Genese wahrscheinlich. Liegt eine trockene Pleuritis vor, wird sich die weitere Diagnostik auf die Abgrenzung eines pulmonalen Prozesses mittels konventionellem Röntgenbild oder CT konzentrieren. Sofern ein pneumonischer Prozess zugrunde liegt, kann die ätiologische Abklärung entsprechend dem in Kapitel B4.2 dargestellten Stufenschema durchgeführt werden. Stellt sich die Lunge mit den genannten Methoden unauffällig dar, sollte nach einer Infektionsquelle im Abdomen, im Mediastinum und im kraniozervikalen Weichteilbereich gefahndet werden. Das weitere Vorgehen richtet sich nach der Grunddiagnose. Differentialdiagnostisch ist bei seitlichem Thorax-Schmerz auch an eine Pleurodynie (z.B. Infektion durch Coxsackie-Virus Typ B) zu denken, bei der es sich jedoch nicht um eine trockene Pleuritis, sondern um eine Myositis der Interkostalmuskulatur handelt. Die Diagnose erfolgt mittels PCR oder Virusisolierung aus Stuhl bzw. Rachenabstrich oder Rachenspülwasser (in der Frühphase der Infektion).

Liegt eine exsudative Pleuritis vor (Abb. B4-11), so sollte eine diagnostische Punktion vorgenommen werden. In der Regel reichen ca. 40–50 ml Ergussflüssigkeit zur Durchführung sämtlicher relevanter Laboruntersuchungen aus. Nur bei kleinen Pleura-Ergüssen (z.B. < 10 mm Ausdehnung bei Thorax-Aufnahme in Seitenlage) kann eventuell zu-



**Abb. B4-11** Röntgen- und CT-Thorax-Aufnahmen eines Pleura-Empyems.

nächst auf eine Punktion verzichtet und der weitere Verlauf abgewartet werden.

Das **Aussehen der Ergussflüssigkeit** liefert wichtige diagnostische Hinweise. Wird bereits makroskopisch Eiter gewonnen, so liegt ein Pleura-Empyem vor; in diesem Fall sind die pH-Bestimmung, die LDH-Messung, das Grampräparat und aerobe sowie anaerobe Kulturen erforderlich. Bei serösem Erguss lässt sich durch die weitere laborchemische Analyse ein Transsudat (überwiegend nichtinfektiöser Genese) von einem Exsudat (oft, aber keinesfalls immer infektiöser Genese) abgrenzen. Ein Gesamteiweißgehalt  $> 3$  g/dl und ein Cholesterin-Gehalt  $> 60$  mg/dl sprechen für ein Exsudat. Cholesterin im Pleura-Erguss ist als alleiniger Parameter zur Unterscheidung zwischen Exsudat und Transsudat ein gleichwertiger effektiver Wert wie die Ratio- von Protein oder LDH im Erguss und im Serum (Heffner et al. 2003, Schönfeld 2002). Bei unklarer Zuordnung kann dementsprechend die LDH-Bestimmung im Pleura-Erguss und im Serum als weiteres Kriterium hinzugezogen werden, wie es in den Kriterien von Light (2006) beschrieben wird (Quotient LDH Pleura/LDH Serum  $> 0,6$  typisch für Exsudat). Ist ein Exsudat gesichert, folgen als weitere Untersuchungen Gramfärbung und zytologische Untersuchung der Ergussflüssigkeit sowie die Anlage einer Kultur auf aerobe und anaerobe Erreger. Für das unmittelbare weitere Vorgehen ist die Bestimmung des pH-Wertes und/oder der Glukosekonzentration der Ergussflüssigkeit von Bedeutung (siehe Abschnitt 6). Diese beiden Parameter sind eng miteinander korreliert, sodass die alleinige pH-Wert-Bestimmung (z.B. mit dem Blutgas-Analysegerät) ausreichen kann (Domej et al. 2003, Porcel und Light 2006). Heffner et al. (1995) fanden in einer Meta-Analyse den pH-Wert als die höchste Aussagekraft bei parapneumonischen Ergüssen heraus und zwar gemessen durch die so genannte „Area under the ROC Curve“ verglichen mit der Pleura-Erguss-glukose und der LDH im Erguss.

Ist bei parapneumonischem Erguss die Ätiologie der Pneumonie noch nicht auf anderem Wege gesichert, können neben der kulturellen Untersuchung der Ergussflüssigkeit auch **Antigen-Nachweismethoden** (immunochromatographischer Test (ICT), PCR) eingesetzt werden. Diese liefern vor allem bei Pneumokokken-Pneumonie und kindlicher Pneumonie durch *H. influenzae* Typ b in einem hohen Prozentsatz positive Ergebnisse (Andreo 2006, Balfour-Lynn et al. 2005, Boersma et al. 1993, Le Monnier et al. 2006).

Zusätzliche Untersuchungen richten sich nach den jeweils bekannten Grundkrankheiten oder anamnestischen Besonderheiten. Bei Verdacht auf tuberkulöse Pleuritis ist die Bestimmung der Adenosin-Deaminase-Aktivität (ADA) im Erguss zusätzlich möglich. ADA-Werte  $> 40$  U/ml sprechen bei lymphozytärem Erguss und positivem Tuberkulin-Test für eine tuberkulöse Genese, jedoch sind falsch-positive Ergebnisse möglich (Porcel und Light 2006). Bei eosinophilem Erguss, der nicht durch Fremdkörper oder Lufteinschlüsse im Pleura-Raum erklärt ist, sollte nach pulmonalen Parasiten gefahndet werden (*Toxocara canis*, *Ascaris lumbricoides*, bei vorangegangenem Auslandsaufenthalt *Dracunculus medinensis*, *Paragonimus westermanii*) (Roberts 1988). Häufig bleibt die Ätiologie eosinophiler Pleura-Ergüsse jedoch unklar.

Bei zugrunde liegender *HIV-Infektion* oder *Immunsuppression* anderer Genese muss das gesamte Spektrum diagnostischer Methoden zum Einsatz kommen. Bei gleichzeitigem Vorliegen pulmonaler Infiltrate ist frühzeitig eine bronchoalveoläre Lavage mit entsprechenden mikrobiologischen Untersuchungen indiziert (siehe Kap. B4.2). Erbringt diese keine ätiologische Diagnose, können als spezielle Untersuchungen aus der Ergussflüssigkeit die PCR auf Mykobakterien (*M.-tuberculosis*-Komplex, ubiquitäre Mykobakterien), Antigenachweise (Kryptokokken-Antigen), Pilzfärbungen und -PCR (*Pneumocystis*, *Candida*) und Virus-PCR-Methoden (CMV, HSV, HHV-8) durchgeführt werden.

Kann die Ätiologie einer Pleuritis unter Einsatz der genannten Methoden nicht geklärt werden, ist bei persistierender klinischer Symptomatik die Durchführung einer **Pleuroskopie** (auch bekannt als internistische Thorakoskopie) mit Entnahme von Pleura-Biopsien indiziert (Loddenkemper 1998). Als Abgrenzung zur Pleuroskopie gibt es die chirurgische Thorakoskopie; die Unterschiede liegen zum einen im technischen Vorgehen und zum anderen in der Indikationsstellung. Die Pleuroskopie findet grundsätzlich in Lokalanästhesie statt und wird in der Regel in der Einloch- bzw. Zweilochtechnik durchgeführt (Loddenkemper 1998). Das starre Thorakoskop (Abb. B4-12) hat seine Form im Grunde seit der Erstbeschreibung der Methode

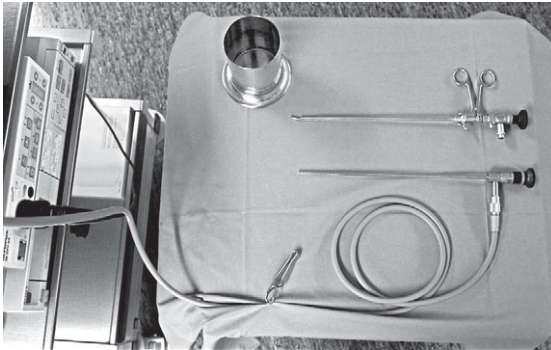


Abb. B4-12 Starres Pleuroskop mit starrer Zange.

nicht verändert. Das semiflexible Pleuroskop ist eine jüngste technische Neuerung und vom Aufbau dem flexiblen Bronchoskop sehr ähnlich, ermöglicht dementsprechend Untersuchern, die mit dieser Technik bereits vertraut sind, einen leichteren Einstieg in die Handhabung (Abb. B4-13) (Ernst et al. 2002). Zur Steuerbarkeit innerhalb der freien Thorax-Höhle besitzt das Instrument einen starren proximalen Anteil, die flexible Spitze ermöglicht den Zugang zu ansonsten schwerer zugänglichen Bezirken. Sehr vorteilhaft ist die Möglichkeit zur vollständigen Ergussentfernung unter Sicht auch bei geringen Mengen.

Die chirurgische Thorakoskopie oder auch videoassistierte Thorax-Operation (VATS) wird dagegen mittels Doppellumen-Intubation in Vollnarkose durchgeführt. Es gelten hier dieselben Prinzipien wie bei großen thorakalen Operationen (Kaiser et al. 1993). Für die Untersuchung wird üblicherweise eine Dreilochtechnik gewählt, somit ist die chirurgische Thorakoskopie invasiver und kostenintensiver, was heutzutage immer mehr an Bedeutung bekommt. Die Indikationsstellung für die beiden Untersuchungen ist unterschiedlich (Tab. B4-10).

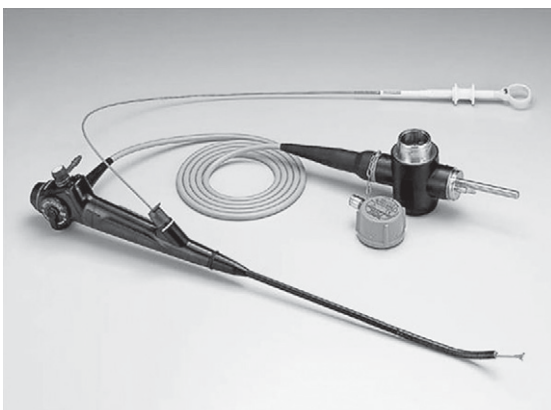


Abb. B4-13 Semiflexibles Pleuroskop mit flexibler Zange.

Tab. B4-10 Indikationen für die Pleuroskopie versus chirurgische Thorakoskopie (VATS).

Pleuroskopie/VATS	Indikationen
<b>Pleuroskopie</b>	Pleura-Erguss <ul style="list-style-type: none"> <li>• unklarer Ätiologie</li> <li>• Staging beim Lungenkarzinom</li> <li>• Staging beim diffusem Mesotheliom</li> <li>• Pleurodesse mit Talkumpuderung</li> </ul>
<b>Pleuroskopie oder VATS (Grauzone)</b>	spontaner Pneumothorax <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging</li> <li>• Pleurodesse mit Talkumpuderung</li> </ul> Pleura-Empyem (Stadium I/II) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drainage</li> </ul> diffuse Lungenkrankheiten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsie</li> </ul> lokalisierte Läsionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brustwand, Zwerchfell, Lunge</li> </ul>
<b>VATS</b>	Lungenprozeduren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobektomie</li> <li>• Decortication</li> <li>• Lungen-Volumen-Reduktion</li> </ul> Pleura-Prozeduren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleurektomie</li> <li>• Drainage/Dekortikation beim Pleura-Empyem St. III</li> </ul> Ösophagus-Prozeduren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exzision von Zysten und benignen Tumoren</li> </ul> Ösophagektomie <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-Reflux-Prozeduren</li> </ul> mediastinale Prozeduren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resektion von mediastinalen Raumforderungen</li> <li>• Lymphadenektomie</li> </ul> Ligatur des Ductus th. perikardiales Fenster <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sympathektomie</li> </ul>

In einer prospektiven Studie mit 100 Tuberkulose-Erkrankten konnte bereits 1983 von Loddenkemper et al. (1983) die hohe Sensitivität der Pleuroskopie bei der Tuberkulose festgestellt werden. Die Pleuroskopie erreicht bei der Kombination von histologischen und bakteriologischen (Kultur) Ergebnissen eine Sensitivität von 99%, in der Kombination mit der Flüssigkultur werden 100% erreicht. Die Flüssigkultur allein ergibt eine Sensitivität von 28%, die Nadelbiopsie von 51%, beides zusammen erreicht 61%. Interessanterweise wurde hierbei eine stadienabhängige positive Kultur der Pleuritis tuberculosa gefunden (Tab. B4-11). Ohne makroskopisch sichtbare Fibrin-Stränge waren im Frühstadium die Tuberkulose-Kulturen bei 8% positiv. Waren dagegen fibrinöse Veränderungen bei der Pleuroskopie sichtbar (spätes



**Tab. B4-11** Sensitivität der Pleuroskopie bei Pleuritis tuberculosa.

	Sensitivität		
	Pleura-Stanze	51%	61%
Pleura-Ergusspunktion	28%		
Pleuroskopie	99%		

Sensitivität der unterschiedlichen Biopsie-Methoden (histologisch und bakteriologisch kombiniert) für den Nachweis einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*. Die Zahlen stehen für die Sensitivität; angelehnt an Loddenkemper et al. (33).

Stadium mit einer Pleura-Glukose über 50 mg/dl), so waren die Tuberkulose-Kulturen bereits in 26% der Fälle positiv. Im fortgeschrittenen Stadium, in denen die Pleura-Glukose unter 50 mg/dl lag, konnte eine positive Tuberkulose-Kultur sogar in 59% der Fälle erreicht werden. Diacon et al. (2003) konnten ebenfalls eine Sensitivität und Spezifität von 100% mit der Pleuroskopie bei der Pleuritis tuberculosa erzielen. Zusammenfassend stellt die Pleuroskopie bei negativen Ergebnissen von Pleura-Ergusspunktion und Nadelbiopsie eine Untersuchungsmethode mit hoher Sensitivität respektive Spezifität von bis zu 100% dar, die eine schnelle und effiziente antituberkulöse Therapie ermöglicht (Loddenkemper et al. 1983). Die Abbildung B4-14 zeigt eine pleuroscopische Aufnahme einer Pleuritis tuberculosa.

## 6 Therapie

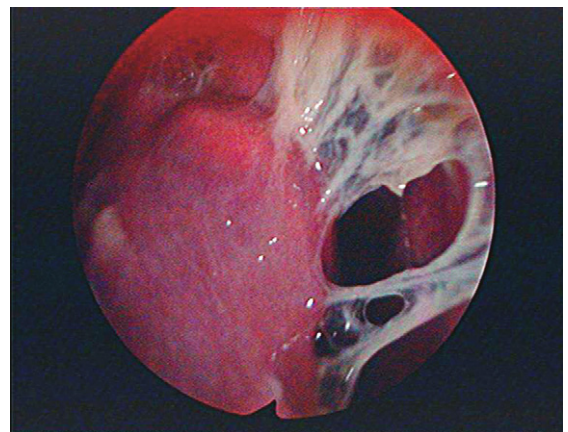
Die kausale Behandlung der infektiösen Pleuritis richtet sich gezielt gegen den jeweils zugrunde liegenden, meist pulmonalen oder abdominellen Infektionsprozess.

*Ausgedehnte Pleura-Ergüsse bei bakterieller Pneumonie* sollten durch Punktion weitgehend entleert werden, um einer späteren Schwartenbildung vorzubeugen. Mehrfache und wiederholte Punktionen sollten jedoch wegen der Gefahr von Septen-Bildung und einer Lungenverletzung vermieden werden. Bei großen Ergüssen sollen nicht mehr als 1000–1500 ml in einer Sitzung entleert werden, um intrapleurale Unterdrucksymptome (Hustenreiz, Engegefühl, selten unilaterales Lungenödem) zu vermeiden. Ein pH-Wert des Ergusses < 7,2 sowie eine erniedrigte Glukosekonzentration < 40% der Serumglukose sprechen unabhängig vom Kulturergebnis für eine bakterielle Besiedlung der Pleura-Höhle. In diesen Fällen ist die Anlage einer **Saug-Spül (Doppellumen)- oder Saugdrainage** indiziert, um Komplikationen vorzubeugen (Colice et al. 2000, Davies et al. 2003). Das *Pleura-Empyem* wird noch vor dem Ein-

treffen des bakteriologischen Kulturbefundes hoch dosiert **antibiotisch** behandelt. In der Regel ist eine i.v. Therapie mit einem breit wirksamen  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum mit Anaerobier-Wirkung sinnvoll. Möglicherweise werden die neuen Chinolone mit Anaerobier-Wirkung (z.B. Moxifloxacin, Clinafloxacin) bei dieser Indikation Bedeutung erlangen. Nach Eintreffen des Kulturergebnisses mit Antibio-gramm kann die Therapie gezielt fortgeführt werden. Zusätzlich ist in jedem Fall sofort nach Diagnosestellung eine Entlastung des Empyems durch Saug-Spül-Drainage (Doppellumen), möglichst großlumig (26–28 Ch) durchzuführen, wobei die kontinuierliche Ableitung so lange fortgeführt werden sollte, bis nach Abklemmen der Drainage keine Ergussflüssigkeit mehr nachläuft sowie radiologische Kontrolluntersuchungen eine Obliteration der Empyem-Kavität zeigen (Colice et al. 2000, Davies et al. 2003).

Grundsätzlich gibt es beim Pleura-Empyem die Möglichkeit einer **fibrinolytischen Lokalthherapie** der Empyem-Höhle (zum Beispiel mit Streptokinase oder Urokinase). Die Empfehlung der britischen Thorax-Gesellschaft (BTS) war 2003 zurückhaltend im Hinblick auf eine fibrinolytische Lokalthherapie aufgrund fehlender aktueller randomisierter Studien (Davies et al. 2003). In einer aktuellen Meta-Analyse von fünf Studien mit insgesamt 575 Patienten konnte keine Reduktion der chirurgischen Intervention und der Mortalität gezeigt werden, allerdings waren die Studien an eher kleineren Patientenkollektiven durchgeführt worden (Tokuda et al. 2006).

Nicht berücksichtigt bei dieser Meta-Analyse war eine Publikation von 1999 von Frey et al. (1999). Bei 336 Patienten konnte in einer retrospektiven Studie von 1985–1995 die erfolgreiche Kombination von Doppellumen-Drainage und fibrinolytischer Therapie unter Beweis gestellt werden.

**Abb. B4-14** Pleuroscopische Aufnahme einer Pleuritis tuberculosa eines 18-jährigen Patienten.

Nur sechs Patienten (5%) konnten nicht geheilt werden. Die Mortalitätsrate war mit 2,3% relativ niedrig. Dem gegenüber steht die größte doppelblinde randomisierte Studie zur Anwendung von fibrinolytischer Lokalthherapie mit 454 Patienten von 2005. Auch hier ergab sich kein signifikanter Effekt auf die Reduktion der Mortalität, die Notwendigkeit einer Operation oder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Maskell et al. 2005).

Die Erklärung für diese sehr unterschiedlichen Ergebnisse zur Wirkung der fibrinolytischen Lokalthherapie findet sich in mehreren Punkten. Frey et al. (1999) verwendeten Streptokinase kombiniert mit Streptodornase deutlich mehr als drei Tagen und unterbrachen zur besseren Wirkungsentfaltung des Medikamentes für 3–6 Stunden den Sog an der Thorax-Drainage. Zusätzlich verwendeten sie Doppellumen-Drainagen ab 1989 für besseren Sog und Instillation der Streptokinase/Streptodornase. Diese Drainagen wurden immer unter radiologischer Kontrolle gezielt in die Empyem-Gebiete gelegt und zum Teil mit einer zweiten und dritten Drainage zur besseren Ableitung ergänzt. Regelmäßig wurde nach initialer Evakuierung des Pleura-Raumes eine Spülung mit 500–1000 ml physiologischer Kochsalzlösung bis zur Klärung der Spülflüssigkeit vorgenommen. Zusätzlich wurde ein- bis zweimal täglich eine Spülung mit einem desinfizierenden Medikament wie z.B. Povidon-Jod verwendet. Nicht zuletzt die Tatsache, dass die retrospektive Studie in einem hoch spezialisiertem Krankenhaus durchgeführt wurde und nicht, wie bei Maskell et al. (2005) an insgesamt 52 unterschiedlichen Krankenhäusern, zeigt einen erheblichen Unterschied im Umgang mit der fibrinolytischen Lokalthherapie beim Pleura-Empyem.

Zusammenfassend kann eine fibrinolytischer Lokalthherapie nach wie vor in Erwägung gezogen werden.

Das Pleura-Empyem stellt neben der diagnostischen auch eine therapeutische Indikation für die Pleuroskopie dar. Vor allem im frühen Stadium, in dem noch keine Organisation der Flüssigkeit oder starke Verwachsungen stattgefunden haben und ein Zugang in den Pleura-Raum auf diesem Wege möglich ist, kommt diese Methode zum Einsatz (Loddenkemper und Antony 2002). Die beim Pleura-Empyem vorhandenen Taschenbildungen durch fibrinöspurulente Membranen und Stränge können unter Sicht im frühen Stadium durchtrennt werden (siehe Abb. B4-10) und mit dieser Technik ein größeres Cavum im Pleura-Raum geschaffen werden. Dies führt zu einer besseren Drainage und Spülmöglichkeit, die durch die bereits genannte fibrinolytische Lokalthherapie (z.B. Streptokinase) durchgeführt werden kann. In der späteren organisierenden Phase des Pleura-Empyems stehen die videoassistierte Thorax-Operation (VATS) respektive die Thorakotomie mit Dekortikation als ultima ratio zur Verfügung. Auch bei

adäquater, frühzeitiger Drainage ergibt sich immer wieder die Notwendigkeit einer Operation. Diese kann erforderlich werden, wenn das Empyem wegen Kammerung nicht genügend wirksam abgeleitet werden kann, wenn bronchopleurale Fisteln bestehen oder wenn eine zunehmende Restriktion durch ausgeprägte Schwartenbildung eintritt (Kaiser 1989). Auch die Grundkrankheit (z.B. Bronchialkarzinom) kann einen thorax-chirurgischen Eingriff erforderlich machen (Cassina et al. 1999, Wait et al. 1997). Zusätzlich lassen sich während der durchaus weniger invasiven Pleuroskopie in Lokalanästhesie neben der Gewinnung von Material für bakteriologische Untersuchungen ebenfalls anhand der gewonnenen Gewebeproben histopathologische Untersuchungen durchführen. Prospektive randomisierte Studien zur Pleuroskopie beim Pleura-Empyem sind bis heute in der Literatur nicht vorhanden, aber es wurde ebenfalls die Effizienz der Pleuroskopie bei Kindern mit Pleura-Empyem evaluiert, diese erfolgt vorzugsweise minimal invasiv chirurgisch unter Vollnarkose (Balfour-Lynn et al. 2005). In 2006 ist eine Multizenterstudie zur Pleuroskopie versus Thorax-Drainage-Therapie gestartet worden (ESMITE: European study on mini-invasive thoracoscopy in empyema). Hiermit wird ein weiterer Schritt zur Klärung der optimalen Therapie des Pleura-Empyems getan.

Als Sonderform der pleuralen Infektion wird die *tuberkulöse Pleuritis* chemotherapeutisch wie jede andere Tuberkulose-Form behandelt (siehe Kap. C3). Die Tendenz zur Schwartenbildung ist bei Pleura-Tuberkulose besonders ausgeprägt; ca. 50% der Patienten entwickeln innerhalb von 6–12 Monaten eine Pleura-Schwarte. Eine adjuvante Steroid-Therapie beeinflusst die Schwartenbildung ebenso wenig wie wiederholte Thorakozentesen. Entscheidend ist neben dem sofortigen Beginn einer wirksamen Antibiotikatherapie eine initiale, möglichst vollständige **Entleerung des Ergusses**, gegebenenfalls unter pleuroskopischer Lösung von Adhäsionen und Entleerung von Ergusskammern. Frühzeitig sollte mit einem krankengymnastischen Übungsprogramm begonnen werden. Schwere, zu restriktive Ventilationsstörungen führende Pleura-Verklebungen werden bei einem derartigen Vorgehen in spezialisierten Zentren nicht mehr beobachtet.

#### Fazit

Die Pleura-Infektion stellt – mit seiner weltweit hohen Mortalität und Morbidität – eine ernstzunehmende klinische Krankheit dar. Vor allem die Erreger der im Krankenhaus erworbenen pleuralen Infektion erweisen sich wegen der hohen Resistenzrate als schwierig zu behandelnde Infektionskrankheit. In der Diagnostik des infektiösen Pleura-Ergusses nimmt neben der rasch durchzuführenden

Pleura-Ergusspunktion die Pleuroskopie eine zentrale und wichtige Funktion ein. Diese zeichnet sich durch eine weniger invasive und kostengünstigere Technik als die VATS aus und besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität. Die Therapie der pleuralen Infektion ist bis heute vor allem beim Pleura-Empyem nicht einheitlich. Ausblickend ist eine für den Patienten effiziente und einheitliche Therapiemöglichkeit wünschenswert.

#### Anmerkung

An dieser Stelle sei ein außerordentlicher Dank an meinen über Jahre zur Seite stehenden Lehrer, Ausbilder und Mentor Prof. Dr. R. Loddenkemper gerichtet. Das Thema Pleura wurde mir durch ihn anschaulich und stets begeisternd weitervermittelt, wodurch es für mich das zentrale pneumologische Thema geworden ist.

#### LITERATUR B4.1

- American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152 (1995) 77–120.
- Anthonisen, NR, Manfreda, J, Warren, CP, Hershfield, ES, Harding, GK, Nelson, NA: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106 (1987) 196–204.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet* 363 (2004) 600–607.
- Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N: The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 22 (2004): 3214–3224.
- Edwards KM, Decker MD: Pertussis Vaccine, pp. 471–528. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds.): *Vaccines*. 4. ed., Saunders, Philadelphia PA, 2004.
- Kayhty H, Eskola J: New vaccines for the prevention of pneumococcal infections. *Emerg Infect Dis* 2 (1996) 289–298.
- Konietzko N (ed.): *Bronchitis*. Urban und Schwarzenberg, München/Wien/Baltimore 1995.
- Murphy TF, Sethi S: Bacterial Infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 146 (1992) 1067–1083.
- Plotkin SA (ed.): The global pertussis initiative; *Ped. Inf. Dis. J.* 24: 5, S1–S98 (2005)
- Sendi K, Crysedale WS, Yoo J: Tracheitis: outcome of 1700 cases presenting to the emergency department during 2 years. *J Otorhinolaryngol* 21 (1992) 20–24.
- Senior BA, Radkowski D, MacArthur C, et al.: Changing patterns in pediatric supraglottitis: A multi-institutional review. 1980 to 1992. *Laryngoscope* 104 (1994) 1314–1322.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al.: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 8 (1995) 1398–1420.
- Vogel F, Naber KG, Wacha H, et al.: Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 8 (1999) 2–49.
- Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N: Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2 (2002) 744–750.

#### B4.2

- Allewelt M, Steinhoff D, Rahlwes M, Vogel-Hartmann H, Hoffken G, Schaberg T, et al.: Wandel im Erregerspektrum ambulant-erworbener Pneumonien (1982–1992). *Dtsch Med Wochenschr* 122 (1997) 1027–1032.

- Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Sanchez F, Mensa J, Gonzales J, et al.: Community-acquired Pneumonia caused by Gram-negative bacteria: Incidence and risk and prognosis. *Arch Intern Med* 162 (2002) 1849–1858.
- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr.: Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 26 (1998) 811–838.
- Bauer TT, Lorenz J, Bodmann KF, Vogel F: Aktualisierte Kurzfassung der Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Therapie der nosokomial erworbenen Pneumonie. *Med Klin (Munich)* 100 (2005) 355–360.
- Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ study group: CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Int Med* 260 (2006) 93–101.
- Bodmann KF, Lorenz J, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F: Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Chemotherapie J* 12 (2003) 33–44.
- Bonten MJ: The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 193–200.
- Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE: Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 24 (1997) 309–319.
- Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company, Penarroja-Matutano G, et al.: Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 111 (2001) 367–374.
- Chastre J, Fagon JY, Bornew-Lesco M, Calvat S, Dombret MC, Al Khani R, et al.: Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152 (1995) 231–240.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al.: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290 (2003) 2588–2598.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al.: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174 (1) (2006) 84–93.
- Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sanchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al.: Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A multicenter study. *Clin Infect Dis* 24 (1997) 1052–1059.
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al.: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 275 (1996) 308–314.

- Dalhoff K, Ewig S, Höffken G, Lorenz J, Maass M, Niedermeyer J, et al.: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Pneumonien bei erworbenem Immundefizit. *Pneumologie* 56 (2003) 807–831.
- D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 316 (1998) 1275–1285.
- de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, et al.: Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 129 (2006) 1219–1225.
- Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al.: Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 119 (2001) 243–249.
- Drakulovic M, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354 (1999) 1851–1858.
- Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD: Single-dose Azithromycin microspheres vs Clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 128 (4) (2005) 2230–2237.
- Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A: Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1 (1982) 242–245.
- El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J: Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 163 (2001) 645–651.
- Ewig S, Torres A, Marcos MA, Angrill J, Rano A, de Roux A, et al.: Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 20 (2002) 1254–1262.
- Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A: Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 128 (2005) 3233–3239.
- Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE: Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *The New England Journal of Medicine* 352 (2005) 1749–1759.
- Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168 (2003) 1438–1444.
- File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, et al.: A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 41 (1997) 1965–1972.
- Finch RG, Woodhead MA: Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Drugs* 55 (1998) 31–45.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al.: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 336 (1997) 243–250.
- Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al.: Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 297 (1977) 1189–1197.
- Garcia-Ordóñez MA, Garcia-Jimenez JM, Paez F, Alvarez F, Poyato B, Franquelo M, et al.: Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20 (2001) 14–19.
- Gastmeier P: Pneumonieerreger bei Beatmeteten. *Infection* 31 (Suppl.) (2003) 48.
- Gordon JJ, Kauffman CA: Superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with ciprofloxacin. *Am J Med* 89 (1990) 383–384.
- Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, Devcich KJ, Busman TA, Notario GF, et al.: A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 24 (2002) 736–751.
- Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al.: Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW Assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 36 (2003) 286–292.
- Heath CH, Grove DI, Looke DF: Delay in appropriate therapy of *Legionella pneumoniae* associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15 (1996) 286–290.
- Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Luck PC, Wewalka G, Abraham B, et al.: Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 41 (2003) 838–840.
- Hinoda Y, Sasaki S, Ishida T, Imai K: Monoclonal antibodies as effective therapeutic agents for solid tumors. *Cancer Sci* 95 (2004) 621–625.
- Höffken G, Steinhoff D, Lode H, Heidrich B, Rolfs A, Fehrenbach FJ, et al.: Ätiologie von ambulant erworbenen Pneumonien bei älteren Menschen. *Chemotherapie J* 4 (1995) 13–19.
- Höffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L: The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 95 (2001) 553–564.
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer TT, Dalhoff K, et al.: S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Pneumologie* 59 (2005) 612–664.
- Jokinen C, Heiskanen H, Juvonen H, Kallini S, Karkola K, Karppi M, et al.: Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 6 (1993) 14–18.
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al.: Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 32 (2001) 1141–1154.

- Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, et al.: Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152 (1995) 241–246.
- LaForce FM: Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. *Am J Med* 70 (1981) 664–669.
- Leroy O, Sante C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al.: A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 21 (1995) 24–31.
- Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, Schellekens JF, Den Boer JW, Yzerman EP, et al.: Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 8 (2002) 1448–1454.
- Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT: Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 55 (2000) 219–223.
- Lim WS, Macfarlane JT: A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 18 (2001) 362–368.
- Lode H, Magyar P, Muir JF, Loos U, Kleutgens K: Once-daily oral gatifloxacin vs three-times-daily co-amoxiclav in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 10 (2004) 512–520.
- Lopez AD, Murray CC: The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 4 (1998) 1241–1243.
- Lorenz J, Bodmann KF, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F: Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Pneumologie* 57 (2003) 532–545.
- Lück PC, Lobeck G, Stenzel G, Conzendorf C, Helbig JH: Legionella pneumonia after travel to Mediterranean countries. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 88 (1994) 433–436.
- Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH: Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 341 (1993) 511–514.
- Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al.: Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 56 (2001) 109–114.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr., Musher DM, Whitney C: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 37 (2003) 1405–1433.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al.: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 (Suppl.) (2007) S27–S72.
- Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al.: Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 21 (2003) 209–214.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG: A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 283 (2000) 749–755.
- Melbye H, Dale K: Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 33 (1992) 79–81.
- Moscona A: Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *Engl J Med* 353 (2005) 1363–1373.
- Okimoto N, Kurihara T, Honda N, Asaoka N, Fujita K, Ohba H, et al.: Clinical effect of ampicillin with beta-lactamase inhibitor (sulbactam/ampicillin) on community-acquired pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother* 9 (2003) 183–186.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L: b-lactam monotherapy versus b-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328 (2004) 668.
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al.: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361 (2003) 1319–1325.
- Petitpretz P, Chidiac C, Soriano F, Garau J, Stevenson K, Rouffiac E: The efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate 2000/125 mg, twice daily, versus oral amoxicillin-clavulanate 1000/125 mg, three times daily, for the treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents* 20 (2002) 119–129.
- Rano A, Agusti C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danes C, et al.: Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56 (2001) 379–387.
- Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al.: International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 120 (2001) 955–970.
- Rello J, Catalan M, Diaz E, Bodi M, Alvarez B: Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 28 (2002) 1030–1035.
- Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al.: Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 123 (2003) 174–180.
- Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al.: Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 154 (1996) 1450–1455.
- Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al.: Community-acquired pneumonia in the elderly. clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 156 (1997) 1908–1914.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Danés C, Arancibia F, et al.: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: Impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 160 (1999) 397–405.
- Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M: Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 106 (1999) 385–390.
- Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4 (2004) 519–527.
- Scheld WM: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 9 (2003) 1–9.
- Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al.: Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*

- urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 41 (2003) 2810–2813.
- Statistisches Bundesamt: Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2002. 6.2 ed., 2004a.
- Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. 4 ed., 2004b.
- Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B: Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 54 (2004) 515–523.
- The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group: Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* (1998) 352 1877–1881.
- The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza: Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *Engl J Med* 353 (2005) 1374–1385.
- Ulrich R, Meisel H, Schutt M, Schmidt J, Kunz A, Klempa B, et al.: Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47 (2004) 661–670.
- Young M, Marrie TJ: Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 154 (1994) 2729–2732.
- Zeitz PS, Butler JC, Cheek JE, Samuel MC, Childs JE, Shands LA, et al.: A case-control study of hantavirus pulmonary syndrome during an outbreak in the southwestern United States. *J Infect Dis* 171 (1995) 864–870.
- ### B4.3
- Abrams WB, Small MJ: Current concepts of tuberculous pleurisy with effusion as derived from pleural biopsy studies. *Dis Chest* 38 (1960) 60–65.
- Andreo F: Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 12 (2006) 682–684.
- Antony VB: Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J* 21 (2003) 539–544.
- Antony VB, Mohammed KA: Pathophysiology of pleural space infections. *Semin Respir Infect* 14 (1999) 9–17.
- Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al.: Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 60 (2005) 1–21.
- Boersma WG, Holloway Y, Kuttschrotter H, et al.: Rapid detection of pneumococcal antigen in pleural fluid of patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 48 (1993) 160–162.
- Cassina PC, Hauser M, Hilleian L, et al.: Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 (1999) 234–238.
- Chakrabarti B, Davies PD: Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 65 (2006) 26–33.
- Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al.: Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 118 (2000) 1158–1171.
- Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, et al.: Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med* 169 (1999) 1682–1687.
- Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 58 (2003) 18–28.
- Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, et al.: Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 22 (2003) 589–591.
- Domej W, Wenisch C, Demel U, et al.: From pneumonic infiltration to parapneumonic effusion-from effusion to pleural empyema: internal medicine aspects of parapneumonic effusion development and pleural empyema. *Wien Med Wochenschr* 153 (2003) 349–353.
- Ernst A, Hersh CP, Herth F, et al.: A novel instrument for the evaluation of the pleural space: an experience in 34 patients. *Chest* 122 (2002) 1530–1534.
- Ewig S, Rockstroh J: Diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection in HIV-seropositive patients by identification of *P. carinii* in pleural fluid. *Chest* 106 (1994) 644.
- Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al.: The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 89 (1996) 285–289.
- Ferrer J: Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 10 (1997) 942–947.
- Frey DJ, Klapa J, Kaiser D: Spül-Drainage und Fibrinolyse zur Behandlung des metapneumonischen Pleuraempyems. *Pneumologie* 53 (1999) 596–604.
- Givan DC, Eigen H: Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med* 19 (1998) 363–371.
- Hamm H, Light RW: Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 10 (1997) 1150–1156.
- Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al.: Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151 (1995) 1700–1708.
- Heffner JE, Higjland K, Brown LK: A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med* 167 (2003) 1591–1599.
- Horowitz ML, Schiff ML, Samuels J, et al.: *Pneumocystis carinii* pleural effusion. Pathogenesis and pleural fluid analysis. *Am Rev Resp Dis* 148 (1993) 232–234.
- Huggins JT, Sahn SA: Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 25 (2004) 141–153.
- Jimenez D, Diaz G, Gil D: Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med* 99 (2005) 1183–1187.
- Kaiser D: Indications for thoracoscopy in pleural empyema. *Pneumologie* 43 (1989) 76–79.
- Kaiser D, Ennker IC, Hartz C: Video-assisted thoracoscopic surgery-indications, results, complications, and contraindications. *Thorac Cardiovasc Surg* 41 (1993) 330–334.
- Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, et al.: Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis* 42 (2006) 1135–1140.
- Liam CK, Lim KH, Wong CM: Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis. *Respirology* 5 (2006) 33–38.
- Light RW: Parapneumonic effusions and empyema. *Am Thorac Soc* 3 (2006) 75–80.
- Loddenkemper R: Thoracoscopy – state of the art. *Eur Respir J* 11 (1998) 213–221.

- Loddenkemper R, Antony VB: Pleural diseases. *Eur Respir Mon* 7 (2002) 1–326.
- Loddenkemper R, Grosser H, Mai J, et al.: Diagnosis of tuberculous pleural effusion: prospective comparison of laboratory chemical, bacteriologic, cytologic and histologic study results. *Prax Klin Pneumol* 37 (1983) 1153–1156.
- Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, et al.: U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 352 (2005) 865–874.
- Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al.: The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 174 (2006) 817–823.
- Massard G, Roeslin N, Wihlm J, et al.: Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 47 (1992) 147–151.
- Porcel JM, Vives M: Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 124 (2003) 978–983.
- Porcel JM, Light RW: Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 73 (2006) 1211–1220.
- Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ: The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med* 27 (2006) 253–266.
- Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al.: Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 69 (2000) 898–903.
- Requejo HI, Guerra ML, Dos Santos M, et al.: Immunodiagnoses of community-acquired pneumonia in childhood. *J Trop Pediatr* 43 (1997) 208–212.
- Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2004. Druckhaus, Berlin, 2006.
- Roberts PP: Parasitic infections of the pleural space. *Semin Respir Infect* 3 (1988) 362–382.
- Sahn SA: Pleural disease. *Clin chest med* 27 (2006) 157–394.
- Schönfeld N: Critical issues in pleural fluid examinations: laboratory parameters, tumour markers and cytological methods. *Eur Respir Mon* 22 (2002) 110–119.
- Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, et al.: Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest* 129 (2006) 783–790.
- Trejo O, Giron JA, Perez-Guzman E, et al.: Pleural effusion in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16 (1997) 807–815.
- Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al.: A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 111 (1997) 1548–1551.