

Pneumonien

S. Ewig

- 38.1 Begriffsbestimmung –482**
- 38.2 Pathophysiologie –482**
- 38.3 Schwere Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie –482**
 - 38.3.1 Definition –482
 - 38.3.2 Epidemiologie –483
 - 38.3.3 Diagnosestellung einer ambulant erworbenen Pneumonie –483
 - 38.3.4 Indikationen für eine Therapie auf Intensivstation bzw. für eine intensivierete Therapie –484
 - 38.3.5 Mikrobiologische Diagnostik –484
 - 38.3.6 Prognose –484
 - 38.3.7 Therapie –485
 - 38.3.8 Therapieversagen –486
- 38.4 Nosokomiale Pneumonien –486**
 - 38.4.1 Begriffsbestimmung –486
 - 38.4.2 Pathogenese –486
 - 38.4.3 Epidemiologie –486
 - 38.4.4 Diagnostik –487
 - 38.4.5 Prognose –490
 - 38.4.6 Therapie –490
 - 38.4.7 Verlauf unter Therapie und Therapieversagen –491
- 38.5 Schwere Pneumonien unter Immunsuppression –492**
 - 38.5.1 HIV-Infektion –492
 - 38.5.2 Organtransplantation und andere Zustände mit iatrogener Immunsuppression –493
 - 38.5.3 Neutropenie –493
 - 38.5.4 Stammzelltransplantation –496
- 38.6 Auswahl wichtiger antimikrobieller Substanzen und ihrer Dosierungen zur Therapie schwerer Pneumonien –496**
- Literatur –496**

38.1 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 der ambulant erworbenen 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.

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).

Eine wichtige Gruppe innerhalb der ambulant erworbenen Pneumonie umfasst die Pneumonie des älteren Menschen (≥ 65 Jahre).

➤ Definition der nosokomialen 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 spontanatmenden Patienten von den (viel häufigeren) Pneumonien des beatmeten Patienten (Beatmungspneumonie). Weitere Differenzierungen sind möglich (► Kap. 38.4.1), jedoch bislang noch von untergeordneter klinischer Relevanz.

In den aktualisierten Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) wird eine Gruppe von Patienten, die eine Pneumonie innerhalb einer Versorgungs- oder Pflegeinstitution erworben haben, gesondert als »health care-associated pneumonia« angesprochen [3]. Erregerspektrum und Letalität scheinen der nosokomialen Pneumonie mehr zu ähneln als der ambulant erworbenen Pneumonie. Daten hierzu aus Europa bzw. Deutschland sind jedoch noch nicht verfügbar.

➤ Definition der 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.

➤ Definition der primären/sekundären Pneumonie

Primäre Pneumonien bezeichnen Pneumonien des vor der Pneumonieepisode gesunden Patienten; sie sind eine Sondergruppe

innerhalb der ambulant erworbenen Pneumonien. Sekundäre Pneumonien sind Pneumonien, die bei Patienten mit vorbestehender Grunderkrankung auftreten. Diese Einteilung ist heute mehr von heuristischem Interesse, da sie innerhalb der oben bezeichneten Grundunterscheidungen keine wesentliche zusätzliche klinisch relevante Differenzierung leistet.

➤ Definition der typischen/atypischen Pneumonie

Analoges gilt für die Einteilung der ambulant erworbenen Pneumonien als »typisch« (nach traditioneller Vorstellung bedingt durch klassische pyogene Erreger) und »atypisch« (bedingt durch »atypische« Bakterien und Viren).

i 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.

38.2 Pathophysiologie

Von einer schweren Pneumonie 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 [20, 38].

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.

38.3 Schwere Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie

38.3.1 Definition

Bis heute gibt es keine allgemein anerkannte Definition der schweren ambulant erworbenen Pneumonie. Klinisch kann es daher hilfreich sein, verschiedene gut validierte Ansätze der Schweregradbestimmung anzuwenden. Der aktuell wichtigste Score ist der CRB-65. Er weist den Vorzug einer sehr einfachen Bestimmbarkeit auf.

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

Das Vorhandensein jedes Kriteriums ergibt einen Punkt, die maximale Punktzahl ist demnach 4. Eine Punktzahl von 0 ist mit einer Letalität um 1%, 1–2 um 5–8%, 3–4 um 20–30% verbunden. Demnach identifiziert der CRB-65 Patienten ohne Risiko sowie solche mit deutlich erhöhtem Risiko für einen tödlichen Ausgang [8]. Patienten mit einem Score >1 sollten in der Regel hospitalisiert werden. Für die Entscheidung über eine intensivierete Therapie sollten zusätzlich die Sepsiskriterien nach Bone (Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock) sowie die Kriterien der ATS herangezogen werden.

Kriterien der schweren ambulant erworbenen Pneumonie nach ATS [2, 14]

- Kriterien der schweren 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

38.3.2 Epidemiologie

Inzidenz. Die Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie beträgt 2–5/1000 Einwohner/Jahr. Sie nimmt mit dem Alter bis zu einer Inzidenz von 30/100 Einwohner/Jahr deutlich zu. Etwa 20% der Verläufe erfordern eine stationäre Behandlung. Von diesen nehmen ca. 10–15% einen schweren (intensivtherapiepflichtigen) Verlauf [42].

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 Intensivtherapie. Häufigster Grund für eine Intensivtherapie ist eine schwere respiratorische Insuffizienz, gefolgt von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. Andere pulmonale und extrapulmonale Komplikationen (z. B. Abszess-

■ **Tabelle 38.1.** Ätiologie der schweren Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie. Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die höchste und niedrigste Inzidenz (>0) in epidemiologischen Studien; Streptococcus pneumoniae stellt den einzigen Erreger dar, der in allen Studien gefunden worden ist. (Nach [16])

Erreger	Häufigkeit (%)
Streptococcus pneumoniae	12–38
Legionella pneumophila und andere spp.	3–30
Gramnegative Enterobacteriaceae (GNEB)	2–34
Haemophilus influenzae	2–13
Staphylococcus aureus bzw. spp.	1–18
Mycoplasma pneumoniae	1–7
Respiratorische Viren	1–5
Pseudomonas aeruginosa	1–5

bildung, Empyem bzw. Meningitis, dekompensierte Herzinsuffizienz) stellen zusätzliche Indikationen zur Intensivtherapie dar.

Ätiologie. Streptococcus pneumoniae ist der häufigste Erreger auch der schweren Verlaufsformen, das sonstige Erregerspektrum ist regional unterschiedlich. Häufige Erreger sind in ■ Tabelle 38.1 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.

38.3.3 Diagnosestellung einer ambulant erworbenen Pneumonie

Kriterien für das Vorliegen einer ambulant erworbenen Pneumonie umfassen:

- Nachweis eines neu aufgetretenen Infiltrats im Thoraxröntgenbild,
- Temperatur ≥38,3°C oder <36°C,
- akut oder subakut aufgetretene respiratorische Symptome (Husten, Asuwurf, 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.

38.3.4 Indikationen für eine Therapie auf Intensivstation bzw. für eine intensiviertere Therapie

Eindeutige Indikationen für eine Aufnahme auf der Intensivstation sind die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bzw. das Vorliegen eines septischen Schocks. 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.

Um Missverständnisse zu vermeiden, wird daher besser von der Indikation zu einer intensivierten Therapie gesprochen (die sogar auf Normalstation erfolgen kann, wenn intensivmedizinische Prinzipien der Überwachung gewährleistet sind). Entsprechend ist eine intensiviertere Therapie bei allen Patienten mit einem CRB-65-Wert >2 (insbesondere bei einer Atemfrequenz $>30/\text{min}$) sowie einer schweren Sepsis in Erwägung zu ziehen.

Das Alter per se stellt keine Kontraindikation zur Intensivtherapie dar, da es kein unabhängiger prognostischer Faktor für einen tödlichen Ausgang ist. Entscheidend für die Indikationsstellung einer **Intensivtherapie beim älteren Patienten** ist vielmehr der prämorbidet Allgem. Zustand.

38.3.5 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:

- Identifikation des Erregerspektrums der eigenen Region 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 mikrobiologische Diagnostik durchführen und die Ergebnisse systematisch erfassen, um das eigene Erregerspektrum als Basis der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie zu identifizieren. Trotz ungeklärten Einflusses des Erregernachweises im Individualfall auf den Ausgang erleichtert dieser in jedem Fall die Therapiesteuerung.

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 2 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* und *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* und respiratorische Viren (Influenzavirus, Parainfluenzavirus, RS-Virus, Adenovirus)) sind nur im Rahmen systematischer Erhebungen des Erregerspektrums sinnvoll.

Beim beatmeten Patienten sollte Tracheobronchialsekret gewonnen und quantitativ kulturell aufgearbeitet werden. Eine Bronchoskopie mit geschützter Bürste (PSB) und/oder 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 [Tabelle 38.3](#) (► Kap. 38.5.4) aufgeführt.

38.3.6 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. Von den Überlebenden haben nach 2 Jahren ca. 50% wieder ihre normale Lebens- und Arbeitsweise aufgenommen.

Prognostische Faktoren. Die wichtigsten prognostischen Faktoren umfassen den prämorbidet Allgem. Zustand des Pati-

enten, 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 [6]. Unter den mikrobiellen Ätiologien kommt *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, anderen gramnegativen Enterobacteriaceae (GNEB) sowie *Pseudomonas aeruginosa* prognostische Bedeutung zu.

38.3.7 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«).

Die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie wird stets intravenös begonnen und in der Regel über den ganzen Therapiekurs fortgesetzt. Sie wird ggf. entsprechend den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik 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 bei schweren invasiven Pneumokokkeninfektionen nahelegen. Hierbei handelt es sich allerdings um Daten aus retrospektiven und nicht kontrollierten Studien.

i Das höchste differenzialtherapeutische Gewicht kommt der Frage zu, ob der Patient ein Risiko für eine Pneumonie durch *P. aeruginosa* aufweist [2, 7, 23, 45].

Risikofaktoren für eine Pneumonie durch *P. aeruginosa* sind:

- 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 *P. aeruginosa*.

Entsprechend wird die initiale antimikrobielle **Therapie** wie folgt ausgewählt:

- **Kein Risiko für *P. aeruginosa*:**
 - Kombination aus Breitspektrum- β -Laktam (Cephalosporin der 3. Generation, z. B. Cefotaxim, Ceftriaxon, oder Acylureidopenicillin mit β -Laktamasehemmer, z. B. Piperacillin/Tazobactam, oder Carbapenem II, z. B. Ertapenem) plus Makrolid (Erythromycin, Clarithromycin) oder

- Monotherapie mit Fluorchinolon III/IV (Levofloxacin, Moxifloxacin);
- **Risiko für *P. aeruginosa*:**
 - Kombination aus antipseudomonalem β -Laktam (Cephalosporin der 4. Generation, Cefepim) oder Acylureidopenicillin mit β -Laktamasehemmer, z. B. Piperacillin/Tazobactam, oder Carbapenem I (z. B. Imipenem, Meropenem) plus Fluorchinolon II (Ciprofloxacin).
 - Hinsichtlich der Rationale für eine Kombinationstherapie von β -Laktamen mit Aminoglykosiden wird auf ► Kap. 38.5 (»Nosokomiale Pneumonien«) verwiesen.

Aspirationspneumonie. Patienten mit Verdacht auf Aspirationspneumonie sollten ein Aminopenicillin plus β -Laktamasehemmer, z. B. Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam, Clindamycin plus Cephalosporin der 3. Generation, oder Carbapenem erhalten.

Health care-associated pneumonia. Das Erregerspektrum dieser Patienten scheint dem der nosokomialen Beatmungspneumonie zu gleichen. Zu prüfen ist daher eine primär antipseudomonale Therapie sowie eine gegen MRSA wirksame zusätzliche Medikation.

CA-MRSA. Zusätzlich zu den nosokomial erworbenen MRSA-Stämmen müssen aktuell auch 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. Anders als nosokomiale MRSA sind cMRSA in der Regel noch gegenüber allen Non- β -Laktamen sensibel.

Nichtmedikamentöse Therapie. Die Therapie der schweren O₂-refraktären respiratorischen Insuffizienz bestand bisher alternativlos in Intubation und Beatmung. Aktuell häufen sich Erfahrungsberichte über einen erfolgreichen Einsatz der nichtinvasiven Beatmung auch bei Patienten mit schweren Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie, allerdings überwiegend mit der Komorbidität COPD. Inwieweit die nichtinvasive Beatmung auch bei Patienten ohne COPD erfolgreich eingesetzt werden kann, ist aktuell noch offen. Indikationen und Kontraindikationen scheinen allgemeinen Prinzipien der nichtinvasiven Beatmung zu folgen.

i Im Fall einer unilateralen Pneumonie kann durch Lagerung des Patienten auf die gesunde Seite das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und somit die Hypoxämie (um p_aO₂ 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. 63). 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 intensivmedizinische Überwachung möglich (► Kap. 38.4.3).

Rekombinantes aktiviertes Protein C (Drotrecogin- α) ist die erste Substanz, für die eine Reduktion der Letalität der schweren Sepsis beschrieben ist. In der entsprechenden Studie wiesen ca.

50% der Patienten eine Pneumonie auf. Somit kommt diese Substanz bei Patienten mit schwerer Pneumonie und schwerer Sepsis in Betracht, sofern die sonstigen Einschlusskriterien erfüllt sind.

38.3.8 Therapieversagen

➤ Definition des Therapieversagens

Ein Therapieversagen liegt vor, wenn sich die klinische Situation des Patienten (Allgemeinzustand, Fieber, Kreislauf) binnen 72 h nach Beginn der initialen antimikrobiellen Therapie nicht gebessert oder zumindest stabilisiert hat.

Ursachen eines Therapieversagens sind vielfältig und umfassen:

- inadäquate initiale antimikrobielle Therapie,
- erregerassozierte 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*),
- Pseudotherapieversager 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.

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

- die Leitlinie der ATS [2],
- die Leitlinie der ERS [45],
- die S3-Leitlinie der PEG, DGP, DGI und von CAPNETZ [23].

Die Leitlinien unterscheiden sich in ihren Therapieempfehlungen hauptsächlich darin, dass die ERS- und S3-Leitlinie der DGP und PEG Aminoglykoside als Kombinationspartner nicht mehr empfehlen.

38.4 Nosokomiale Pneumonien

38.4.1 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 immunsupprimierten Patienten unter invasiver Beatmung, hier bezeichnet als **Beatmungspneumonie** [24].

Für die Beatmungspneumonie hat sich im angelsächsischen Sprachraum die sachlich inadäquate und irreführende Bezeich-

nung 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 der Beatmungspneumonie

Im Kontext der Beatmungspneumonie ist die Unterscheidung der früh einsetzenden nosokomialen Pneumonie (»early onset pneumonia«; von der stationären Aufnahme bis zum 4. Tag der stationären Behandlung) von der spät einsetzenden nosokomialen Pneumonie (»late onset pneumonia«; ab dem 5. Tag der stationären Behandlung [3]) von grundlegender Bedeutung.

Die ältere Definition, wonach Pneumonien erst ab 48 h nach Krankenhausaufnahme als nosokomial anzusehen sind, wird durch diese neuere Unterscheidung hinfällig.

38.4.2 Pathogenese

Die nosokomiale Pneumonie entsteht in erster Linie durch **Mikroaspiration pathogener Keime**, die den Oropharynx besiedeln (■ Abb. 38.1). Das endogen oder pathologisch besiedelte oropharyngeale Reservoir ist am bedeutsamsten. Für die spät einsetzende 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 [19, 27].

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). Hingegen liegt der »late-onset pneumonia« eine Mikroaspiration von im Krankenhaus erworbenen meist oropharyngealen, gelegentlich auch gastrischen (potenziell multiresistenten) Kolonisationskeimen 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.

! Cave

Eine prolongierte antimikrobielle Therapie mit breitem antimikrobiellem Spektrum birgt ein hohes Risiko für die Selektion multiresistenter Keime [37].

38.4.3 Epidemiologie

Inzidenz. Die Inzidenz beträgt 5–15 Erkrankungen pro 1000 stationär behandelte Patienten und ist bei älteren sowie bei beat-

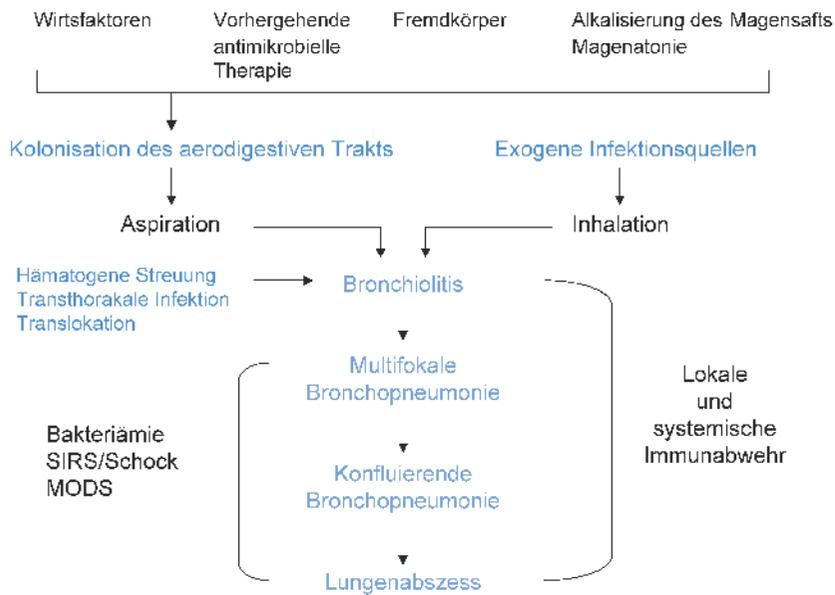


Abb. 38.1. Pathogenese der nosokomialen Pneumonie

meten Patienten am höchsten. In Deutschland wird die absolute Inzidenz auf 120 000/Jahr geschätzt.

Ätiologie. Bei den **früh einsetzenden nosokomialen Pneumonien** überwiegen ambulant erworbene Keime und leichter therapierbare, weil nicht resistente gramnegative Enterobakterien (GNEB). Mit folgenden Erregern ist am häufigsten zu rechnen [36]:

- Oxacillin- bzw. Methicillin-sensible Staphylococcus aureus (OSSA bzw. MSSA),
- Haemophilus influenzae,
- Streptococcus pneumoniae,
- Escherichia coli und andere gramnegative Enterobakterien.

Bei den **spät einsetzenden nosokomialen Pneumonien** 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 Gram-negative Enterobakterien.

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

- **strukturelle Lungenerkrankung, insbesondere COPD:** multiresistente Erreger,
- **Steroidtherapie:** Legionella spp., 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.

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

38.4.4 Diagnostik

Stellenwert der klinischen Diagnostik. Zu den klassischen Diagnosekriterien einer Beatmungspneumonie (nach Johanson et al. [46]) gehören:

- neu aufgetretenes und persistierendes Infiltrat im Thoraxröntgenbild plus
- mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien:
 - Fieber >38,3°C oder Hypothermie <36°C,
 - Leukozytose >12 000/μl oder Leukopenie <4000/μl,
 - purulentes Tracheobronchialsekret.

Alle diese Zeichen kommen bei kritisch Kranken häufig vor, auch ohne dass eine Pneumonie besteht (zur Differenzialdiagnose ► s. 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 [17, 18].

Alternativ wurde von Pugin et al. [35] der »clinical pulmonary infection score« (CPIS) beschrieben (► Tab. 38.2). Eine Überlegenheit gegenüber den Johanson-Kriterien [46] besteht nicht, der CPIS-Score ist jedoch wertvoll als Instrument der Evaluation des Therapieansprechens (► s. unten).

■ **Tabelle 38.2.** Modifizierter Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS). (Modifiziert nach Pugin et al. [35])

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, mm³	
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
Röntgenthoraxaufnahme	
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
Maximale Punktzahl = 12 Punkte; Verdacht auf Pneumonie: ≥ 6 Punkte.	

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 [18, 19, 27].

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 wichtige Option der Schnelldiagnostik besteht in der Anfertigung eines **Gram-Präparats** sowie der Bestimmung der »intracellular organisms« (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 ($<50\%$).

Als zusätzlicher Parameter zur Diagnose einer nosokomialen Pneumonie wurde der »soluble triggering receptor on myeloid cells (s-TREM) in der BALF beschrieben [21]. Die Erfahrungen mit diesem Parameter sind jedoch noch begrenzt.

Zusätzlich zu respiratorischen Sekreten sollten folgende Materialien untersucht werden:

- 2 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 ■ Tabelle 38.3 aufgeführt. Als Trennwert für ein positives Ergebnis gelten Befunde von 10^5 KBE

(koloniebildende Einheiten)/ml. Bronchoskopisch gewonnene Proben – geschützte Bürste (PSB) oder bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) – weisen gegenüber dem Tracheobronchialsekret eine tendenziell höhere Spezifität auf. Die klinische Bedeutung dieses Vorteils wird jedoch kontrovers gesehen. Die bronchoskopische Diagnostik kann daher auf Fälle beschränkt bleiben, in denen der Inspektion des Tracheobronchialbaums eine differenzialdiagnostische Bedeutung zukommt. Trennwerte für ein positives Ergebnis sind 10^3 KBE/ml für die PSB und 10^4 KBE/ml für die BALF [18].

■ Tabelle 38.3. 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.

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 worden sein.

Hingegen ist ein sog. »antibiotisches Fenster« für die diagnostische Ausbeute wahrscheinlich kaum relevant.

Stellenwert der radiologischen Diagnostik. Das Röntgenthoraxbild 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 eines Röntgenthoraxbildes 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. Es bedarf daher Strategien, die zu einem rationalen Umgang mit diesen Unsicherheiten anleiten, indem sie das Risiko für eine verspätete oder inadäquate Therapie einerseits bzw. einer Übertherapie andererseits gleichermaßen minimieren helfen.

Prinzipien der Therapie der nosokomialen Beatmungspneumonie (VAP). Ein Vorschlag für eine Therapiestrategie angesichts der bestehenden diagnostischen Unsicherheiten ist in **■ Tabelle 38.4** wiedergegeben [43].

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

■ Tabelle 38.4. Umgang mit diagnostischer Unsicherheit: Vorgehen nach Einleitung einer antimikrobiellen Therapie bei Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie. (Nach [43])

Klinische Konstellation	Strategie	Rationale
Klinischer Verdacht auf VAP	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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

- der Pneumonieverdacht nur gering oder ausgeräumt 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.

Eine weitere vielversprechende Strategie zur Minimierung des Risikos einer 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. 38.2). 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 [41].

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. sind fast immer Kolonisationskeime. Ihre ursächliche Rolle in Ausnahmefällen kann meist 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 Aspergilluspneumonie gesucht werden. Bei diesen Patienten ist eine kalkulierte antifungale Therapie in der Regel indiziert.

38.4.5 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 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.

Mehrere Studien haben eine erhebliche Exzessletalität einer initial inadäquaten antimikrobiellen Therapie nachweisen können.

i 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.

38.4.6 Therapie

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 den Kriterien

- früh einsetzend,
- spät einsetzend bzw.
- Vorliegen von Risikofaktoren.

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 [5, 25, 26, 32–34, 40]. 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) empfohlen. Die Rationale für diese Empfehlung liegt darin, dass durch die Kombinationstherapie das Risiko einer initial inadäquaten Therapie vermindert wird [9, 29]. Wird die Therapie als Monotherapie fortgesetzt, darf keinesfalls länger als 8 Tage mit einer Substanz behandelt werden.

Als Kombinationspartner eines β -Laktams scheint ein antipseudomonales wirksames Fluorchinolon 1. Wahl. Die ATS-Empfehlungen führen jedoch unverändert Aminoglykoside als mögliche Kombinationssubstanzen auf.

Therapieempfehlungen

- **Früh einsetzende nosokomiale Pneumonie:**
 - Breitspektrum- β -Laktam: Cephalosporin der 2. Generation (z. B. Cefuroxim), oder Aminopenicillin plus β -Laktamasehemmer (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam oder
 - Fluorchinolon III/IV (z. B. Levofloxacin, Moxifloxacin)
- **Spät einsetzende nosokomiale Pneumonie:**
 - Kombination eines Breitspektrum- β -Laktams (Acylureidopenicillin mit β -Laktamasehemmer und Pseudomonasaktivität, z. B. Piperacillin/Tazobactam oder Cephalosporin der 3. Generation mit Pseudomonaswirksamkeit, z. B. Ceftazidim), oder Carbapenem (z. B. Imipenem, Meropenem) plus Fluorchinolon II (Ciprofloxacin)

- **Modifikation bei entsprechenden Risikofaktoren:**
 - Strukturelle Lungenerkrankung, insbesondere COPD: initial antipseudomonal wirksame Kombinationstherapie
 - Steroidtherapie: Legionellen erwägen, Fluorchinolon II/III/IV (oder Makrolid ± Rifampicin), bei Verdacht auf Pilzpneumonie Caspofungin (oder Voriconazol): **Cave:** hohes Interaktionspotenzial!
 - Prolongierte stationäre Behandlung bzw. antimikrobielle Therapie: antipseudomonal wirksame Kombinationstherapie, ggf. (bei hoher lokaler Prävalenz von MRSA) Vancomycin oder Teicoplanin
 - Zerebrale Erkrankung mit Bewusstseinsstrübung: staphylokokkenwirksame Therapie
 - Abdominalchirurgischer Eingriff, Verdacht auf Aspiration: anaerobierwirksame Therapie
 - Herkunft aus einer Pflegeeinrichtung, multiple Komorbidität und wiederholte antimikrobielle Therapie: ggf. initial MRSA- oder antipseudomonal wirksame Kombinationstherapie

Gezielte antimikrobielle Therapie. Nach Vorliegen des mikrobiologischen Befundes ist ggf. eine entsprechende Modifikation (Umstellung, Adaptation an Resistenz) der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie vorzunehmen. Aufgrund der häufig multifokalen Ausbreitung und polymikrobiellen Ätiologie sollte jedoch zumindest bei der spät einsetzenden Beatmungspneumonie ein breites antimikrobielles Spektrum erhalten bleiben.

Gezielte Therapie einzelner Problemkeime

- **MRSA:** Für die gezielte Therapie der MRSA-Pneumonie stehen (neben Vancomycin 2 Substanzgruppen zur Verfügung:
 - Oxazolidinone (Linezolid),
 - Glycylcycline (Tigecyclin; noch nicht für die Therapie der nosokomialen Pneumonie zugelassen).
 Eine Überlegenheit von Linezolid gegenüber Vancomycin ist aufgrund der überlegenen Pharmakokinetik möglich, jedoch noch nicht gesichert.
- **Multiresistente P. aeruginosa:** Für die gezielte Therapie multiresistenter P. aeruginosa kommt als letzte Wahl trotz der Toxizität noch in Frage:
 - Polymyxine (Colistin).
- **Acinetobacter baumannii:** Mittel der Wahl sind Carbapeneme. Ersatzmittel bei Resistenz umfassen:
 - Sulbactam (in Kombination mit Ampicillin),
 - Glycylcycline (Tigecyclin),
 - Tetracycline (Doxycyclin),
 - Rifampicin,
 - Polymyxine (Colistin).
- **Stenotrophomonas maltophilia:** Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Neuerdings steht mit Tigecyclin eine weitere wirksame Substanz zur Verfügung.

- **ESBL-bildende GNEB:** 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 8 Tage nicht überschreiten [10]. Insbesondere die Gruppe der Nonfermenter (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.

38.4.7 Verlauf unter Therapie und Therapieversagen

Ein klinisches Ansprechen auf eine Therapie kann binnen 3–6 Tagen erwartet werden.

Der CPIS-Score kann als klinischer Score zur Evaluation des Therapieansprechens dienen. Als Laborparameter kommen die Bestimmung des CRP- und des Procalcitonin-Wertes in Frage [12].

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 geschützter Bürste und/oder BALF indiziert. Die einzige aktuelle Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie ist die überarbeitete ATS-Leitlinie von 2005 [2]. Es handelt sich um eine umfassende und kritische Stellungnahme, die auch die methodischen Probleme und praktischen Unsicherheiten thematisiert

38.5 Schwere Pneumonien unter Immunsuppression

➤ Definition der Immunsuppression

Unter Immunsuppression werden hier hochgradige Beeinträchtigungen der systemischen (und lokalen) Immunität verstanden. Dazu gehören typischerweise:

- HIV-Infektion,
- Organtransplantation und andere Zustände mit iatrogener Immunsuppression (z. B. Steroidtherapie >20 mg Prednisolonequivalent),
- Neutropenie (Neutrophile <500/μl oder <1000/μl mit zu erwartendem Abfall auf <500/μl in den nächsten 2 Tagen),
- Stammzelltransplantation.

38.5.1 HIV-Infektion

Erregerspektrum. Der akuten respiratorischen Insuffizienz HIV-infizierter Patienten liegt am häufigsten eine *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie (PCP) zugrunde. Andere Ursachen umfassen neben bakteriellen Pneumonien und Tuberkulosen das gesamte Spektrum der möglichen HIV-assoziierten pulmonalen Komplikationen. Die relativen Häufigkeiten einzelner Komplikationen sind in [Tabelle 38.5](#) zusammengefasst.

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

- Zeitpunkt der Diagnosestellung einer PCP (ungünstige Prognose bei später Diagnosestellung),
- Verlauf der PCP unter Therapie (ungünstige Prognose bei Verschlechterung der akuten respiratorischen Insuffizienz trotz optimaler Therapie),
- Alter,
- Immunitätsstatus,
- Stand der Aids-Erkrankung (Anzahl opportunistischer Infektionen),

■ **Tabelle 38.5.** Erregerspektrum der HIV-assoziierten Pneumonie mit akuter respiratorischer Insuffizienz. (Nach [1, 13]).

Erreger	Häufigkeit (%)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	50
<i>Pneumocystis jiroveci</i> plus andere Erreger	20
<i>Pneumocystis jiroveci</i> plus bakterielle Erreger	10
<i>Pneumocystis jiroveci</i> plus Zytomegalievirus	10
Bakterielle Pneumonien	5–10
Zytomegalievirus	Sporadisch
Atypische Mykobakterien	Sporadisch
Ungeklärt	10–25

- pulmonale Koinfektionen (z. B. Zytomegalievirus),
- Auftreten eines Pneumothorax.

Gefährdet sind heute insbesondere Patienten mit noch unbekanntem HIV-Status und PCP 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% [22, 30, 31, 44]. Die Langzeitprognose (Ausgang nach erfolgreicher Therapie auf der Intensivstation bzw. Entlassung aus dem Krankenhaus) wird bestimmt von den verbleibenden Optionen der antiretroviralen Therapie.

Indikation zur Intensivtherapie. Eine Indikation zur Intensivtherapie bei akuter respiratorischer Insuffizienz ist in der Regel gegeben. Der Verzicht auf eine Intensivtherapie kann im Fall einer weit fortgeschrittenen Aids-Erkrankung mit Vorliegen chronisch-opportunistischer Infektionen und Invaliditätsfolge sowie ausgeschöpfter antiretroviraler Therapiereserve erwogen werden. Es erscheint – soweit möglich – immer geboten, mit dem Patienten frühzeitig über Möglichkeiten und Grenzen der Intensivtherapie sowie die im individuellen Fall vorliegende prognostische Situation zu sprechen.

Diagnostik. Aufgrund der Diversität der potenziellen ursächlichen Erreger sowie der guten diagnostischen Ausbeute zumindest bei opportunistischen Erregern sollte stets der Versuch eines **Erregernachweises** erfolgen. 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,
- *Pneumocystis jiroveci*,
- *Toxoplasma gondii*.

Therapie

Therapie schwerer Pneumonien unter Immunsuppression

- **Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz**
Mit hohen O₂-Flüssen über Nasensonde oder Venturi-Maske kann versucht werden, die O₂-Sättigung bei >90% zu halten. Gelingt dies nicht, kann bei kooperativen Patienten vor einer Intubation der Versuch einer nichtinvasiven Maskenbeatmung unternommen werden [11].
- **Kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie**
Die kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie ohne bzw. vor Erregernachweis erfolgt in Abhängigkeit von der CD4-Lymphozyten-Zellzahl:
 - CD4 ≥250/μl: wie schwere Verlaufsformen der ambulant erworbenen Pneumonie,
 - CD4 <250/μl: Therapieregime für *Pneumocystis jiroveci* plus z. B. Fluorchinolone III/IV (Levofloxacin, Moxifloxacin) oder plus z. B. Carbapenem (Imipenem, Meropenem).

— Therapie der schweren *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie

Basis der antimikrobiellen Therapie ist Cotrimoxazol, Reservemittel ist Pentamidin. 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.

Kontrollierte Studien zur Therapie der PCP im Fall eines Nichtansprechens auf das erste antimikrobielle Regime liegen derzeit nicht vor. Auch steht keine Methodik zur 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.

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 Dapson). Mit der antiviralen Therapie gegen HIV (HAART) sollte aufgrund vielfacher sich überschneidender Toxizitäten nicht vor Abschluss der Therapie der *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie begonnen werden.

38.5.2 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 ([39]; **Tab. 38.6**). Allgemein ist die CMV-Infektion bzw. -Pneumonie hier zwischen dem 2. und 6. Monat die führende Komplikation. Die PCP 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 PCP bestehen in einer kürzeren Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung sowie einer höheren Inzidenz der akuten respiratorischen Insuffizienz.

Je nach transplantiertem Organ sind Besonderheiten des Erregerspektrums zu berücksichtigen.

Diagnostik. Für die Indikation und den Umfang der Diagnostik gelten die Ausführungen zur HIV-Infektion (**► Kap. 38.6.1**).

Tab. 38.6. Zeitfenster des Erregerspektrums bei organtransplantierten Patienten

Zeit nach Organtransplantation	Vorherrschende Erreger
1–28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> — Grampositive und gramnegative Bakterien (bei Neutropenie auch Pilze: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp.)
29–180 Tage	<ul style="list-style-type: none"> — Zytomegalievirus — <i>Pneumocystis jiroveci</i> — Pilze (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp.) — Mykobakterien — (Häufigkeit und Spektrum bakterieller Erreger abhängig von Notwendigkeit der Beatmung)
>180 Tage	<ul style="list-style-type: none"> — Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression: — Immunsuppression gering: Spektrum wie ambulant bzw. nosokomial erworben — Immunsuppression schwer: Spektrum wie 29–180 Tage

Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie. Es kann nach dem in der Übersicht dargestellten Schema vorgegangen werden.

Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie

- **Tage 1–28** ab Organtransplantation:
 - Antibakterielles Regime analog der Therapie der Beatmungspneumonie (**► Kap. 38.5.6**)
- **Tage 28–180** ab Organtransplantation:
 - Gegen Zytomegalievirus wirksame Therapie (Ganciclovir oder Foscarnet) plus antibakterielles Regime analog der Therapie der Beatmungspneumonie
 - Therapie von *Pneumocystis jiroveci* im Fall einer fehlenden Prophylaxe
- **Ab Tag 180** ab Organtransplantation:
 - Abhängig vom Grad der fortbestehenden iatrogenen Immunsuppression
 - Falls CD4-Zellen $<400/\mu\text{l}$: s. Tage 28–180 ab Organtransplantation
 - Falls CD4-Zellen $>400/\mu\text{l}$: entsprechend ambulant oder nosokomial erworbener Pneumonie

38.5.3 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.

■ **Tabelle 38.7.** Wichtige antimikrobielle Substanzen zur Therapie der Pneumonie (Auswahl)

Substanzgruppe	Substanz	Handelsname	Dosierung ^{a, b}
Penicilline			
Aminopenicillin plus β -Laktamasehemmer	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	3-mal 2,2 g
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid	3-mal 1,5–3 g
Acylureido-Penicillin plus β -Laktamasehemmer	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	3-mal 4,5 g
Cephalosporine			
2. Generation	Cefuroxim	Zinacef	3-mal 1,5 g
3. Generation	Cefotaxim	Claforan	3-mal 2 g
	Ceftriaxon	Rocephin	1-mal 1–2 g
4. Generation, gegen Pseudomonas wirksam	Ceftazidim	Fortum	3-mal 2 g
	Cefepim	Maxipime	3-mal 2 g
Carbapeneme			
	Impinem/Cilastatin	Zienam	3-mal 1 g
	Meropenem	Meropenem	3-mal 1 g
	Ertapenem	Invanz	1-mal 1 g
Fluorchinolone			
Gruppe II	Ciprofloxacin	Ciprobay	3-mal 400 mg
Gruppe III	Levofloxacin	Tavanic	1-mal 750 mg oder 2-mal 500 mg
Gruppe IV	Moxifloxacin	Avalox	1-mal 400 mg
Makrolide			
	Erythromycin	Erythrocin	3- bis 4-mal 1 g
	Clarithromycin	Klacid	2-mal 500 mg
Glykopeptide			
	Vancomycin	Vancymycin	2-mal 1 g
	Teicoplanin	Targocid	Initial 2-mal 400 mg alle 12 h, dann 1-mal 400 mg
Andere antibakterielle Substanzen			
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin	3-mal 600 mg
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvox	2-mal 600 mg
Antifungale Substanzen			
	Amphotericin B	Amphoptericin B	1–1,5 mg/kg KG
	Liposomales Amphotericin B	Ambisome	3–5 mg/kg KG
	Caspofungin	Caspofungin MSD	Initial 70 mg, dann 50 mg
	Voriconazol	(Vfend)	Initial 2-mal 6 mg/kg KG, dann 2-mal 3 mg/kg KG



■ **Tabelle 38.7.** (Fortsetzung)

Substanzgruppe	Substanz	Handelsname	Dosierung ^{a, b}
Antivirale Substanzen			
	Ganciclovir	Cymeven	2-mal 5 mg/kg KG
	Foscarnet	Foscavir	3-mal 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 Dosisempfehlungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz in der Fachinformation beachten! Empfohlene Internetadresse: www.dosing.de . ^b Alle Substanzen sind in ihrer intravenösen Applikationsform aufgeführt.			

Nicht immer demarkieren sich Infiltrate auf der Röntgen-thoraxaufnahme bereits zum Zeitpunkt des Fieberbeginns. Daher muss bei Fieber zunächst unklarer Ursache spätestens im Fall eines Therapieversagens nach 72 h ein CCT 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 *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 neutropenieassoziierter beatmungspflichtiger Pneumonien ist mit einer Letalität von 80–100% sehr schlecht. Dies gilt besonders für neutropenische Patienten mit Pneumonie und beatmungspflichtiger schwerer respiratorischer Insuffizienz [15].

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 ist demgegenüber häufig schwierig, 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 Pilzsergern in der BALF limitiert ist.

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

Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie. Aufgrund der vitalen Gefährdung ist stets die umgehende Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie erforderlich. Etabliert ist eine antipseudomonal wirksame Monotherapie und eine intravenöse Kombinationstherapie. Wichtig ist eine Wirksamkeit gegen Staphylokokken, gramnegative Enterobakterien (GNEB) und *P. aeruginosa*.

Als Substanzen für eine Monotherapie kommen somit in Frage:

- Acylureido-Penicillin (Piperacillin/Tazobactam),
- Cephalosporin der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon),
- Cephalosporin der 4. Generation (Cefepim).

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
- Itraconazol,
- Voriconazol,
- Amphotericin B.

Hinsichtlich der Rationale für eine Kombinationstherapie von β -Laktamen mit Aminoglykosiden wird auf ► Kap. 38.5 (»Nosokomiale Pneumonien«) verwiesen (zusätzlich [28]).

Gezielte Therapie. Im Fall des Nachweises einer fungalen Ätiologie kann das Wirkspektrum der antimikrobiellen Therapie entsprechend verschmälert werden.

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 $<100/\mu\text{l}$.

Therapieversagen. Im Fall eines Therapieversagens ist eine umfangreiche diagnostische Reevaluation angezeigt. Als Substanzen

zen für die kalkulierte Second-line-Therapie kommen somit in Frage:

- nach Monotherapie: zusätzlich Aminoglykosid,
- Carbapeneme,
- Glykopeptid (Vancomycin, Teicoplanin),
- Fluorchinolone III/IV,
- antifungale Substanzen (▶ s. 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.

38.5.4 Stammzelltransplantation

Pneumonien nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen stellen eine schwere Komplikation mit hoher Letalität dar.

Das **Erregerspektrum** reflektiert sowohl die Neutropenie als auch die iatrogene Immunsuppression. Entsprechend muss gerechnet werden mit: Bakterien (auch »atypischen«), Pilzen, CMV, Pneumocystis jiroveci, Viren (Influenza-/Parainfluenzaviren, RSV, Adenoviren). Etwa die Hälfte der interstitiellen Pneumonien wird durch CMV verursacht. Differentialdiagnostisch ist die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) in Betracht zu ziehen (Risikofaktoren: hohe Bestrahlungsdosen, Ganzkörperbestrahlung, GvHD u. a.)

Prinzipien der **Diagnostik und Therapie** folgen denen transplantierter und neutropenischer Patienten.

38.6 Auswahl wichtiger antimikrobieller Substanzen und ihrer Dosierungen zur Therapie schwerer Pneumonien

Eine Auswahl wichtiger antimikrobieller Substanzen und ihrer Dosierung zur Therapie der schweren Pneumonie ist in **■** Tabelle 38.7 dargestellt. Alle Substanzen sind in ihrer intravenösen Applikationsform aufgeführt.

Literatur

1. 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
2. American Thoracic Society (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1730–1754
3. 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
4. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Chedid MB, Hui DS, Andremon A, Chiu 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
5. 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

6. British Thoracic Society and the 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
 7. British Thoracic Society Standards of Care Committee (2001) BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 56 (Suppl 4): 1–64
 8. 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
 9. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C (2003) Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 2756–2764
- Eine retrospektive, dennoch exzellente Untersuchung zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei Bakteriämien durch *P. aeruginosa*. Es zeigt sich, dass eine adäquate initiale Monotherapie der Kombinationstherapie nicht unterlegen ist, eine inadäquate Therapie jedoch mit einer Exzessletalität einhergeht. Somit rechtfertigt sich eine Kombinationstherapie primär aus der Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie.
10. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas 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
- Diese Studie zeigt, dass eine 15-tägige Therapie nicht zu besseren Ergebnissen der Therapie, vielmehr nur zu einer höheren Exposition mit antimikrobiellen Substanzen führt. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Pneumonien durch Non-Fermenter (z. B. *P. aeruginosa*), da bei diesen Erregern häufiger Rezidive zu erwarten sind.
11. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, Gregoretti C, Meduri GU (2002) Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. *Intens Care Med* 28: 1233–1238
 12. 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
 13. Ewig S, Schafer H, Rockstroh JK (1997) Intensive therapy of acute respiratory insufficiency in HIV infected patients. *Current decision guidelines and therapy options. Pneumologie* 51: 815–821
 14. 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
 15. 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
 16. Ewig S, Torres A (1999) Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20: 575–587
 17. Ewig S (1999) Validation of diagnostic techniques in ventilator-assisted pneumonia – a critical appraisal. *Pneumologie* 53: 513–520
- In dieser Arbeit findet sich eine umfassende und detaillierte Diskussion der methodischen Problematik in der Evaluation diagnostischer Techniken. Während die Erkenntnisse aus diesen Studien fast vergessen erscheinen und viele Autoren die Definition einer VAP naiv mit Keimzahlen oberhalb definierter Trennwerte gleichsetzen, wird in dieser Arbeit durch die Analyse der verfügbaren Studien unter Einschluss histopathologischer Referenzen begründet, warum quantitative Kulturen sowohl des Tracheobronchialsekrets als auch bronchoskopisch gewonnener Proben keineswegs ein unabhängiges Kriterium für die Diagnose einer VAP darstellen.

18. Ewig S, Torres A (2000) Flexible bronchoscopy for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 22: 263–279
- Diese Arbeit fasst den Stand der Diskussion um die invasive Diagnostik der VAP bis zum Jahr 2000 zusammen. Bis auf Referenz [21] ist seitdem keine Studie publiziert worden, die Erkenntnisse über diesen Stand hinaus erbringt.
19. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M et al. (1996) Histopathological and microbiological aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84: 260–271
20. Gea J, Roca J, Torres A, Agusti A, Wagner P, Rodriguez-Roisin R (1991) Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with pneumonia. *Anesthesiology* 75: 782–789
21. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 29; 350: 451–458
22. Hawley PH, Ronco JJ, Guillemi SA et al. (1994) Decreasing frequency but worsening mortality of acute respiratory failure secondary to AIDS-related pneumocystis jirovecii pneumonia. *Chest* 106: 1456–1459
23. Hoffken 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 (2005) Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Pneumologie* 59: 612–664
24. Hubmayr RD, Burchardi H, Elliot Met al. (2002) Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia. Chicago, Illionis, May 2002. *Intensive Care Med* 28: 1521–1536
25. Klibanov OM, Raasch RH, Rublein JC (2004) Single versus combined antibiotic therapy for gram-negative infections. *Ann Pharmacother* 38: 332–337
26. 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
27. 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
- Die beste Studie zur Diagnostik der VAP unter Einschluss histopathologischer Referenzen.
28. Maschmeyer G, Braveny I (2000) Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 915–925
29. 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
30. 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
31. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L (2003) Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *AIDS* 17: 73–80
32. 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
33. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328: 668–672
34. 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
- Die bisher gründlichste Analyse zur Rolle der Kombinationstherapie der Sepsis mit β -Laktamen und Aminoglykosiden.
35. 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
36. Rello J, Torres A (1996) Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 11: 24–31
37. 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
38. Rodriguez-Roisin R, Roca J (1996) Update, 96 on pulmonary gas exchange pathophysiology in pneumonia. *Semin Respir Infect* 11: 3–12
39. Rubin R (1989) Infection in the renal and liver transplant Patient. In: Rubin R, Young LS (eds) *Clinical approach to infection in the compromised host*, 2nd edn. Plenum Medical Book, New York London, pp 557–621
40. 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
41. 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
- Elegante Studie, die zeigt, dass Niedrigrisikopatienten mit Verdacht auf VAP definierbar und durch eine Kurzzeitmonotherapie sicher behandelbar sind. Einer der scharfsinnigsten Beiträge zur Reduktion des mikrobiellen Selektionsdrucks.
42. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A et al. (1991) Severe community acquired pneumonia. Epidemiology and prognosis factors. *Am Rev Respir Dis* 114: 312–318
43. Torres A, Ewig S (2004) Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 350: 433–455
44. Wachter RM, Russi MB, Bloch DA, Hopewell PC, Luce JM (1991) *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and respiratory failure in AIDS. Improved outcomes and increased use of intensive care units. *Am Rev Respir Dis* 143: 251–251
45. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist 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: 1138–80
46. Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP, Thomas GD (1972) Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 77: 701–706