

Pneumonien

S. Ewig

- 60.1 Begriffsbestimmung – 782**
- 60.2 Pathophysiologie – 782**
- 60.3 Schwere Verlaufsformen
der ambulant erworbenen Pneumonie – 782**
 - 60.3.1 Definition – 782
 - 60.3.2 Epidemiologie – 783
 - 60.3.3 Diagnosestellung einer ambulant erworbenen Pneumonie – 784
 - 60.3.4 Indikationen für eine Therapie
auf Intensivstation bzw.
für eine intensivierte Therapie – 784
 - 60.3.5 Mikrobiologische Diagnostik – 785
 - 60.3.6 Prognose – 785
 - 60.3.7 Therapie – 786
 - 60.3.8 Therapieversagen – 788
- 60.4 Nosokomiale Pneumonien – 788**
 - 60.4.1 Begriffsbestimmung – 788
 - 60.4.2 Pathogenese – 788
 - 60.4.3 Epidemiologie – 789
 - 60.4.4 Diagnostik – 790
 - 60.4.5 Prinzipien der Therapie der nosokomialen
Beatmungspneumonie (VAP) – 791
 - 60.4.6 Prognose – 792
 - 60.4.7 Therapie – 792
 - 60.4.8 Verlauf unter Therapie und Therapieversagen – 794
- 60.5 Schwere Pneumonien unter Immunsuppression – 795**
 - 60.5.1 HIV-Infektion – 795
 - 60.5.2 Organtransplantation und
andere Zustände mit iatrogener Immunsuppression – 797
 - 60.5.3 Neutropenie – 797
 - 60.5.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation – 799
- 60.6 Systematik wichtiger antimikrobieller Substanzen und ihrer
Dosierungen
zur Therapie schwerer Pneumonien – 799**
Literatur – 801

60.1 Begriffsbestimmung

Die heute gebräuchlichen Definitionen der unterschiedlichen Formen der Pneumonie haben nicht nur eine begrifflich ordnende Funktion, sondern bezeichnen jeweils spezifische ätiopathogenetische, diagnostische und therapeutische Konzepte. Es kommt ihnen somit ein **klinisch handlungsanweisender Wert** zu.

Definition

Ambulant erworbene Pneumonie – Unter ambulant erworbenen Pneumonien versteht man Pneumonien des nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten, die sich außerhalb des Krankenhauses entwickeln. Der Begriff der schwergradigen Immunsuppression bezeichnet dabei Zustände bzw. Erkrankungen, die mit einem relevanten Risiko opportunistischer Infektionen einhergehen. Als neues Definitionskriterium kommt hinzu, dass Patienten mit einer Pneumonie, die binnen 28 Tagen vor dem Pneumonieereignis hospitalisiert waren, als nosokomiale Pneumonien anzusehen und zu behandeln sind, da sie ein verändertes Risiko für Erreger aufweisen, das der nosokomialen Pneumonie näher kommt (Gea et al. 1991). Über das kritische Zeitintervall, das über die Zuordnung entscheidet, bestehen noch Unklarheiten, manche Autoren befürworten ein Intervall von 3 Monaten.

In die Gruppe der nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten werden daher auch solche eingeschlossen, die eine mit bestimmten Grunderkrankungen einhergehende Immunsuppression ohne definierbares Risiko opportunistischer Infektionen aufweisen (z. B. COPD, Diabetes mellitus, Leberzirrhose).

Die Gruppe der ambulant erworbenen Pneumonie des älteren Menschen (≥ 65 Jahre) umfasst ca. 80 % der Fälle. Dennoch kommen schwere ambulant erworbene Pneumonien auch bei jungen und nicht komorbiden Patienten vor!

Definition

Nosokomiale Pneumonie – Im Gegensatz zur ambulant erworbenen Pneumonie bezeichnet man Pneumonien des nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten, die nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus auftreten, als nosokomiale Pneumonien. Man unterscheidet nosokomiale Pneumonien des spontan atmenden Patienten von den (viel häufigeren) Pneumonien des beatmeten Patienten (Beatmungspneumonie). Weitere Differenzierungen sind möglich (► Abschn. 60.4), jedoch bislang noch von untergeordneter klinischer Relevanz.

In der aktuell gültigen Leitlinie der American Thoracic Society (ATS) (2005) wird eine Gruppe von Patienten, die eine Pneumonie innerhalb einer Versorgungs- oder Pflegeinstitution erworben hat, gesondert als „health care-associated pneumonia“ angesprochen. Diese geht zweifellos mit einer erhöhten Letalität einher. Daten aus Europa bzw. Deutschland lassen jedoch nicht darauf schließen, dass sich diese erhöhte Letalität aus einem veränderten Erregerspektrum ergibt. Vielmehr scheint die hohe Komorbidität hierfür verantwortlich zu sein.

Definitionen

Pneumonie unter Immunsuppression – Schließlich bilden Pneumonien des schwergradig immunsupprimierten Patienten eine eigene Gruppe, die je nach vorherrschendem Immundefekt (z. B. T-Zell-, B-Zell-Defekt oder Neutropenie) und dem daraus resultierenden Risiko opportunistischer Infektionen differenziert werden können. Auch in dieser Gruppe findet sich das spezifische Muster des Erregerspektrums der ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien entsprechend dem Ort der Pneumonieentstehung; der jeweilige Grad der Immunsuppression bleibt jedoch für das Gesamtbild des Erregerspektrums bestimmend.

Typische/atypische Pneumonie – „Typische“ Pneumonien waren nach klassischer Vorstellung bedingt durch pyogene Erreger, „atypische“ durch „atypische“ Bakterien und Viren. Diese Einteilung ist heute nur von heuristischem Interesse, da sie keine klinisch relevante Differenzierung leistet. Insbesondere sind Pneumokokken- und Legionellen-Pneumonien im individuellen Fall weder klinisch noch radiologisch nach diesen Kriterien zu unterscheiden!

► Nach heutigem Wissen kann eine solche Unterscheidung nach klinischen Kriterien im Individualfall nicht ausreichend valide getroffen werden und stellt daher keine Grundlage für differenzialtherapeutische Entscheidungen dar. Die Einteilung der Erreger in „typische“ und „atypische“ ist demgegenüber weiterhin hilfreich.

60.2 Pathophysiologie

Von einer schweren Pneumonie im engeren Sinne sprechen wir, wenn eine schwere akute respiratorische Insuffizienz allein oder zusammen mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock vorliegt.

Bei schweren Pneumonien kommt es als Folge des lokalen pulmonalen Inflammationsgeschehens zu einer ausgeprägten Minderbelüftung gut perfundierter Lungenabschnitte und zu einem hohen Anteil von Kompartimenten mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Quotienten bis hin zum Shunt. Der **Shuntanteil** kann dabei 20 % und mehr des Herzminutenvolumens betragen.

Ein Teil der Ventilations-Perfusions-Störungen ist offenbar auf eine partielle Aufhebung der hypoxischen Vasokonstriktion durch im Rahmen der Immunantwort freiwerdende vasodilatierende Metaboliten der Arachidonsäure (Prostacyclin) zurückzuführen. Zusätzlich kann aufgrund flacher Atmung (Minderung der Compliance, schmerzbedingte Schonhaltung) die **Totraumventilation** auf bis zu 60 % zunehmen. Der pulmonalarterielle Druck kann auf ca. 35 mm Hg ansteigen (Gea et al. 1991; Rodriguez-Roisin u. Roca 1996).

Im Falle einer zusätzlichen Aktivierung systemischer inflammatorischer Kaskaden kommt es infolge einer schweren Mikro- und Makrozirkulationsstörung zu einer Hypotonie mit Organfunktionsstörungen bzw. zu einer schweren Kreislaufinsuffizienz und Gewebshypoxie mit Multiorganversagen.

Genetische Faktoren spielen für die Entwicklung einer ambulant erworbenen Pneumonie mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Rolle, entsprechende Untersuchungen haben jedoch noch nicht zu klinisch relevanten Ergebnissen geführt.

Im erweiterten Sinne muss von einer schweren (d. h. vital bedrohlichen) Pneumonie gesprochen werden, wenn es im Rahmen der Pneumonie zu schweren pulmonalen oder extrapulmonalen Komplikationen und/oder zu einer schweren Dekompensation einer Komorbidität kommt.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass neben einer intractablen Hypoxie bzw. Schocksituation v. a. kardiovaskuläre Ereignisse Todesursachen der Pneumonie darstellen (Corales-Medina et al. 2013).

Mit der **Pneumonieprophylaxe** beschäftigt sich ► Abschn. 37.1.

60.3 Schwere Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie

60.3.1 Definition

Die Bestimmung des Schweregrades ist ein zentraler Bestandteil der Erstuntersuchung eines Patienten mit ambulant erworbener Pneu-

monie. Der aktuell wichtigste Score ist der CRB-65-Score (► Übersicht). Er ist gut validiert und weist den Vorzug einer sehr einfachen Bestimmbarkeit auf.

CRB-65-Score

Die 4 Kriterien des CRB-65-Score

- C – „confusion“ = neu im Zusammenhang mit der Pneumonie aufgetretene Bewusstseinstörung
- R – „respiratory rate“ = Atemfrequenz > 30/min
- B – „blood pressure“ = systolischer Druck < 90 mm Hg oder diastolischer Druck ≤ 60 mm Hg
- 65 – Alter ≥ 65 Jahre

Auswertung:

- Jedes erfüllte Kriterium ergibt einen Punkt, die Punkte werden addiert. Die maximale Punktzahl ist demnach 4.
- Eine Punktzahl von 0 ist mit einer Letalität um 1–3 %, 1–2 um 5–10 %, 3–4 um 25–35 % verbunden.

Demnach identifiziert der CRB-65 Patienten mit sehr niedrigem sowie solche mit deutlich erhöhtem Risiko für einen tödlichen Ausgang (Capelastegui et al. 2006; Ewig et al. 2009). Mit steigendem Lebensalter und entsprechend steigendem Letalitätsrisiko identifiziert jedoch der CRB-65-Score zunehmend weniger Patienten mit niedrigem Risiko. In der Gruppe der Patienten über 65 Jahre, v. a. derjenigen, die in Seniorenheimen leben, spielt die funktionelle Evaluation die wichtigere Rolle. Bettlägerigkeit (> 50 % des Tages in liegender Position) ist dabei der prognostisch relevanteste Prediktor (3- bis 4-fach erhöhte Letalität).

In jedem Fall soll der CRB-65-Score das klinische Urteil validieren, keineswegs aber ersetzen. Im Zweifel entscheidet das unabhängige klinische Urteil.

Patienten mit einem Score > 1 sollten in der Regel hospitalisiert werden (im Fall eines Score-Wertes = 1 soll der Punkt nicht aus dem Alter resultieren). Der CRB-65-Score ist allerdings nicht geeignet, eine schwere ambulant erworbene Pneumonie im engeren Sinne (d. h. mit Indikation zu einer intensivierten Therapie) zu definieren. Eine Definition hat sich als außerordentlich schwierig erwiesen, da eine allgemeine Referenz, gegen die mögliche Kriterien des Schweregrades validiert werden können, nicht verfügbar ist. Insbesondere hat sich die Referenz „Aufnahme auf der Intensivstation“ als nicht geeignet gezeigt, da eine solche immer auch in erheblichem Umfang von lokalen Versorgungsstrukturen abhängig ist.

Weitgehende Übereinstimmung besteht hinsichtlich der Kriterien für eine schwere ambulant erworbene Pneumonie. Diese reflektieren eine schwere akute respiratorische Insuffizienz, eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock und/oder den Umfang bzw. die Dynamik der Infiltrationen in der Thoraxröntgenaufnahme.

Kriterien der schweren ambulant erworbenen Pneumonie nach ATS (Mandell et al. 2007; Ewig et al. 1998a)

- Kriterien der schweren akuten respiratorischen Insuffizienz
 - Atemfrequenz > 30/min (kann auch ein Kriterium der Sepsis sein)
 - $p_aO_2/F_iO_2 < 250$
 - Notwendigkeit der (Intubation und) Beatmung
- Kriterien der Kreislaufinsuffizienz/der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks

- Systolischer arterieller Blutdruck < 90 mm Hg
- Diastolischer arterieller Blutdruck ≤ 60 mm Hg
- Notwendigkeit einer Vasopressortherapie > 4 h
- Akute Bewusstseinstörung
- Akute Niereninsuffizienz
- Kriterien der röntgenologischen Ausbreitung
 - Bilaterale Infiltrate
 - Multilobäre Infiltrate
 - Progression der Infiltrate um 50 % innerhalb von 48 h

Eine Ergänzung dieser Liste durch zusätzliche Kriterien ist möglich (und wurde von der ATS/IDSA (Mandell et al. 2007) auch vorgeschlagen), verbessert jedoch nicht wesentlich das prädiktive Potenzial von Scores, die aus diesen Kriterien abgeleitet worden sind.

Aktuell wird daher darauf verwiesen, bei Patienten eine schwere ambulant erworbene Pneumonie anzunehmen, die Kriterien einer akuten respiratorischen Insuffizienz und/oder einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks aufweisen. Darüber hinaus sind Patienten mit schweren pulmonalen oder extrapulmonalen Komplikationen (z. B. Abszess, Empyem; Myokardinfarkt) und/oder schwerer dekompensierter Komorbidität (z. B. Herzinsuffizienz, akut- oder chronische Niereninsuffizienz) zumindest initial als schwergradig anzusehen. Wenngleich die Erfüllung dieser Kriterien keineswegs immer die Notwendigkeit einer Aufnahme auf der Intensivstation nach sich ziehen muss, so ist doch immer die Notwendigkeit einer intensivierten Therapie begründet (Charles et al. 2008; Corales-Medina et al. 2013).

Intensivierte Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie

Die Therapie muss nicht auf einer Intensivstation, sondern kann auch auf einer Intermediate-care-Station, ggf. auch auf einer personell und strukturell hinreichend ausgestatteten Normalstation erfolgen.

- Kalkulierte antimikrobielle Therapie
- Adjuvante Therapie
- Intensivierte Überwachung unter Einschluss von:
 - Atemfrequenz
 - Oxymetrie, ggf. Blutgasanalyse
 - Blutdruck
 - Puls
 - Bewusstseinszustand
 - ggf. nichtinvasive Beatmung
 - ggf. Flüssigkeitssubstitution

Grenzen der intensivierten Therapie außerhalb der Intensivstation liegen in der Notwendigkeit

- einer invasiven Beatmung,
- einer Katecholamintherapie sowie
- einer Organersatztherapie.

60.3.2 Epidemiologie

Inzidenz Die Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie beträgt nach Daten aus der bundesweiten Qualitätssicherung 2–3/1000 Einwohner/Jahr, bei Patienten über 65 Jahren ist sie mit 7–8/1000 Einwohner/Jahr deutlich höher. Etwa 20 % der Verläufe

Tab. 60.1 Ätiologie der schweren Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie. *Streptococcus pneumoniae* stellt den einzigen Erreger dar, der in allen Studien gefunden worden ist. (Nach Ewig u. Torres 1999; Welte et al. 2012)

Erreger	Häufigkeit (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Häufigster Erreger, bis ca. 30%
<i>Legionella pneumophila</i> und andere spp.	ca. 5% (nicht nur Reisekrankheiten!)
Gramnegative Enterobacteriaceae (GNEB)	< 5% (nur bei Vorliegen von speziellen Risikofaktoren)*
<i>Haemophilus influenzae</i>	ca. 5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	ca. 5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	< 5%
Respiratorische Viren	Saisonal und je nach Influenzotyp und -ausbreitung sehr unterschiedlich bis 10%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 5%, nur bei Vorliegen von speziellen Risikofaktoren*

* Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

erfordern eine stationäre Behandlung. Von diesen nehmen ca. 10–15% einen schweren (intensivtherapiepflichtigen) Verlauf (Ewig et al. 2009).

Komorbidität Etwa 1/3 der Patienten weist keine Grunderkrankung auf (primäre Pneumonien), während bei zwei Dritteln Grundkrankheiten bestehen. Am häufigsten liegen eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eine Alkoholkrankheit, eine chronische Herzerkrankung oder ein Diabetes mellitus vor.

Gründe für eine Intensivierte Therapie Häufigster Grund für eine intensivierete Therapie ist eine schwere respiratorische Insuffizienz, gefolgt von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. Andere pulmonale und extrapulmonale Komplikationen (z. B. Abszessbildung, Empyem bzw. Meningitis, dekompensierte Herzinsuffizienz) stellen zusätzliche Indikationen zur intensivierten Therapie dar.

Ätiologie Die Angaben zur Ätiologie in der Literatur sind aus mehreren Gründen kritisch zu lesen. Zum einen sind die untersuchten Populationen sowie die zugrundegelegte diagnostische Methodik sehr verschieden. Zum anderen wird die Bezugsgröße, die zur Berechnung der Häufigkeiten Verwendung findet, recht unterschiedlich gewählt:

- Gesamtpopulation,
- Population mit diagnostischer Testung, die den in Frage stehenden Erreger hätte erfassen können, oder
- Population mit positivem Erregernachweis.

Während die erstgenannte Bezugsgröße eine Unterschätzung eines Erregers ergibt, birgt die Letztgenannte eine Überschätzung der Häufigkeiten.

Daher wird an dieser Stelle auf exakte Zahlenangaben verzichtet und lediglich eine orientierende Häufigkeitsangabe getroffen.

Unzweifelhaft ist *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger auch der schweren Verlaufsformen. Das sonstige Erregerspektrum ist in Deutschland bzw. Europa und USA regional unterschied-

lich, allerdings nur in Nuancen. Häufige Erreger sind in **Tab. 60.1** wiedergegeben.

! Cave

Patienten unter Steroidtherapie in einer Dosis ≥ 20 mg/Tag über > 2 Wochen sind als schwergradig immunsupprimierte Patienten einzuschätzen! Entsprechend ist das erwartete Erregerspektrum um opportunistische Erreger (*Aspergillus!*) zu erweitern.

60.3.3 Diagnosestellung einer ambulant erworbenen Pneumonie

Kriterien für das Vorliegen einer ambulant erworbenen Pneumonie umfassen:

- Nachweis eines neu aufgetretenen Infiltrats im Thoraxröntgenbild,
- Temperatur $\geq 38,3$ °C oder < 36 °C,
- akut oder subakut aufgetretene respiratorische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe),
- akut oder subakut aufgetretene Allgemeinsymptome
 - konstitutionelle Symptome: Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Kopf-, Glieder-, Muskelschmerzen,
 - Sepsissymptome: Schwindel, Verwirrtheit.

! Cave

Gerade schwere Pneumonien können oligosymptomatisch verlaufen. Dies gilt insbesondere für ältere Menschen. Fieber z. B. ist in bis zu 50% der Fälle nicht zu verzeichnen. Hingegen kann eine neu aufgetretene Verwirrtheit einziges Symptom einer schweren Pneumonie sein. Das Ausmaß der Infiltrate in der Röntgenthoraxaufnahme kann gerade bei schwerer COPD mit Lungenemphysem oder Dehydratation leicht unterschätzt werden.

60.3.4 Indikationen für eine Therapie auf Intensivstation bzw. für eine intensivierete Therapie

Nach Daten der bundesweiten Qualitätssicherung wurden in Deutschland nur ca. 15% der stationär behandelten Patienten, die an einer ambulant erworbenen Pneumonie starben, im Laufe ihrer Behandlung invasiv oder nichtinvasiv beatmet (Ewig et al. 2009). Die Rate war bei jungen Patienten < 65 Jahren, die nicht in Seniorenheimen wohnten und nicht bettlägerig waren, niedrig. Diese Zahlen geben Anlass zu zwei Folgerungen:

- In jedem Fall einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie mit Schweregradkriterien ist bei Aufnahme und wiederholt im Verlauf kritisch zu prüfen, ob eine Indikation zu einer einer intensivierten Therapie bzw. Beatmung besteht.
- Eine schwere ambulant erworbene Pneumonie als terminales Ereignis einer schweren Komorbidität mit bewusstem Verzicht auf eine Intensivtherapie ist häufig. Eine Entscheidung zur Therapiezieländerung unter Verzicht auf eine intensivierete Therapie bzw. Organersatztherapie sollte jedoch als solche im Einklang mit dem geäußerten bzw. mutmaßlichen Willen des Patienten stehen bzw. dem Willen seines Betreuers entsprechend eindeutig dokumentiert und behandelt werden.

Auf diese Weise kann man hoffen, die Raten inadäquater Unterlassungen bzw. Einleitungen einer intensivierten Therapie zu reduzieren.

- Indikationen für eine Aufnahme auf der Intensivstation sind
- die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung,
- das Vorliegen eines septischen Schocks,
- die Notwendigkeit einer Organersatztherapie.

Vor diesen Endpunkten liegt eine weite Zone des Ermessensspielraums. Die Entscheidung über die Aufnahme auf einer Intensivstation wird in diesen Fällen erheblich davon abhängen, welche Versorgungsstrukturen in einem Krankenhaus vorgehalten werden. Allgemein gilt: Je besser eine Intermediate-care-Station etabliert ist, desto weniger Patienten werden auf der Intensivstation aufgenommen. Auf der anderen Seite führt das Konzept der „intensivierten Therapie“ eher zu einer höheren Anzahl an Patienten, die als solche mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie erkannt und behandelt werden.

Das Alter per se stellt keine Kontraindikation zur Intensivtherapie dar. Nach Daten aus der bundesweiten Qualitätssicherung verlassen ca. 75 % der Patienten über 90 Jahre mit ambulant erworbener Pneumonie lebend das Krankenhaus (Ewig et al. 2009). Entscheidend für die Indikationsstellung einer **Intensivtherapie beim älteren Patienten** ist vielmehr der prämorbid Allgemeinzustand bzw. die Komorbidität. Zurückhaltung ist insbesondere bei bettlägerigen Patienten angebracht.

60.3.5 Mikrobiologische Diagnostik

Stellenwert

Die konventionelle mikrobiologische Diagnostik weist eine Reihe wichtiger **Nachteile** auf:

- Die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik sind meist erst nach Stunden (Sofortdiagnostik) oder Tagen (Kulturen, Serologien) verfügbar, in jedem Fall aber nicht zum Zeitpunkt der initialen Einschätzung. Die möglichst rasche Einleitung einer adäquaten antimikrobiellen Therapie ist jedoch prognostisch entscheidend.
- Die meisten diagnostischen Techniken weisen nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität auf; die diagnostische Ausbeute aller kulturellen Techniken wird durch eine vorbestehende antimikrobielle Therapie noch weiter verschlechtert.
- Auch ein valider Erregernachweis kann naturgemäß eine Infektion durch mehrere Erreger nicht ausschließen.
- Eine Reduktion der Letalität durch den Einsatz der mikrobiologischen Diagnostik ist nicht nachgewiesen.

Andererseits ergeben sich für die mikrobiologische Diagnostik 2 wichtige **Funktionen** (Ewig u. Torres 1999; Rello et al. 2003):

- Identifikation des Erregerspektrums des eigenen Krankenhauses als Orientierung für eine initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie („epidemiologische Funktion“); um dies zu gewährleisten, muss allerdings ein sehr umfangreiches diagnostisches Programm über einen relevanten Zeitraum durchgeführt werden.
- Identifikation des Erregers im Individualfall, um die initiale antimikrobielle Therapie zu modifizieren („individuelle Funktion“).

- **Jede größere Intensivstation sollte daher eine umfassende, möglichst standardisierte mikrobiologische Diagnostik durchführen und die Ergebnisse systematisch erfassen, um das eigene Erregerspektrum als Basis der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie zu identifizieren. Die prognostische**

Relevanz des Erregernachweises im Individualfall ist ungeklärt, dieser erleichtert jedoch in jedem Fall die Therapiesteuerung.

Verfahren

Antigentests im Urin Die bereits kommerziell erhältlichen Tests für *Streptococcus pneumoniae* und *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 als einfache, bettseitig durchführbare Antigentests im Urin weisen eine Sensitivität von 50–80 % und eine Spezifität von >95–100 % auf. Der resultierende hohe positive Vorhersagewert sowie die einfache Durchführbarkeit und rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse (binnen 15 min nach Testansatz) lassen diese Tests als wertvolle Ergänzung erscheinen. Vor Klärung der prognostischen Rolle der Mischinfektionen sollte jedoch das Konzept der kalkulierten initialen antimikrobiellen Therapie bei schweren Pneumonien nicht verlassen werden.

Diagnostische Verfahren Bei allen Patienten sollten zwei Paare Blutkulturen gewonnen sowie Urinantigentests auf *Streptococcus pneumoniae* und *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann auch eine Sputumprobe nach Gram gefärbt, validiert und kulturell angezchtet werden. Im Falle eines größeren Pleuraergusses muss eine Thorakozentese mit Zytologie, Bestimmung der laborchemischen Charakteristika (Transsudat/Exsudat) sowie Kultur erfolgen.

Gepaarte Serologien auf *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti* und respiratorische Viren (Influenzavirus, Parainfluenzavirus, RS-Virus, Adenovirus) sind nur im Rahmen systematischer Erhebungen des Erregerspektrums sinnvoll.

Untersuchungen des Serums oder der BALF mittels PCR-Techniken werden nicht empfohlen, da sie nicht allgemein standardisiert sind.

- **Beim beatmeten Patienten sollte Tracheobronchialsekret gewonnen und quantitativ kulturell aufgearbeitet werden. Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) sollte in erster Linie bei einem Scheitern der initialen antimikrobiellen Therapie erwogen werden.**

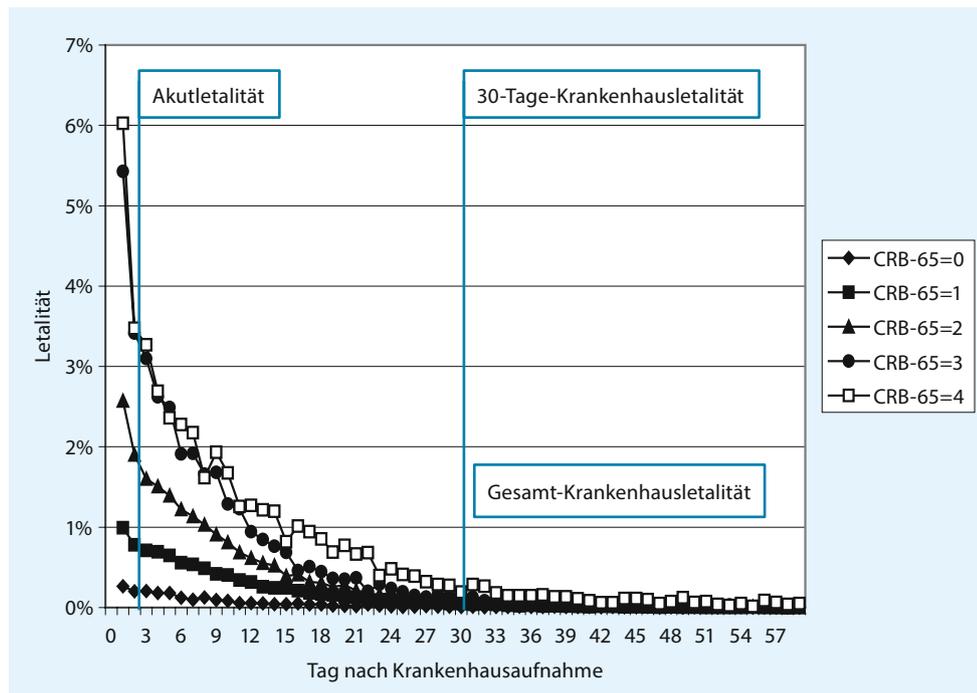
In diesen Fällen ist es wichtig, eine umfassende mikrobiologische Aufarbeitung (auf bakterielle, „atypische“ ebenso wie opportunistische Erreger) zu veranlassen. Methodische Voraussetzungen sind in [Tab. 60.5](#) (► [Abschn. 60.4.4](#)) aufgeführt.

60.3.6 Prognose

Die **Letalität** der schweren Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie beträgt 20–35 %, in einigen Untersuchungen auch > 50 %. Todesursachen sind meist eine therapierefraktäre Hypoxie oder ein therapierefraktärer septischer Schock bzw. ein Multiorganversagen. Neuere Daten haben die Bedeutung pneumonieassoziiertes kardiovaskulärer Ereignisse als Todesursache belegt. Von den Überlebenden haben nach 2 Jahren ca. 50 % wieder ihre normale Lebens- und Arbeitsweise aufgenommen.

Die Letalität von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ist auch bei Patienten mit niedrigem CRB-65-Risiko-Score am Aufnahmetag am höchsten und sinkt dann mit jedem weiteren Tag deutlich ab ([Abb. 60.1](#)).

- **Eine ambulant erworbene Pneumonie mit Schweregradkriterien stellt somit einen Notfall dar, der einer entsprechenden Notfallversorgung und intensivierten Überwachung bedarf!**



■ **Abb. 60.1** Die Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie ist an Tag 1 am höchsten. Insgesamt sticht die deutlich höhere Frühletalität innerhalb der ersten 72 h von der nachfolgenden Letalität bis zum 30. Tag (30-Tage-Krankenhausletalität) bzw. darüber hinaus (Gesamt-Krankenhausletalität) deutlich ab. (Nach Ewig et al. 2009)

Prognostische Faktoren Die wichtigsten prognostischen Faktoren umfassen den prämorbidem Allgemeinzustand des Patienten, eine inadäquate initiale antimikrobielle Therapie, das Vorliegen einer Bakteriämie sowie Faktoren, die die schwere respiratorische Insuffizienz, die schwere Sepsis bzw. den septischen Schock sowie die röntgenologische Ausbreitung der Infiltrate reflektieren (British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service 1987). Unter den mikrobiellen Ätiologien kommt *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, anderen Enterobacteriaceae (EB) sowie *Pseudomonas aeruginosa* eine unabhängige prognostische Bedeutung zu.

60.3.7 Therapie

Antimikrobielle therapeutische Grundstrategie

Kontrollierte Studien zur Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie liegen nicht vor. Die initiale antimikrobielle Therapie sollte sich daher am lokalen Erregersepektrum orientieren oder – wo dies nicht bekannt ist – am mutmaßlich der eigenen Region ähnlichsten Spektrum anderer Regionen („kalkulierte antimikrobielle Therapie“).

Kalkulierte antimikrobielle Therapie

Die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie wird stets intravenös begonnen und in der Praxis über den ganzen Therapiekurs fortgesetzt. In Fällen ohne Beeinträchtigung des Kreislaufs bzw. mit rascher Reversibilität der akuten respiratorischen Insuffizienz bzw. schweren Sepsis kann jedoch auch eine Sequenztherapie erfolgen. Sie wird ggf. entsprechend den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik (Erreger, Resistenz) im Individualfall modifiziert.

Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie

In der Regel ist eine Kombinationstherapie indiziert. Dies gilt insbesondere angesichts von Daten, die eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie über eine β -Laktam-Monotherapie selbst bei schweren invasiven Pneumokokkeninfektionen nahelegen (Baddour et al. 2004). Hierbei handelt es sich allerdings um Daten aus retrospektiven und nicht kontrollierten Studien. Des Weiteren ist eine Überlegenheit der initialen Kombinationstherapie bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie und septischem Schock belegt (Rodríguez et al. 2007).

➤ Das höchste differenzialtherapeutische Gewicht kommt der Frage zu, ob der Patient ein Risiko für eine Pneumonie durch Enterobakterien (ggf. mit ESBL) und/oder *P. aeruginosa* aufweist (Mandell et al. 2007; Höffken et al. 2009). Dessen ungeachtet ist eine schwere ambulant erworbene Pneumonie durch Enterobakterien mit ESBL bzw. *P. aeruginosa* zumindest in Deutschland selten! Eine schwere ambulant erworbene Pneumonie durch MRSA ist unverändert eine Rarität.

Risikofaktoren für eine Pneumonie durch Enterobakterien (mit und ohne ESBL) bzw. *P. aeruginosa*

- strukturelle pulmonale Komorbidität (in der Regel schwere COPD oder Bronchiektasen)
- wiederholte Hospitalisationen in den letzten 12–24 Monaten
- wiederholte antimikrobielle Therapiekurse in den letzten 12–24 Monaten
- bekannte Kolonisation durch Enterobakterien mit ESBL bzw. *P. aeruginosa*
- Vorliegen einer PEG

Entsprechend den Risikofaktoren (► Übersicht) wird die initiale antimikrobielle Therapie ausgewählt (■ Tab. 60.2, ■ Tab. 60.3).

Aspirationspneumonie Patienten mit Verdacht auf Aspirationspneumonie sollten ein Aminopenicillin plus β -Laktamasehemmer,

Tab. 60.2 Kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) ohne Indikation für eine gegen Enterobakterien bzw. *P. aeruginosa* wirksame initiale kalkulierte Therapie

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)*	Antimikrobielle Therapiedauer
Mittel der Wahl*		
β-Laktam		
– Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i.v.	7 Tage
– Ceftriaxon	1 × 2,0 g i.v.	7 Tage
– Cefotaxim	3 × 2,0 g i.v.	7 Tage
– Ertapenem**	1 × 1,0 g i.v.	7 Tage
plus Makrolid***		7 Tage
Alternative*		
Fluorchinolon****		
– Levofloxacin	2 × 500 mg i.v.	7 Tage
– Moxifloxacin	1 × 400 mg i.v.	7 Tage

* Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

** Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern (außer *P. aeruginosa*) sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben.

*** Initial parenterale Verabreichung.

**** Bei Patienten mit septischem Schock und/oder invasiver Beatmung ist initial eine Kombinationstherapie mit einem β-Laktam indiziert.

Tab. 60.3 Kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) mit Indikation für eine gegen Enterobakterien bzw. *P. aeruginosa* wirksame initiale kalkulierte Therapie

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Antimikrobielle Therapiedauer
Pseudomonasaktives β-Laktam		
– Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i.v.	7 Tage
– Imipenem	3 × 1,0 g i.v.	7 Tage
– Meropenem	3 × 1,0 g i.v.	7 Tage
plus Fluorchinolon**		
– Levofloxacin	2 × 500 mg i.v.	7 Tage
– Ciprofloxacin	3 × 400 mg i.v.	7 Tage
oder		
plus Aminoglykosid* und Makrolid		
Amikacin	15 mg/kg KG i.v.***	3 Tage
Gentamicin	5–7 mg/kg KG i.v.***	3 Tage
Tobramycin	5–7 mg/kg KG i.v.***	3 Tage

*Aminoglykoside sollten wegen erhöhter Toxizität im Regelfall nicht länger als 3 Tage verabreicht werden.

** Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

*** Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung.

z. B. Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam, Clindamycin plus Cephalosporin der 3. Generation, oder ein Carbapenem erhalten.

Health care-associated pneumonia Ein besonderes Erregerspektrum dieser Risikogruppe ist zumindest für Europa bzw. Deutschland nicht gesichert bzw. anzunehmen. Allerdings gilt es, individuell zu prüfen, ob Risikofaktoren für eine Pneumonie durch MRSA, Enterobakterien mit ESBL und/oder *Pseudomonas aeruginosa* vorliegen.

CA-MRSA Zusätzlich zu den nosokomial erworbenen MRSA-Stämmen müssen ambulant erworbene in Betracht gezogen werden (CA-MRSA). Diese weisen über das Panton-Valentin-Leucocidin (PVL) und andere Toxine eine erhöhte Pathogenität auf. Klinisch manifestieren sie sich durch hochakute und nekrotisierende Pneumonien. Unerkannt ist die Pneumonie durch cMRSA entsprechend mit einer hohen Letalität belastet.

Antimikrobielle Therapiedauer

Die antimikrobielle Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie sollte analog der nosokomialen Pneumonie 7 Tage nicht überschreiten. Ausnahmen sind:

- Bakteriämische Pneumonien durch *S. aureus*: Antimikrobielle Therapiedauer mindestens 14 Tage.

- Abszedierende Pneumonien: Antimikrobielle Therapiedauer bis zur kompletten radiologischen Rückbildung, Sequenztherapie möglich und indiziert.

Die Therapiedauer bei *P. aeruginosa* ist häufig Gegenstand von Kontroversen. Es ist belegt, dass *P. aeruginosa* häufiger zu Rezidiven führt. Demgegenüber ist nicht belegt, dass die Rezidivhäufigkeit durch eine verlängerte Therapiedauer verringert werden kann; im Gegenteil ist eine erhöhte Rate von Resistenzinduktionen zu erwarten. Daher sollte die Therapie nach 7 Tagen beendet und täglich nach Rezidiven gefahndet werden. Im Fall eines Rezidivs muss ein Wechsel der Substanzklasse erfolgen.

Nichtmedikamentöse (adjuvante) Therapie

Die Therapie der schweren O₂-refraktären respiratorischen Insuffizienz bestand bisher alternativlos in Intubation und Beatmung. Eine nichtinvasive Beatmung sollte jedoch in der Regel versucht werden, insbesondere bei Patienten mit COPD.

Antikoagulation

Bei jeder akuten respiratorischen Insuffizienz ist eine Low-dose-Heparinisierung indiziert.

- Im Fall einer unilateralen Pneumonie kann durch Lagerung des Patienten auf die gesunde Seite das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und somit die Hypoxämie (um p_aO_2 ca. 10–15 mm Hg) gebessert werden.

Therapie der schweren Sepsis

Einer zeitgerechten und konsequenten Therapie der schweren Sepsis kommt eine hohe Bedeutung zu (► Kap. 73). Es gilt daher, insbesondere diejenigen Patienten zu identifizieren, die innerhalb der ersten Stunden nach stationärer Aufnahme eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock entwickeln. Dies ist nur durch eine intensivierete Überwachung möglich. Neuere Daten weisen darauf hin, dass sich bei 30% der Patienten mit schwerer Sepsis diese erst im Verlauf ausbildet, meist innerhalb der ersten Tage nach Aufnahme.

60.3.8 Therapieversagen

Eine allgemein akzeptierte Definition ist nicht verfügbar. Im Allgemeinen wird von einem Therapieversagen gesprochen, wenn sich die klinische Situation des Patienten binnen 72 h nach Beginn der initialen antimikrobiellen Therapie nicht gebessert oder zumindest stabilisiert hat. Folgende Kriterien sind dabei insbesondere in ihrer Entwicklung seit Therapiebeginn zu beachten:

- Atmung und Gasaustausch,
- Kreislaufsituation,
- andere Organfunktionen (z. B. Niere),
- Körpertemperatur,
- Biomarker (CRP, PCT).

In der komplexen Situation eines Patienten mit schwerer ambulant erworbener Situation kann nur die Berücksichtigung aller dieser Kriterien eine adäquate Einschätzung erbringen.

Ursachen eines Therapieversagens sind vielfältig und umfassen:

- inadäquate initiale antimikrobielle Therapie,
- erregerassoziierte Therapieversager (persistierende, resistente oder „atypische“ Erreger),
- Therapieversager durch Komplikationen der Pneumonie (Empyem, Abszess, nosokomiale Superinfektion),
- Therapieversager durch Sonderformen der Pneumonie (Aspirations-, Retentionspneumonie oder seltene Erreger, einschließlich *M. tuberculosis*),
- Pseudothherapieversager durch nichtinfektiöse Lungenerkrankungen, die eine Pneumonie vortäuschen

Entsprechend komplex ist die **differenzialdiagnostische Abklärung**. Daher sollte bei einem Therapieversagen stets ein Pneumologe und/oder Infektiologe konsultiert werden.

Aktuelle Leitlinien

Qualitativ hochwertige aktuelle Leitlinien zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (einschließlich der schweren Verlaufsformen) umfassen:

- die Leitlinie der IDSA/ATS (Mandell et al. 2007),
- die Leitlinie der ERS/ESCMID (Woodhead et al. 2005, 2011),
- die Leitlinie der BTS (Lim et al. 2009),
- die S3-Leitlinie der PEG, DGP, DGI und von CAPNETZ (Höffken et al. 2009).

60.4 Nosokomiale Pneumonien

60.4.1 Begriffsbestimmung

Nosokomiale Pneumonien können sich entwickeln:

- beim spontan atmenden Patienten,
- beim spontan atmenden Patienten mit Tracheostomie,
- unter Beatmung (nichtinvasiv oder invasiv, jeweils ohne oder mit Tracheostomie).

Die weitaus meisten Untersuchungen zur nosokomialen Pneumonie beziehen sich auf die Pneumonie des nicht schwergradig immun-supprimierten Patienten unter invasiver Beatmung, hier bezeichnet als **Beatmungspneumonie**.

Für die Beatmungspneumonie hat sich im angelsächsischen Sprachraum die sachlich inadäquate und irreführende Bezeichnung der „ventilator-associated pneumonia“, (VAP) durchgesetzt. Aktuell zeichnet sich eine Revision dieser Bezeichnung hin zur „ventilation-associated pneumonia“ unter Erhaltung des Akronyms „VAP“ ab.

Definition

Nosokomiale Pneumonie – Von einer nosokomialen Pneumonie wird gesprochen, wenn sich diese mindestens 48 h nach Krankenhausaufnahme entwickelt. Intubationsassoziierte Pneumonien (Early-onset-Pneumonien) können sich jedoch auch früher ausbilden.

60.4.2 Pathogenese

Die nosokomiale Pneumonie entsteht in erster Linie durch **Mikroaspiration pathogener Keime**, die den Oropharynx besiedeln (Kollef 1999) (► Abb. 60.2). Das endogen oder pathologisch besiedelte oropharyngeale Reservoir ist am bedeutsamsten. Für die spät einsetzende („late onset“) nosokomiale Pneumonie spielt das (pathologisch besiedelte) gastrische Reservoir eine zusätzliche Rolle. Begünstigende Faktoren sind:

- Umgehung der unspezifischen Abwehr des oberen Respirationstrakts durch den Endotrachealtubus,
- Beeinträchtigung der Immunitätslage des kritisch Kranken,
- bestimmte Grunderkrankungen (z. B. COPD).

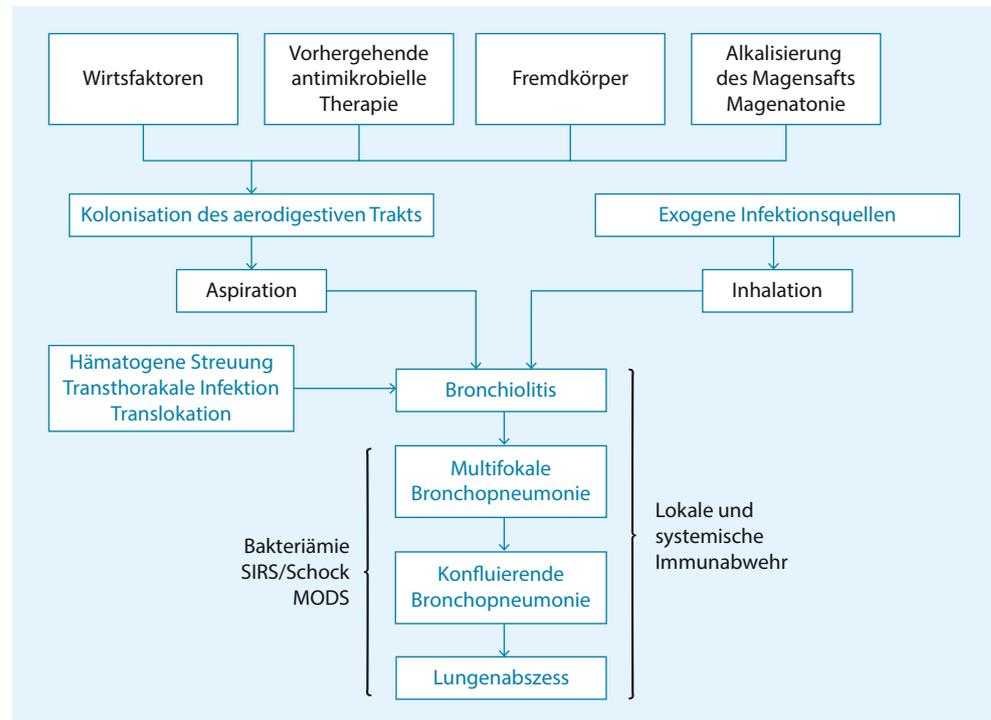
Darüber hinaus spielt die **exogene Übertragung von Erregern** eine bedeutende Rolle. Ein weniger häufiger Pathomechanismus besteht in septischen Absiedlungen. Noch ungeklärt sind Rolle und Häufigkeit der Translokation von Darmbakterien aus dem ischämischen Darm. Die nosokomiale Pneumonie entwickelt sich bevorzugt in den abhängigen Lungenpartien, breitet sich typischerweise multifokal aus und weist häufig eine polymikrobielle Ätiologie auf (Fabregas et al. 1996; Marquette et al. 1995).

Early-onset- und Late-onset-Pneumonie

Von einer „**early onset pneumonia**“ wird gesprochen, wenn sich diese von der Krankenhausaufnahme an gerechnet innerhalb von bis zu 4 Tagen entwickelt. Die „early-onset pneumonia“ entsteht durch Mikroaspiration von Keimen der oropharyngealen Flora bereits außerhalb oder innerhalb des Krankenhauses (z. B. bei Schluckstörungen, häufig im Rahmen der Intubation). Man kann diese Form der Beatmungspneumonie auch als „intubationsassoziierte Pneumonie“ bezeichnen.

Die „**late-onset pneumonia**“ entwickelt sich demgegenüber ab dem 5. Tag der Krankenhausaufnahme. Ihr liegt eine Mikroaspiration von im Krankenhaus erworbenen, meist oropharyngealen, gelegentlich auch gastrischen (potenziell multiresistenten) Kolonisati-

■ **Abb. 60.2** Pathogenese der nosokomialen Pneumonie



onskeimen zugrunde. Ein liegender Tubus stellt dabei eine „via regia“ für die Deszension von Keimen dar – sowohl über das Lumen des Tubus als auch entlang des Tubus am keineswegs dichten Tubuscuff. Die Bildung eines „Biofilms“ am Tubus spielt dabei eine wichtige Rolle als Keimreservoir. Bei dieser Form der Beatmungspneumonie kann man daher von einer „tubusassoziierten Pneumonie“ sprechen.

! **Cave**

Eine prolongierte antimikrobielle Therapie mit breitem antimikrobiellem Spektrum birgt ein hohes Risiko für die Selektion multiresistenter Keime (Rello et al. 1993).

60.4.3 Epidemiologie

■ Inzidenz

Die Inzidenz beträgt 5–15 Erkrankungen pro 1000 stationär behandelte Patienten und ist bei älteren sowie bei beatmeten Patienten am höchsten. In Deutschland wird die absolute Inzidenz auf 120 000/Jahr geschätzt.

■ Ätiologie

Die Angaben zur relativen Häufigkeit der ursächlichen Erreger sind ebenso wie bei der ambulant erworbenen Pneumonie kritisch zu werten. Insgesamt erscheint die Variationsbreite in Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Setting, den untersuchten Populationen und der diagnostischen Methodik hoch. Bei den früh einsetzenden nosokomialen Pneumonien (d. h. bis zu 4 Tage nach Krankenhausaufnahme bei einem Patienten ohne Risikofaktoren für ein modifiziertes Erregerspektrum, s. unten) überwiegen ambulant erworbene Keime und leichter therapierbare, weil nicht resistente Enterobakterien (EB). Mit folgenden Erregern ist am häufigsten zu rechnen (Rello u. Torres 1996):

- Oxacillin- bzw. Methicillin-sensible Staphylococcus aureus (OSSA bzw. MSSA),
- Haemophilus influenzae,

- Streptococcus pneumoniae,
- Escherichia coli und andere Enterobakterien.

Bei den **spät einsetzenden nosokomialen Pneumonien** (d. h. ab dem 5. Krankenhaustag) finden sich zusätzlich meist komplizierte, ggf. auch typische multiresistente Erreger:

- Oxacillin- bzw. Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (ORSA bzw. MRSA),
- Pseudomonas spp.,
- Acinetobacter spp.,
- Stenotrophomonas spp.,
- ESBL-bildende Enterobakterien.

Unter bestimmten Bedingungen muss von einem **modifizierten Erregerspektrum** ausgegangen werden:

- strukturelle Lungenerkrankung, insbesondere COPD: multiresistente Erreger,
- **Steroidtherapie:** Pilze (Aspergillus spp.),
- prolongierte stationäre Behandlung bzw. antimikrobielle Therapie: multiresistente Erreger,
- **zerebrale Erkrankungen mit Bewusstseinstörung:** endogene Kolonisationskeime, besonders Staphylococcus aureus (OSSA bzw. MSSA),
- abdominalchirurgischer Eingriff und Aspiration: Anaerobier (Assoziation weniger gut geklärt).

■ Risikofaktoren

Das Risiko für die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie ist erhöht, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen. Hierzu gehören:

- hohes Lebensalter,
- kardiopulmonale oder andere schwere Grunderkrankungen,
- Morbidität (hoher APACHE-II- oder SAPS-II-Score-Wert),
- Bewusstseinstörung,
- vorangegangener thorakoabdomineller Eingriff,
- prolongierte Hospitalisation, Beatmung und antimikrobielle Therapie.

Tab. 60.4 Modifizierter Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS). (Adaptiert nach Pugin et al. 1991)

Parameter	Punktzahl
Temperatur [°C]	
Zwischen $\geq 36,5^\circ\text{C}$ und $\leq 38,4^\circ\text{C}$	0
Zwischen $\geq 38,5^\circ\text{C}$ und $\leq 38,9^\circ\text{C}$	1
Zwischen $\geq 39^\circ\text{C}$ und $\leq 36^\circ\text{C}$	2
Leukozyten, mm^3	
Zwischen ≥ 4000 und ≤ 11.000	0
Zwischen < 4000 oder > 11.000	1
Zwischen < 4000 oder > 11.000 + Stabkernige $\geq 50\%$	2
Tracheobronchialsekret (TBAS)	
Kein Sekret	0
Nichteitriges Sekret	1
Eitriges Sekret	2
ARDS/Oxygenierung: $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ [mm Hg]	
ARDS (Definition ARDS: $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 200$, pulmonal arterieller Wedge-Druck ≤ 18 mm Hg (bzw. keine Stauung) und akute bilaterale Infiltrate)	0
$p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 240$ and kein ARDS	2
Thoraxröntgenaufnahme	
Kein Infiltrat	0
Diffuse (oder fleckige) Infiltrate	1
Lokalisierte Infiltrate	2
Kultur TBAS/BALF	
Pathogene Bakterien nicht nachweisbar	0
Pathogene Bakterien in nicht signifikanter Keimzahl (TBAS $< 10^5$, BALF $< 10^4$ KBE/ml)	1
Pathogene Bakterien in signifikanter Keimzahl (TBAS $\geq 10^5$, BALF $\geq 10^4$ KBE/ml)	2
Auswertung:	
– Maximale Punktzahl = 12 Punkte	
– Verdacht auf Pneumonie: ≥ 6 Punkte	

➤ **Wichtige zusätzliche Risikofaktoren sind eine horizontale Körperlage, ein subglottischer Sekretstau sowie die Reintubation. Die Bedeutung der Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blocker und Antazida im Rahmen der Stressulkusprophylaxe als Risikofaktoren wird kontrovers diskutiert.**

60.4.4 Diagnostik

Stellenwert der klinischen Diagnostik

Zu den klassischen Diagnosekriterien einer Beatmungspneumonie gehören:

- neu aufgetretenes und persistierendes Infiltrat in der Thoraxröntgenaufnahme plus
- mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien:
 - Fieber $> 38,3^\circ\text{C}$ oder Hypothermie $< 36^\circ\text{C}$,

- Leukozytose $> 12\,000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $< 4000/\mu\text{l}$,
- purulentes Tracheobronchialsekret.

Alle diese Zeichen kommen bei kritisch Kranken häufig vor, auch ohne dass eine Pneumonie besteht (zur Differenzialdiagnose ▶ unten). Daher sind **klinische Kriterien** – im Gegensatz zur ambulant erworbenen Pneumonie – nur begrenzt sensitiv und spezifisch (20–40 % falsch-negative und falsch-positive Befunde). Dennoch müssen sie Grundlage für alle weiteren diagnostischen Entscheidungen bleiben (Ewig 1999; Ewig u. Torres 2000). Insbesondere die mikrobiologische Diagnostik einschließlich quantitativer Kulturen ist entgegengesetzt zu manchen Erwartungen kein unabhängiges Kriterium für die Entscheidung über das Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie.

Alternativ wurde von Pugin et al. (1991) der „clinical pulmonary infection score“ (CPIS) beschrieben (Tab. 60.4). Eine Überlegenheit gegenüber den klassischen Kriterien besteht nicht, der CPIS-Score ist jedoch wertvoll als Instrument der Evaluation des Therapieansprechens (s. unten).

Differenzialdiagnose der nosokomialen Pneumonie

- Atelektasen
- Linksherzinsuffizienz bzw. Lungenödem
- Nierenversagen mit Lungenödem
- Lungenembolie bzw. -infarkt
- Pulmonale Hämorrhagien
- ARDS
- Medikamentös bedingte Alveolitis
- Infektionen:
 - Sinusitis
 - Katheterinfektionen
 - Harnwegsinfektionen
 - Abdominelle Infektionen

Stellenwert der mikrobiologischen Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik hat 3 Ziele:

- die Diagnose einer Pneumonie mikrobiologisch zu sichern;
- den oder die zugrunde liegenden Erreger im Individualfall zu identifizieren;
- das lokale Erreger- und Resistenzspektrum zu dokumentieren, auf das eine initial kalkulierte antimikrobielle Therapie ausgerichtet werden kann.

Die **qualitative Kultur** respiratorischer Sekrete ist für die Diagnosestellung einer Pneumonie eine sensitive, jedoch wenig spezifische Methode ($> 75\%$ falsch-positive Ergebnisse). Das erste Ziel kann daher mit dieser Methode nicht erreicht werden. Die quantitative Kultur respiratorischen Sekrets erreicht gegenüber der qualitativen Kultur eine ungleich höhere Spezifität. Dennoch muss auch bei sorgfältiger Beachtung der Methodik der Materialentnahme und -verarbeitung mit ca. 10–30 % falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen gerechnet werden (Ewig u. Torres 2000; Fabregas et al. 1996; Marquette et al. 1995).

Entsprechend hat die mikrobiologische Diagnostik die Funktionen,

- die Grundlage für die Auswahl der kalkulierten antimikrobiellen Therapie zu liefern („epidemiologische Funktion“) sowie
- die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie zu modifizieren („individuelle“ Funktion).

Eine Option der Schnell Diagnostik besteht in der Anfertigung eines **Gram-Präparats** sowie der Bestimmung der „intracellular or-

■ **Tab. 60.5** Methodische Voraussetzungen zur Wahrung qualitativ hochwertiger diagnostischer Proben aus dem unteren Respirationstrakt

Probe	Voraussetzungen
Tracheobronchialsekret	<ul style="list-style-type: none"> – Absaugung des Sekrets aus dem Tubus – Tiefes Einführen eines frischen Katheters mit angeschlossenem Auffanggefäß, dann erst Absaugung einstellen – Keine vorherige Instillation von Kochsalz
Bronchoskopie	<ul style="list-style-type: none"> – Gute Sedierung – Keine Anwendung von Lokalanästhetika – Keine Aspiration über den Arbeitskanal des Bronchoskops vor Gewinnung der respiratorischen Sekrete

Falls eine simultane Gewinnung von Tracheobronchialsekret und Material aus der bronchoalveolären Lavage erfolgt, wird erst das Tracheobronchialsekret gewonnen und dann die bronchoalveoläre Lavage durchgeführt. Die erste rückgewonnene Portion aus der bronchoalveolären Lavage wird verworfen.

Lagerung und Transportzeit der gewonnenen Proben sind möglichst kurz zu halten. Die Verarbeitung der Proben sollte innerhalb von spätestens 4 h (besser 2 h) nach Probengewinnung erfolgen.

ganisms“ (ICO) in phagozytierenden Zellen im **Giemsa-Präparat**. Ein Anteil von > 5 % spricht für das Vorliegen einer Pneumonie. Die Sensitivität dieser Untersuchung unter antimikrobieller Vorbehandlung ist jedoch deutlich reduziert (< 50 %).

Zusätzlich zu respiratorischen Sekreten sollten folgende Materialien untersucht werden:

- 2 Paare Blutkulturen,
- ggf. (bei relevanter Ergussmenge) Pleuraergusspunktat,
- ggf. Schnelltest auf Legionella pneumophila Serogruppe 1.

Darüber hinaus ist stets gleichzeitig nach extrapulmonalen Infektionsherden zu fahnden.

■ Diagnostische Methodik

Der korrekten Materialgewinnung und -verarbeitung ist hohe Bedeutung beizumessen. Tracheobronchialsekret sollte nativ gewonnen und kulturell quantitativ aufgearbeitet werden. Methodische Voraussetzungen zur Wahrung qualitativ hochwertiger diagnostischer Proben aus dem unteren Respirationstrakt sind in **Tab. 60.5** aufgeführt. Als Trennwert für ein positives Ergebnis gelten Befunde von 10^5 KBE (koloniebildende Einheiten)/ml.

Bronchoskopisch gewonnene Proben (BALF) weisen gegenüber dem Tracheobronchialsekret eine tendenziell höhere Spezifität auf. Die klinische Bedeutung dieses Vorteils wird jedoch kontrovers gesehen. Eine Überlegenheit hinsichtlich des Überlebens konnte für die bronchoskopische Diagnostik nicht nachgewiesen werden (Canadian Critical Care Trials Group 2006).

Die bronchoskopische Diagnostik kann daher auf Fälle beschränkt bleiben, in denen der Inspektion des Tracheobronchialbaums eine differenzialdiagnostische Bedeutung zukommt (Ewig u. Torres 2000). Trennwerte für ein positives Ergebnis sind der BALF sind 10^4 KBE/ml.

Entscheidend für eine optimale diagnostische Ausbeute ist auch die **korrekte Steuerung der antimikrobiellen Therapie**. Hier gelten die beiden folgenden Regeln:

- Optimal ist eine mikrobielle Diagnostik vor Beginn der antimikrobiellen Therapie.
- Besteht aufgrund einer anderen Infektion bereits eine antimikrobielle Therapie (häufige Konstellation), so sollte diese 72 h vor der Probenentnahme nicht verändert werden.

Hingegen ist ein sog. „antibiotisches Fenster“ für die diagnostische Ausbeute irrelevant.

Stellenwert der radiologischen Diagnostik

Die Thoraxröntgenaufnahme ist Grundlage der Diagnostik bei Verdacht auf eine Pneumonie. Liegendaufnahmen weisen allerdings eine Reihe von „toten Winkeln“ auf, in denen sich Infiltrate verbergen können (oberes Mediastinum, para- und retrokardialer Raum). Auf dem Thorax des Patienten angebrachte Elektroden sollten wo immer möglich vor Anfertigung einer Thoraxröntgenaufnahme entfernt werden.

In Einzelfällen kann eine Computertomographie des Thorax bei der Identifikation von Infiltraten oder Abszessen hilfreich sein.

Zusammenschau der Diagnostik

Auch die Zusammenschau der klinischen, mikrobiologischen und radiologischen Parameter ergibt nicht selten keine sichere Aussage über das Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie. Dies gilt besonders für den thoraxchirurgisch operierten Patienten. Es bedarf daher Strategien, die zu einem rationalen Umgang mit diesen Unsicherheiten anleiten, indem sie das Risiko für eine verspätete oder inadäquate antimikrobielle Therapie einerseits bzw. einer Übertherapie andererseits gleichermaßen minimieren helfen.

60.4.5 Prinzipien der Therapie der nosokomialen Beatmungspneumonie (VAP)

Ein Vorschlag für eine Therapiestrategie angesichts der bestehenden diagnostischen Unsicherheiten ist in **Tab. 60.6** wiedergegeben (Torres u. Ewig 2004).

Eine antimikrobielle Therapie kann demnach bei **negativem mikrobiologischem Ergebnis** abgesetzt werden, wenn

- das Vorliegen einer Pneumonie im Verlauf unwahrscheinlich ist und/oder
- eine alternative Diagnose gefunden worden ist.

Das Vorgehen im Fall eines fortbestehenden klinischen Verdachts auf VAP, jedoch negativen kulturellen Ergebnissen muss im Einzelfall entschieden werden. Gegebenenfalls müssen wiederholte Untersuchungen durchgeführt werden.

Tab. 60.6 Umgang mit diagnostischer Unsicherheit: Vorgehen nach Einleitung einer antimikrobiellen Therapie bei Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie. (Nach Rello et al. 2004)

Klinische Konstellation	Strategie	Rationale
Klinischer Verdacht auf VAP	Quantitative Kulturen TBAS Kalkulierte antimikrobielle Therapie	Gesicherter prognostischer Vorteil
Reevaluation nach 72 h; 4 mögliche klinische Konstellationen:		
Verdacht auf VAP bestätigt (klinisch und/oder durch Kulturergebnisse) Fortführung der antimikrobiellen Therapie Adjustierung bzw. Deeskalation nach Kulturergebnissen		Vorgehen evident
VAP klinisch wahrscheinlich, Kulturergebnisse nicht signifikant, keine schwere Sepsis	Individuelle Abwägung	Vorgehen nicht gesichert
VAP klinisch unwahrscheinlich, Kulturergebnisse nicht signifikant, keine schwere Sepsis	Absetzen der antimikrobiellen Therapie	Reduktion des Selektionsdrucks und der Exzessletalität durch antimikrobielle Übertherapie
VAP ausgeschlossen, alternative Infektionsquelle und/oder schwere Sepsis	Fortsetzen bzw. adjustieren der antimikrobiellen Therapie	Vorgehen evident

An der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie ausgerichtete Therapiestrategie

Eine weitere vielversprechende Strategie zur Minimierung des Risikos einer antimikrobiellen Übertherapie besteht in der Unterscheidung von Fällen mit hoher oder niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie entsprechend dem CPIS-Score (Vorliegen von Infiltraten und CPIS < 6 oder ≥ 6; Tab. 60.4).

Patienten mit CPIS < 6 können demnach initial mit einer Monotherapie über 3 Tage behandelt werden; bei fortbestehendem CPIS < 6 nach 3 Tagen kann die Therapie abgesetzt werden (Singh et al. 2000).

bzw. nur eine sehr geringe Exzessletalität zu, während mit einer solchen bei der spät einsetzenden Pneumonie gerechnet werden muss. Ursächlich dafür ist dann die Multiresistenz der Keime bzw. eine inadäquate antimikrobielle Therapie. Auch in diesen Fällen beträgt die Exzessletalität jedoch nach neueren Untersuchungen nicht mehr als 10 bis maximal 20 %.

Der umgehenden Einleitung einer adäquaten antimikrobiellen Therapie kommt eine hohe prognostische Bedeutung zu.

Der prognostische Nachteil einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie kann auch nach adäquater Korrektur häufig nicht mehr eingeholt werden.

60.4.7 Therapie

Allgemeine Überlegungen

Die antiimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie erfolgt in der Regel in einem Setting und bei Patienten, die jeweils ein Hochrisiko für die Entwicklung und Übertragung bakterieller Resistenzen haben. Daher sind neben konkreten Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie auch allgemeine Maßgaben der **Resistenzprävention** durch die Auswahl und Gestaltung der Therapie zu beachten.

Das grundlegende Konzept der Resistenzprävention innerhalb der antimikrobiellen Therapie besteht aus folgenden Elementen:

Strenge Indikationsstellung für eine antimikrobielle Therapie

Dies kann unter intensivmedizinischen Bedingungen nur heißen, eine antimikrobielle Therapie auf Fälle zu beschränken, in denen eine Infektion gesichert oder sehr wahrscheinlich vorliegt. In Fällen, in denen sich die Verdachtsdiagnose einer Infektion im kurzfristigen Verlauf nicht aufrechterhalten lässt, muss die antimikrobielle Therapie abgesetzt werden.

Beachtung der Prinzipien der „Tarragona-Strategie“

- „Look at your patient“: Diagnose der vorliegenden Infektion und des wahrscheinlichen Erregerspektrums.
- „Listen to your hospital“: Beachtung des Erreger- und Resistenzspektrums des eigenen Krankenhauses.

In der Regel können nur potenziell pathogene Keime („potentially pathogenic microorganisms“, PPM) als ursächliche Erreger angesehen werden. Non-PPM (d. h. Streptococcus-*viridans*-Gruppe, andere Streptococcus spp. außer Streptococcus pneumoniae, koagulase-negative Staphylokokken, Corynebacterium spp., Neisseria spp., Enterokokken, Anaerobier) stellen in der Regel keine ursächlichen Erreger dar. Candida spp. in respiratorischen Sekreten sind praktisch immer Kolonisationskeime. Ihre ursächliche Rolle in extrem seltenen Ausnahmefällen kann nur biotisch gesichert werden.

- Bei Nachweis von Aspergillus spp. sollte insbesondere bei Risikopatienten (Steroidtherapie, schwere akute Erkrankung und/oder Grunderkrankung) durch wiederholte Kulturen und bildgebende Verfahren (z. B. Computertomographie des Thorax) nach Hinweisen für eine Aspergillus-Pneumonie gesucht werden. Bei Vorliegen entsprechender Hinweise ist eine kalkulierte antifungale Therapie in der Regel indiziert.

60.4.6 Prognose

Die **Letalität** der nosokomialen Pneumonie beträgt 30–50 %. Der Nachweis einer Pneumonie-assoziierten Exzessletalität ist insbesondere bei schwerkranken Patienten schwierig zu führen. Wahrscheinlich kommt der früh einsetzenden nosokomialen Pneumonie keine

- „Hit hard“: Breite kalkulierte antimikrobielle Therapie in geeigneter hoher Dosis.
- „Get to the point“: Deeskalation nach Infektionsort.
- „Focus, focus, focus“: Deeskalation nach Erregernachweis und Resistenzlage.

Deeskalationsstrategie Die Deeskalationsstrategie basiert auf der Vorstellung, dass bei schweren, vital bedrohlichen Infektionen eine breite und hochdosierte Therapie die größte Aussicht auf Erfolg bietet, gleichzeitig aber nur dann mit begrenztem Risiko für Kollateralschäden der Resistenzinduktion eingesetzt werden kann, wenn sie sobald wie möglich auf das ausweislich der Infektionslokalisation, des Verlaufs und der mikrobiologischen Diagnostik erforderliche Niveau reduziert wird. Deeskalation kann auf unterschiedliche Weise erfolgen und sollte stets versucht werden:

- Fokussierung der Therapie auf den oder die nachgewiesenen empfindlichen Erreger: Diese erfolgt in der Regel durch Umstellung der Kombinations- auf eine Monotherapie entsprechend Erregernachweis und Resistogramm. Möglich sind aber auch gezielte Umstellungen auf zwei wirksame Substanzen (z. B. bei Staphylokokken-Lungenabszess)
- Fokussierung der Therapie nach erfolgter Stabilisierung: Diese erfolgt ebenfalls durch Umstellung der Kombinations- auf eine Monotherapie, allerdings kalkuliert.
- Begrenzung der Therapiedauer: Die Therapiedauer beträgt in der Regel 7 Tage, kann aber ggf. durch Einsatz von Biomarkern noch weiter verkürzt werden.

■ Selektiver Einsatz antimikrobieller Substanzen

Allgemein gilt, dass eine Penicillin-basierte Therapiestrategie das geringste Risiko einer Resistenzselektion bzw. -induktion aufweist. Demgegenüber sind für den Einsatz anderer Substanzgruppen charakteristische Risiken für die Selektion oder Induktion von Resistenzen beschrieben:

- Cephalosporine: ESBL, zudem Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), β -Laktam-resistente *A. baumannii*, *C. difficile*; Induktion von AmpC-Laktamasen,
- Chinolone: MRSA und MDR-Enterobakterien,
- Carbapeneme: MRSA, MDR, *P. aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Auch wenn eine allgemeine Restriktion dieser Substanzen aufgrund der limitierten Auswahl auf Grenzen stößt, kann doch versucht werden, diese in der „zweiten Reihe“ zu halten sowie entsprechende „Monokulturen“ in der Therapie zu vermeiden.

Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie

Es gibt nur wenige kontrollierte Studien zur Therapie der nosokomialen Pneumonie, die auch noch heute Aktualität beanspruchen dürfen. Die Auswahl der kalkulierten antimikrobiellen Therapie richtet sich nach heutigem Konsens nach dem Vorliegen von Risikofaktoren. Die Early-onset- und Late-onset-Kriterien werden neuerdings unter die Reihe der Risikofaktoren subsumiert (► Übersicht).

Risikofaktoren für multiresistente Erreger (Dalhoff et al. 2012)

- Antimikrobielle Therapie
- Hospitalisation > 4 Tage („late onset pneumonia“)
- Invasive Beatmung > 4 Tage
- Aufenthalt auf der Intensivstation

- Malnutrition
- Strukturelle Lungenerkrankung
- Bekannte Kolonisation durch multiresistente Erreger
- Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaträger, offene Wunden

Der **Referenzzeitpunkt** für die Unterscheidung von früh und spät einsetzenden Pneumonien ist die Krankenhausaufnahme.

► Von einer früh einsetzenden Pneumonie kann nur bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren gesprochen werden!

Die früh einsetzende Pneumonie ist gegenüber den beiden anderen Formen vergleichsweise selten. Sie wird insbesondere in Kliniken mit einer hohen Rate an Aufnahmen von intensivtherapiepflichtigen Patienten von zu Hause sowie von Patienten mit Unfällen gesehen.

Für Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pneumonie gilt das Therapieprinzip der Deeskalation, d. h. einer initialen Therapie mit breitem Spektrum, die nach 3–5 Tagen entsprechend den Ergebnissen der Kulturen adaptiert werden kann. Die antimikrobielle Therapie ist stets über den gesamten Zeitraum intravenös zu applizieren.

■ Aminoglykoside

Seit 2004 sind eine Reihe von Studien und Metaanalysen publiziert worden, die übereinstimmend zeigen, dass eine Kombination aus β -Laktam und Aminoglykosid einer Monotherapie mit einem β -Laktam weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch in der Prävention einer Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa* unter Therapie überlegen ist. Die Kombinationstherapie weist im Gegenteil lediglich eine erhöhte Nephrotoxizität auf (Bliziotis et al. 2005; Klibanov et al. 2004; Leibovici et al. 1997; Paul et al. 2003, 2006; Preiksaitis et al. 2005; Safdar et al. 2004). Seitdem ist die bisherige Sicht der Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bei Patienten mit Risiko für *P. aeruginosa* nicht mehr unumstritten. Die meisten der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien reflektieren allerdings nicht die zuletzt empfohlene Praxis der Einmaldosierung, der Dosierung nach Talspiegeln sowie der Deeskalation.

In jedem Fall wird eine Kombinationstherapie nur noch initial (bis zum Vorliegen der Ergebnisse aus Kultur und Resistenztestung, demnach 3–5 Tage) empfohlen. Die Rationale für diese Empfehlung liegt ausschließlich darin, dass durch die Kombinationstherapie das Risiko einer initial inadäquaten Therapie vermindert wird (Chamot et al. 2003; Micek et al. 2005). Wird die Therapie als Monotherapie fortgesetzt, sollte nicht länger als 7 Tage mit einer Substanz behandelt werden. Ausnahmen sind die bakteriämische Pneumonie durch *Staphylococcus aureus*, die Aspergillus-Pneumonie sowie abszedierende Pneumonien.

Als Kombinationspartner eines β -Laktams scheinen ein antipseudomonales wirksames Fluorchinolon oder Aminoglykoside möglich.

■ Therapieempfehlungen

Therapieempfehlungen sind in ► Tab. 60.7, ► Tab. 60.8 und ► Tab. 60.9 zusammengefasst.

Gezielte antimikrobielle Therapie, Deeskalation Nach Vorliegen des mikrobiologischen Befundes ist ggf. eine entsprechende Modifikation (Umstellung, Adaptation entsprechend Suszeptibilität) der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie vorzunehmen (Rello et al. 2004).

Tab. 60.7 Kalkulierte Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
β-Laktam		
– Amoxicillin/Clavulansäure	3 × 2,2 g i.v.	7 Tage
– Ampicillin/Sulbactam	3 × 3,0 g i.v.	7 Tage
– Cefuroxim	3 × 1,5 g i.v.	7 Tage
– Ceftriaxon	1 × 2,0 g i.v.	7 Tage
– Cefotaxim	3 × 2,0 g i.v.	7 Tage
– Ertapenem	1 × 1 g i.v.	7 Tage
Oder		
Fluorchinolon		
– Levofloxacin	1 × 500 mg i.v.	7 Tage
– Moxifloxacin	1 × 400 mg i.v.	7 Tage

Tab. 60.8 Kalkulierte Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Pseudomonasaktives β-Laktam		
– Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i.v.	7 Tage
– Cefepim	3 × 2,0 g i.v.	7 Tage
– Ceftazidim	3 × 2 g	7 Tage
– Imipenem	3 × 1,0 g i.v.	7 Tage
– Meropenem	3 × 1,0 g i.v.	7 Tage
plus Fluorchinolon		
– Levofloxacin	2 × 500 mg i.v.	7 Tage
– Ciprofloxacin	3 × 400 mg i.v.	7 Tage
Oder		
plus Aminoglykosid		
Amikacin	15–20 mg/kg KG i.v.*	3 Tage
Gentamicin	3–7 mg/kg KG i.v.**	3 Tage
Tobramycin	3–7 mg/kg KG i.v.**	3 Tage

* Talspiegel < 4 µg/ml, ** Talspiegel < 1 µg/ml.

Gezielte Therapie einzelner Problemkeime

- **MRSA:** Für die gezielte Therapie der MRSA-Pneumonie stehen (neben Vancomycin) folgende Substanzgruppen zur Verfügung:

- Oxazolidinone (Linezolid),
- Fosfomycin,

Linezolid ist gegenüber Vancomycin überlegen in der Verkürzung der Krankheitsdauer, jedoch nicht hinsichtlich der Letalität.

- **Multiresistente P. aeruginosa:** Für die gezielte Therapie multiresistenter P. aeruginosa kommen als letzte Wahl nach Resistenztestung in Frage:
 - Polymyxine (Colistin),
 - Fosfomycin.
- **Acinetobacter baumannii:** Mittel der Wahl sind Carbapeneme. Ersatzmittel bei Resistenz umfassen:
 - Sulbactam (in Kombination mit Ampicillin),
 - Polymyxine (Colistin).
- **Stenotrophomonas maltophilia:** Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol.
- **ESBL-bildende EB:** Mittel der Wahl sind Carbapeneme.
- **Pilze:** Parenteral applizierbare antifungale Substanzen mit Wirksamkeit gegen Candida und Aspergillus spp. sind:
 - Echinocandine (Caspofungin),
 - Azole (Voriconazol; **Cave:** Interaktionen!).

Therapiedauer

Die Therapiedauer sollte grundsätzlich entsprechend einer klassischen Studie 8 Tage nicht überschreiten (Chastre et al. 2003). Die Empfehlung einer Regeltherapiedauer von 7 Tagen erscheint ebenso möglich. Insbesondere die Gruppe der Non-Fermenter (Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.) neigt jedoch zu Rezidiven. In diesen Fällen ist bei fortbestehender Beatmungspflichtigkeit täglich nach Anhaltspunkten für ein Rezidiv zu fahnden. Für den Fall eines Rezidivs muss prinzipiell eine Substanz aus einer anderen Substanzgruppe ausgewählt werden (s. oben). Ausnahmen von der 7-Tage-Regel umfassen z. B. Lungenabszesse (Therapie bis zur vollständigen Rückbildung des Abszesses) sowie eine bakteriämische Staphylokokken-Infektion (14 Tage).

60.4.8 Verlauf unter Therapie und Therapieversagen

Ein klinisches Ansprechen auf eine Therapie kann binnen 3–6 Tagen erwartet werden (Dalhoff et al. 2012). Der CPIS-Score (Tab. 60.4) kann als klinischer Score zur Evaluation des Therapieansprechens dienen. Als Biomarker kommen die Bestimmung des CRP- und/oder des Procalcitonin (PCT)-Wertes in Frage. Die serielle Bestimmung von Procalcitonin (PCT) kann dazu eingesetzt werden, die antimikrobielle Therapiedauer auf im Median bis zu 6 Tage zu verkürzen. Dabei müssen Stopp-Regeln definiert sein (d. h. absolute oder relative PCT-Werte, die auf die Möglichkeit der Beendigung der antimikrobiellen Therapie hinweisen), die jedoch im Zweifelsfall nach klinischem Urteil übergangen werden können (Nobre et al. 2008).

Hinsichtlich der Kriterien für ein Therapieversagen ► Abschn. 60.3.8 (schwere ambulant erworbene Pneumonie).

Die Ursachen des Therapieversagens sind ähnlich komplex wie bei der ambulant erworbenen Pneumonie. Häufiger als bei letzterer ist jedoch das **Therapieversagen aufgrund resistenter Erreger**. Abhängig von der jeweiligen Lokalität finden sich am häufigsten:

- P. aeruginosa,
- MRSA,
- Acinetobacter spp.,
- Stenotrophomonas maltophilia,

- multiresistente gramnegative Enterobacteriaceae (ESBL), wie *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.

Ebenso ist häufiger mit einer Resistenzentwicklung unter Therapie zu rechnen. Dies geschieht meist innerhalb der 2. Woche.

- **Der rechtzeitigen Erkennung solcher multiresistenter Erreger kommt eine wichtige Rolle in jedem Präventionskonzept der Ausbreitung resistenter Erreger zu.**

Daher ist in der Regel bei einem Therapieversagen eine auch invasive bronchoskopische Reevaluation mit Gewinnung von Proben mittels BALF indiziert.

Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie

Die Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie der ATS/IDSA von 2005 wird aktuell unter Zugrundelegung einer veränderten Methodik überarbeitet. Jüngst ist die deutschsprachige Leitlinie erschienen. Es handelt sich um eine umfassende und kritische Stellungnahme, die auch die methodischen Probleme und praktischen Unsicherheiten thematisiert (Dalhoff et al. 2012).

Qualitativ hochwertige aktuelle Leitlinien bzw. Texte zur Therapie der nosokomialen Pneumonie umfassen:

- die Leitlinie der ATS (2005),
- die Stellungnahme der European HAP Working Group (Torres et al. 2009)
- die Leitlinie der DGP, PEG, DGI, DGÄI (Dalhoff et al. 2012).

60.5 Schwere Pneumonien unter Immunsuppression

Definition

Immunsuppression – Unter Immunsuppression werden hier hochgradige Beeinträchtigungen der systemischen (und lokalen) Immunität verstanden.

Zu diesen hochgradige Beeinträchtigungen der systemischen (und lokalen) Immunität gehören typischerweise:

- HIV-Infektion,
- Organtransplantation und andere Zustände mit iatrogener Immunsuppression (z. B. Steroidtherapie ≥ 20 mg Prednisolon-äquivalent),
- Neutropenie (Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$ oder $< 1000/\mu\text{l}$ mit zu erwartendem Abfall auf $< 500/\mu\text{l}$ in den nächsten 2 Tagen),
- hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Die Behandlung dieser Patienten umfasst zunächst 3 wesentliche Schritte:

1. Identifikation des Typus der Immunsuppression
2. Häufig: CT des Thorax
3. Prüfung der Indikation zur Durchführung einer invasiven bronchoskopischen Diagnostik

Die CT des Thorax ergibt in vielen Fällen bereits differenzialdiagnostische Hinweise, reicht allein aber nie aus, um die Ätiologie zu identifizieren.

Eine invasive bronchoskopische Diagnostik ist bei allen Patienten mit diffusen Infiltraten grundsätzlich gegeben. Dies begründet sich aus der Vielfalt potenzieller nichtbakterieller Erreger (Tab. 60.10).

Einseitige Infiltrate können ggf. auch zunächst kalkuliert antibakteriell behandelt werden.

■ **Tab. 60.9** Kalkulierte Initialtherapie: Modifikation bei spezifischen Risikofaktoren

Risikofaktoren	Therapie
Strukturelle Lungenerkrankung, insbesondere COPD	Initial antipseudomonal wirksame Kombinationstherapie
Steroidtherapie	Aspergillus spp. erwägen
Prolongierte stationäre Behandlung bzw. antimikrobielle Therapie	Antipseudomonal wirksame Kombinationstherapie, ggf. (bei hoher lokaler Prävalenz von MRSA) Vancomycin
Zerebrale Erkrankung mit Bewusstseinstörung	Gegen Staphylokokken wirksame Therapie
Abdominalchirurgischer Eingriff, Verdacht auf Aspiration	Gegen Anaerobier wirksame Therapie
Herkunft aus einer Pflegeeinrichtung, multiple Komorbidität und wiederholte antimikrobielle Therapie	Ggf. initial MRSA- oder antipseudomonal wirksame Kombinationstherapie

In Fällen, die aufgrund einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz nicht bronchoskopisch untersucht werden können, muss die Diagnostik auf die nichtinvasiven Methoden beschränkt bleiben und eine breite antimikrobielle Therapie angesetzt werden, die je nach Typus der Immunsuppression unterschiedliche nichtbakterielle Erreger umfasst (Tab. 60.10).

In Fällen, in denen die Ätiologie auch nach maximaler Diagnostik nicht gesichert werden kann und die nach 48–72 h nicht auf eine kalkulierte antimikrobielle Therapie ansprechen, ist die Indikation zu einer wiederholten Diagnostik zu überprüfen, v. a. wenn die erste Untersuchung nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft hat. Insbesondere bei transplantierten Patienten ist auch die Indikation zu einer videoassistierten thorakoskopischen (VATS)-Lungenbiopsie zu erwägen (Agusti u. Torres 2009).

60.5.1 HIV-Infektion

■ Erregerspektrum

Im Zuge der HAART-Therapie HIV-infizierter Patienten hat sich das Erregerspektrum der HIV-assoziierten Pneumonien deutlich verändert. Die häufigste Ätiologie ist heute die bakterielle Pneumonie, v. a. durch *S. pneumoniae* und *H. influenzae*, gefolgt von *Pneumocystis jiroveci* (PJP) und *M. tuberculosis* (Alves et al. 2001). Dennoch muss auch das gesamte Spektrum der HIV-assoziierten Komplikationen berücksichtigt werden

! Cave

In Fällen einer schweren HIV-assoziierten Pneumonie mit HIV-Erstdiagnose und/oder CD4-Zellzahlen $< 200/\mu\text{l}$ ohne HAART-Therapie ist die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie (PJP) deutlich erhöht.

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PJP) Der Anteil der Episoden einer PCP mit akuter respiratorischer Insuffizienz konnte von ca. 20 % auf < 10 % gesenkt werden (Alves et al. 2001; Miller et al. 2006). Die Kurzzeitprognose dieser schweren Verläufe (Ausgang auf der Intensivstation) wird durch folgende Faktoren bestimmt:

Tab. 60.10 Erregerdiagnostik bei Patienten mit schwerer Pneumonie unter Immunsuppression. Der Umfang der indizierten diagnostischen Methoden unterscheidet sich je nach Typus der Immunsuppression

Verfahren	
Nichtinvasiv	
Sputum	Kulturen: – Bakterien, Pilze, – Mykobakterien PCR: – M. tuberculosis, falls säurefeste Stäbchen nachweisbar Giemsa, Immunfluoreszenz (und/oder) Grocott-Färbung: – Pneumocystis jirovecii
Serum	Antigen: – Galaktomannan – CMV-pp65 (nur bei Patienten mit Neutrophilen > 1000/ μ l*)
Blutkulturen	Bakterien, Pilze
Urin	Antigen: – Streptococcus pneumoniae – Legionella pneumophila
Invasiv bronchoskopisch	
BALF	Kulturen: – Bakterien (quantitativ), Pilze, Mykobakterien PCR: – M.tb, falls säurefeste Stäbchen nachweisbar – Galaktomannan – CMV – CMV, HSV, RSV, influenza A/B Giemsa, Immunfluoreszenz und/oder Grocott-Färbung: – Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii
Transbronchiale Biopsie (TBB)	Giemsa, Immunfluoreszenz und/oder Grocott-Färbung: – Pneumocystis jirovecii CMV (Immunhistochemie oder In-situ-Hybridisierung) Kulturen: – Pilze – CMV

* < 1000/ μ l ist diese Untersuchung nicht mehr durchführbar.

- Zeitpunkt der Diagnosestellung einer PJP (ungünstige Prognose bei später Diagnosestellung),
- Verlauf der PJP unter Therapie (ungünstige Prognose bei Verschlechterung der akuten respiratorischen Insuffizienz trotz optimaler Therapie),
- Alter,
- Immunitätsstatus,
- Stand der Aids-Erkrankung (Anzahl opportunistischer Infektionen),
- pulmonale Koinfektionen (z. B. Zytomegalievirus),
- Auftreten eines Pneumothorax.

Gefährdet sind heute insbesondere Patienten mit noch unbekanntem HIV-Status und PJP als Aids-Erstmanifestation, da mit einer verzögerten Diagnosestellung gerechnet werden muss.

Die Letalität auf der Intensivstation beträgt bei rechtzeitiger Diagnosestellung 30–60 %, bei ungünstigen prognostischen Faktoren bis zu 90 %. Die Langzeitprognose (Ausgang nach erfolgreicher Therapie auf der Intensivstation bzw. Entlassung aus dem Krankenhaus) wird bestimmt von den Optionen der antiretroviralen Therapie.

■ Diagnostik

Aufgrund der Diversität der potenziellen ursächlichen Erreger sowie der guten diagnostischen Ausbeute zumindest bei opportunistischen Erregern sollte stets der Versuch eines Erregernachweises erfolgen. Zumindest bei beatmeten Patienten ist stets eine bronchoskopische Diagnostik mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) indiziert.

- Die BAL-Flüssigkeit sollte untersucht werden auf:
 - bakterielle Erreger (möglichst quantitativ),
 - Pilze,
 - Mykobakterien,
 - Viren (CMV),
 - Pneumocystis jirovecii,
 - Toxoplasma gondii.

Therapie

Therapie schwerer Pneumonien bei HIV-Infektion

Kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie

Die kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie ohne bzw. vor Erregernachweis erfolgt in Abhängigkeit von der CD4-Lymphozyten-Zellzahl:

- CD4 \geq 250/ μ l: wie schwere Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie
- CD4 < 250/ μ l: wie schwere Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie plus Therapieregime für Pneumocystis jirovecii

Therapie der schweren Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)

Basis der antimikrobiellen Therapie ist Cotrimoxazol, Reservemittel der 1. Wahl ist Pentamidin. Die Therapiedauer beträgt 3 Wochen. Adjuvant werden Steroide eingesetzt (Prednisolon 80 mg/Tag in der 1. Woche, 40 mg/Tag in der 2. Woche, dann absetzen). Ein Ansprechen auf die Therapie zeigt sich bei einigen Patienten bereits in den ersten 72 h, abweichend von geltenden Regeln der antibakteriellen Therapie häufiger jedoch erst nach 4–8 (bis 10) Tagen. Eine Änderung der Medikation bei Nichtansprechen ist daher vor Ablauf von 7 Tagen nicht sinnvoll. Bei Therapieversagen sollte jedoch die Möglichkeit von Koinfektionen erwogen werden.

Alle therapeutischen Optionen sind mit einer hohen Toxizität belastet, sodass eine Umstellung der Therapie häufig erforderlich wird.

Kontrollierte Studien zur Therapie der PJP im Fall eines Nichtansprechens auf das erste antimikrobielle Regime liegen derzeit nicht vor. Auch steht keine Methodik zur klinischen Verfügung, um die **Empfindlichkeit des Erregers** zu prüfen. Da für Pentamidin die relativ beste Datenbasis besteht, sollte es als Reservemittel der Wahl eingesetzt werden. Eine Kombinationstherapie aus Cotrimoxazol und Pentamidin ist ebenfalls nicht gesichert überlegen, erhöht jedoch die Toxizität.

Salvage-Therapie

Sogenannte Salvage-Optionen nach Versagen von oder Kontraindikationen gegen Cotrimoxazol und Pentamidin bestehen in der Kombination aus Clindamycin und Primaquin oder Trimetrexat plus Leucovorin (\pm Dapsone). Mit der antiviralen Therapie gegen HIV (HAART) kann frühzeitig begonnen werden.

60.5.2 Organtransplantation und andere Zustände mit iatrogenen Immunsuppression

■ Erregerspektrum

Das Erregerspektrum ähnelt naturgemäß demjenigen der HIV-Infektion. Bei transplantierten Patienten ist das Zeitfenster zu berücksichtigen, nach dem das Risiko für bestimmte Erreger abgeschätzt werden kann (Rello et al. 2004; [Tab. 60.11](#)). Allgemein ist die CMV-Infektion bzw. -Pneumonie hier zwischen dem 2. und 6. Monat die führende Komplikation. Die PJP ist in dieser Gruppe der iatrogenen T-Zell-Immunsuppression, insbesondere bei allen Patienten unter Steroidtherapie, in Betracht zu ziehen. Ihre Inzidenz ist zwar geringer als bei der HIV-Infektion, die Letalität beträgt hier jedoch unverändert bis 50%. Wichtige Unterschiede zur HIV-assoziierten PJP bestehen in einer kürzeren Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung sowie einer höheren Inzidenz der akuten respiratorischen Insuffizienz.

Tab. 60.11 Zeitfenster des Erregerspektrums bei Pneumonien organtransplantierten Patienten. (Nach Rubin 1989)

Zeit nach Organtransplantation	Vorherrschende Erreger
1–28 Tage	– Grampositive und gramnegative Bakterien (bei Neutropenie auch Pilze: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., andere)
29–180 Tage	– Zytomegalievirus – <i>Pneumocystis jiroveci</i> – Pilze (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., andere) – Mykobakterien – (Häufigkeit und Spektrum bakterieller Erreger abhängig von Notwendigkeit der Beatmung und sonstigen Komorbiditäten)
> 180 Tage	– Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression: – Immunsuppression gering: Spektrum wie ambulant bzw. nosokomial erworben – Immunsuppression schwer: Spektrum wie 29–180 Tage

Je nach transplantiertem Organ sind Besonderheiten des Erregerspektrums zu berücksichtigen. Darüber hinaus modifizieren individuelle Risikofaktoren (z. B. Komorbiditäten bzw. Transplantations-Matching) sowie gegebene präemptive Therapien (z. B. gegen CMV) bzw. Prophylaxen (z. B. gegen *Pneumocystis jiroveci* und *Aspergillus* spp.) das zu erwartende Erregerspektrum und die Auswahl der kalkulierten bzw. gezielten antimikrobiellen Therapie.

■ Diagnostik

Für die Indikation und den Umfang der Diagnostik gelten die Ausführungen zur HIV-Infektion ([► Abschn. 60.5.1](#)).

Differenzialdiagnose

Mögliche nichtinfektiöse Differenzialdiagnosen sind:

- Lungenödem,
- akuter Alveolarschaden („acute lung injury“, ALI),
- transfusionsassoziierter Alveolarschaden („transfusion-associated lung injury, TRALI),
- medikamentenassoziierter Alveolarschaden,
- Lungenblutungen,
- Abstoßungsreaktion (bei Lungentransplantation),
- Neoplasie (z. B. lymphoproliferativ).

Die Kriterien für die Diagnose einer CMV-Pneumonie sind wie folgt (Ljungman et al. 2002; Paul et al. 2006):

- Definitiv:
 - Nachweis von CMV-Einschlusskörperchen im Lungengewebe (Immunhistochemie oder In-situ-Hybridisierung).
- Wahrscheinlich:
 - CMV-Antigennachweis im Blut oder in der BALF, oder positive CMV-Kultur oder positive CMV-PCR in der BALF.
 - Eine hohe Quantität antigenpositiver Zellen sowie der gleichzeitige Nachweis von CMV sowohl im Blut als auch der BALF erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CMV-Pneumonie.
 - Ausschluss anderer möglicher Erreger und nichtinfektiöser Ätiologien, soweit möglich. Der Nachweis anderer Erreger macht das Vorliegen einer CMV-Pneumonie weniger wahrscheinlich.

Therapie

■ Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie

Es kann nach dem in der [► Übersicht](#) dargestellten Schema vorgegangen werden.

Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie

Tag 1–28 ab Organtransplantation

- Antibakterielles Regime analog der Therapie der Beatmungspneumonie ([► Abschn. 60.4.5](#))

Tag 28–180 ab Organtransplantation

- Gegen Zytomegalievirus wirksame Therapie (Ganciclovir oder Foscarnet) plus antibakterielles Regime analog der Therapie der Beatmungspneumonie

- Ggf. Therapie gegen *Pneumocystis jiroveci*

Tag \geq 180 ab Organtransplantation

- Abhängig vom Grad der fortbestehenden iatrogenen Immunsuppression
- Falls CD4-Zellen $< 400/\mu\text{l}$: [► Tage 28–180 ab Organtransplantation](#)
- Falls CD4-Zellen $> 400/\mu\text{l}$: entsprechend ambulant oder nosokomial erworbener Pneumonie

60.5.3 Neutropenie

■ Definition und Risikozuordnung

Eine Neutropenie besteht bei Neutrophilenzahlen $< 500/\mu\text{l}$ oder $< 1000/\mu\text{l}$ mit einem zu erwartenden Abfall der Neutrophilenzahl auf $< 500/\mu\text{l}$ in den folgenden 2 Tagen. Patienten mit Neutropenie und Lungeninfiltraten sind stets Patienten mit erhöhtem Risiko. Als Standardrisiko (nicht Niedrigrisiko!) gilt dabei eine zu erwartende Neutropenedauer von 6–9 Tagen, als Hochrisiko von ≥ 10 Tagen.

Tab. 60.12 Zeitfenster des Erregerspektrums bei Patienten mit Pneumonien nach Stammzelltransplantation

Zeit nach Organtransplantation	Vorherrschende Erreger
1–29 Tage	– Grampositive und gramnegative Bakterien (bei Neutropenie auch Pilze: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., andere)
30–100 Tage	– Zytomegalievirus – <i>Pneumocystis jiroveci</i> – Pilze (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., andere) – Mykobakterien – Häufigkeit und Spektrum bakterieller Erreger abhängig von Notwendigkeit der Beatmung und sonstigen Komorbiditäten
> 100 Tage	Bei allogener Transplantation: – Zytomegalievirus – andere respiratorische Viren – kapseltragende Bakterien (<i>S.pneumoniae</i>)

Nicht immer demarkieren sich Infiltrate auf der Thoraxröntgenaufnahme bereits zum Zeitpunkt des Fieberbeginns. Daher muss bei Fieber zunächst unklarer Ursache spätestens im Fall eines Therapieversagens nach 72 h eine CT des Thorax angefertigt werden.

■ Erregerspektrum, Differenzialdiagnose

In dieser Gruppe sind bakterielle und fungale Pneumonien führend. Unter den Therapieversagern finden sich mehrheitlich Pilzpneumonien, hier überwiegend durch *Aspergillus* spp. und andere Pilze (weniger *Candida* spp.) verursacht. Die typischen Erreger der T-Zell-Immunsuppression sind in dieser Gruppe von nachgeordneter Häufigkeit und manifestieren sich meist als diffuse beidseitige retikulonoduläre Infiltration. Ein nicht geringer Anteil der Patienten weist offenbar nichtinfektiöse Ätiologien (diffuser Alveolarschaden, Hämorrhagien u. a.) auf. Eine schwere respiratorische Insuffizienz entwickelt sich jedoch meist im Rahmen einer Pneumonie.

■ Prognose

Etwa 30 % der Patienten sprechen auf die erste kalkulierte antimikrobielle Therapie an, weitere 30 % auf eine frühzeitige antimykotische Therapie. Die Prognose neutropenieassoziiertes beatmungspflichtiger Pneumonien ist mit einer hohen Letalität belastet. Dies gilt besonders für neutropenische Patienten mit Pneumonie und beatmungspflichtiger schwerer respiratorischer Insuffizienz (Ewig et al. 1998b).

■ Diagnostik

Gelegentlich liegt zum Zeitpunkt der Entwicklung eines Infiltrats im Röntgenbild des Thorax bereits ein Erregernachweis über eine positive Blutkultur vor. Ein Erregernachweis im Bronchialsekret gelingt demgegenüber häufig nicht, da die meisten dieser Patienten bereits breit antimikrobiell vorbehandelt sind. In der Diagnostik von Pilzpneumonien geben klinische Charakteristika und das Computertomogramm des Thorax bereits wesentliche Hinweise, während die Ausbeute bei Pilzerregern in der BALF limitiert ist. Galaktomannan in der BALF als neuer Parameter weist eine hohe Sensitivität und Spezifität für die invasive Aspergillose auf.

Bei beatmeten Patienten sollte aufgrund der Diversität der potenziell ursächlichen Erreger dennoch der Versuch eines Erregernachweises über Bronchoskopie mit BAL erfolgen.

Therapie

■ Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie

Aufgrund der vitalen Gefährdung ist stets die umgehende Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie erforderlich. Etabliert sind eine antipseudomonale wirksame Monotherapie und eine Kombinationstherapie. Wichtig ist eine Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Enterobakterien (EB) und *P. aeruginosa*.

Als Substanzen für eine Monotherapie kommen somit in Frage:

- Acylureido-Penicillin (Piperacillin/Tazobactam),
- Cephalosporin der Generation 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon; diese sind nicht antipseudomonale wirksam),
- Cephalosporin der Generation 3b (Ceftazidim; dieses ist nicht hinreichend wirksam gegen *S.pneumoniae* und andere Streptokokken),
- Cephalosporin der 4. Generation (Cefepim),
- Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem).

Als Kombinationspartner kommt in Frage:

- Aminoglykosid (Tobramycin, Amikacin).

Bei Hochrisikopatienten ist bereits initial eine zusätzliche antifungale Therapie indiziert. Als antifungale Substanzen kommen zuerst in Frage:

- Caspofungin
- liposomales Amphotericin B;
- Cave: Voriconazol ist zur initialen kalkulierten Therapie bei Neutropenie nicht zugelassen.

Hinsichtlich der Rationale für eine Kombinationstherapie von β -Laktamen mit Aminoglykosiden wird auf ► Abschn. 60.4 („Nosokomiale Pneumonien“) verwiesen.

■ Therapiedauer

Patienten mit Pneumonie unter Neutropenie werden solange behandelt, bis keine klinischen oder mikrobiologischen Zeichen der Infektion mehr nachweisbar sind. Im Fall einer persistierenden Neutropenie ist eine engmaschige Überwachung zur Erkennung möglicher erneuter Infektionen erforderlich. Die Therapie sollte nicht abgesetzt werden bei Patienten mit ausgeprägter Neutropenie < 100/ μ l.

■ Therapieversagen

Im Fall eines Therapieversagens ist eine umfangreiche diagnostische Reevaluation angezeigt. Als Substanzen für die kalkulierte Secondline-Therapie kommen somit in Frage:

- nach Monotherapie: zusätzlich Aminoglykosid,
- Carbapeneme,
- Glykopeptid (Vancomycin),
- Oxazolidinon (Linezolid),
- Fluorchinolone III/IV,
- antifungale Substanzen (► oben).

■ Adjuvante Therapie

Der Einsatz von G-CSF kann erwogen werden, wenn die Knochenmarkregeneration noch deutlich verzögert sein wird oder wenn ein Therapieversagen vorliegt. Bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sollte die einmalige Gabe von 10 g Immunglobulin erwogen werden.

60.5.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Das Erregerspektrum bei Patienten mit Pneumonien nach Stammzelltransplantation weist einige Besonderheiten auf. Dazu gehört v. a. die gegenüber der soliden Organtransplantation modifizierte Dauer der Zeitfenster (■ [Tab. 60.12](#)) sowie die Häufigkeit und Art nichtinfektiöser Komplikationen.

Nichtinfektiöse **Komplikationen** sind häufig und müssen entsprechend differenzialdiagnostisch erwogen werden. Innerhalb der ersten 30 Tage kommt gehäuft eine diffuse alveoläre Hämorrhagie und ein „periengraftment respiratory distress syndrome“ vor (Letzteres bis 5 Tage nach Transplantation der Neutrophilen). Eine Bronchiolitis obliterans bildet sich nur bei allogener Transplantation mit „graft versus host disease“ aus. Das idiopathische Pneumoniesyndrom (im Sinne eines akuten Alveolarschadens) kann zu jeder Zeit nach Transplantation auftreten.

Prinzipien der **Diagnostik und Therapie** folgen denen transplanterter und neutropenischer Patienten (► [Abschn. 60.5.2](#) und [60.5.3](#)).

60.6 Systematik wichtiger antimikrobieller Substanzen und ihrer Dosierungen zur Therapie schwerer Pneumonien

Wichtige antimikrobielle Substanzen und ihre Dosierung zur Therapie der schweren Pneumonie zeigt ■ [Tab. 60.13](#).

Tab. 60.13 Wichtige antimikrobielle Substanzen zur Therapie der Pneumonie (Auswahl, alle Substanzen sind in ihrer intravenösen Applikationsform aufgeführt)

Substanzgruppe	Substanz	Handelsname	Dosierunga, b
Penicilline			
Aminopenicillin plus β -Laktamasehemmer	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	3 \times 2,2 g
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid	3 \times 1,5–3 g
Acylureido-Penicillin plus β -Laktamasehemmer	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	3 \times 4,5 g
Cephalosporine			
2. Generation	Cefuroxim	Zinacef	3 \times 1,5 g
3. Generation	Cefotaxim	Claforan	3 \times 2 g
	Ceftriaxon	Rocephin	1 \times 1–2 g
4. Generation, gegen Pseudomonas wirksam	Ceftazidim	Fortum	3 \times 2 g
	Cefepim	Maxipime	3 \times 2 g
Carbapeneme			
	Imipinem/Cilastatin	Zienam	3 \times 1 g
	Meropenem	Meronem	3 \times 1 g
	Ertapenem	Invanz	1 \times 1 g
Fluorchinolone			
Gruppe II	Ciprofloxacin	Ciprobay	3 \times 400 mg
Gruppe III	Levofloxacin	Tavanic	1 \times 750 mg oder 2 \times 500 mg
Gruppe IV	Moxifloxacin	Avalox	1 \times 400 mg
Makrolide			
	Erythromycin	Erythrocin	3–4 \times 1 g
	Clarithromycin	Klacid	2 \times 500 mg
Glykopeptide			
	Vancomycin	Vancomycin	2 \times 1 g
Andere antibakterielle Substanzen			
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin	3 \times 600 mg
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	2 \times 600 mg
	Fosfomycin	Fosfomycin Sandoz Infectophos	2–3 Einzeldosen von 4, 5 oder 8 g Höchstdosis 20 g
Polymyxine	Colistin „loading dose“ 10 Mio. E, Erhaltungsdosis 2 \times 10 Mio. E	Promixin	entsprechend 800 mg bzw. 1600 mg/Tag
Antifungale Substanzen			
	Amphotericin B	Amphoptericin B	1–1,5 mg/kg KG
	Liposomales Amphotericin B	Ambisome	3–5 mg/kg KG
	Caspofungin	Caspofungin	Initial 70 mg, dann 50 mg
	Voriconazol	Vfend	Initial 2 \times 6 mg/kg KG, dann 2 \times 3 mg/kg KG

^a Besondere Dosisempfehlungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz in der Fachinformation beachten! Empfohlene Internetadresse: ► <http://www.dosing.de>.

^b Alle Substanzen sind in ihrer intravenösen Applikationsform aufgeführt.

^c Dosierung noch nicht etabliert, muss nach Gewicht und Nierenfunktion individualisiert werden.

Tab. 60.13 (Fortsetzung) Wichtige antimikrobielle Substanzen zur Therapie der Pneumonie (Auswahl, alle Substanzen sind in ihrer intravenösen Applikationsform aufgeführt)

Substanzgruppe	Substanz	Handelsname	Dosierunga, b
Antivirale Substanzen			
	Ganciclovir	Cymeven	2 × 5 mg/kg KG
	Foscarnet	Foscavir	3 × 60 mg/kg KG
Substanzen zur Therapie der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie			
	Sulfmethoxazol/Pyrimethamin (Cotrimoxazol)	Bactrim	20/100 mg/kg KG in 4 Dosen
	Pentamidin	Pentacarinat	4 mg/kg KG

^a Besondere Dosiseempfehlungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz in der Fachinformation beachten! Empfohlene Internetadresse: ► <http://www.dosing.de>.

^b Alle Substanzen sind in ihrer intravenösen Applikationsform aufgeführt.

^c Dosierung noch nicht etabliert, muss nach Gewicht und Nierenfunktion individualisiert werden.

Literatur

- Agusti C, Torres A (2009) Pulmonary infections in the immunosuppressed patient: strategies for management. John Wiley & Sons, New York
- Alves C, Nicolas JM, Miro JM, Torres A, Agusti C, Gonzalez J, Rano A, Benito N, Moreno A, Garcia F, Milla J, Gatell JM (2001) Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J* 17:87–93
- American Thoracic Society (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Chedid MB, Hui DS, Andremon A, Chiou CC, International Pneumococcal Study Group (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:440–444
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falag ME (2005) Effect of aminoglycoside and β -lactam combination therapy versus β -lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 41:149–158
- British Thoracic Society, Public Health Laboratory Service (1987) Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 239:195–220
- Canadian Critical Care Trials Group (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619–2630
- Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, Bilbao A (2006) Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 27:151–157
- Chamot E, El Boffi AE, Rohner P, Van Delden C (2003) Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2756–2764
- Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Ramirez JA, Christiansen KJ, Waterer GW, Pierce RJ, Armstrong JG, Korman TM, Holmes P, Obrosky DS, Peyrani P, Johnson B, Hooy M, Grayson ML, Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration (2008) SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 47(375):384
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aulas S, PneumA Trial Group (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588–2598
- Corales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA (2013) Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 381:496–505
- Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Höffken G, Kern WV, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreier D, Schütte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T (2012) Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Pneumologie* 66:707–765
- Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ (2001) Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1371–1375
- Ewig S (1999) Validation of diagnostic techniques in ventilator-assisted pneumonia – a critical appraisal. *Pneumologie* 53:513–520
- Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoeffken G (2009) New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. *Thorax* 64(12):1062–1069 (Epub ahead of print 2009 May 18)
- Ewig S, Ruiz M, Mensa J et al (1998a) Severe community-acquired pneumonia – assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1102–1108
- Ewig S, Torres A (1999) Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:575–587
- Ewig S, Torres A (2000) Flexible bronchoscopy for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 22:263–279
- Ewig S, Torres A, Riquelme R et al (1998b) Pulmonary complications in patients with hematologic malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 12:116–122
- Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M et al (1996) Histopathological and microbiological aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84:260–271
- Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J (2007) Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 35:1888–1895
- Gea J, Roca J, Torres A, Agusti A, Wagner P, Rodriguez-Roison R (1991) Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with pneumonia. *Anesthesiology* 75:782–789
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H (2009) Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial

- therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie* 63(10):e1–68
- Klibanov OM, Raasch RH, Rublein JC (2004) Single versus combined antibiotic therapy for gram-negative infections. *Ann Pharmacother* 38:332–337
- Kollef MH (1999) The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 340(627):634
- Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, Pitlik SD (1997) Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1127–1133
- Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA, Pneumonia Guidelines Committee of the Standards of the BTS Standards of Care Committee (2009) BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 64(Suppl 3):iii1–iii55
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C (2002) Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:1094–1097
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 44:527–572
- Marquette CH, Copin MC, Wallet F et al (1995) Diagnostic test for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1878–1888
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeken E, Van Wijngaerden E (2008) Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:27–34
- Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH (2005) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1306–1311
- Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG (2006) Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 61(8):716–721
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177(5):498–505
- Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L (2006) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. CD003344
- Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:1111–1115
- Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U (2005) Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 5: 218–227
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM (1991) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic „blind“ bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 143:1121–1129
- Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G (1993) Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 104:1230–1235
- Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, Valles J (2003) Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 123(174):180
- Rello J, Torres A (1996) Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 11:24–31
- Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E (2004) De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:2183–2190
- Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, Rello J, CAPUCI Study Group (2007) *Crit Care Med* 35(6):1493–1498
- Rodriguez-Roisin R, Roca J (1996) Update 96 on pulmonary gas exchange pathophysiology in pneumonia. *Semin Respir Infect* 11:3–12
- Rubin R (1989) Infection in the renal and liver transplant Patient. In: Rubin R, Young LS (Hrsg) *Clinical approach to infection in the compromised host*, 2. Aufl. Plenum Medical Book, New York London, S 557–621
- Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4:519–527
- Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162:505–511
- Torres A, Ewig S (2004) Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 350:433–455
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J, European HAP Working Group (2009) Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 35:9–29
- Welte T, Torres A, Nathwani D (2012) Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 67:71–79
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ, Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect* 17(Suppl 6):E1–59
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJ, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2005) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 26:1138–1180