

Infektionen

*U. Heininger, Th. Nüßlein, A. Möller, Ch. Berger, A. Detjen, M. Jacobsen,
K. Magdorf (†), J. Pachlopnik Schmid, N. Ritz, A. H.Groll, C. Werner und H. Auer*

- 26.1 Epidemiologie und präventive Maßnahmen – 432**
 - 26.1.1 Epidemiologie – 432
 - 26.1.2 Impfprävention – 432
 - 26.1.3 Indikationsimpfungen – 437

- 26.2 Infektionen der oberen Atemwege:
Otitis, Rhinitis, Sinusitis – 438**

- 26.3 Infektionen der unteren Atemwege – 444**
 - 26.3.1 Pneumonie und Pleuropneumonie – 444
 - 26.3.2 Tuberkulose – 466

- 26.4 Nosokomiale Infektionen (der Atemwege) – 493**
 - 26.4.1 Grundlagen – 493
 - 26.4.2 Respiratorische Viren – 494
 - 26.4.3 Prävention nosokomialer Infektionen in der Klinik:
Hygienemaßnahmen – 495
 - 26.4.4 Kleinkinder mit viralen Infektionen
der Atemwege außerhalb der Klinik – 497
 - 26.4.5 Prävention bakterieller nosokomialer Atemwegsinfektionen – 498

- 26.5 Atemwegsinfektionen bei Immundefizienz – 498**
 - 26.5.1 Atemwegsinfektionen bei angeborenen Immundefekten – 498
 - 26.5.2 Atemwegsinfektionen bei HIV-infizierten Kindern – 510
 - 26.5.3 Pulmonale Infektionen bei hämatologisch-onkologischen
Erkrankungen – 518

- 26.6 Parasitosen – 528**
 - 26.6.1 Einleitung – 528
 - 26.6.2 Spezifische Infektionen – 528
 - 26.6.3 Zusammenfassung – 534

- Literatur – 535**

26.1 Epidemiologie und präventive Maßnahmen

U. Heininger

26.1.1 Epidemiologie

Die Meldung und Erfassung von Infektionskrankheiten ist in Deutschland durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt. In §6 sind meldepflichtige Krankheiten nach gewissen Vorgaben geregelt. Bestimmte Krankheiten, für die eine namentliche Meldepflicht von Krankheitsverdacht, Erkrankung oder Tod besteht, sind in der ► Übersicht bzgl. §6 gelistet. Für den Pneumologen relevante namentlich zu meldende Erregernachweise sind in der ► Übersicht bzgl. §7 dargestellt.

Meldepflichtige Krankheiten gemäß §6 Infektionsschutzgesetz

Namentlich ist zu melden:

der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an:

- a. Botulismus
- b. Cholera
- c. Diphtherie
- d. humaner spongiformer Enzephalopathie, außer familiär-hereditärer Formen
- e. akuter Virushepatitis
- f. enteropathischem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS)
- g. virusbedingtem hämorrhagischen Fieber
- h. Masern
- i. Meningokokken-Meningitis oder -Sepsis
- j. Milzbrand
- k. Poliomyelitis (als Verdacht gilt jede akute schlaffe Lähmung, außer wenn traumatisch bedingt)
- l. Pest
- m. Tollwut
- n. Typhus abdominalis/Paratyphus

sowie die Erkrankung und der Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt (...).

Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern gemäß §7 Infektionsschutzgesetz

Namentlich ist bei folgenden Krankheitserregern, soweit nicht anders bestimmt, der direkte oder indirekte Nachweis zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen:

1. Adenoviren; Meldepflicht nur für den direkten Nachweis im Konjunktivalabstrich (...)
6. Chlamydia psittaci (...)
8. Corynebacterium diphtheriae, Toxin bildend (...)



17. Haemophilus influenzae; Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor oder Blut (...)
24. Influenzaviren; Meldepflicht nur für den direkten Nachweis (...)
26. Legionella sp. (...)
30. Masernvirus (...)
32. Mycobacterium tuberculosis/africanum, Mycobacterium bovis; Meldepflicht für den direkten Erregernachweis sowie nachfolgend für das Ergebnis der Resistenzbestimmung; vorab auch für den Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum
33. Neisseria meningitidis; Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen Substraten

In der Schweiz ist die Meldepflicht durch Ärzte bzw. Laboratorien durch die »Verordnung über Arzt- und Labormeldungen« (www.bag.admin.ch) auf der Grundlage des Epidemiegesetzes geregelt. Relevant sind Diphtherie, Epiglottitis und Tuberkulose (Arztmeldepflicht) sowie der Labornachweis einer Infektion mit Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae (invasiv) Influenzavirus, Mycobacterium tuberculosis-Komplex, und Streptococcus pneumoniae (invasiv).

In Österreich sind meldepflichtige Krankheiten im Epidemiegesetz geregelt (www.infektionsnetz.at). Demnach sind, pneumologisch relevant, Erkrankungen und Todesfälle an Diphtherie, Pertussis und Tuberkulose durch Mycobacterium bovis sowie Verdachtsfälle, Erkrankungen und Todesfälle durch Infektion mit Influenzavirus A/H5N1 oder andere Vogelgrippeviren sowie Psittakose meldepflichtig. Gemäss Tuberkulosegesetz sind zudem jede Erkrankung, die ärztlicher Behandlung oder Überwachung bedarf, und jeder Todesfall an Tuberkulose durch Mycobacterium tuberculosis meldepflichtig.

26.1.2 Impfprävention

Fortschritte in der molekularen Genetik und Zellbiologie haben die Voraussetzungen dafür geschaffen, die Epidemiologie und Pathogenese mikrobieller Erkrankungen der Atemwege präzise zu bestimmen. Zudem ermöglicht die Sequenzierung des Genoms respiratorischer Pathogene nicht nur die Charakterisierung der molekularen Eigenschaften und Wirkungsweisen der einzelnen Virulenzfaktoren, sondern erlaubt auch die Bestimmung der Immunogenität rekombinanter Erregerbestandteile und letztendlich die Entwicklung neuer Impfstoffe.

Impfempfehlungen allgemein

Impfungen werden in Deutschland von der Ständigen Impfkommission (STIKO, www.rki.de) auf der Basis des aktuellen Stands der Wissenschaft empfohlen und auf freiwilliger Basis

■ **Tab. 26.1** Impfungen und empfohlene Zeitpunkte*

Zeitpunkt	DTPa	Hib	IPV	HepB	PCV ¹	MCV ²	MMR	VZV	HPV ³
Geburt	–	–	–	(1, 2, 3)	–	–	–	–	–
2 Monate	1	1	1	1	1	–	–	–	–
3 Monate	2	2	2	2	2	–	–	–	–
4 Monate	3	3	3	3	3	–	–	–	–
≥11 Monate	4	4	4	4	4	1	1+2	1+2	–
4–5 Jahre	5 (Tdap)	N	N	N (1, 2, 3)	–	N	N	N	–
9–17 Jahre	6 (Tdap)	–	5	N (1, 2, 3)	–	N	N	N	1, 2, 3

* Zahl der Impfdosen unter Verwendung von DTPa-IPV-HepB/Hib-Kombinationsimpfstoffen (Stand Juli 2012); N: Nachholen der Impfung

¹PCV: Pneumokokken-Konjugatvakzine; ²MCV: Meningokokken-Gr.-C-Konjugatvakzine (≥ 12 Monate)

³HPV: nur für Mädchen

durchgeführt. Allgemein empfohlene Standardimpfungen sind Impfungen, die für die Aufrechterhaltung der Gesundheit der Bevölkerung von besonderer Bedeutung sind. Indikationsimpfungen sollen Personen mit besonderen Infektions- oder Komplikationsrisiken schützen, z.B. aufgrund einer chronischen Grundkrankheit. Die Kosten für allgemein empfohlene Schutzimpfungen werden von den Krankenkassen erstattet.

In der Schweiz werden Impfeempfehlungen durch das Bundesamt für Gesundheit auf der Basis der Beratungen durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF, www.ekif.ch) ausgesprochen, in Österreich durch den Nationalen Impfgremium (<http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/>).

Standardimpfungen

Die derzeit in Deutschland allgemein empfohlenen Impfungen bei Kindern und Jugendlichen sind in ■ Tab. 26.1 dargestellt. Sie unterscheiden sich bezüglich Art und Zeitpunkten der pneumologisch relevanten Infektionskrankheiten, die im Folgenden diskutiert werden, nur geringfügig von denjenigen in Österreich und der Schweiz.

Diphtherie

Corynebacterium diphtheriae ist ein Gram-positives, aerobes, nicht bekapseltes, pleomorphes Bakterium. Im Gegensatz zu anderen Korynebakterien ist *C. diphtheriae* ausschließlich bei Menschen und dort auf Schleimhäuten und der Haut nachweisbar. Die Übertragung erfolgt über Tröpfchen oder durch direkten Kontakt mit kontaminierten Sekreten. Die Diphtherie manifestiert sich typischerweise als Pharyngitis mit Tonsillitis, charakterisiert durch fest haftende weiße Beläge (Pseudomembranen), die initial auf den Tonsillen und binnen weniger Tagen im gesamten Nasopharynx zu finden sind. Atemprobleme bis hin zu Erstickenanfällen kennzeichnen den klinischen Verlauf.

Das für die Pathogenese wichtige Diphtherietoxin entspricht einem Dimer und wird durch einen Phagen kodiert. Das A-Fragment ist identisch mit der ADP-Ribosyltransferase, das die Proteinsynthese der Zielzelle (nicht aber des Bakteriums) durch Inaktivierung des Elongationsfaktors EF2 blockiert. Dieses A-Fragment ist außerordentlich toxisch, denn bereits ein einzelnes ADP-Ribosyltransferasemolekül kann für eine eukaryote Zelle tödlich sein. Das B-Fragment des Diphtherietoxins dient der Bindung an spezifische Zellrezeptoren.

Obwohl die vollständige Vakzination mit Diphtherietoxin den Trägerstatus für toxische *C. diphtheriae* nicht vollständig verhindern kann, sind bei Geimpften die lokale Erregerausbreitung, die toxischen Komplikationen und die Krankheitsübertragung deutlich vermindert.

■ Epidemiologie

Da Diphtherie von Mensch zu Mensch übertragen wird und toxinproduzierende Stämme bei Geimpften im Vergleich zu apathogenen Diphtheriestämmen Standortnachteile haben, ist bei hoher Durchimpfungsrate auch eine Herdenprotektion (indirekter Schutz der Ungeimpften) zu erkennen. Seit Einführung der Diphtherieimpfung ist die Krankheit in den Industrieländern fast vollständig zurückgedrängt worden, in anderen Ländern führt sie nach wie vor zu Ausbrüchen.

■ Impfstoff

Diphtherie-Impfstoffe enthalten chemisch inaktiviertes Diphtherietoxin (Toxoid), welches ähnliche antigene Eigenschaften wie das Toxin besitzt und somit immunogen wirkt. Die chemische Detoxifizierung von Diphtherietoxin durch Formaldehyd wurde 1924 beschrieben. Noch heute werden die Diphtherietoxoide in den verwendeten Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Kombinationsimpfstoffen nach dem gleichen chemischen Prinzip (oder durch Behandlung mit Glutaraldehyd) hergestellt.

Der Diphtherietoxidgehalt der Vakzine ist international standardisiert. Säuglinge erhalten als Grundimmunisierung 4 Dosen Diphtherietoxoid (D; mindestens 20–30 IE/Dosis) in Kombination mit Tetanustoxoid (T), Pertussisantigenen (Pa), inaktivierten Poliomyelitis-Viren (IPV), Hepatitis B (HepB) und Haemophilus influenzae Typ b konjugiertes Polysaccharid (Hib) als «Sechsfach-Kombinationsimpfung». Darüber hinaus sind Kombinationsimpfstoffe mit weniger Komponenten (DTPa-IPV-Hib; DTPa-IPV; DTPa; DT) für besondere Indikationen im frühen Kindesalter (in Deutschland bis zum Alter von 4 Jahren) verfügbar.

■ Impfschema

- Die 1. DTPa-IPV-HepB/Hib-Impfung erfolgt im Alter von 2 Monaten (i.m.), gefolgt von 2 weiteren Dosen im Abstand von jeweils mindestens 4 Wochen.
- Eine 4. Dosis folgt im Alter von 11–14 Monaten, frühestens 6 Monate nach der 3. Impfung. Wird die Grundimmunisierung nur mit DT-Impfstoff (ohne Pertussis) durchgeführt, werden 2 statt 3 Impfungen im 1. Lebensjahr als ausreichend angesehen.

Für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene werden aus Gründen der besseren Verträglichkeit Kombinationsimpfstoffe mit reduziertem Diphtherietoxidgehalt (»Tdap« bzw. »Td«) verwendet.

- Im Alter von 5–6 Jahren ist eine weitere (4. bzw. 5.) Diphtherie-Impfung gemeinsam mit der Impfung gegen Tetanus und Pertussis empfohlen, ebenso im Alter von 9–17 Jahren gemeinsam mit den Impfungen gegen Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis, z.B. als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung.
- In 10-Jahres-Abständen ist dann durch Auffrischungen mit Td bzw. Tdap der Impfschutz gegen Diphtherie (und Tetanus sowie einmal auch zur Auffrischung des Impfschutzes gegen Pertussis als Tdap-Kombinationsimpfung) lebenslang fortzuführen.

Ein zuverlässiger Langzeitschutz gegen Diphtherie besteht bei einem Antitoxingehalt im Serum von mindestens 0,1 IE/ml (=100 IE/l). Studien zufolge wird dieser Wert von 98–100% aller Impflinge 2–4 Wochen nach den ersten 2–3 Dosen erreicht.

■ Unerwünschte Wirkungen

Die Diphtherie-Impfung wird sehr gut vertragen. Typische lokale Erscheinungen, wie Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Impfstelle, sind meist von kurzer Dauer (1–2 Tage) und leicht zu tolerieren; sie kommen bei 5–15% der Geimpften vor. Von Dosis zu Dosis besteht eine immunologisch bedingte Zunahmetendenz. Ähnliches gilt für systemische Nebenwirkungen. Fieberreaktionen treten fast nur bei Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren auf. Gelegentlich kann dadurch bei prädisponierten Kindern ein Fieberkrampf ausgelöst werden. Andere systemische Begleitreaktionen, wie vorübergehender Appetitmangel, Unleidlichkeit o.Ä., führen selten zu nennenswerter Beeinträchtigung. Echte Impfschä-

den (z.B. als Folge einer anaphylaktischen Reaktion) sind extrem selten.

■ Kontraindikationen

Für die Diphtherie-Impfung gelten folgende Kontraindikationen:

- Akute Krankheiten (ausgenommen banale Infektionen)
- Bekannte, schwere allergische Reaktionen auf Bestandteile des Impfstoffs

Pertussis

Bordetella pertussis (seltener auch B. parapertussis) sind die Erreger des Keuchhustens. B. pertussis bindet sich über die oberflächenständigen Proteine – filamentöses Hämagglutinin (FHA), Pertussistoxin (PT), Pertaktin, BrkA – und die Agglutinogene von Fimbrien an zilientrages respiratorisches Epithel.

Pertussis verläuft in 3 Krankheitsstadien: nach dem Prodromalstadium mit Rhinitis und Husten treten die typischen anfallsartigen Hustenattacken auf, die das Stadium convulsivum kennzeichnen. Der Stakkatohusten geht mit ziehender Inspiration, Schleimerbrechen und Hustenreissen einher. Nach einigen Wochen bis Monaten folgt das Stadium decrementi in dem die Hustenanfälle seltener werden und schließlich sistieren. Bei Säuglingen können Hypoxie und Apnoen zum plötzlichen Tod führen.


■ Epidemiologie

Die Übertragung von B. pertussis erfolgt durch Tröpfcheninfektionen. Bis zu 90% aller nichtimmunen engen Kontaktpersonen können durch symptomatische Individuen angesteckt werden. Pertussis tritt trotz Durchführung von Impfprogrammen global endemisch und epidemisch auf. In Deutschland wurde 1991 die Pertussis-Impfung wieder als Standardimpfung für alle Kinder allgemein empfohlen, nachdem sie zuvor aus (wie wir heute wissen unbegründeter) Sorge vor Impfnebenwirkungen ausgesetzt worden war. Die 1995 folgende Einführung neuer, azellulärer Pertussis-Impfstoffe hat zudem zur verbesserten Akzeptanz der Impfung beigetragen, die zurzeit im Säuglingsalter bei über 95% liegt. Dies führte zu einem Rückgang der Krankheitsfälle bei Säuglingen und Kleinkindern, jedoch aufgrund des zeitlich begrenzten Impfschutzes zu einer Zunahme bei älteren Schulkindern und Jugendlichen, die heute für den Großteil der Fälle verantwortlich sind und zudem als bedeutsame Infektionsquelle für junge Säuglinge gelten.

■ Impfstoff

Heute werden ausschließlich azelluläre Impfstoffe in Deutschland verwendet, welche die o.g. Antigene in unterschiedlicher Zusammensetzung beinhalten.

■ Impfschema

Das Impfschema gegen Pertussis umfasst heute bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 6 Impfungen in Kombination mit Diphtherie- und Tetanustoxoid (DTaP) und weiteren Antigenkomponenten, wie IPV, Hepatitis B und Hib (s. Unterkapitel »Diphtherie« und  Tab. 26.1).

Im Erwachsenenalter wird, unabhängig von der Anzahl früherer Pertussis-Impfungen, eine weitere Dosis (Tdap) empfohlen.

■ Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen

Die Bestimmung der Wirksamkeit von Pertussis-Impfstoffen ist problematisch. Es fehlt eine allgemein anerkannte Definition für Pertussis, was die Vergleichbarkeit von ermittelten Wirksamkeitswerten aus verschiedenen Studien erschwert. Zudem gibt es kein zuverlässiges serologisches Korrelat für Schutz vor Pertussis. Zulassungsstudien ermittelten in den 1990er Jahren für azelluläre Pertussisvakzinen Schutzraten zwischen 80% und 95% gegen »typische« Pertussis, d.h. mikrobiologisch gesicherte B.-pertussis-Infektion mit anfallsartigem Husten von mindestens 3-wöchiger Dauer (WHO-Definition).

Diese Werte waren um etwa 5–10% geringer als für die bis dahin gebräuchlichen Ganzkeimvakzinen. Ferner zeigte sich, dass die Verhütung der weniger ausgeprägten, milden Krankheitsverläufe nicht so zuverlässig gelang wie die der typischen Krankheitsformen (50–75% vs. ca. 85%). Deshalb sind Pertussisfälle auch bei vollständig geimpften Kindern und Jugendlichen nicht ungewöhnlich!

Azelluläre Vakzinen sind im Vergleich zu den konventionellen Ganzkeim-Impfstoffen deutlich besser verträglich. So hatten nach Ganzkeim-Impfung bis zu 50% der Geimpften Nebenwirkungen an der Impfstelle; nach azellulärer Impfung sind es lediglich 5–15%. Ähnliche Vorteile zeigen sich bei der Fiebrerate und anderen systemischen Nebenwirkungen.

■ Kontraindikationen

Für die Pertussis-Impfung gelten folgende Kontraindikationen:

- Akute Krankheiten (ausgenommen banale Infektionen)
- Bekannte, schwere allergische Reaktionen auf Bestandteile des Impfstoffs
- Wenn der Impfling binnen 7 Tagen nach einer vorausgegangen Pertussis-Impfung an einer Enzephalopathie unklarer Ätiologie erkrankte.

Ferner gelten folgende Ereignisse nach einer Pertussis-Impfung als eine relative Kontraindikation für weitere Pertussis-Impfungen (die Impfindikation ist dann gemäß Fachinformationen »unter Abwägung von Nutzen und Risiko besonders streng zu stellen«.):

- Fieber $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ohne andere erkennbare Ursache binnen 48 h nach Impfung
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand binnen 48 h nach Impfung (gemeint sind hypoton-hyporesponsive Episoden)
- Anhaltendes Weinen oder Schreien über mehr als 3 h binnen 48 h nach Impfung
- Zerebraler Krampfanfall binnen 72 h nach Impfung

Seit Einführung der azellulären Pertussis-Impfstoffe ist die Durchimpfungsrate gegen Keuchhusten (≥ 3 Dosen) in Deutschland von zuvor 15% auf über 80% gestiegen. Die Akzeptanz der Auffrischimpfungen ist dagegen noch deutlich geringer.

H. influenzae Typ b

H. influenzae sind kleine, oft bekapselte und unbewegliche Gram-negative Stäbchenbakterien. Die Polysaccharide ihrer Kapsel ermöglichen eine Differenzierung in 6 unterschiedliche Serotypen, wobei H. influenzae Typ B (Hib) vor Einführung der Impfung die meisten systemischen Krankheitsmanifestationen (90%) verursachte. Direkt oder indirekt durch Tröpfchen übertragen ist H. influenzae verantwortlich für Meningitis und Epiglottitis (meist bekapselte Serotypen) sowie Erkrankungen der oberen (Otitis media, Sinusitis) und unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie) durch bekapselte wie auch unbekapselte Stämme.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz der Erkrankungen durch H.-influenzae-Typ-b-Erkrankungen war vor Beginn der Impfprogramme in den ersten 2 Lebensjahren am höchsten. Nach Einführung der Hib-Konjugatimpfstoffe Anfang der 1990er Jahre wurden invasive Hib-Erkrankungen eine Rarität, wohingegen die Atemwegsmanifestationen weiterhin in allen Altersstufen prävalent sind.

■ Impfstoff und Impfschema

Als wichtigster Virulenzfaktor von H. influenzae gilt die Polysaccharidkapsel, die sowohl die effiziente Phagozytose durch polymorphnukleäre Leukozyten als auch die komplementvermittelte Lyse behindert. Die Kapsel besteht vornehmlich aus Polyriboseribitolphosphat (PRP), das die wichtigste Determinante zur Ausbildung einer protektiven Antikörperantwort darstellt.

Polysaccharidantigene regen keine intensive Stimulation der T-Helfer-Lymphozyten an. Dies gilt insbesondere bei Kindern unter 2 Jahren. Zwar werden durch direkte Stimulation der B-Lymphozyten spezifische Antikörper auch unabhängig vom T-Zell-System induziert, jedoch ist diese Immunantwort suboptimal und von kurzer Dauer. Die Auswirkungen sind:

- Die Produktion von spezifischen Immunglobulinen ist quantitativ gering.
- Es werden vorwiegend und vorübergehend IgM-Antikörper gebildet, wohingegen der switch zur IgG-Produktion ausbleibt.
- Es werden kaum Gedächtniszellen gebildet; bei erneutem Kontakt mit dem Antigen ist deshalb kein zuverlässiger Krankheitsschutz zu erwarten.

Um die Immunogenität des Kapselpolysaccharids von Hib zu steigern, wird es an ein Trägerprotein gebunden (Konjugatimpfstoff). Die Applikation des Polysaccharids gemeinsam mit dem Protein führt nun zur gewünschten T-Zell-abhängigen Immunantwort mit messbarem Erfolg. Dadurch kann die Hib-Konjugatimpfung schon im Säuglingsalter Schutz vor invasiven Hib-Krankheiten induzieren.

Hib-Konjugatvakzinen werden heute in Deutschland fast ausschließlich mit anderen Impfantigenen in Form von Mehrfach-Kombinationsimpfstoffen (Diphtherie, Tetanus, azelluläre Pertussis, inaktivierte Poliomyelitis und Hepatitis B) bis

zum Alter von 5 Jahren verwendet (■ Tab. 26.1), bei Immundefekten mit erhöhter Erkrankungs Wahrscheinlichkeit, wie z.B. Asplenie, auch darüber hinaus. Als Trägerprotein für PRP wird Tetanustoxoid (PRP-TT) verwendet.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Hib-Konjugatimpfstoffe ist eindrucksvoll durch Studien belegt und beträgt >90% nach 2–3 Impfungen. Die Verträglichkeit der Hib-Impfstoffe ist ausgezeichnet, neben den üblichen Lokalreaktionen treten leicht zu tolerierende Fieberepisoden bei <20% der Impflinge auf. Als Bestandteil der Mehrfach-Kombinationsimpfstoffe trägt die Hib-Komponente nur unwesentlich zur Reaktogenität bei.

■ Kontraindikationen

Für die Hib-Impfung gelten folgende Kontraindikationen:

- Akute Krankheiten (ausgenommen banale Infektionen)
- Bekannte, schwere allergische Reaktionen auf Bestandteile des Impfstoffs einschließlich des Trägerproteins.

Die Akzeptanz der Hib-Impfung ist gut bis sehr gut (>90%).

Pneumokokken

Streptococcus pneumoniae ist ein Gram-positives, bekapseltes Bakterium. Die Übertragung von Pneumokokken findet durch Tröpfchen statt und führt zur Kolonisierung der Atemwege. *S. pneumoniae* kann bei fast allen Kindern (>90%) in den ersten 4–5 Jahren mindestens einmal und für eine unterschiedliche Dauer im Bereich der oberen Atemwege nachgewiesen werden kann. Häufig getriggert durch vorausgehende Virusinfektionen sind akute Otitis media, Sinusitiden, Pharyngitiden, Laryngotracheobronchitiden und Pneumonien die häufigsten lokalen Krankheitsmanifestationen.

Die biochemische Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide von *S. pneumoniae* ermöglicht eine Differenzierung in mehr als 90 Serotypen. Die humorale Immunantwort gegen die typenspezifischen Polysaccharide führt zur Bildung opsonisierender Antikörper, die für die Abwehr der Erreger durch Phagozytose von wesentlicher Bedeutung sind. Die meisten humanen Erkrankungen werden aber durch eine beschränkte Anzahl von Serotypen bedingt, weshalb Impfstoffe mit einer limitierten Anzahl von typenspezifischen Antigenen bereits einen wesentlichen Schutz bieten.

■ Epidemiologie

Die relative Frequenz der einzelnen Pneumokokken-Serotypen variiert je nach anatomischem Ort der Isolation, Alter des Patienten und Region. Seit Ende 2007 ist in Deutschland ein anhaltender Rückgang von invasiven Pneumokokkeninfektionen bei Kindern in den ersten 5 Lebensjahren zu verzeichnen. Dieser ist auf die Zurückdrängung der 7 Serotypen, die im ersten Konjugatimpfstoff enthalten waren, zurückzuführen und reflektiert den Erfolg des pädiatrischen Impfprogramms. Seitdem wurde aber auch eine Zunahme invasiver Pneumokokkeninfektionen durch andere, nicht im 7-valenten Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen bei Kindern unter 5 Jahren registriert. Dies könnte auf einem »Replacement« beruhen oder aber durch verändertes Meldeverhalten bedingt

sein. Die verzeichnete Zunahme ist jedenfalls geringer als die Abnahme der Krankheitsfälle durch Impfstoff-Serotypen. Zudem werden gerade diese Serotypen in hohem Maße durch die jetzt verfügbaren 10- und 13-valenten Impfstoffe erfasst und somit aktuell wieder zurückgedrängt.

■ Impfstoffe und Impfschema

■ Polysaccharidvakzinen

Seit vielen Jahren stehen 23-valente Polysaccharidvakzinen allgemein zur Verfügung. Sie enthalten Polysaccharidantigene von 23 Pneumokokken-Serotypen, die gut 90% aller Infektionen verursachen. Polysaccharidimpfstoffe sind im Allgemeinen nicht für die Immunisierung von Kleinkindern geeignet, da Kohlenhydrate als T-Zellen-unabhängige Antigene in den ersten 18 Lebensmonaten nur eine variable, aber in der Regel ungenügende Immunantwort auslösen. Ferner stimulieren Kohlenhydrate vornehmlich die Produktion von IgM mit geringer Affinität, induzieren keinen ausreichenden Isotypenwechsel zu IgG Antikörpern und bewirken bei B-Lymphozyten keine Gedächtnisfunktion.

Impfschema (gemäß STIKO-Empfehlungen):

- Ab dem Alter von 5 Jahren 1 Dosis (0,5 ml, i.m.)
- bei weiterhin gegebener Indikation Wiederholungsimpfungen alle 3 Jahre (Kinder <10 Jahre) bzw. nach frühestens 5 Jahren (Alter ≥10 Jahre).

Die Wirksamkeit der Polysaccharidimpfung beträgt für invasive Infektionen (bakteriämische Pneumonien) ca. 50–80%, für lokal begrenzte Infektionen ist sie nicht genau bekannt. Die Verträglichkeit der Impfung ist gut.

■ Konjugatimpfstoffe

Für Kinder bis zum Alter von 5 Jahren wurden Proteinkonjugatvakzinen gegen Pneumokokken entwickelt. Sie enthalten Polysaccharid von 10 bzw. 13 Serotypen.

Impfschema:

- Für Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten: 3 Dosen im Abstand von jeweils 1 Monat (1. Dosis frühestens mit 2 Monaten), 4. Dosis ab 6 Monate nach der 3. Dosis.
- Für Säuglinge im Alter von 7–11 Monaten: 2 Dosen im Abstand von 1 Monat, 3. Impfdosis ab 6 Monate nach der 2. Dosis.
- Für Kinder im Alter von 12–23 Monaten: 2 Impfdosen im Abstand von 2 Monaten.
- Für Kinder im Alter von 24–59 Monaten: 1 Impfdosis.

Die Wirksamkeit des bis 2010 verwendeten 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs betrug in einer Untersuchung in den USA 97% gegenüber invasiven Infektionen mit in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen und 89% gegenüber allen invasiven Pneumokokkeninfektionen. Heute werden die beiden höhervalenten (10 bzw. 13 Serotypen) Pneumokokken-Konjugatvakzinen verwendet, mit denen ein entsprechend höherer Anteil an invasiven Infektionen verhindert werden kann.

Seit Sommer 2006 ist die Pneumokokken-Impfung mit Protein-Konjugatvakzinen für alle Kinder im Alter von 2 Mo-

naten bis 2 Jahren allgemein empfohlen. Ferner gilt weiterhin eine Indikationsliste zur Pneumokokken-Impfung, welche Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung aufgrund nachfolgend genannter Grundkrankheiten bis zum Alter von 5 Jahren umfasst (► Übersicht).

Altersunabhängige Indikationen für Pneumokokken-Impfung

Angeborene oder erworbene Immundefekte mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, z.B.:

- Hypogammaglobulinämie, Komplement- und Properdindefekte
- Bei funktioneller oder anatomischer Asplenie
- Bei Sichelzellenanämie
- Bei Krankheiten der blutbildenden Organe
- Bei neoplastischen Krankheiten
- Bei HIV-Infektion
- Nach Knochenmarktransplantation
- Vor Organtransplantation und vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie

Chronische Krankheiten, z. B.:

- Herz-Kreislauf-Krankheiten
- Krankheiten der Atmungsorgane (inkl. Asthma und COPD)
- Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten
- Chronische Nierenkrankheiten/nephrotisches Syndrom
- Neurologische Krankheiten, z.B. Zerebralpareesen oder Anfallsleiden
- Liquorfistel

■ Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe im Säuglings- und Kleinkindesalter ist gut. Das Spektrum an Nebenwirkungen entspricht in etwa dem der Standardimpfungen in den ersten beiden Lebensjahren, wobei bei gleichzeitiger Impfung der DTPa-IPV/Hib-Hep B-Kombination mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff eine höhere Rate an Fieber (meist >39°C) auftritt.

■ Kontraindikationen

- Akute Erkrankungen (mit Ausnahme banaler Infekte, d.h. ohne Fieber und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergehende Infektionen)
- Bekannte, schwere allergische Reaktionen auf Bestandteile des Impfstoffs

26.1.3 Indikationsimpfungen

Influenza

Influenzaviren gehören zu den Orthomyxoviren und bestehen aus einer Einzelstrang-RNS, die in ein helikal aufgebautes Nu-

kleokapsid eingeschlossen ist. In der lipidhaltigen Hülle des Virus befinden sich 2 unterschiedliche Klassen von Oberflächenproteinen, die Hämagglutinine und die Neuraminidasen. Aufgrund der antigenen Eigenschaften von Hämagglutinin (H) bzw. Neuraminidase (N) können Influenzaviren in die 3 Haupttypen A, B und C und in verschiedene Subtypen unterteilt werden. Die Immunität gegenüber Neuinfektionen wird durch Antikörper gegen Determinanten der Hämagglutinine bzw. Neuraminidasen bestimmt.

Pneumonien und Bronchitiden stellen schwerwiegende pulmonale Komplikationen dieser Infektionen dar, wobei Neugeborene und Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen besonders gefährdet sind. Infektionen im Säuglingsalter führen zu Manifestationen im Bereich der oberen (Rhinitis, Otitis media) und unteren Atemwege (Pseudokrupp, Pneumonie). Die Schutzimpfung gegen Influenzavirusantigene bietet eine spezifische Immunprophylaxe. Darüber hinaus können Neuraminidase-Inhibitoren zur Prophylaxe und Therapie der Influenza eingesetzt werden.

■ Epidemiologie

Ausgeprägte Änderungen in der Aminosäuresequenz und dadurch in der Antigenität von Influenzaviren werden als Antigenshift bezeichnet und erfolgen bei Influenza A regelmäßig in mehrjährigen Zeitabständen. Geringfügige Änderungen können aber bei Influenza-A- und -B-Viren bereits innerhalb eines Jahres auftreten und werden als Antigen drift definiert. Shifts und ausgeprägte Drifts der Antigenität sind für das epidemische Vorkommen von Influenza-A- bzw. Influenza-B-Virusinfektionen verantwortlich, während Krankheiten durch Influenza-C-Viren unabhängig von Veränderungen der Antigenität in der Regel von untergeordneter epidemiologischer Bedeutung sind.

■ Impfstoffe

Influenza-Viren verändern durch Rekombination regelmäßig die Zusammensetzung ihrer Oberflächenantigene und umgehen dadurch die Wirtsabwehr. Deshalb muss auf der Basis der jeweils zirkulierenden Virustypen alljährlich die empfohlene Komposition des saisonalen Impfstoffs neu beurteilt werden. Er enthält meistens einen Influenza-B-Typ und 2 Influenza-A-Typen (seit vielen Jahren sind dies H3N2 und H1N1). Die heute gebräuchlichen Influenza-Impfstoffe sind:

- Spaltvakzinen, bei denen durch Detergenzienbehandlung die Lipidhülle des Virus aufgelöst und die antigenen Oberflächenglykoproteine freigesetzt werden.
- Die so genannten Subunit-Vakzinen, die aus gereinigtem Hämagglutinin und Neuraminidase bestehen.

Ein neuer, aus attenuierten Viren bestehender Lebendimpfstoff zur intranasalen Anwendung ist seit einigen Jahren in den USA verfügbar und seit der Saison 2012/2013 auch in Deutschland erhältlich sein. Die bisherigen Ergebnisse zu Verträglichkeit und Wirksamkeit sind viel versprechend. Da die Impfung schmerzfrei angewendet werden kann, besteht Hoffnung auf eine zukünftig bessere Akzeptanz der Influenza-Impfung.

■ Impfschema

- Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 3 Jahren erhalten eine halbe Impfdosis (0,25 ml) i.m.
- Kinder ab 3 Jahren, Jugendliche und Erwachsene erhalten 1 Dosis (0,5 ml) i.m.
- Erhält ein Kind bis zum Alter von 9 Jahren erstmals eine Influenza-Impfung, so ist nach 4 Wochen eine 2. Impfung in gleicher Dosierung notwendig. In den darauf folgenden Jahren genügt jeweils eine Impfung des dann aktuellen Impfstoffs.

■ Indikationen

Die Influenza-Impfung wird empfohlen für Personen ab dem Alter von 6 Monaten mit folgenden Grundkrankheiten:

- Chronische Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems oder der Atemwege (z.B. bronchopulmonale Dysplasie, zystische Fibrose, Asthma u.a.)
- Andere chronische Organkrankheiten (z.B. der Nieren)
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselstörungen
- Angeborene oder erworbene Immundefizienz der Personen selbst sowie deren Familienangehörige.

Außerdem ist die Impfung für die folgenden Personengruppen empfohlen:

- Alter >60 Jahre
- Personen mit erhöhtem beruflichen Expositionsrisiko (z.B. medizinisches Personal)

Die Wirksamkeit der Influenza-Impfung beginnt nach 10–14 Tagen, beträgt im Kindesalter etwa 70–90% und hält typenspezifisch vermutlich einige Jahre an. Ferner besteht eine Teilimmunität gegenüber ähnlichen Virustypen bzw. -subtypen in darauf folgenden Jahren (Antigendrift), nicht aber wenn ein neues Virus auftritt wie 2009 das neue pandemische Virus A/H1N1 (Antigenshift).

Die Verträglichkeit der Influenza-Vakzine ist sehr gut. Vorübergehende Lokalreaktionen treten bei bis zu 10% der Impflinge auf, Fieber und andere systemische Nebenwirkungen sind eher selten (ca. 1%).

■ Kontraindikationen

- Akute Erkrankungen (mit Ausnahme banaler Infekte, d.h. ohne Fieber und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergehende Infektionen)
- Bekannte, schwere allergische Reaktionen auf Bestandteile des Impfstoffs
- Klinisch signifikante Hühnerereiweißallergie (anaphylaktische Reaktionen), da die Impfviren in bebrüteten Hühneriern gezüchtet werden

Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis, ein aerobes, unbewegliches, säurefestes Stäbchenbakterium ist der Erreger der Tuberkulose. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch kleine Tröpfchen (Aerosole) und führt im Lungengewebe an umschriebener Stelle zu einem Entzündungsherd, welcher durch Markierung von Epitheloidzellen rasch verkäst und

nach Jahren verkalkt, wobei die darin enthaltenen Mykobakterien lebenslang persistieren und bei nachlassender Immunität endogene, meist pulmonale Reinfektionen verursachen können.

■ Epidemiologie

Weltweit erkranken jährlich fast 10 Mio. Menschen an Tuberkulose, von denen pro Jahr ca. 1–2 Mio. sterben. Inzidenz und Prävalenz sind in Deutschland und den meisten anderen europäischen Ländern seit vielen Jahren kontinuierlich rückläufig. Zurzeit werden in Deutschland pro Jahr etwas mehr als 4000 Neuerkrankungen gemeldet, Tendenz rückläufig. Davon betreffen mittlerweile weniger als 200 Fälle Kinder unter 15 Jahren. Überproportional häufig sind importierte Krankheitsfälle durch Aussiedler aus osteuropäischen Ländern sowie Immigranten aus afrikanischen und asiatischen Ländern. Aufgrund dieser günstigen epidemiologischen Situation wird die Impfung gegen Tuberkulose in Deutschland seit 1998 nicht mehr empfohlen.

In anderen Ländern Europas, so auch in der Schweiz, werden noch bestimmte Risikopersonen (meist Säuglinge, deren Eltern aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz stammen) einmal mit dem BCG (Bacille Calmette Guérin) Tuberkulose-Impfstoff geimpft (► Abschn. 26.3.2).

Über den medizinischen Nutzen von BCG gibt es widersprüchliche Angaben. In der Zeitspanne von 1927 bis heute sind zahlreiche Studien zur Wirksamkeit von BCG publiziert worden, die eine Variabilität der Impfstoffeffizienz von 0–80% aufweisen. Neben methodischen Unterschieden sind die Gründe für diese enormen Schwankungen des Impfschutzes nur unvollständig bekannt. Insbesondere sind Umweltfaktoren von wesentlicher Bedeutung, denn die geografisch unterschiedliche Exposition gegenüber atypischen Mykobakterien ist vermutlich für eine verminderte BCG-Immunantwort und damit für einen eingeschränkten Impfschutz mitverantwortlich.

26.2 Infektionen der oberen Atemwege: Otitis, Rhinitis, Sinusitis

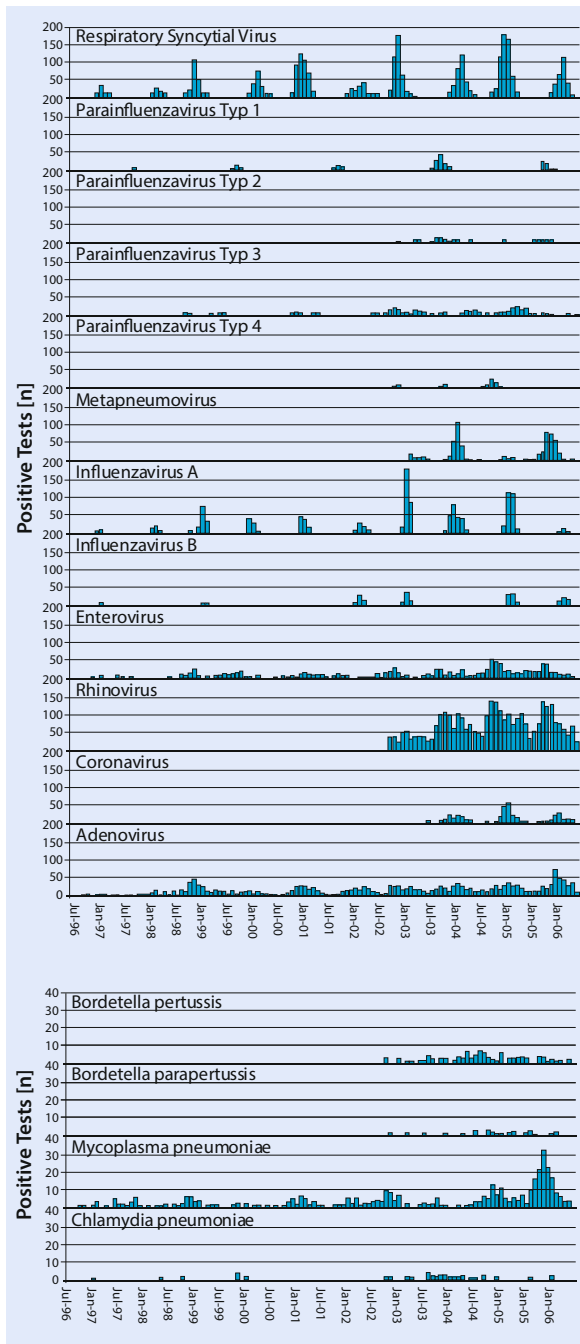
Th. Nüßlein

■ Grundlagen

Die mit großem Abstand häufigste Infektion des Menschen ist die akute, durch Viren hervorgerufene Entzündung der Nasenschleimhaut, der Schnupfen beziehungsweise die Rhinitis (J00 nach ICD-10-Klassifikation für Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]).

Oft synonym verwendet werden die Begriffe Erkältung oder (banaler bzw. grippaler) Infekt, im Angloamerikanischen (common) cold, für akute Virusinfektionen, bei denen auch andere Schleimhäute als die nasale betroffen sein können.

Bei einem Teil der von Infekten der oberen Atemwege betroffenen Kinder kommt es durch zusätzliche Beteiligung der paranasalen Hohlräume zur Otitis media oder Sinusitis.



■ **Abb. 26.1** Häufigkeit der Erreger von Infekten der oberen Atemwege nach Jahreszeiten. (Aus: Weigl et al. 2007)

■ Epidemiologie

Im Durchschnitt machen Kleinkinder jährlich 6–8 Infekte der oberen Atemwege durch. Die Frequenz nimmt im Laufe der ersten Lebensjahre ab.

Kinder stecken sich vor allem untereinander an, sekundär sind Erwachsene betroffen. Damit erhöht der Besuch einer Kindergruppe während des ersten Lebensjahres die Wahrscheinlichkeit von Infekten um etwa 50%. Ob es sich nur um eine zeitliche Verlagerung handelt, ist noch unklar.

Infekte können grundsätzlich ganzjährig auftreten. Das Maximum der Erkrankungen liegt im Herbst und Winter. Mehr als 200 Viren verursachen Erkältungen, am häufigsten Rhinoviren und Adenoviren. Sie weisen jeweils ein typisches Profil hinsichtlich der jahreszeitlichen Häufung auf (■ **Abb. 26.1**).

Bei einem Drittel aller akuten Atemwegsinfekte kommt es auch zu einer Otitis media. Umgekehrt gilt: Akute Mittelohrentzündungen im Kindesalter sind zu etwa zwei Drittel auf akute Infekte der oberen Atemwege zurückzuführen. Einige Risikofaktoren begünstigen das Entstehen einer Otitis media, z.B. Allergien oder eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung.

Die Nasennebenhöhlen sind beim Schnupfen nahezu obligat beteiligt. Man spricht daher beim Erkältungsschnupfen besser von Rhinosinusitis. Sinusitiden im engeren Sinn, d.h. schwerer verlaufende Sekundärinfektionen in der Folge von Infekten, treten umso seltener auf, je jünger das Kind ist. Grund ist, dass sich die Nebenhöhlen erst im Laufe der ersten Lebensdekade entwickeln.

■ Pathogenese

■ Erreger

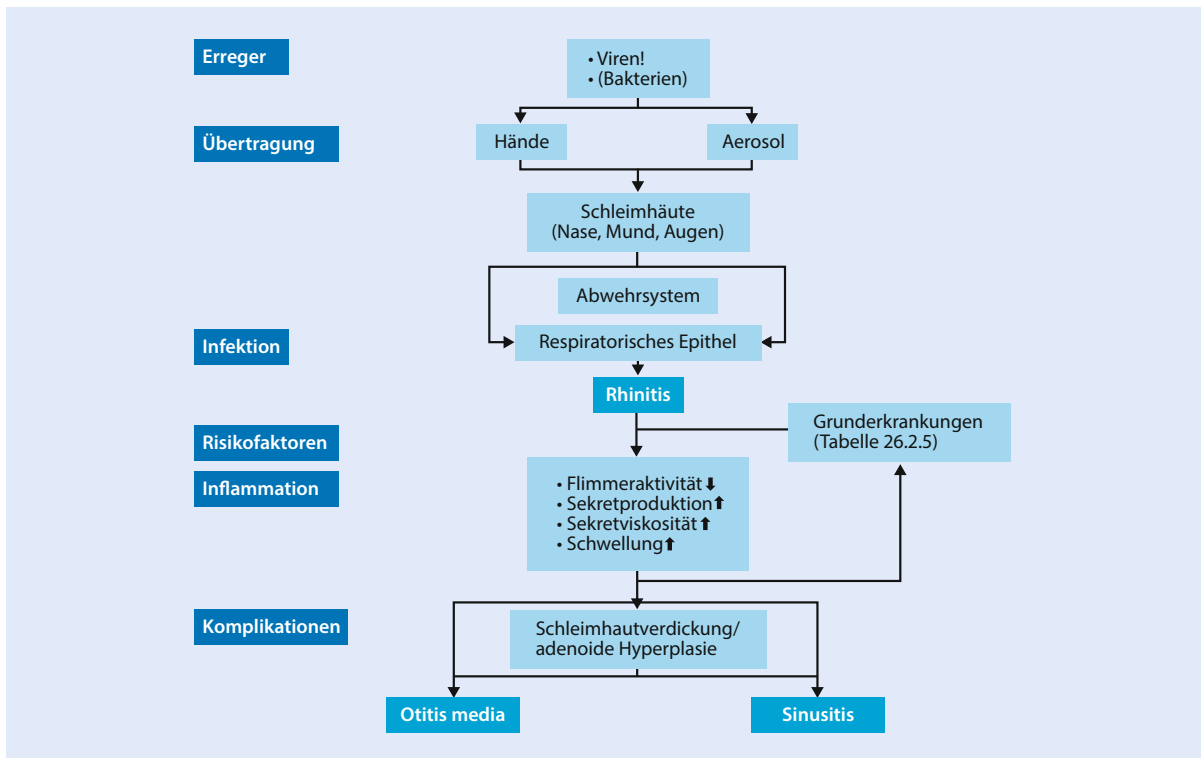
Akute Infektionen der oberen Atemwege werden primär nahezu ausschließlich von Viren hervorgerufen (■ **Abb. 26.2**).

■ Übertragung

Die Viren können über Sekrete leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden. Vor allem das Nasensekret enthält während der ersten Tage der Infektion massenhaft Viren. Ein Ansteckungsweg ist die Inhalation von Aerosolen, wie sie beim Husten, Niesen, Lachen, Schnäuzen oder auch bei medizinischen Eingriffen, insbesondere Bronchoskopien, freigesetzt werden. Ein Mindestabstand von mehr als einem Meter scheint zu schützen, weil die Tröpfchen durch die Schwerkraft abgelenkt werden. Ein weiterer typischer Ansteckungsweg ist die Berührung der Schleimhäute von Auge, Nase oder Mund mit viruskontaminierten Händen.

■ Infektion

Die Inkubationszeit reicht von wenigen Stunden bis zu 7 Tagen. Von Erreger zu Erreger gibt es Unterschiede, wie das Abwehrsystem des Wirts umgangen wird. Rhinoviren und Adenoviren zeichnen sich durch eine große Zahl von Serotypen mit jeweils spezifischer Immunantwort aus. Influenzaviren ändern ihre Oberflächeneigenschaften, man spricht von Antigen-Drift für langsamere und Antigen-Shift für sprunghafte Veränderungen. Infektionen mit Parainfluenzaviren und Respiratory Syncytial Virus (RSV) hinterlassen keine



■ **Abb. 26.2** Pathomechanismus von Infekten der oberen Atemwege

vollständig schützende Immunantwort, weshalb Re-Infektionen mit meist milderem Verlauf möglich sind.

Viren infizieren direkt das respiratorische Epithel. Bei den Influenza- und Adenoviren kommt es dadurch zur Destruktion der Mukosa.

■ ■ Inflammation

Es kommt zu einer Entzündungsreaktion mit Freisetzung von Zytokinen und Infiltration der Mukosa mit Entzündungszellen. Sekundär wird die Selbstreinigung durch Störung der Flimmerhärchen beeinträchtigt, die Sekretproduktion gesteigert, Flüssigkeit ins Gewebe eingelagert.

■ ■ Risikofaktoren

Ein selbst verstärkender Mechanismus besteht darin, dass rezidivierende Infektionen zu einer Verdickung der Schleimhaut führen, genannt adenoide Hyperplasie, im Volksmund Polypen. Dadurch wiederum werden die Ausführungsgänge verlegt. Grunderkrankungen und Risikofaktoren wie Tabakrauchexposition können diese Mechanismen in erheblichem Maße verstärken.

■ ■ Komplikationen

Sind die Ausführungsgänge der paranasalen Räume verlegt, haben potenziell retinierte pathogene Erreger günstige Bedingungen zur Vermehrung. Dekompensiert das lokale Abwehrsystem, entsteht daraufhin eine akute oft auch bakterielle Infektion des betroffenen Hohlraums.

■ Klinische Symptome

■ ■ Rhinitis

Nach einer Inkubationszeit von Stunden bis Tagen bestehen die ersten Zeichen einer Erkältung oft in Schluckbeschwerden, Rhinorrhoe, nasaler Obstruktion und Niesen.

Insbesondere kleine Kinder können Fieber entwickeln. Weitere variable Zeichen sind Husten, Kopf- und Gliederschmerzen, fehlender Appetit, Juckreiz in Nase und Rachen. Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich eine vermehrte Rötung und Schwellung der betroffenen Mukosa begleitet von vermehrter Sekretbildung. Nach weiteren 2–3 Tagen wird das Nasensekret dickflüssiger und ist dann oft gelblich, ohne dass das ein zwingender Hinweis für bakterielle Erreger ist.

Üblicherweise klingt die Episode innerhalb einer Woche ab. Nicht ungewöhnlich ist, dass noch für eine weitere Woche leichtere Beschwerden bestehen, vor allem Husten. Bei längerem Andauern von Beschwerden oder zusätzlichen Zeichen ist an Komplikationen und Differenzialdiagnosen zu denken.

■ ■ Otitis media

Mit Entzündung der Nasenschleimhaut schwillt auch die Tuba Eustachii zu. Die im Mittelohr befindliche Luft wird resorbiert. Bei der Inspektion zu diesem Zeitpunkt ist das Trommelfell retrahiert. Sekundär kann sich aufgestautes Sekret infizieren, es resultiert eine eitriges Otitis media. Wegen der Behinderung des üblichen Abflusses über die Eustachische Röhre steigt der Druck, das Ohr schmerzt, vor allem wenn bei

Tab. 26.2 Abgrenzung zwischen »banalem« Infekt der oberen Atemwege und Infektzeichen als Manifestation einer Grunderkrankung

Merkmal	»Banaler« Infekt der oberen Atemwege	Infektzeichen als Manifestation einer Grunderkrankung			
		Atopie-Syndrom	Mukoviszidose	Primäre Ziliendyskinesie	Immundefekt
Alter bei erster Manifestation	Variabel	Variabel	Variabel	Obligat ab dem ersten Lebensstag	Variabel
Dauer und Häufigkeit der Episoden	Wenige Tage	Saisonal oder perennial, je nach allergischer Sensibilisierung	Chronisch	Chronisch	Mehr als 8–10 schwere, protrahiert verlaufende Episoden pro Jahr
Begleiterscheinungen	Keine	Konjunktivitis mit Juckreiz	Bronchopulmonale und gastrointestinale Manifestation	Bronchopulmonale Manifestation	Eitrige Infektionen auch an anderen Lokalisationen, Gedeihstörung
Typische Komplikationen	Otitis media, Sinusitis	Zusätzlich adenoide Hyperplasie	Zusätzlich Polyposis nasi	Zusätzlich Polyposis nasi	Zusätzlich Mastoiditis, schlechtes Ansprechen auf antibiotische Therapie

klinischer Untersuchung zusätzlich Druck auf den Tragus ausgeübt wird.

Zur Diagnose Otitis media führt, oft nach vorübergehendem Abklingen der ersten Infektzeichen, das Zusammentreffen von folgenden Befunden:

1. akuter Erkrankungsbeginn mit
2. einem flächig hochroten und
3. vorgewölbtem Trommelfell mit dahinter aufsteigenden Luftbläschen.

Die Perforation des Trommelfells wird offensichtlich durch die resultierende Otorrhö.

■ Sinusitis

Trotz der nahezu obligaten Mitbeteiligung der Sinus bei akuter Rhinosinusitis ist die Sinusitis im engeren Sinn als eigene Entität anzugrenzen durch folgende Befunde:

- anhaltende Beeinträchtigung der Nasenatmung und Absonderung von Nasensekret über mehr als 10 Tage
- Kopfschmerzen, vor allem frontal, hinter den Augen, verstärkt durch Vorneigung des Kopfs, auch Zahnschmerzen
- Klopfschmerz über den Gesichtsnervenaustrittspunkten
- anhaltendes Fieber – um so höher, je jünger das Kind ist
- nächtlich betonter Husten durch die gestörte Nasenfunktion
- Beeinträchtigung des Riechvermögens

Typisch ist auch hier ein zweigipfelter Verlauf von Beschwerden und Temperaturerhöhung.

■ Diagnostik

Eine akute Infektion der oberen Atemwege inklusive Otitis media und Sinusitis wird anhand der klinischen Zeichen diagnostiziert (■ Abb. 26.3). Die Herausforderung besteht allen-

falls darin, Differenzialdiagnosen auszuschließen, vor allem die allergische Rhinitis wegen deren Häufigkeit (■ Tab. 26.2).

Zur Diagnostik einer akuten Sinusitis sind technische Untersuchungen nicht erforderlich. Sonografie der Nasennebenhöhlen, Röntgenaufnahmen mit posterior-anteriorem Strahlengang, flexible Endoskopie, CT oder MRT sind nicht sensitiv genug oder liefern keine hinreichend spezifischen Befunde, um Aufwand und Risiko durch die Untersuchung zu rechtfertigen. Erforderlich sind sie nur bei besonderer Fragestellung, beispielsweise präoperativ oder zum Ausschluss eines Tumors.

Erregerdiagnostik dient der Kohortierung und erfolgt dann per Schnelltest oder PCR aus Nasopharyngealsekret oder Rachenabstrichproben.

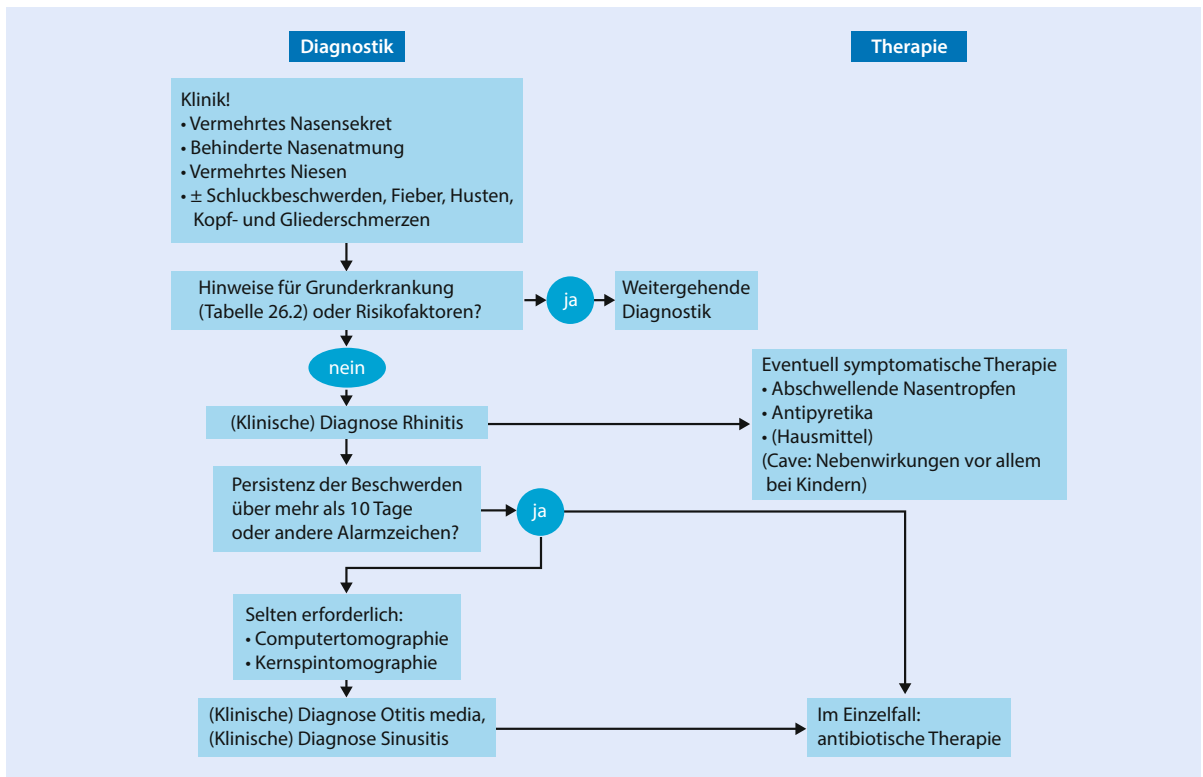
Nach Grunderkrankungen muss vor allem gesucht werden, wenn eine rekurrende oder chronische Sinusitis besteht (■ Tab. 26.2).

■ Differenzialdiagnostik

Da Infekte in der unselektierten allgemeinpädiatrischen Population sehr häufig sind, kann es im Einzelfall schwierig sein, diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen die Symptome Ausdruck einer Grunderkrankung sind. Denn auch schwerwiegende Erkrankungen manifestieren sich bei grober Betrachtung lediglich in den Zeichen von rezidivierenden Atemwegsinfektionen (■ Tab. 26.2).

Andere als die bisher genannten Ursachen eines Schnupfens sind im Kindesalter selten. Zu nennen sind:

- die Rhinitis atrophicans oder medicamentosa, auch Prvinismus genannt, aufgrund des übermäßigen Konsums von Xylometazolin
- die Rhinitis hypertrophica als Folgezustand langdauernder Entzündung
- die Rhinitis pseudomembranosa als Manifestation einer Diphtherie



■ **Abb. 26.3** Zusammenfassende Darstellung von Diagnostik und Therapie von akuten Infektionen der oberen Atemwege im Kindesalter

- die Rhinitis vasomotorica, auch NARE-Syndrom genannt für Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia, deren Ursache noch nicht abschließend geklärt ist.

Von der akuten infektiösen Sinusitis abzugrenzen ist die sekundäre Infektion durch nasale Fremdkörper.

Die akute infektiöse Otitis media sollte nicht verwechselt werden mit oft lange persistierender Ansammlung schleimiger Flüssigkeit im Mittelohr ohne bakterielle Infektion, auch bedingt durch eine Abflussbehinderung aus den paranasalen Räumen. Viele Begriffe sind gebräuchlich: Otitis media mit Erguss, Paukenerguss, seröse Otitis media, Tubenkatarrh, Sero-Muko-Tympanon, im angloamerikanischen Sprachraum »glue ear« oder »otitis media with effusion«.

■ Prävention

Eine Prävention durch Vermeidung der Übertragung von Erregern ist zwar grundsätzlich möglich durch Isolierung und besondere Hand-Hygiene-Maßnahmen. Jedoch verschiebt sich damit wahrscheinlich nur das Erkrankungsalter.

Eltern fragen oft nach Möglichkeiten zur Stärkung des Immunsystems. Zu beachten ist, dass die Häufung von Infekten im Vorschulalter selten Zeichen einer Abwehrschwäche ist. Jedoch lässt sich Zahl und Schweregrad von Infekten durch Stillen reduzieren, ebenso durch Vermeidung von Tabakrauchexposition. Die gezielte Zufuhr von Zink und Vitamin C könnte einen leichten Nutzen haben. Nicht belegt ist der Ef-

fekt von Immunstimulanzien und der gesteigerten Zufuhr von anderen Vitaminen, inklusive Vitamin D und anderen Spurenelementen.

■ Therapie

■ Rhinitis

Die Behandlung einer akuten Infektion der oberen Atemwege kann, wenn überhaupt erforderlich, nur das Krankheitsgefühl lindern, kaum die Krankheitsdauer verkürzen. Studien zur Behandlung von Kindern gibt es kaum.

Antibiotika Antibiotika sollten primär nicht zur Anwendung kommen, auch nicht, wenn das Nasensekret dickflüssig und gelb ist, da sie nicht helfen und den Krankheitsverlauf sogar ungünstig beeinflussen können. Anders sieht die Empfehlung aus, wenn zähes, dunkel verfärbtes Sekret aus der Nase über mehr als 10–14 Tage persistiert, weil dann eine bakterielle Infektion der paranasalen Räume wahrscheinlicher wird.

Antivirale Wirkstoffe Antivirale Wirkstoffe verkürzen zwar die Erkrankung um etwa einen Tag. Dies wiegt jedoch das Nebenwirkungspotenzial nicht auf.

Anti-inflammatorischen Therapie Die Wirksamkeit einer solchen Therapie, beispielsweise durch topische Steroide, ist weder bei der einfachen Erkältung noch bei komplizierten Verläufen durch Studien belegt.

Symptomatische Therapie Eine Vielzahl von Wirkstoffen zur symptomatischen Therapie ist frei käuflich. Kombinationen aus Antihistaminikum, abschwellendem Wirkstoff und Schmerzmittel haben nach aktueller Cochrane-Analyse ab dem höheren Kindesalter einen gewissen Effekt. Zu bedenken sind relevante Nebenwirkungen gerade bei sehr jungen Kindern bis hin zu Todesfällen, die in den USA zu Warnhinweisen für die Anwendung frei verkäuflicher Medikamente im Vorschulalter führten.

Bei nasaler Obstruktion sind abschwellende Nasentropfen oder -sprays mit Xylometazolin oder Oxymetazolin hilfreich. Je jünger das Kind, desto geringer ist die Konzentration zu wählen. Die Anwendung muss auf wenige Tage begrenzt werden, um eine Rhinitis medicamentosa zu vermeiden.

Dieses Risiko besteht nicht bei lokaler Applikation hypertoner, d.h. 1,5%- bis 3%-iger Kochsalz-Lösung als Nasentropfen oder Nasenspray, da sie über den osmotischen Effekt abschwellend wirken und nicht über Vasokonstriktion. Diese sind beispielsweise gemäß der Neuen Rezeptur-Formel (NRF) 8.2 in der Apotheke zuzubereiten. Nasenspülungen mit isotoner, evtl. auch hypertoner Salzlösung scheinen vor allem bei älteren Patienten hilfreich zu sein.

Fieber und Schmerzen sind nur seltene Manifestationen akuter Infekte der oberen Atemwege. Grundsätzlich können jedoch übliche fiebersenkende und schmerzlindernde Wirkstoffe, Paracetamol und Ibuprofen, zur Anwendung kommen. Bei Anwendung von Acetylsalicylsäure im Rahmen von Influenzainfektionen besteht ein erhöhtes Risiko für das Reye-Syndrom.

Husten ist kein obligates Symptom des akuten Infekts der oberen Atemwege. Leichte Beschwerden lassen sich möglicherweise über die Behandlung der Nasenschleimhaut bessern. Bei ausgeprägten Beschwerden an den unteren Atemwegen ist an andere Diagnosen zu denken, beispielsweise eine Asthma-Exazerbation.

Hausmittel wie Hühnerbrühe haben einen möglichen Stellenwert wegen der Wärme, der Flüssigkeitszufuhr und des Salzgehalts. Alternative Therapieansätze sind jedoch wissenschaftlich kaum untersucht.

■ Otitis media und Sinusitis

Bei der Beteiligung der paranasalen Räume sind Druckschwankungen, wie sie etwa beim Fliegen auftreten, und Temperaturschwankungen unangenehm und deshalb zu vermeiden. Analgetika sind oft hilfreich.

Sekretmobilisierende Maßnahmen Solche Maßnahmen, vor allem abschwellende Nasentropfen, dienen auch der Behandlung von Otitis media und Sinusitis.

Antibiotika Die Empfehlungen zur antibiotischen Therapie sind nicht einheitlich. Zwar sind bei der sekundären Infektion der paranasalen Räume Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae typische Erreger. Jedoch liegt die Spontanheilungsquote für beide Erkrankungen bei 60–80%. Die »number needed to treat« ist neun. Das heißt, es müssen neun Kinder antibiotisch behandelt werden, um einen

schwerwiegenden Verlauf zu verhindern. Insgesamt beschleunigt der frühzeitige Einsatz eines Antibiotikums den Krankheitsverlauf signifikant, jedoch geringfügig. Nebenwirkungen wie Exanthem oder Durchfall treten bei 4–10% der antibiotisch behandelten Kinder auf.

Vor diesem Hintergrund gilt eine antibiotische Behandlung der Otitis media und der Sinusitis als indiziert in folgenden Fällen:

- bei Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr, es sei denn, das Kind wirkt nicht schwer krank (»non toxic-appearing«), hat nur eine einseitige Otitis und keine Otorrhö,
- wenn die Erkrankung der oberen Atemwege länger als 2–3 Wochen andauert,
- wenn die Krankheitszeichen anhaltend stark ausgeprägt sind mit Fieber über 39°C und reduziertem Allgemeinzustand,
- wenn Kopf- oder Gesichtsschmerzen persistieren,
- wenn es zu einer periorbitalen Schwellung kommt,
- bei zweigipfeligem Krankheitsverlauf, d.h. erneuten Symptomen nach stattgehabter Infektion (»double sickening«)

Besonders bedeutsam ist die Identifizierung von Kindern mit einer Grunderkrankung auch in diesem Kontext, da diese sehr viel mehr Nutzen von einer antibiotischen Therapie oder gar einer antibiotischen Prophylaxe haben.

Fällt die Entscheidung zur antibiotischen Therapie, ist aufgrund des Erregerspektrums Amoxicillin/Clavulansäure per os Mittel der Wahl, ersatzweise Amoxicillin. Beide Medikamente sollten, aufgeteilt auf 2 Gaben, in einer hohen Dosierung von 90 mg/kg KG/Tag verabreicht werden, zumindest wenn als Erreger Streptococcus pneumoniae-Stämme in Betracht kommen, die unempfindlich für Penicillin sind. Die Behandlung für 10 Tage scheint effektiver zu sein als die für 5 Tage. Persistiert das Fieber unter Behandlung mit einem dieser Antibiotika über mehr als 48 h, sollte auf ein oral zu verabreichendes Cephalosporin umgestellt werden.

Chirurgische Therapie Diese ist in einzelnen akuten Episoden so gut wie nie indiziert.

■ Verlauf und Komplikationen

Die akute Rhinitis an sich kann beim primär gesunden Kind vor allem in den ersten Lebensmonaten zu Komplikationen führen, da die Schleimhautschwellung bei geringem Durchmesser der Nasenhöhlen wenig Restlumen lässt und Kinder in diesem Alter nur durch die Nase atmen. Trinkschwierigkeiten und Apnoe-Episoden bis hin zur respiratorischen Insuffizienz können die Folge sein.

Die Otitis media ist eine sehr häufige Komplikation von Kindern mit Rhinitis, die akute Sinusitis eine seltene, sie tritt bei nur etwa 1% der Kinder mit Erkältung auf. Zu denken ist an diese Diagnosen, wenn das Kind länger als die üblichen 5–7 Tage oder schwerer betroffen ist.

Komplikationen der akuten Otitis media und der Sinusitis sind selten. Sie können bestehen in der Ausdehnung des infek-

tiösen Geschehens auf benachbarte Strukturen durch Beteiligung der Orbita, als Mastoiditis oder andere Osteomyelitis, Meningitis oder eine Sinus-cavernosus-Thrombose.

Häufen sich in enger Folge Infektionen der oberen Atemwege, vor allem im Vorschulalter, kommt es reaktiv zu einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes im so genannten Rachenring. Eine solche adenoide Hyperplasie, landläufig oft Polypen genannt, beeinträchtigt ihrerseits den Abfluss von Sekreten aus den Nebenhöhlen inklusive Mittelohren. Lange persistierende Paukenergüsse können die Folge sein.

Durch die daraus resultierende Hörbeeinträchtigung wiederum sind Störungen der Sprachentwicklung möglich. In solchen Situationen wird eine Adenotomie und Parazentese häufig als hilfreich angesehen.

Eine weitere seltene Folgeerscheinung, gehäuft bei Grunderkrankungen, ist das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom als schlafbezogene Atemstörung, die sich in langen Atempausen manifestiert.

Oft sind Infektionen der oberen Atemwege assoziiert mit Beschwerden an den unteren Atemwegen. Das Konzept der »united airways« basiert u. a. darauf, dass durch Ausfall der Nasenfunktion trockene, nicht angewärmte und mit Allergenen und Irritantien angereicherte Luft direkt auf die unteren Atemwege trifft. Für Kinder mit Asthma sind Erkältungen die häufigsten Triggerfaktoren von Asthma-Episoden.

26.3 Infektionen der unteren Atemwege

26.3.1 Pneumonie und Pleuropneumonie

Pneumonie

A. Möller

■ Einleitung und Definition

Die WHO definiert eine Pneumonie als akute Infektion der unteren Atemwege mit klinischen Zeichen wie Fieber, respiratorischen Symptomen und radiologisch nachweisbaren Infiltraten. Generell wird die ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia; CAP) von der nosokomial verursachten Pneumonie unterschieden. Sekundäre Pneumonien treten bei Kindern mit kongenitalen oder erworbenen Immundefekten oder immunsuppressiver Therapie auf und haben je nach Grundkrankheit ein unterschiedliches Keimmuster (► Abschn. 26.5, ► Abschn. 26.6). Die CAP wird definiert durch klinische Zeichen einer Pneumonie bei einem bisher gesunden Kind, verursacht durch einen außerhalb der Klinik erworbenen Infekt. Vor allem bei Kleinkindern und Säuglingen besteht eine relativ breite Überlappung zwischen einer Bronchiolitis und einer Pneumonie sowie von viralen und/oder bakteriellen Infekten, weshalb oft der Terminus »fieberhafter unterer Atemwegsinfekt« verwendet wird. Die Diagnose einer Pneumonie erfolgt primär klinisch. Dabei haben Fieber und Tachypnoe die höchste diagnostische Aussagekraft. Idealerweise gehört zur Diagnose auch der Nachweis des verantwortlichen Erregers, doch ein Erregernachweis gelingt bei einem Großteil der Fälle nicht. Entsprechend wird

bei einer klinischen Diagnose einer Pneumonie in der Regel von einem bakteriellen Erreger ausgegangen und eine, meist empirische, antibiotische Therapie eingeleitet.

■ Epidemiologie und Bedeutung

Man schätzt, dass weltweit jedes Jahr mehr als 150 Mio. Kinder an einer Pneumonie erkranken. Die meisten Daten zur generellen Pneumonie-Inzidenz sind älteren Datums. Die Inzidenz zeigt eine klare Altersabhängigkeit und reicht von rund 10/1000 Kindern >10 Jahren, zu 20/1000 Kindern zwischen 5 und 10 Jahren bis zu 35–40/1000 Kindern im Alter <5 Jahren. Jährlich sterben weltweit mehr als 2 Mio. Kinder durch Pneumonien. Bei jedem fünften Kind, welches im Alter von <5 Jahren stirbt, ist die Todesursache eine akute Pneumonie. Diese Zahlen sind hauptsächlich auf die Situation in den Entwicklungsländern, allen voran in Südasien und der Sub-Sahara-Regionen in Afrika zurückzuführen.

In Europa werden pro Jahr zwischen 13,6–14,7/10000 Kinder <16 Jahren wegen einer CAP hospitalisiert. Auch die Hospitalisationsraten zeigen eine Altersabhängigkeit: Bei Kindern <5 Jahren liegen diese bei 26,1–33,8/10000 Kindern, im Alter zwischen 5–15 Jahren bei 4,5–5,5/10000 Kindern. Das Risiko, wegen einer Pneumonie hospitalisiert zu werden, ist bei Knaben im Alter von <5 Jahren höher als bei gleichaltrigen Mädchen.

■ Ätiologie und Pathogenese

■ Risikofaktoren

Verschiedene Faktoren begünstigen das Auftreten einer Pneumonie. Dies sind einerseits Faktoren, welche die Ausbreitung bzw. das Eindringen von Pathogenen in die unteren Atemwege begünstigen oder andererseits die Elimination von Erregern aus dem Atemwegstrakt behindern. Die klassischen Risikofaktoren sind in der ► Übersicht zusammengefasst.

Prädisponierende Faktoren für Pneumonien bei Kindern

- Schlechte sozio-ökonomische Situation
- Passivrauchexposition
- Lungen- und Atemwegsfehlbildungen
- Zystische Fibrose
- Primäre Ziliendysfunktion
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Asthma bronchiale
- Immundefizienz (angeboren/erworben)
- Rezidivierende primäre und sekundäre Aspirationen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Kongenitale Herzfehler (vor allem Shuntvitien)
- Invasive Beatmung
- Sichelzellanämie
- Systemische virale Infekte (Masern, Influenza)

■ Pathogenese

Atemwegsinfekte sind bei Kindern generell sehr häufig. In ca. 95% der Fälle bleibt die Infektion in den oberen Atemwegen

isoliert (► Abschn. 26.2). Die oberen und unteren Atemwege bilden jedoch für Erreger ein Kontinuum. So beginnen Pneumonien meist mit einer viralen, seltener bakteriellen Kolonisation der nasopharyngealen Atemwegsschleimhaut, welche sich in der Folge in die unteren Atemwege ausbreitet. Nicht selten geht ein viraler Infekt dem bakteriellen voraus. Die Übertragung erfolgt meistens durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Die Infektiosität hängt ab von erregerspezifischen Virulenzfaktoren, die zwischen Stämmen eines Pathogens unterschiedlich sein können (s. unten). Eine Verminderung der Abwehrmechanismen, wie ein reduzierter Hustenreflex oder Hustenstoß bei Kindern mit neurologischen Grundleiden, eine verminderte mukoziliäre Clearance bei Kindern mit primärer oder sekundärer Ziliendyskinesie oder Zystischer Fibrose, aber auch eine virusinduzierte verstärkte Bakterienadhärenz sind wichtige Kofaktoren in der Pathogenese der Pneumonie.

■ Erregerspektrum

Die Identifikation des jeweiligen Erregers ist eine klinische Herausforderung. Die Vielfalt der verantwortlichen viralen und bakteriellen Erreger der CAP variiert zudem in Abhängigkeit vom Alter des Kindes, der Jahreszeit, aber auch von der geografischen Lage. Blutkulturen gelten zwar als sehr spezifisch, sind aber nur selten positiv. Ein Sputum ist gerade bei kleineren Kindern nur schwer zu gewinnen und spezifische Nachweismethoden, wie die bronchoalveoläre Lavage oder die Lungenpunktion, sind in der Regel zu invasiv. Die Sensitivität und Spezifität von serologischen Untersuchungen bzw. der Methoden zum Direktnachweis der Nukleinsäuren (PCR) sind sehr variabel (► Kap. 17). Aufgrund der Heterogenität der Methodik des Erregernachweis, der verschiedenen eingeschlossenen Altersgruppen und des Zeitpunkts der Studiendurchführung (Saison, in der Patienten in die Studien eingeschlossen wurden und/oder mögliche Epidemien), sind die verschiedenen Studien schwer vergleichbar und die Resultate von publizierten Studien nicht einfach auf alle Populationen übertragbar. Im Weiteren sind Angaben zum Erregerspektrum abhängig davon, ob es sich um Studien bei hospitalisierten oder ambulanten Kindern handelt.

Das Erregerspektrum der CAP umfasst Bakterien, Viren, atypische Erreger und selten auch Pilze. Häufig handelt es sich um Mischinfektionen von Bakterien und Viren. In diesen Fällen ist es schwierig die klinische Signifikanz der einzelnen Pathogene zu determinieren. In prospektiven Studien kann in 40–80% der Fälle der verantwortliche Erreger nachgewiesen werden, wobei der Erregernachweis sehr aufwendig sein kann. Viren sind in bis zu 14–40% der Pneumonien die verantwortlichen Erreger, und je jünger das Kind ist, desto wahrscheinlicher handelt es sich um einen viralen Infekt (► Übersicht). *Streptococcus pneumoniae* ist für 27–44% der Pneumonien im Vor- und Schulalter für eine CAP verantwortlich, während die atypischen Erreger wie *Chlamydia (Chlamydiophila) pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* eher seltener sind als ursprünglich angenommen. Bis vor einigen Jahren war Typ-B-Haemophilus influenzae (HiB) ein wichtiger Erreger der CAP. Seit der Einführung der Impfung

gegen diesen Erreger ist zumindest in den entwickelten Ländern HiB nur noch selten das verantwortliche Pathogen. *Haemophilus influenzae* scheint in etwa 5% und *Moraxella catharrhalis* in ca. 1,5% der Fälle mit CAP der verantwortliche Erreger zu sein.

Virale Erreger der Community acquired Pneumonia

- Respiratory Syncytial Virus
- Rhinovirus
- Influenza-A-, -B-, -C-Viren
- Humanes Metapneumovirus
- Parainfluenzavirus Typ 1, 2, 3 und 4
- Humanes Bocavirus
- Coronavirus Typ 229E, OC43, NL63, SARS
- Adenovirus
- Enterovirus
- Varizella-Zoster-Virus
- Hantavirus
- Parechovirus
- Ebstein-Barr-Virus
- Humanes Herpesvirus 6 und 7
- Herpes-simplex-Virus
- Zytomegalievirus
- Masernvirus

■ Altersspezifische Erreger

Aufgrund des sich entwickelnden Immunsystems und der altersspezifischen Pathogenexposition zeigt sich eine altersspezifische Verteilung der verantwortlichen Erreger. Viren sind die häufigsten Erreger einer Pneumonie bei Säuglingen und Kleinkindern und werden mit zunehmendem Alter weniger wichtig (► Übersicht). Bei Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 2 Jahren sind Viren in bis zu 80% der Fälle für die ambulant erworbenen Pneumonien verantwortlich. Bei der Interpretation des Virusnachweis im Nasopharyngealsekret muss bedacht werden, dass nachgewiesene Erreger nicht unbedingt kausativ für die Pneumonie sind. Der häufigste virale Erreger ist das Respiratory Syncytial Virus (RSV), gefolgt von Influenza-A-Viren, Adenovirus, Parainfluenza Virus 1 und 2 sowie die erst kürzlich beschriebenen Viren humanes Metapneumovirus (hMPV) und Bocavirus, deren Wichtigkeit für die CAP noch nicht vollständig geklärt ist. Bei Vorschulkindern ist der wichtigste Erreger *Streptococcus pneumoniae*, während *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* häufiger bei Schulkindern verantwortlich sind, aber auch bei Vorschulkindern eine Rolle spielen (■ Tab. 26.3).

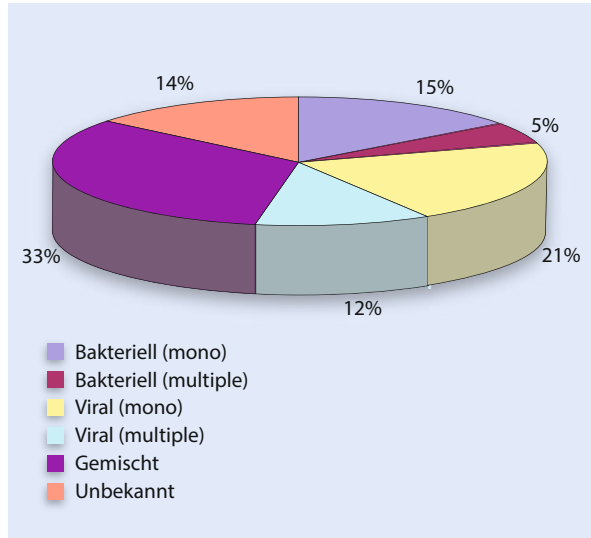
■ Koinfektionen

Misch- oder Koinfektionen sind häufig: Zwischen 8 und 40% der CAP sind durch Mischinfekte verursacht; in ca. 5–7% der Fälle findet man zwei oder mehr verschiedene bakterielle Erreger, in bis zu 33% multiple Viren und in einem Drittel aller Fälle mit CAP handelt es sich um virale und bakterielle Koinfektionen (■ Abb. 26.4, ■ Tab. 26.4). Am häufigsten sind virale/bakterielle Mischinfekte assoziiert mit Rhinoviren.

■ **Tab. 26.3** Altersspezifische Erreger

Alter	Pathogen
3 Wochen bis 3 Monate	Respiratory Syncytial Virus (RSV) Andere Viren* Streptococcus pneumoniae Chlamydia trachomatis
4 Monate bis 4 Jahre	RSV Andere Viren Streptococcus pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Haemophilus influenzae [§]
5–15 Jahre	Mycoplasma pneumoniae Streptococcus pneumoniae Chlamydia pneumoniae Viren (selten)

* Influenza A, Adenovirus, Rhinovirus, Parainfluenza Virus 1 und 2, humanes Metapneumovirus (hMPV), Bocavirus Enteroviren, Varizella-Zoster-Virus, Zytomegalievirus
[§] Haemophilus Typ B und nicht typisierbare



■ **Abb. 26.4** Ätiologie der CAP bei hospitalisierten Kindern. (Aus: Cevey-Macherel 2009)

■ **Tab. 26.4** Pathogene, welche bei 99 hospitalisierten mit CAP identifiziert wurden. (Aus: Cevey-Macherel 2009)

Pathogen		Keine Koinfektion	Koinfektion mit Bakterien*	Koinfektion mit Viren*	Anzahl der Episoden ^{&}
Bakterien [Ⓞ]	S. pneumoniae	26,6%	22%	62,2%	45
	Streptokokken A (β hämol.)	0%	1%	1%	1
	M. pneumoniae	18,2%	45,4%	45,4%	11
C. pneumoniae		0%	85,7%	85,7%	7
Viren	Influenza A/B	0%	57,1%	71,4%	14
	Parainfluenzae 1–3	15,4%	61,5%	61,5%	13
	Rhinovirus	35%	55%	50%	20
	hMPV	38,5%	38,5%	53,8%	13
	RSV	46,2%	23,1%	53,8%	13
	Enterovirus	7,7%	61,5%	84,6%	13
	Adenovirus	0	85,7%	71,4%	7
	Coronavirus	0	57,1%	100%	7

[Ⓞ] in 14 von 99 Fällen konnte kein Erreger nachgewiesen werden.

* Die Kategorien der Koinfektionen mit Bakterien oder Viren schließen sich gegenseitig nicht aus.

& Anzahl (n) der Kinder mit Nachweis eines Pathogens.

■ ■ **Spezifische Aspekte von Streptococcus pneumoniae (Virulenzfaktoren)**

Auch wenn Streptococcus pneumoniae der häufigste Erreger der Pneumonie im Kindesalter zu sein scheint, ist der Nachweis des Erregers nicht so einfach. Blut- oder Pleuraflüssigkeit-Kulturen sind nur in 5–10% der Fälle positiv für Streptococcus pneumoniae. Der Antigennachweis im Urin ist bei

Kindern nach wie vor nicht verlässlich. Streptococcus pneumoniae ist ein häufiger Besiedler des oberen Atemwegstrakts. Wenn ein Kind einen neuen Stamm akquiriert, verdrängt dieser die allenfalls bereits vorhandenen weiteren Stämme und persistiert über Monate meistens ohne klinische Symptome. Streptococcus pneumoniae weist in seinem Genom 2–2,1 Mio. Basenpaare auf. Davon sind 154 bekannte Viru-

lengene, welche das so genannte »Virulom« bilden. Es besteht genetisch viel Raum für die Synthese von kapsulären Polysacchariden, welche die wichtigsten Virulenzfaktoren bilden. Diese bestimmen, ob es sich um einen Phänotypen handelt, welcher mit invasiven Pneumokokkenerkrankungen assoziiert ist oder einen Phänotypen, welcher zu einer persistierenden Kolonisation führt. Diese Virulenzfaktoren haben antiphagozytotische und Adhärenzfunktionen, beinhalten Eisentransporter, Schutzmechanismen gegen oxidativen Stress sowie die Produktion von Pneumolysin (Cytotoxin) und Biofilmen. Obwohl Pneumokokken über direkten Kontakt über kontaminierte respiratorische Sekrete übertragen werden, gelten sie nicht als hochkontagiös.

Die Bakterien zeigen je nach Infektstadium eine etwas unterschiedliche Form. Während Bakterien bei früher Kolonisation eine dünne, transparente Kapsel aufweisen, haben die Erreger während der Invasionsphase eine dicke, opake Kapsel. Sessile, sich in Biofilmen organisierende Formen sind eher für invasive Infektionen, wie die Meningitis und Pneumonie verantwortlich, während die freilebenden, planktonischen Formen eher disseminieren und für Bakteriämien verantwortlich sind. Die Klinik präsentiert sich in der Regel mit dem Bild einer typischen akuten Pneumonie. Sie wird hier deshalb nicht separat besprochen.

■ ■ Spezifische Aspekte der neonatalen Pneumonie

Die Pneumonie im Neugeborenenalter hat eine hohe Morbidität und Mortalität, vor allem in den Entwicklungsländern. Die World Health Organization schätzt, dass weltweit ca. 800000 Neugeborene pro Jahr an akuten respiratorischen Infekten, allen voran Pneumonien, versterben. Die Inzidenz der neonatalen Pneumonie bei Termingeborenen in Industrieländern wird auf etwa 1% geschätzt. Neonatale Pneumonien können früh (early-onset) oder spät beginnen (late-onset), was zum Teil durch die Infektionsroute erklärt wird. Die früh einsetzende Pneumonie beginnt in der Regel innerhalb der ersten drei Lebenstage und wird durch die Mutter auf drei verschiedenen Wegen übertragen (■ Tab. 26.5):

- Intrauterine Aspiration von erregerhaltiger Amnionflüssigkeit
- Transplazentare Infektion
- Aspiration von erregerhaltigem Material unter der Geburt (Amnionflüssigkeit, vaginale Kolonisation z.B. durch Streptokokken der Gruppe B).

Bei transplazentärer Übertragung kommt es zu Begleitpneumonien, welche oft unspezifisch verlaufen, z.B. bei Toxoplasmose, Zytomegalieviren, Herpes simplex, Varizellen oder Listerien. Die spät einsetzende Pneumonie ist gehäuft durch eine nosokomiale, d.h. postnatal im Wochenbett oder in der Klinik erworbene Infektion verursacht (Personal, Umgebung, mechanische Ventilation). Dabei treten die Erreger in der Regel über die Atemwegschleimhaut oder über die Blutbahn ein.

Risikofaktoren für eine früh einsetzende Pneumonie sind der vorzeitige Blasensprung (>18 h), die mütterliche Amnionitis, ein mütterlicher Infekt sowie die Frühgeburtlichkeit. Bei frühgeborenen Kindern scheint *Ureaplasma ureolyticum* mit

■ Tab. 26.5 Erreger der neonatalen Pneumonie

Übertragungsweg	Erreger
Transplazentär	Rötelnvirus Zytomegalievirus* Herpes-simplex-Virus* Adenovirus Mumpsvirus Toxoplasma gondii Mycobacterium tuberculosis* Treponema pallidum Listeria monocytogenes*
Perinatal	Streptokokken der Gruppe B* Escherichia coli* Staphylokokkus aureus Klebsiella species Andere Streptokokken Haemophilus influenzae (nicht typisierbar)* Candida albicans Chlamydia trachomatis* Ureaplasma urealyticum*

* enthalten in der Amnionflüssigkeit

einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischer Lungenkrankheit verbunden zu sein. Während bakterielle Pneumonien mit Infiltration und Destruktion des bronchopulmonalen Gewebes und alveolären, leukozytenreichen Infiltraten einhergehen, sind virale Pneumonien durch eine interstitielle Affektion mit vorwiegend mononukleärem und lymphozytärem Infiltrat charakterisiert. Klinisch ist der Verlauf oft unspezifisch und gerade Pneumonien durch *Chlamydia trachomatis* können afebril verlaufen. Die Neugeborenen können sich mit Lethargie, Apnoen, Tachypnoe, Zentralisation oder aber mit den Zeichen eines septischen Schocks präsentieren.

■ Pathologie

Die im Säuglings- und Kleinkindesalter typische bakterielle Bronchopneumonie zeigt klassischerweise eine multifokale Verteilung der entzündlichen Veränderungen. Diese entstehen durch zentrifugale Ausbreitung der bakteriellen Erreger aus den Bronchien in das Lungenparenchym. Im Gegensatz dazu steht bei der eher für ältere Kinder typische Segment- oder Lobärpneumonie die intraalveoläre Entzündung im Vordergrund. Die zuführenden Bronchien und Bronchiolen sind dabei nur geringfügig betroffen. Primär kommt es zur Entzündung des Alveolarepithels mit Invasion von neutrophilen Granulozyten sowie zu einem fibrinösen, mit Erythrozyten durchsetzten Exsudat in den Alveolen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Rekrutierung und Aktivierung von Alveolarmakrophagen und zur verstärkten Ablagerung von Fibrin. Das alveoläre Exsudat wird enzymatisch abgebaut und resorbiert, bzw. abtransportiert. Durch die massive Entzündung kann es

■ **Tab. 26.6** Klinische Zeichen bei CAP gemäß WHO

Schweregrad	Fieber	Tachypnoe	Thorakale Einziehungen	Trinkverweigerung/zentrale Zyanose
Stadium 1 (mild)	X	X		
Stadium 2 (schwer)	X	X	X	
Stadium 3 (sehr schwer)	X	X	X	X

zur lokalen Destruktion des Gewebes kommen mit der Folge einer Entwicklung von Pneumatozelen (► Kap. 46). Diese bilden sich gehäuft im Zusammenhang mit einem Pleuraempyem. Primär abszedierende Pneumonien, im Rahmen welcher es zu ausgedehnten Gewebszerstörung mit Abszessbildung kommt, werden typischerweise durch Staphylokokken (vor allem *S. aureus*), selten durch *Klebsiella pneumoniae* ausgelöst.

■ Allgemein- und organspezifische klinische Symptome

Das klinische Bild der Pneumonie ist besonders in den ersten Lebensjahren sehr variabel. Die typische Klinik einer bakteriellen Pneumonie umfasst einen reduzierten Allgemeinzustand, hohes Fieber, Husten und Tachypnoe (■ Tab. 26.6). Charakteristisch für eine atypische Pneumonie, z.B. durch Mykoplasmen, sind hingegen Kopfschmerzen, Übelkeit, unproduktiver Husten und mildes Fieber. Von allen Symptomen hat die Tachypnoe (>60/min bei Kindern <2 Monaten; >50/min bei Kindern im Alter von 2–12 Monaten, >40/min bei Kindern über 12 Monaten) die höchste Sensitivität und Spezifität für eine radiologisch bestätigte Pneumonie. Eine normale Atemfrequenz schließt eine Pneumonie aber nicht aus und in der frühen Phase der Entwicklung einer Pneumonie (<3 Tage) sind Sensitivität und Spezifität der Tachypnoe deutlich geringer. Auskultatorische Befunde wie Rasselgeräusche können gerade zu Beginn der Erkrankung oder bei ausgeprägter Dehydratation fehlen. Bauchschmerzen sind typisch für basale Pneumonien und können initial zur falschen Verdachtsdiagnose einer Appendizitis führen. Bei Säuglingen sind expiratorisches Stöhnen und Nasenflügeln zusätzliche sehr sensitive Symptome einer Pneumonie. Bei Neugeborenen sind die klinischen Zeichen einer Pneumonie unspezifisch und entsprechen dem Bild einer Sepsis mit Blässe bzw. marmoriertem gräulichem Kolorit, Tachypnoe, Tachykardie, Apnoen und Trinkschwäche.

■ Spezifische Symptome der bakteriellen Pneumonie

Eine bakterielle Pneumonie ist charakterisiert durch Fieber >38,5°C, eine erhöhte Atemfrequenz, Einziehungen (vor allem interkostal) sowie Konsolidationen im Thoraxröntgenbild. Daneben bestehen weitere Allgemeinsymptome, wie Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl (Malaise), ein reduzierter Allgemeinzustand bis zur Lethargie (► Übersicht). Atemabhängige Schmerzen sind assoziiert mit einer Pleuritis. Wheezing oder Giemen ist weniger ein Symptom eines bakteriellen unteren Atemwegsinfekts, sondern weist eher auf eine virale Genese oder einen Infekt mit *Mycoplasma pneumoniae*

hin. Eine Ausnahme bilden Patienten mit Zystischer Fibrose, welche sich nicht selten bei einem bakteriellen Atemwegsinfekt mit Wheezing präsentieren. Da die Alveolen nicht dicht mit Hustenrezeptoren ausgestattet sind, ist Husten kein primäres Symptom, sondern tritt erst auf, wenn der Infekt fortschreitet und Zellmaterial sowie Sekret in die luftleitenden Atemwege gelangen. Typisch sind vor allem bei Kleinkindern eine anstoßende Atmung und ein expiratorisches Stöhnen. Die Perkussion zeigt einen verminderten Klopfeschall bei ausgedehnten Pneumonien und bei einem Pleuraerguss.

Die Auskultation kann gerade bei Säuglingen und Kleinkindern, aber auch bei dehydrierten größeren Kindern unergiebig sein. Typisch sind diskontinuierliche inspiratorisch betonte Nebengeräusche (feuchte Rasselgeräusche, fein oder mittelblasig).

Pneumonien durch Pneumokokken haben bei Säuglingen und Kleinkindern tendenziell eher eine lobuläre oder bronchopneumonische Pathologie, während bei den älteren Kindern eher ein segmentales oder lobäres Muster vorherrscht. Oft beginnt der Infekt mit dem Bild einer Erkältung mit Schnupfen, manchmal Ohrenschmerzen. Klinisch sind Infekte mit Pneumokokken und solche durch *Staphylococcus aureus* nicht voneinander zu unterscheiden. Staphylokokkenpneumonien sind in den industrialisierten Ländern eher selten geworden und treten vor allem als Komplikationen bei Influenza-Infekten auf, oder aber bei Kindern mit Zystischer Fibrose, Immundefekten oder pulmonalen Malformationen. Typischerweise betrifft die Staphylokokkenpneumonie eher Säuglinge. In der Regel sind die Herde extensiv und bilateral, haben aber oft ein herdähnliches Muster aufgrund hämatogener Verbreitung. Diese Herde haben eine Tendenz zur Abszedierung. Komplikationen, wie die Bildung von Pneumatozelen oder Pneumothoraces sind deutlich gehäuft.

Klinische Zeichen und Symptome einer bakteriellen Pneumonie

- Fieber
- Tachypnoe
- Husten
- Interkostale Einziehungen
- Thoraxschmerzen (Bauchschmerzen)
- Rasselgeräusche (sehr variabel)
- Reduktion der Aktivität bis Lethargie
- Nasenflügeln (vor allem Säuglinge)
- Expiratorisches Stöhnen (Säuglinge)

■ ■ Spezifische Symptome der atypischen Pneumonie

Typischerweise tritt die so genannte atypische Pneumonie, hauptsächlich verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae* oder *Chlamydia pneumoniae*, im Schulalter auf, kann aber auch jüngere Kinder betreffen. *Legionella species* wird bei Kindern nur sehr selten gefunden. In der Regel präsentieren sich die Kinder mit Husten und in bis 30% der Fälle mit Giemen, da der Infekt zu einer ausgeprägten bronchialen Hyperreagibilität führen kann. Die Erkrankung verläuft eher protracted, häufig mit Unwohlsein, Halsschmerzen, mildem Fieber über 3–5 Tage. Nicht selten sind Mykoplasmen-Infekte mit Kopfschmerzen und Arthralgien bzw. Myalgien verbunden. Klinisch sind typischerweise die Auskultationsbefunde spärlich. Daher stammt auch der etwas verwirrende Begriff »atypische Pneumonie«, der in den letzten Jahren vermehrt infrage gestellt wird. Radiologisch zeigen sich tendenziell eher interstitielle Infiltrate, aber auch lobäre Konsolidationen und nicht selten eine hiläre Lymphadenopathie. Gerade das Wheezing kann insbesondere ohne radiologische Diagnostik zu einer Fehleinschätzung der Symptomatik mit Interpretation als Asthma bronchiale führen. Bei Kindern mit für Mykoplasmen suggestiver Klinik sollte ein Erregernachweis (► Kap. 17) angestrebt werden.

■ Spezifische Symptome/Aspekte der Chlamydienpneumonie

Chlamydien sind obligate intrazelluläre Bakterien, die einen biphasischen Entwicklungszyklus aufweisen, in dem sie zwischen einer extrazellulären infektiösen Form (Elementarkörperchen) und einer intrazellulären metabolisch aktiven Form (Retikularkörperchen) alternieren. Die verschiedenen Mitglieder der Familie der Chlamydia umfassen *Chlamydia trachomatis* (Erreger des Trachoms, der neonatalen Ophthalmie, des Lymphgranuloma venereum sowie der neonatalen Pneumonie), *Chlamydia psittaci* (Erreger der Ornithose) sowie *Chlamydia pneumoniae* (heute wird vermehrt auch der Begriff *Chlamydia pneumoniae* verwendet). *C. pneumoniae* wird je nach Studie und Nachweismethode für 6–22% der unteren Atemwegsinfekte bei Kindern verantwortlich gemacht. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 21 Tagen kommt es zu manchmal schleichenden, manchmal abrupt einsetzenden Symptomen. Der Husten ist oft stakkatoartig und persistiert häufig über 2–6 Wochen. Oft finden sich Symptome der Pharyngitis, Laryngitis, Otitis oder Sinusitis. Die Psittacose ist bei Kindern selten und tritt eigentlich nur bei regelmäßigem Kontakt mit Vögeln auf (Papageien, Sittiche, Tauben, Truthähne usw.). Sie ist durch einen abrupten Fieberbeginn, trockenen Husten und Malaise, verbunden mit Kopfschmerzen charakterisiert. Klinisch kann die Chlamydienpneumonie praktisch nicht von weiteren atypischen bzw. viralen Pneumonien unterschieden werden. Radiologie und Labor sind unspezifisch und lassen keine ätiologische Klärung zu.

■ Spezifische Symptome/Aspekte der Mykoplasmenpneumonie

Mykoplasmaspezies sind die kleinsten freilebenden Organismen und gehören aufgrund einer fehlenden Zellwand zu den

Mollicutes (mollis = weich, cutis = Haut). Beim Menschen konnten 16 Spezies isoliert werden darunter ist *Mykoplasma pneumoniae* die wichtigste. Mykoplasmen sind aufgrund der fehlenden Zellwand in der Gram-Färbung nicht sichtbar. Mykoplasmen binden mittels interaktiven Adhäsinen an die zilienträgenden Atemwegszellen. Die Adhäsion schützt den Erreger vor der mukoziliären Clearance. Durch die Freisetzung von Wasserstoffperoxid werden zusätzlich die Zilienfunktion gestört und die Atemwegsepithelzellen geschädigt. Gleichzeitig führt das Wasserstoffperoxid zur Veränderungen der Erythrozytenmembran und der Erythrozytenantigene, wodurch es zu Hämolyse und Bildung von Kälteagglutininen kommen kann. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen kommt es in der Regel zu gradueller Zunahme von Symptomen mit Halsschmerzen und Heiserkeit gefolgt von unstillbarem, initial trockenem, im Verlauf produktivem Husten und Fieber. Bei 3–10% der Kinder mit einer Mykoplasmeninfektion kommt es zu einer Pneumonie. In der Regel ist der Verlauf eher leicht und die Erkrankung ist meistens selbstlimitierend, wobei der postinfektiöse Husten über Wochen persistieren kann. Im Säuglingsalter können schwere Verläufe mit respiratorischer Globalinsuffizienz vorkommen. Bekannte, wenn auch seltene Langzeitkomplikationen sind eine chronische interstitielle pulmonale Fibrose, die Bronchiolitis obliterans und das Swyer-James-Syndrom (► Kap. 32).

■ Virale Pneumonie

Respiratorische Viren folgen normalerweise einem saisonalen Aktivitätsmuster und sind in diesen Zeiten eher wahrscheinlich als Ursache für Pneumonien verantwortlich. Virale untere Atemwegsinfekte treten eher bei jüngeren Kindern und Säuglingen auf, und die Kinder präsentieren sich häufig mit Wheezing, subfebrilen Temperaturen (<38,5°C) und ausgeprägten Einziehungen sowie klinisch fassbarer Überblähung. Die Atemfrequenz kann, muss aber nicht obligat erhöht sein. Radiologisch zeigen sich häufig fleckige Infiltrate sowie atelektatische Bezirke sowie charakteristischerweise Zeichen der Überblähung. Gerade größere atelektatische Bezirke können auch mit einem lobären Infiltrat verwechselt werden. In der Regel präsentiert sich die virale Pneumonie histopathologisch als interstitielle Pneumonitis mit lymphozytärer Infiltration. Bei schweren Infekten finden sich auch Viren in den alveolären Zellen.

■ ■ Spezifische Aspekte der RSV-Pneumonie

Epidemien mit RSV treten vor allem im Spätherbst und Winter auf. Die RS-Viren gehören zu den Paramyxoviridae. Das virale Genom kodiert für 8 strukturelle und 2 nichtstrukturelle Proteine. Die wichtigsten strukturellen Proteine sind das Glykoprotein G, welches für die Bindung an die Atemwegsepithelzelle verantwortlich ist, sowie das Glykoprotein F, welches die Viruspenetration in die Wirtszelle und die Syncytiumproduktion erlaubt. Beide Proteine sind auch wichtig in der Entwicklung der Immunantwort. Typischerweise ist die Erstinfektion fast immer symptomatisch, während Reinfektionen in der Regel milder verlaufen. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion (infizierte nasopharyngeale Sekrete)

und durch Tröpfcheninfektion. Die Erreger können die Infektiosität auf Oberflächen, wie z.B. an Händen, über Stunden beibehalten, weshalb gerade in Kinderkrippen und Kliniken das Übertragungsrisiko besonders hoch ist. Die Inkubationszeit beträgt etwa eine Woche. Neugeborene präsentieren sich oft primär mit zentralen Apnoen, während das typische Bild der Bronchiolitis klassischerweise die Hauptpräsentation bei Säuglingen darstellt. RSV-Pneumonien treten im Gegensatz dazu eher im Vorschulalter sowie bei Kindern mit erhöhtem Risiko auf. Dies sind vor allem Frühgeborene, Säuglinge mit bronchopulmonaler Dysplasie, Kinder mit kongenitalen Herzvitien, angeborener oder erworbener Immundefizienz, nach Organ- oder Knochenmarktransplantation, aber auch Kinder mit chronischen Lungenkrankheiten wie die Zystische Fibrose. RSV-bedingte Pneumonien und die Bronchiolitis kommen oft gemeinsam vor und können nicht scharf voneinander abgegrenzt werden (► Kap. 27.1). Die Mortalität ist insgesamt niedrig und liegt für die ambulant erworbene RSV-Infekte bei 0,005–0,02%, bei hospitalisierten Kindern im Bereich von 1–3%, jedoch höher bei Risiko-Kindern.

■ Spezifische Aspekte der Influenzapneumonie

Saisonale Influenza-Epidemien entstehen aufgrund von Veränderungen in der Antigenstruktur (antigenic shift), welche durch Hämagglutinin- und Neuraminidase-Glykoproteine gebildet wird. Die meisten schweren Komplikationen bei einer Influenzainfektion betreffen den Respirationstrakt und können in verschiedene Kategorien unterteilt werden:

- Primäre virale Pneumonie
- Sekundäre bakterielle Pneumonie
- Exazerbation einer zugrunde liegenden pulmonalen Vorerkrankung

Die primäre virale Pneumonie gilt als die schwerste Manifestation einer Infektion mit Influenzaviren. Der Verdacht liegt nahe bei einer raschen respiratorischen Verschlechterung innerhalb von 2–5 Tagen mit zunehmender Atemnot bei einem Kind mit klassischen Grippe-symptomen. Kinder mit chronischen Atemwegs- und Lungenkrankheiten (z.B. Zystische Fibrose, schweres Asthma), kardialer oder neurologischer Vorerkrankung oder reduzierter Immunabwehr (Immundefekte, Immunsuppression) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine pulmonale Beteiligung im Sinne einer primären Influenzapneumonie, aber auch für eine sekundäre bakterielle Pneumonie. Die Inkubationszeit dauert im Schnitt zwischen 24 und 48 h, wobei bereits nach 24 h Viren ausgeschieden werden. Die Übertragung erfolgt in der Regel aerogen über die Inhalation von Viren enthaltenden Tröpfchen. Die Viren binden mittels des Oberflächen-Hämagglutinin an die zilienträgenden Atemwegsepithelzellen. Durch die mukoziliäre Clearance sowie spezifische sekretorische IgA-Antikörper wird ein Teil der Viren abgefangen bzw. eliminiert. Bei Patienten mit reduzierter mukoziliärer Clearance (Zystische Fibrose, primäre und sekundäre Ziliendyskinesie, schweres Asthma, aktive Raucher), wie auch bei Kindern mit einem sekretorischen IgA-Antikörpermangel kann sich die Infektion ungehindert fortsetzen. Dies kann auch Kinder betreffen, die

aufgrund eines noch nicht stattgehabten Kontakts mit Influenzaviren noch keine spezifischen IgA-Antikörper gebildet haben. Die Viren dringen in die Epithelzellen ein, wo die Virusreplikation stattfindet und die Synthese von für die Zelle lebenswichtigen Proteinen blockiert wird. Dadurch kommt es zu einem frühen Zelltod. Bei unkontrollierter Ausbreitung des Infekts kommt es zur primären Pneumonie. Diese ist charakterisiert durch Ulzerationen der Atemwegsmukosa mit der Entwicklung einer nekrotisierenden Tracheobronchitis sowie die alveoläre Infiltration mit Hämorrhagien, Fibrinbildung und zellulärer Exsudaten bis zur Ausbildung azellulärer hyaliner Membranen. Das Blutbild zeigt häufig eine Leukopenie und Thrombozytopenie. Radiologisch stehen kleinfleckige Infiltrate und interstitielle Veränderungen im Vordergrund, während lobäre Infiltrate und Pleuraergüsse selten sind. Viele der Patienten mit primärer Influenzapneumonie benötigen ventilatorischen Support.

Patienten mit sekundärer bakterieller Pneumonie zeigen eine im Gegensatz zur primären Virus-pneumonie um einige Tage verzögerte respiratorische Verschlechterung.

Die Klinik bei unkomplizierten Luftwegsinfekten mit Influenzaviren unterscheidet sich dagegen kaum von anderen viralen Atemwegserkrankungen. Kleinkinder und Säuglinge präsentieren sich mit dem klinischen Bild einer Bronchiolitis und/oder Bronchitis. Bei älteren Kindern kann es zu einer ausgeprägten bronchialen Hyperreagibilität kommen, verbunden mit einer teils über Wochen persistierenden unspezifischen Hustensymptomatik. Bei Kindern mit Asthma kommt es gehäuft zu obstruktiven Exazerbationen. Koinfektionen mit Influenzaviren und bakteriellen Pneumonie-Erregern kommen aufgrund synergistischer Interaktionen gehäuft vor. Die virale Neuraminidase schädigt die Atemwegsepithelzellen, wodurch es zur vereinfachten Bindung und Invasion der bakteriellen Erreger kommt. Die bakterielle Pneumonie und das ARDS sind für die erhöhte Mortalität und Morbidität im Rahmen von Pandemien, wie z.B. der H1N1-Pandemie verantwortlich.

■ Spezifische Aspekte der Masernpneumonie

Masernviren werden mit hoher Kontagiosität über Atemwegssekrete übertragen. Die Erkrankung ist assoziiert mit einer hohen Morbidität, vor allem durch Otitis media acuta, Pneumonie oder Enzephalitis. Nahezu bei allen Maserninfektionen ist der Atemwegstrakt mitbetroffen. Manche Kinder zeigen das Bild einer Bronchiolitis. Die Masernpneumonie ist die häufigste relevante Komplikation einer Maserninfektion und tritt in bis zu 10% der betroffenen Kinder auf. Sie ist für die meisten mit Masern assoziierten Todesfälle verantwortlich. In 25–35% der Fälle kommt es zu einer sekundären bakteriellen Pneumonie. Dabei werden *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* am häufigsten als verantwortliche Erreger gefunden. Bei latenten Tuberkulose-Infekten kann es zu einer Exazerbation kommen, teils mit Entwicklung einer Milirtuberkulose. Eine bekannte Komplikation der Masernpneumonie ist das Pneumomediastinum. Ein Vitamin-A-Mangel, wie er häufig in Entwicklungsländern vorkommt, führt zu einer erhöhten Mortalität durch Masern. Bei

immunsupprimierten Kindern ist eine progressive diffuse Pneumonitis die häufigste Todesursache.

■ Spezifische Aspekte der Adenoviruspneumonie

Adenoviren gehören zu den hüllenlosen Doppelstrang-DNA-Viren. Bis heute sind 52 verschiedene Serotypen und 7 Spezies (A bis G) bekannt. Infekte kommen über das ganze Jahr vor, Epidemien treten jedoch gehäuft in den Wintermonaten auf. Die Ansteckung erfolgt über aerosolisierte Tröpfchen, fäkal-oral, aber auch über Kontakt mit kontaminierten Oberflächen. Die Inkubationsperiode dauert 2–14 Tage. Ein asymptomatisches Trägertum kann über Wochen bis Monate persistieren. Infektionen treten nach akuter Exposition aber auch durch eine Aktivierung einer latenten Besiedelung auf. Bis zu 20% der Kinder mit einem Atemwegsinfekt durch Adenoviren (vor allem durch die Serotypen 1, 3, 4, 7, 11 und 21) entwickeln eine Pneumonie. Klinisch zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei bakteriellen Pneumonien, insbesondere tritt hohes Fieber auf und hohe CRP-Werte wie auch eine Leukozytose sind häufig. Radiologisch imponieren eher kleinfleckige Infiltrate und eine deutliche Überblähung. Typischerweise kommt es zu einer nekrotisierenden Entzündung im Bereich der kleinen Bronchien und Bronchiolen bzw. zu einer Alveolitis. Das regenerierte Atemwegsepithel zeigt häufig einen bleibenden Zilienverlust und lokale narbige Veränderungen. In den meisten Fällen ist die Erkrankung selbstlimitierend. Funktionelle Folgezustände nach Adenoviruspneumonien sind aber nicht selten. Sie umfassen die Entwicklung von lokalen Bronchiektasen oder einer Bronchiolitis obliterans. Als Folge der nekrotisierenden Entzündung kann es infolge verminderter Perfusion zur Entwicklung einer einseitigen (sehr selten beidseitigen) hyperluziden Lunge kommen (Swyer-James – oder McLeod-Syndrom). Bei immunkompromittierten Kindern kommt es in bis zu 10–30% der Fälle zu einem schweren Atemversagen. Die Mortalität bei einer Adenoviruspneumonie kann bei diesen Kindern bis zu 50% betragen.

■ Spezifische Aspekte der Pneumonie durch Viren der Herpesgruppe

Eine Pneumonie durch Herpes simplex kann durch die Aspiration von oropharyngealen Sekreten, welche Herpes simplex enthalten, ausgelöst werden. Dabei kommt es zur tracheobronchialen Infektion mit Entwicklung von Schleimhautulzera. Bei weiterer Ausbreitung resultiert eine fokale bis multifokale Pneumonie. Die neonatal erworbene Herpes-simplex-Infektion (Infektion intra partum) führt zu einem septischen Zustandsbild, welches sich gegen das Ende der ersten Lebenswoche präsentiert, mit der Entwicklung einer Pneumonie. Die Letalität beträgt bis 90%. Während es jenseits des Neugeborenenalters bei gesunden Kindern kaum je zu einer Herpes-simplex-Pneumonie kommt, entwickeln immunkompromittierte Patienten typischerweise beidseitige interstitielle Pneumonien.

Die Übertragung von Varizella-zoster-Viren geschieht über Tröpfchen oder direkten Kontakt. Im Rahmen einer primären Varizella-zoster-Erkrankung kommt es bei Kindern <5 Jahren in ca. 1:7000 Fällen und bei Jugendlichen in ca. 1:

4000 Fällen zu einer Viruspneumonie. Immunsupprimierte Patienten haben ein hohes Risiko für disseminierte Varizella-zoster-Infekte, mit der Entwicklung einer interstitiellen Pneumonie, Hepatitis und Enzephalitis. Pneumonien durch Zytomegalievirus (CMV) kommen nach vertikaler peri- und postnataler Übertragung (Aspiration von CMV-haltigen Sekreten, z.B. auch Muttermilch) Infektion vor. Dabei kommt es typischerweise neben weiteren Symptomen, wie Ikterus, Wachstumsverzögerung und intrazerebralen Verkalkungen, zu einer oft afebrilen interstitiellen Pneumonie. Nach dem Neugeborenenalter treten CMV-Pneumonien in der Regel, aber nicht exklusiv, bei immunsupprimierten Kindern auf.

■ Spezifische Aspekte weiterer humanpathogener Viren

Das humane Metapneumovirus (hMPV) gehört zur Familie der Paramyxoviridae und ist entfernt verwandt mit RSV sowie dem Masernvirus. Das klinische Spektrum der hMPV-Infektion ist ähnlich der RSV-Infektion und führt typischerweise zu obstruktiven Symptomen. Untere Atemwegsinfekte mit hMPV treten bei Kindern im Alter von <12 Monaten, bei Kindern mit vorbestehender Lungenkrankheit oder bei ehemaligen Frühgeborenen auf. Rund 10% der Kinder mit einem hospitalisationspflichtigen hMPV-Infekt zeigen klinisch und radiologisch das Bild einer Pneumonie, mit der höchsten Prävalenz bei Kindern im Alter von <12 Monaten (44%). Eine Koinfektion mit RSV führt zu einem deutlich schwereren Krankheitsbild und erhöht das Risiko der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung um das 10-Fache. Bei immunkompromittierten Kindern kann eine Infektion mit hMPV sehr schwer verlaufen und ist von einer relevanten Mortalität begleitet. Bei Patienten nach Lungentransplantation kann ein Infekt mit hMPV zu akuter Abstoßung oder zur Entwicklung einer Bronchiolitis obliterans führen.

Das humane Bocavirus (BO für Bovine und CA für Canine) gehört zu der Familie der Parvoviridae. Bocavirus wurde serologisch bei rund 12% der Kinder mit einer CAP identifiziert. Bei hospitalisierten Kindern mit humaner Bocavirusinfektion zeigt sich in 10–75% der Fälle eine Pneumonie. Die klinische Bedeutung ist aktuell noch unklar.

Pneumonien durch Rhinoviren kommen vor, sind aber gegenüber der rhinovirusinduzierten Bronchitis bzw. Asthma-Exazerbation selten.

■ Klinische Symptome und besondere Aspekte bei Infektionen mit Pilzen

Pilzpneumonien sind bei immunkompetenten Kindern eine Rarität und treten in der Regel nur im Rahmen von geografisch kleinräumigen Epidemien auf. In Europa kommen Pilzpneumonien entsprechend praktisch nur bei immunkompromittierten Kindern vor. Die Infektion tritt nach der Inhalation von Pilzsporen bzw. -konidien oder nach Reaktivierung einer latenten Besiedelung auf. Epidemische Pathogene sind u.a. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Bei immunkompromittierten Kindern sind Komplikationen einer Pilzpneumonie infolge einer hämatogene Dissemination in

■ **Tab. 26.7** Virale versus bakterielle Pneumonie

	Hinweisend für virale Pneumonie	Hinweisend für bakterielle Pneumonie
Alter	<5 Jahre	>5 Jahre
Epidemische Situation	Aktuelle Virusepidemie	–
Anamnese	Langsamer Beginn	Schneller Beginn
Klinische Symptomatik	Rhinitis, Obstruktion	Hohes Fieber, Tachypnoe
Labor		
– Leukozyten	– <10 G/l	– >15 G/l
– CRP	– Mäßig erhöht	– Stark erhöht
– Procalcitonin	– <0,1 µg/l	– >0,5 µg/l
Thorax-Röntgen	Bilaterale kleinfleckige Infiltrate oder interstitielle Veränderungen	Lobäre oder segmentale Infiltrate
Effekt der antibiotischen Therapie	Langsam bis nicht wirksam	Schnell wirksam

Hirn, Meningen, Haut, Leber, Herz und Augen gefährdet bzw. die Entwicklung einer Pilzsepsis. Die Invasion in Blutgefäße kann zu Hämoptyse, Infarzierung (z.B. Lungeninfarkt, Myokardinfarkt), zerebralen Embolien und Blindheit führen (► Abschn. 26.6).

■ Diagnostik: Generelle Aspekte

Die Diagnose der Pneumonie ist primär eine klinische. Eine Pneumonie kann angenommen werden bei einem Kind mit hohem Fieber, Tachypnoe, Kurzatmigkeit, Husten, interkostalen Einziehungen und einem Auskultationsbefund mit diskontinuierlichen, in der Regel inspiratorischen feuchten Rasselgeräuschen. Die weiteren Untersuchungen, wie Radiologie und Labor, dienen vor allem der Bestätigung der Diagnose. Einen Überblick gibt ■ Tab. 26.7.

■ Diagnostik: Bildgebung

■ ■ Indikationen

Bei typischer Klinik und fehlender Hospitalisationsbedürftigkeit ist bei Kindern im Alter von >2 Jahren die Anfertigung eines Thorax-Röntgenbildes nicht erforderlich und wird in aktuellen Leitlinien (British Thoracic Society, Pediatric Infectious Diseases Society) nicht empfohlen. Die routinemäßige Durchführung von Thorax-Röntgenuntersuchungen erhöht die Wahrscheinlichkeit Antibiotika zu verschreiben ohne relevante Beeinflussung des klinischen Verlaufs. Indiziert ist ein Thoraxbild bei ausgeprägter Klinik (Hospitalisationsbedürftigkeit) und Hypoxämie, bei fehlendem Ansprechen auf die initiale antibiotische Therapie oder atypischem Verlauf. Dabei genügt in aller Regel ein antero-posteriore Bild (► Kap. 13.1). Nur bei unklarem Befund oder rundherdähnlichem Infiltrat sollte zusätzlich eine laterale Aufnahme erfolgen. Bei Kleinkindern mit Fieber >39°C ohne klaren Infektfokus und fehlender Klinik für eine Bronchiolitis wird eine Thorax-

Röntgenaufnahme empfohlen. Die Häufigkeit von pneumonietypischen radiologischen Veränderungen bei Säuglingen und Kleinkindern mit hohem Fieber und Leukozytose mit Linksverschiebung (toxische Zeichen), jedoch ohne weitere klinische Zeichen einer Pneumonie schwankt zwischen 6–25%.

■ ■ Radiologische Befunde

Die Bronchopneumonie ist charakterisiert durch mehrherdige, fleckförmig konfluierende Transparenzminderungen, die häufig von streifenförmigen peribronchialen Infiltraten begleitet werden. Dieses Bild ist typisch bei Säuglingen und Kleinkindern (■ Abb. 26.5).

Die Segment- oder Lobärpneumonie ist charakterisiert durch homogene, großflächige, scharf begrenzte und in der Regel den Lappengrenzen folgende Verschattungen (■ Abb. 26.6).

Retikulonoduläre und interstitielle Veränderungen werden häufiger bei viraler Pneumonie oder bei atypischen Erregern gefunden (■ Abb. 26.7). Disseminierte kleine Noduli sind typisch für Pneumonien durch Pneumozystis jiroveci oder aber auch die Miliar-Tuberkulose.

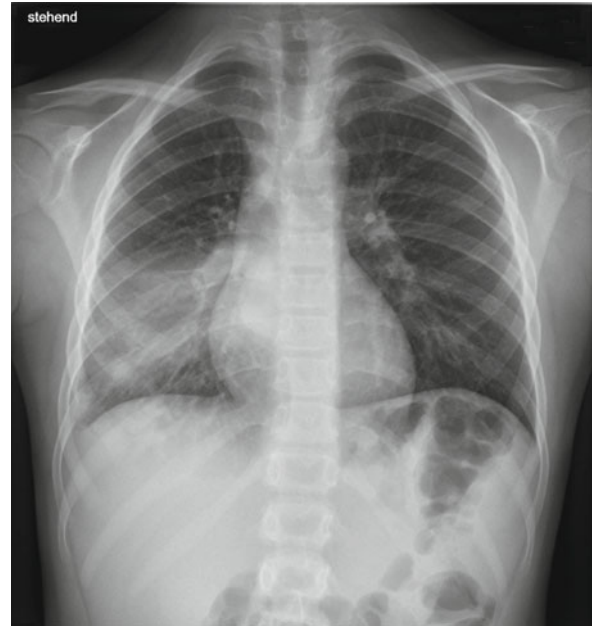
Primär abszedierende Pneumonien sind in der Regel von einem Pleuraerguss begleitet. Häufig handelt es sich dabei nicht um singuläre Abszesse, sondern um multiple, teils luftgefüllte, teils mit purulentem Sekret gefüllte Pneumatozelen.

■ ■ Wertigkeit der Radiologie in Diagnostik und Management

Im Management der Pneumonie wird die Wertigkeit der Thorax-Röntgenuntersuchung limitiert einerseits durch die fehlende Standardisierung der die Pneumonie definierenden Terminologie, andererseits durch die ungenügende Korrelation zwischen den radiologischen Befunden und der Klinik. Die radiologischen Veränderungen können aufgrund der gerin-

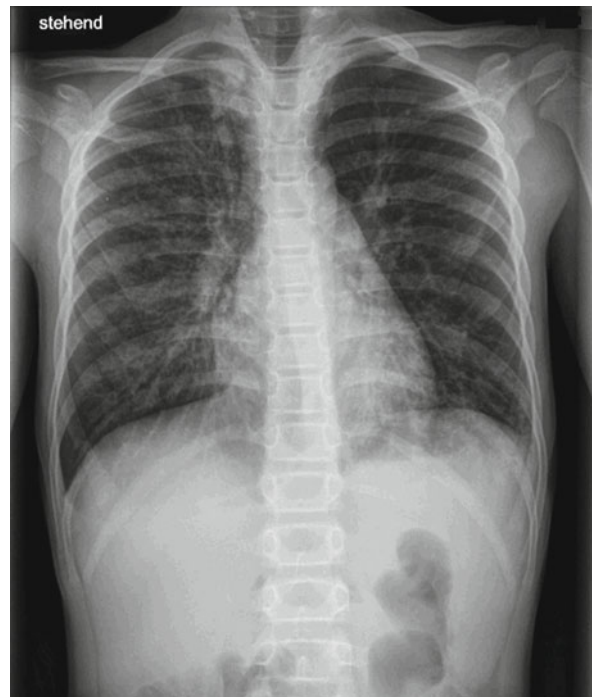


■ Abb. 26.5 Bronchopneumonie



■ Abb. 26.6 Lobärpneumonie

gen Spezifität höchstens gewisse Hinweise auf die mögliche Ätiologie der Pneumonie geben, diese aber nicht nachweisen. Alveoläre Infiltrate werden häufiger bei bakteriellen Pneumonien beschrieben, während interstitielle Veränderungen eher bei viraler Ätiologie oder atypischen Erregern gefunden werden. Es ist schwierig bis unmöglich, segmentale Konsolidierungen von segmentalen Atelektasen zu unterscheiden. Letztere werden bei einem Viertel der Kleinkinder mit viralen unteren Atemwegsinfekten gefunden. Für die so genannte atypische Pneumonie, z.B. durch Mykoplasmen, gibt es kein pathognomonisches radiologisches Bild. Alle Veränderungen, wie lobäre Infiltrate, interstitielle Zeichnungsvermehrung oder hiläre Lymphadenopathien werden gefunden; Pleuraergüsse sind jedoch selten. Die Anfertigung von Kontroll-Röntgenbildern ist dann sinnvoll, wenn die Klinik atypisch verläuft, das Ansprechen auf die Therapie nicht den Erwartungen entspricht, bei zunehmender Dyspnoe, respektive bei steigendem Sauerstoffbedarf. Eine routinemäßige Kontrolle bei problemlosem Verlauf wird weder bei Entlassung noch nach »Abheilung« der Pneumonie empfohlen. Wenn sich die Pneumonie als rundherdähnliche »Masse« präsentiert, bei lobären Atelektasen, oder wenn Hinweise für bronchiale Abnormalitäten bestehen, sollte eine Röntgenkontrolle frühestens 6–8 Wochen nach klinischer Abheilung erfolgen. Dies gilt aber auch bei rezidivierenden Pneumonien, vor allem wenn diese immer denselben Lungenlappen betreffen, da sich dahinter eine kongenitale pulmonale Malformation verbergen kann. Es ist wichtig mit der Nachkontrolle zuzuwarten, da in bis 30% der Fälle auch nach 3–7 Wochen noch radiologische Veränderungen, wie eine interstitielle Zeichnungsvermehrung oder kleine Atelektasen nachgewiesen werden können.



■ Abb. 26.7 Atypische Pneumonie

■ Wertigkeit der Lungensonografie in Diagnostik und Management

Auch wenn das Thorax-Röntgenbild nach wie vor die Referenzmethode in Diagnostik und Follow-up der Pneumonie ist, wird in den letzten Jahren vermehrt auch die Sonografie

der Lunge eingesetzt. Dabei können subpleural gelegene fleckförmige und großflächige Konsolidationen, aber auch Aero-bronchogramme und B-Linien dargestellt werden.

Der große Vorteil gegenüber der Radiologie ist die fehlende Strahlenbelastung, was bei repetitiven Untersuchungen wichtig sein kann. Bei peripher gelegenen Pneumonien mit subpleuralen Infiltraten ist die diagnostische Wertigkeit vergleichbar mit der Radiologie. Perihiläre Infiltrate können jedoch mittels Sonografie nicht nachgewiesen werden. Im Nachweis von Pleuraergüssen ist die Sonografie dem konventionellen Röntgen überlegen.

■ Diagnostik: Labor

■ ■ Generelle Aspekte

Bei nicht hospitalisationsbedürftigen Kindern mit typischer Klinik kann auf die Durchführung von Laboruntersuchungen verzichtet werden. Typischerweise sind bakterielle Infekte mit Leukozytose und Linksverschiebung (toxische Zeichen) sowie erhöhtem C-reaktivem-Protein (CRP) verbunden. Das Problem ist ein großer Überlappungsbereich und eine relevante Heterogenität der Werte zwischen viralen und bakteriellen Infekten

■ ■ Wertigkeit der Messung von Akut-Phase-Proteinen in Diagnostik und Management

Die Bestimmung von Akut-Phase-Proteinen wie CRP oder Prokalcitonin erfolgt mit dem Ziel, eine bakterielle Ätiologie der Pneumonie zu bestätigen oder auszuschließen. Das Problem ist, dass es keinen generell gültigen Cut-off-Wert gibt, welcher zwischen bakterieller und viraler oder atypischer Genese unterscheiden lässt und es eine breite Überlappung der Werte bei bakteriellen und viralen Pneumonien gibt. Eine Meta-Analyse von 8 pädiatrischen Studien ergab für Cut-off-Werte für das CRP von 40–60 mg/l eine Sensitivität für die Detektion einer bakterieller Ätiologie zwischen 17% und 76% und eine Spezifität zwischen 53–88%. Gerade bei Infekten mit Influenza- oder Adenoviren können die Akut-Phase-Proteinwerte vergleichbar hoch sein wie bei bakteriellen Pneumonien. Die CRP-Werte sind zudem nicht voraussagend oder spezifisch für den Schweregrad einer Pneumonie und zeigen keine Assoziation zu den radiologischen Befunden. Kinder mit lobären Infiltraten in der Thorax-Röntgenaufnahme (Lobärpneumonie) haben vergleichbar hohe CRP-Werte wie Kinder mit peribronchialen oder kleinfleckigen Infiltraten (Bronchopneumonie). Kinder mit signifikantem Pleuraerguss zeigen typischerweise sehr hohe CRP-Werte, aber auch hier ist die Spezifität gering.

■ ■ Wertigkeit der Messung von Blutbild in Diagnostik und Management

Blutbildveränderungen bilden ein weiteres Puzzleteil in der Pneumoniediagnostik, erlauben aber keine definitiven Rückschlüsse auf die Ätiologie. Leukozytenzahlen von $>15000/\mu\text{l}$ haben lediglich eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von rund 60% für die Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Pneumonien. Bei einem Cut-off-Wert von $10000/\mu\text{l}$ Leukozyten sinkt die Sensitivität auf 28% und steigt

die Spezifität auf 63% an. Auch für die Differenzialanalyse des weißen Blutbildes gibt es eine breite Überlappung der Werte bei bakteriellen und viralen Pneumonien. Während bei einer ambulant betreuten Pneumonie die Untersuchung des Blutbildes nicht notwendig ist, sollte bei Kindern mit ausgeprägter Klinik eine Blutbildanalyse erfolgen. Es ist wichtig, diese im Kontext zu den klinischen Befunden und weiteren Laborresultaten wie auch radiologischen Zeichen zu interpretieren.

■ ■ Erregernachweis

Das primäre Ziel des Erregernachweis ist, die antibiotische Therapie gezielt mit möglichst engem Spektrum durchzuführen (► Kap. 17). Dies führt nicht nur zu einer Reduktion der Resistenzentwicklung, sondern auch zu einer relevanten Kostenminderung. Bei einer ambulant behandelten Pneumonie besteht generell keine Notwendigkeit, den Erreger nachzuweisen. Hingegen sollte bei hospitalisationspflichtigen Kindern ein Keimnachweis angestrebt werden. Dieser ist nicht nur hilfreich für die Einleitung einer möglichst erregerspezifischen antibiotischen Therapie, sondern auch für die korrekte Kohortierung von Kleinkindern mit viralen Infekten unabdingbar.

Blutkultur Positive Blutkulturen dokumentieren den verantwortlichen Erreger und liefern wichtige epidemiologische Daten; allerdings sind sie oft negativ, zudem lassen sich Erreger, wie Mykoplasmen oder Viren nicht nachweisen. Bei nicht hospitalisationspflichtigen Kindern sind Blutkulturen in weniger als 2% der Fälle positiv, während sie bei hospitalisierten Kindern in zwischen 1,4–3,4% der Fälle, bei stringenter Indikationsstellung in bis 11% der Fälle positiv sind. Etwas höhere Raten finden sich bei Kindern mit Pleuropneumonien (13–26%). Die Durchführung von Blutkulturen wird bei ambulant betreuten Kindern, welche normal immunisiert sind, nicht empfohlen. Sie sollten jedoch bei Kindern, welche nach Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie zunehmende Symptome entwickeln oder sich kontinuierlich verschlechtern, durchgeführt werden. Bei Kindern mit Verdacht auf bakterielle Pneumonie, welche hospitalisiert werden müssen, sollten wenn immer möglich Blutkulturen abgenommen werden.

Sputum Eine Untersuchung von spontan expektoriertem oder provoziertem Sputum sollte bei hospitalisierten älteren Kindern (ab Schulalter) vor Einleitung einer antibiotischen Therapie angestrebt werden. Bei der Interpretation des Sputumresultats muss eine mögliche Kontamination mit Sekret aus den oberen Atemwegen mit in Betracht gezogen werden. Hierfür sollte die Beurteilung des Grampräparats herangezogen werden.

Abstriche und Nasopharyngealsekret Die Untersuchung des Nasopharyngealsekrets ist für die Evaluation von bakteriellen Erregern der unteren Atemwege ungeeignet. Bei jungen Kindern, bei welchen eine virale Ätiologie in Betracht gezogen wird, gehört die Entnahme und Analyse des Nasopharyngealsekrets hingegen zur primären Diagnostik. Die Sensitivität

Tab. 26.8 Zusammenfassung der diagnostischen Wertigkeit verschiedener Untersuchungen. (Aus: British Thoracic Society Standards of Care Committee 2002, Coote u. McKenzie 2000)

Test	Diagnostische Wertigkeit	Falsch positive Rate	Falsch negative Rate
Blutkultur	++++	–	+++
Viraler Antigennachweis (Nasopharyngealsekret)	+++	–	+
Viruskultur	+++	–	++
Serumantigen	++	+	++
Urinantigen	+	++	++
Gepaarte Antikörpertiter	+++	+	++
Bakterielle Kultur des Nasopharyngealsekrets	–	+++	+
Bakterielle Kultur der Lungenpunktion	++++	–	+
Blutbild	–	+++	+++
Blutsenkungsreaktion	–	+++	+++
CRP	–	+++	+++

erreicht bis 80%, besonders bei Säuglingen. Bei einem positiven Virusnachweis ist eine bakterielle Ursache der Pneumonie eher unwahrscheinlich, allerdings sind bakterielle Superinfektionen im Rahmen von viralen unteren Atemwegsinfekten nicht selten und bakteriell-virale Mischinfekte kommen bei 23–30% von hospitalisierten Kindern mit Pneumonie vor. Für RSV und Influenzaviren gibt es Schnelltests, welche eine recht gute Sensitivität aufweisen. Bei einem negativen Virusnachweis trotz für eine virale Pneumonie suggestiver Klinik sollte die Untersuchung wiederholt werden. Mykoplasmen und Chlamydien werden mittels PCR-Untersuchung des Rachenabstrichs gesucht. Im Falle der *C. trachomatis* wird der Nachweis mittels PCR aus dem Konjunktivalabstrich gestellt. Tiefe Rachenabstriche, wie bei nicht expektorierenden Patienten mit Zystischer Fibrose üblich, haben in der Pneumoniediagnostik keinen Stellenwert (Tab. 26.8).

Bronchoalveoläre Lavage Die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) ist invasiv und macht unter Umständen eine Narkose notwendig (Kap. 12). Bei schwer kranken Kindern besteht ein erhöhtes Risiko für eine persistierende Hypoxie im Anschluss an die Untersuchung. Entsprechend hat eine routinemäßig durchgeführte BAL bei Kindern mit Pneumonie keinen Stellenwert. Sie sollte jedoch in Betracht gezogen werden bei Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie bei immunsupprimierten Kindern, sowie bei Kindern, welche nicht auf die empirische Antibiotikatherapie ansprechen. Neben der bakteriellen Kultur haben das Grampräparat sowie die Pilzfärbung einen wichtigen Stellenwert. Bei Verdacht auf einen viralen Infekt, insbesondere CMV, aber auch bei Pilzen ist die Durchführung einer PCR sinnvoll. Bei Kindern mit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung sollte bei der Einlage des Endotrachealtubus möglichst zeitnah eine mikrobiologische Untersuchung des Trachealsekrets

erfolgen. Besonders bei ungenügendem Ansprechen auf die eingeleitete empirische Therapie sollte bei intubierten Kindern eine bronchoskopische oder blinde BAL, allenfalls ein blinder geschützter Bürstenabstrich über den liegenden Tubus erfolgen.

Pleurapunktion Eine diagnostische Pleurapunktion mit Aspiration von Pleuraflüssigkeit sollte bei signifikantem Erguss (klinisch oder radiologisch festgestellt) immer erfolgen (Kap. 22, Kap. 36). Allerdings ist die Rate von positiven Pleurakulturen mit 18% nicht sehr hoch. Ergänzend zur Kultur sollte eine Antigenuntersuchung erfolgen (Pneumokokkenantigen). Diese kann je nach Nachweismethode (Immunoelektrophorese, Latex-Agglutination, ELISA) eine Sensitivität von bis 90% erreichen, bei einer allerdings nicht besonders hohen Spezifität von etwas mehr als 50%.

Antigentests Der Nachweis des Pneumokokkenantigens im Urin korreliert bei Erwachsenen recht gut mit positiven Sputumkulturen für *Streptococcus pneumoniae*. Allerdings sind die Daten bei Kindern widersprüchlich. Auch wenn gehäuft bei nachgewiesener Pneumokokkenpneumonie das entsprechende Antigen im Urin nachweisbar ist, kann nicht festgestellt werden, ob es sich um eine nasopharyngeale Kolonisation oder um einen invasiven Infekt handelt.

Serologie Eine Reihe von Antigen-, Antikörper- und Pneumokokken Immunkomplexmethoden stehen für die serologische Diagnostik zur Verfügung. Bis auf wenige haben sie jedoch keine genügend hohe Sensitivität und Spezifität, um als Einzeluntersuchung diagnostisch zu sein. Für *Mycoplasma pneumoniae* gilt ein Titer-Anstieg in der Komplementbindungsreaktion (KBR) nach wie vor als Goldstandard der Diagnose. IgM-ELISA-Tests sind etwa ab der zweiten Er-

■ **Tab. 26.9** Nichtinfektiöse radiologische Veränderungen (DD Pneumonie)

Krankheitsgruppe	Krankheit
Anatomische Veränderungen/ Fehlbildungen	Thymus (beachte klassische Thymuszeichen) Bronchiale Malformationen (bronchogene Zysten) Pulmonale Malformationen (Sequester, CCAM) Zwerchfellhernie Lungenhypoplasie
Pulmonale Krankheiten	Atelektasen Asthma bronchiale (Mittellappensyndrom) Zystische Fibrose Primäre Ziliendyskinesie Pulmonale Hämorrhagie Aspiration Fremdkörper Interstitielle Pneumopathien Intrathorakale Tumoren Chest-Syndrom bei Sichelzellanämie Toxische Pneumonitis (Rauchgasexposition, Ölaspilation) Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ARDS Sarkoidose Lungenembolie Pulmonale Lymphangiektasie Chylothorax
Kardiale Krankheiten	Lungenödem Vaskuläre Malformationen Kongenitale Herzdefekte Perikarditis
Systemerkrankungen	Kollagenosen Vaskulitis
Neurologische Erkrankungen	Neuromuskuläre Erkrankungen Zwerchfellparese

krankungswoche diagnostisch. Eine Kreuzreaktion mit Adenovirus und Legionellen ist beschrieben. Der Nachweis der Kälte-Agglutinine hat für *Mycoplasma pneumoniae* bei Kindern zwischen 5 und 14 Jahren einen positiven prädiktiven Wert von rund 70%. Kälte-Agglutinine kommen aber auch z.B. bei Adenovirus-Infekten vor. Eine akute *C.-pneumoniae*-Infektion ist serologisch definiert durch eine Erhöhung des IgM-Titers von mindestens 1:16 oder einen vierfachen Anstieg des spezifischen IgG. Allerdings steigen die IgM-Titer erst nach 2–3 Wochen und die IgG-Titer gar erst nach 6–8 Wochen an. Deshalb ist diese Methode für die Entscheidung einer Therapieeinleitung unbrauchbar. Für respiratorische Viren können ebenfalls gepaarte Antikörperuntersuchungen herangezogen werden. Die Serologie kann hilfreich sein, wenn

während der akuten Erkrankung eine mikrobiologische Diagnose nicht gelungen ist. Es kann deshalb sinnvoll sein, akute Serumproben zu asservieren.

■ Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose der ambulant erworbenen Pneumonie ist breit. Allerdings stehen die meisten alternativen Diagnosen bei einer typischen Klinik im Hintergrund und sind oft von weiteren, nicht pneumonietypischen Befunden begleitet. Gerade bei rezidivierenden Pneumonien, bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder atypischen Verlauf sollten weitere differenzialdiagnostische Überlegungen erfolgen. Je nach Herkunft muss immer auch an die Tuberkulose gedacht werden. In ■ Tab. 26.9 sind die wichtigsten Differenzialdiagnosen zusammengestellt.

■ Rezidivierende Pneumonien

Ein Kind mit klinisch relevanten und bestätigten rezidivierenden Pneumonien sollte immer von einem pädiatrischen Pneumologen weiter abgeklärt werden. Der erste wichtigste Abklärungsschritt ist dabei eine sehr sorgfältige und detaillierte Anamnese. Die in ■ Tab. 26.10 erwähnten Fragen sollten dabei soweit möglich beantwortet werden.

Im Weiteren muss das jeweilige Ansprechen auf die erfolgten Therapiemaßnahmen spezifisch erfragt werden. Alle vorhandenen Röntgenbilder sollten verglichen werden und im »gesunden«, d.h. infektfreien Zustand eine Thorax-Röntgenaufnahme angefertigt werden (antero-posterior und lateral). Wenn möglich sollte eine Erregerdiagnostik erfolgen (spontanes oder induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich) und allenfalls eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage in Betracht gezogen werden. Ein Schweißtest zum Ausschluss einer Zystischen Fibrose sollte auch im Zeitalter des Neugeborenen Screenings erfolgen. Bei Hinweisen für rezidivierende Aspirationen kann eine Breischluckuntersuchung mit Beobachtung des Schluckakts hilfreich sein. Zudem sollte zur Evaluation der humoralen Immunabwehr die Bestimmung der Immunglobuline inklusive Impfantikörper und Komplementfaktoren in Betracht gezogen werden (► Abschn. 26.5).

■ Therapie: Abschätzung des Schweregrades

Kinder mit einer akuten Pneumonie präsentieren sich mit einer unterschiedlichen Symptomatik. Die Abschätzung des Schweregrades ist altersabhängig und soll primär vor allem die Frage beantworten, ob ein Kind ambulant betreut werden kann oder ob es hospitalisiert werden muss. Kinder mit milder bis moderater respiratorischer Symptomatik können problemlos zu Hause behandelt werden. Der Hauptindikator für die Notwendigkeit einer Hospitalisation ist die Hypoxämie. In Entwicklungsländern ist die Hypoxie ein starker Risikofaktor für einen fatalen Verlauf. Kinder mit moderater bis schwerer Pneumonie sollten primär hospitalisiert werden. Kriterien für die Einschätzung des Schweregrades sind in der ► Übersicht aufgelistet. Sicher ist die Hypoxie (<93% im Wachzustand, <90% im Schlaf) einer der wichtigsten Gründe ein Kind zu hospitalisieren, weitere sind: schwere Atemnot, ausgeprägte

■ **Tab. 26.10** Fragen bei rezidivierenden Pneumonien

Fragen	Spezielle Punkte
Waren es wirklich Pneumonien?	Jeweils rein klinische oder/und radiologische Diagnostik? Hinweise für systemische Krankheiten (z.B. rezidivierende pulmonale Hämorrhagie im Rahmen einer Vaskulitis, Chest-Syndrom im Rahmen einer Sichelzell-Anämie)
Anzahl der Pneumonien?	2–3 Pneumonien mit zeitlich großem Abstand könnten noch normal sein
Gibt es Hinweise für die Ätiologie der Pneumonien?	Wurde jeweils eine Erregersuche durchgeführt? Virale Pneumonien/bakterielle Pneumonien Komplexe Keime, wie z.B. Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas
War immer dieselbe oder waren unterschiedliche Regionen (Lappen) der Lunge betroffen?	Oberlappen: z.B. beim Säugling mit Aspirationen, bronchogene Zyste, Kongenitale thorakale Malformation (CCAM) Mittellappen: Chronisches Mittellappensyndrom bei Asthma, PCD, Zystische Fibrose Unterlappen: Retinierter Fremdkörper, Kongenitale thorakale Malformation (CCAM oder Sequester), diaphragmatische Hernie, lokale Zwerchfellelevation
Gibt es Hinweise für rezidivierende Infektionen an anderen Organen?	Rezidivierende bakterielle Hautinfekte, Sinusitiden (z.B. beim humoralen Immundefekt)
Gibt es weitere klinische Zeichen?	Chronische Diarrhoe, Gedeihstörung (z.B. bei Zystischer Fibrose)
Sind die oberen Atemwege betroffen?	Chronische Rhinosinusitis mit posteriorer Rhinorrhoe Rezidivierende Otitis media mit Otorrhoe (z.B. bei PCD)

Tachypnoe (>70/min bei Säuglingen und >50/min bei älteren Kindern), Apnoen, Zeichen der Dehydratation, Trinkverweigerung und soziale Gründe, wenn adäquate Überwachung und Pflege nicht gewährleistet sind. Neugeborene und Säuglinge bis zum Ende des 3. Lebensmonats mit klinischer Diagnose einer Pneumonie sollten immer hospitalisiert werden.

Schweregradzeichen (modifiziert nach British Thoracic Society Standards of Care Committee)

- Tachypnoe:
 - 0–2 Monate: >60/min
 - 2–12 Monate: >50/min
 - 1–5 Jahre: >40/min
 - >5 Jahre: >30/min
- Dyspnoe mit Zeichen vermehrter Atemarbeit
- Nasenflügeln
- Einziehungen (suprasternal, interkostal, subkostal)
- Stöhnen
- Trinkverweigerung, Zeichen der Dehydratation
- Sauerstoffsättigung unter Raumluft $\leq 92\%$
- Apnoen
- Alteration der Vigilanz

Kriterien für eine intensivmedizinische Behandlung sind folgende: Hypoxämie trotz $\text{FiO}_2 > 0,6$ (SaO_2 beginnender oder etablierter Schock, zunehmende Tachypnoe oder progrediente Tachykardie und Zeichen der respiratorischen Erschöpfung mit oder ohne erhöhtem arteriellen oder kapillären CO_2 -Par-

tialdruck sowie das Auftreten von Apnoen oder die Entwicklung einer Bradypnoe mit unregelmäßiger Atmung.

Bei ≥ 1 Major- oder ≥ 2 Minor-Kriterien sollte eine Hospitalisation auf einer pädiatrischen Intensivstation in Betracht gezogen werden (■ Tab. 26.11).

■ Nichtantibiotische Therapie/Management

Die Art und Intensität des Monitorings hängt vom Schweregrad und dem Allgemeinzustand ab.

■ ■ Sauerstofftherapie

Die Indikation zur Sauerstoffgabe besteht bei $\text{SO}_2 \leq 92\%$. Dies kann über eine Nasenonde/-brille erfolgen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass gerade bei Kleinkindern mit viralen Infekten eine begleitende Rhinitis die Nasenatmung blockieren kann, was die Effektivität der nasalen Sauerstoffapplikation beträchtlich einschränkt. In diesen Fällen sollte der Sauerstoff entweder über eine Maske oder eine Head-Box appliziert werden. Wenn mehr als 2 l/min O_2 gegeben werden muss, sollte die Applikation ebenfalls über eine Maske erfolgen. Idealerweise wird der Sauerstoff angefeuchtet.

■ ■ Flüssigkeitsmanagement

Es ist essenziell, einen adäquaten Hydrationszustand zu erhalten. Durch Fieber und Tachypnoe verlieren die Kinder große Mengen an Flüssigkeit. Gleichzeitig ist in der Regel die Flüssigkeitsaufnahme durch Inappetenz und Atemnot reduziert. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen kompromittiert eine blockierte Nasenatmung zusätzlich die Flüssigkeitsaufnahme. Wenn ein adäquater Hydrationszustand

■ **Tab. 26.11** Kriterien für intensivmedizinische Therapie

Kriterien	Charakteristika
Major-Kriterien	<p>Notwendigkeit der invasiven Beatmung Akuter Bedarf an nicht invasiver Beatmung (NIPPV) Septischer Schock Hypoxämie, welche einen höheren FIO₂ benötigen als in einer Normalstation verabreicht werden kann</p>
Minor-Kriterien	<p>Ausgeprägte Tachypnoe Apnoen Stark erhöhte Atemarbeit (Einziehungen, Dyspnoe, Nasenflügeln, Stöhnen, Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur) PaO₂/FiO₂-Ratio <250 Multilobäre Infiltrate Reduzierte Vigilanz Arterielle Hypotension Ausgeprägter Pleuraerguss Wesentliche Komorbiditäten (Immunsuppression, Immundefizienz u.ä.) Schwere metabolische Azidose</p>

nicht erreicht werden kann oder bereits Zeichen der Dehydratation bestehen, muss zusätzliche Flüssigkeit mittels Magensonde oder Infusion appliziert werden. Bei intravenöser Rehydrierung sollten regelmäßig die Serumelektrolyte kontrolliert werden wegen des Risikos der Entwicklung einer inadäquaten ADH-Sekretion. Bei Säuglingen sollte die kleinstmögliche Magensonde verwendet werden, da die Nasenpassage durch die Sonde stark beeinträchtigt wird, was die Atemarbeit deutlich erhöht.

■ ■ Physiotherapie

Kinder ohne vorbestehende Störung der Sekretclearance (also ohne Zystische Fibrose, Bronchiektasien, primäre Zilienfunktionsstörung) benötigen keine Atemphysiotherapie. Mehrere kontrollierte Studien haben keinen Vorteil von Atemphysiotherapie im der Behandlung der Pneumonie gezeigt.

■ ■ Behandlung von Fieber und Schmerzen

Schmerzen sind häufige Begleitsymptome von Pneumonien, sei es durch eine begleitende Pleuritis, sei es durch infekassozierte Allgemeinsymptome wie Glieder- und Muskelschmerzen oder Kopfschmerzen, welche typischerweise Mykoplasmenpneumonien begleiten. Eine gute Schmerztherapie ermöglicht eine schnellere Mobilisation, welche sich zudem positiv auf die Sekretclearance auswirkt. Ansonsten hat die antipyretische Therapie keinen Einfluss auf den Heilungsverlauf der Pneumonie.

■ ■ Hustenblocker und Mukolytika

Der Einsatz von Hustenblockern ist grundsätzlich kontraindiziert, da Husten für die Sekretclearance essenziell ist. Ausnah-

men sind Pertussisinfektionen oder protrahierte trockene Hustenverläufe bei atypischen Pneumonien. Husten ist Zeichen einer infekbedingten Hyperreagibilität der Hustenrezeptoren (vor allem bei Infekten mit atypischen Erregern und Viren) oder Zeichen des vermehrten endobronchialen Sekrets. Daraus kann gefolgert werden, dass eine effektive Hustenblockade eher kontraproduktiv ist. Für den Einsatz von Mukolytika, welche in der Praxis gerne und häufig angewendet werden, gibt es keine Evidenz für die Wirksamkeit. Eine adäquate Hydrierung ist effektiver. Bei Säuglingen sind Mukolytika kontraindiziert.

■ Antibiotische Therapie

■ ■ Empirische antibiotische Therapie

In aller Regel liegen zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose einer Pneumonie keine Resultate der Erregerdiagnostik vor und es ist nicht sinnvoll auf diese zu warten. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem für die Altersgruppe oder die individuellen Risikofaktoren typischen Keimspektrum (■ Tab. 26.12). Generell gilt, dass ein wirksames Antibiotikum mit dem schmalsten Wirkungsspektrum angewandt werden sollte.

Die orale Gabe ist in der Regel genügend wirksam und für Kinder am besten geeignet. Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine intravenöse Therapie besser wirksam ist als eine orale Therapie. Die intravenöse Gabe ist reserviert für schwere Pneumonien und für Kinder, die eine orale Gabe nicht tolerieren. Bei ungenügendem Ansprechen auf eine orale Therapie sollte vor einer Umstellung auf ein alternatives Antibiotikum eine intravenöse Gabe in Betracht gezogen werden. Bei klinischen Zeichen einer atypischen Pneumonie sollte dagegen eher eine additive Therapie mit einem Makrolid durchgeführt werden.

Eine empirische Therapie mit Drittgenerations-Cephalosporinen sollte dann eingeleitet werden, wenn das Kind aus einer Hochrisiko-Gegend für stark gehäufte Penicillinresistenz zugewiesen wird. Hier ist die erste Wahl das Cefuroxim. Nicht-Beta-Lactam-Antibiotika, wie Vancomycin, scheinen in diesen Fällen nicht effektiver zu sein als Drittgenerations-Cephalosporine. Bei nachgewiesener Penicillinallergie sollte aufgrund des Risikos einer Kreuzallergie, welche bis zu 10% der Patienten mit einer bekannten Penicillinallergie aufweisen, nicht ein Cephalosporin gewählt werden. Alternativen sind Makrolidantibiotika und beim Schulkind Doxycyclin. In Ausnahmefällen können Levofloxacin (8-10 mg/kg/Tag), Clindamycin (40 mg/kg/Tag) sowie bei intravenöser Therapie Vancomycin (40 mg/kg/Tag) oder Gentamycin (7,5 mg/kg/Tag) gegeben werden.

■ ■ Erregerspezifische Therapie

Die erregerspezifische Therapie richtet sich nach dem jeweiligen Antibiogramm und der Resistenzbestimmung. Eine Erregersuche sollte bei einem Verdacht auf eine nosokomial erworbene Infektion und einem bei nicht adäquatem klinischen Ansprechen auf die gewählte empirische Therapie intensiviert werden. Bei Kindern, die kein Sputum expectorieren, ist dazu die Indikation für eine bronchoskopische broncho-alveoläre Lavage gegeben.

■ **Tab. 26.12** Altersentsprechende ambulante empirische Therapie

Ambulant/stationär	Alter	Therapie	
Ambulante Behandlung	<1 Monat	Keine ambulante Therapie	
	1–3 Monate		
	4–60 Monate	Amoxicillin 2-mal tgl. 40 mg/kg/Dosis per os	
	>5 Jahre	Bei klinischen Zeichen einer bakteriellen Pneumonie: Amoxicillin 2-mal tgl. 40 mg/kg/Dosis per os	Bei klinischen Zeichen einer atypischen Pneumonie: Clarithromycin* 2-mal tgl 7,5 mg/kg/Dosis
	>8 Jahre		Bei klinischen Zeichen einer atypischen Pneumonie: Doxycyclin* 1-mal tgl. 4 mg/kg/Dosis
Stationäre Behandlung	<1 Monat	Ampicillin 3-mal tgl. 33 mg/Kg/Dosis plus Gentamycin 1-mal tgl. 7,5 mg/kg/Dosis intravenös	
	1–6 Monate	Co-Amoxiclav 3-mal tgl. 33 mg/kg/Dosis (Amoxicillinanteil) intravenös [⊙]	
	>6 Monate	Ampicillin 3-mal tgl. 33 mg/kg/Dosis intravenös [⊙]	

* Allenfalls kann eine kombinierte Therapie mit Amoxicillin und einem Makrolid in Betracht gezogen werden.

⊙ Umstellung auf perorale Therapie, wenn guter AZ, Fieber regredient oder afebril, orale Gabe möglich (kein Erbrechen, kein Resorptionsproblem). Dosis per os: 2-mal tgl. 40 mg/kg/Tag.

■ ■ Dauer der Antibiotikatherapie

Die optimale Dauer einer antibiotischen Therapie kann nicht grundsätzlich festgelegt werden, da dafür die klinische Evidenz aus randomisierten Studien ungenügend ist. Eine Dauer von 10 Tagen scheint am besten evaluiert zu sein und wird entsprechend von den amerikanischen Richtlinien empfohlen. Beim nicht stationären Kind genügt bei der ambulant erworbenen Pneumonie wahrscheinlich eine Therapie über 5–7 Tage. Die Therapie bei Pneumonie mit komplexeren Erregern wie MRSA sollte länger durchgeführt werden. Wann eine intravenöse Therapie auf eine perorale Gabe umgestellt werden kann, hängt vom Schweregrad der initialen Präsentation und vom Ansprechen auf die intravenöse Therapie ab. Die Umstellung kann erfolgen, wenn eine deutliche klinische Besserung vorliegt und wenn sich keine Hinweise für eine intestinale Resorptionsproblematik ergeben. Oft kann die Umstellung bereits nach 2–3 Tagen erfolgen. Der CRP-Verlauf kann hilfreich sein, ist aber weniger wichtig zu werten als der klinische Verlauf. Die Normalisierung oder Besserung des radiologischen Befundes ist kein Kriterium für die Therapiedauer (s.a. Abschnitt Radiologie).

■ ■ Antivirale Therapie

In der Regel ist die Therapie bei viralen Pneumonien symptomatisch. Eine genügende Flüssigkeitszufuhr sowie die Sauerstoffgabe bilden die Grundpfeiler der Therapie. Bei einer RSV-Pneumonie gelten die gleichen Empfehlungen wie für die Bronchiolitis (► Kap. 27.1). Antibiotika haben weder auf die Hospitalisationsdauer noch den Schweregrad der RSV-Erkrankung einen Einfluss. Ribavirin hat zwar eine In-vitro-Aktivität gegen RSV, aber die inhalative Therapie mit Ribavirin ist weiterhin sehr kontrovers beurteilt und hat in der Standardbehandlung sicher keinen Stellenwert. Die Immunprophylaxe mit Palivizumab (Synagis) ist wenig wirksam und

teuer und damit Kindern mit hohem Risiko vorbehalten. Patienten mit einem Influenza-Infekt und hohem Risiko für einen komplizierten Verlauf sollten innerhalb der ersten 48 h eine antivirale Therapie mit Neuraminidasehemmern wie Oseltamivir oder Zanamivir erhalten. Daten zur optimalen Dosis fehlen weiterhin. Die Therapie wird in der Regel über 5 Tage fortgeführt. Die jährliche Grippeimpfung bildet die Grundlage der Prävention und sollte bei allen Kindern mit respiratorischen Vorerkrankungen sowie bei den engsten Angehörigen durchgeführt werden.

Bei Masernpneumonie hat in Entwicklungsländern die Vitamin-A-Gabe einen gewissen Stellenwert. Die sicherste Prävention ist die aktive Impfung. Leider ist gerade in Ländern wie Deutschland und der Schweiz die Impf-Compliance für die Masernimpfung ungenügend, weshalb es immer wieder zu lokalen Epidemien kommt. Im ersten Lebensjahr und bei immunsupprimierten Kindern kann eine passive Immunisierung durch Immunglobulin G bis zu 6 Tage nach Exposition erfolgen. Eine präventive Antibiotikatherapie scheint die Inzidenz der Pneumonie bei Kindern mit Masern zu reduzieren. Für eine antivirale Therapie bei weiteren respiratorischen Viren, wie Adenoviren, Parainfluenzaviren, Rhinoviren, hMPV und Bocaviren gibt es keine Daten. Die Hygienemaßnahmen mit entsprechender Kohortierung von Patienten mit viralen Infekten sind essenziell, um nosokomiale Infekte zu verhindern. Eine antivirale Therapie ist in der Regel nur bei Hochrisikokindern mit schwerer Grunderkrankung oder bei schwersten Pneumonien indiziert. Sie muss in jedem Fall mit einem Spezialisten abgesprochen werden.

■ ■ Antimykotische Therapie

Therapeutisch werden in erster Linie Antimykotika eingesetzt, welche möglichst spezifisch auf den nachgewiesenen

oder vermuteten Pilz abgestimmt sind. Heute stehen viele verschiedene Klassen von Antimykotika zur Verfügung, von den klassischen Antibiotika, über die Erst-, Zweit- und Drittgenerations-Triazole und die Echinokandine. Bei schweren und lebensbedrohlichen Pilzinfektionen wird Amphotericin B eingesetzt. Eine antimykotische Therapie sollte in jedem Fall mit einem Spezialisten abgesprochen werden.

■ Prävention

Eine strikte Handyhygiene sowie weitere konsequente Hygienemaßnahmen sind elementar zur effektiven Verhinderung der nosokomialen Erregerübertragung. Die Impfung gegen wichtige Pneumonieerreger stellt die wichtigste Säule der Prävention dar. In Österreich und Deutschland gehören die Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ-B (HiB), *Bordetella pertussis* sowie Pneumokokken zu den empfohlenen Grundimpfungen, während die letztere in der Schweiz lediglich zu den empfohlenen Ergänzungsimpfungen gehört. Die 7-valente Pneumokokkenimpfung (PCV7) enthält die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F). Die neuere 13-valente Impfung (PCV13) enthält zusätzlich die Serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F und 19A. Mit der Erhältlichkeit des neuen 13-valenten konjugierten Impfstoffs sollte generell dieser breitere Impfstoff verwendet werden. Es ist wichtig zu wissen, dass die HiB-Impfung nicht vor Infektionen mit nichttypisierbaren *Haemophilus*-stämmen schützt, welche ebenfalls Pneumonien verursachen können. Dies betrifft vor allem Kinder mit vorbestehenden pulmonalen Problemen.

Die Masernimpfung gehört ebenfalls zu den streng empfohlenen Impfungen, aber die Durchimpfungsrate ist länderabhängig relativ schlecht, was immer wieder zum Ausbruch von lokalen Epidemien führt. Die jährliche Grippeimpfung wird in den amerikanischen Richtlinien für alle Kinder empfohlen, während sie in Europa Kindern mit erhöhtem Risiko (u.a. Zystische Fibrose, Ziliendyskinesie, Malformationen, kardiale Erkrankungen) empfohlen wird. Eltern von Risikokindern und Kindern im Alter von <6 Monaten wird empfohlen sich gegen Influenza impfen zu lassen, um den Säugling zu schützen. Hochrisiko-Kinder sollten in der ersten Saison eine Immunprophylaxe mit RSV-spezifischen monoklonalen Antikörpern erhalten. Kinder mit anatomischer oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko, an einer fulminant verlaufenden, lebensbedrohlichen Infektion durch Pneumokokken zu erkranken. Das Risiko ist in den ersten 2 Jahren nach Ausfall der Milz am höchsten, besteht aber lebenslang. Zu den Präventionsmaßnahmen gehören neben einer detaillierten Aufklärung der Patienten, Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza sowie eine Antibiotikaprophylaxe während der ersten 5 Lebensjahre (Penicillin 2-mal 125 mg/Tag = 2-mal 200000 I.E. oder Amoxicillin 1-mal 20 mg/kg/Tag) und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie (>5 Jahre: Penicillin 2-mal 250 mg/Tag oder Amoxicillin 1-mal 20 mg/kg/Tag) durchgeführt. Eine Verlängerung der Prophylaxe bis zur Adoleszenz ist individuell abzuwägen. Bei dokumentierter Penicillinallergie soll anstatt einer Dauerprophylaxe eine Notfalltherapie verschrieben werden.

■ **Tab. 26.13** Komplikationen einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)

Organ/Ort der Komplikation	Komplikation
Pulmonal	Pleuraerguss/Pleuraempyem Pneumatozelen Pneumothorax Lungenabszess Bronchopleurale Fistel Nekrotisierende Pneumonie Akutes respiratorisches Versagen (ARDS) Postinfektiöse Bronchiolitis obliterans Entwicklung postinfektiöser Bronchiektasien
Metastatisch	Meningitis ZNS-Abszess Perikarditis/Endokarditis Osteomyelitis Septische Arthritis
Systemisch	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) Sepsis Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)

■ Verlauf

Unter einer adäquaten Therapie sollte sich eine Besserung von Klinik und Laborwerten innerhalb von 48–72 h einstellen. Allerdings können gerade virale Pneumonien einen längeren Verlauf zeigen. In der Regel heilen die außerhalb der Klinik erworbenen Pneumonien ohne Folgeschäden aus. Kinder erholen sich relativ schnell und benötigen keine vorverordnete Rekonvaleszenz-Zeit mit spezieller Schonung. Allerdings sind sie im Anschluss an eine Pneumonie weniger körperlich leistungsfähig, was z.B. im Turnunterricht in Betracht gezogen werden muss. Im Rahmen einer Studie wurde bei 196 Kindern mit einer ambulant erworbenen Pneumonie 4–6 Wochen nach Entlassung aus der Klinik eine radiologische Nachkontrolle durchgeführt. Dabei zeigten sich kleinere Residuen, wie interstitielle Infiltrate, kleine Atelektasen oder vergrößerte Lymphknoten in 30% der kontrollierten Röntgenbilder, wobei in keinem Fall eine Therapieänderung notwendig wurde. Wenn es innerhalb von 48–72 h nicht zu einer erwarteten Besserung kommt oder sich der Patient unter der eingeleiteten Therapie verschlechtert, muss eine Re-Evaluation erfolgen. Folgende Fragen müssen geklärt werden:

1. Erhält der Patient das richtige Antibiotikum in der korrekten Dosierung?
2. Ist eine Komplikation aufgetreten (■ Tab. 26.13)?
3. Hat der Patient eine Grundkrankheit (Zystische Fibrose, Immundefekt)?

Die Kinder sollten klinisch und mittels Labordiagnostik reevaluiert werden. So ist ein unilateral abgeschwächtes Atemgeräusch mit vermindertem Klopfeschall ein typisches Zeichen

für einen Pleuraerguss. Eine radiologische Kontrolle ist sinnvoll, um nach Komplikationen, wie Abszedierung, Erguss oder Pneumatozelen zu suchen. Eine erneute Erregersuche kann sinnvoll sein (Sputum, allenfalls BAL).

■ Komplikationen

Komplikationen der Pneumonie sind vielfältig und können pulmonal wie auch extrapulmonal ablaufen. Am häufigsten ist die Entwicklung eines Pleuraergusses oder eines Pleuraempyems, nicht selten kombiniert mit Pneumatozelen und konsekutivem Pneumothorax.

Die Behandlung der pulmonalen Komplikationen richtet sich nach der spezifischen Problematik und dem Schweregrad. In den meisten Fällen entstehen Abszesse wie auch eine nekrotisierende Pneumonie in einer davor gesunden Lunge als Folge einer Pneumonie und können zu einem fehlenden oder ungenügenden Ansprechen auf die Therapie führen. Bei diesen Patienten sollte, wenn es konventionell radiologisch Hinweise für einen Lungenabszess oder eine nekrotisierende Pneumonie gibt, zur Betätigung bzw. Ausschluss ein kontrastmittelverstärktes Thorax-CT durchgeführt werden. Ein pulmonaler Abszess oder eine nekrotisierende Pneumonie können primär mit intravenösen Antibiotika behandelt werden. Gut definierte periphere Abszesse ohne Verbindung zum Bronchialbaum können unter Bildgebungskontrolle drainiert werden. Dadurch lässt sich die Hospitalisationszeit signifikant verkürzen. Die meisten Abszesse werden spontan in den Bronchialbaum drainieren und ohne chirurgische oder invasive Intervention abheilen. Deshalb ist das Vorgehen in der Regel rein konservativ; es sollte wenn möglich auf ein operatives Vorgehen verzichtet werden. Im Gegensatz dazu sollte bei sekundären Abszessen auf der Basis von Lungenmalformationen (z.B. Thorakale zystische Malformation, Sequestration) eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden. Das Einlegen einer Drainage bei einer nekrotisierenden Pneumonie ist mit der Entwicklung einer bronchopulmonalen Fistel verbunden.

Pleuropneumonie

Ch. Berger

■ Definition

Die Pleuropneumonie ist definiert als Lungenentzündung (Pneumonie) mit einer entzündlichen Flüssigkeitsansammlung (Erguss oder Empyem) im Pleuraraum.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz der Pleuropneumonie liegt bei 3–4 pro 10000 Kinder. Schätzungsweise 0,5–1% aller Kinder mit Pneumonie entwickeln eine Pleuropneumonie. Die Häufigkeit der Pleuropneumonie bei Kindern hat in den letzten 20 Jahren in Europa und den USA zugenommen. Die Ursache dieser Zunahme vor und nach der Einführung des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ist nicht klar. Neben einer genuinen Zunahme werden Änderungen im Zuweisungsmuster oder auch ein Zusammenhang mit der restriktiveren Verschreibung von Antibiotika bei Kindern mit Husten und Fieber diskutiert.

Pleuropneumonien sind häufiger bei Kleinkindern (2–5 Jahre) als bei älteren Kindern, bei Knaben als Mädchen und treten gehäuft im Winterhalbjahr auf.

Im Unterschied zu Erwachsenen entwickeln sich Pleuropneumonien vorwiegend bei sonst gesunden Kindern ohne Grundkrankheit und haben auch im Unterschied zu Erwachsenen trotz beträchtlicher Morbidität kaum eine Letalität und eine durchwegs sehr gute Langzeitprognose.

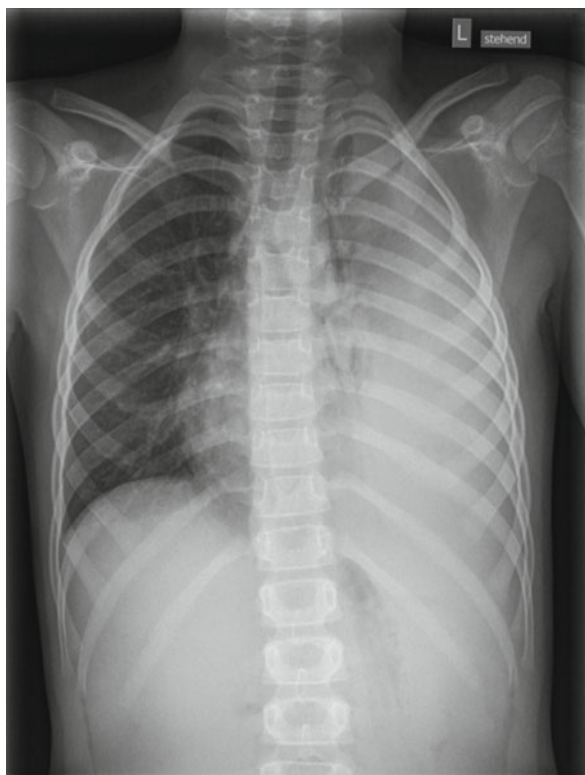
■ Ätiologie

Die unilaterale Pleuropneumonie beim bisher gesunden Kind ist in erster Linie Folge einer bakteriellen Pneumonie. Chronische Infektionen wie z.B. eine Lungentuberkulose oder Pleuraergüsse als Folge eines neu aufgetretenen malignen Tumors sind selten. Ein- oder auch beidseitige Pleuraergüsse können sekundär im Rahmen von Grundkrankheiten wie angeborenen Herzfehlern, Nierenerkrankungen, posttraumatisch oder postoperativ auftreten (► Kap. 36).

■ ■ Erregerspektrum

In rund 70% der Fälle werden Pleuropneumonien durch fast immer penicillinempfindliche *Streptococcus pneumoniae* verursacht. Die Bestimmung der Pneumokokken-Serotypen mittels ELISA oder auch durch serotypenspezifische PCR zeigt zudem, dass Pleuropneumonien vor und nach Einführung des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs am häufigsten durch Serotyp 1 verursacht sind, gefolgt von den Serotypen 3, 7F/A und 19A. Diese Serotypen sind empfindlich gegenüber Penicillin, außer 19A. Es bleibt abzuwarten, wie sich diese Epidemiologie weiterentwickelt nach der Einführung des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ab 2009 und 2010, welcher diese Serotypen im Gegensatz zum 7-valenten Impfstoff enthält.

Neben *S. pneumoniae* werden bei Kindern mit Pleuropneumonie β -hämolytische und andere Streptokokken und *Staphylococcus aureus* gefunden. Pleuropneumonien mit *S. aureus* zeigen oft schwere und protrahierte Verläufe insbesondere beim Säugling. Sie sind vor allem in Südasiens und anderen weniger entwickelten Ländern von großer Bedeutung. Pleuropneumonien mit methicillinresistenten Staphylokokken (MRSA) wurden in gewissen Zentren beschrieben, sind aber auch nach molekularbiologischer Aufarbeitung (PCR) der Kultur negativen Fälle in der Literatur insgesamt selten. *Hämophilus influenzae* Typ b (bei nicht geimpften Kindern) und *Mycoplasma pneumoniae* (milder Verlauf mit wenig Erguss und kaum Empyem, schwierig konklusiv zu diagnostizieren) sind viel seltener, so auch *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacteriaceae* wie *Klebsiellen*, *Enterobacter* oder *Proteus*, welche im Rahmen einer nosokomialen Infektion, Malnutrition oder Grundkrankheit auftreten können. Auch anaerobe Bakterien wie *Bacterioides* spp. oder *S. milleri* werden sehr selten und speziell bei einer Aspirationspneumonie oder fremdkörperassoziierten Pneumonie bei Kindern mit eingeschränkter neurologischer Entwicklung isoliert. Gefürchtet wegen ihres schweren Verlaufs ist eine disseminierte Infektion mit *Fusobacterium necrophorum* (Lemierre-Syndrom), welcher typischerweise eine schwere Pharyngitis vorangeht.



■ **Abb. 26.8** Pleuropneumonie

Andere Mikroorganismen als Erreger von Pleuropneumonien sind selten, Infektionen durch Mykobakterien sind je nach Herkunft in Betracht zu ziehen, Pilze sind fast immer nosokomial und vergesellschaftet mit einer Grundkrankheit (Immundefizienz). Pleuraergüsse können auch bei viralen Pneumonien z.B. durch Adeno- oder Influenzaviren auftreten. Eine wichtigere Rolle kommt Viren wie Influenza zu, wenn sie einer sekundären bakteriellen Infektion mit Pleuraempyem vorangehen.

■ Pathogenese

Ein Pleuraerguss entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Sekretion und Resorption der Flüssigkeit im Pleuraraum im Rahmen einer Infektion (► Kap. 36, Pleuraerguss). Die Infektion führt zu pleuraler Entzündung mit vermehrter Gefäßpermeabilität, Einwanderung von Bakterien und Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten). Diese Entzündungsreaktion wird verstärkt durch Zytokine (IL1, IL6, IL8, TNF- α), welche von den Mesothelzellen freigesetzt werden. Auf die Pleuritis sicca mit Thoraxschmerzen und Pleurareiben folgt das exsudative Stadium mit Pleuraerguss, welches fortschreitet zum fibrinopurulentes Stadium mit Invasion von Bakterien durch das lädierte Epithel. Neutrophile und aktivierte Gerinnung mit verminderter Fibrinolyse führen zum Empyem (Eiter mit >50000 Leukozyten/ μ l im Pleuraraum) und zur Fibrinablagerung mit Bildung von Septen. Im Stadium der Organisation infiltrieren Fibroblasten den Pleuraraum und bilden eine

Schwarte, welche ausheilen oder bei zu starker Ausprägung die Entfaltung der Lunge behindern kann.

Komplikationen wie eine bronchopulmonale Fistel, ein Lungenabszess oder gar eine Perforation durch die Thoraxwand sind sehr selten.

■ Klinische Symptome

Zwei klinische Präsentationsformen sind beschrieben, die sich im Zeitpunkt des Auftretens des Pleuraergusses unterscheiden, sei es mit Erguss primär bei Diagnose der Pneumonie oder sekundär in Verlauf der Pneumonie. Bei der ersten hat das Kind die Zeichen einer schweren Pneumonie mit Fieber, Malaise, fehlendem Appetit, reduziertem Allgemeinzustand, dann Husten, Tachypnoe und Zeichen der Atemnot. Pleurale Schmerzen oder Bauchschmerzen gehören nicht selten dazu. Die Kinder zeigen oft bereits klinisch eine Skoliose und liegen schmerzbedingt auf der betroffenen Seite. Die Untersuchung ergibt dazu verminderte Atembewegungen auf der betroffenen Seite, da auch eine Dämpfung und ein abgeschwächtes Atemgeräusch. Die Einteilung nach Schweregrad entspricht jener der Pneumonie (s. oben, ► Übersicht Schweregradzeichen).

Die zweite Präsentationsform beschreibt ein Kind mit Pneumonie, das innerhalb von 48 h nicht auf die Therapie anspricht, bzw. nach initialem Ansprechen erneut Fieber und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes entwickelt und das in dieser Zeit einen Pleuraerguss bzw. Empyem entwickelt.

■ Diagnostik

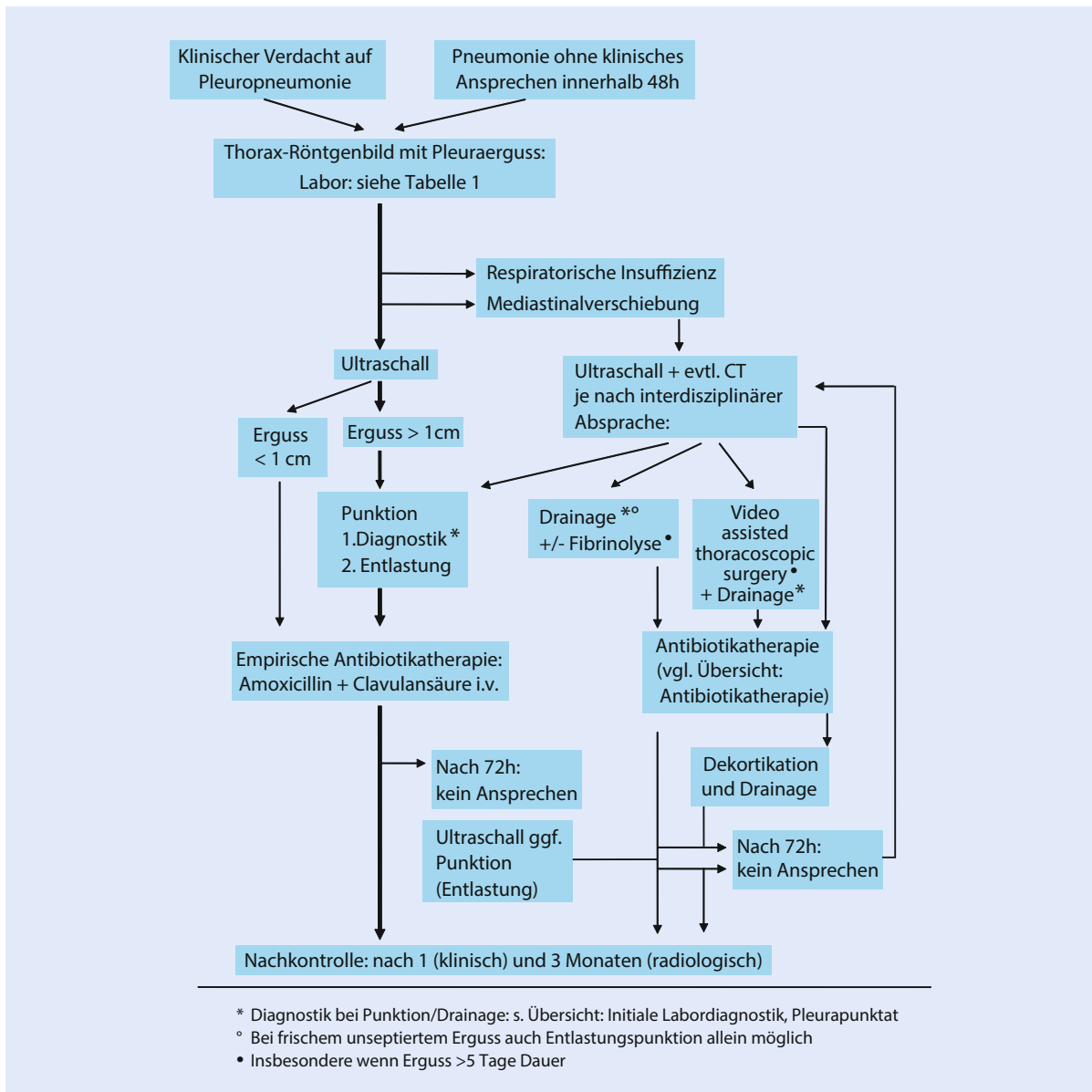
Anamnese und klinische Präsentation erlauben die Diagnose zu stellen und mit dem Thorax-Röntgenbild zu bestätigen.

■ Bildgebung

Die Bildgebung hilft die klinische Diagnose zu bestätigen und erlaubt eine Darstellung des Ausmaßes und bis zu einem gewissen Grad auch des Stadiums. Das Thorax-Röntgenbild als erste Untersuchung zeigt eine homogene Transparenzverminderung, wodurch die Zwerchfellkuppel abgeflacht erscheint, eine Abflachung des Sinus phrenicocostalis und oft eine der lateralen Thoraxwand anliegenden aufsteigenden Flüssigkeitslinie (Meniskuszeichen). Bei ausgedehntem Erguss kann eine Totalverschattung der betroffenen Seite auftreten. In diesem Fall ist eine Unterscheidung zwischen pleuraler Flüssigkeit und konsolidierter Lunge nicht möglich. Meistens zeigt sich auch eine Skoliose (■ Abb. 26.8).

Ein seitliches Thorax-Röntgenbild ist in der Regel nicht notwendig. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei einem Kind mit Pleuropneumonie ist dargestellt im Algorithmus in ■ Abb. 26.9 (► Übersicht Antibiotikatherapie). Eine Ultraschalluntersuchung des Thorax erlaubt die Flüssigkeit im Pleuraraum darzustellen und von solide infiltrierten Lungenteilen abzugrenzen und ist besonders hilfreich bei vollständiger Transparenzverminderung im Röntgenbild. Die Ultraschalluntersuchung hilft auch die Flüssigkeitsmenge sowie eine allfällige Septierung abzuschätzen und ist ideal zur Steuerung einer Pleurapunktion.

Ein Computertomogramm des Thorax ist Spezialfällen vorbehalten und bringt bezüglich Lokalisation und Art und



■ **Abb. 26.9** Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Pleuropneumonie

Septierung des Pleuraergusses keine Vorteile. Hauptindikationen für ein Thorax-CT sind unklare Fälle (Differenzialdiagnose), komplizierte Fälle, die nicht punktiert oder drainiert werden können, sowie allenfalls vor chirurgischer Intervention.

Antibiotikatherapie bei Pleuropneumonie

Empirische Antibiotikatherapie:

- nach diagnostischer Pleurapunktion
- Community acquired, antibiotisch vorbehandelt oder nicht



- Amoxicillin-Clavulansäure 100–150 mg/kg/Tag intravenös:
- Kultur/PCR negativ: empirische Therapie weiter
- Erregernachweis: gezielte Therapie
 - Pneumokokken: penicillinempfindlich: Amoxicillin
- Therapiedauer: Pneumokokken und Kultur/PCR-negative: 14 Tage

(Umstellung auf orale Therapie bei gutem Ansprechen (nach 3–7 Tagen))

Tab. 26.14 Medikamentöse Therapie bei Pleuropneumonie

Therapieform	Wirkstoff	Dosierung
Empirische Antibiotikatherapie (intravenös)	Amoxicillin Amoxicillin-Clavulansäure Cefuroxim Ceftriaxon Clindamycin	80–150 mg/kg in 3 Dosen 80–150 mg/kg/Tag in 3 Dosen (Amoxicillin-Anteil) 150 mg/kg/Tag in 3 Dosen 80–100 mg/kg/Tag in 1 Dosis (max. 4 g) 45 mg/kg/Tag in 3 Dosen
Analgetisch-antipyretisch-antiphlogistische Therapie (peroral)	Paracetamol Ibuprofen Diclofenac	80 bis max. 90 mg/kg/Tag in 4 Dosen 20 bis max. 30 mg/kg /Tag in 3–4 Dosen 2 bis max. 3 mg/kg/Tag in 2–3 Dosen
Fibrinolyse (intrapleural)	Urokinase 40000 U in 40 ml NaCl (Kinder <1 Jahr: 10000 U in 10 ml NaCl 0,9%) 6 Dosen im Abstand von 12 h intrapleural Tissue plasminogen activator 4 mg in 40 ml NaCl 0,9% 3 Dosen im Abstand von 24 h intrapleural	

■ Labor

Laboruntersuchungen (► Übersicht): Neben einem roten (Anämie) und weißen Differenzialblutbild, der Thrombozytenzahl (Thrombopenie), C-reaktivem Protein (Verlaufsparemeter) und Elektrolyten (inadäquate ADH-Sekretion) sollen immer Blutkulturen abgenommen und unabhängig von einer vorbestehenden Antibiotikatherapie oder Indikation zur Drainage großzügig eine diagnostische Pleurapunktion durchgeführt werden.

Initiale Labordiagnostik bei einem Kind mit Pleuropneumonie

Allgemein:

- Rotes und differenziertes weißes Blutbild, Thrombozytenzahl
- C-reaktives-Protein (Verlaufsparemeter)
- Elektrolyte, Kreatinin
- evtl. Gerinnung (schwere Fälle vor Punktion)
- Blutkulturen
- Serumasservat (für allfällige spätere Serologien)

Pleurapunktat:

- Gram-Präparat
- Zytologie
- Kulturen
- Nativpunktat für
 - Pneumokokken-Latex-Agglutinationstest
 - PCR (Pneumokokken und allenfalls 16s PCR)

Aus dem Pleurapunktat sollen ein Gram-Präparat gefärbt und aerobe sowie anaerobe Kulturen angelegt werden. Biochemische Analysen wie die Bestimmung von pH, Glukose, Protein und LDH haben keinen relevanten Stellenwert im Management von Kindern mit Pleuropneumonie. Natives Punktat kann für einen Pneumokokken-Latex-Agglutinationstest verwendet und zur weiteren Aufarbeitung kulturnegativer Pleuropneumonien für eine pneumokokkenspezifische oder falls

negativ auch eubakterielle (16s) PCR asserviert werden. In speziellen Fällen sollen auch eine Ziehl-Neelsen-Färbung und mykobakterielle Kulturen angelegt werden. Ein zytologische Differenzierung bestätigt die neutrophile Entzündung und ist bei Lymphozytose (DD Tuberkulose) oder anderen Zellen von differenzialdiagnostischer Bedeutung (nichtinfektiöse bzw. maligne Erkrankungen).

Die Isolationsrate ursächlicher Bakterien bei einer Pleuropneumonie aus Blut oder Pleurapunktat variiert von 8–75%. Positive Resultate bakterieller Kulturen liegen in der Mehrheit der Fälle nicht vor, sei es aufgrund fehlender Punktion und Gewinnung von Pleurasekret, aufgrund nicht Angehens der Kultur oder weitaus am häufigsten aufgrund der antibiotischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Probengewinnung. Molekularbiologische Techniken, insbesondere die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) haben die Detektionsrate des ursächlichen Erregers deutlich verbessert. Verschiedene Studien aus den USA und Europa zeigen eine gute Übereinstimmung der identifizierten Erreger zwischen PCR und Kultur. Der PCR kommt heute große Bedeutung zu. Sie erlaubt zusammen mit Latex-Agglutinationstest eine Erregeridentifikation in 75% der Pleuropneumonien.

■ Therapie

Jedes Kind mit Pleuropneumonie soll hospitalisiert, vollständig diagnostisch abgeklärt und sofort behandelt werden (► Abb. 26.9). Zur initialen Therapie gehören O₂-Gabe, wenn nötig (Sättigung >92%), eine adäquate Flüssigkeitszufuhr (diese Kinder trinken nicht mehr genügend und sind oft dehydriert), eine intravenöse empirische Antibiotikatherapie, sowie eine analgetisch-antipyretisch- antiphlogistische Behandlung (► Tab. 26.14).

Kinder mit Pleuropneumonien sollen in einer Kinderklinik, die mit dem Management von Pleuropneumonien vertraut ist und über ein definiertes Vorgehen verfügt, behandelt und andernfalls nach der Erstversorgung in ein solches Zentrum verlegt werden.

■ ■ Antibiotische Therapie

Die primäre Antibiotikatherapie erfolgt ab Pleurapunktion (bzw. Diagnosestellung) intravenös und ist gegen Pneumokokken und andere Streptokokken gerichtet und soll je nach Präsentation auch *S. aureus* einschließen. Demzufolge können neben Amoxicillin-Clavulansäure auch Amoxicillin, Cefuroxim, Ceftriaxon oder insbesondere bei Penicillinallergie Clindamycin eingesetzt werden (■ Tab. 26.14). Bei nosokomialen, postoperativen oder aspirationsbedingten Pneumonien sollen Co-Amoxicillin oder Antibiotika mit noch breiterem Spektrum auch gegen Gram-negative und anaerobe Bakterien entsprechend der lokalen Resistenzlage eingesetzt werden.

Die empirische Therapie soll, wenn immer möglich, an die isolierten ursächlichen Bakterien angepasst werden. Pleuropneumonien mit kulturnegativem initialem Punktat können mit der empirischen Therapie weiterbehandelt werden. Bei Therapieansprechen (Verbesserung des Allgemeinzustandes, weniger Fieber und Dyspnoe) kann die Therapie oral verabreicht und für insgesamt mindestens 2 Wochen weitergeführt und das Kind dem Allgemeinzustand entsprechend aus dem Spital entlassen werden. Auch wenn prospektive Studien fehlen, kann davon ausgegangen werden, dass eine Pneumokokken-Pleuropneumonie nach 14 Tagen ausreichend behandelt ist.

■ ■ Weiteres Management: Punktion, Drainage und Chirurgie

Nach der Sicherstellung einer suffizienten Atmung ist das Ziel allfälliger weiterer Maßnahmen, die Infektion zu überwinden und eine Entfaltung der Lunge zu erreichen. Aktuelle Daten zeigen, dass die Mehrheit der Pleuropneumonien mit einmaliger oder allenfalls einmal wiederholter Pleurapunktion und Antibiotikatherapie komplikationslos abheilen. Die Notwendigkeit von Interventionen wie der Einlage einer Drainage mit intrapleuraler Instillation von Fibrinolytika, Einsatz von VATS (Video-assisted thoracoscopic surgery) oder oder gar eine offene chirurgische Dekortikation hängen vom Stadium und Ausmaß der Erkrankung, vom Erreger und von den Ressourcen, Fertigkeiten und Vorlieben und der Erfahrung des lokalen Behandlungsteams ab und beeinflussen die Langzeitprognose nicht. Die vorhandenen Daten zu diesen verschiedenen Therapie- und Interventionsmöglichkeiten unterscheiden sich lediglich bezüglich der Hospitalisationsdauer. Ohne vorhandene Evidenz hat es sich sehr bewährt und wird empfohlen, ein hausinternes Vorgehen festzulegen. Dieses soll in der Art eines Algorithmus die verschiedenen Optionen festhalten und so einerseits zu einem klar definierten Vorgehen und andererseits auch dazu führen, dass Einzelfälle und Abweichungen in einem interdisziplinären Vorgehen zwischen pädiatrischen Pneumologen, Infektiologen und Chirurgen rechtzeitig besprochen werden.

Drainage Bei Ateminsuffizienz oder Mediastinalverschiebung ist zur Entlastung des Ergusses und Entfaltung der Lunge die Einlage einer Drainage notwendig, wenn eine Entlastungspunktion nicht ausreicht. Bei großen frischen Ergüssen (>1/2 Hemithorax) kann eine ultraschallgesteuert

eingelegte Drainage zur Entlastung in Betracht gezogen werden, ist aber mit einem höheren Komplikationsrisiko und Diskomfort für das Kind verbunden im Vergleich zu einer Entlastungspunktion. Bei fehlendem Ansprechen unter konservativem Management mit Pleurapunktion (diagnostisch und zur Entlastung) und parenteraler Antibiotikatherapie ist nach 72 h eine erneute Ultraschalluntersuchung und allenfalls eine zweite Punktion empfohlen.

Einzelne Fallserien zeigen eine kürzere Hospitalisationsdauer, wenn anstelle einer alleinigen Drainage eine intrapleurale Fibrinolyse oder VATS durchgeführt werden, insbesondere bei länger bestehendem septierten Erguss oder einem Empyem. Die Fibrinolyse hat das Ziel Fibrinsepten aufzubrechen und die Drainage zu verbessern. Die wenigen vorhandenen randomisierten Studien verwendeten unterschiedliche Fibrinolytika, Dosierungen sowie Behandlungsprotokolle bei Pleuropneumonien in unterschiedlichen Stadien, sind deshalb kaum vergleichbar und auch ihre Resultate sind sehr unterschiedlich und heute insgesamt nicht so überzeugend. Am häufigsten verwendet wird Urokinase oder tissue plasminogen activator (tpa) wie in ■ Tab. 26.14 beschrieben. Lange liegende Drainagen sind komplikationsreich und den genannten Optionen unterlegen. Drainagen sollen nach wenigen Tagen, so rasch als möglich, d.h. sobald sie keine Luft und <1 ml/kg/24 h fördern, entfernt werden. Ist dies nicht möglich, soll ebenfalls eine Re-Evaluation erfolgen und das Prozedere neu festgelegt werden.

Chirurgische Therapie Die Rolle der chirurgischen Therapie wird kontrovers beurteilt. Mit der Einführung von minimal-invasiven Methoden, wie der VATS, wird in den letzten Jahren vermehrt auch die Rolle der Chirurgie in der Primärbehandlung der Pleuropneumonie diskutiert.

Mit der VATS können unter direkter Einsicht Septierungen gelöst und fibrinhaltiges Material bzw. Eiter direkt entfernt werden. Eine früh durchgeführte VATS zeigt ein der intrapleuralen Fibrinolyse gleichwertiges Outcome mit kürzerer Drainagezeit und Hospitalisationsdauer als eine alleinige Drainage. Welche Methode angewendet wird, hängt stark von der Erfahrung des Behandlungsteams und der entsprechenden Ressourcen ab. Die offene chirurgische Dekortikation ist bei sehr prothrahierten Verläufen eine mögliche Behandlungsoption. Dabei kann die Pleuraschwarte entfernt und der Pleuraraum gespült werden.

■ Verlauf

Das Management eines Kindes mit Pleuropneumonie ist stark vom Ansprechen auf die Therapie in den ersten 3–5 Tagen abhängig (■ Abb. 26.9). Im weiteren Verlauf soll eine gute analgetische Behandlung und eine frühe Mobilisation des Kindes angestrebt werden, mit dem Ziel einer guten Belüftung und Entfaltung der Lungen. Bei gutem Ansprechen und Mobilisation des Kindes kann die Antibiotikatherapie oft nach 5–10 Tagen von der intravenösen auf eine orale Verabreichungsform umgestellt werden. Das klinische Ansprechen geht dem radiologischen voran. Verlaufs-Röntgenbilder sind nicht hilfreich und nur bei Verdacht auf Komplikationen in-

diziert. Eine Entlassung des Kindes ist möglich bei entsprechendem Allgemeinzustand, Appetit, Entfieberung, konstant guter O₂-Sättigung, ohne Dyspnoe und Tachykardie und Rückbildung der Tachypnoe in Ruhe. Zudem muss die weitere orale Medikamenteneinnahme garantiert sein.

Nicht selten wird nach 10–20 Tagen eine sekundäre Thrombozytose (>500–1000 G/l) beobachtet, welche sich spontan zurückbildet und keine weiteren Maßnahmen erfordert. Auch die meist vorhandene Skoliose bildet sich im Verlauf zurück. Ihre Rückbildung soll aber kontrolliert werden. Grundsätzlich wird empfohlen, Kinder 4 Wochen nach Pleuropneumonie klinisch und nach 3 Monaten radiologisch nachzukontrollieren. Die Rückbildung der Pleuropneumonie soll nach 3 Monaten dokumentiert werden, sind noch Residuen vorhanden, soll nach 6 Monaten eine weitere Verlaufskontrolle stattfinden.

■ Komplikationen und Prognose

Wenn auch anfänglich oft durch eine schweres klinisches Krankheitsbild und eine langsam verlaufende Abheilung gekennzeichnet, erholen sich die meisten Kinder vollständig von ihrer Pleuropneumonie.

Spannungspneumothoraces, bronchopulmonale Fisteln und Bullae sind selten, treten vor allem bei schweren Verläufen mit multiplen Drainagen auf und zeigen einen dadurch weiter verzögerten Heilungsverlauf. Die Letalität der Pleuropneumonie beim Kind ist in den letzten 20 Jahren sehr gering (<1%) ohne Vorhandensein einer Grundkrankheit. Langzeitstudien zeigen, dass ein geringer Anteil von Kindern nach Pleuropneumonie radiologische oder Lungenfunktionelle Residuen zeigen, die aber subjektiv nicht wahrgenommen werden und die körperliche Leistungsfähigkeit nicht einschränken.

26.3.2 Tuberkulose

A. Detjen, M. Jacobsen, K. Magdorf (†)

Grundlagen

■ Einleitung

Werke ägyptischer Kunst sowie Knochenfunde von Mumien belegen, dass die Tuberkulose bereits vor ca. 5500 Jahren auftrat. Aus dem antiken Griechenland, dem Mittelalter bis in die Neuzeit finden sich Beschreibungen von Phthisis, Scrofula oder Schwindsucht. Mitte des 16. Jahrhunderts waren vermutlich bis zu 20% aller Todesfälle auf eine Tuberkulose zurückzuführen. Durch Bevölkerungszuwachs in den Städten während der industriellen Revolution entwickelte sich die Tuberkulose zur Epidemie getriggert durch Armut, Unterernährung und schlechte Lebensbedingungen. Die Tuberkulose betraf alle Bevölkerungsschichten und auch viele bekannte Persönlichkeiten, wie Frédéric Chopin, Anton Tschechow und Franz Kafka verstarben an der Tuberkulose.

Die charakteristischen Knötchen (lat. tuberculum für kleiner Höcker oder Beule) in Organen und Geweben wurden 1834 von Schönlein als für das Krankheitsbild typisch erkannt. Von ihm wurde der Begriff **Tuberkulose** geprägt. Erst

seit der Entdeckung des Erregers, Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis) im Jahre 1882 durch Robert Koch gilt die Tuberkulose als Infektionskrankheit. Bis zur Entdeckung der ersten antituberkulotischen Medikamente Mitte des 20. Jahrhunderts waren körperliche Schonung und Ruhe, gute Ernährung und frische Luft in den Sanatorien, wie in Thomas Mann's »Zauberberg« bildhaft beschrieben, die einzigen kurativen Maßnahmen.

Seit der Verbesserung der sozioökonomischen und hygienischen Bedingungen sowie der Einführung von strengen Infektionsschutzmaßnahmen Anfang des letzten Jahrhunderts ist in den Industrieländern eine stetige Abnahme der Inzidenz und Mortalität der Tuberkulose zu verzeichnen.

In weniger entwickelten Ländern bleibt die Tuberkulose weiterhin eines der dringendsten Gesundheitsprobleme. Dieses ist ein klares Zeichen für den engen Zusammenhang von Erkrankung, Lebensbedingungen (Armut) und Gesundheitssystem. Globalisierung und Migration sorgen dafür, dass die Tuberkulose weiterhin weltweit von Bedeutung ist.

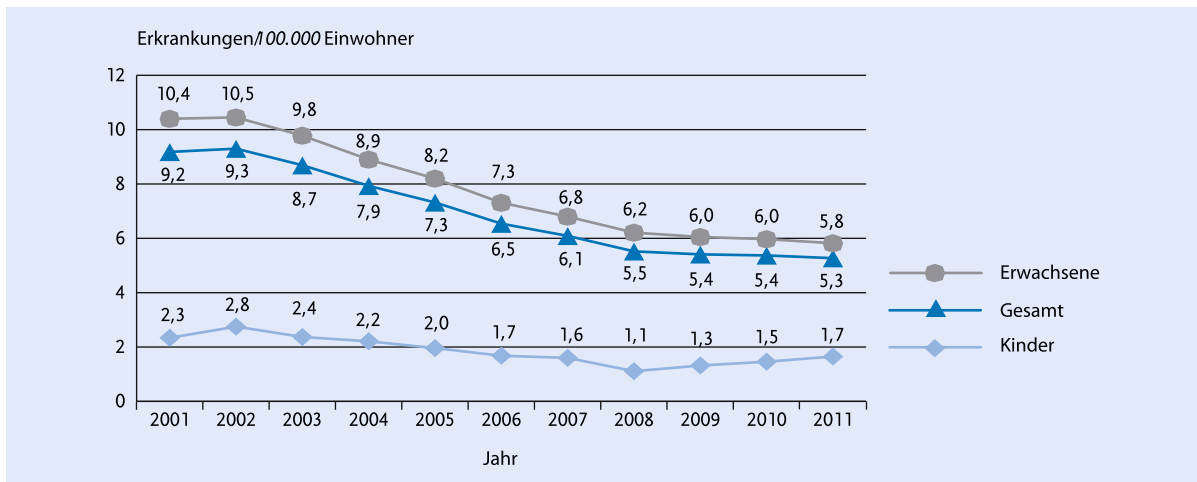
■ Epidemiologie

In Deutschland hat die Inzidenz der Tuberkulose seit dem Ende des Zweiten Weltkrieges stark abgenommen. In den letzten Jahren hat sich dieser Abfall jedoch verlangsamt und es scheint, als werde eine Plateauphase erreicht. 2011 wurden in Deutschland 4317 Menschen mit einer Tuberkulose diagnostiziert (Inzidenz 5,3/100000), 1,6% weniger als im Vorjahr und ca. 50% weniger als im Jahr 2000 (Inzidenz 11/100000). Knapp 60% der Fälle hatten eine so genannte offene, infektiöse Tuberkulose. Bei Kindern unter 15 Jahren stieg die Zahl im Jahr 2011 mit 179 Fällen (1,7/100000) gegenüber dem Vorjahr leicht an (160 Fälle) (■ Abb. 26.10). Die höchste Inzidenz im Kindesalter betrifft Kinder unter 5 Jahren (2,7/100000). Der Anteil extrapulmonaler Tuberkulosen liegt bei ca. 17%, schwere Formen wie die tuberkulöse Meningitis sind selten (2 Kinder in 2011).

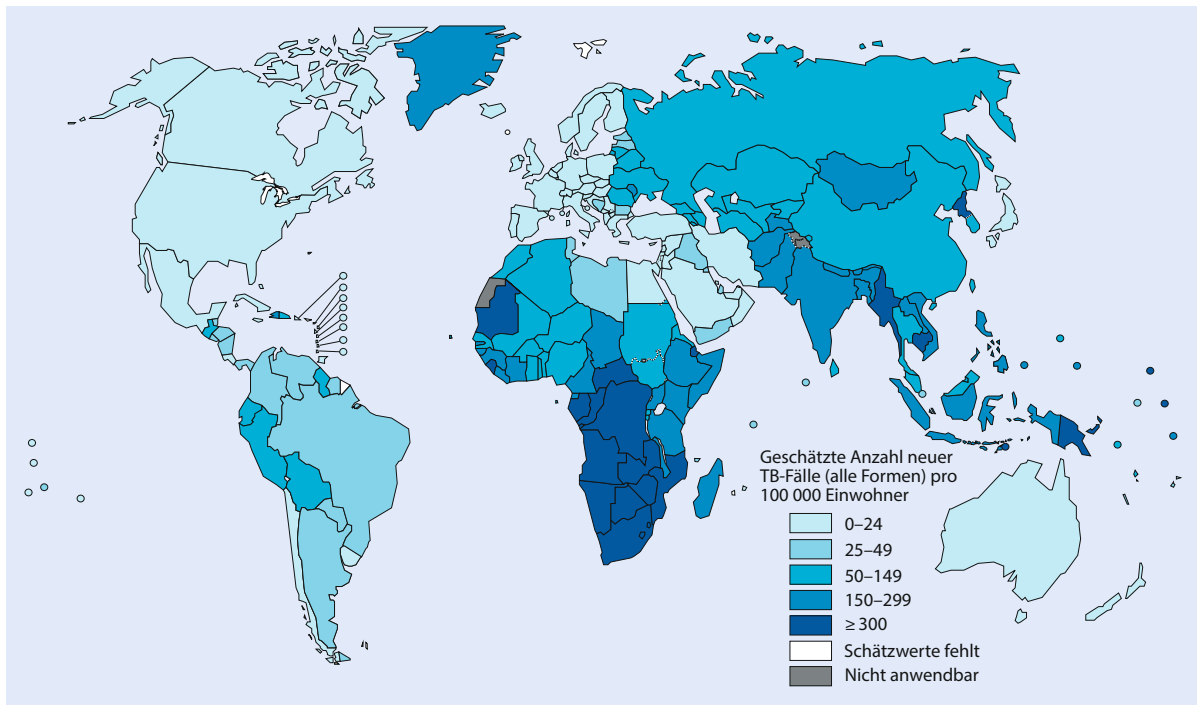
Diese Zahlen belegen, dass die Tuberkulose in Deutschland eine seltene Erkrankung geworden ist. In Deutschland lebende Kinder mit ausländischer Staatsangehörigkeit haben jedoch ein ca. 10-fach höheres Risiko an einer Tuberkulose zu erkranken als deutsche Kinder. Um diese Risikopopulationen erkennen und diagnostizieren zu können, ist es wichtig, Kenntnisse über die globale Epidemiologie und Pathogenese der Erkrankung zu besitzen.

Weltweit erkrankten nach aktuellen Schätzungen der WHO im Jahr 2011 8,7 Mio. Menschen an einer Tuberkulose. Inzidenz und Mortalitätsraten der Tuberkulose fallen damit weiter ab, regional jedoch stark unterschiedlich (■ Abb. 26.11). Die Inzidenz bei Kindern ist aufgrund von erschwerter Diagnose und geringeren Meldungen mit ca. 500000 Fällen wahrscheinlich unterschätzt.

Hinzu kommt, dass die Zahl der Erkrankungen nur einen Teil des Problems beschreibt, da die Erkrankung nur bei einem Teil der Infizierten (ca. 10% bei Erwachsenen) tatsächlich ausbricht. Weltweit sind geschätzte 2 Mrd. Menschen mit M. tuberculosis infiziert, welche einen Pool für spätere Erkrankungen darstellen.



■ **Abb. 26.10** Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland 2001–2011 (getrennt nach Kindern und Erwachsenen). (Aus: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2011, RKI Berlin 2013)



■ **Abb. 26.11** WHO. Geschätzte Inzidenz der Tuberkulose weltweit in 2011. (WHO Report 2012. Global Tuberculosis Report)

Medikamentenresistenzen stellen eine weitere Herausforderung für das Management und die Kontrolle der Tuberkulose dar. Geschätzte 5% aller weltweiten Tuberkulosefälle weisen eine so genannte Multiresistenz (MDR) auf (Resistenzen mindestens gegen die beiden wichtigsten Medikamente der Therapie, Isoniazid und Rifampicin). Besonders betroffen sind mit ca. einem Fünftel aller weltweiten MDR Fälle sind einige osteuropäische Länder und Staaten der ehemaligen Sowjetunion (Neue Unabhängige Staaten, NUS). Obwohl diese Länder

durch die räumlich Nähe und Migration für Deutschland augenscheinlich von Bedeutung sind, wurden in Deutschland uns in 2010 nur 2 Kinder mit einer MDR-Tuberkulose gemeldet.

■ Pathogenese ■ Mikrobiologische Grundlagen

Die Tuberkulose wird durch Erreger des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes verursacht, zu dem neben M. tuber-

culosis auch *M. bovis*, der Impfstamm *M. bovis* BCG und 5 weitere Spezies zählen (► Übersicht).

Erreger des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes

- *M. tuberculosis*
- *M. bovis*
- *M. caprae*
- *M. bovis* BCG
- *M. microtii*
- *M. canetti*
- *M. africanum*
- *M. pinnipedii*

Sie manifestiert sich aufgrund des aerogenen Infektionswegs vorwiegend in der Lunge. Im Rahmen einer lymphohämato-genen Streuung können jedoch auch alle anderen Organe des Organismus befallen werden. Bei *M. tuberculosis* handelt es sich um fakultativ intrazelluläre, nicht bewegliche, obligat ae-robe, schwach Gram-positive Stäbchen mit einer Länge von ca. 2–4 µm, welche durch ihr langsames Wachstum charakterisiert sind. *M. tuberculosis* besitzen eine lipidreiche Zell-wand, die u.a. aus Mykolsäuren, Tuberkulostearinsäure und Glykolipiden besteht. Dieser Zellwandaufbau ist für die so genannte Säurefestigkeit verantwortlich, die für den färberischen Nachweis von Mykobakterien genutzt wird.

Neben dem *M. tuberculosis*-Komplex gibt es zahlreiche weitere Arten von Mykobakterien. Diejenigen, die ubiquitär vorkommen, werden nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM oder Umweltmykobakterien) genannt. Einige dieser Spezies sind harmlose Saprophyten, andere können vor allem im Kleinkindalter aufgrund der unvollständigen Professionalität des Immunsystems oder bei Immunsuppression krankheits-erregend sein. Im Kleinkindalter spielt in Deutschland über-wiegend das NTM *M. avium* als Erreger bei der zervikalen Lymphadenopathie eine Rolle.

■ ■ Übertragungswege von *M. tuberculosis*

M. tuberculosis wird am häufigsten aerogen von Mensch zu Mensch übertragen. Beim Husten und Niesen, aber auch beim Lachen oder Singen, werden Mykobakterien-enthaltende Aerosolteilchen freigesetzt. Nur sehr kleine Partikel, so ge-nannte »droplet nuclei« (2–4 µm), erreichen die Alveolen. Größere Partikel werden durch die mukoziliäre Clearance entfernt. Übertragungen durch direkten Kontakt mit infizier-ten Körperflüssigkeiten, wie z.B. Urin, sind extrem selten.

Kinder werden meistens durch erkrankte Erwachsene aus dem unmittelbaren sozialen Umfeld, z.B. Eltern, Großeltern oder in der Schule, infiziert. Die Tuberkulose bei Kindern ist bakterienarm (pauzibazillär) und daher selten infektiös. Selbst bei färberischem Nachweis von *M. tuberculosis* im Sputum oder Magensaftaspirat ist die Infektiosität von Kindern auf-grund des schwächeren Hustenstoßes deutlich geringer als bei Erwachsenen.

Die Tuberkulose ist weit weniger infektiös als klassische bakterielle Kinderkrankheiten, z.B. Pertussis. Kommt es zur Infektion kann es, durch in Makrophagen persistierende Er-

■ **Tab. 26.15** Altersspezifisches Risiko für immunkompetente Kinder nach unbehandelter Infektion an einer Tuberkulose zu erkranken

Alter (in Jahren) bei Infektion	Erkrankungsrisiko
<1	Intrathorakale Tuberkulose 40% Meningitis tuberculosa oder Miliartuberkulose 10–20%
1–2	Intrathorakale Tuberkulose 10–20% Meningitis tuberculosa oder Miliartuberkulose 2–5%
2–5	Intrathorakale Tuberkulose 5% Meningitis tuberculosa oder Miliartuberkulose 0,5%
5–10	Intrathorakale Tuberkulose 2% Meningitis tuberculosa oder Miliartuberkulose <0,5%
>10	Intrathorakale Tuberkulose 10–20% Meningitis tuberculosa oder Miliartuberkulose <0,5%

reger, entweder direkt im Anschluss oder aber zu einem spä-teren Zeitpunkt, am häufigsten innerhalb der ersten 2 Jahre, zu einer Erkrankung kommen. Die asymptomatische Infek-tion wird als latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) bezeichnet.

Verschiedene Faktoren wie die Infektiosität des Indexfalls, die Umgebungsbedingungen, der Immunstatus des Exponier-ten sowie die Virulenz des Erregers haben Einfluss darauf, ob es zu einer Infektion und/oder Erkrankung kommt. Zahl der Kei-me im Sputum, Hustenfrequenz und -stärke sowie kavitätäre Er-krankungen bestimmen die Infektiosität des Indexfalls. Myko-bakterien enthaltende Aerosolpartikel verbleiben in einem un-gelüfteten Raum mehrere Stunden in der Luft, in gut belüfteten Räumen sowie unter natürlichem UV-Licht (im Freien) ist die Übertragungsgefahr deutlich geringer. Das Risiko von Infek-tion und Erkrankung wird durch krankheitsbedingte (z.B. HIV) oder medikamenteninduzierte Immunsuppression gesteigert.

Aufgrund ihres noch unreifen Immunsystems haben vor allem Kleinkinder ein besonderes Risiko an Tuberkulose zu erkranken. Das Erkrankungsrisiko nach unbehandelter Infek-tion liegt für Säuglinge bei etwa 40%, nach einem weiteren Gipfel in der Pubertät sinkt es im Erwachsenenalter auf ca. 10% ab (■ Tab. 26.15). Kinder haben zudem ein erhöhtes Risiko für schwere und disseminierte Tuberkuloseformen (Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose).

■ ■ Stadien der Tuberkulose: Exposition, Infektion und Erkrankung

Ranke entwickelte im Jahre 1922 eine Stadieneinteilung für den Ablauf der aktiven Tuberkulose:

- Primärstadium: Primärkomplex, lymphadenogene Aus-saat, lokale Progredienz

Tab. 26.16 Stadien der Tuberkulose: Von der Exposition bis zur Erkrankung sowie diagnostische und therapeutische Konsequenzen

	Definition	Diagnostische und therapeutische Konsequenzen
Exposition	Exposition durch einen Fall mit aktiver Tuberkulose	Ausschluss einer Infektion oder Erkrankung, Expositionsprophylaxe bei Kindern unter 5 Jahren
Latente tuberkulöse Infektion (LTBI)	Asymptomatische, immunologisch nachgewiesene (IGRA, THT) Infektion ohne nachweisbaren Organbefund	Ausschluss einer aktiven Tuberkulose, präventive Chemotherapie
Aktive Tuberkulose	Symptome und Organbefall	Kombinierte antituberkulotische Chemotherapie

- Sekundärstadium: hämatogene Streuung mit konsekutiver Erkrankung (Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose) oder asymptomatische Absiedlung in Organsysteme
- Tertiärstadium: Reaktivierung der abgesiedelten Herde, Entwicklung postprimärer Organtuberkulosen

Diese Einteilung spiegelt den tatsächlichen Verlauf einer tuberkulösen Erkrankung nicht unbedingt wider, lokale Progression und hämatogene Streuung können z.B. gleichzeitig auftreten.

Die Unterscheidung in Exposition, Infektion, primäre und postprimäre Tuberkuloseformen (Tab. 26.16) versucht, den Verlauf der Tuberkulose besser zu beschreiben. Das Stadium der Primärtuberkulose endet in der Regel mit der frühen bronchogenen und hämatogenen Streuung und stellt die häufigste Form der Tuberkulose im Kindesalter dar. Die Abgrenzung zum postprimären Stadium erfolgt bei vielen Autoren unterschiedlich. Konsens besteht darin, dass Tuberkulosen, die in größerem zeitlichen Abstand zur Primärinfektion auftreten, als postprimäre Tuberkulosen (Reaktivierung) bezeichnet werden. Bestimmte Formen der Tuberkulose manifestieren sich grundsätzlich erst Jahre nach der Infektion. Wallgren beschrieb 1948 den »time-table« der Tuberkulose, die den typischen Ablauf vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten tuberkulöser Organmanifestationen darstellt (Abb. 26.12).

■ Immunologische Grundlagen

Die Auseinandersetzung des Immunsystems mit *M. tuberculosis* ist ein Beispiel für eine enge Interaktion und Koevolution zwischen einem Krankheitserreger und dem Menschen. Diese

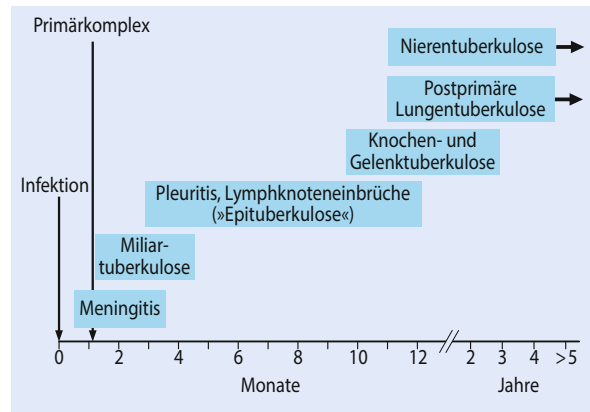


Abb. 26.12 »Time-table« der Tuberkulose. (Nach Wallgren)

Koevolution hat über einen Zeitraum von einigen hundert tausend Jahren zu einzigartigen interaktiven Prozessen geführt, welche die Koexistenz von Menschen und Mykobakterien bestimmen. Das Verständnis dieser Prozesse ist wichtig, um die Besonderheiten der Pathogenese der Tuberkulose zu verstehen und gezielte Ansätze zur Immunisierung und Behandlung zu entwickeln.

Von zentraler immunologischer Bedeutung sind die Makrophagen (in erster Linie Alveolar-Makrophagen), die den Erreger nach Tröpfchenkerninfektion in den Alveolen der Lunge aufnehmen (phagozytieren). Primärinfektionen können während der Kindheit stattfinden und zu jahrelangen (evtl. lebenslangen) latenten Infektionen mit *M. tuberculosis* führen (LTBI). Auf zellulärer Ebene verbleibt der Erreger während dieser Latenzphase in speziellen Zellorganellen (Phagosomen) der Makrophagen. Infizierte Makrophagen befinden sich in organisierten Strukturen des Immunsystems im Gewebe und/oder den lokalen Lymphknoten. In bestimmten Fällen (abhängig vom Alter und Immunstatus) kann es nach der Primärinfektion bei Kindern zu einer aktiven TB, z.B. in Form einer hilären Lymphadenopathie oder sogar zu einer Frühgeneralisation (Miliartuberkulose) kommen.

Während der Latenzphase befinden sich Immunsystem und Erreger in einem Gleichgewicht (immunological balance). Der Erreger reduziert hierbei seine Stoffwechselaktivität, was man daher auch als Dormanz-Phase (Schlaf-Phase) bezeichnet. Das Immunsystem aktiviert und vermehrt nach der Infektion weitere Abwehrzellen (in erster Linie T-Zellen), welche in Interaktion mit Makrophagen die Vermehrung von *M. tuberculosis* einschränken. Mikroskopisch lassen sich während der Latenzphase im Gewebe kleinste spezifische zelluläre Infiltrate nachweisen. Hieraus resultiert die spezifische T-Zellantwort und das typische Merkmal einer Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ: die positive Tuberkulinreaktion. Diese lässt sich ca. 6–8 Wochen nach Infektion nachweisen. Es ist anzunehmen, dass sich in der Latenzphase (nach einer symptomfreien Primärinfektion oder nach Ausheilung einer aktiven Tuberkulose) ein T-Zellgedächtnis bildet, dessen Umfang und Qualität (charakterisiert durch Phänotyp und Zytokinausschüttung der T-Ge-

dächtniszellen) entscheidend für den Schutz gegen die Reaktivierung von *M. tuberculosis* das Auftreten einer aktiven Tuberkulose ist.

Verschiedene Faktoren, wie Unterernährung, immunmodulierende Therapieverfahren, virale Infektionen, können die immunological balance der Latenzphase beeinflussen. Hierbei werden wichtige zelluläre Komponenten des Immunsystems (z.B. CD4⁺-T-Zellen) oder Zytokine (z.B. Tumor Nekrosefaktor, TNF- α) vermindert produziert Die Depletion von TNF- α durch so genannte Biologicals bei Autoimmunerkrankungen – u. a. bei primär chronischer Polyarthritits und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt – ist von großer klinischer Relevanz. Hierdurch kommt es vermehrt zur Reaktivierung von *M. tuberculosis* und zur Entstehung von Granulomen. Der vermehrte Zelltod (in erster Linie durch Nekrose) führt innerhalb der Granulome zur Verkäsung, die ein saures und für das Wachstum von *M. tuberculosis* hemmendes Milieu schafft. Durch die Ausbreitung der Granulome und durch die Perforation betroffener Lymphknoten kann es schließlich zum Anschluss an das Bronchialsystem und zum Aushusten der Erreger kommen. Die Aufnahme durch eine Kontaktperson schließt den Wirtzyklus von *M. tuberculosis* ab.

Im Weiteren sollen die wichtigen Komponenten des Immunsystems und die Hinweise, welche sie uns für die Diagnostik und Behandlung geben, näher erläutert werden.

■ ■ Immunpathogenese der *M. tuberculosis*-Infektion

Die Phagozytose von *M. tuberculosis* durch Alveolarmakrophagen ist der erste Schritt in der Interaktion zwischen Pathogen und Wirt. Verschiedene Rezeptoren – in erster Linie »Mustererkennende Rezeptoren« (pattern recognition receptors, PRR) – auf Makrophagen vermitteln die Phagozytose des Erregers. Wichtige PRR Vertreter sind Toll-like-Rezeptoren (TLR) (insbesondere TLR2). PRR erkennen unveränderliche Strukturen (pathogen-associated molecular patterns [PAMPs]) wie das Zellwandmolekül Lipoarabinomannan [LAM]). Der Nachweis von LAM kann in Zukunft in der Diagnostik der Tuberkulose Bedeutung gewinnen und wird zurzeit in Studien geprüft. Des Weiteren wird eine Bedeutung von antikörperbindenden Rezeptoren für die Phagozytose des Erregers diskutiert. Die Phagozytose durch Makrophagen ist für den Lebenszyklus von *M. tuberculosis* essenziell, daher besitzt *M. tuberculosis* keine Abwehrmechanismen dagegen.

Im Makrophagen persistiert *M. tuberculosis* in Phagosomen, wo als früher Abwehrmechanismus reaktive Sauerstoffmoleküle durch die NADPH-Oxidase gebildet werden (Oxidative burst Reaktion). *M. tuberculosis* hat wirksame Schutzmechanismen gegen diese hochreaktiven Moleküle entwickelt (u.a. Superoxiddismutase, Scavenger-Rezeptoren), was eine effektive Abtötung von *M. tuberculosis* verhindert. Die Absenkung des pH-Werts (in Phagosomen: pH = 6–7) ist ein weiterer Abwehrmechanismus von infizierten Makrophagen. Dieser durch Fusion mit so genannten Lysosomen (pH = 4–5) induzierte Prozess wird durch *M. tuberculosis* blockiert. *M. tuberculosis* persistiert daher in den Phagosomen der Makrophagen. Ein möglicher Übertritt von *M. tuberculosis*

aus den Phagosomen in das Zytoplasma wurde von einigen Studien beschrieben, ist aber noch nicht endgültig geklärt.

M. tuberculosis stellt in den Phagosomen seine Versorgung mit Nährstoffen und Ionen durch Nutzung von Ressourcen des Makrophagen sicher. Ein limitierender Faktor ist hierbei die Verfügbarkeit von Eisenionen (Fe⁺⁺), die sowohl für *M. tuberculosis*, als auch für den Wirt essenziell sind. Diese Konkurrenz zeigt sich auch klinisch durch den bei Tuberkulosepatienten im Rahmen der chronischen Infektion häufig auftretenden Eisenmangel (ausgelöst durch Eisenabwanderung in das RES). Einige der von *M. tuberculosis* abgegebenen spezifischen Mediatoren sind immunogen (z.B. die Antigen-85-Moleküle), d.h. sie werden durch HLA-Moleküle (HLA: humanes Leukozytenantigen) T-Zellen präsentiert. HLA-Klasse-II-Antigenkomplexe werden durch CD4⁺-T-Zellen gebunden und führen zur Aktivierung von Interferon- γ (IFN- γ) produzierenden T-Helfer-Zellen.

■ ■ Interaktion zwischen Makrophagen und adaptiver Immunität

Makrophagen sind ohne Hilfe durch T-Zellen nicht in der Lage die *M. tuberculosis*-Infektion zu kontrollieren. Für eine effektive Kontrolle und Abtötung des Erregers ist die Aktivierung infizierter Makrophagen (in erster Linie durch IFN- γ) notwendig. Erst durch die IFN- γ -abhängige Aktivierung wird die Antigenpräsentation über HLA Moleküle möglich und die Fusion von Lysosomen und Phagosomen wird induziert. Dieses führt zur vermehrten Abtötung von *M. tuberculosis* durch Absenkung des pH-Werts. Die zentrale Rolle von IFN- γ in der Interaktion zwischen Makrophagen und adaptiver Immunität wird durch verschiedene Evidenzen (wie das gehäufte Auftreten von mykobakteriellen Infektionen bei Kinder mit genetischen Defekten, die zur verminderten Ausschüttung von IFN- γ führen) deutlich. In der ersten Phase (4–7 Tage) der Infektion wird IFN- γ von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) produziert, welche durch das von infizierten Makrophagen produzierte Interleukin-12 aktiviert werden. Die Bedeutung der NK-Zellen für den Schutz gegen die Tuberkulose ist allerdings noch nicht gänzlich geklärt.

Bei der Verwendung von Interferon- γ -Release-Assays (IGRAs) wird die gut messbare von IFN- γ durch T-Zellen nach Stimulation mit hochspezifischen Tuberkulose-Antigenen diagnostisch genutzt. Verschiedene Studien haben in diesem Zusammenhang IGRAs mit dem Goldstandard THT bezüglich Sensitivität und Spezifität verglichen (► Abschn. 26.3.2.1, Diagnostik). Aus immunologischer Sicht muss hierbei allerdings berücksichtigt werden, dass es sich um zwei sehr unterschiedliche Reaktionen handelt. Während IGRAs IFN- γ als zentrales Zytokin messen, bestimmt der THT eine komplexe Immunreaktion, welche neben spezifischen T Zellen auch die Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen in das entsprechende Gewebe voraussetzt. Außerdem wird eine Vielzahl verschiedener Zytokine, neben IFN- γ , ausgeschüttet, welche entscheidend für die Entstehung der lokalen Typ-4-Hypersensitivitätsreaktion sind. Folglich ist auch eine Diskordanz der Testergebnisse zwischen IGRAs und THT möglich.

IFN- γ wird vornehmlich von CD4⁺-T-Zellen bei der Tuberkulose produziert. Diese T-Zellen werden als T-Helfer Typ 1 (Th1) Zellen bezeichnet und so von anderen Th-Zelltypen (z.B. Th2) abgegrenzt. Th1-Zellen sind von zentraler Bedeutung für die Immunität gegen intrazelluläre Erreger (z.B. Viren, Mykobakterien, Listerien), während Th2-Zellen – charakterisiert durch das Interleukin (IL)-4 – wichtig für die Abwehr extrazellulärer Erreger sind. Welchen Th-Typ eine T-Zelle annimmt, wird durch die jeweilige Infektion induziert und zumindest teilweise schon auf Ebene der Makrophagen festgelegt. Entscheidend ist hierfür die Art der Makrophagen-Rezeptoren, deren Bindung zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern führt. Man unterscheidet klassische und alternative Makrophagenaktivierung. *M. tuberculosis* induziert die klassische Makrophagenaktivierung, welche durch Produktion des Zytokins IL-12 gekennzeichnet ist. IL-12 induziert die IFN- γ -Produktion in T-Zellen und natürlichen Killerzellen. Extrazelluläre Bakterien und Parasiten induzieren eine alternative Makrophagen-Aktivierung gekennzeichnet u.a. durch die Produktion von IL-10. Durch IL-10 werden IL-4 produzierende T-Helfer Typ 2 (Th2) Zellen induziert.

Th2-Zellen sind von zentraler Bedeutung für die anti-körpervermittelte Immunität. Es ist unklar, welche Rolle Antikörper bei der Immunantwort gegen *M. tuberculosis* spielen. Generell geht man aber eher von einem negativen Effekt aus, da Th2-Zellen einen blockierenden Einfluss auf die IFN- γ -produzierende Th1-Zellen haben. Dieser Effekt wird vermutlich durch so genannte regulatorische T-Zellen (T_{reg}) – also indirekt – vermittelt. T_{reg} verhindern eine Überreaktion der Immunantwort gegen Infektionen. Eine zu starke Suppression durch T_{reg} kann aber auch zur Verhinderung der Abtötung von Pathogenen führen. Bei der Tuberkulose ist die exakte Regulation der Immunantwort von grundlegender Bedeutung. Sowohl die Unterdrückung der schützenden T_{H1}-Immunantwort, wie sie als T-Zell-Anergie bei Tuberkulosepatienten eher selten vorkommt, als auch übermäßig stark ausgeprägte T-Zell-Antworten sind als pathologisch bei der Tuberkulose beschrieben. Diese Studien zeigen die Komplexität der Wirt-Pathogen-Interaktion und sind eine naheliegende Erklärung für die bislang erfolglose Suche nach einem schützenden Impfstoff gegen die Tuberkulose.

Die Bedeutung der CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen bei der Tuberkulose ist unklar. Grundsätzlich sind zytotoxische T-Zellen in der Lage, *M. tuberculosis* durch Abgabe bestimmter Mediatoren (u.a. Perforin, Granulysin, Granzyme) abzutöten. Die Aktivierung CD8⁺-T-Zellen ist von der Präsentation *M. tuberculosis*-spezifischer Antigene über HLA-Klasse-I abhängig. Verschiedene Impfstoffkandidaten zielen darauf ab, die CD8⁺-T-Zellimmunität zu optimieren. Neuere Untersuchungen bei Kindern mit schweren Formen der Tuberkulose (Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis) legen allerdings eine eher pathognomische Rolle expandierter CD8⁺-T-Zellen nahe. Bei diesen Kindern konnten erhebliche Anreicherungen von nichtfunktionellen (vermutlich erschöpften) CD8⁺-T-Zellen im Blut nachgewiesen werden, welche bei erfolgreicher Therapie meist wieder verschwanden. Eine nahe-

liegende Erklärung ist, dass *M. tuberculosis* diese Anreicherung selbst verursacht und somit das Immunsystem schwächt.

IL-17 produzierende (Th17) Zellen sind seit einigen Jahren als neuer T-Zelltyp beschrieben. Diese T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr extrazellulärer Pathogene und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Erste Untersuchungen legen eine Bedeutung von Th17 für die Pathogenese der Tuberkulose nahe.

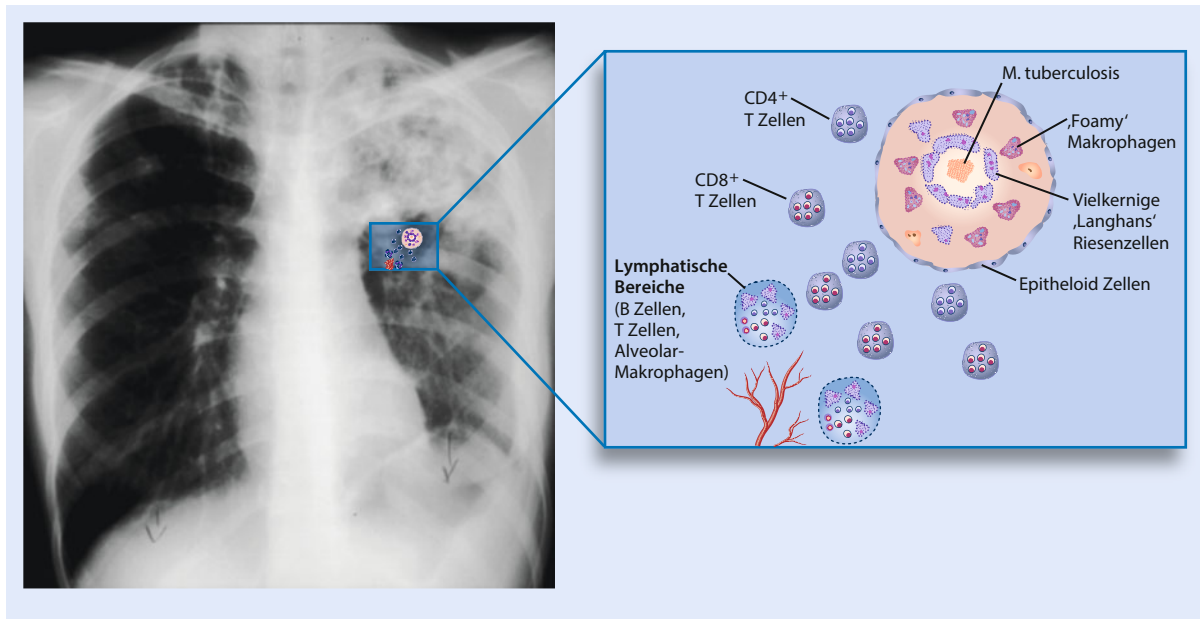
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die wechselseitige Beeinflussung von Makrophagen und den Zellen der adaptiven Immunität – insbesondere T-Zellen – als entscheidend für das Schicksal der *M. tuberculosis*-Infektion anzusehen ist. Die Alternativen heißen Koexistenz und langfristige – vermutlich lebenslange – Kontrolle oder aktive Tuberkulose.

■ ■ Einfluss des Immunsystems auf die Granulombildung

Die Entstehung von Granulomen ist ein typisches Merkmal der Tuberkulose und besitzt sowohl für den Wirt als auch für das Pathogen eine grundlegende Bedeutung. Für den Wirt sind es die hier gebildeten – und im Folgenden näher beschriebenen – immunologischen Strukturen, welche die Ausbreitung des Erregers auf andere Bereiche des Körpers und die miliare Form der Tuberkulose verhindern. Für *M. tuberculosis* ist die Granulombildung wichtige Voraussetzung für den Abschluss des Wirtzyklus und die Weiterverbreitung. Diese Vorgänge sollen im Folgenden dargestellt werden.

Nach Aufnahme von *M. tuberculosis* durch Makrophagen differenzieren diese zu unterschiedlichen Zelltypen aus und erfüllen wichtige Funktionen bei der Granulombildung. Als multiple Kerne-enhaltende Riesenzellen (Langhans-Riesenzellen) sind sie in der Lage große Mengen an Mycobakterien in sich auf zu nehmen. Als »foamy«-Makrophagen, welche große Menge an Lipid-haltigen Molekülen enthalten, sind sie an der Verkäsung der Granulome beteiligt. Neben Makrophagen sind auch Fibroblasten und Histozyten an der Bildung von Granulomen beteiligt. Ortsständige Histozyten differenzieren unter dem Einfluss der CD4⁺-T-Zellen zu Epitheloidzellen aus. TNF- α aktiviert die umgebenden Fibroblasten, was zur Fibrinrandwallbildung führt. Dieser Zellverband aggregiert zu einer spezifischen kompakten Struktur (■ Abb. 26.13). Aufgrund der begrenzten Lebensdauer der Makrophagen werden zur Aufrechterhaltung der Granulomstrukturen ständig neue Makrophagen aus dem Knochenmark rekrutiert. Ein wichtiger Faktor ist hierbei der Granulozyten/Makrophagen-Kolonie stimulierende Faktor (GM-CSF). Für die Aufrechterhaltung der Granulomstrukturen ist außerdem TNF- α von zentraler Bedeutung. Die Depletion von TNF- α durch Biologicals (z.B. Etanercept, Infliximab) erhöht die Wahrscheinlichkeit der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose signifikant.

T-Zellen befinden sich zum Großteil in benachbarten Bereichen des pulmonalen Gewebes und bilden dort lymphatische Strukturen aus, die wahrscheinlich einen protektiven Effekt besitzen. Die Bedeutung der T-Zellen liegt neben der Aktivierung der Makrophagen auch in der Rekrutierung von weiteren Immunzellen durch Abgabe von Chemokinen. Dieses ist von großer Bedeutung für die Aufrechterhaltung der



■ **Abb. 26.13** Immunologische Komponenten des tuberkulösen Granuloms

Granulomstrukturen und für die Beseitigung von apoptotischen Zellen. Der vermehrte Zelltod – ausgelöst durch Vermehrung von *M. tuberculosis* – führt zu Engpässen in der Beseitigung von apoptotischen Zellen. Dadurch wird die Nekrose im Granulom induziert. Durch die zentral im Granulom stattfindende Nekrose bilden sich hypoxische und verkäsende Bereiche mit saurem Milieu. Dieses unterstützt den weiteren Zelltod und hemmt gleichzeitig das Wachstum von *M. tuberculosis*.

■ ■ Biomarker bei der Tuberkulose

Faktoren, die anzeigend und vorhersagend für verschiedene biologische Zustände (z.B. Infektion, Erkrankung, Genesung) sind, werden als Biomarker bezeichnet. Die Identifizierung von Biomarkern kann zur verbesserten Diagnostik und Prognose beitragen (■ Tab. 26.17). Von besonderer Bedeutung bei der Tuberkulose sind Immunkorrelate, die

- eine aktive Erkrankung spezifisch und sensitiv anzeigen und von einer Infektion unterscheiden,
- das Risiko der Reaktivierung einer latenten *M. tuberculosis*-Infektion vorhersagen,
- den Behandlungserfolg anzeigen,
- den Schutz induziert durch neue Impfstoffkandidaten vorhersagen.

Biomarker können in verschiedenerlei Hinsicht zu Verbesserungen in der Behandlung der Tuberkulose beitragen. Die Anzeige des Behandlungserfolgs kann signifikant zur Verkürzung der notwendigen Therapie und zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit von Rezidiven führen. Gleichzeitig würden Korrelate für den Behandlungserfolg klinische Studien zur Effektivität neuer Medikamente wesentlich verkürzen. Ein Beispiel für einen Biomarker wurde bei Erwachsenen mit Tuberkulose evaluiert. Hier ist die Kombination aus folgenden

3 Faktoren indikativ für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Tuberkulose-Rezidiven:

- Länge der Zeitperiode, welche zur Detektion von *M. tuberculosis* im Sputum notwendig ist,
- Body-Mass-Index und
- Umfang der im Thoraxröntgenbild festgestellten Veränderungen.

Ein Biomarker für die Detektion der Infektion mit *M. tuberculosis* ist die Messung von $\text{IFN-}\gamma$ produziert durch T-Zellen ($\text{IFN-}\gamma$ -Release Assays (IGRAs), s.o.). Weitere Zytokine werden als Biomarker-Kandidaten untersucht (■ Tab. 26.17). So konnte unter anderem für IL-4 – und dessen biologisch inaktive Variante IL-4d2 – gezeigt werden, dass die relative Mengen dieser Moleküle in Immunzellen Hinweise auf die Schwere der Tuberkulose und den Behandlungserfolg geben. Auch das Verhältnis der Expression von $\text{IFN-}\gamma$ und IL-10 (produziert von T_{regs}) korreliert nach ersten Studien während früher Therapiephasen mit dem Behandlungserfolg. Vergleichende Studien von latenter Infektion und aktiver Erkrankung bei der Tuberkulose legen eine wichtige Rolle des $\text{IFN-}\gamma$ -induzierten Protein (IP)-10 als Biomarker nahe.

Neuere Studien untersuchen vermehrt die simultane Expression mehrerer Zytokine. Hier konnte gezeigt werden, dass so genannte polyfunktionale T-Zellen, welche gleichzeitig $\text{IFN-}\gamma$, TNF- α und IL-2 produzieren, im Tiermodell gegen die Tuberkulose schützen, während T-Zellen, die nur TNF- α oder $\text{IFN-}\gamma$ (nicht aber beides) produzieren, als pathognomonisch bei der Tuberkulose beschrieben wurden.

Neben der Zytokinexpression spielt auch die Spezifität der T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Suche nach Biomarkern. Wie bereits erwähnt, verändert sich der Stoffwechsel von *M. tuberculosis* im Laufe der Infektion und bestimmte Pro-

■ **Tab. 26.17** Biomarkerkandidaten

Biomarker	Diagnose	Typ/Kontext
IFN- γ	Latente oder aktive Tuberkulose	Wirksamkeit von Impfstoffen, Schwere der Erkrankung, Behandlungserfolg
IP-10, IL-10	Aktive Tuberkulose	Erhöht nach BCG-Impfung
IL-6	Aktive Tuberkulose	Erhöht nach BCG-Impfung, Behandlungserfolg
IL-4	Aktive Tuberkulose	Krankheitsverlauf
IL-4 δ 2/IL-4 ratio	Schwere der Tuberkulose	Behandlungserfolg
IFN γ /IL-4 ratio	Latente oder aktive Tuberkulose	Behandlungserfolg
IL-17 and TNF	Latente oder aktive Tuberkulose	Erhöht nach BCG-Impfung
Polyfunctional T cells	Latente oder aktive Tuberkulose	Wirksamkeit von Impfstoffen (inkonsistente Daten), Behandlungserfolg
Einfach TNF- α -positive CD4 ⁺ -T-Zellen	Aktive Tuberkulose	Schwere der Erkrankung

teine werden ausschließlich während der Dormanzphase (kodiert durch das DosR-Regulon), der Reaktivierungsphase oder der Vermehrungsphase des Erregers produziert. Die stärkste T-Zellantwort wird gegen bestimmte Proteine der Vermehrungsphase (z.B. ESAT-6) ausgelöst. Aber auch T-Zellen, die Proteine der Dormanz- oder Reaktivierungsphase erkennen, konnten bereits identifiziert werden. Zum Teil sind diese T-Zellen signifikant häufiger bei latent *M. tuberculosis* infizierten gesunden Spendern zu finden. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob das Auftreten dieser T-Zellen auch Rückschlüsse auf den Behandlungserfolg und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven gibt. Proteine der Dormanz- und Reaktivierungsphase sind Kandidaten für die Entwicklung neuer Impfstoffe gegen die Tuberkulose.

■ Diagnostik

■ Tuberkuloseverdacht und klinische Darstellung

Ein begründeter anamnestischer und/oder klinischer Verdacht (s. oben: Klinisch-radiologische Darstellung) ist die Grundvoraussetzung für die Diagnose der aktiven Tuberkulose im Kindesalter. Die Kenntnis von Risikopopulationen (► Übersicht), epidemiologischem Hintergrund (z.B. des Herkunftslandes des Kindes/seiner Familie) sowie klinischer Zeichen und Symptome ist dafür unabdingbar.

Risikopopulation mit einer erhöhten Tuberkuloseinzidenz

- Migranten/Personen aus Hochprävalenzländern/Asylbewerber
- HIV-Infizierte
- Drogen- und Alkoholabhängige
- Obdachlose
- Personen mit konsumptiven Erkrankungen
- Personal in medizinischen und besonderen Einrichtungen mit erhöhter Tb-Exposition (z.B. Haftanstalten, Asylantenheime)

Die tuberkulöse Primärinfektion verläuft ohne wesentliche klinische Zeichen. Kommt es nach der Infektion nicht zur Erkrankung, liegt bei Nachweis eines positiven THT bzw. IGRAs und fehlenden Organbefunden (Röntgenbild) eine latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) vor.

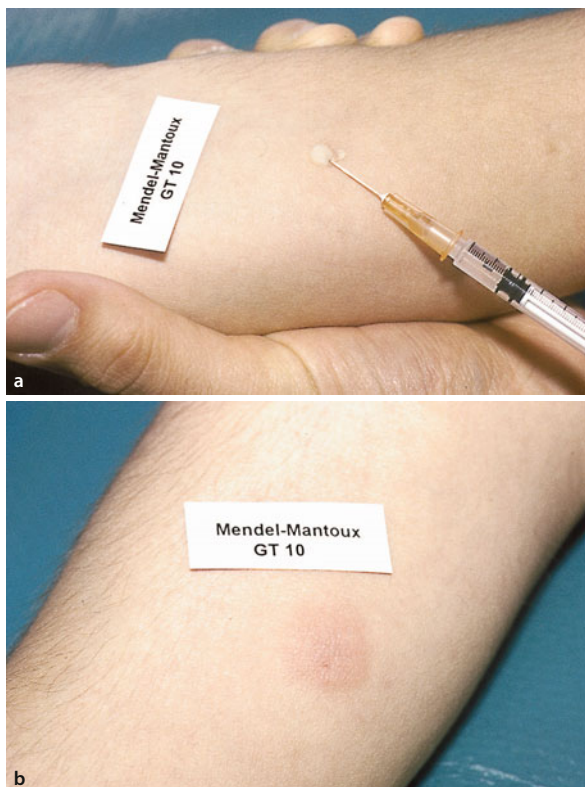
Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und eingeschränkte Aktivität können auf eine aktive Tuberkulose hinweisen. Länger andauernder Husten (>2 Wochen) sowie zervikale oder andere Lymphknotenschwellungen, die nicht auf antibiotische Therapie ansprechen, sollten ebenfalls differenzialdiagnostisch den Verdacht auf eine Tuberkulose erwecken.

■ Immunologische Testverfahren

An erster Stelle für das diagnostische Vorgehen bei Tuberkuloseverdacht stehen immunologische Testverfahren wie der Tuberkulinhauttest (THT) oder IGRAs. Ein positiver Test sollte in jedem Falle weitere diagnostische bzw. therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

Die bisher zur Verfügung stehenden immunologischen Testverfahren erlauben keine Unterscheidung zwischen tuberkulöser Infektion und Erkrankung, sie zeigen lediglich, ob sich die getestete Person immunologisch mit *M. tuberculosis* auseinandergesetzt hat. In der Regel dauert es ca. 6–8 Wochen vom Zeitpunkt der Erstinfektion, bis eine Reaktion nachgewiesen werden kann. Aufgrund des immunologischen Gedächtnisses bleibt die Immunreaktion für eine lange Zeit bestehen und erlaubt daher keine Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der primären Infektion oder Re-Infektion.

Tuberkulinhauttest Der Tuberkulinhauttest (THT) wird als Intrakutantest nach Mendel-Mantoux durchgeführt. Als Standarddosis werden 2 Tuberkulineinheiten (TU) gereinigtes Flüssigtuberkulin RT23 (Staatliches Seruminstitut Kopenhagen) eingesetzt. Tuberkulin besteht aus einem Gemisch von mykobakteriellen Antigenen, die aus Überständen von Tuberkulosebakterienkulturen durch fraktionierte Fällung gewonnen werden. Ebenso wie andere international verwendete



■ **Abb. 26.14a, b** Anlegen des Tuberkulinhauttests nach Mendel-Mantoux und positives Testergebnis

Tuberkuline leitet sich RT23 vom PPD-S (purified protein derivative S) ab, dem 1941 entwickelten Standardtuberkulin. Die Standardtestdosis von 2 TU RT23 ist biologisch äquivalent zu 5 TU PPD-S.

Mittels einer Tuberkulinspritze werden 0,1 ml RT23 an der Volarseite des linken Unterarms intrakutan injiziert. Das Testergebnis ist nach 48–72 h abzulesen. Als positive Reaktion gilt generell eine Induration von >5 mm (■ Abb. 26.14), die Rötung allein hat keinen diagnostischen Wert. Ob eine positive Tuberkulinreaktion weitere diagnostische (z.B. IGRA als Bestätigungstest) oder therapeutische Interventionen nach sich zieht, hängt jedoch vom individuellen Risikoprofil des Kindes ab (■ Tab. 26.18).

Sensitivität und Spezifität des THT sind suboptimal (■ Tab. 26.19). Tuberkulin besteht aus einem Gemisch von über 200 mykobakteriellen Antigenen, die nicht alle für *M. tuberculosis* spezifisch sind. Es kann daher zu Kreuzreaktionen bei Infektionen mit ubiquitär vorkommenden NTM (z.B. *M. avium*) kommen. Auch nach erfolgreicher BCG-Impfung (z.B. bei Migranten) ist zu erwarten, dass die Tuberkulinreaktion für einen Zeitraum von etwa 8–10 Jahren positiv ausfällt. Sie wird allerdings im Laufe des Lebens schwächer.

Bei unklarer Expositionsanamnese und positivem THT sollte ein IGRA als Bestätigungstest durchgeführt werden, um Kreuzreaktivität des THT, z.B. durch Infektion mit NTM, auszuschließen (s. Abschnitt Impfung).

■ **Tab. 26.18** Interventions cut-offs für den Tuberkulinhauttest, abhängig vom Risikoprofil des Kindes

Interventions cut-off	Risikoprofil des Kindes
>5 mm	Nachgewiesener aktueller Tuberkulosekontakt bei ungeimpftem Kind Immunsuppression, HIV-Infektion
≥ 10 mm	Kinder mit regelmäßigem Kontakt zu Risikopopulationen Kinder <4 Jahren ohne Kontakt zu Risikopopulationen
≥ 15 mm	= Starkreaktion Kinder >4 Jahren ohne Kontakt zu Risikopopulationen BCG-Impfung

■ **Tab. 26.19** Metaanalyse von Sensitivität und Spezifität immunologischer Testverfahren bei Kindern

Testverfahren	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
Tuberkulinhauttest	80 (70–90)	85 (63–100)
QuantiFERON-TB	83 (75–92)	91 (78–100)
T-SPOT.TB	84 (63–100)	94 (87–100)

KI = Konfidenzintervall

Auch falsch-negative Testergebnisse können trotz stattgehabter Infektion auftreten, z.B. nach Lebendschutzimpfungen, akuten Virusinfektionen, bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten, malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems und bei Sarkoidose. Auch bei schweren Verlaufsformen der Tuberkulose, wie der Meningitis tuberculosa oder der Miliartuberkulose, kann eine vorübergehende Anergie vorliegen. Bei eindeutiger Tuberkuloseexposition und negativem THT sollte daher ein IGRA durchgeführt werden, um die diagnostische Sensitivität zu erhöhen (s.u.).

■ Interferon- γ Release Assays

Interferon- γ Release Assays (IGRAs) sind In vitro-Testverfahren zum Nachweis von spezifischer Immunität gegen *M. tuberculosis* im Blut. In Deutschland zugelassen sind der QuantiFERON-TB Gold In Tube (Cellestis, Australien), ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) sowie der T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Großbritannien), ein Enzyme-linked Immunospot Assay (ELISPOT). Nach Stimulation mit für *M. tuberculosis* hochspezifischen Antigenen (ESAT-6, CFP-10, beim QuantiFERON zusätzlich TB 7.7) wird in diesen Tests die Ausschüttung von Interferon- γ durch bereits

aktivierte Lymphozyten quantitativ in IU/ml (QuantiFERON) oder als Zahl Interferon- γ produzierender Zellen (T-SPOT) gemessen. Für jeden Test werden mindestens 2–3 ml Blut benötigt. Da vitale Zellen untersucht werden, sollten die Tests am Tag der Blutentnahme in einem erfahrenen Labor durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind normalerweise innerhalb eines Tages verfügbar.

Bei immunkompetenten Kindern haben IGRAs eine ähnliche Sensitivität wie der THT (■ Tab. 26.19). Einzelne Studien zeigen einen möglichen Vorteil vor allem des T-SPOT.TB gegenüber dem THT bei immunsupprimierten Kindern. Die Datenlage hierzu ist jedoch unzureichend. Das Gleiche gilt für die Zuverlässigkeit von IGRAs bei Kindern unter fünf Jahren sowie bei schweren Verlaufsformen, wo vermehrt nicht-interpretierbare (indeterminate) Testergebnisse beschrieben wurden. In solchen Fällen sowie bei immunsupprimierten Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko sollten ggf. beide Tests (IGRA und THT) durchgeführt werden und jedes positive Testergebnis ist für die Diagnose einer *M. tuberculosis*-Infektion ausreichend.

Die Spezifität der IGRAs ist im Vergleich zum THT höher (■ Tab. 26.19). Kreuzreaktivität z.B. nach BCG-Impfung oder bei Infektion mit NTMs tritt nicht auf (Ausnahmen: *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. szulgae*, *M. goodii*).

Zum klinischen Einsatz von IGRAs und THT bei Infektionsverdacht s. ► Abschn. 26.3.2.4.

■ ■ Antikörpertests

Der serologische Nachweis von Antikörpern ist aufgrund von unzureichender Sensitivität und Spezifität der verfügbaren kommerziellen Antikörpertests bei der Tuberkulose nicht empfohlen.

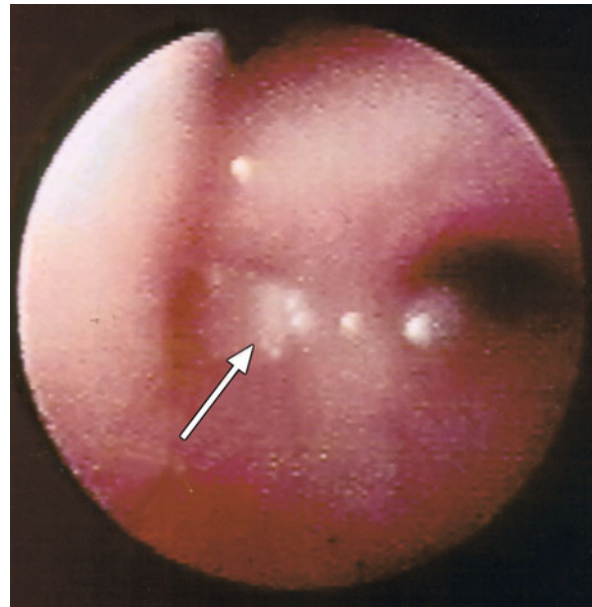
■ ■ Thoraxröntgenuntersuchung

Aufgrund des erschwerten bakteriologischen Nachweises von *M. tuberculosis* ist die Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen ist die wichtigste Untersuchung, um eine intrathorakale tuberkulöse Erkrankung im Kindesalter zu diagnostizieren. Details folgen im Zusammenhang mit der klinischen Darstellung der jeweiligen Krankheitsbilder in ► Abschn. 26.3.2.

■ ■ Computertomografie und Magnetresonanztomografie

Die Durchführung der High-resolution-CT (HR-CT) oder der MRT sind in der Regel nur bei Komplikationen bzw. bei differenzialdiagnostischen Problemen notwendig. Intrathorakale Lymphknoten stellen sich im Kontrastmittel-CT typischerweise als ringförmige kontrastmittelreiche Struktur mit hypodensem Zentrum dar. Der Stellenwert des CT zur Entdeckung kleinster Lymphknoten ist bei unklarer therapeutischer Konsequenz umstritten. Ansonsten ist ein CT bei Verdacht auf Pleura- oder Perikardbeteiligung sowie auf Meningitis tuberculosa indiziert.

Das MRT dient der Darstellung von Weichteilstrukturen und eignet sich daher bei Verdacht auf Gehirn oder Rückenmarksbeteiligung sowie bei Wirbelsäulentuberkulose (kalter Abszess).



■ **Abb. 26.15** Bronchoskopie: Kompletter Lymphknoteneinbruch im 3. Oberlappensegment rechts, drohender Lymphknoteneinbruch im 1. Oberlappensegment rechts

■ ■ Bronchoskopie

Eine Bronchoskopie ist bei Kindern mit Tuberkulose indiziert, wenn der röntgenologische Befund auf eine bronchiale Obstruktion mit segmentaler oder lobärer Belüftungsstörung hinweist. Zusätzlich zur diagnostischen Funktion der Bronchoskopie (bronchoalveoläre Lavage und Mykobakterienkultur) kann sie kurativ z.B. bei Lymphknoteneinbruch mit Freisetzung käsigen Materials zur Rekanalisierung endobronchial obstruierter Bronchien eingesetzt werden (■ Abb. 26.15).

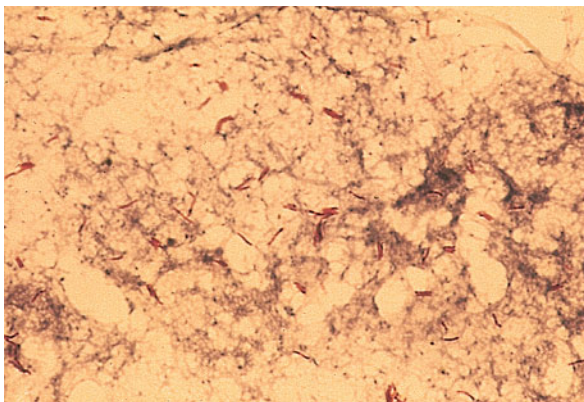
■ ■ Bakteriologie

Keimnachweis und Resistenztestung sind bei Verdacht auf Tuberkulose in jedem Fall anzustreben.

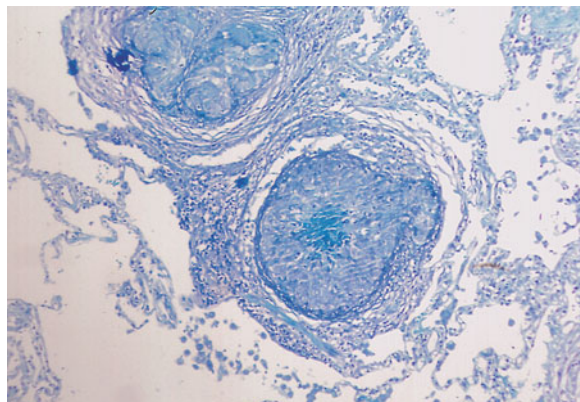
Im Kindesalter gelingt der kulturelle Nachweis von Mykobakterien aufgrund der pauzibazillären Form der Tuberkulose nur in ca. 40% aller Magensaftuntersuchungen mit unkomplizierter Lungentuberkulose, bei komplizierter pulmonaler Tuberkulose ist die Wahrscheinlichkeit höher (ca. 70%).

Bei fehlendem Keimnachweis ist die Kenntnis des Erregers und des Resistenzspektrums der Infektionsquelle für die Therapieentscheidung von Bedeutung.

Probengewinnung Bei offener Tuberkulose können Mykobakterien im Sputum oder Magensaft nachgewiesen werden. Ältere Kinder können häufiger Sputum abhusten. Kleine Kinder verschlucken ihr Sputum in der Regel, daher wird zur bakteriologischen Materialgewinnung Nüchternmagensaft an drei aufeinander folgenden Tagen untersucht. Das gewonnene Magensaftaspirat muss zur Erhaltung der Vitalität der Mykobakterien z.B. mit 2%iger Trinatriumphosphatlösung neutralisiert werden. Eine zuverlässige Alternative ist die Sputumin-



■ **Abb. 26.16** Mikroskopischer Nachweis von *M. tuberculosis* (Ziehl-Neelsen) im Ausstrichpräparat



■ **Abb. 26.17** Epithelioidzellgranulom mit zentraler Nekrose im Lungeninterstitium

duktion durch Inhalation mit hochprozentiger Kochsalzlösung (z.B. 5,85% NaCl). Vorher sollte ein zur Vermeidung einer Bronchoobstruktion ein β -Sympatikomimetikum inhaliert werden. Bei gezielten Fragestellungen ist ggf. eine bronchoalveoläre Lavage zur Materialgewinnung notwendig.

Bei Verdacht auf extrapulmonale Tuberkulose muss zusätzlich zu Sputum oder Magensaft eine Probe vom Ort der Infektion gewonnen werden (z.B. Lymphknoten, Liquor, Gelenkpunktat). Die Asservierung von Probenmaterial für die bakteriologische Untersuchung sollte in physiologischer Kochsalzlösung erfolgen.

Färberische Untersuchung Mykobakterien lassen sich im Ausstrich nach der Methode von Ziehl-Neelsen anfärben und damit mikroskopisch nachweisen (■ Abb. 26.16). Mykobakterien werden mit basischem Farbstoff angefärbt, der aufgrund der lipidreichen Zellwandstruktur nicht mehr mit Säure ausgewaschen werden kann (Säurefestigkeit). Der Nachweis von Mykobakterien gelingt auch fluoreszenzmikroskopisch mit der Auramin-Fluoreszin-Färbung. Die Unterscheidung zwischen lebenden und toten Mykobakterien sowie zwischen *M. tuberculosis* und NTM ist im mikroskopischen Präparat nicht möglich. Der färberisch-mikroskopische Nachweis gelingt zudem nur, wenn ausreichende Keimzahlen in der Größenordnung von 10^4 – 10^5 /ml vorhanden sind. Eine semiquantitative Beurteilung des Befundes ist ein wichtiges Kriterium für die Einschätzung der Infektiosität des Patienten. Je nach Zahl der Mykobakterien pro Gesichtsfeld unterscheidet man zwischen negativ, +/- (kontrollbedürftig), und einfach positiv bis 4-fach positiv.

Kulturelle Untersuchung und Resistenztestung Der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* ist das wichtigste Kriterium für die Diagnose und Behandlung der Tuberkulose (Goldstandard). Die Mykobakterienkultur ist hoch sensitiv und spezifisch, die Nachweisgrenze liegt bei 10–100 Keimen/ml. Dem kulturellen Nachweis von säurefesten Stäbchen muss in jedem Fall eine Keimidentifizierung (*M. tuberculosis*-Komplex oder NTM) z.B. durch molekularbiologische Verfahren (z.B. Gensonden, Streifenhybridisierungstests) folgen.

Mit traditionellen Methoden, z.B. Festkultur auf Löwenstein-Jensen-Agar, vergehen 4–6 Wochen, um *M. tuberculosis* zu kultivieren. Weiterer ca. 4 Wochen bedarf es, bis die Empfindlichkeit der Erreger in Anwesenheit von antituberkulotisch wirksamen Medikamenten geprüft ist. Die derzeit empfindlichste Methode ist die Flüssigkultur (z.B. MGIT, Becton Dickinson) mit einer Sensitivität von ca. 90% und Keimnachweis in ca. 10–14 Tagen.

Nukleinsäureamplifikationstechniken Neuere molekularbiologische Untersuchungsmethoden erlauben eine schnelle Identifizierung von Mykobakterien innerhalb von Tagen oder sogar Stunden. Sie basieren auf der In vitro-Amplifikation von erregertypischen Nukleinsäuresequenzen (z.B. 16S rRNA), entweder mittels einer klassischen PCR oder alternativen isothermalen Verfahren. Neu entwickelte Testsysteme wie Line Probe Assays oder der Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA) ermöglichen die Identifizierung von *M. tuberculosis* inklusive Resistenztestung auf die wichtigsten Medikamente innerhalb von wenigen Stunden. Je nach Verfahren ist die Sensitivität von Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) etwas geringer oder ähnlich der Mykobakterienkultur. Sie werden grundsätzlich als zusätzliches diagnostisches Verfahren empfohlen, um durch die Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises zu erhöhen.

■ ■ Histopathologie

Neben der mikroskopischen und kulturellen Untersuchung von Gewebebiopsaten kann der histologische Befund für die Diagnose einer Tuberkulose hinweisend sein. Histopathologisch findet sich eine granulomatöse Entzündung, bestehend aus Epithelioidzellen, Lymphozyten, Langerhans-Riesenzellen mit zentral verkäsender Nekrose (■ Abb. 26.17).

Da zusätzlich immer eine Mykobakterienkultur durchgeführt werden muss, ist es wichtig, dass ein Teil des Biopsats nicht in Formalin asserviert, sondern in Kochsalzlösung direkt ans Labor weitergeleitet wird.

Tab. 26.20 Therapiedauer im Kindesalter (in Monaten), abhängig von der Manifestationsform der Tuberkulose

Manifestation	Therapiedauer (Monate)	Initialphase (Monate)	Stabilisierungsphase (Monate)
Unkomplizierte pulmonale Tuberkulose Periphere Lymphknotentuberkulose	6 (9 bei HIV-Infektion)	2 INH/RMP/PZA	4 (7) INH/RMP
Komplizierte pulmonale Tuberkulose Extrapulmonale Tuberkulose Tuberkulose vom Erwachsenentyp	6 alternativ 9	2 INH/RMP/PZA/EMB alternativ 2 INH/RMP/PZA	4 INH/RMP alternativ 7 INH/RMP
Knochen-, Gelenktuberkulose	6–9	2 INH/RMP/PZA/EMB	4–7 INH/RMP
Miliartuberkulose Konnatale Tuberkulose	9–12	2 INH/RMP/PZA/EMB	7–10 INH/RMP
Meningitis tuberculosa	12	2 INH/RMP/PZA/EMB (Alternative zu EMB: PTH aufgrund besserer Liquorgängigkeit)	10 INH/RMP

INH: Isoniazid; RMP: Rifampicin; PZA: Pyrazinamid; EMB: Ethambutol; PTH: Prothionamid

■ Enzymnachweis (Adenosindeaminaseaktivität)

Das Enzym Adenosindeaminase (ADA) katalysiert die Konversion von Adenosin zu Inosin und spielt eine wichtige Rolle bei der Proliferation von T-Zellen im Rahmen der zellulären Immunantwort auf mykobakterielle Antigene. Die ADA Aktivität kann mittels kolorimetrischer und kinetischer Methoden bestimmt werden. Der Nachweis einer erhöhten ADA-Aktivität (>45 IU/l) in tuberkulösen Exsudaten (z.B. Pleurapunktat, Perikarderguss) kann als kostengünstige Zusatzuntersuchung vor allem in Ländern mit einer hohen Inzidenz von Tuberkulose hinweisend sein.

■ Neue Diagnostika

Durch die Fortentwicklung auf dem Gebiet der Tuberkulosediagnostik gibt es mittlerweile eine Reihe neuer Tests zur Diagnose und Resistenzbestimmung z.B. Line Probe Assays, Xpert MTB/RIF. Einige, z.B. Electronic-Nose-Verfahren, befinden sich in der Entwicklung. Der Großteil dieser Diagnostika basiert auf der Untersuchung von Sputum und ist daher für Kinder nur begrenzt geeignet.

Optimal für die Anwendung bei Kindern wären Tests, die Blut, Urin, Magensaft oder auch Atemluft (ähnlich einem Alkoholtest) als Untersuchungsmaterial verwenden. Neue Verfahren, z.B. die Urinuntersuchung auf Lipoarabinomanan, einen Zellwandbestandteil von *M. tuberculosis*, sind daher potenziell vielversprechend, bisher aber in Ihrer diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) suboptimal. Insgesamt fehlen bisher Studien, die die meisten dieser neuen Verfahren bei Kindern untersuchen.

■ Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf aktive Tuberkulose

Risikofaktoren in Kombination mit organspezifischen Symptomen können hinweisend auf eine aktive Tuberkulose sein.

Immunologische Testverfahren (THT, IGRA) eignen sich nicht zum Nachweis der Erkrankung, sondern lediglich als Baustein, der weitere diagnostische Schritte zur Folge hat. Aufgrund potenziell erniedrigter Sensitivität im Rahmen der Erkrankung kann ein negativer immunologischer Test auch nicht alleine zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose herangezogen werden. Es müssen in jedem Fall der Versuch des kulturellen Erregernachweises sowie bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Auch bei Verdacht auf extrathorakale Erkrankung sollten Magensaftuntersuchungen sowie Thoraxröntgenaufnahmen erfolgen. Bei starkem Verdacht auf eine aktive Tuberkulose muss ggf. auch vor Erhalt des Ergebnisses der bakteriologischen Testung eine Behandlung begonnen werden. Eine negative Mykobakterienkultur schließt im Kindesalter die Erkrankung nicht aus.

■ Medikamentöse Therapie – Grundlagen

■ Grundprinzip der Kurzzeittherapie der aktiven Tuberkulose

Bei den antituberkulotisch wirksamen Medikamenten unterscheidet man zwischen so genannten Erstrangmedikamenten (WHO-Gruppe 1) zur Behandlung der medikamentensensiblen Tuberkulose sowie Zweitrangmedikamenten zur Behandlung von resistenten Keimen (WHO-Gruppe 2–5). Als wichtigste Erstrangmedikamente stehen Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) zur Verfügung (Tab. 26.21). Die Gesamtbehandlungszeit einer medikamentensensiblen Tuberkulose beträgt generell 6 Monate, muss aber je nach Form und Schweregrad der Erkrankung auf 9 oder sogar 12 Monate verlängert werden (Tab. 26.20).

Der Erfolg einer antimikrobiellen Therapie gegen *M. tuberculosis* hängt von der Zahl, Aktivität, Resistenz der Erreger sowie dem jeweiligen Ort ab, an dem sich *M. tuberculosis* ver-

■ **Tab. 26.21** Übersicht über die Erstrangmedikamente zur Behandlung der Tuberkulose (WHO Gruppe 1)

Medikament	Dosis	Wichtigste unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen (WW) und Monitoring
Isoniazid (INH)	200 mg/m ² Körperoberfläche (max. 300 mg/Tag)	Unerwünschte Wirkungen: In 10–20% asymptomatische passagere Erhöhung der Serumtransaminasen, in <1% Übergang zur INH-Hepatitis (2–6 Wochen nach Therapiebeginn), sehr selten fatale primäre Hepatopathie. Übelkeit, Erbrechen, bei Anfallsleiden: Senkung der Krampfschwelle, psychische Alterationen, dosisabhängige periphere Neurotoxizität. Sehr selten: fatale primäre Hepatopathie WW: über Cytochrom P450-System: Erhöhung der Serumspiegel von Phenytoin, Primidon, Carbamazepin Monitoring: Leberfunktion (Transaminasen) 2, 4, 8 Wochen nach Beginn der Therapie, vor allem bei Patienten mit bekannter Lebererkrankung oder bei Symptomen. Ggf. Kontrolle der Antikonvulsivaspiegel. Vitamin B6 (Pyridoxin) Supplementierung bei Kleinkindern und dystrophen Kinder (10–15 mg/Tag)
Entspricht ca. 0–5 Jahre	8–10 mg/kg	
Entspricht ca. 6–9 Jahre	7–8 mg/kg	
Entspricht ca. 10–14 Jahre	6–7 mg/kg	
Entspricht ca. 15–18 Jahre	5–6 mg/kg	
Rifampicin (RMP)	350 mg/m ² Körperoberfläche (maximal 600 mg/Tag)	Unerwünschte Wirkungen: Hepatopathie in ca. 0,5%, besonders bei Beginn der Behandlung. Orange-rote Färbung der Körperflüssigkeiten (Urin, Sputum, Tränen), über die die Eltern aufgeklärt werden sollten. Pruritus, meist selbstlimitierend. Gelegentlich: gastrointestinale Störungen, Hauterytheme, asymptomatische Leberwerterhöhungen, cholestatischer Ikterus und Leuko- bzw. Thrombozytopenien. Flue-like syndrome bei Jugendlichen. WW: starker Enzyminduktor. Wirkungsminderung oxidativ metabolisierter Medikamente, z.B. Antikonvulsiva, Azidothymidin, Theophyllin, Antikoagulanten des Cumarin-Typs, Kontrazeptiva, orale Antidiabetika, Digitoxin, Propanolol, Cyclosporin etc. Monitoring: Leberfunktion 2, 4, 8 Wochen nach Beginn der Therapie, vor allem bei Patienten mit bekannter Lebererkrankung. Ggf. Kontrolle der Antikonvulsivaspiegel.
Entspricht ca. 0–5 Jahre	15 mg/kg	
Entspricht ca. 6–9 Jahre	12 mg/kg	
Entspricht ca. 10–14 Jahre	10 mg/kg	
Entspricht ca. 15–18 Jahre	10 mg/kg	
Pyrazinamid (PZA)	30 mg/kg/Tag maximal 1,5 g/Tag (≤70 kg) bzw. 2 g (>70 kg)	Unerwünschte Wirkungen: Asymptomatische, nicht interventionsbedürftige Hyperurikämie häufig. Gelenkschmerzen, besonders bei Beginn der Behandlung. Gastrointestinale Symptome häufig. Akute Hepatitis in ca. 0,5% der Patienten. Selten Hauterytheme Monitoring: Transaminasen bei Patienten mit bekannter Lebererkrankung. Bei extrem seltenen gichtähnlichen klinischen Zeichen kann Rasburicase eingesetzt werden.
Ethambutol (EMB)	850 mg/m ² Körperoberfläche (maximal 1,75 g/Tag)	Unerwünschte Wirkungen: Bei Kindern sehr selten: retrobulbäre Optikusneuritis mit Einschränkung der Sehschärfe und des Rot-Grün-Sehens oder zentralem Skotom Monitoring: Augenärztliche Untersuchung vor, während und nach der Therapie (für Kleinkinder spezielle Farbtafeln benutzen), regelmäßige Symptomabfrage während der Therapie. Bei Säuglingen sollte der Augenhintergrund 4-wöchentlich untersucht werden (Cave: Papillen-Abblassung)
Entspricht ca. 0–5 Jahre	30 mg/kg	
Entspricht ca. 5 Jahre	25 mg/kg	

mehren. Unter aeroben Bedingungen, z.B. in Kavernen, wächst *M. tuberculosis* in einer Dichte von 10^9 Mikroorganismen/ml. Bei Kindern mit einer lediglich lymphadenogenen Form der Lungentuberkulose ist die Keimdichte im Vergleich zur Erwachsenentuberkulose mit Kavernen wesentlich geringer.

Obwohl bei medikamentensensibler Tuberkulose der größte Teil der Bakterienpopulation auf alle Medikamente empfindlich ist, kann eine Subpopulation natürlich vorkommende resistente Erreger enthalten. Diese primären Resistenzen sind genetisch kodiert. Abhängig von der Gesamtbakterienzahl können sich in einer Kaverne mit 10^9 Bakterien/ml relativ sich viele primärresistente Keime befinden; in einer geschlossenen verkäsenden Läsion mit 10^6 Bakterien/ml be-

finden sich hingegen nur wenige oder keine resistenten Keime. Die Wahrscheinlichkeit für eine gleichzeitige Resistenz von INH und RMP liegt bei etwa 10^{-16} . Kreuzresistenzen bestehen unter natürlichen Bedingungen nicht. Die Behandlung der Tuberkulose muss mit zumindest zwei wirksamen Antituberkulotika erfolgen, ein einzelnes Medikament würde bei entsprechend hoher Keimzahl zu einer Selektion primärresistenter Subpopulationen und Entwicklung einer medikamentenresistenten Tuberkulose führen.

Bei Kindern hat sich die 6-monatige Behandlung mit INH, RMP und PZA in den ersten 2 Behandlungsmonaten, gefolgt von 4 Monaten INH und RMP als effektivstes Therapiegeme für die unkomplizierte Lungentuberkulose erwie-

sen. Die Heilungsrate dieses Regimes beträgt bei einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit zwischen 95–99%. Das Auftreten von Medikamentenunverträglichkeiten bei der Kombinationsbehandlung liegt bei Kindern unter 2%. Je nach Schwere und Ausdehnung der Erkrankung wird in der Frühphase der Therapie EMB als viertes Medikament hinzugefügt und ggf. die Gesamttherapiedauer verlängert (■ Tab. 26.20).

Im Gegensatz zur pulmonalen Tuberkulose liegen für extrapulmonale Tuberkuloseformen kaum kontrollierte Therapiestudien vor. Das empfohlene Therapieregime entspricht empirisch dem der intrapulmonalen Tuberkulose, allerdings müssen extrapulmonale Tuberkulosen, abhängig von der Ausdehnung und der Lokalisation des Befundes sowie der klinischen Symptomatik, häufig länger behandelt werden (9–12 Monate).

■ ■ Behandlungsprinzip bei der asymptomatischen M. tuberculosis-Infektion

Eine tuberkulöse Primärinfektion ohne nachweisbaren Organbefund (LTBI) wird präventiv behandelt, um der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose entgegenzuwirken.

Aufgrund der angenehmen geringen Bakteriendichte bei LTBI ist das Vorkommen primärresistenter Erreger zu vernachlässigen und es kann mit einem Medikament, INH, behandelt werden. Der Nutzen einer 6- bzw. 12-monatigen präventiven Chemotherapie konnte in großen Studien an mehr als hunderttausend Patienten gezeigt werden.

Aufgrund von Compliance-Kosten-Nutzen-Analysen wird die tägliche Gabe von INH (200 mg/m² Körperoberfläche, ■ Tab. 26.21) über eine Dauer von 9 Monaten empfohlen (United States Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie [DGPI]). Dies gilt auch für HIV-infizierte Kinder. Für nicht-HIV-infizierte Kinder in Hochinzidenzländern empfiehlt die WHO, überwiegend aufgrund von Kosten-Nutzenanalysen, eine 6-monatige Chemoprävention.

Alternativ kann nach neueren Daten über 3–4 Monate INH und RMP in Kombination gegeben werden. Die verkürzte Therapiedauer erhöht, soweit bisher evaluiert, bei vergleichbarer Effektivität vor allem die Compliance.

Bei INH-Unverträglichkeit bzw. bei wahrscheinlicher INH-Resistenz wird stattdessen RMP in einer Dosierung von 350 mg/m² Körperoberfläche für 6 Monate verwendet (American Academy of Pediatrics, AAP).

■ ■ Übersicht über die antituberkulotisch wirksamen Erstrangmedikamente

Eine Übersicht über Dosierung, wichtigste unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen und Monitoring gibt ■ Tab. 26.21.

Isoniazid Isoniazid (INH) ist das am weitesten verbreitete Antituberkulotikum. Es wird nahezu komplett aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in der Leber acetyliert. Die Geschwindigkeit der Acetylierung ist genetisch determiniert, es gibt Langsam- und Schnellacetylierer. INH wirkt sowohl intra- als auch extrazellulär bakterizid auf *M. tuberculosis*. In ausreichender Konzentration diffundiert es in alle Körper-

höhlen und -flüssigkeiten. Im Liquor werden bei entzündeten Meningen bis zu 80% der Serumspiegel erreicht. INH wird anstelle von Nikotinsäure in das Nicotinamidadeninucleotid (NAD) des Mykobakteriums eingebaut. Es bildet sich deshalb ein funktionsgestörtes NAD-Analogon, sodass Wasserstoff nicht mehr über das Dehydrogenase-Cytochrom-System oxydiert werden kann. Die kompensatorische Oxydation des Wasserstoffs über das Flavin-Enzym-System führt zu einer intrabakteriellen Anreicherung von reaktiven Sauerstoffradikalen und damit zum Bakterientod.

Neben der intravenösen Applikationsform steht INH derzeit nur in Form von Tabletten zur Verfügung. Diese können bei Kleinkindern ggf. zerdrückt und mit der Nahrung verabreicht werden. INH wird im Kindesalter generell gut vertragen. Das Nebenwirkungsrisiko erhöht sich bei einer Dosierung von >10 mg/kg. Die bei Erwachsenen in Zusammenhang mit der INH-Gabe auftretende symptomatische Pyridoxindefizienz mit INH-Polyneuritis ist bei Kindern selten. Sie kommt lediglich bei unterernährten Kindern und während der Pubertät vor und beruht auf einem Antagonismus von INH und Vitamin B6 mit verminderter Bildung von Pyridoxinphosphat. Ggf. ist die zusätzliche Gabe von Vitamin B6 indiziert. (■ Tab. 26.21).

Rifampicin Rifampicin (RMP) wirkt ebenfalls bakterizid auf *M. tuberculosis*. Durch eine Komplexbildung mit der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase wird diese inaktiviert und die Proteinbiosynthese der Bakterien, nicht jedoch die des Wirtsorganismus, gehemmt. RMP ist in einer Dosis zwischen 10 und 15 mg/kg/Tag gut verträglich. Es diffundiert in fast alle Gewebe, bei entzündlich veränderten Meningen auch in den Liquor cerebrospinalis, erreicht dort jedoch nur ca. 20% der Serumspiegel.

Neben der intravenösen Applikationsform, liegt RMP in Kapsel- und Saftform vor (■ Tab. 26.21).

Pyrazinamid Pyrazinamid (PZA) wirkt im sauren Milieu (z.B. innerhalb von Makrophagen) bakterizid auf *M. tuberculosis*. Tuberkulosebakterien produzieren eine Pyrazinamidase, die PZA in Pyrazinsäure umwandelt. Diese senkt den intrazellulären pH-Wert, insbesondere in den Phagosomolen. Dadurch entsteht ein für die Mykobakterien toxisches saures Milieu. Durch seine intrazelluläre Wirksamkeit werden vor allem persistierende Mykobakterien (dormant bacilli, persisters) abgetötet.

PZA entfaltet seinen optimalen Effekt während der Frühphase der Erkrankung und der Therapie (innerhalb der ersten 2 Monate). Es liegt nur in Tablettenform vor, wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und diffundiert gleichmäßig in alle Gewebe; die Liquorkonzentration entspricht der Serumkonzentration (■ Tab. 26.21).

Ethambutol Ethambutol (EMB) wirkt auf *M. tuberculosis* je nach Dosierung bakteriostatisch oder bakterizid. Durch Induktion einer Überproduktion von Mykolyttrahalose hemmt EMB die Einführung von D-Arabinose in Arabinogalaktan. Dadurch kann ein wichtiger Bestandteil der Zellwand der My-

kobakterien, das Lipoarabinomannan, nicht mehr gebildet werden. Zusätzlich greift es in die bakterielle Nukleinsäuresynthese ein und hemmt vor allem schnell proliferierende Keime.

EMB liegt als i.v.-Lösung und in Tablettenform vor. Es wird gut gastrointestinal resorbiert und gelangt in alle Körpergewebe, im Liquor cerebrospinalis sind die Konzentrationen allerdings viel geringer.

Aufgrund des schwierigen ophthalmologischen Monitoring sollte EMB bei Kindern unter 3 Jahren nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden (■ Tab. 26.21).

■ ■ Adjuvante Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose

Immuntherapeutika Thalidomid moduliert die Wirkung des für progressiv-destruktive Formen der Tuberkulose hauptverantwortlichen Zytokins TNF- α . Bei entsprechender Indikation, z.B. tuberkulöser Meningitis mit Ausbildung von Tuberkulomen, ist der zusätzliche Einsatz von Thalidomid im Verlauf der Erkrankung daher möglicherweise sinnvoll. Thalidomid kann nur von speziell zugelassenen Ärzten auf sogenannten T-Rezepten verordnet werden und sollte nur in Absprache mit erfahrenen Zentren eingesetzt werden.

In jüngster Zeit sind für die Behandlung der extensiv resistenten Tuberkulose (s.u.) vermehrt Immuntherapeutika, z.B. Interferon- γ , mit Erfolg eingesetzt worden.

Glukokortikoide Der Einsatz von Glukokortikoiden ist bei schweren klinischen Verlaufsformen der Tuberkulose (z.B. Fieberkontinua) und starken exsudativen Entzündungsreaktionen wie bei der Meningitis, Perikarditis, Pleuritis oder Peritonitis tuberculosa notwendig. Durch Studien belegt ist lediglich ihr Einsatz für die Meningitis tuberculosa und die tuberkulöse Perikarditis.

Glukokortikoide senken die Mortalitätsrate und die neurologischen Langzeitschäden inklusive Verhaltensauffälligkeiten und Intelligenzdefizite bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis wenn Dexamethason (0,6 mg/kg/Tag, 4 Einzeldosen) oder Prednisolon (2 mg/kg/Tag) gegeben wird. Eine schrittweise Dosisreduktion ist abhängig vom klinischen Verlauf und ist frühestens nach 4–6 Wochen möglich. In gleicher Weise sollen Glukokortikoide bei Miliartuberkulose mit alveolokapillarem Block initial eingesetzt werden, um die respiratorische Situation zu verbessern und eine spätere Fibrosierung zu vermeiden.

■ ■ Medikamentenresistente Tuberkulose

Resistente Keime werden in den meisten Fällen von einer Infektionsquelle mit Medikamentenresistenz auf Kinder übertragen. Die Kenntnis des Resistenzprofils des Indexfalles ist daher für die Therapieentscheidung beim Kind essenziell, der Keimnachweis beim Kind sollte jedoch in jedem Fall angestrebt werden.

Je nach Resistenzspektrum werden unterschiedliche Resistenzformen unterschieden: Bei Resistenz gegen eines der antituberkulotischen Erstrangmedikamente spricht man von Monoresistenz. Bei gleichzeitiger Resistenz gegen mindestens

INH und RMP spricht man von Multiresistenz (MDR-Tuberkulose), bei Resistenz gegen INH oder RMP plus ein oder mehrere weitere Medikamente von Polyresistenz. Eine extensive Resistenz (XDR-Tuberkulose) ist definiert als In vitro-Resistenz von *M. tuberculosis* gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin plus ein Fluorochinolon plus eines der injizierbaren Zweitangmedikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin.

Zur Behandlung von medikamentenresistenter Tuberkulose stehen Zweitangmedikamente zur Verfügung, deren Wirkung gegen *M. tuberculosis* im Vergleich zu den Erstrangmedikamenten geringer ist. Die Zweitangmedikamente werden weiter unterschieden in:

- Injizierbare Medikamente (WHO-Gruppe 2: Streptomycin, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin)
- Fluorchinolone (WHO-Gruppe 3: Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)
- Zweitangmedikamente mit gesicherter (WHO-Gruppe 4: Prothionamid, Rifabutin, Terizidon/Cycloserin, PAS)
- Medikamente mit ungesicherter Wirkung gegen *M. tuberculosis* (WHO-Gruppe 5: Linezolid, Amoxicillin/Clavulansäure, Clarithromycin, Imipenem u.a.)

Insgesamt gibt es zur Anwendung dieser Medikamente im Kindesalter nur wenige Daten. Dosierungsempfehlungen sind an die von Erwachsenen angelehnt oder beruhen auf Expertenmeinung. Ein Großteil der Zweitangmedikamente ist in deutschsprachigen Raum nicht für die Anwendung bei Kindern zugelassen, kann aber für den Off-label-Gebrauch eingesetzt werden.

Eine Übersicht über Dosierung und Nebenwirkungen der Zweitangmedikamente gibt ■ Tab. 26.22.

■ ■ Entstehung von Medikamentenresistenz

Natürlich vorkommende primäre Resistenzen, die in der Gesamtbakterienpopulation eines Patienten einen extrem geringen Anteil ausmachen, sind selten klinisch relevant, es kann jedoch z.B. bei unregelmäßiger Medikamenteneinnahme oder zu niedrigen Medikamentenspiegeln zur Selektion dieser resistenten Keime kommen. Auch Neumutationen unter Therapie sind nicht ausgeschlossen. Den betreuenden Ärzten sowie dem öffentlichen Gesundheitsdienst fällt die Aufgabe zu, Patienten mit Tuberkulose über den gesamten Therapiezeitraum im Hinblick auf die Compliance gut zu überwachen, um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Eine ununterbrochene Medikamenteneinnahme muss, ggf. durch die von der WHO empfohlene direkt observierte Therapie (DOT), sichergestellt werden.

Im Folgenden werden die häufigsten Resistenzmutationen gegen verschiedene Antituberkulotika dargestellt.

Isoniazid Mutationen im katG-Gen von *M. tuberculosis* führen zur Reduktion der Katalase-Peroxidase-Aktivität von *M. tuberculosis*. Mutationen im katG-Gen können die Enzym Spiegel beeinflussen und so für verschiedene Grade der INH-Resistenz verantwortlich sein. Auch Mutationen im inhA-Gen von *M. tuberculosis*, das ein für den Wirkungs-

Tab. 26.22 Übersicht über die wichtigsten Zweitrangmedikamente im Kindesalter

Medikament	Dosis	Wirkmechanismus	Wichtigste unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen und Monitoring
Injizierbare Medikamente (WHO-Gruppe 2)			
Amikacin	15–20 mg/kg/Tag i.v.	Bakterizid gegen extrazellulär liegende Mykobakterien im neutralen und alkalischen Milieu. Verhinderung der bakteriellen Proteinbiosynthese durch Bindung an das S12-Protein der 30s-Untereinheit der Ribosomen. Keine orale Resorption. Gute Diffusion in die meisten Gewebe außer in den Liquor cerebrospinalis	Unerwünschte Wirkungen: Ototoxizität (N. acusticus und N. vestibularis) mit Tinnitus und Vertigo Progrediente Ototoxizität abhängig von der Kumulativdosis auch nach Beendigung der Therapie möglich Selten: Neurotoxizität, Nephrotoxizität Monitoring: Hörtests vor, während und nach Beendigung der Therapie. Regelmäßige Symptomabfrage. Kreatininwert vor Beginn der Behandlung
Capreomycin	15–20 mg/kg/Tag i.v.		
Streptomycin	20 mg/kg/Tag i.m. oder i.v. max. Tagesdosis 0,75 g Therapie-Gesamtdosis: 30 g/m ² Körperoberfläche		
Fluorchinolone (WHO-Gruppe 3)			
Ofloxacin	15–20 mg/kg oral	Bakterizid durch Inhibition der DNA-Topoisomerasen.	Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit/Erbrechen, ZNS Symptome (Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Tremor, Krampfanfälle), Photosensitivität, Tendinopathien, potenzielle toxische Wirkung auf den Gelenkknorpel in der Wachstumsphase. WW: Möglicher Anstieg des Theophyllinspiegels. Cave: Fluorchinolone sind allgemein bisher nicht für Kinder zugelassen
Levofloxacin	10–15 mg/kg oral (Kinder <5 Jahre evtl. 2-mal 7,5–10 mg/kg aufgrund schneller Metabolisierung)		
Moxifloxacin	10 mg/kg oral oder i.v.		
Medikamente mit gesicherter Wirkung gegen M. tuberculosis (WHO-Gruppe 4)			
Protionamid (PTH), Ethionamid (ETH)	15–20 mg/kg (evtl. etwas niedriger zu Beginn, volle Dosierung sollte nach 1 Woche erreicht sein) Max. 750 mg/Tag	Thioamide mit analoger Wirkung zu INH: Inhibition der Mykolsäuresynthese. Wirkungsspektrum umfasst M. tuberculosis-Komplex sowie einige Umweltmykobakterienspezies. Gute Liquorgängigkeit.	Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit/Erbrechen (kann ggf. durch vorübergehend 2-mal tägl. Gabe der halben Dosis reduziert werden), reversible Hypothyreose, extrem selten: Gelenkbeschwerden, Gynäkomastie, Psychose. Andere unerwünschte Wirkungen wie Isoniazid (Hepatitis, Neurotoxizität). Monitoring: 4-wöchentliche TSH-Kontrolle
Rifabutin	5 mg/kg; max. Tagesdosis 300 mg	Hemmt wie RMP die DNA-abhängige RNA-Polymerase. Wirkt jedoch auch bei RMP-resistenten Keimen durch die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNA der Mykobakterien.	Unerwünschte Wirkungen: Uveitis, Arthritis, Störungen des hämatopoetischen Systems, Haut-Hyperpigmentierung, Hepatopathien WW: Enzyminduktor. Alternative zu RMP bei HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie zur Minderung der WW. Cave: Bisher keine Zulassung für das Kindesalter
Cycloserin/Terizidon	10–15 mg/kg oral	Inhibition der Peptidoglykan-Zellwandsynthese	Unerwünschte Wirkungen: zentralnervöse Symptome (Benommenheit, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, Krämpfe, Psychosen) Cave: Einsatz frühestens ab dem Schulalter
Paraaminosalizylsäure (PAS)	200–300 mg oral (PAS Natriumsalz) in 1–2 Dosierungen; max. Tagesdosis 12 g oral	Schwache bakteriostatische Aktivität. Wirkmechanismus nicht gut belegt, evtl. Inhibition der Thymidylatsynthese.	Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Hepatotoxizität, hämatologische Veränderungen, Elektrolytstörungen, Hypothyreose WW: Potenzielle Erhöhung des Phenytoinspiegels
Medikamente mit unklarer Wirkung gegen M. tuberculosis (WHO-Gruppe 5)			
Clofazimin	1–2 mg/kg/Tag; max. Tagesdosis 50–100 mg	Bindung an die bakterielle DNA mit nachfolgenden Translationsstörungen.	Unerwünschte Wirkungen: Orangefärbung der Haut, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Störungen sowie eosinophile Gastroenteritis
Linezolid	10–20 mg/kg oral oder i.v. in 1–2 Dosierungen (evtl. zusätzlich Vitamin B6)	Inhibition der Proteinbiosynthese in der Frühphase der Translation.	Unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale Störungen, Hypertonie, Hyperthermie und ZNS-Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel), meist reversible Knochenmarksuppression (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie), Laktatazidose Cave: Bisher keine Zulassung für das Kindesalter

(Aufgrund fehlender Daten im Kindesalter beruhen die Dosierungsempfehlungen in dieser Tabelle überwiegend auf der Erfahrung von Experten)

WW=Wechselwirkungen

mechanismus von INH wichtiges Protein kodiert, führen zur Resistenz. Andere potentielle Mechanismen, die die Resistenz gegen INH beeinflussen können, sind z.B. Mutationen, die die Suppression der Mykolsäurebildung aufheben.

Rifampicin Wichtige Mechanismen der Resistenzbildung gegen RMP betreffen Mutationen in der Kodierung der bakteriellen RNA-Polymerase (rpoB-missense-mutation).

Pyrazinamid PZA wird intrazellulär durch eine mykobakterielle Pyrazinamidase und Nicotinamidase in Pyrazincarbonsäure umgewandelt, die die eigentlich antituberkulotisch wirksame Substanz zu sein scheint. Eine Punktmutation im kodierenden pncA-Gen von Mykobakterien führt zu einer Reduktion dieser Enzyme und Resistenz gegen PZA. Bei *M. bovis* ist diese Mutation natürlicherweise obligat vorhanden.

Ethambutol Mutationen im embCAB-Gen-Cluster von Mykobakterien sorgen dafür, dass die für den Zellwandaufbau der Mykobakterien notwendige Synthese von Lipoarabinoxymannan wieder möglich ist und damit die eigentliche Wirkung von EMB wieder aufgehoben wird.

Streptomycin und Amikacin Aminoglykoside binden an eine 30s-ribosomale Untereinheit und vermindern somit die Proteinsynthese der Mykobakterien. Möglicherweise verursachen Mutationen des mykobakteriellen nek- und des vic-Gens eine Veränderung dieser Untereinheit und führen zu einer verminderten Bindungsaffinität der Aminoglykoside zum Ribosom.

Quinolone Mutationen im GyraseA-Gen (gyrA) von *M. tuberculosis* führen wahrscheinlich zu dem zunehmend hohen Resistenzniveau gegen Fluorquinolone.

■ ■ Übersicht über wichtige antituberkulotisch wirksame Zweitrangmedikamente

Die im Folgenden dargestellten Zweitrangmedikamente sind im deutschsprachigen Raum verfügbar. Dosierungen und Nebenwirkungen dieser und weiterer Zweitrangmedikamente sind in **Tab. 26.22** dargestellt.

Streptomycin (SM) und Amikacin SM und Amikacin wirken wie alle Aminoglykoside nur auf extrazellulär liegende Keime bakterizid im neutralen und alkalischen Milieu. Sie werden oral nicht resorbiert und müssen deshalb intramuskulär injiziert werden. Aminoglykoside wirken nur auf extrazellulär liegende Mykobakterien. In diesen binden sie an das S12-Protein der 30s-Untereinheit der Ribosomen und verhindern dadurch die Initiation der bakteriellen Proteinbiosynthese.

SM und Amikacin diffundieren gut in die meisten Gewebe außer in den Liquor cerebrospinalis.

Prothionamid (PTH)/Ethionamid (ETH) PTH und ETH gehören zu den Thioamiden, ETH ist in Deutschland nicht zugelassen. Sie sind dem INH chemisch verwandt und wirken analog. Das Wirkungsspektrum umfasst den *M. tuberculosis*

Komplex sowie einige Umweltmykobaktérienspezies. Wegen seiner guten Liquorgängigkeit sollte PTH statt EMB zur Behandlung der tuberkulösen Meningitis eingesetzt werden. PTH liegt lediglich als Tablettenform vor.

Rifabutin In Deutschland ist Rifabutin (RIB) für das Kindesalter nicht zugelassen. RIB hemmt wie RMP die DNA-abhängige RNA-Polymerase. Es wirkt jedoch auch bei RMP-resistenten Keimen durch die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNA der Mykobakterien. Außerdem kann RIB gegen einige NTM (z.B. *M. avium*) eingesetzt werden. Bei HIV-Infektion und gleichzeitiger antiretroviraler Therapie kann RIB statt RMP eingesetzt werden, um Wechselwirkungen zu vermindern.

Weitere antituberkulotisch wirksame Zweitrangmedikamente Paraminosalicylsäure (PAS), Cycloserin(CS)/Terizidon, Capreomycin (CM), Amikacin, Thiazetazon, Clofazimine Fluorchinolone, Makrolide, Carbapeneme und Beta-Lactamantibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure) finden ihren Einsatz bei Vorliegen von komplexen Resistenzen.

Der Gebrauch dieser Medikamente sollte mit Experten abgesprochen werden.

Rifapentin, ein Antituberkulotikum mit einer Halbwertszeit von ca. 16 h, wird möglicherweise in der Zukunft auch im Kindesalter an Bedeutung gewinnen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) Rifapentins gegen *M. tuberculosis* liegt um das 2- bis 4-Fache niedriger als für Rifampicin. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der Kumulation in Makrophagen, ist es für eine intermittierende Therapie geeignet. Nach bisherigen Daten bei Erwachsenen entspricht die einmal wöchentliche Gabe von Rifapentin in seiner Wirkung gegen *M. tuberculosis* einer täglichen Gabe von RMS. AUREUS

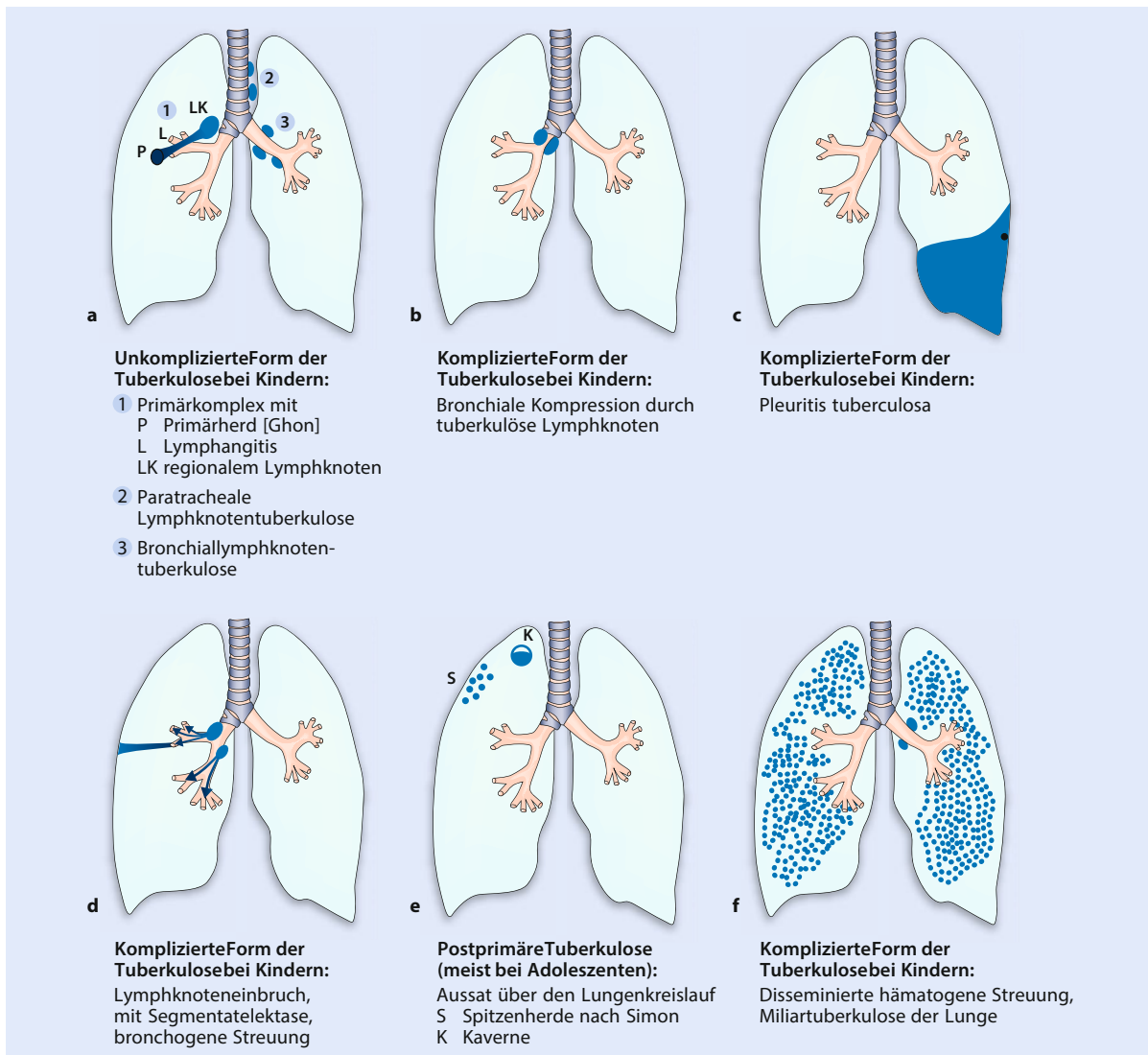
■ ■ Behandlungsprinzip bei Medikamentenresistenz

Bei Verdacht auf resistente Tuberkulose sollte in jedem Fall ein mit diesem Problem erfahrendes Zentrum zu Rate gezogen werden.

Für die meisten bei Resistenz angewandten Medikamentenkombinationen gibt es insbesondere für das Kindesalter keine wissenschaftliche Evidenz, die Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen.

Generell sollten für die Behandlung mindestens drei, besser vier Medikamente gegeben werden, gegen die die Keime sensibel sind. Wird bei einem Kind, das bereits eine antituberkulotische Standardtherapie erhält, eine Resistenz vermutet, gilt je nach möglichem Resistenzspektrum, dass mindestens zwei bis vier neue Medikamente hinzugefügt bzw. ersetzt werden müssen. Das Austauschen nur eines einzigen Medikaments erhöht das Risiko einer weiteren Resistenzentwicklung.

Monoresistenz Bei Resistenz gegen INH sollten in der Initialphase RMP, PZA und EMB gegeben werden, gefolgt von RMP und EMB über insgesamt 9 Monate. Je nach Ausprägung des Befundes muss ein viertes Medikament (z.B. ein Fluorquinolon) hinzugefügt werden.



■ **Abb. 26.18** Schemata der intrathorakalen Tuberkuloseformen im Kindesalter

RMP-Monoresistenz bei Kindern ist selten. Es wird mit INH, EMB, PZA und einem Fluorquinolon über mindestens 12 Monate behandelt werden. EMB kann nach 2 Monaten abgesetzt werden.

Multiresistenz Durch das Wegfallen von INH, RMP und ggf. weiterer Antituberkulotika verlängert sich die Behandlungsdauer bei Multiresistenz auf mindestens 12–18 Monate. Bei fehlendem bakteriologischem Nachweis beim Kind sollte nach dem Resistenzspektrum des Indexfalls mit mindestens drei besser 4 Medikamenten, die gegen *M. tuberculosis* in diesem Falle wirksam sind, behandelt werden. In der Regel sollten alle Erstrangmedikamente, gegen die der Keim sensibel ist, verabreicht werden, zusätzlich ein injizierbares Medikament, ein Fluorquinolon und zwei oder besser drei weitere Zweitrangmedikamente (z.B. PTH, Cycloserin/Terizidon, PAS, Linezolid). Mit

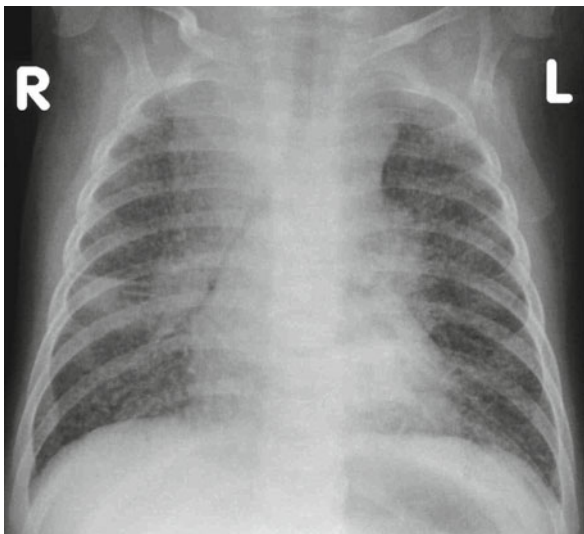
Ausnahme von injizierbaren Medikamenten (mind. 6–8 Monate) werden alle Medikamente für die Gesamtdauer der Therapie gegeben. Eine strenge Überwachung der Therapie sowie Kontrollen auf potenzielle Nebenwirkungen sind notwendig.

Bei Low-level-Resistenz gegen INH kann ggf. INH hochdosiert unter strenger Kontrolle von Nebenwirkungen zur Therapie hinzugefügt werden (15–20 mg/kg).

Klinisch-radiologische Darstellung und Therapie verschiedener Tuberkuloseformen Intrathorakale Tuberkulosen

Intrathorakale Tuberkulosen machen mit über 80% den größten Anteil der Tuberkulosen im Kindesalter aus (■ Abb. 26.18).

Kommt es im Rahmen der primären tuberkulösen Infektion zu einer pulmonalen Organmanifestation, kann sich diese im Wesentlichen auf eine radiologisch erkennbare Vergrö-



■ **Abb. 26.19** Miliartuberkulose mit Primärkomplex und Hiluslymphknotenvergrößerung

ßerung der hilusnahen und/oder mediastinalen Lymphknoten beschränken (unkomplizierte Lungentuberkulose; Hiluslymphknotentuberkulose) oder es entwickelt sich eine progressive Lungentuberkulose (z.B. spezifische Pneumonie, Lymphknoteneinbruch). Häufig besteht eine Dissoziation zwischen der Ausprägung der Röntgenveränderungen und der vergleichsweise »milden« klinischen Symptomatik.

Unkomplizierte Lungentuberkulose

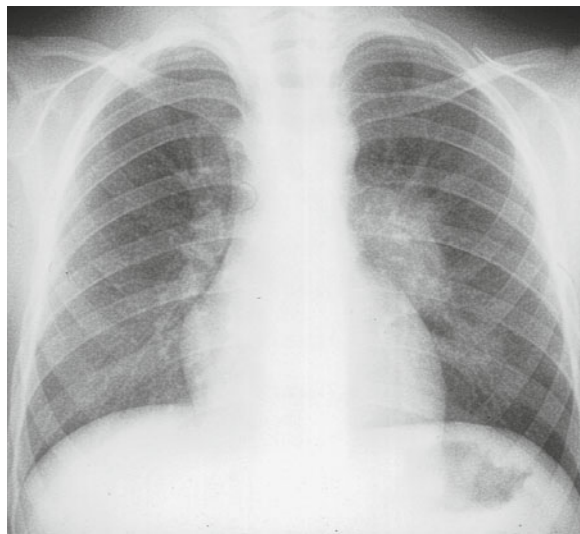
Der so genannte Primärkomplex besteht aus einem unscharf begrenzten Parenchymherd (Ghon Fokus), einer Lymphangitis und einer Lymphadenitis (■ Abb. 26.19). Etwa 70% der Primärherde sind pleuranah lokalisiert und können von einer pleuralen Mitreaktion begleitet sein.

Der Ghon-Fokus besteht meist nur flüchtig über 4–6 Wochen und ist deshalb oft zum Zeitpunkt der Diagnose radiologisch nicht mehr nachweisbar. Es fallen dann lediglich vergrößerte, hilusnahe oder mediastinale Lymphknoten auf (■ Abb. 26.20). Die Seitenaufnahme eignet sich besonders zur Unterscheidung zwischen Thymusschatten oder Gefäßstrukturen von mediastinalen und/oder parabronchialen Lymphknoten.

Obwohl sich der Primärkomplex bzw. die Hiluslymphknotenvergrößerung bei der Mehrzahl der Kinder ohne therapeutische Intervention zurückbilden kann, kommt es bei einem Teil der Kinder (insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter) zu einer lokalen oder peripheren Progression. Eine konsequente Chemotherapie ist somit bei der primär unkomplizierten Lungentuberkulose immer notwendig.

■ Therapie

Das Standardregime besteht bei sensiblen Erregern aus einer Kombination von INH, RMP und PZA für 2 Monate, gefolgt von INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate (► Abschn. 26.3.2.1., Therapie und ■ Tab. 26.20).



■ **Abb. 26.20** Lymphknotenvergrößerung im Bereich des Hilus links

Progressive Lungentuberkulose

■ Pathogenese, klinische Symptome und Diagnostik

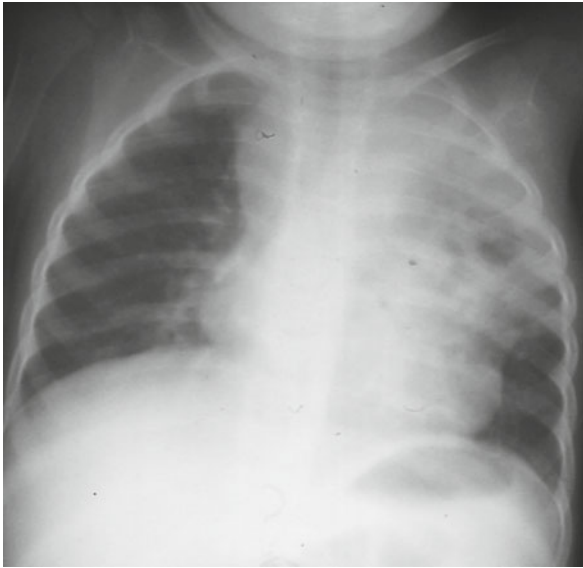
Bei Zunahme der pulmonalen lymphadenogenen Entzündungsreaktion kann es zu einer Bronchialkompression durch vergrößerte Lymphknoten kommen. Bei Lymphknotenperforation in die Bronchien und einer dadurch bedingten Bronchustuberkulose kann das Lumen durch käsig-nekrotisches Material verlegt werden. Obstruktion und Okklusion können zu Dys- oder Atelektasen, nicht selten kompliziert durch eine unspezifische retrostenotische Pneumonie, führen. Bei ausgedehnten Atelektasen kann es zu Mediastinalverschiebung auf die kranke Seite kommen. Auch ein Ventilmechanismus, der zu einer lokalen Überblähung führt, ist als Komplikation möglich. In den geschilderten Fällen ist eine diagnostische und/oder kurative Bronchoskopie notwendig. Die klinischen Symptome sind im Kindesalter selbst bei ausgedehnten tuberkulösen Prozessen hierzulande in der Regel wenig ausgeprägt.

Insbesondere bei Immunsuppression (z.B. im Rahmen von Virusinfekten) kann sich vom Primärherd ausgehend, per continuitatem oder hämatogen, eine den ganzen Lungenlappen betreffende spezifische Pneumonie entwickeln. Hierbei können klinische Symptome wie Husten, Atemnot, Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit auftreten. Kommt es im Rahmen der exsudativ-pneumonischen Veränderungen zur Einschmelzung und schließlich zum Abhusten des käsig-nekrotischen Gewebes, entstehen Kavernen (■ Abb. 26.21).

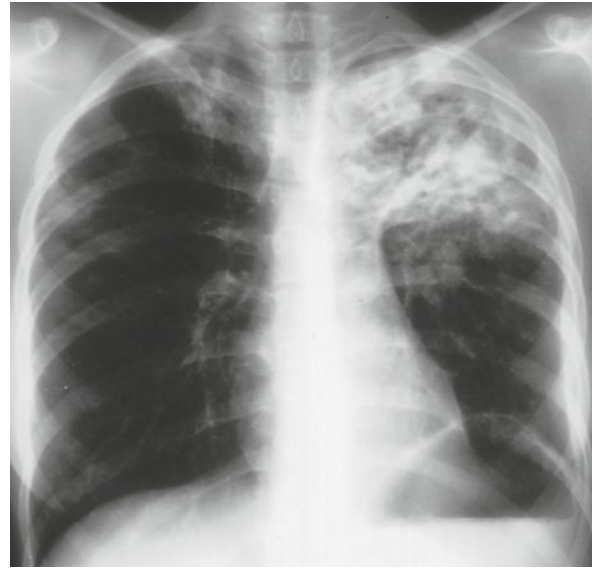
Vor Einführung der Chemotherapie verstarben 30–50% der Kinder an dieser Form der progressiven Lungentuberkulose (Lungenphthise). Heute ist durch den Einsatz der Antituberkulotika fast immer eine Restitutio ad integrum möglich.

■ Therapie

Initiale Vierfachtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, gefolgt von INH und RMP für 4 Monate, Gesamt-



■ **Abb. 26.21** Ausgedehnte paratracheale und hiläre Lymphome (links > rechts), Lymphknoteneinbruch mit Belüftungsstörung sowie käsiger Pneumonie und Einschmelzungen (Primärkavernen) im Bereich des linken Oberlappens



■ **Abb. 26.22** Kleinkavernöser Zerfall im Bereich des linken Oberlappens, Pleuritis tuberculosa links, Oberlappenspitzenkavernen rechts sowie Herdgebiet im rechten Oberlappen

therapiedauer 6 Monate. Alternativ: 2 Monate INH, RMP und PZA, gefolgt von INH, RMP über 7 Monate, Gesamttherapiedauer 9 Monate (s. oben, Abschn. Grundlagen, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Postprimäre Lungentuberkulose

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Die postprimäre Lungentuberkulose oder »Tuberkulose vom Erwachsenentyp« tritt in der Regel erst jenseits des 10. Lebensjahres auf und kann sowohl klinisch (Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Husten, Fieber) als auch radiologisch der Lungentuberkulose von Erwachsenen gleichen. Sie entsteht meist durch eine Reaktivierung einer Jahre zurückliegenden Primärinfektion und manifestiert sich in der Regel in den apikalen Segmenten der Oberlappen (radiologisch als Simon-Spitzenherde sichtbar) (■ Abb. 26.22). Zusätzlich können sich käsige Pneumonien bzw. Kavernen ausbilden. Diese stellen sich in der bildgebenden Diagnostik eher als zartwandige Höhlen dar und lassen sich so von anderen einschmelzenden Prozessen (z.B. Abszesshöhlen mit Wandverdickung) abgrenzen.

Unbehandelt kann eine postprimäre Tuberkulose zu einer produktiv-zirrhatischen Form mit nachfolgender Schrumpfung und Destruktionen des Lungenparenchyms (»destroyed lung«) führen.

■ Therapie

INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate. Alternativ: 2 Monate INH, RMP und PZA, gefolgt von INH, RMP über 7 Monate, Gesamttherapiedauer 9 Monate (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Pleuritis tuberculosa

Die Pleuritis tuberculosa tritt selten vor dem 6. Lebensjahr auf. Subpleural liegende tuberkulöse Herde können in den Pleuraraum einbrechen und eine unilaterale Pleuritis exsudativa tuberculosa hervorrufen.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Klinisch kann die Erkrankung auch abrupt beginnen und ist dann von einer unspezifischen Pleuritis mit Fieber, Brustschmerzen und Atemnot nur schwer zu unterscheiden. Bei der Pleurapunktion findet sich typischerweise ein schwach xanthochromes seröses Exsudat (spezifisches Gewicht 1012–1025, Eiweiß >3 g/dl). Die Glukosekonzentration des Exsudats ist in der Regel auf ca. ein Drittel des Blutzuckerwerts erniedrigt. Die Zellzahlen – überwiegend Lymphozyten – liegen zwischen 100 und 1000 pro ml. Bei einem ausgedehnten Erguss kann es zur Verdrängung von Herz und Mediastinum auf die gesunde Thoraxhälfte kommen.

■ Therapie

INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate. Bei ausgedehnten Ergüssen kann eine Drainagebehandlung notwendig werden. Bei starker Exsudation kann fakultativ eine antiphlogistische Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt werden (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Myokarditis/Pericarditis tuberculosa

Bei ausgedehnter Lungentuberkulose kann es in 1–4% der Fälle hämatogen oder per continuitatem zu einer Pericarditis tuberculosa, in seltenen Fällen zu einer Myocarditis tuberculosa kommen.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Radiologisch zeigt sich ein vergrößerter Herzschatten, die Echokardiografie mit nachweisbarem serofibrinösem Perikarderguss bzw. Myokarditiszeichen ist für die Diagnose wegweisend.

Die klinischen Zeichen und Symptome der Pericarditis tuberculosa unterscheiden sich nicht von der Perikarditis anderer Genese: Je nach Schweregrad können Atemnot, Thoraxschmerzen, Fieber, Nachtschweiß, Hepatomegalie, prätibiale Ödeme oder auch Symptome einer Herztamponade auftreten. Die bakteriologische Untersuchung des Perikardpunkts auf *M. tuberculosis* ist färbereich meist negativ (bakterienarm), die Kulturen sind in 30–70% positiv. Bei zu spät einsetzender Therapie entsteht in 10–20% der Fälle eine konstriktive Perikardfibrose. Ohne gezielte Therapie ist die Letalität hoch (bis zu 90%).

■ Therapie

INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate. Zur Vermeidung einer konstriktiven Perikarditis müssen initial obligat Glukokortikoide eingesetzt werden (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie und Tab. 26.20).

Hämatogene Streuung und extrathorakale Tuberkulosen

Disseminierte Tuberkulose: Miliartuberkulose

■ Pathogenese und klinische Symptome

Die disseminierte hämatogene Streuung von *M. tuberculosis* mit generalisiertem Organbefall stellt neben der Meningitis tuberculosa die schwerste Form der Tuberkulose dar und ist Ausdruck einer insgesamt frustrierten Abwehrreaktion des Organismus, verbunden mit hoher Letalität. Die befallenen Organe sind mit multiplen kleinsten sichtbaren Granulomen (»millet seeds« = Hirsekörnern) durchsetzt, in denen sich vermehrungsfähige Erreger befinden. Radiologisch zeigt sich das charakteristische Bild einer Schneegestöberlung (► Abb. 26.19). Die Miliartuberkulose kann bereits 2–3 Monate nach der Infektion als Ausdruck einer primären hämatogenen Streuung auftreten. Säuglinge und Kleinkinder sind am häufigsten betroffen und weisen in der Regel unspezifische klinische Symptome auf, die denen einer Sepsis ähneln können. Durch diffuse entzündliche Veränderungen kommt es im Rahmen eines alveolo-kapillären Blocks zu Gasaustauschstörungen mit Hypoxie und Hyperkapnie. Besonders im Säuglingsalter tritt die Miliartuberkulose nicht selten in Kombination mit einer Meningitis tuberculosa auf.

Eine sekundäre hämatogene Streuung kann sich zu jedem späteren Lebenszeitpunkt, meist im Rahmen einer anderen Erkrankung, manifestieren.

■ Diagnostik

In 30–40% der Fälle ist die Tuberkulinreaktion bei der Miliartuberkulose negativ (Anergie). Die diagnostische Bedeutung von IGRAs ist noch nicht vollständig geklärt, ein negativer Test schließt die Erkrankung keinesfalls aus. Der bakteriologische Nachweis von *M. tuberculosis* aus Trachealsekret, Blut,

Urin bzw. Liquor sollte in jedem Fall angestrebt werden. Die Miliartuberkulose ist primär immer als **infektiös** einzustufen. Diagnostisch kann der ophthalmologische Nachweis von choroidealen Tuberkeln (»white spots«) von Bedeutung sein.

■ Therapie

Bei der **Miliartuberkulose** wird mindestens 9–12 Monate behandelt: INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, gefolgt von INH, RMP für 7–10 Monate. In der Anfangsphase ist aufgrund des alveolokapillären Blocks eine zusätzliche Glukokortikoidtherapie erforderlich (s. oben, Abschn. Grundlagen, Therapie und Tab. 26.20).

ZNS: Meningitis tuberculosa

■ Pathogenese

Ungefähr 0,5% der unbehandelten Lungentuberkulosen können bei Kindern zu ZNS-Komplikationen führen. Die tuberkulöse Erkrankung des zentralen Nervensystems verläuft ohne therapeutische Intervention fast immer tödlich. Eine frühe Diagnose ist notwendig, um eine schwere bleibende Hirnschädigung zu vermeiden. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 6. Lebensmonat und 4. Lebensjahr, kann sich aber in jedem Alter manifestieren. Die tuberkulöse Meningoenzephalitis geht von kortikalen bzw. meningealen verkäsenden Läsionen aus, die im Rahmen einer lymphohämatogenen Streuung entstanden sind. Die Herde vergrößern sich und perforieren in den Subarachnoidalraum. Das daraufhin entstehende entzündliche Exsudat penetriert in kortikale oder meningeale Blutgefäße, sodass sich eine lokale Vaskulitis entwickelt. Diese führt nicht selten zu Infarkten des Kortex. Ebenso wie bei der Miliartuberkulose können choroidale Tuberkel vorhanden sein. Ein Mitbefall des Myelons sollte in jedem Falle mittels MRT ausgeschlossen werden.

Gelangt das tuberkulöse Exsudat in die basale Zisterne, werden die Liquorräume infiziert. Als Folge davon entwickeln sich meist eine Chorioiditis und ein Hydrocephalus internus, der zusätzlich durch Liquorzirkulationsstörungen kompliziert werden kann (nicht kommunizierender Hydrozephalus). Die Kombination von Vaskulitis, Hirninfarkt, Hirnödem und Hydrozephalus kann zu einer schweren Hirnschädigung führen.

■ Klinische Symptome

Der klinische Ablauf der tuberkulösen Meningitis lässt sich in 3 Stadien gliedern (► Übersicht). Foudroyante Verläufe treten eher bei Säuglingen und jungen Kleinkindern auf. Bei diesen bestehen zunächst typische meningeale Symptome. Bereits nach wenigen Tagen kann sich ein Hydrocephalus internus entwickeln, verbunden mit Hirnödem und Krämpfen.

Bei basaler Lokalisation der tuberkulösen Meningitis kann es zu Symptomen wie bei einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit häufig initial nachweisbarer Serumhyponatriämie und Volumenexpansion kommen. Unbehandelt verstärkt dies pathophysiologische Vorgänge, z.B. das Hirnödem.

Der klassische Befall der basalen Meningen kann sich in Form von Paresen der Hirnnerven III, VI und VII manifestieren.

Stadien der tuberkulösen Meningitis

- Stadium 1: Unspezifische Symptome: Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Irritabilität und Schläfrigkeit, Dauer ca. 1–2 Wochen. Säuglinge können ihre bis dahin erlangten statomotorischen Fertigkeiten verlieren. Glasgow Coma Scale (GCS) 15.
- Stadium 2: Abrupter Übergang: Lethargie, Apathie, Nackensteifigkeit, Berührungsempfindlichkeit, Hyperreflexie, positive meningeale Zeichen (Kernig- und Brudzinsky-Zeichen), Krampfanfälle, Hypertonie, Erbrechen, Hirnnervenausfälle (III, VI, VII), Anisokorie, Verschwinden der Bauchdeckenreflexe. In seltenen Fällen: Desorientierung, auffällige Bewegungsmuster und Sprachstörungen wie bei einer Enzephalitis. GCS 11–14.
- Stadium 3: Zusätzlich: Bewusstseinsstörungen, Lähmungen (z.B. Hemiplegie oder Paraplegie), Hypertension, Hyporeflexie (u.a. Ausfall der Fremdreflexe) und Stauungspapillen. Unregelmäßige Atmung, Puls sowie Störungen der Temperaturregulation führen bis zum Koma bzw. Exitus letalis. GCS 10.

■ Diagnostik

Die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis wird durch die Tatsache erschwert, dass der THT, wie bei der Miliartuberkulose, in bis zu 40% der Fälle negativ ausfällt und auch die IGRAs negativ sein können. Das Thoraxröntgenbild ist in bis zu 50% der Fälle unauffällig. Der Liquorbefund ist hingegen bei der tuberkulösen Meningitis typisch (► Übersicht).

Liquorbefund bei Meningitis tuberculosa

- Liquorpleozytose (lymphozytär): 20–500/ml (Durchschnitt 200)
- Liquor klar bis xanthochrom
- Liquorzucker im Vergleich zum Blutzucker erniedrigt (auf 0–40 mg/dl)
- Liquoreiweiß erhöht (bis ca. 400 mg/dl), bei Stopp-liquor (Verschluss der Foramina) deutlich höher
- Bakteriologische Untersuchungen
- Liquor bakterienarm, färberischer Nachweis von *M. tuberculosis* wenig sensitiv (bis ca. 30%)
- Kultureller Nachweis von *M. tuberculosis* im Liquor gelingt in ca. 70%
- Schnell Diagnostik des Liquors mittels PCR zusätzlich trotz niedriger Sensitivität sinnvoll

CT und MRT des Kopfs können im Stadium 1 noch unauffällig ausfallen, im weiteren Verlauf (Stadium 2) lassen sich jedoch pathologische Veränderungen (z.B. Hydrocephalus internus, Hirnödeme, basales Enhancement) nachweisen.

■ Komplikationen

Tuberkulome stellen eine Komplikation im Verlauf einer tuberkulösen Entzündung des ZNS dar und können sich



■ Abb. 26.23 Intrakranielles Tuberkulom

klinisch als Raumforderung manifestieren (■ Abb. 26.23). Typisch ist der singuläre infratentoriell lokalisierte Hirnbasisprozess in der Nähe des Kleinhirns. Das Tuberkulom geht häufig mit Kopfschmerzen, Fieber und zerebralen Krampfanfällen einher.

Es werden außerdem Tuberkulome beschrieben, die erst im Verlauf einer schon länger andauernden Therapie auftreten. Sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine entzündlich-immunologische Lokalreaktion. An diese Art von Tuberkulomen ist zu denken, wenn während einer effektiven Chemotherapie erneut fokale neurologische Symptome auftreten. Tuberkulome können sich langsam zurückbilden, häufig erst nach Monaten oder Jahren.

■ Therapie

Bei der Behandlung der tuberkulösen Meningitis sollte in jedem Fall ein erfahrenes Zentrum hinzugezogen werden.

Die Therapie erstreckt sich bei vollsensiblen Keimen über mindestens 12 Monate: INH, RMP, PZA und EMB (besser: PTH) für 2 Monate, gefolgt von INH und RMP für 10 Monate. PTH eignet sich wegen seiner besseren Liquorgängigkeit statt EMB als viertes Medikament für die Initialtherapie. In der Anfangsphase ist eine zusätzliche Glukokortikoidtherapie (Dexamethason 0,6 mg/kg/Tag bzw. Prednisolon 2 mg/kg/Tag) über mindestens 6–8 Wochen erforderlich. Je nach klinischem Verlauf muss die Steroidtherapie verlängert werden. Die Glukokortikoiddosis kann, abhängig von der klinischen Symptomatik, frühestens nach 6–8 Wochen schrittweise reduziert werden. Bei Hirnödemen und Hydroze-

phalus internus kann die adjuvante Gabe von Diamox (Acetazolamid) hilfreich sein.

Bei Bildung von Tuberkulomen im Verlauf der Erkrankung kommen Steroide erneut zum Einsatz. Als immunmodulatorische Therapie kann die zusätzliche Gabe von Thalidomid (2–3 mg/kg) über ca. 3 Monate sinnvoll sein, das jedoch nur von speziell zugelassenen Ärzten verordnet werden kann. (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie und ■ Tab. 26.20).

■ Prognose

Die Prognose der tuberkulösen Meningitis korreliert eng mit dem Behandlungsbeginn. Bei frühem Behandlungsbeginn (Stadium 1) kommt es in der Regel zu einer Restitutio ad integrum. Beginnt die Therapie erst im Stadium 2, ist mit einer Reversibilität von 75% zu rechnen. Eine erst im Stadium 3 diagnostizierte Meningitis tuberculosa hat generell eine schlechte Prognose. Überleben diese Patienten, ist mit Defektheilungen zu rechnen, z.B. Paresen bzw. Plegien, mentale Retardierung, Blindheit und Taubheit sowie sekundärer Diabetes insipidus.

Bei Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis muss daher bis zum Beweis des Gegenteils eine kombinierte antituberkulotische Chemotherapie durchgeführt werden.

Periphere Lymphknoten

Die periphere Lymphknotentuberkulose tritt meist 6–9 Monate nach der Primärfektion auf, vornehmlich im Rahmen einer lymphogenen Streuung nach pulmonaler Infektion. Eine wichtige Differenzialdiagnose vor allem im Kleinkindalter bleibt eine durch NTM (in den meisten Fällen *M. avium*) verursachte zervikale Lymphadenopathie, die in Industrieländern mittlerweile häufiger auftritt als die tuberkulöse Lymphadenitis.

■ Klinische Symptome

Prädilektionsorte sind zervikale, seltener submandibuläre und supraklavikuläre Lymphknoten, die besonders dann befallen sein können, wenn sich die tuberkulöse Läsion in den Oberlappen der Lungen oder aber auch im Abdomen befindet. Letztere kann auch zu mesenterialen Lymphadenitiden führen. Seltene inguinale oder axilläre Lymphadenitiden entstehen auch durch Primärfektionen in der Haut oder im Skelettsystem.

Im frühen Krankheitsstadium vergrößern sich die Lymphknoten graduell. Sie sind derb, gut verschieblich und druckschmerzlos. Meist treten die Lymphknotenvergrößerungen unilateral auf, bilaterale Manifestationen sind möglich. Ein pulmonaler Primärherd lässt sich in 30–70% der Fälle nachweisen. Die Infektion kann fortschreiten und in Folge mehrere Lymphknoten und die entsprechenden Hautareale befallen. Klinische Symptome sind selten. Selten verläuft die periphere Lymphadenitis, ähnlich der bakteriellen Lymphadenitis, mit schneller Vergrößerung der Lymphknoten, hohem Fieber, Druckschmerzhaftigkeit und konsekutiver Einschmelzung akut. Es kann zu Spontanperforationen kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen ist bei klarem Verdacht auf eine tuberkulöse Erkrankung eine frühzeitige Intervention mit

kompletter Exstirpation angezeigt; eine Inzision ist wegen der Möglichkeit einer Fistelbildung nicht sinnvoll.

■ Diagnostik

Die Klärung der ursächlichen Infektion erfolgt durch die histologische und bakteriologische Aufarbeitung der exstirpierten Lymphknoten. Aufgrund der möglichen Kreuzreaktivität ist der THT in diesen Fällen kein verlässliches Diagnosekriterium. IGRAs hingegen erlauben die Unterscheidung zwischen tuberkulösen (positiv) und durch NTM (negativ, mit wenigen Ausnahmen) verursachten Infektionen (► Abschn. 26.3.2.1, Diagnostik).

■ Therapie

INH, RMP und PZA für 2 Monate, gefolgt von INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate (Abschnitt Grundlagen, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Eine medikamentöse Therapie ist bei NTM-Lymphadenitis nach der Lymphknotenexstirpation nur in Ausnahmefällen sinnvoll.

Gastrointestinaltrakt

Die Tuberkulose der Mundhöhle bzw. des Pharynx ist heute in Industrieländern selten, früher wurde sie vorwiegend durch mit *M. bovis* kontaminierte Milch verursacht. Auch die tuberkulöse Ösophagitis, die vor allem im Säuglingsalter zu ösophagotrachealen Fisteln führen kann, ist extrem selten.

■ Pathogenese

Die tuberkulöse Enteritis kann durch eine hämatogene Dissemination oder Verschlucken von Tuberkulosebakterien entstehen. Jejunum, Ileum, die Ileozäkalregion und der Appendix sind die häufigsten Manifestationsorte.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Klinisch ist das Krankheitsbild durch abdominelle Schmerzen, Durchfall bzw. Obstipation und Gewichtsverlust charakterisiert. Durch mesenteriale Lymphknotenvergrößerungen kann es zu intestinalen Obstruktionen oder, bei Lymphknoteneinbrüchen in das Omentum major, zu einer Peritonitis tuberculosa kommen.

Bei jedem Kind (vor allem aus Hochinzidenzländern) mit chronischen gastrointestinalen Schmerzen sollte an diese Differenzialdiagnose gedacht werden. Ein abdominaler Ultraschall sowie die Stuhluntersuchung auf *M. tuberculosis* sind obligat. Laparoskopisch lassen sich bei Peritonitis granulomatöse Ulzerationen nachweisen, aus denen der bakteriologische Nachweis von *M. tuberculosis* möglich ist.

Die tuberkulöse Peritonitis tritt vorwiegend in der Adoleszenz auf. Sie kann sowohl durch hämatogene Streuung entstehen, als auch von tuberkulösen intestinalen Lymphknoten oder einer tuberkulösen Salpingitis ausgehen. Aszites, subfebrile Temperaturen mit Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens sind klinische Zeichen. Im Aszitespunktat zeigt sich ein ähnliches zytologisches Bild wie z.B. das Exsudat bei der Pleuritis tuberculosa (s.o.). Die Adenosindeaminase-Bestimmung (ADA), falls verfügbar, ist diagnostisch sinnvoll.

■ Therapie

INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Urogenitaltrakt

■ Niere

Nierentuberkulosen sind im Kindesalter sehr selten, da sie sich erst Jahre bis Jahrzehnte nach der Primärinfektion manifestieren. Mykobakterien gelangen durch hämatogene Streuung in die Nieren und es bilden sich kleine verkäsende Granulome im Parenchym. So kann *M. tuberculosis* in die Tubuli gelangen und im Urin kulturell nachgewiesen werden. In seltenen Fällen können größere Parenchymareale in der Nähe des Nierenkortex einschmelzen und in das Nierenbecken einbrechen (Kittniere). Die Nierentuberkulose verläuft primär häufig klinisch inapparent. Der Urinbefund zeigt zunächst eine sterile Pyurie und Mikrohämaturie. Erst bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Dysurie, Bauch- oder Flankenschmerz und Makrohämaturie. Im weiteren Verlauf können Urethralstrikturen und Hydronephrosen die Erkrankung komplizieren. Der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* aus dem Urin gelingt in 80–90% der Fälle. Die Ausbildung einer Kittniere, im Ultraschall sichtbar, kann eine schwere Niereninsuffizienz und Urämie zur Folge haben.

■ Genitaltrakt

Die Tuberkulose des Genitaltrakts ist im Kindesalter selten. Heranwachsende Mädchen können im Rahmen einer Exazerbation der Primärinfektion durch hämatogene Streuung tuberkulöse Affektionen im Urogenitaltrakt aufweisen (z.B. Salpingitis). Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhö oder Amenorrhö sind die primären Symptome. Die tuberkulöse Epididymitis oder Orchitis ist bei männlichen Jugendlichen in der Regel einseitig lokalisiert und geht mit einer druckschmerzhaften Schwellung des Skrotums einher. Häufig ist bei diesen Krankheitsbildern das Thoraxröntgenbild unauffällig. Die Ultraschalluntersuchung ist hinweisend, immunologische Testverfahren sind differenzialdiagnostisch richtungweisend. Ejakulat und Punktionsmaterial eignen sich für die Mykobakterienkultur. Weitere diagnostische Maßnahmen wie die Untersuchung des Ejakulats sowie ggf. Punktion sind in manchen Fällen erforderlich.

■ Therapie

INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate. (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Gelenke und Knochen

Primär asymptomatische osteoartikuläre Herde können nach lymphohämatogener Streuung von Tuberkulosebakterien entstehen, zur klinischen Manifestation kann es nach Monaten oder Jahren kommen.

Die Erkrankung beginnt in der Regel mit einer verkäsenden Nekrose in der Metaphyse des Knochens. Epiphysennahe Prozesse können das Knochenwachstum erheblich beeinflus-

sen. Weichteilabszesse und eine Ausbreitung der Infektion über die Epiphyse hinaus in das anliegende Gelenk stellen weitere Komplikationen dar. Prädilektionsorte für die Manifestation einer osteoartikulären Tuberkulose sind die Röhrenknochen, Gelenke und die Wirbelsäule. Das Ausmaß der Entzündung reicht von einem leichten Gelenkguss bis zur Destruktion des Knochens und Fibrosebildung im Bereich der Synovia (Sonografie, ggf. Arthroskopie). Diese Prozesse entwickeln sich über Monate bis Jahre und werden aufgrund ihrer blanden klinischen Symptomatik häufig verkannt.

Bei Befall der Wirbelsäule können einzelne oder mehrere Wirbelkörper betroffen sein. Die Spondylitis tuberculosa manifestiert sich am häufigsten im Bereich des thorakolumbalen Übergangs der Wirbelsäule. Entzündungen der Wirbelkörper führen zur Knochendestruktion. Sintern die Wirbelkörper zusammen, kommt es zur Entstehung des typischen Gibbus (Pott-Erkrankung) bzw. einer Kyphose. Die Entzündung kann schließlich in das Bindegewebe paraspinal einbrechen und im Bereich des Psoasmuskels kalte Abszesse bilden.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Unspezifische klinische Symptome sind subfebrile Temperaturen, Irritabilität, Unruhe, Bauch- bzw. Rückenschmerzen und ein auffälliges Gangbild. Eine bildgebende Diagnostik sowie immunologische Testverfahren wie IGRAs oder der THT sind differenzialdiagnostisch richtungweisend. Der bakteriologische Nachweis von *M. tuberculosis* aus Gelenkflüssigkeit bzw. einer Knochenbiopsie sollte in jedem Fall angestrebt werden.

Die tuberkulöse Daktylitis (Spina ventosa) ist im Kindesalter selten. Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung durch eine distale Enderteriitis der betroffenen Hände oder Füße.

■ Therapie

Mindestens 9 Monate: INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 7 Monate. Bei Spondylitis tuberculosa sind frühe operative Sanierungsmaßnahmen erforderlich. Bei Gelenktuberkulosen können bei protrahiertem Verlauf Synovektomien sinnvoll sein (s. oben Abschn. Grundlagen, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Haut

Die Tuberkulose der Haut entsteht entweder im Rahmen einer akzidentellen Inokulation von Tuberkulosebakterien in die Haut oder einer hämatogenen Streuung. Dabei findet sich regelmäßig eine regionale Lymphadenitis. Das tuberkulöse Skrofuloderm entsteht bei Einbruch von verkäsenden subkutanen Lymphknoten in die Kutis.

Ausgedehntere Formen der Hauttuberkulose, z.B. die Dermatitis cutis colliquativa tuberculosa oder der Lupus vulgaris, sind heute in Industrieländern sehr selten.

Bei Verdacht sollte eine Biopsie durchgeführt werden.

Das Erythema nodosum ist Ausdruck einer immunologischen Überempfindlichkeitsreaktion auf mykobakterielle Antigene bei aktiver Tuberkulose. Es ist durch schmerzhafte rosabraune knotige Hautveränderungen charakterisiert, die am häufigsten prätibial lokalisiert sind.

Papulonekrotische Tuberkulide, die ebenfalls als Hypersensitivitätsreaktion auf tuberkulöse Antigene gedeutet werden, sind kleine miliare Läsionen der Haut, die am häufigsten in Gesicht und am Stamm auftreten.

■ Therapie

INH, RMP, PZA und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 4 Monate, Gesamttherapiedauer 6 Monate. (s. oben Abschnitt Grundlagen, Therapie und ■ Tab. 26.20).

Bei der Hauttuberkulose sollte eine dermatologische Mitbetreuung erfolgen.

Sonderfälle

Konnatale Tuberkulose

■ Pathogenese, klinische Symptome und Diagnostik

Bei Miliartuberkulose oder spezifischer Plazentitis der Mutter während der Schwangerschaft kann es hämatogen zur intrauterinen Infektion des Feten kommen. Es kommt es zur Ausbildung eines Primärherdes in der fetalen Leber, zusätzliche Streuherde in den Lungen werden erst post partum klinisch relevant.

Eine konnatale Infektion des Fetus kann bei Urogenitaltuberkulose oder tuberkulöser Endometritis der Mutter durch Verschlucken bzw. Aspiration infektiösen Materials (z.B. Fruchtwasser) während des Geburtsvorgangs stattfinden. Durch schnelle postpartale Ausbreitung der tuberkulösen Entzündung in den Lungen kann das klinische und radiologische Bild dem eines neonatalen Atemnotsyndroms ähneln. Bei einem Teil der Neugeborenen treten die milchglasartigen Verschattungen der Lunge allerdings erst nach einigen Wochen auf.

Klinisch stellt sich die konnatale Tuberkulose beim Neugeborenen wie eine bakterielle Sepsis dar. Bei Nichtansprechen auf eine unspezifische antibiotische Therapie muss, bei zusätzlichen Risikofaktoren der Mutter, an eine tuberkulöse Genese gedacht werden. Die rechtzeitige Diagnose einer konnatalen Tuberkulose ist bei unspezifischen klinischen und radiologischen Zeichen häufig schwierig, immunologische Testverfahren fallen potenziell negativ aus. Bei Verdacht auf eine Tuberkulose des Neugeborenen ist die Mutter in jedem Falle mit zu untersuchen: THT/IGRA, Thoraxröntgen, mikrobiologische Untersuchung der Plazenta und der Lochien. Beim Säugling sollten zusätzlich zum Thoraxröntgen und Lebersonografie der Magensaft, Liquor, Blut, Urin und Stuhl auf Mykobakterien untersucht werden.

■ Therapie

Bereits bei Verdacht auf eine tuberkulöse Infektion bzw. bei radiologischen Hinweisen auf eine Tuberkulose im Bereich der Lunge muss das Neugeborene sofort mit INH, RMP und PZA behandelt werden. Erst nach Ausschluss einer Tuberkulose kann die Therapie beendet werden.

Tuberkulose in der Schwangerschaft und Stillzeit

Oft werden Pädiater beim Auftreten einer Tuberkulose bei einer Schwangeren beratend hinzugezogen.

Bei einer frischen oder exazerbierten Tuberkulose in der Schwangerschaft sollte bei der Mutter eine antituberkuloti-

sche Therapie für 6 Monate (INH, RMP und EMB für zwei, INH und RMP für 4 Monate) eingeleitet werden. Fetusschädigende Wirkungen von INH, RMP und EMB sind bisher nicht beobachtet worden. Vereinzelt wurden RMP-induzierte Gerinnungsstörungen bei Neugeborenen beschrieben. Bei Verwendung von RMP in der Schwangerschaft ist daher eine parenterale Vitamin-K-Gabe für das Neugeborene notwendig. Für PZA liegen zur Teratogenität nur unzureichende Daten vor. Deshalb wird auf dieses Medikament in der Frühschwangerschaft meist verzichtet. Die Gesamttherapiedauer muss dann allerdings auf 9 Monate verlängert werden. Aminoglykoside und die meisten Zweitrangmedikamente sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Generell sollte, abhängig vom klinischen Zustand, versucht werden, die Therapie nicht vor der 12. Schwangerschaftswoche einzuleiten.

Eine Schwangere mit Kontakt zu einer offenen Tuberkulose und Nachweis einer LTBI (positiver THT/IGRA) erhält für 9 Monate eine INH-Chemoprävention (ab 12. Schwangerschaftswoche) kombiniert mit Pyridoxin.

INH findet sich nur in sehr geringen Mengen in der Muttermilch. Bei gestillten Kindern, deren Mütter INH erhielten, sind bisher keine Nebenwirkungen beobachtet worden. Wegen der geringen Konzentration von INH in der Muttermilch muss, bei entsprechender Indikation, dem exponierten Kind die normale therapeutische INH-Dosis verabreicht werden.

■ Behandlung eines Neugeborenen oder Säuglings bei Tuberkulose der Mutter

Sollte bei der Mutter erst nach der Geburt eine offene Tuberkulose diagnostiziert werden, ist es notwendig, den Säugling zunächst von der Mutter zu trennen und bei ihr eine antituberkulotische Therapie einzuleiten. In Ausnahmefällen ist ununterbrochener Kontakt mit dem Kind möglich, wenn sichergestellt ist, dass strenge hygienische Maßnahmen beim Mutter-Kind-Kontakt (Mundschutz, vor allem beim Stillen, z.B. FFP-2-Maske) eingehalten werden. Wurde die Mutter konsequent behandelt, ist eine Aufhebung der Separation von Mutter und Kind nach ca. 3–4 Wochen oder bei Sputumkonversion möglich. Das Neugeborene oder der Säugling erhält in jedem Fall eine Chemoprophylaxe mit INH. Sind THT oder IGRA nach 3 Monaten negativ, hat keine Infektion stattgefunden und die Prophylaxe kann beendet werden. Fallen THT oder IGRA jedoch positiv aus, muss nach radiologischem Ausschluss einer pulmonalen Organmanifestation die INH-Therapie im Sinne der präventiven Chemotherapie für weitere 6 Monate verlängert werden (s. Abschnitt Impfung).

HIV und Tuberkulose

Die HIV-Epidemie hat, vor allem in Entwicklungsländern, zu einem Anstieg Tuberkuloseinzidenz geführt. Tuberkulose/HIV-Koinfektionen stellen eine besondere Herausforderung für das Gesundheitssystem dar: Die häufig negative Sputummikroskopie bei HIV-Infizierten Erwachsenen führt zu verzögerter Diagnose. Dieser Personenkreis stellt somit ein

deutlich erhöhtes Transmissionsrisiko für das soziale Umfeld dar. HIV-infizierte Kinder haben nach Exposition ein 6- bis 8-fach höheres Risiko an einer Tuberkulose zu erkranken als nicht infizierte. Eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie senkt dieses Risiko wieder.

In Deutschland hat die HIV-Epidemie bisher keinen nennenswerten Einfluss auf die Inzidenz der Tuberkulose im Kindesalter gehabt. Dennoch müssen HIV-infizierte Kinder in speziellen Zentren überwacht und Risikofaktoren für Tuberkulose (Exposition) regelmäßig abgefragt werden (► Abschn. 26.5).

■ Behandlung von HIV-infizierten Kindern mit Tuberkulose

Bei HIV-infizierten Kindern ist es empfohlen, die Gesamtbehandlungszeit einer Tuberkulose von 6 auf 9 Monate zu verlängern. Die Diagnose einer aktiven Tuberkulose stellt eine Indikation für die Initiierung einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund von Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Medikamentengruppen (vor allem mit Rifamycinen) muss eine laufende antiretrovirale Therapie ggf. entsprechend angepasst werden. Eine auf Efavirenz basierte antiretrovirale Therapie hat sich bei Koinfektion generell als relativ sicher erwiesen.

Bei Kindern mit starker Immunsuppression ($CD4 < 200/\mu l$) kann es bei zeitnaher Initiierung von antituberkulotischer und antiretroviraler Therapie zu einem so genannten Immunkonstitutionssyndrom (IRIS) kommen. Das klinische Bild ist durch eine paradoxe klinische und/oder radiologische Verschlechterung nach initialem Ansprechen auf die antituberkulotische Therapie gekennzeichnet. Eine passagere Behandlung mit Glukokortikoiden kann notwendig werden.

Grundsätzlich muss bei TB/HIV-Koinfektion ein mit dieser Problematik erfahrendes Zentrum in die Therapieentscheidung einbezogen werden (► Abschn. 26.5).

Weiteres Management bei aktiver Tuberkulose Meldepflicht

Die Tuberkulose ist nach dem Infektionsschutzgesetz bei Erkrankung und Tod meldepflichtig. Bei Meldung einer Erkrankung gehört es zu den Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdiensts Umgebungsuntersuchungen einzuleiten, um die Infektionsquelle zu finden, weitere Erkrankungen bei Kontaktpersonen auszuschließen und diese ggf. einer entsprechenden Behandlung zuzuführen.

Isolation

Wird bei einem Kind *M. tuberculosis* im Sputum oder Magensaftaspirat färberisch nachgewiesen werden (offene Tuberkulose), gilt das Kind so lange als infektiös, bis entweder färberisch keine Mykobakterien mehr nachgewiesen werden können, oder eine Behandlungszeit – vollsensible Keime vorausgesetzt – von mindestens 2–3 Wochen abgelaufen ist. In dieser Zeit sollten die Kinder isoliert und unter Beachtung entsprechender hygienischer Maßgaben betreut werden (z.B. Mundschutz für Kind bzw. Pflegeperson (FFP-2-Masken), Hände-

desinfektion). Retrospektive epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass ca. 2 Wochen nach Beginn einer suffizienten kombinierten Chemotherapie nicht mehr mit einer Infektiosität dieser Patienten zu rechnen ist. Lediglich Patienten mit multiresistenten Erregern, deren Behandlung sich komplizierter gestaltet, bzw. Patienten mit hoher Keimzahl (z.B. im Sputum), sind länger als infektiös zu betrachten.

Therapiemonitoring

Bei der Überwachung der antituberkulotischen Chemotherapie sind folgende Kriterien von Bedeutung:

- Kontrolle der Compliance,
- rechtzeitiges Erkennen toxischer Medikamenteneffekte,
- Beurteilung des klinischen Verlaufs.

Die Kinder sollten einmal pro Monat dem behandelnden Arzt vorgestellt werden. Die Medikamentenverordnung sollte nur für ein befristetes Zeitintervall erfolgen, damit bei Wiedervorstellung anhand der vorhandenen Medikamentenmenge die Compliance überprüft werden kann. Non-Compliance ist bei einer Langzeitchemotherapie eines der größten Probleme. Sie ist häufig Ursache für ein Therapieversagen bzw. für die Entwicklung von Resistenzen. Bei starkem Verdacht auf Non-Compliance ist eine überwachte Medikamenteneinnahme zu empfehlen (DOT).

Die Nebenwirkungsrate einer antituberkulotischen Chemotherapie ist im Kindesalter sehr niedrig (■ Tab. 26.21, ■ Tab. 26.22). Bei Gabe von INH, RMP und PZA kann es zu einer passageren Erhöhung der Serumtransaminasen kommen, die jedoch kein zwingender Grund für eine Unterbrechung der Therapie sein muss. Bei deutlich erhöhten Serumtransaminasen (über 100 U/l) darf die Therapie ohne Risiko für ca. 7 Tage unterbrochen werden. Klinische Symptome, die auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen hindeuten, sind Appetitlosigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ikterus. Auch in diesen Fällen sollte die Therapie zunächst unterbrochen werden. Nach Normalisierung der klinischen und laborchemischen Parameter können die Antituberkulotika sukzessive (wöchentlich) wieder eingeführt werden. Eine abermalige Laborkontrolle ist nach 14 Tagen erforderlich. Ggf. muss das Therapieregime verändert werden. Eine Harnsäureerhöhung durch PZA ist im Normalfall nicht therapiebedürftig. Wegen der Gefahr einer toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom) sollte der Einsatz von Allopurinol vermieden werden. Je nach Medikament sind weitere Kontrollen, z.B. Sehprüfungen bei EMB, Hörtests bei Aminoglykosiden, erforderlich (■ Tab. 26.21, ■ Tab. 26.22).

Die radiologische Rückbildung einer Tuberkulose vollzieht sich auch unter Therapie nur langsam. In der Initialphase einer wirksamen Therapie kann es aufgrund der Immunkonstitution sogar zu einer passageren, nicht bakteriell bedingten Verschlechterung des radiologischen Befundes kommen. Röntgenkontrollen sind in der Regel nur bei Therapiebeginn, 2–3 Monate danach, sowie bei Abschluss der Therapie notwendig. Sollten klinische Symptome auf akute Komplikationen hinweisen, sind weitere Kontrollen erforderlich.

Prävention

Impfung

Bacille Calmette-Guérin (BCG)

Kaum eine andere Impfung ist weltweit so weit verbreitet wie die BCG-Impfung. Dennoch wird die Impfung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit seit langem kontrovers diskutiert. Nachgewiesen ist lediglich ein Schutz von Säuglingen vor schwerer Erkrankung (Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa).

Aufgrund der ungünstigen Nutzen-Risiko-Relation hat die STIKO des Robert Koch-Instituts 1998 die BCG-Impfung gänzlich ausgesetzt. In Deutschland und Österreich steht kein Impfstoff für diesen Zweck mehr zur Verfügung. In der Schweiz steht BCG-Impfstoff (Impfstamm Copenhagen 1331) noch als Indikationsimpfung, z. B. von Kindern <1 Jahr, deren Eltern aus einem Hochinzidenzland stammen, zur Verfügung.

Für nicht mit HIV infizierte Kinder aus Tuberkulose-Hochinzidenzländern empfiehlt die WHO weiterhin die postnatale Impfung. Migrantenkinder aus Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz sind daher häufig geimpft (Impfnarbe am linken Oberarm).

Perspektiven für neue Tuberkulose-Impfstoffe

Die Entwicklung neuer, effektiverer Tuberkulose-Impfstoffe ist aufgrund der HIV-Epidemie, des Auftretens multiresistenter Tuberkulosestämme und zur weltweiten Eradikation der Tuberkulose erforderlich.

Verschiedene Einsatzmöglichkeiten für neue Impfstoffe sind denkbar:

- Primer-Impfstoffe, die statt BCG postnatal und vor Exposition gegenüber *M. tuberculosis* eingesetzt werden können,
- Booster-Impfstoffe, die nach BCG-Impfung (oder einem anderen Primer) entweder in der Kindheit (vor Infektion) oder Adoleszenz (evtl. nach Infektion) eingesetzt werden können und
- therapeutische Impfstoffe gegen aktive Tuberkulose.

Dank massiver Forschungsunterstützung befinden sich weltweit eine Reihe neuer Impfstoffe in Entwicklung, ca. 14 werden derzeit in klinischen Studien getestet, die meisten davon sind Primer-Impfstoffe.

Als Wirkmechanismus der Impfstoffe werden verschiedene Ansatzpunkte getestet:

- Rekombinante BCG Impfstoffe, mit verbesserter Antigenpräsentation und dadurch verstärkter T-Zellantwort, die als Prime-Impfstoffe eingesetzt werden können;
- Vektorimpfstoffe, die virale Vektoren (z.B. Vaccinia, Adenovirus) benutzen, die immundominante *M. tuberculosis*-Antigene präsentieren sowie
- Fusionsproteine immundominanter Antigene zur Verwendung als Booster-Impfstoffe.
- Inaktivierte *M. vaccae* oder attenuierte *M. tuberculosis*-Stämme, die evtl. zusätzlich zur antituberkulotischen Therapie therapeutisch eingesetzt werden könnten.

Nach bisherigen Ergebnissen wird es allerdings noch Jahre dauern, bis ein neuer potenter Impfstoff zugelassen und weltweit eingesetzt werden kann.

Prävention einer Erkrankung: Behandlung bei Tuberkuloseexposition oder asymptomatischer *M. tuberculosis*-Infektion (LTBI)

Um den Ausbruch einer aktiven Tuberkulose zu verhindern, ist die vorbeugende Behandlung exponierter und infizierter Kinder indiziert.

Die beste Methode, Kinder mit einer frischen *M. tuberculosis*-Infektion zu entdecken, ist die konsequente Indexfallsuche und die darauf folgende gezielte Umgebungsuntersuchung durch den öffentlichen Gesundheitsdienst. Auch Kinderärzten fällt im Hinblick auf die Prävention tuberkulöser Erkrankungen die Aufgabe zu, das Risikoprofil ihrer Patienten regelmäßig mit wenigen einfachen Fragen einzuschätzen:

1. Hat das Kind Kontakt zu infektiöser Tuberkulose gehabt?
2. Ist jemand aus der Familie/das Kind in einem Tuberkulose-Hochinzidenzland geboren oder hat sich innerhalb der vergangenen 2 Jahre in einem Hochprävalenzland aufgehalten?
3. Hat das Kind Kontakt zu anderen Risikogruppen (z.B. HIV-infizierte, Obdachlose, Asylanten/Migranten)?
4. Hat das Kind einen Immundefekt, eine HIV-Infektion oder bekommt es eine immunsuppressive Therapie?

Wird eine dieser Fragen mit »ja« beantwortet ist von einem erhöhten Risiko für Tuberkulose auszugehen.

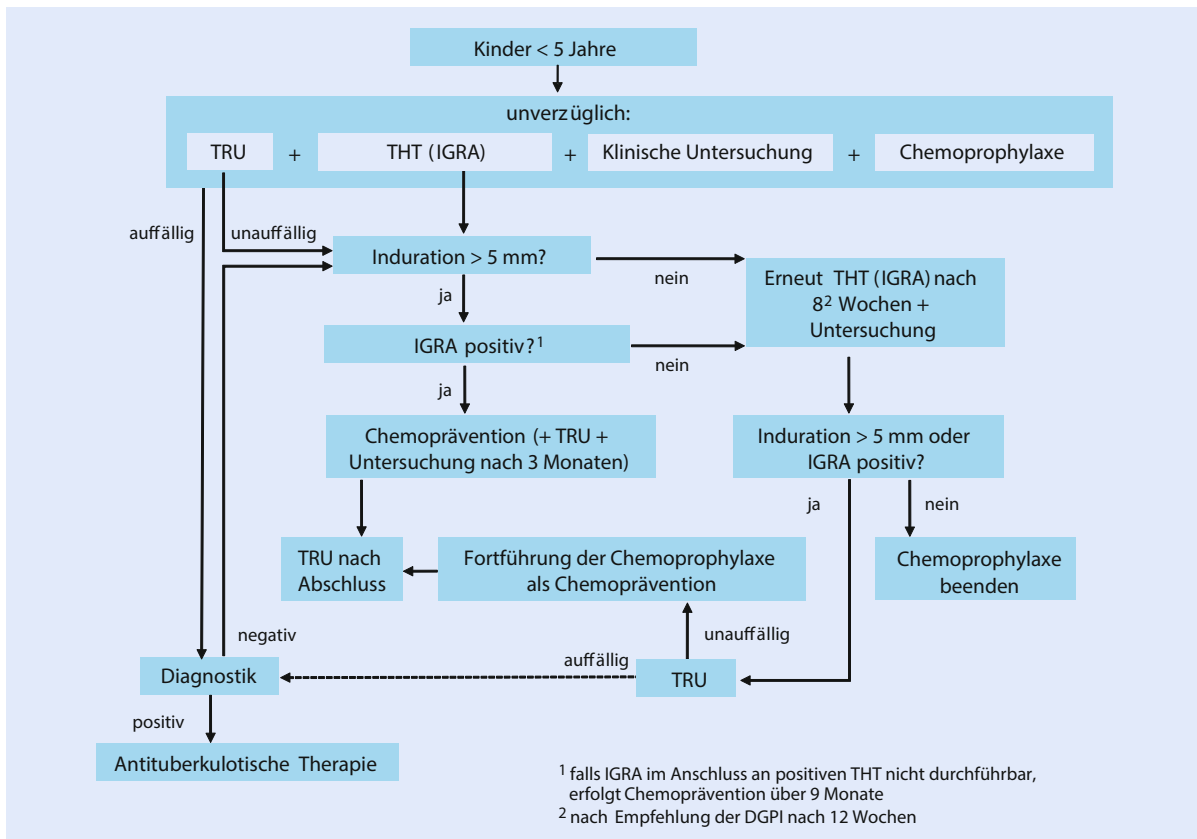
Als nächster Schritt folgt die immunologische Testung mit dem THT oder IGRA. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern unter 5 Jahren unterscheidet sich aufgrund ihres erhöhten Risikos für eine Tuberkulose sowie der noch unklaren Datenlage für die Anwendung von IGRAs von dem bei älteren Kindern.

Kinder unter 5 Jahren

Für Kinder unter 5 Jahren wird derzeit in Deutschland weiterhin der THT als Methode der ersten Wahl empfohlen. Ein positiver THT sollte jedoch durch einen IGRA bestätigt werden, um die Möglichkeit eines falsch-positiven Hauttests aufgrund einer NTM-Infektion oder nach BCG-Impfung (Migranten) auszuschließen. Bei nachgewiesenem Kontakt zu offener Tuberkulose sollte in dieser Altersgruppe initial auch eine Thoraxröntgenuntersuchung stattfinden, um eine aktive Tuberkulose direkt auszuschließen.

Bei positivem immunologischem THT und IGRA sowie unauffälligem Röntgenbild ist von einer tuberkulösen Infektion auszugehen und eine präventive Chemotherapie einzuleiten (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie).

Im Fall eines negativen THT oder IGRA erhalten exponierte Kinder unter 5 Jahren eine Chemoprophylaxe mit INH über 3 Monate. Anschließend wird erneut mit einem THT oder IGRA getestet. Bei weiterhin negativem Testergebnis kann davon ausgegangen werden, dass keine Infektion mit *M. tuberculosis* stattgefunden hat. Ist der Test jedoch positiv,



■ **Abb. 26.24** Flussdiagramm: Kinder unter 5 Jahren in engem Kontakt mit Tuberkulose-Indexfall. (IGRA: Interferon- γ -Release Assay; THT: Tuberkulose-Hauttest; TRU= Thorax-Röntgenuntersuchung)

muss eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden (Thoraxröntgen). Bei unauffälligem Röntgenbild liegt eine LTBI vor und die INH-Gabe wird im Sinne einer präventiven Chemotherapie um weitere 6 Monate verlängert (Gesamtbehandlungsdauer 9 Monate) (■ Abb. 26.24, nach Diel 2011).

Kinder 5–15 Jahre

Bei älteren Kindern kann der initiale THT durch einen IGRA ersetzt werden. Eine Röntgenuntersuchung erfolgt im Falle eines positiven IGRA zum Ausschluss einer aktiven Erkrankung (■ Abb. 26.25, nach Diel 2011).

Bei positivem IGRA und unauffälligem Röntgenbild ist von einer LTBI auszugehen und eine präventive Chemotherapie zu empfehlen (► Abschn. 26.3.2.1, Therapie).

Ist der IGRA negativ, ist bei Kindern >5 Jahren keine Expositionsprophylaxe notwendig (Ausnahme: Immundefizienz). Die Kinder sollten jedoch nach 3 Monaten nochmals mit einem IGRA getestet werden.

Monitoring

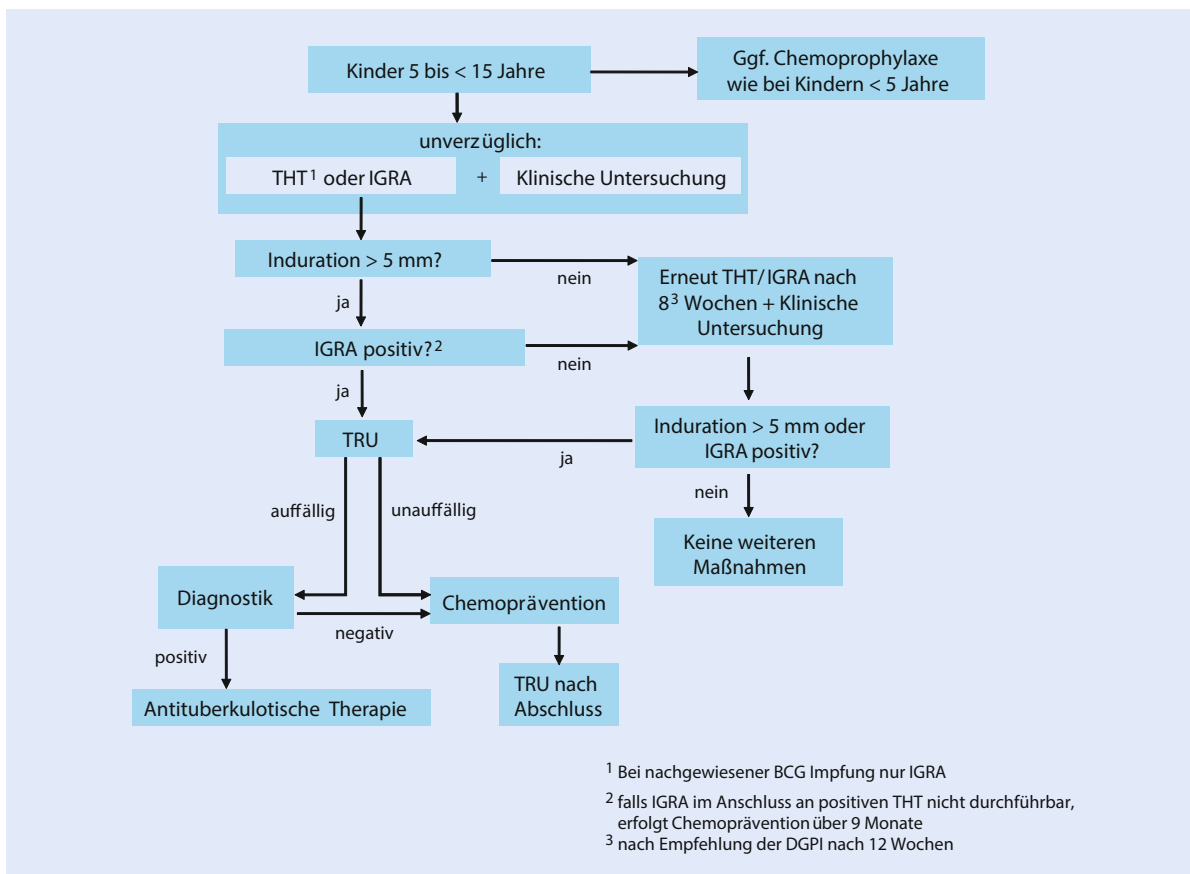
Thoraxröntgenkontrollen sollten 3 Monate nach Beginn der präventiven Chemotherapie sowie 1 und 2 Jahre nach Beendigung durchgeführt werden.

26.4 Nosokomiale Infektionen (der Atemwege)

Ch. Berger

26.4.1 Grundlagen

Als nosokomial wird eine Infektion bezeichnet, die durch den Aufenthalt oder die Behandlung in einem Krankenhaus oder einer medizinischen Pflegeeinrichtung verursacht ist. Zur Definition gehört, dass sie als Infektion durch das Vorhandensein von Erreger oder Toxin bedingten lokalen oder systemischen Infektionszeichen von einer Kolonisation abgegrenzt wird und dass sie bei Aufnahme ins Krankenhaus weder vorhanden noch sich innerhalb der Inkubationszeit (s. unten) befinden darf. Nosokomiale Infektionen können durch Infektion mit Mikroorganismen der eigenen Flora, über Gegenstände und Geräte oder weitaus am häufigsten durch Kontakt mit anderen Personen übertragen werden. Als ansteckende Personen kommen andere Patienten, Personal oder Besucher infrage. Die Übertragung erfolgt in erster Linie über die Hände oder engen Kontakt. Bei Infektionen der Atemwege kann die Ansteckung zusätzlich über Tröpfchen erfolgen, wie sie beim Husten, Niesen aber auch Sprechen freigesetzt werden,



■ **Abb. 26.25** Flussdiagramm: Vorgehen bei Kindern 5 bis <15 Jahre in engem Kontakt mit Tuberkulose-Indexfall. (IGRA: Interferon- γ -Release Assay; THT: Tuberkulose-Hauttest; TRU= Thorax-Röntgenuntersuchung)

wenn sich der Exponierte in der Nähe, d.h. im Umkreis von etwa 1 m des kontagiösen Indexfalls aufhält.

Kinder prädisponieren zur Übertragung von respiratorischen Infektionen in der Familie und auch in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kinderkrippen, Kindergärten, Schulen, aber auch im Krankenhaus (im engen Sinne nosokomial). Vier Gründe dafür sind: die maximale Häufigkeit von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Alter von 5 Jahren, das noch unerfahrene immunologische Gedächtnis, der in der Pflege und im Verhalten dieser Kinder übliche enge gegenseitige Kontakt und die altersbedingt fehlende Kooperativität und Adhärenz zu allgemeinen Hygienemaßnahmen. Das naive Immunsystem, die anatomisch engen Atemwege und die rasche Dehydratation führen zu einer hohen Hospitalisationsrate von Kleinkindern mit Atemwegsinfektionen.

26.4.2 Respiratorische Viren

■ Epidemiologie und Pathophysiologie

Virale Infektionen der Atemwege sonst gesunder Kinder sind die häufigsten nosokomialen Infektionen in einer Kinder-

linik. Die verantwortlichen respiratorischen Viren zirkulieren in der Bevölkerung und führen zu Erkrankungen in der Familie, allen Gemeinschaftseinrichtungen und im Krankenhaus.

Infektionen mit respiratorischen Viren haben ihre höchste Inzidenz, Morbidität und Letalität im ersten Lebensjahr. Kohortenuntersuchungen zeigen, dass ein Kind im ersten, aber auch im zweiten Lebensjahr durchschnittlich an 5 solchen Infektionen pro Jahr erkrankt, 2–3% der Säuglinge werden aus diesem Grund hospitalisiert. Diese Infektionen verlaufen beim Erstkontakt mit dem Virus am schwersten wegen des noch nicht vorhandenen immunologischen Gedächtnisses und auch wegen der begrenzten Kompensationsmöglichkeiten des kleinen Säuglings. Ungenügende Sauerstoffsättigung und unzureichendes Trinken führen zur Hospitalisation. Kinder mit Grundkrankheiten der Herz-Kreislauf- und Atmungsorgane sowie ehemalige Frühgeborene sind wegen noch geringerer Kompensationsmöglichkeiten besonders betroffen. Die Behandlung im Krankenhaus besteht in erster Linie in der Überwachung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen.

Hauptverantwortlich unter den respiratorischen Viren für die Infektionen bei Kleinkindern sind Rhinoviren, Respiratorischer Synthycial Virus (RSV), Influenza- und Parainfluenzaviren,

■ **Tab. 26.23** Respiratorische Viren: Anatomische Prädisposition, Übertragungswege, Inkubationszeit

Virus	Klinisches Syndrom				Übertragungsweg			Inkubationszeit (Tage)
	Rhinitis	Croup	Wheezing	Pneumonie, Bronchiolitis	Direkter Kontakt	Indirekter Kontakt	Tröpfchen (Aerosolol)	
Rhinovirus	++				++	++		2 (2–4)
Parainfluenza		++			++		+++	4 (2–6)
Influenza	+	+	+	+	++		+++	2 (1–4)
RSV				+++	+++	++	+	5 (3–7)
Adenovirus				++++	++	++	++	6 (4–8)

Adenoviren (■ Tab. 26.23). Die respiratorischen Viren infizieren Zellen der Schleimhaut der Atemwege, je nach Virus können präferenziell bestimmte Abschnitte der Atemwege betroffen sein, welche entsprechende klinische Manifestationen eher der Infektion der oberen oder der unteren Atemwege verursachen, insgesamt besteht aber eine große Überlappung. Die Übertragung dieser saisonal bis epidemisch auftretenden Viruserkrankungen erfolgt von Mensch zu Mensch primär über direkten Kontakt und bei einigen Viren (Influenza, Parainfluenza, ■ Tab. 26.23) mehr als bei anderen auch als Tröpfcheninfektion. Nach einer Inkubationszeit von 2–6 Tagen führt die Infektion meist zur manifesten Erkrankung unterschiedlicher klinischer Ausprägung.

RSV-Infektionen führen mehr als alle anderen respiratorischen Viren zur Hospitalisation von Säuglingen und Kleinkindern. Das epidemische Auftreten von RSV in den Wintermonaten verursacht bis zu 15% der Arzt-, 18% der Notfallkonsultationen und 20% der Hospitalisationen in Kinderkliniken. Insgesamt werden bis zu 1% aller Säuglinge wegen RSV hospitalisiert, im Alter unter 6 Monaten steigt die Hospitalisationsrate in Epidemienmonaten auf bis zu 15–20 pro 1000 Kinder. Für ehemals frühgeborene Kinder, Kinder mit chronischer Lungenkrankheit, Kinder mit angeborenen Herzfehlern wurde ein erhöhtes Risiko für eine RSV bedingte Hospitalisation beschrieben, aber kürzlich nur für ehemalige Frühgeborene und Säuglinge <6 Monate unabhängig von Komorbiditäten bestätigt.

Da die meisten an RSV erkrankten Kinder keine Risikofaktoren zeigen, hat eine fokussierte Präventionsstrategie höchstens einen limitierten Effekt. Eine aktive Impfung ist nicht vorhanden und die passive Impfung mit humanisierten monoklonalen Antikörpern (Palivizumab) steht nur für besondere Risikogruppen zur Verfügung. Eine breitere Anwendung dieser wenig wirksamen und teuren Impfung ist nicht kosteneffektiv und deshalb international nicht empfohlen.

Im Gegensatz zur RSV-Infektion gibt es bei der Influenza-Infektion mit der Impfung und den Neuraminidasehemmern präventive und auch limitierende therapeutische Ansätze. Die Krankheitslast ist bezüglich Inzidenz und Morbidität deutlich geringer als jene von RSV. Nichtsdestotrotz führen die jährlichen Influenzaepidemien zu einem exzessiven Anstieg der

Hospitalisationsrate von Säuglingen in dieser Saison. Die Influenzaimpfung von Kindern >6 Monate mit Risikofaktoren, deren Familienangehörigen und Kontaktpersonen und der schwangeren Frauen, kann die Hospitalisationswahrscheinlichkeit von Säuglingen reduzieren.

Im Folgenden werden Maßnahmen zur Begrenzung ihrer Ausbreitung in Kinderkliniken besprochen. Sie sollen die Zusatzmorbidität grundsätzlich und insbesondere bei Kindern mit schweren Grundkrankheiten minimieren. Im Weiteren werden bakterielle nosokomiale Infektionen, auch in speziellen Situationen wie beim beatmeten Kind oder beim Kind mit einer die Atemwege betreffenden chronischen Grundkrankheit, wie Zystische Fibrose besprochen. Die besondere Situation von immundefizienten Patienten und Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen wird gesondert abgehandelt (► Kap. 26.5 und 26.6).

26.4.3 Prävention nosokomialer Infektionen in der Klinik: Hygienemaßnahmen

Ziel aller Maßnahmen in einer Klinik ist die Verhinderung der Übertragung von Krankheitserregern und damit von nosokomialen Infektionen. Jedes Krankenhaus braucht dazu ein Hygienekonzept, das definiert, welche Patienten auf welche Station aufgenommen werden, wie sie gepflegt werden und was für generelle und besondere Maßnahmen zur Verhinderung nosokomialer Infektionen getroffen werden. Sie müssen auf die Bedürfnisse der Patienten und die Aufgaben der Klinik zugeschnitten sein und z.B. in einer Kinderklinik dem Verhalten von Kindern und dem Einbezug der zugehörigen Eltern Rechnung tragen. Generell werden stets anzuwendende Standard-Hygienemaßnahmen und bei besonders ansteckenden Erregern zusätzlich zu treffende Isolationsmaßnahmen unterschieden (■ Tab. 26.24).

Die Standardmaßnahmen gelten bei jedem Patienten. Sie stellen die Versorgung mit patientenbezogenem Pflegematerial, die Reinigung und Desinfektion sowie die Entsorgung von kontagiösem Material sicher. Die wichtigste und effizienteste einzelne Maßnahme ist die konsequente Anwendung der Handhygiene beim Personal mit Patientenkontakt unabhän-

■ **Tab. 26.24** Hygiene- und Isolationsmaßnahmen

Standard-Hygienemaßnahmen	Isolationsmaßnahmen = plus
Händehygiene Personal	+ Einzelzimmer/Kohorting
Handschuhe bei Kontakt mit evtl. infektiösen Körpersekreten	+ Bei Patientenkontakt: Überschürze und Maske bei Tröpfcheninfektion
Patienteneigenes Pflegematerial	+ Pflegematerial und Spielsachen; Geräte: Patientenbezogen und nicht außerhalb des Zimmers stehen lassen (kontaminiert)
Probenmaterial, Wäsche und Abfall am Ort verpacken, kontaminationsfrei versenden bzw. entsorgen	
Reinigung und Desinfektion (Zimmer und Material)	
Besucherregelung	+ Besucherregelung: eingeschränkter Zutritt, definiert wer und wie
Elterninstruktion (eigenes Verhalten und Kontakt mit Kind)	Elterninstruktion: Checkliste (■ Abb. 26.26), Verhalten in/Außerhalb des Zimmers
Gesundheit des Personals	

gig vom Beruf. Zur Handhygiene gehören das Händewaschen (mit Wasser und Seife) bei Verschmutzung der Hände, die hygienische Händedesinfektion mit einem qualitätsgeprüften alkoholischen Händedesinfektionsmittel vor und nach jedem Patientenkontakt sowie die Handpflege zur Aufrechterhaltung einer gesunden und intakten Haut. Weitere Elemente der Standardmaßnahmen sind die Besuchsregelung, der Aufenthalt der Eltern und die Gesundheit des Personals – dazu gehört z.B. auch die Grippeimpfung des Personals zum Schutz der Patienten.

Zusätzlich zu den Standardmaßnahmen werden für besonders ansteckende Krankheiten Isolationsmaßnahmen getroffen. Diese Maßnahmen sollen die Übertragung bei bestimmten Krankheiten durch Kontakt (Kontaktisolation), sei es direkt zwischen Patienten oder indirekt via Besucher oder Personal, und je nach Art der Infektion auch die Übertragung durch Tröpfchen verhindern, wie sie beim Husten, Niesen oder Sprechen entstehen (Tröpfchenisolation). Dazu wird das Kind im Einzelzimmer hospitalisiert oder kohortiert, d.h. im Zimmer mit anderen Kindern mit derselben Infektion untergebracht. Alles Material wird als kontagiös betrachtet, das Personal trägt Überschürzen bei Patientenkontakt, um die indirekte Übertragung zu anderen Patienten zu verhindern, und Handschuhe bei Kontakt mit kontagiösen Körpersekreten sowie bei Tröpfcheninfektion zusätzlich Masken. Die Patienten dürfen das Zimmer nicht verlassen.

Nun ist es entscheidend bei der Hospitalisation von Säuglingen und Kleinkindern, deren Verhalten und deren Bedürfnisse zu berücksichtigen. Ihre Pflege inklusive Ernährung, sei es an der Brust oder mit der Flasche, sowie das Wickeln ist intensiv und erfolgt in körperlicher Nähe. Diese Nähe prädisponiert zur Kontamination und diese Tätigkeiten werden sehr oft von den Eltern verrichtet. Dies wiederum unterstreicht die Wichtigkeit, dass die Eltern informiert, einbezogen und instruiert werden. Bleibt die Mutter im Zimmer, wie das bei Kleinkindern üblich ist, und schläft allenfalls auch im Zim-

mer, so ist sie de facto mit dem Kind zu isolieren. Idealerweise hält sie sich im Zimmer des Kindes oder außerhalb der Klinik auf. Der Aufenthalt in gemeinsamen Bereichen der Klinik, wie der Küche auf der Bettenstation oder dem Aufenthaltsraum, sollte vermieden werden. Andernfalls sind die Separierung des Kindes von anderen Patienten und die Bemühungen des Personals nicht effektiv. Mütter oder Väter, die lediglich kurz zu Besuch kommen, sollen sich wie das Personal verhalten. Das heißt, dass nach Information und Absprache die Rolle der Eltern individuell z.B. anhand einer gemeinsam ausgefüllten Checkliste (■ Abb. 26.26) festgelegt werden soll. Auch die Besucherregelung insbesondere der Besuch von (gesunden) Geschwistern soll festgelegt werden.

Praktische Umsetzung von Hygienemaßnahmen

Fallbeispiel Ein 5 Monate alter Knabe wird von der Mutter zur Notfallstation gebracht. Er zeigt seit 2 Tagen Rhinitis und Husten und kann deshalb die Kinderkrippe nicht besuchen. Am Vortag war sie mit ihm beim Kinderarzt. Das Kind habe seit gestern Abend kaum noch getrunken. Im Status febriler Knabe (rektale Temperatur 38,5°C), Herzfrequenz 120/min, Tachypnoe 70/min mit Einziehungen, Nasenflügeln und Wheezing; O₂-Sättigung 88%.

Ungenügende O₂-Sättigung und unzureichende Flüssigkeitszufuhr beim Säugling sind beides klare Kriterien für eine Hospitalisation. Welche Abklärungen sind notwendig? Neben der klinischen Untersuchung und Beurteilung kann ein RSV-/Influenza-Antigen-Schnelltest weiterhelfen. Antigen-Schnelltests zeigen bei Kindern eine höhere Sensitivität als bei Erwachsenen und während der Saison auch eine akzeptable Spezifität. Das Resultat ist rasch erhältlich und kann zur Kohortierung von Patienten verwendet werden. Zudem ist die Bestätigung der viralen Ätiologie dieser klinisch gestellten Diagnose hilfreich hinsichtlich der Entscheidung über eine antibiotische Therapie oder über die Indikation zu weiterer Diagnostik.

Instruktion der Eltern bei Aufnahme isolierter Patienten

1. Isolationsmassnahmen: Kontakt Tröpfchen

2. Elterninstruktion:

Handhygiene instruiert Wer wurde instruiert: Mutter Vater nicht notwendig

Überschürze instruiert Wer wurde instruiert: Mutter Vater nicht notwendig

Maske instruiert Wer wurde instruiert: Mutter Vater nicht notwendig

3. Die Eltern wurden über die folgenden notwendigen Hygienemassnahmen informiert

am (Datum): _____ von (Pflegeperson): _____

Markiert wird, was notwendig ist und instruiert wurde:

- Besucher melden sich vor dem Besuch beim Pflegepersonal
- Pro Besuch vereinbart sind maximal = ___ Personen
- Besuche von Geschwistern in und ausserhalb Patientenzimmer (Spielecke, Korridor) erst nach Absprache mit zuständiger Pflegeperson. Hinweis auf Kinderhütedienst (Kinder < 5 Jahre).
- Material, Geschirr, Spielsachen, Wäsche und Abfall bleiben stets im Zimmer. Sie werden vom Personal desinfiziert oder entsorgt
- Eltern: Benutzung WC/Dusche auf Bettenstation möglich, Handhygiene einhalten
- Eltern informieren weitere Besucher.

Weitere individuell festgelegte Massnahmen

- Bei Kohorting: gemeinsam genutzte Flächen (z.B. Wickeltisch, Spielmatten) nach Gebrauch desinfizieren
- Kein Aufenthalt der Eltern in Korridor, Aufenthaltsraum und anderen Spitalbereichen. Spital auf direktem Weg verlassen
- Keine Tätigkeiten der Eltern in der Stationsküche (Zubereitung von Essen, abholen von Lebensmitteln aus dem Kühlschrank etc.)
- Kein Kontakt der Eltern zu anderen Patienten / Eltern ausserhalb des eigenen Patientenzimmers

■ **Abb. 26.26** Checkliste: Elterninstruktion der Eltern bei Aufnahme isolierter Patienten

Zur Verhinderung der Infektionsausbreitung im Krankenhaus werden Kinder mit RSV-Infektionen im Einzelzimmer isoliert oder kohortiert. Wenn es aus Kapazitätsgründen nicht möglich ist, eine strikte Kohortierung durchzuführen, sollen mindestens Kinder mit viralen Infektionen der Atemwege ohne Grundkrankheit kohortiert werden und dies sinnvollerweise auf einer anderen Abteilung als infektgefährdete Kinder (z.B. immundefizient, immunsupprimiert). Die zusätzlich empfohlenen Isolationsmassnahmen sollen die oben beschriebenen Schritte zur Verhinderung einer durch Kontakt übertragenen Infektion einschließen.

Das Vorgehen bei Aufnahme in die Klinik von Kindern mit Influenzainfektion erfolgt analog mit dem einzigen Unterschied, dass wegen relevanter Übertragungsgefahr als Tröpfcheninfektion eine Maske getragen werden muss. Das für

Kleinkinder mit RSV- oder Influenzainfektionen beschriebene Vorgehen (Kontakt- und Tröpfcheninfektion) wird auch für Infektionen mit anderen, meist im Einzelfall nicht bekannten respiratorischen Viren, empfohlen.

26.4.4 Kleinkinder mit viralen Infektionen der Atemwege ausserhalb der Klinik

Die große Mehrheit der viralen Infektionen der Atemwege verläuft nicht so schwer, dass eine Hospitalisation notwendig wird. Ihre Ausbreitung erfolgt durch Kontakt in Familien und in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kinderkrippen, Spielgruppen, Kindergärten und Schulen. Ein Schulausschluss wegen Ansteckungs- oder Epidemiegefahr steht abgesehen

von einer allfälligen zukünftigen Pandemie nicht zur Diskussion. Der Schulbesuch richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Betroffenen. Kindertageseinrichtungen wird empfohlen, in Zusammenarbeit mit einem Kinderarzt neben den allgemeinen Hygienemaßnahmen auch festzulegen, wie mit Kindern mit ansteckenden Krankheiten vorgegangen wird. Im Allgemeinen wird außerhalb von Kliniken in erster Linie das Waschen der Hände mit Wasser und Seife empfohlen (vor und nach dem Zubereiten und der Gabe von Essen, nach Nase putzen, der Toilette bzw. Wickeln etc.). Auch für das Vorgehen mit solchen Patienten in Kinderarztpraxen (Handhygiene, Separierung von ansteckenden Patienten, Reinigung) sollte z.B. analog der Vorgabe der American Academy of Pediatrics ein klar beschriebenes Vorgehen festgehalten werden.

26.4.5 Prävention bakterieller nosokomialer Atemwegsinfektionen

Kinder mit einer bakteriellen Infektion der Atemwege werden gemäß Isolationsmaßnahmen »Tröpfcheninfektion« hospitalisiert. Diese Maßnahmen können bereits 24 h nach Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie aufgehoben werden, weil bei rein bakteriellen Infektionen nach dieser Zeit keine Kontagiosität mehr besteht.

Kinder mit einer Lungentuberkulose sind im Einzelzimmer zu isolieren. Wenn eine in der Pädiatrie äußerst selten vorkommende offene Tuberkulose (definiert durch den mikroskopischen Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum) diagnostiziert wird, sind zusätzlich Maßnahmen gemäß »Luft übertragenen Infektionen« zu treffen (Einzelzimmer mit Unterdruckbelüftung und Schleuse). Wichtig zu beachten ist, dass Kinder mit Tuberkulose sehr selten ansteckend sind, dass aber deren erwachsene Kontaktpersonen als potenzielle Indexfälle die Klinik nicht oder nur mit FFP2-Masken betreten sollen, bis sie abgeklärt sind.

Maßnahmen bei beatmeten Kindern

Mit der Einlage eines Tubus in der Trachea und dem Überdruck bei maschineller Beatmung werden die physiologischen Reinigungsmechanismen der Einatemungsluft und die Clearance der Atemwege umgangen. Dadurch besteht bei jeder Beatmung ein hohes Risiko für eine per Definition nosokomiale Beatmungspneumonie mit Bakterien der oropharyngealen Flora einschließlich der die Intensivstationen kolonisierenden Bakterien.

Zu den Standard-Hygienemaßnahmen beim beatmeten Kind gehört die möglichst ausschließliche Verwendung geschlossener Beatmungssysteme, die auch beim endotrachealen Absaugen intraluminal nicht kontaminiert werden dürfen. Die nosokomiale Pneumonie beim beatmeten Kind hat eine relevante Zusatzmorbidity und Letalität und erfordert oft eine Kombinationstherapie mit Breitspektrum-Antibiotika wegen der ausgeprägten antimikrobiellen Resistenz von Bakterien auf Intensivstationen. Ihre Diagnose soll deshalb nur gestellt werden, wenn diagnostische Kriterien klar erfüllt sind. Dazu gehören klinische Zeichen für eine Pneumonie und eine

mikroskopische und mikrobiologische Analyse des Tracheobrochialsekrets. Dessen Qualität wird anhand der mikroskopischen Zelldifferenzierung überprüft. Sie erlaubt eine Kontamination mit oropharyngealem Sekret (Nachweis von Epithelzellen) von einer die Diagnose und Therapieindikation erfüllenden Pneumonie (leukozytenreiches Sekret) zu unterscheiden. Die Resultate der bakteriellen Kulturen müssen nach spätestens 3 Tagen zur gezielten Anpassung der empirisch begonnenen Antibiotikatherapie führen.

Langzeit-tracheotomierte Patienten sollen getrennt von akut beatmeten Kindern hospitalisiert werden, um eine Übertragung von deren Atemwege kolonisierenden Bakterien zu anderen akut beatmeten Kindern zu verhindern.

Kinder mit Zystischer Fibrose

Kinder mit Zystischer Fibrose haben durch ihre Grundkrankheit eine erhöhte bakterielle Kolonisationsrate auch der unteren Atemwege. Diese Besiedlung ist je nach Erreger grundsätzlich mitbestimmend für die Prognose eines CF-Patienten und kann zu pulmonalen Exazerbationen führen. Aufgrund der Prognoserelevanz, der aufwendigen Therapien und der nur partiell erfolgreichen Eradikationsversuche muss eine Übertragung solcher für CF charakteristischen Keime mit größten Anstrengungen vermieden werden. Dies führt zur Empfehlung strikter Einhaltung der Hygienemaßnahmen bei stationärer (Tröpfchenisolation) und ambulanter Betreuung von CF-Patienten. Das heißt Kontakte zwischen CF-Patienten sind zu vermeiden (Sprechstundenorganisation, Wartezimmer, Therapiebereiche etc.) und Geräte entsprechend zu reinigen und desinfizieren (Lungenfunktion, Inhalation etc.). Aufgrund des relevanten Risikos und der möglichen schwerwiegenden Folgen wird in Übereinstimmung mit den CF-Gesellschaften schon seit einigen Jahren von der Durchführung von CF-Lagern abgeraten. Analoge Vorkehrungen sind bei Hospitalisation zur akuten Therapie wie auch bei Rehabilitation, Schulungen oder Besprechungen zu treffen, was bedeutet, weder Therapie noch Instruktion in Gruppen durchzuführen.

26.5 Atemwegsinfektionen bei Immundefizienz

26.5.1 Atemwegsinfektionen bei angeborenen Immundefekten

J. Pachlopnik Schmid

Grundlagen

Rezidivierende und/oder schwere Atemwegsinfektionen stellen die häufigste klinische Manifestation bei Immundefekten dar. Die Abwehr von Infektionserregern ist genau regulierten Mechanismen unterstellt, welche sowohl die Aktivierung als auch die Resolution der Immunantwort bestimmen. Immundefekte führen deshalb oftmals nicht nur zu einer Störung der Erregerelimination, sondern auch zu einer Immundysregulation mit überschießender Immunantwort, die zusätzlich zur

Gewebeschädigung beiträgt. Bronchiektasen entsprechend einer abnormen und irreversiblen Dilatation der Bronchien sind die häufigste Komplikation von rezidivierenden Pneumonien. Die Verbesserung der Ernährungssituation, der Gebrauch von Antibiotika bei respiratorischen Infekten bakterieller Genese und der Einsatz von Impfungen haben seit den 1950er Jahren bei pädiatrischen Patienten ohne genetische Grundkrankheit zu einem deutlichen Rückgang der Hospitalisationen wegen Bronchiektasen geführt. Parallel dazu ist der Anteil derjenigen Patienten, die aufgrund einer genetischen Grundkrankheit zu rezidivierenden Atemwegsinfektionen neigen, angestiegen – dies nicht zuletzt dank einer besseren Diagnostik. Daher haben die genetischen Erkrankungen, einschließlich der zystischen Fibrose (CF) und der primären Immundefekte, an Bedeutung gewonnen.

Primäre Immundefekte sind eine heterogene Gruppe von Erbkrankheiten, welche die Entwicklung und Funktion der angeborenen oder erworbenen Immunität beeinträchtigen. Patienten mit primären Immundefekten leiden deshalb meist unter rezidivierenden und/oder schweren Infektionen, die oftmals auch die Lungen betreffen. In der ► Übersicht sind Warnzeichen aufgeführt, die auf einen möglichen angeborenen Immundefekt hinweisen können.

Warnzeichen für primäre Immundefekte

(Warnzeichen modifiziert nach den Vorlagen der Jeffrey-Modell-Foundation und den Angaben auf www.immundefekt.de (Prof. Volker Wahn). BCG = Bacillus Calmette Guérin)

1. ≥ 8 -mal Otitis media acuta innerhalb von 1 Jahr
2. ≥ 2 schwere Sinusitiden innerhalb von 1 Jahr
3. ≥ 2 Pneumonien innerhalb von 1 Jahr
4. ≥ 2 systemische bakterielle Infektionen (Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem)
5. Rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse
6. ≥ 2 Monate unter antibiotischer Therapie ohne therapeutischen Effekt
7. Gedeihstörung
8. Erytheme beim Säugling im Sinne einer Graft-versus-Host-Reaktion durch mütterliche T-Zellen
9. Impfkomplication bei Lebendimpfungen (insbesondere nach BCG, Polio Sabin, Varizellen und Rotavirus)
10. Persistierende Haut- oder Schleimhautinfektion mit Candida im Alter von ≥ 12 Monaten
11. Systemische Infektionen mit atypischen Mykobakterien
12. Positive Familienanamnese für primäre Immundefekte oder fulminant verlaufene Infekte

Während der Erregertyp wesentlich von der Art des Immundefekts abhängt, sind die radiologischen Befunde nicht eindeutig einem Immundefekt zuzuordnen. Das Flussdiagramm in ► Abb. 26.27 (Baumann et al. 2010) zeigt eine Auswahl der aus kinderpneumologischer Sicht häufigsten klinischen Zeichen und Symptome bei primärem Immundefekt sowie die initialen Abklärungen, welche vor Zuweisung an ein Immundefekt-Zentrum durchgeführt werden können. Das Flussdia-

gramm soll als ergänzendes Hilfsmittel betrachtet werden und reicht für eine gesicherte Diagnose oder den gesicherten Ausschluss eines primären Immundefekts nicht aus. Die Verdachtsdiagnose eines primären Immundefekts beruht selten auf einem Einzelbefund. In der Regel besteht eine charakteristische Konstellation, die sich aus der Anamnese (inkl. Gedeihstörung, Infektanamnese: Art des Erregers, Lokalisation, Verlauf, Schweregrad/Intensität und Anzahl/Summe der Infektionen [ELVIS] und Familienanamnese), organbezogenen Untersuchungsbefunden und Laborresultaten ergibt. Bei möglichem primärem Immundefekt ist die Rücksprache mit einem Immundefekt-Zentrum indiziert. Beim Differenzialblutbild sind immer die absoluten Werte für Lymphozyten und Neutrophile Granulozyten zu berechnen und altersspezifische Normen zu beachten; z.B. ist eine Lymphozytenzahl beim Säugling $< 1500/\mu\text{l}$ pathologisch.

Eine genaue Labordiagnostik, wie Messung von Immunglobulinen und Zellpopulationen, funktionelle Zelltests und molekulargenetische Diagnostik des entsprechenden Immundefekts sind notwendig (► Tab. 26.25), um dem Patienten eine adäquate Therapie zukommen zu lassen und eine genetische Beratung der Familie zu ermöglichen. Dank der kürzlichen Identifizierung zahlreicher Genmutationen, welche für die verschiedenen Immundefekte verantwortlich sind, werden eine frühe Diagnostik des Immundefekts und somit auch die Prävention der Lungenschädigung ermöglicht. Zudem werden Screeninguntersuchungen beim Neugeborenen zur Detektion von schweren kombinierten Immundefekten (severe combined immunodeficiencies, SCID) und der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie in naher Zukunft in immer mehr Ländern Einzug in den klinischen Alltag finden.

Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht

Agammaglobulinämie

■ Pathogenese

Die Kombination von stark erniedrigten Immunglobulin IgG-, IgA- und IgM-Spiegeln mit fehlenden oder stark erniedrigten B-Zell-Zahlen ist auf eine frühe Entwicklungsstörung der B-Zellen zurückzuführen mit einer meist inkompletten Blockade der B-Zell-Entwicklung im Prä-B-Zell-Stadium. Beim häufigsten zugrunde liegenden genetischen Defekt (85%) handelt es sich um Mutationen im Gen der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welche zur X-chromosomalen Agammaglobulinämie oder »X-linked agammaglobulinemia« (XLA) führen. Alle bisher beschriebenen Mutationen resultieren in einem unvollständigen Defekt der B-Zell-Entwicklung und führen zu einer unterschiedlich starken Erniedrigung der Immunglobulinwerte und der B-Zell-Zahl: Milde Mutationen mit residueller BTK-Expression führen zu weniger stark verminderten B-Zell-Zahlen und IgM-Blutspiegeln und resultieren in einem späteren Manifestationsalter und einer späteren Diagnosestellung. Mutationen in Genen, die für Teile des Prä-B-Zell-Rezeptors und dessen intrazelluläre Signalkaskade kodieren, wie μ -Schwerketten, $\lambda 5$, Iga, Ig β oder B-Zell-Linker-Protein (BLNK), führen zu rezessiv vererbten Formen der Agammaglobulinämie, welche bei weiteren 5–10% der Patien-

■ **Tab. 26.25** Wichtigste Immundefekte, Erreger und (pneumologisch) radiologische Befunde

Syndrom	Vererbung	Erreger	Radiologische Befunde	Typische Laborbefunde
Agammaglobulinämie	XL, AR	Bekapselte Bakterien, Mykoplasmen, Enteroviren, Giardia	Transparenzminderung bei Pneumonie, parenchymale Konsolidationen, Bronchialwandverdickungen, Bronchiektasen	Serum-Ig ↓↓, Impfantikörper ↓↓, B-Zellen ↓↓ oder 0
CVID	Sporadisch, AD, AR	Idem	Wie bei Agammaglobulinämie	Serum-Ig ↓, Impfantikörper ↓
CD40L-Defekt	XL	Idem + opportunistische Erreger (Cryptosporidien, Pneumocystis)	Wie bei Agammaglobulinämie + ggf. interstitielle Strukturvermehrung	Serum-IgG, -IgA ↓, IgM normal oder ↑
SCID	XL, AR	Viren, Bakterien, Pilze, zahlreiche opportunistische Erreger	Transparenzminderung bei Pneumonie, interstitielle Strukturvermehrung, kein Thymusschatten	Lymphopenie, Serum-Ig ↓, Impfantikörper ↓, T-Zell-Zahl ↓↓, T-Zell-Proliferation ↓↓, B- und NK-Zell-Zahl variabel, je nach Defekt
DiGeorge	AD	Viren, Pilze, Bakterien, opportunistische Erreger	Wie bei SCID	Variabel, bei kompletter Form Lymphopenie, Hypokalzämie, Hypoparathyreoidismus
Wiskott Aldrich	XL	Bekapselte Bakterien, (Herpes-) Viren		Mikrothrombozytopenie, WASP-Expression ↓↓
Hämophagozytose	AR, XL	EBV, seltener CMV und andere intrazelluläre Erreger	Bei XLP wie bei Agammaglobulinämie	Hämophagozytose-Syndrom: NK-/T-Zell-Degradation ↓ oder Perforinexpression ↓ Bei XLP: SAP- oder XIAP-Expression ↓ und evtl. Serum-IgG, -IgA ↓, IgM normal oder ↑
Hyper-IgE	AD/AR	AD/AR: Staphylococcus aureus, Candida AR: HSV, VZV und HPV, Mollusca contagiosa	AD: Pneumatozelen, pathologische Frakturen, Skoliose AR: Transparenzminderung bei Pneumonie, Sinusitis	AD: IgE ↑, Eosinophile ↑, Th17-Zellen ↓ AR: IgE ↑, Eosinophile ↑, Lymphopenie
CGD	XL, AR	Bakterien, Aspergillus spp	Parenchymale Konsolidationen, noduläre Transparenzminderungen, Halo um milchglasartige Verschattung, Kavitäten, Rippen-/Wirbelkörper-Osteomyelitis	Oxidativer Burst ↓ im quantitativen Test (z.B. DHR)
MSMD	AR, AD, XL	Atypische Mykobakterien, Salmonellen, BCG-Impfkomplikationen	Transparenzminderung bei Pneumonie, fokale Konsolidationen, diffuse fleckförmige Infiltrate und Kavitäten möglich	IFN-γ-, IL-12- (und andere Zytokin-) Produktion ↓ in Zellstimulationstests
IRAK4-/MyD88-Defekt	AR	S. pneumoniae, S. aureus, P. aeruginosa	Transparenzminderung bei Pneumonie	IL-6-Produktion ↓ in Zellstimulationstests, L-Selektin (CD62L) Shedding ↓
Komplementdefekte	AR, XL	Bekapselte Bakterien	Transparenzminderung bei Pneumonie	AP50, CH100, Properdin, C3, C4

AD = autosomal-dominant, AR = autosomal-rezessiv, CGD = chronic granulomatous disease (septische Granulomatose), CMV = Zytomegalievirus, DHR = Dihydrorhodamin, EBV = Epstein-Barr-Virus, IFN-γ = Interferon gamma, Ig = Immunglobulin, MSMD = Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, NK = natürliche Killerzellen, SCID = severe combined immunodeficiency, XL = X-linked (X-chromosomal-rezessiv vererbt), XLP = X-linked lymphoproliferative syndrome (Purtilo-Syndrom)

einer geschätzten Prävalenz von ungefähr 1:20000. Die CVID ist eine klinisch heterogene Gruppe von Krankheiten mit Antikörpermangel, die auch genetisch heterogen ist. Bei den meisten Patienten bleibt die Ätiologie bei heutigem Wissensstand unklar. Bisher wurden Defekte in vier verschiedenen Genen bei Patienten mit CVID identifiziert:

- ICOS wird in T-Zellen exprimiert und spielt als »inducible costimulator« (ICOS) eine wichtige Rolle bei der B-/T-Zell-Interaktion und der Immunglobulin-Klassen-Rekombination, indem es die Expression von Th2-Zytokinen induziert. Bei $\leq 1\%$ der CVID-Patienten wurde eine ICOS-Mutation gefunden.
- CD19 reguliert als B-Zell-Korezeptor die Signalübertragung durch den B-Zell-Rezeptor. Bisher wurden weltweit 5 CVID-Patienten mit CD19-Mutation identifiziert.
- TACI (transmembranärer Aktivator und CAML-Interaktor) ist ein immunregulatorisches Oberflächenmolekül von B-Zellen, das zur TNF-Rezeptor-Superfamilie (TNF: Tumor-Nekrose-Faktor) gehört und zwei verschiedene B-Zell-Stimulationsfaktoren, BAFF (B cell activating factor) und APRIL (a proliferation inducing ligand), binden kann. Bei 10–15% der CVID-Patienten konnte eine Mutation im für TACI kodierenden Gen gefunden werden. Aufgrund der Heterozygotie der meisten Patienten mit TACI-Mutationen zweifeln einige Experten an der kausalen Bedeutung dieser Mutationen. Andererseits könnte die Heterozygotie auf einen dominant negativen Effekt des mutierten Genprodukts hinweisen.
- Der BAFF-Rezeptor ist ein immunregulatorisches Oberflächenmolekül auf B-Zellen, das zur TNF-Rezeptor-Superfamilie gehört. Mutationen im entsprechenden Gen wurden bisher bei 2 Familien beschrieben.

■ Diagnostik und klinische Symptome

CVID ist eine Ausschlussdiagnose. Bei einem Patienten, bei dem kein anderer Immundefekt vorliegt, wird die Diagnose eines CVID gestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:

- Gesamt-IgG-Spiegel im Serum deutlich erniedrigt mit mindestens 2 Standardabweichungen unter dem normalen Altersdurchschnitt
- IgA- und/oder IgM-Antikörperspiegel mindestens 2 Standardabweichungen unter dem normalen Altersdurchschnitt
- Fehlender Anstieg von spezifischen Antikörpern nach entsprechender Immunisierung oder nach Infektion mit dem betreffenden Erreger

Patienten mit CVID leiden unter rezidivierenden bakteriellen Infekten der Atemwege (meist mit *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*) und parasitären Infekten des Gastrointestinaltrakts aufgrund des Antikörpermangels im Serum und an den Schleimhäuten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehen oft bereits persistierende Lungenveränderungen wie Bronchiektasen und eine meist obstruktive, seltener restriktive Lungenerkrankung. Bronchiektasen finden sich bei CVID-Patienten meist im mittleren Lungenlappen oder in den unteren Lungenlap-

pen sowie der Lingula, da die mukoziliäre Clearance in den oberen Lungenabschnitten durch die Gravitationskraft begünstigt wird. Einerseits ist jedoch diese topografische Verteilung nicht CVID-spezifisch und kann auch bei anderen, nicht CF-bedingten Formen der Bronchiektasen vorhanden sein, andererseits können die Bronchiektasen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämien auch diffus verteilt oder nur in den Oberlappen lokalisiert sein. Angesichts der diagnostischen bildgebenden Optionen bleibt die HRCT (High-resolution-Computertomografie) die sensitivste Methode. Nachteile gegenüber der konventionellen radiologischen Bildgebung sind die höheren Kosten und die erhöhte Strahlenexposition, trotz beträchtlicher Reduktion der Strahlendosis in den letzten Jahrzehnten. Da CVID-Patienten eine erhöhte Strahlensensibilität haben, befürworten einige Experten deshalb die Untersuchung mittels MRT. Bei Vorhandensein von Bronchiektasen besteht die Gefahr einer Kolonisation, meist durch *Pseudomonas aeruginosa*, und einer damit verbundenen Verschlechterung der Lungenfunktion.

Eine Untergruppe der Patienten mit CVID entwickelt lymphoproliferative Veränderungen (lymphozytäre interstitielle Pneumopathie, folliculäre Bronchiolitis oder lymphoide Hyperplasie), welche oftmals mit nicht verkäsenden granulomatösen Lungenparenchymveränderungen (»sarcoid-like disease«) vergesellschaftet sind und als »granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease« (GLILD) bezeichnet werden. Die Pathogenese ist unklar, jedoch wurde humanes Herpesvirus (HHV) 8 im Lungengewebe und im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Immunhistochemie bei CVID-Patienten mit GLILD nachgewiesen. GLILD führt zu einer interstitiellen Pneumopathie und meist auch zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung. CVID-Patienten mit GLILD haben eine schlechtere Prognose mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit als die übrigen CVID-Patienten.

Die weitere Klinik bei Patienten mit CVID umfasst Autoimmunphänomene, extrapulmonale Granulombildung und Lymphoproliferation (in Milz, Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt) und Lymphome. Eine wichtige Differenzialdiagnose, gerade bei Patienten mit CVID, sind daher Malignome.

■ Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sollte eine sekundäre Hypogammaglobulinämie aufgrund von Proteinverlusten bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Verschiedene Ursachen können zu einer sekundären Hypogammaglobulinämie führen: Malignome (Lymphome), Medikamente (Rituximab, Kortikosteroide, Antiepileptika), Infektionen und systemische Erkrankungen mit Knochenmarkdepression können zu einer verminderten Antikörperproduktion führen, während die sekundäre Hypogammaglobulinämie bei proteinverlierenden Enteropathien, intestinalen Lymphangiektasien, Chylothorax, nephrotischem Syndrom und Verbrennungen auf einen erhöhten Verlust zurückzuführen ist. Bei <10-jährigen Patienten stehen die transitorische Hypogammaglobulinämie des Kindesalters (s.u.) und andere angeborene, klar definierte Immundefekte (z.B. hypomorphe SCID-Varianten und das

Purtilo-Syndrom) differenzialdiagnostisch im Vordergrund. Um das seltene genetisch bedingte CVID zu diagnostizieren, kann die Oberflächenexpression von CD19, TACI und BAFFR mittels Durchflusszytometrie bestimmt werden, molekulargenetische Analysen des ICOS- und des TACI-Gens werden routinemäßig in Speziallabors durchgeführt. Besonders im Falle von normalen IgM-Antikörperspiegeln bei erniedrigten IgA- und IgG-Spiegeln mit erniedrigten spezifischen Antikörpern sollte die breite Differenzialdiagnose des »Hyper-IgM-Syndroms« in Betracht gezogen werden (s.u.).

■ Therapie

Patienten mit CVID benötigen eine IgG-Substitutionstherapie, um die Infektrate zu vermindern und die Entwicklung der Bronchiektasen zu bremsen. Die subkutane Immunglobulin-substitution bietet gegenüber der intravenösen Substitution den Vorteil von stabileren Serumspiegeln, einem geringeren Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen und die Vorteile einer Heimtherapie. Bei einigen Patienten bleibt aber die intravenöse Substitution die Therapie der Wahl, sei es, weil höhere Spitzenspiegel des Serum-IgGs benötigt werden oder weil die Verabreichung weniger häufig ist und unter stationären Bedingungen durchgeführt wird. In einigen Zentren wird eine antibiotische Langzeitprophylaxe verschrieben, kontrollierte Studien sind hierzu jedoch noch nicht publiziert worden. Eine Instruktion durch einen Physiotherapeuten sollte bei diesen Patienten verschrieben werden. Patienten mit GLILD sprechen weniger gut auf eine Kortikosteroidtherapie an als Patienten mit Sarkoidose; Cyclosporin A und TNF- α -Rezeptor-Fusionsprotein können nützliche Alternativbehandlungen sein.

Verminderung von IgG und IgA bei normalem oder erhöhtem IgM

■ Pathogenese

Diesen so genannten Hyper-IgM-Syndromen liegt ein Defekt des Immunglobulin-Klassenwechsels zugrunde. Dies führt zu normalen oder erhöhten IgM-Werten bei erniedrigten IgG-, IgA- und IgE-Werten. Die Differenzialdiagnose dieser Antikörperkonstellation ist sehr breit. Einige Hyper-IgM-Syndrome werden durch Mutationen in den Genen verursacht, die für den CD40-Liganden (CD40L; Hyper-IgM-Typ I, X-chromosomal vererbt), CD40 (Hyper-IgM-Typ III, autosomal-rezessiv vererbt) und »activation induced cytidin deaminase« (AID; Hyper-IgM-Typ II, autosomal-rezessiv vererbt) kodieren.

CD40 ist ein Molekül auf der Oberfläche von mononukleären Zellen wie B-Zellen und dendritischen Zellen, während der CD40-Ligand (CD40L) auf der Oberfläche von aktivierten CD4⁺-T-Zellen exprimiert wird. Die CD40/CD40L-Interaktion ist ein eminent wichtiges Signal für die Aktivierung von beiden interagierenden Zelltypen. Eine ungenügende CD40/CD40L-Interaktion zwischen B- und T-Zellen führt zu Defekten im Immunglobulin-Klassenwechsel und in der Ausbildung von Gedächtnis-B-Zellen, während eine ungenügende Interaktion zwischen CD40 der Monozyten/dendritischen Zellen und CD40L der T-Zellen zur Abwehrschwäche gegenüber intrazellulären Pathogenen führt und für das Vorkom-

men von opportunistischen Infekten bei diesen Patienten verantwortlich gemacht wird.

■ Klinische Symptome

Patienten mit CD40- oder CD40L-Mutationen fallen meist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre mit rezidivierenden Infekten der oberen und unteren Luftwege auf (meist verursacht durch bekapselte Erreger). Die Anfälligkeit dieser Patienten gegenüber opportunistischen Erregern äußert sich in Infekten durch *Pneumocystis jirovecii*, Kryptosporidien (z.B. Cholangitis) und Histoplasma. Infektionen des Zentralnervensystems, Zellulitis, Sepsis, Hepatitis und Osteomyelitis wurden ebenfalls beschrieben. Patienten mit CD40- oder CD40L-Defizienz können zudem eine Neutropenie, Thrombopenie, Anämie (inkl. parvovirusinduzierte chronische Anämie), rezidivierende/chronische Diarrhö, Stomatitis, sklerosierende Cholangitis und Zirrhose haben. Hepatozelluläre Karzinome, Gallengang- und neuroendokrine Karzinome sind aufgetreten. Zudem wurden aseptische Arthritiden, wie sie auch bei anderen Immunglobulin-Mangelkrankheiten vorkommen, beschrieben.

■ Differenzialdiagnose

Die Kombination von erhöhten oder normalen IgM-Werten mit erniedrigten IgG- und IgA-Spiegeln kann jedoch auch bei anderen Immundefekten wie dem »immunodeficiency centromere instability facial anomalies (ICF) syndrome«, dem Purtilo-Syndrom (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP Typ I und Typ II), im Rahmen eines CHARGE-Syndroms (Akronym CHARGE steht für C – Kolobom des Auges, H – Herzfehler, A – Atresie der Choanen, R – Retardiertes Längenwachstum, G – Geschlechtsorgan-Anomalien, E – Ohrfehlbildungen) oder bei Mutationen in den Genen für Uracil-N-Glykosylase (UNG) oder »NF κ B essential modulator« (NEMO) vorkommen.

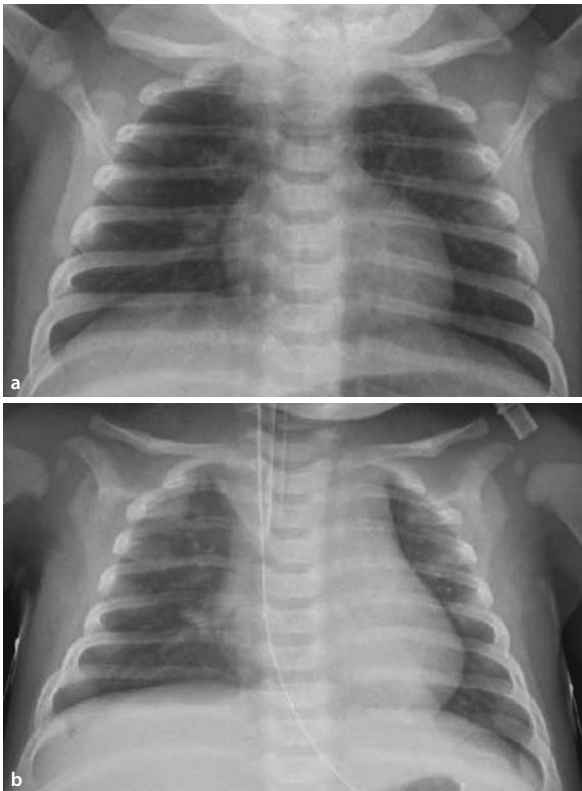
Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kindesalters

■ Pathogenese

Ein reifes Neugeborenes hat, dank dem diaplazentaren IgG-Transport, in etwa gleich hohe IgG-Spiegel wie die Mutter. In den ersten Lebensmonaten kommt es zu einem raschen Abfall des Serum-IgG-Spiegels, der physiologischen Hypogammaglobulinämie des Säuglingsalters, welche etwa im 6. Lebensmonat ihren Nadir erreicht. Bleiben die niedrigen IgG-Werte länger bestehen, normalisieren sich aber im Verlauf, spricht man von der so genannten transitorischen Hypogammaglobulinämie des Kindesalters. Die Ätiologie ist bisher unklar, eine pathogenetische Rolle der regulatorischen T-Zellen wird in Erwägung gezogen.

■ Klinische Symptome

Klinisch werden eine rezidivierende Otitis media, Sinusitis und Bronchitis beobachtet, schwerere Infektionskrankheiten treten in der Regel nicht auf. Grundsätzlich bleibt die Fähigkeit, Antikörper gegen Proteinantigene zu bilden, bestehen, deshalb zeigen diese Kinder einen normalen Anstieg der spe-



■ **Abb. 26.28a, b** Radiologische Veränderungen bei SCID. **a** Anterior-posteriore Thorax-Röntgenbild bei 2 Monate altem Patient mit fehlendem Thymusschatten bei SCID. **b** Gleichaltrige Patientin mit normalem Thymusschatten

zifischen Antikörper nach einer Impfung. Auch die Proliferationstests von T- und B-Lymphozyten sind normal. Die Diagnose der transitorischen Hypogammaglobulinämie des Kindesalters kann nur retrospektiv gestellt werden, wenn sich die Immunglobulinwerte bis zum Alter von 30–40 Lebensmonaten normalisiert haben.

■ Therapie

Therapeutisch genügen bei der transitorischen Hypogammaglobulinämie in der Regel supportive Maßnahmen und im Falle von bakteriellen Infektionen eine antimikrobielle Therapie. Selten ist eine zeitlich begrenzte Immunglobulinsubstitution notwendig.

Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte Schwere kombinierte Immundefekte

Schwere kombinierte Immundefekte (severe combined immunodeficiencies, SCID) umfassen eine heterogene Gruppe von Krankheiten, bei denen die Entwicklung der T-Zellen und die Reifung oder Funktion von B-Zellen und/oder natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) beeinträchtigt ist. Gendefekte, die für die Entwicklung einer SCID-Form verantwortlich sind, wurden bisher in mehr als 20 verschiedenen Genen identifiziert.

■ Diagnostik und klinisches Bild

Im Röntgen-Thoraxbild leicht diagnostizierbar zu sein ist eine Eigenschaft, die allen SCID-Formen gemeinsam ist: Es fehlt der Thymusschatten (■ Abb. 26.28).

Klinisch sind die SCID durch schwere Infektionen charakterisiert, die durch Bakterien, Viren oder opportunistische Erreger ausgelöst werden und bereits in frühester Kindheit manifest werden. Durch *Pneumocystis jiroveci*, Zytomegalievirus (CMV), Adenovirus, Parainfluenzavirus Typ 3 und Respiratory-syncytial-Virus (RSV) ausgelöste Lungenerkrankungen sind besonders häufig. Die *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie kann sich initial in Form von diffusen interstitiellen Infiltraten manifestieren, welche sich später zu alveolären Infiltraten entwickeln können, die fokal und asymmetrisch sein können. Ähnliche Merkmale können auch während einer CMV-Infektion beobachtet werden.

■ Therapie

Die schwere *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie und die CMV-assoziierte Pneumopathie werden mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol respektive mit Ganciclovir behandelt. Im Gegenteil dazu sprechen Infektionen mit dem Adenovirus, Parainfluenza-Virus Typ 3 und RSV bei SCID-Patienten meist nur schlecht auf antivirale Therapien an.

Die Diagnose von pathologischen Lungenveränderungen mittels HRCT bei Patienten mit SCID kann signifikante Konsequenzen für die klinische Betreuung dieser Patienten nach sich ziehen. So sollte bei einem SCID-Patienten mit interstitiellen Lungenparenchymveränderungen die Notwendigkeit einer bronchoalveolären Lavage und Lungenbiopsie zur Suche nach bestimmten Pathogenen (*P. jiroveci*, Viren) erwogen werden, um eine adäquate Therapie sofort beginnen zu können.

Zur Heilung der Grundkrankheit wird bei Patienten mit SCID eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt mit einer Erfolgsrate von etwa 90% im Falle einer Spende eines HLA-identen Geschwisters. Gute Resultate wurden auch mit haploidenten Spenden und in neueren Studien auch bei nicht verwandten HLA-identen Spendern erreicht. Hämatopoetische Stammzelltransplantationen mit nicht HLA-identen Spendern können zur Graft-versus-Host-Erkrankung u.a. in der Lunge führen und in einer interstitiellen Pneumopathie resultieren. Genterapiestudien bei Patienten, bei denen konventionelle Therapien nicht oder nicht erfolgreich angewandt werden konnten, haben ergeben, dass einige SCID-Formen (der X-chromosomal vererbte SCID mit Common-gamma-chain-Defekt und der durch Adenosin-Desaminase-Defekt bedingte SCID) geheilt werden können. Die Genterapiestudien mit retroviralen Vektoren bei X-chromosomal vererbtem SCID haben jedoch bei einigen Patienten das potenzielle Risiko der malignen Transformation gezeigt, wenn die Transgene in Protoonkogene integriert wurden.

DiGeorge-Syndrom

Bei Patienten mit DiGeorge-Syndrom ist eine Mikrodeletion im langen Arm des 22. Chromosoms (22q11-Mikrodeletion)

mit einer gestörten Entwicklung der dritten und vierten Kiemenbogentasche assoziiert. Dies führt zu einer Anlage-/Entwicklungsstörung des Thymus, des Aortenbogens, der Nebenschilddrüse, des Gaumenbogens und der Schlundmuskulatur.

Das klinische Spektrum ist sehr breit. Bei Patienten mit komplettem DiGeorge-Syndrom finden sich stark erniedrigte T-Zell-Zahlen mit Neigung zu opportunistischen Infekten, Herzfehler und Hypokalzämie. Bei den meisten Patienten mit Mikrodeletion 22q11 liegt eine inkomplette Form mit Restfunktion des Thymus vor. Der Verlauf von Pneumonien kann jedoch bei diesen Patienten aufgrund eines gleichzeitig vorliegenden Herzvitiums zusätzlich erschwert sein – auch kann ein gastro-ösophagealer Reflux die Entstehung einer Pneumonie begünstigen.

Andere gut definierte Immundefektsyndrome Wiskott-Aldrich-Syndrom

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom ist ein X-chromosomal vererbter Immundefekt, der auf einer Mutation im WASP-Gen beruht. Das WASP-Gen kodiert für ein Protein, das in hämatopoetischen Zellen exprimiert wird und das in der zytoskelettalen Reorganisation wichtig ist. Beim Wiskott-Aldrich-Syndrom finden sich neben einer Thrombopenie und Mikrothrombozyten eine reduzierte Anzahl zirkulierender T- und B-Zellen, eine gestörte Ausbildung der so genannten immunologischen Synapse und eine damit einhergehende Funktionsstörung der T- und NK-Zytotoxizität, erniedrigtes Serum-IgM mit erhöhtem IgA und IgE sowie eine Unfähigkeit, Antikörper gegen Polysaccharidantigene zu bilden.

Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)

Die Ataxia teleangiectatica beruht auf Mutationen des ATM-Gens und ist charakterisiert durch das progressive Entstehen von Teleangiektasien und einer zerebellären Ataxie, durch eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine erhöhte Inzidenz von Malignomen (Leukämien, Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen). Die Patienten können zu sinopulmonalen Infekten aufgrund des defekten Immunglobulin-Klassenwechsels neigen. Schluckstörungen und Aspirationen können zudem das Infektrisiko erhöhen. Analog dazu kommen rezidivierende Pneumonien und Bronchiektasen auch bei anderen Syndromen mit DNA-Reparaturstörungen vor, wie beim Nijmegen-Breakage-Syndrom und beim Bloom-Syndrom. Variable Störungen der IgG-Subklassen, IgA, IgE und spezifischer Antikörper können vorliegen und oft findet sich ein erhöhtes α 1-Fetoprotein im Blut.

Hyper-IgE-Syndrome

■ Pathogenese

Bei Patienten mit autosomal-dominant vererbtem Hyper-IgE-Syndrom mit variabler Penetranz (Synonyme: Hiob-Syndrom, Job-Syndrom) wurden heterozygote Mutationen im STAT3-Gen beschrieben, während bei einigen Patienten mit autosomal-rezessiver Variante Mutationen im DOCK8- und TYK2-Gen nachgewiesen wurden.

■ **Tab. 26.26** Abklärungsschema bei Verdacht auf autosomal-dominantes Hyper-IgE-Syndrom bei Kindern (modifiziert nach Schimke et al. 2010)

Hauptzeichen	weiteres Vorgehen	Laboruntersuchung
1. Abszess(e) innerer Organe	→ Bei Vorliegen von 3 Hauptzeichen	Th17-Zellmessung und ggf. STAT-3 Sequenzierung
2. Andere schwere Infekte		
3. Pneumatozele(n)		
4. Nagel-/mukokutane Candidiasis		
5. Knochenfrakturen ohne adäquates Trauma		
6. Skoliose		
7. Positive Familienanamnese für Hyper-IgE-Syndrom		

■ Diagnostik und klinische Symptome

Patienten mit autosomal-dominant vererbtem Hyper-IgE-Syndrom weisen stark erhöhte Serum-IgE-Spiegel (≥ 10 -Faches der altersentsprechenden Norm), eine Eosinophilie im Blutbild und ein Ekzem auf. Diese Zeichen sind jedoch nicht spezifisch genug, um Patienten mit autosomal-dominantem Hyper-IgE-Syndrom von denjenigen mit anderen Krankheiten (z.B. schwerer atopischer Dermatitis) zu unterscheiden. Deshalb sollte die Verdachtsdiagnose auf den 7 Hauptmerkmalen (■ Tab. 26.26) basieren und eine Messung der Anzahl der Th17-Zellen (im Alter ab 1,5 Jahren) und/oder die Sequenzierung von STAT-3 nach sich ziehen. Im Gegensatz zur autosomal-dominanten Form weisen Patienten mit autosomal-rezessiver Form des Hyper-IgE-Syndroms mit DOCK8-Mutationen auch eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber viralen Infekten auf. Patienten mit DOCK8-Defizienz zeigen auch häufig eine Lymphopenie im peripheren Blut sowie eine reduzierte Lymphozytenstimulation auf Mitogen.

■ Klinische Symptome

Patienten mit Hyper-IgE-Syndrom leiden an rezidivierenden pulmonalen Infekten – meist durch Staphylokokken verursacht. Insbesondere bei Patienten mit STAT3-Mutationen können im Rahmen von Pneumonien Pneumatozelen entstehen (■ Abb. 26.29), welche wiederum zur Ausbildung eines Pneumothorax prädisponieren können. Unkomplizierte Pneumatozelen haben typischerweise eine dünne Wand; demgegenüber kann ein inflammatorischer Prozess zur Verdickung der Pneumatozelenwand und zur Spiegelbildung an der Flüssigkeits-Luft-Grenze führen. Hierbei spielen insbesondere Infektionen durch *Aspergillus* spp. eine Rolle, die einer dauerhaften antimykotischen Therapie bedürfen. Pneumatozelen können persistieren, an Größe zu- oder abnehmen. Insbesondere die Bildgebung mittels Thorax-CT hat sich als nützlich erwiesen, um die Lokalisation, Größe, Anzahl und Ausbreitung der Pneumatozelen zu beurteilen.

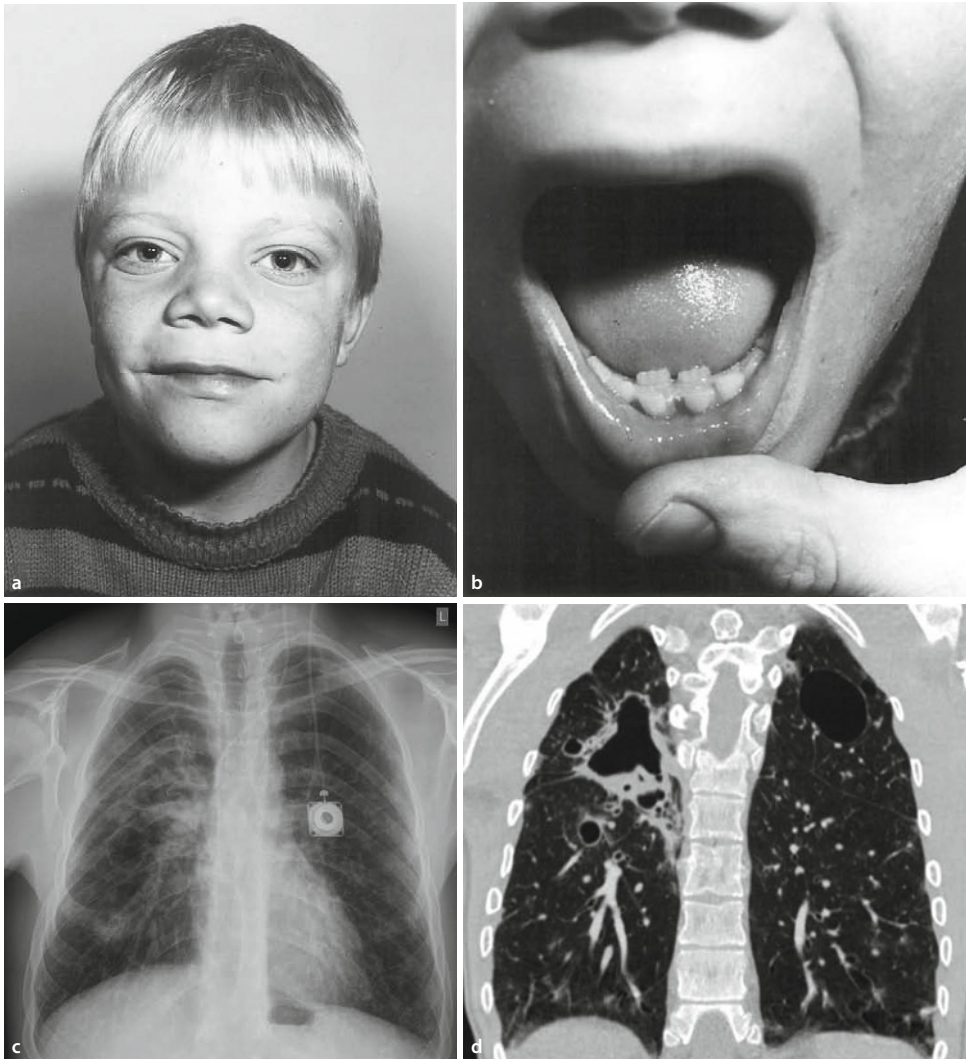


Abb. 26.29a–d Patient mit Hyper-IgE-Syndrom. **a** Vergrößerte Gesichtszüge mit breiter Nase und weit auseinander liegenden Augen. **b** Zwei Zahnreihen, bestehend aus verbleibenden Zähnen und Milchzähnen, welche nicht rechtzeitig ausgefallen sind. **c** Anterior-posteriore Thorax-Röntgenbild beim gleichen Patienten wie in (a) und (b), im Alter von 31 Jahren. Pneumatozele im rechten Oberlappen, streifiger Transparenzminderung im Mittellappen und rechten Unterlappen, vereinbar mit fibrotischen Veränderungen und Bronchiektasen. Rundliche Transparenzerhöhung in Projektion auf die 5. Rippe rechts, vereinbar mit einer kleinen Pneumatozele. Bronchiektasen im linken Unterlappen. Rechtsseitige Thoraxdeformität. **d** CT des Thorax gleichentags durchgeführt wie (c). Irregulär konfigurierte, z.T. wandverdickte, aus multiplen Kavernen aufgebaute Lungendestruktion zeigend. Pneumatozelen im posterioren Oberlappensegment rechts, im apikalen Unterlappensegment rechts sowie im posterobasalen Unterlappensegment rechts. Bronchiektasen, basal betont beidseits. (Mit freundlicher Genehmigung der Eltern)

Therapie

Eine chirurgische Intervention sollte immer erst als ultima ratio gesehen werden und der Patient sollte so lange wie möglich konservativ therapiert werden, da sich die Prognose der Patienten nach einer Lungenoperation drastisch verschlechtert. Es gibt bisher keine kausale Therapie des Hyper-IgE-Syndroms. Deshalb sind der rechtzeitige Einsatz einer antibiotischen und antimykotischen Behandlung sowie einer Dauerprophylaxe mit gegen Staphylokokken wirksamen Antibiotika essenziell für die Prognose und Lebensqualität.

Störungen der Immunregulation

Hämophagozytose-Syndrome zeichnen sich durch eine überschießende oder schlecht kontrollierte Immunreaktion aus, insbesondere der T-Lymphozyten und Makrophagen, welche meist durch virale Infekte getriggert ist. Ätiologisch wird zwischen angeborenen und erworbenen Hämophagozytose-Syndromen unterschieden. Hereditäre Hämophagozytose-Syndrome, die mit einem Zytotoxizitätsdefekt einhergehen, können mit Perforin-Mutationen oder mit anderen autosomal-rezessiv vererbten Mutationen assoziiert sein, die

zu einer ungenügenden Ausschüttung von Perforin in die immunologische Synapse führen. Ein Zytotoxizitätsdefekt in denjenigen Lymphozyten, welche spezifisch die infizierten oder maligne veränderten Zellen eliminieren sollten, verhindert auch die Elimination der antigenpräsentierenden Zellen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass gerade die Persistenz dieser antigenpräsentierenden Zellen die Aktivierung der zytotoxischen Lymphozyten aufrechterhält und dass somit die Zytokinausschüttung länger und intensiver verläuft.

Die überschießende Immunantwort führt zu einer übermäßigen Entzündungsreaktion mit Hyperzytokinämie und zellulärer Organinfiltration, welche zu den klinischen Charakteristika (wie Fieber, Splenomegalie und evtl. neurologischen Manifestationen) und Laborbefunden (wie Zytopenien, Hyperferritinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie und evtl. Transaminasenerhöhung) führen. Pleurergüsse und ein Lungenödem können auch vorkommen. Bei schweren Formen ist ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) möglich. Der pulmonale Befall bei der Hämophagozytose wird wahrscheinlich in seiner Häufigkeit unterschätzt; dies könnte zumindest die nicht selten vorkommenden pulmonalen Komplikationen (insbesondere die pulmonale Hypertonie) bei knochenmarktransplantierten Patienten mit hereditärem Hämophagozytose-Syndrom erklären.

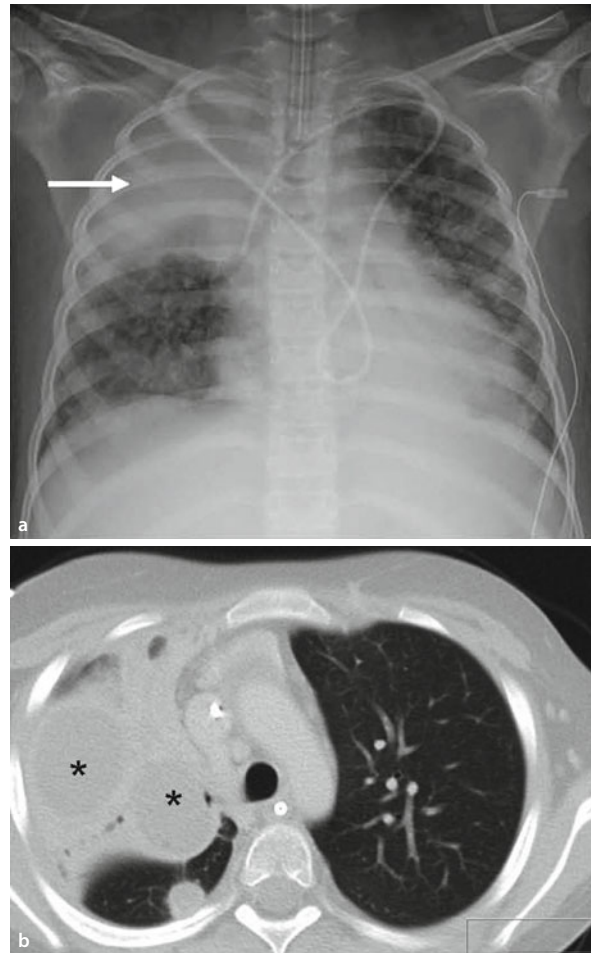
Beim Purtilo-Syndrom (oder X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) mit X-chromosomalem Erbmodus scheinen die Aktivierung der zytotoxischen Lymphozyten (XLP Typ 1) und die Apoptose (XLP Typ 2) eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Hämophagozytose-Syndroms zu spielen. Zusätzlich zum Hämophagozytose-Syndrom können Patienten mit XLP1 und XLP2 eine Hypogammaglobulinämie entwickeln, die schon vor Auftreten des Hämophagozytose-Syndroms vorhanden sein kann und sich oftmals in Form eines Hyper-IgM-Phänotyps zeigt (mit tiefen IgG- und IgA-Werten bei normalem oder erhöhtem IgM). Daher können sich Patienten mit XLP1 und XLP2 primär als Antikörpermangelsyndrome präsentieren.

Immunregulationsstörungen, welche das Inflammasom betreffen (z.B. das Familiäre Mittelmeerfieber, FMF und das Chronic Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome: CINCA), führen typischerweise zu Fiebersyndromen, ohne dass eine primäre Infektanfälligkeit bestehen würde.

Apoptosedefekte im Sinne der Autoimmun-Lymphoproliferativen Syndrome (ALPS) können im Rahmen von Autoimmun-Neutropenien zu einer Infektanfälligkeit führen. Betroffene leiden vermehrt an CVID, haben nach Splenektomie ein erhöhtes Risiko an einer fulminanten Pneumokokken-Sepsis zu erkranken (trotz adäquater Impfungen und antibiotischer Prophylaxe) und können einen Defekt in der Anti-Polysaccharid-Antikörper-Bildung aufweisen.

Defekte der Phagozytenzahl und -funktion Schwere kongenitale Neutropenie

Schwere kongenitale Neutropenien sind charakterisiert durch eine stark reduzierte Anzahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten (mit konstant niedrigen Werten $<0,5$ G/l), die



■ **Abb. 26.30a, b** Radiologische Lungenveränderungen bei Aspergillenpneumonie. **a** Anterior-posteriore Thorax-Röntgenbild bei einer 9-jährigen Patientin mit Aspergillenpneumonie bei schwerer Neutropenie mit deutlicher Transparenzminderung im rechten Oberlappen (Pfeil) sowie im linken Unterlappen mit Auslöschung der Kontur des linken Zwerchfells. **b** CT des Thorax bei der gleichen Patientin wie in (a), zwei große Kavernen (Stern) im Oberlappen rechts zeigend. Diese sind mit weichteildichtem Material gefüllt und zeigen einzelne Lufteinschlüsse

meistens auf einem Differenzierungsstopp in der Myelopoese im Knochenmark beruht. Meistens werden Mutationen im ELA2-Gen bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie nachgewiesen. Es wurden jedoch auch Mutationen im HAX1-Gen beschrieben, das als mitochondriales Protein in myeloischen Zellen eine wichtige Schutzfunktion gegenüber der Apoptose einnimmt, oder im Gen von MAPBPID, einem endosomalen Protein, das im intrazellulären Signaling eine wichtige Rolle spielt. Patienten mit schwerer Neutropenie können an rezidivierenden bakteriellen Pneumonien und invasiven pulmonalen Aspergillusinfektionen leiden (■ Abb. 26.30). Die Inzidenz kann durch den Einsatz von rekombinantem Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) signifikant reduziert werden.

Septische Granulomatose

■ Pathogenese

Die septische Granulomatose (chronic granulomatous disease, CGD) ist eine genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch rezidivierende schwere Infekte bakteriellen oder mykotischen Ursprungs charakterisiert ist. CGD wird durch eine Störung der NADPH (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat)-Oxidase-Funktion verursacht, dem Enzymkomplex, der für den so genannten respiratorischen Burst und die Superoxid-Produktion verantwortlich ist. Die NADPH-Oxidase besteht aus 2 membrangebundenen Proteinen (gp91^{phox} und p22^{phox}) und aus 3 zytosolischen Komponenten (p47^{phox}, p67^{phox} und p40^{phox}). Zusätzlich sind einige GTP-bindende Proteine (GTP: Guanosintriphosphat) (Rac1, Rac2 und Rap1A) an der NADPH-Oxidase-Aktivierung beteiligt. Bei den meisten Patienten wird die CGD X-chromosomal bei einer Mutation im gp91^{phox}-Gen vererbt, aber es gibt auch autosomal-rezessiv vererbte Formen der CGD mit Mutationen in den Genen, die für p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} und Rac2 kodieren.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Infektionen bei Patienten mit CGD manifestieren sich meist früh und sind am häufigsten bedingt durch *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* und *Aspergillus* spp. Neben rezidivierenden Hautinfektionen, Lymphadenitiden und Leberabszessen sind oft auch die Lungen betroffen. Radiologisch können sich die bakteriellen Pneumonien als segmentale oder lobäre Konsolidationen präsentieren, welche von Pleuraergüssen begleitet sein können. Patienten mit CGD haben ein beträchtliches Risiko, an einer invasiven pulmonalen Aspergillose zu erkranken. Dabei können die Hyphen Gefäßwände durchbrechen und zu Thrombosen und Lungeninfarkten führen. Zu Beginn der Infektion können die konventionellen radiologischen Aufnahmen oder CT-Bilder unspezifische Transparenzminderungen oder segmentale oder lobäre Konsolidationen zeigen. In manchen Fällen können die Aspergillenknötchen sehr klein und auf einer konventionellen Thorax-Röntgenaufnahme gar nicht sichtbar sein. Typischerweise entsteht jedoch eine Lungenblutung, die sich in Form eines charakteristischen Halo um eine milchglasartige Verschattung präsentiert. Im Erwachsenenalter bilden sich bei etwa der Hälfte der Patienten Kavitäten. Die radiologisch sichtbaren »Halbmonde« entsprechen pathophysiologisch gesehen nekrotischem Lungengewebe, das von einem schmalen Luftsaum umgeben ist. Halozeichen und »Halbmonde« zusammen mit einer entsprechenden Klinik sind sehr verdächtig auf eine invasive Aspergillose.

Bei jedem Kind mit rezidivierender Abszessbildung, Aspergillenpneumonie oder unklarer granulomatöser Entzündung sollte die Verdachtsdiagnose einer CGD mittels quantitativer Messung der Sauerstoffradikalbildung eruiert werden. Der Nitroblautetrazoliumtest (NBT-Test) ist als Screeningtest weniger geeignet, da partielle Krankheitsformen verpasst werden können. Dem Nachweis eines Defekts der Sauerstoffradikalbildung sollte eine molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung der Familie folgen.

■ Therapie

Eine kontinuierliche antimikrobielle Prophylaxe mit Cotrimoxazol und Itraconazol (allenfalls in Kombination mit einer Interferon- γ -Therapie) ist eine effektive Maßnahme, um bei Patienten mit CGD die Inzidenz von schweren Infektionen zu reduzieren. Die Indikation der hämatopoetischen Stammzelltransplantation muss individuell gestellt werden, je nach Krankheitsverlauf und Verfügbarkeit eines passenden Spenders. Stammzelltransplantationen konnten sogar bei Patienten mit invasiver Aspergillusinfektion erfolgreich durchgeführt werden; mittels Genterapie konnten spektakuläre Resultate bei CGD-Patienten mit invasiver Aspergillusinfektion, aber ohne passenden Stammzellspender erreicht werden.

Mykobakterienspezifische Immundefekte

Eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber atypischen Mykobakterien, meist in Form von Lungeninfekten oder Impfkomplicationen nach Gabe der *Bacillus Calmette Guérin* (BCG)-Impfung findet sich bei den so genannten Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD). Die MSMD ist eine heterogene Gruppe von Krankheiten, welche im Allgemeinen mit keinerlei anderen Infektionen assoziiert ist, bis auf extraintestinale nicht typhoidale Salmonellen bei etwa der Hälfte der Patienten. Die MSMD gehen mit einer gestörten Funktion der Interleukin (IL)-12/IL-23-Interferon- γ (IFN- γ)-Achse einher. Interferon- γ ein Th1-Zytokin, das beim Menschen bei der Abwehr von intrazellulären Pathogenen, insbesondere von Mykobakterien, eine kritische Rolle spielt. Die Produktion von Interferon- γ durch aktivierte T-Zellen kann durch IL-12 und IL-23 induziert werden, welche von Makrophagen produziert werden. Mutationen im IL-12- und IL-23-Rezeptor, im IL-12p40-, im IFN- γ -Rezeptor 1 und IFN- γ -Rezeptor 2 sowie im STAT-1-Defekt führen zum MSMD. Bei den STAT-1-Defekten besteht neben der Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen zusätzlich eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Viren, z.B. Herpes-simplex-Virus (HSV), aufgrund einer gestörten Signalübertragung von IFN- α /- β /- γ .

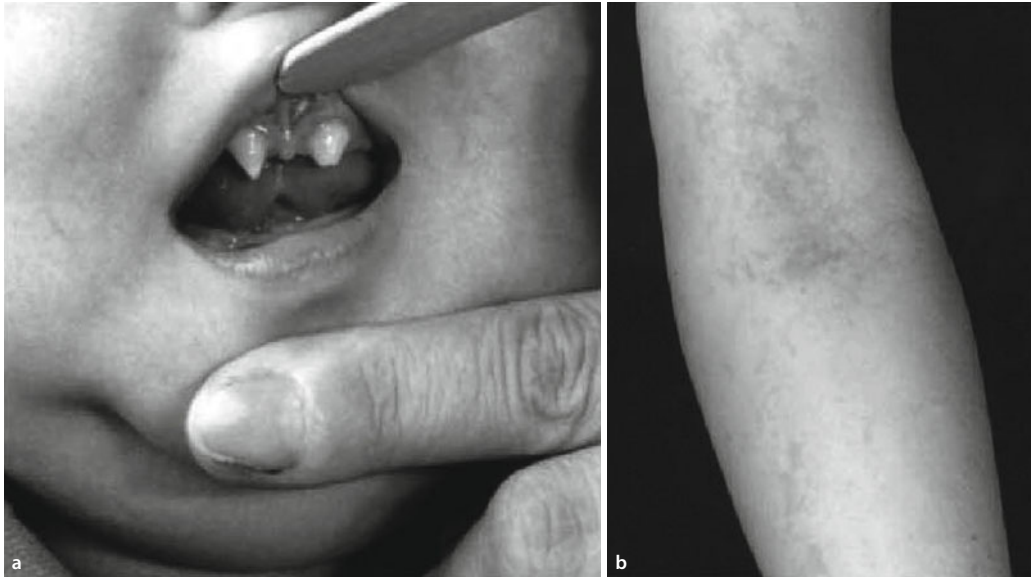
Einige der klassischen primären Immundefekte gehen ebenfalls mit einer Prädisposition für die Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder BCG einher. So können Patienten mit septischer Granulomatose, Hyper-IgE-Syndrom, SCID oder anhydrotischer ektodermaler Dysplasie mit Immundefekt (NEMO-Defekt) ebenfalls an einer disseminierten mykobakteriellen Erkrankung leiden.

Toll-like-Rezeptor-assoziierte Defekte und Defekte der NF κ B-Regulation

Toll-like-Rezeptor-assoziierte Defekte

■ Pathogenese

Toll-like-Rezeptoren (TLR) sind Moleküle eukaryotischer Zellen, die gewisse Erregerbestandteile erkennen können und eine wichtige Rolle spielen bei der angeborenen Immunität. IRAK-4- und MyD88-Defekt (IRAK4: Interleukin-1 receptor associated kinase 4; MyD88: myeloid differentiation marker 88) sind für Immunschwächekrankheiten verantwortlich, bei denen die Signalübermittlung von gewissen TLR gestört ist. Die Aktivierung des MyD88- und IRAK-4-abhängigen Sig-



■ **Abb. 26.31a, b** Hypomorphe, X-chromosomal vererbte Mutation im Nuclear Factor B (NF κ B) Essential Modulator (NEMO)-Gen. **a** Zähne eines 5-jährigen Knaben mit hypomorpher NEMO-Mutation mit großem Interdentalabstand und konischer Form. **b** Retikulär geformte hyperpigmentierte Hautveränderungen entlang der Blaschko-Linien (vereinbar mit Incontinentia Pigmenti Stadium III) am Vorderarm der Mutter des Patienten. (Aus: Pachlopnik Schmid 2006)

nalwegs führt beim Gesunden zur Aktivierung der Gentranskription und Synthese von IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- α / β und IFN- λ . Patienten mit MyD88- und IRAK-4-Defekten leiden an invasiven Infektionen mit *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa*. Ein schwacher oder verzögerter Anstieg der Entzündungszeichen trotz schwerer Infektion kann ein weiterer Hinweis auf diese Immundefekte sein. Interessanterweise scheint der klinische Schweregrad dieser Immundefekte mit dem Alter des Patienten abzunehmen.

Patienten mit UNC93B-Defekt weisen eine defekte Signaltransduktion der TLR 3, 7, 8 und 9 auf. Diese TLR sind intrazellulär gelegen und werden durch Nukleinsäuren aktiviert. Patienten mit UNC93B- und TLR3-Defekten weisen eine erhöhte Anfälligkeit für Herpes-simplex-Enzephalitis auf.

■ Diagnostik

Der Goldstandard zur Diagnose der TLR-assoziierten Immundefekte ist die Stimulation von Blutzellen mit Bakterien- oder Virenbestandteilen mit anschließender Messung von Zytokinen oder Interferonen innerhalb der Zellen (mittels Durchflusszytometrie) oder im Zellkulturüberstand (mittels ELISA: enzyme linked immunosorbent assay). Diese Verfahren sind kosten- und zeitintensiv, deshalb könnte die Messung der Abspaltung der L-Selektin (CD62L) Ektodomäne (L-Selektin Shedding) von der Oberfläche von TLR-stimulierten Granulozyten eine attraktive Alternative darstellen.

■ Therapie

Die Behandlung der Patienten mit MyD88- und IRAK-4-Defekten setzt sich aus einer lebenslangen antibiotischen Prophylaxe, der Impfung insbesondere gegen *S. pneumoniae*,

H. influenzae und *N. meningitidis* und einer regelmäßigen Gabe von Immunglobulinen (intravenös oder subkutan) bis zum Alter von mindestens 10 Jahren zusammen. Bei Infektverdacht ist, auch bei nur moderatem Fieber mit geringem Anstieg der Entzündungsparameter, eine empirische parenterale antibiotische Therapie gegen *S. pneumoniae*, *S. aureus*, and *P. aeruginosa* indiziert, auch bei Patienten mit korrekt verabreichter Prophylaxe.

Defekte der NF κ B Regulation

Gewisse Mutationen im X-chromosomalen Nuclear Factor κ B (NF κ B) Essential Modulator (NEMO)-Gen und im autosomalen Inhibitor von NF κ B resultieren in einer verminderten NF κ B-vermittelten Antwort auf zahlreiche TLR-, IL-1-Rezeptor und TNF-Rezeptor vermittelte Stimuli. Es besteht ein Immundefekt gegenüber einem viel breiteren Erregerspektrum als demjenigen bei IRAK-4- und MyD88-Defekten, pyogene Bakterien, Mykobakterien, Pilze und Viren umfassend. Da auch eine defekte Signalübermittlung vom Ektodysplasine-Rezeptor besteht, haben die meisten dieser Patienten eine ektodermale Dysplasie mit spärlichem Haar, abnormen Zähnen (konische Zähne, ■ Abb. 26.31 oder Zahnagenesie) und einer Hypohydrose (vermindertes Schwitzen).

Komplementdefekte

Die frühen Komponenten des klassischen Aktivierungswegs (C1, C4, C2) spielen eine wichtige Rolle bei der effizienten Abräumung von apoptotischen Blebs (blasige Abschnürungen, die bei der Apoptose entstehen) und der Auflösung und Elimination von Immunkomplexen. Defekte in diesen Komponenten können mit systemischem Lupus erythematoses

(SLE) oder SLE-ähnlichen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein. Beim C3-Defekt kann es aber auch wegen einer ungenügenden Opsonisation zu vermehrter Infektanfälligkeit kommen, insbesondere gegenüber bekapselten Erregern (wie z.B. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und *Haemophilus influenzae*). Bei Patienten mit rezidivierenden Infekten ist deshalb auch eine Messung der Komplementfunktion indiziert.

Angeborene Defekte in den Genen, die für den terminalen Teil der Komplementkaskade kodieren (Komplement C5–C9 mit bakteriziden Eigenschaften), können zu einer defekten Abwehr von bakteriellen Infektionen (insbesondere Neisserien) führen, oftmals mit auffallend protrahiertem Infektionsverlauf. Patienten mit Properdinmangel hingegen zeigen fulminante Verläufe.

Differenzialdiagnostisch sollte bei Patienten mit Infektanfälligkeit gegenüber bekapselten Erregern nebst einem Antipolysaccharid-Antikörper-Mangel, einer IRAK4-/MyD88-Defizienz und einem Komplementdefekt eine (funktionelle) Asplenie in Betracht gezogen werden.

26.5.2 Atemwegsinfektionen bei HIV-infizierten Kindern

N. Ritz

Grundlagen

Das klinische Bild der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) ist äußerst vielfältig. Infektiöse und nichtinfektiöse Komplikationen der HIV-Infektion sind häufig und können sich in allen Organen manifestieren. Im folgenden Kapitel werden ausschließlich die pulmonalen Manifestationen und Komplikationen der HIV-Infektion besprochen.

■ Epidemiologie

Die Epidemiologie der HIV-Infektion hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert, beeinflusst vor allem durch Fortschritte in der Prävention der perinatalen Übertragung (s.u.) und dem längeren Überleben von HIV-infizierten Kindern aufgrund der Verfügbarkeit und des Einsatzes von antiretroviralen Substanzen.

Gemäß Schätzungen des Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) wurden 2009 weltweit 370000 Kinder mit HIV infiziert; im selben Zeitraum starben 260000 Kinder an einer AIDS-assoziierten Erkrankung. Erfreulicherweise ist weltweit im letzten Jahrzehnt die Inzidenz der HIV-Neuerkrankungen und der AIDS-assoziierten Todesfälle um ca. 20% zurückgegangen. Es sind zwei Typen des HI-Virus (HIV-1 und HIV-2) bekannt. In Europa wird die HIV-Infektion fast ausschließlich durch HIV-1 hervorgerufen. HIV-2 kommt vorwiegend in Westafrika vor und verursacht eine mildere und langsamere fortschreitende Infektion. Die zahlenmäßig meisten Neuinfektionen verzeichnen Afrika und Süd-Ost-Asien. In Nordamerika, West- und Mitteleuropa stiegen die Zahlen der HIV-Neuinfizierten in den letzten

10 Jahren kaum mehr an, jedoch nahm die Zahl der Kinder, die mit HIV leben, deutlich zu.

Die Mehrzahl der Kinder wird perinatal infiziert. Die Übertragung auf den Säugling kann aber auch über die (virus-haltige) Muttermilch erfolgen. Horizontale Übertragungen durch sexuellen Kontakt oder Missbrauch, Gabe von Blutprodukten oder Gebrauch von HIV-kontaminiertem Material sind bei Kindern selten. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland insgesamt 20 Kinder mit einer HIV-Infektion diagnostiziert, welche durch eine Mutter-Kind-Übertragung erfolgte.

■ Pathogenese und Immunologie

Das HI-Virus ist ein ca. 110 nm großes Retrovirus. Der Kern, dessen Hülle durch das für die Diagnostik wichtige Kernhüllprotein p24 gebildet wird, enthält ein Ribonukleinsäure-Genom (RNA-Genom). Das Viruspartikel wird von einer Hülle umgeben, die verschiedene Glykoproteinkomplexe (gp) trägt. Gp120 ist das Oberflächenprotein, welches an die CD4-Rezeptoren bindet und damit die Verschmelzung des HI-Virus mit der Wirtszelle einleitet. CD4-Rezeptoren finden sich außer auf CD4-Lymphozyten auch auf Monozyten, Makrophagen, Gliazellen etc. Die Bindung von gp120 an den CD4-Rezeptor bewirkt eine Konformationsänderung im gp120 und im Transmembranprotein gp41, was zur Fusion des Virus mit der Zellmembran führt. Neben den CD4-Rezeptoren sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4 als Korezeptoren an der Bindung des HI-Virus beteiligt. Von Bedeutung ist, dass Polymorphismen der Chemokinrezeptoren die Ansteckungswahrscheinlichkeit und den Verlauf der Infektion beeinflussen können. Zusätzlich stehen seit neuerem bei Erwachsenen Therapeutika zur Verfügung, die die CCR5-Rezeptoren blockieren.

Nach Aufnahme des Virus in die Zellmembran beginnt ein komplexer Prozess mit »uncoating« des Virus, Überführen der RNA in Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch die Reverse Transkriptase, Aufnahme in den Zellkern und Integration in das Wirtsgenom. Danach kommt es zur Replikation des HI-Virus und Freisetzung neuer Viren mit Zerstörung der Wirtszelle. Dies führt zur zahlenmäßigen Abnahme der CD4-Zellen und zur Dysregulation der zellulären und humoralen Immunität. In den Atemwegen kommt es zusätzlich zu Störungen der Funktion der alveolären Makrophagen und zu chronischer Stimulation pro-inflammatorischer Zellen. Ebenfalls sind natürliche Killerzellen vermehrt in bronchoalveolärer Spülflüssigkeit zu finden, aber ihre Funktion scheint beeinträchtigt zu sein. Zusammenfassend führt die Kombination von Depletion und Dysregulation der CD4-Zellen und der lokalen Immunabwehr in der Lunge dazu, dass Kinder mit einer HIV-Infektion für zahlreiche pulmonale Infektionen und andere Komplikationen anfällig sind (■ Tab. 26.27).

■ Diagnostik

Es gibt zwei Möglichkeiten eine HIV-Infektion nachzuweisen:

- durch indirekten serologischen Nachweis oder
- durch direkten Erregernachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Nachweis des Kernhüllproteins p24 (Antigennachweis)

Tab. 26.27 Die wichtigsten infektiösen und nichtinfektiösen pulmonalen Komplikationen der HIV-Infektion

Erregerart/ Erkrankung	Erreger
Bakterien	Bekapselte Organismen (z.B. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus) Gram-negative Erreger (z.B. Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp)
Myko- bakterien	Mycobacterium tuberculosis Atypische Mykobakterien (z.B. Mycobacterium avium-intracellulare)
Viren	Zytomegalievirus (CMV) Herpes-simplex-Virus Respiratory-Syncytial-Virus Adenovirus Influenzavirus Parainfluenzavirus
Pilze	Pneumocystis jiroveci Candida albicans Aspergillus species Cryptococcus neoformans
Interstitielle Pneumonie	Lymphoide interstitielle Pneumonie Pulmonale lymphoide Hyperplasie Desquamative interstitielle Pneumonie
Tumoren	Kaposi-Sarkom Lymphom

Maternale IgG-Antikörper werden transplazentar übertragen, weshalb bis zum 18.–24. Lebensmonat der serologische Nachweis für die Diagnose einer kindlichen HIV-Infektion ungeeignet ist. Bei Kindern unter 18–24 Monaten muss deshalb die Diagnosestellung durch einen direkten Erregernachweis mittels p24-Antigentest und/oder der HIV-RNA oder DNA mittels PCR erfolgen. Bei Nachweis eines positiven Tests in einer Blutprobe müssen die Tests zur Bestätigung wiederholt werden. Bei HIV-exponierten Säuglingen liegt die Sensitivität eines HIV-Nachweises mittels PCR in der ersten Lebenswoche bei ca. 40% und steigt bis zum Alter von 4–6 Monaten auf nahezu 100% an. Es wird deshalb empfohlen, bei HIV-exponierten Säuglingen zwei Blutentnahmen innerhalb der ersten 6 Lebensmonate durchzuführen. Aufgrund der niedrigeren Sensitivität in den ersten Lebenswochen soll der erste Test frühestens nach einem Monat durchgeführt werden. Bei der zweiten Untersuchung muss das Kind mindestens 4 Monate alt sein. Bei Kindern über 18–24 Monaten werden zur Diagnose der HIV-Infektion zwei positive und bestätigte serologische Tests in zwei verschiedenen Blutproben gefordert. Zur Bestätigung eines positiven serologischen Resultats mittels Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay wird meist ein Western Blot durchgeführt.

Tab. 26.28 Immunologische Kategorien der HIV-Infektion (adaptiert von CDC 1994)

Immuno- logische Kategorie	Alter <1 Jahr	Alter 1–5 Jahre	Alter >5 Jahre
	CD4/ μ l (%)	CD4/ μ l (%)	CD4/ μ l (%)
Kein Immundefekt	≥ 1500 (≥ 25)	≥ 1000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
Mäßiger Immundefekt	750–1500 (15–25)	500–100 (15–25)	200–500 (15–25)
Schwerer Immundefekt	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

Nach Diagnosestellung sollten weitere Labortests erfolgen: HI-Viruslast, CD4-Zellzahl (absolute Zellzahl und Prozent) und Serologien zum Ausschluss anderer kongenitaler Infektionen, wie Hepatitis B und C, Toxoplasmose, CMV und Syphilis.

■ Klinische Symptome und Klassifikationen

Ohne antiretrovirale Therapie (ART) erkranken rund 20% der HIV-infizierten Kinder früh und sterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Ca. 30% der HIV-infizierten Kinder werden innerhalb von 2 Jahren symptomatisch. Bei den übrigen Kindern treten erste, meist unspezifische Symptome ähnlich wie beim Erwachsenen erst nach einem asymptomatischen Intervall von Monaten bis Jahren in Erscheinung. Ohne Therapie leben nach 9 Jahren noch ca. 50% der Kinder. Risikofaktoren für eine schnelle Progression zu einer AIDS-definierenden Erkrankung sind junges Alter und tiefe CD4-Zellzahl. Es ist zu beachten, dass bis zum 4. Lebensjahr eine physiologische Lymphozytose besteht, weshalb auch die absolute CD4-Zellzahl im Säuglings- und Kleinkindesalter deutlich höher ist als später. Die für Erwachsene gültigen Werte gelten erst ab dem 5. Lebensjahr. Dieser Altersabhängigkeit der CD4-Zellzahl ist bei Kindern Rechnung zu tragen und entsprechend sind die immunologischen Kategorien der HIV-Infektion je nach Alter unterschiedlich definiert (Tab. 26.28). Wichtig ist, dass im ersten Lebensjahr opportunistische Infektionen, insbesondere die Pneumocystis-Pneumonie (PCP), bei noch normaler CD4-Zellzahl auftreten können (s.u.).

Ähnlich wie bei Erwachsenen kann auch die kindliche HIV-Infektion langsam fortschreiten und über lange Zeitdauer asymptomatisch sein. Erste klinische Symptome sind oft unspezifisch. Eine Liste von möglichen Symptomen ist in Tab. 26.29 aufgelistet.

Es gibt verschiedene Einteilungssysteme für die HIV-Infektion, wobei die Einteilung nach den Kriterien des Centers for Disease Control (CDC) am häufigsten gebraucht wird (Tab. 26.30). Im Rahmen der Progression der kindlichen HIV-Infektion werden die Symptome spezifischer, bleiben aber individuell sehr unterschiedlich. Die bei Kindern am

■ **Tab. 26.29** Klinische Kategorien der HIV-Infektion (adaptiert von CDC 1994)

Kategorie	Befunde
N	Asymptomatisch oder nur ein Symptom der Kategorie A
A	Zwei oder mehr der folgenden Symptome, aber keine der Kategorie B und C: <ul style="list-style-type: none"> — Lymphadenopathie (>0,5 cm und mehr als 2 Lymphknotenstationen, bilateraler Befall gilt als eine Lymphknotenstation) — Hepatomegalie — Splenomegalie — Dermatitis — Parotitis — Rezidivierende oder persistierende Infektionen der oberen Luftwege, Sinusitis oder Otitis media
B	Symptome, die nicht in Kategorie A oder C aufgeführt sind, aber nicht limitiert sind auf folgende: <ul style="list-style-type: none"> — Anämie <8 g/l, Neutropenie <1000/μl, Thrombopenie <100000/μl für > 30 Tage — Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis (eine Episode) — Zytomegalievirus-Infektion (Beginn Alter <1 Monat) — Disseminierte Varizellen (komplizierte Varizellen) — Durchfälle (rezidivierend oder chronisch) — Herpes-simplex-Virus-Stomatitis (>2 Episoden/Jahr) — Herpes-simplex-Virus-Bronchitis, Pneumonitis, Ösophagitis (Beginn Alter <1 Monat) — Herpes zoster (>2 Episoden an >1 Dermatom) — Hepatitis — Kardiomyopathie/Karditis — Leiomyosarkom — Oropharyngeale Kandidose (>2 Monate Dauer bei Alter >6 Monate) — Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) * — Nephropathie — Nokardiose — Toxoplasmose (Beginn im Alter <1 Monat)
C (AIDS-definierende Erkrankungen)	<p>Bakterielle Infektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Mindestens 2 kulturell nachgewiesene Infektionen innerhalb von 2 Jahren: Septikämien, Pneumonien, Meningitiden, Knochen- oder Gelenkinfektionen oder Abszesse in einem Organ oder in einer Körperhöhle (ausgeschlossen sind akute Otitis media, Haut oder Weichteilabszesse und katheterassoziierte Infektionen) — Nichttuberkulöse Mykobakterien (extrapulmonal oder disseminiert) — Salmonellen (nicht typhoidal, rekurrend) — Tuberkulose (extrapulmonal oder disseminiert) — Pilzinfektionen — Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie — Kandidose von Ösophagus, Trachea, Bronchien oder Lunge — Histoplasmose (extrapulmonal oder disseminiert) — Kryptokokkose (extrapulmonal) — Kokzidiomykose (extrapulmonal) <p>Virusinfektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Zytomegalievirus-Infektion außerhalb von Leber, Milz oder Lymphknoten (Beginn Alter <1 Monat) — Herpes-simplex-Virus-Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis im Alter >1 Monat oder ein mukokutanen Ulkus >1 Monat persistierend — John Cunningham (JC)-Virus: Progressive multifokale Leukenzephalopathie <p>Parasitäre Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none"> — Toxoplasmose im ZNS bei Alter >1 Monat — Kryptosporidiose (Diarrhö >1 Monat Dauer) — Isosporidiose (Diarrhö >1 Monat Dauer) — Tumoren — Kaposi-Sarkom — Maligne Lymphome (inkl. primäre ZNS-Lymphome) <p>Varia:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Enzephalopathie (mindestens eines der folgenden Zeichen für >2 Monate Dauer ohne alternative Erklärung): Nichterreichen oder Verlust eines Entwicklungsmeilensteins oder Verlust von intellektuellen Fähigkeiten; vermindertes Kopfwachstum, erworbene Mikrozephalie oder Hirnatrophie; erworbenes symmetrisches motorisches Defizit durch zwei oder mehrere der folgenden Symptome definiert: Paresen, pathologische Reflexe, Ataxie — Chronische Gedeihstörung ohne alternative Erklärung: persistierender Gewichtsverlust >10%; Kreuzung von mindestens zwei Perzentilen in der Gewichtskurve bei Kindern >1 Jahr Alter, <5. Perzentile in Gewichtskurve (zwei Mal gemessen im Abstand von ≥30 Tagen plus chronische Diarrhö (≥ zwei flüssige Stühle pro Tag an ≥30 Tagen) oder dokumentiertes Fieber (≥30 Tagen, intermittierend oder konstant).

* Die LIP wird aufgrund einer vergleichsweise guten Prognose zur klinischen Kategorie B gezählt, gilt aber als AIDS-definierende Erkrankung

häufigsten beobachteten, durch das HI-Virus selbst verursachten Erkrankungen sind:

- Lymphadenopathie-Syndrom (mit den für das Kindesalter typischen Symptomen der lymphozytären interstitiellen Pneumopathie (LIP) und der chronischen Schwellung der Parotis)
- Chronische Gedeihstörung (wasting)
- Rezidivierende bakterielle Infektionen und Enzephalopathien

Im Endstadium AIDS kommt es wie bei Erwachsenen auch bei Kindern zu opportunistischen Infektionen und zu Neoplasien.

Infektiöse pulmonale Komplikationen

Bei Geburt zeigen HIV-infizierte Säuglinge keine vermehrten pulmonalen Erkrankungen, insbesondere ist die Häufigkeit von Atemnotsyndrom oder bronchopulmonaler Dysplasie nicht erhöht. Schon während des ersten Lebensjahres aber steigt die Rate an pulmonalen Infektionen bei HIV-infizierten Kindern ohne ART deutlich an. Durch frühzeitige ART kann die Inzidenz von Atemwegsinfektionen deutlich gesenkt werden.

Bakterielle Infektionen

In Studien bei Kindern ohne ART lag die Inzidenz bakterieller Pneumonien bei 11,1 pro 100 Kinder-Jahre und konnte durch frühe Diagnose und Therapiebeginn auf 2,2 pro 100 Kinder-Jahre gesenkt werden. Damit ist die Inzidenz bei HIV-infizierten mit ART vergleichbar jener von nicht mit HIV infizierten Kindern. Bakterielle pulmonale Infektionen werden bei HIV-infizierten durch dieselben Erreger ausgelöst wie bei immunkompetenten Kindern. Typische Erreger sind Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Staphylococcus aureus. Zusätzlich können aber auch Gram-negative Erreger wie Klebsiella spp, Salmonella spp, Pseudomonas aeruginosa und Escherichia coli bei HIV-Infizierten eine Pneumonie auslösen. Das Vorliegen von sehr seltenen Erregern pulmonaler Erkrankungen wie Rhodococcus equi und Nocardia spp sollte die Suche nach einer HIV-Infektion zur Folge haben. Polymikrobiell ausgelöste Pneumonien sind ebenfalls typischerweise bei HIV-Infizierten beschrieben worden. Radiologisch unterscheidet sich die Manifestation einer bakteriellen Pneumonie bei HIV-Infizierten nicht von jener bei nicht mit HIV infizierten Kindern. Im Unterschied zu immunkompetenten Kindern sind aber bei HIV-infizierten Kindern häufiger Empyeme und Abszesse als Komplikationen zu erwarten.

■ Therapie

Die Wahl der empirischen Therapie sollte an die lokale Epidemiologie und Resistenzlage angepasst sein. HIV-infizierte Kinder mit einer bakteriellen Pneumonie ohne Neutropenie und im immunologischen Stadium N1 können z.B. mit einem Beta-Laktam oder einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation behandelt werden. Kinder mit einer Neutropenie und/oder anderen immunologischen Stadien sollten eine empirische Therapie erhalten, welche Pseudomonas aeruginosa beinhaltet (z.B. Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem). Die gleichzeitige Gabe eines Aminoglykosids sollte ebenfalls in

■ **Tab. 26.30** CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (adaptiert von CDC 1994)

Immunologische Kategorie (■ Tab. 26.28)	Klinische Kategorie (■ Tab. 26.29)			
	N	A	B	C
Kein Immundefekt	N1	A1	B1	C1
Mäßiger Immundefekt	N2	A2	B2	C2
Schwerer Immundefekt	N3	A3	B3	C3

Erwägung gezogen werden. In Regionen mit hoher MRSA-Prävalenz können Clindamycin oder Vancomycin zusätzlich eingesetzt werden. Es gibt keine Studien, welche die Dauer der antibiotischen Therapie bei Pneumonie bei HIV-infizierten Kindern untersucht haben. Einige Autoren empfehlen aber, die Therapie bei Neutropenie und bei mäßigem oder schwerem Immundefekt auf 14 Tage zu verlängern. Zur Prävention bakterieller Pneumonien sollten alle Patienten mit einer HIV-Infektion gegen Pneumokokken geimpft werden und zusätzlich ab dem Alter von 6 Monaten jährlich eine Influenzaimpfung erhalten.

Infektionen mit Mycobacterium tuberculosis

Eine Immunsuppression durch eine HIV-Infektion ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Tuberkulose (TB, ► Kap. 26.3.2). Bei immunkompetenten Kindern, die sich mit Mycobacterium tuberculosis infizieren, ist das Risiko der Progression zur aktiven Tuberkulose je nach Alter zwischen 10 und 40%. Mit HIV und TB koinfizierte Säuglinge haben ein sehr hohes Risiko (17–34% im ersten Lebensjahr) ein aktive TB zu entwickeln. Eine tiefe CD4-Zellzahl vergrößert das Risiko zusätzlich; z.B. haben Kinder in Afrika ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine TB, wenn die CD4-Zellzahl <15% abgefallen ist – verglichen mit jenen mit einer CD4-Zellzahl von >15%. Eine ART reduziert das Risiko für eine TB beträchtlich.

■ Diagnostik

Die radiologischen Befunde bei einer pulmonalen TB bei HIV-Infizierten unterscheiden sich prinzipiell nicht von denen bei immunkompetenten Kindern (► Abschn. 26.3.2, Tuberkulose). Häufig sind aber die radiologischen Befunde einer TB unspezifisch und eine kulturell nachgewiesene pulmonale Tuberkulose kann ohne Auffälligkeiten im Röntgenbild des Thorax vorkommen. Zur Diagnose einer TB bei HIV-Infektion können dieselben diagnostischen Verfahren angewendet werden wie bei nicht mit HIV infizierten Kindern:

- Erregernachweis mittels Färbung (säurefeste Stäbchen), Kultur und PCR aus Magensaftaspiraten, Sputum, induziertem Sputum, bronchoalveolärer Lavage (BAL), Flüssigkeit oder anderem Material, das im Rahmen der Abklärung gewonnen wurde,
- Tuberkulin-Hauttest (TST) und/oder Interferon- γ -Release-Assays (IGRA)

Während die Diagnose einer TB bei Kindern ohnehin schwierig ist, wird diese durch eine zugrunde liegende HIV-Infektion zusätzlich erschwert. Bei der Interpretation des TST wird empfohlen, bei einer HIV-Infektion eine Induration ≥ 5 mm als positiv zu werten. Trotzdem sinkt die Sensitivität des TST bei HIV-infizierten Kindern auf 36–60% im Vergleich zu einer Sensitivität von bis zu 80% bei nicht mit HIV infizierten Kindern. Zur diagnostischen Wertigkeit der IGRA bei HIV-infizierten Kindern gibt es nur sehr wenige Daten. Die HIV-Infektion scheint die Sensitivität der IGRA ebenfalls zu beeinflussen, jedoch deutlich weniger stark. Die Sensitivität des Enzyme-Linked Immuno Spot (ELISPOT) Tests betrug bei nicht mit HIV infizierten Kindern 83% und sank bei einer HIV-Infektion auf 73% ab. Es scheint deshalb, dass bei HIV-infizierten Kinder ein ELISPOT möglicherweise eine bessere Sensitivität hat als der TST, aber es gibt hierzu nur sehr limitierte Daten. Die Sensitivität des QuantiFERON (QFT) bei HIV-infizierten wurde vor allem bei Erwachsenen studiert und beträgt zwischen 65 und 91%. Bei Kindern scheint der ELISPOT verglichen mit dem QFT möglicherweise eine bessere Sensitivität zu haben, allerdings stammen diese Daten von einer kleinen Studie. Wichtig ist aber, dass alle immunodiagnostischen Tests TST, ELISPOT und QFT nicht zum Abschluss der Diagnose TB bei HIV-infizierten Kindern benutzt werden können.

■ Therapie

Die Therapie der pulmonalen TB bei HIV-Infizierten gleicht der bei nicht mit HIV Infizierten und soll vor Erhalt der Resistenzprüfung mit einer Kombinationstherapie von drei bis vier tuberkulostatischen Medikamenten erfolgen (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol). Die WHO empfiehlt eine Therapiedauer von 6 Monaten. In einer Studie in Südafrika wurde jedoch bei Kindern nach einer sechsmonatigen Therapie eine Rückfallrate von 13% festgestellt, weshalb von vielen Experten eine längere Therapiedauer von 9 Monaten bevorzugt wird. Bei Vorliegen von Resistenzen gegen tuberkulostatische Therapeutika der ersten Line sollte die Therapieumstellung unbedingt mit Experten besprochen werden.

Zusätzliche Herausforderungen bei der Therapie einer TB/HIV-Koinfektion entstehen u.a. bei gleichzeitiger ART. Rifampicin induziert den Metabolismus zahlreicher antiretroviraler Medikamente, insbesondere auch von Nevirapin und Lopinavir/Ritonavir, wodurch diese schneller abgebaut werden und niedrigere Serumkonzentrationen entstehen. Falls die ART nicht verändert werden kann, sollte der Einsatz von Rifabutin anstelle von Rifampicin in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern, bei denen eine TB vor der HIV-Infektion diagnostiziert wird, stellt sich die Frage, wann der optimale Zeitpunkt zum Beginn einer ART ist. Nach Beginn einer ART kann es zu einem Immunrekonstitution-Inflammatorischen Syndrom (IRIS) kommen, welches sich bei Erwachsenen dramatisch manifestieren kann (s.u.). Leider gibt es zurzeit bei Kindern bisher keine Evidenz zum optimalen Zeitpunkt des ART-Therapiebeginns, jedoch zeigen Studien bei Erwachsenen, dass der Beginn einer ART innerhalb von 2–8 Wochen nach Therapiebeginn der TB das Überleben verbessert. Bei

TB/HIV-Koinfektion scheint die CD4-Zellzahl ein wichtiger prognostischer Faktor zu sein und kann zur Bestimmung des Zeitpunkts des ART-Therapiebeginns herangezogen werden.

Die BCG-Impfung ist – wie andere Lebendimpfungen – bei HIV-infizierten Patienten kontraindiziert, da das Risiko einer disseminierten BCG-Infektion erheblich erhöht ist. Zudem ist die Immunogenität der Impfung im Vergleich zu nicht mit HIV Infizierten schwächer und deshalb der Benefit einer BCG-Impfung bei HIV-infizierten fraglich.

Infektionen mit atypischen Mykobakterien

Vor Beginn der routinemäßigen ART waren Infektionen mit atypischen Mykobakterien in industrialisierten Ländern sehr häufig. In den USA hat die Inzidenz der atypischen Mykobakteriosen in den letzten Jahren um das 10-Fache auf 0,2 Episoden pro 100 Menschenjahre abgenommen. Bei Kindern manifestiert sich die Infektion mit atypischen Mykobakterien am häufigsten als isolierte Lymphadenitis. Pulmonale Manifestationen oder pulmonale Beteiligung im Rahmen einer disseminierten Infektion sind sehr selten.

Pilzinfektionen

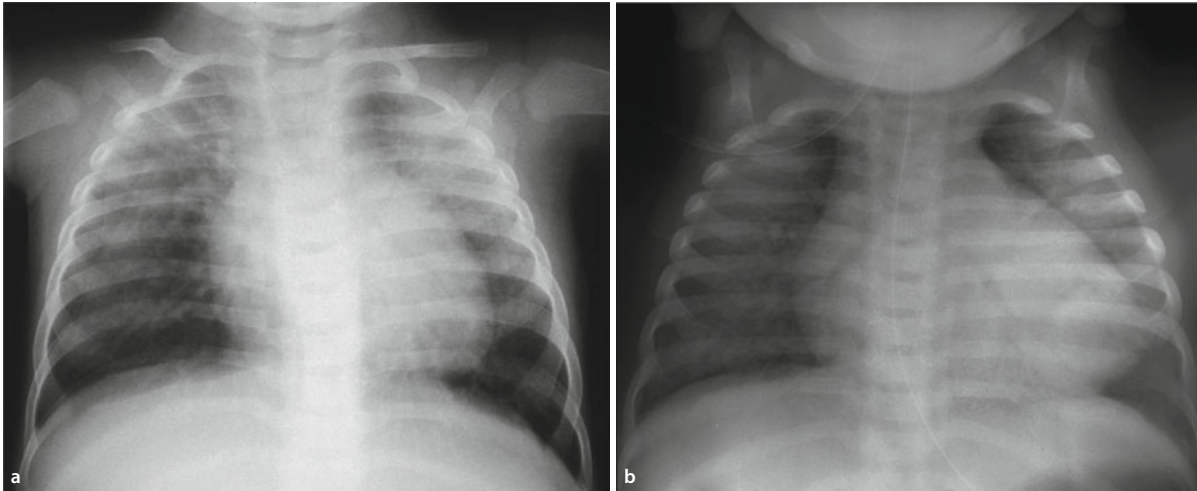
Eine Pneumocystis-Pneumonie (PCP) hervorgerufen durch *Pneumocystis jirovecii* ist die häufigste Pilzinfektion bei HIV-infizierten Kinder und Erwachsenen. Die Inzidenz ist ähnlich wie bei anderen opportunistischen Infektionen in den letzten Jahren auch bei Kindern deutlich rückläufig von 6 auf 0,3 Fälle pro 100 Kinder-Jahre. Die Inzidenz der PCP ist im ersten Lebensjahr am höchsten. Klinische Symptome, die auf eine PCP hinweisen, sind Fieber, Tachydyspnoe, ein obstruktiver Auskultationsbefund und Husten. Gelegentlich wird auch eine gleichzeitige Diarrhö beschrieben. Typischerweise wird der Beginn als abrupt beschrieben, kann aber auch schleichend sein.

■ Diagnostik

Die meisten Kinder mit einer PCP haben eine niedrige Sauerstoffsättigung. Radiologisch finden sich klassischerweise bilaterale, diffuse, milchglasartige, retikulonoduläre Infiltrate (■ Abb. 26.32). Diese können jedoch auch fehlen. Die Bestätigung der Diagnose gelingt durch den Nachweis von *P. jirovecii* Zysten in einer Spezialfärbung. Am besten geeignet für den Nachweis ist die BAL, aber auch Sputum oder nasopharyngeale Aspirationen können gebraucht werden. Der Nachweis der *P. jirovecii*-Zysten sollte idealerweise vor Therapiebeginn erfolgen. Falls diagnostische Abklärungen bei klinisch instabilem Patienten vor Therapiebeginn nicht möglich sind, sollten diese sobald als möglich nach Therapiebeginn erfolgen, sind aber bis zu 10 Tagen nach Therapiebeginn sinnvoll. Der PCR-Nachweis ist ebenfalls möglich. Interessant ist hierbei, dass möglicherweise die Spezifität bei einem PCR-Test sinkt, da positive Resultate auch bei asymptomatischen Patienten gefunden werden.

■ Therapie

Die Therapie einer PCP besteht aus hochdosiertem Trimethoprim(TMP)/Sulfamethoxazol(SMX) mit TMP-Anteil von 20 mg/kg/Tag (4-mal 5 mg/kg/Tag) während 21 Ta-



■ **Abb. 26.32a, b** Thorax-Röntgenbild einer Pneumocystis-Pneumonie bei HIV-infizierten Kindern. **a** 11 Monate altes HIV-infiziertes Mädchen. **b** 14 Monate altes HIV-infiziertes Mädchen. (Zur Verfügung gestellt von Prof. C. Rudin Universitätskinderhospital Basel, Schweiz, mit freundlicher Genehmigung von Prof. GB Scott, University of Miami, USA)

■ **Tab. 26.31** Prophylaxe der PCP

Alter	Indikation	Dosierung
1–12 Monate	Alle HIV-infizierten	150 mg TMP/m ² /Tag + 750 SMX/m ² /Tag oral in 1–2 ED an drei aufeinander folgenden Tagen/Woche
1 bis <6 Jahre	<500/μl oder <15% CD4 ⁺ -T-Zellen, durchgemachte PCP	1–2 ED 3-mal wöchentlich an alternierenden Tagen 2 ED an 7 Tagen/Woche
6 bis <12 Jahre	<200/μl oder <15% CD4 ⁺ -T-Zellen, durchgemachte PCP	160 mg TMP + 800 mg SMX oral in 1 ED an 3–7 Tagen/Woche
>12 Jahre		80 mg TMP + 400 mg SMX oral in 1 ED an 3 Tagen/Woche

gen. Bei mittelschwerem bis schwerem klinischem Zustandsbild ($\text{PaO}_2 < 70\%$ bei Raumluft) wird zusätzlich der Einsatz von Kortikosteroiden empfohlen: z.B. Tag 1 bis 5: Prednisolon 2-mal 1 mg/kg/Tag; Tag 6 bis 10: 2-mal 0,5 mg/kg/Tag; Tag 11 bis 21: 1-mal 0,5 mg/kg/Tag. Bei Unverträglichkeit von TMP/SMX kann auf Alternativen zurückgegriffen werden, wie Pentamidin, Dapsone, Clindamycin, Azithromycin oder Atovaquone.

■ Prophylaxe

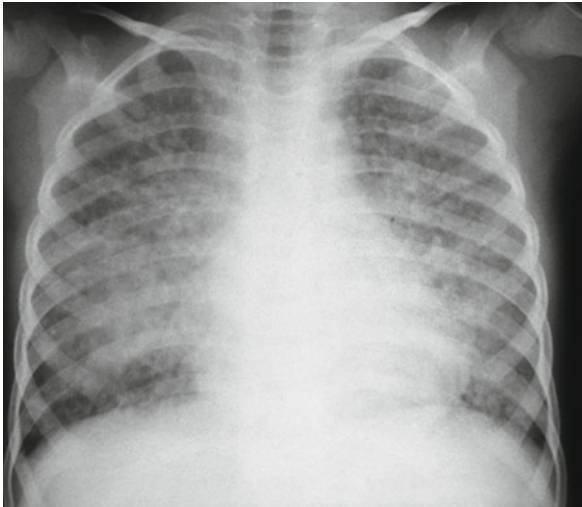
Die Prophylaxe der PCP ist von Alter und Immunitätslage abhängig. Im ersten Lebensjahr kann jedoch bei HIV-infizierten Kindern eine PCP bei normaler CD4-Zellzahl auftreten, weshalb generell eine Prophylaxe empfohlen wird. Bei Kindern HIV-infizierter Mütter ohne ART während der Schwangerschaft (ressourcenarme Länder) sollte bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion eine PCP-Prophylaxe mit TMP/SMX (6 mg TMP-Anteil/kg/Dosis an 3 Tagen pro Woche) durchgeführt werden. Weitere Indikationen und Dosierungen zur Prophylaxe der PCP sind in ■ Tab. 26.31 zusammengefasst. Kinder sollten nach abgeschlossener Behandlung der PCP bis zur Normalisierung ihrer CD4-Zellzahl ebenfalls

eine Prophylaxe erhalten. Bei Vorliegen einer Allergie gegen TMP/SMX ist eine Desensibilisierung möglich. Als Alternative können bei älteren und kooperativen Kindern auch monatliche Pentamidin-Inhalationen (4 mg/kg) durchgeführt werden.

Andere pulmonale Pilzinfektion mit *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Coccidioides* spp. und *Histoplasma* spp. kommen bei HIV-infizierten Kindern sehr selten vor.

Virale Infektionen

Virale pulmonale Infektionen werden vor allem durch die Gruppe der Herpesviren hervorgerufen. Dabei ist sicher die Infektion mit Zytomegalievirus (CMV) am häufigsten. CMV ist heutzutage generell die häufigste kongenitale Infektion, auch bei nicht mit HIV infizierten Kindern. Bei HIV-Infizierten ist die Infektion vor allem im ersten Lebensjahr häufig. Eine CMV-Retinitis ist die häufigste klinische Manifestation. Ein Befall der Lunge wird neben anderen Organen wie Leber, Gastrointestinaltrakt und Niere beschrieben. Die CMV-assoziierte Pneumonie ist ein interstitieller Prozess mit schleichendem Beginn, gekennzeichnet durch Dyspnoe und trockene



■ **Abb. 26.33** Thorax-Röntgenbild einer lymphoiden interstitiellen Pneumonie bei einem 3-jährigen HIV-infizierten Knaben. (Zur Verfügung gestellt von Prof. C. Rudin Universitätskinderhospital Basel, Schweiz mit freundlicher Genehmigung von Prof. GB Scott, University of Miami, USA)

nen Husten. Klinisch kann eine CMV-assoziierte Pneumonie oft nicht von einer PCP unterschieden werden.

Radiologisch finden sich ebenfalls sehr ähnliche Veränderungen mit Zeichen einer interstitiellen Pneumonie. Häufig werden gleichzeitig mit CMV aus der BAL auch andere Pathogene isoliert, insbesondere *P. jirovecii* oder respiratorische Viren. CMV kann in Zellkulturen und mittels PCR z.B. in der BAL nachgewiesen werden. Die Abgrenzung einer CMV-Kolonisation von einer CMV-assoziierten Pneumonie ist äußerst schwierig und die definitive Diagnose kann nur durch eine Lungenbiopsie gestellt werden. Diagnostische Kriterien zur Unterscheidung ohne Lungenbiopsie gibt es zurzeit nicht. Neuere Studien schlagen eine quantitative CMV-PCR aus dem Blut zur Unterscheidung vor. Insbesondere bei HIV-infizierten Säuglingen mit Verdacht auf PCP, welche trotz Therapie mit TMP/SMX und Kortikosteroiden keine Besserung zeigen, sollte die empirische Therapie einer CMV-assoziierten Pneumonie mit i.v. Ganclovir in Erwägung gezogen werden.

Andere Viren, die zu schweren Verläufen pulmonaler Erkrankungen bei HIV-Infizierten führen können, sind: Herpes-Simplex-Virus (HSV), Epstein-Bar-Virus (EBV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Humanes Herpesvirus (HHV)-6, Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Masern, Influenza und Parainfluenza. Zur Prävention werden die jährliche Influenza-Impfung und als einzige Lebendimpfung auch die Masern-Impfung empfohlen.

Nichtinfektiöse pulmonale Komplikationen

Nichtinfektiöse pulmonale Komplikationen der HIV-Infektionen sind häufig, insbesondere da Kinder mit HIV-Infektionen länger überleben. Ihre Diagnose ist aber dadurch erschwert, dass ein Drittel der Kinder mit einer HIV-Infektion chronische Veränderung im Röntgenbild des Thorax zeigen.

Lymphoide interstitielle Pneumonie

Die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) kommt typischerweise bei HIV-infizierten Kinder vor. Sie ist eine AIDS-definierende Erkrankung und wird heute nur noch sehr selten gesehen. LIP ist eine lymphoproliferative Erkrankung bei der eine diffuse Infiltration des Lungeninterstitiums durch CD8-Zellen erfolgt. Die Ursache ist unklar, serologische Untersuchungen machen eine persistierende EBV-Infektion als kausale Ursache möglich, jedoch wird auch eine abnorme Reaktion auf das HI-Virus als alleinige Ursache diskutiert. Klinische Manifestationen sind Dyspnoe, Husten und eine milde Hypoxämie. Zusätzlich finden sich häufig eine generalisierte Lymphadenopathie, eine Hepatomegalie sowie Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger. Im Röntgenbild des Thorax findet sich ein diffuses retikulonoduläres Infiltrat, ähnlich wie bei einer PCP oder einer miliaren TB (■ Abb. 26.33). Eine CT der Lunge kann zur zusätzlichen Klärung durchgeführt werden. Der Goldstandard der Diagnose ist eine Lungenbiopsie, aber diese wird bei klinischen Zeichen und radiologisch persistierenden retikulonodulären Verschattungen ohne andere Ursache nur in sehr seltenen Fällen durchgeführt. Die Therapie ist symptomatisch und der Einsatz von Kortikosteroiden basiert auf limitierter Evidenz.

Immunrekonstitutions-Inflammatorisches Syndrom

Das Immunrekonstitutions-Inflammatorische Syndrom (IRIS) kann Wochen bis Monate nach Beginn einer ART auftreten, manifestiert sich aber durchschnittlich nach 7 Wochen. Typisch ist eine klinische Verschlechterung einer vorbestehenden opportunistischen Infektion, welche durch die Verbesserung der Immunfunktion hervorgerufen wird. Dabei war die vorbestehende Infektion entweder primär bekannt und behandelt (paradoxe Reaktion) oder die Infektion war vor der Immunrestitution nicht bekannt (unmasking). Die Immunrestitution führt dabei zu einer lokalen oder systemischen Entzündungsreaktion. IRIS ist typischerweise mit folgenden Infektionen assoziiert: TB, nichttuberkulöse Mykobakterien, Kryptokokken, CMV, *P. jirovecii* und JC-Virus.

Es existieren keine klaren Diagnosekriterien für IRIS, aber folgende Zeichen sollten vorhanden sein:

- niedrige CD4-Zellzahl vor Beginn der ART
- Verbesserung der CD4-Zellzahl unter ART
- Absinken des HI-Virusloads

Differenzialdiagnostisch muss an eine ungenügend therapierte opportunistische Infektion gedacht werden, welche durch Resistenzen oder Noncompliance hervorgerufen wurde. Ebenfalls sollten bislang nicht diagnostizierte Infektionen oder das Vorliegen einer medikamenteninduzierten Nebenwirkung in Betracht gezogen werden. Therapeutisch werden antiinflammatorische Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika und Kortikosteroide empfohlen. Nur bei schweren Verläufen wird empfohlen die ART zu pausieren.

■ **Tab. 26.32** Immunologische und virologische Kriterien für den Beginn einer ART

Stadium	<12 Monate	1 bis <3 Jahre	3 bis <5 Jahre	>5 Jahre
CDC-Stadium	Alle unabhängig von Stadium, CD4-Zellzahl oder Viruslast	Schweres B oder C		
CD4-Zellzahl		<1000 Zellen/ μ l (<25%)	<500 Zellen/ μ l (<20%)	<350 Zellen/ μ l (<20%)
Viruslast		>100000 Kopien/ml		

Andere HIV-infizierte Kinder haben ein erhöhtes Risiko für Tumoren. Non-Hodgkin-Lymphome und Kaposi-Sarkome sind die häufigsten Tumoren. Beide können sich durch eine Obstruktion der oberen Luftwege oder durch Vergrößerung der perihilären Lymphknoten manifestieren. Das Kaposi-Sarkom wird bei Kindern allerdings äußerst selten beobachtet.

Vorgehen zur Abklärung und initiales Management eines HIV-infizierten Kindes mit pulmonaler Erkrankung

Die Differenzialdiagnose eines HIV-infizierten Kindes mit pulmonaler Symptomatik ist breit. Die häufigsten Komplikationen sind Infektionen. Rezidivierende bakterielle Infektionen sind bei Kindern ohne ART schon bei wenig fortgeschrittener HIV-Infektion häufig. Bei Symptomen empfiehlt es sich ein Röntgen des Thorax durchzuführen sowie eine Blutentnahme mit Bestimmung von Blutgasen, Blutbild und Blutkulturen. Eine verminderte Sauerstoffsättigung ist ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer PCP. Insbesondere bei Säuglingen kann die PCP bereits bei normaler CD4-Zellzahl auftreten. Bei geringstem Verdacht auf das Vorliegen einer PCP sollte umgehend eine empirische Therapie begonnen und eine BAL geplant werden. Bei Kindern über einem Jahr mit gutem Allgemeinzustand und normaler Immunitätslage unter ART und niedrigen Entzündungsmarkern kann ein abwartendes Verhalten gewählt werden. Ein nasopharyngeales Aspirat (direkte Immunofluoreszenz und/oder PCR) hilft bei der Suche nach respiratorischen Viren. Bei persistierenden Befunden ohne ausreichende Erklärung oder insbesondere bei schlechter Immunitätslage sollte eine empirische Therapie begonnen werden vor weiterführender Diagnostik: Eine CT des Thorax sowie eine BAL (mit Frage nach PCP, säurefesten Stäbchen, Pilzanteilen) sollten rasch in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich sollten weiterführende serologische und immunodiagnostische Untersuchungen veranlasst werden. Eine Lungenbiopsie muss nur in Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden.

Therapie und Prävention

■ Therapie

Die Therapie der HIV-Infektion besteht aus einer Kombination von mindestens drei antiretroviralen Substanzen. Es gibt hierzu Europäische Konsensempfehlungen, welche durch das Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) publiziert wurden. Entwicklungen und Neuerungen

in der Therapie sowie Ergebnisse laufender Studien werden regelmäßig auf der PENTA Homepage publiziert (<http://www.pentatrials.org/>). Die Therapie einer HIV-Infektion sollte immer in Zusammenarbeit mit einem Zentrum erfolgen bzw. mit erfahrenen Experten bezüglich ART. Zur Therapie stehen folgende Gruppen von Medikamenten zur Verfügung: Nukleosidanaloga (NRTI), Non-Nukleosid-Inhibitoren (NNRTI) und Protease-Inhibitoren (PI). Initial wird meist eine Medikamentenkombination von 2 NRTI plus 1 NNRTI oder 2 NRTI plus 1 PI empfohlen. Indikationen für den Beginn einer Therapie sind in ■ Tab. 26.32 zusammengefasst.

Ziel der ART ist es, die HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze (meist 50 Kopien/ml) zu bringen und die CD4-Zellzahl zu normalisieren. Klinische Kontrollen müssen deshalb initial häufiger, bei stabilem Verlauf aber mindestens alle 3 Monate stattfinden. Vor einem Therapiebeginn ist es wichtig, eine ausgezeichnete Zusammenarbeit mit dem Kind und der betreuenden Familie zu erreichen.

■ Prävention

■ ■ Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung

Die vertikale Transmission der HIV-Infektion findet global gesehen zu ca. 10% vor der Geburt, zu 75% unmittelbar vor oder unter der Geburt und zu 10–15% durch Stillen statt. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung korreliert mit der HI-Viruslast der Mutter und deshalb ist es wichtig, diese bis zur Geburt unter die Nachweisgrenze zu senken. Voraussetzung dazu ist jedoch die Kenntnis des mütterlichen HIV-Status, weshalb eine routinemäßige HIV-Testung in der Frühschwangerschaft und bei nicht mit HIV Infizierten ein zusätzlicher Test im 3. Trimester vor der 36. Schwangerschaftswoche empfohlen wird. Die Transmission der vertikalen HIV-Übertragung kann heutzutage durch entsprechende Maßnahmen (■ Tab. 26.33) auf unter 2% gesenkt werden.

■ ■ Impfung

Bisher existiert keine Schutzimpfung gegen HIV. Mehrere Impfstoffe mit unterschiedlichen Strategien sind jedoch in Entwicklung und Ende 2011 gab es mehr als 40 Impfstoffe die in klinischen Studien erprobt werden. Bis zur Zulassung eines HIV-Impfstoffs wird es aber sicher noch mehrere Jahre bis Jahrzehnte dauern.

■ **Tab. 26.33** Maßnahmen zu Verhinderung der vertikalen HIV-Transmission

Risikosituation	Maßnahme
Vorbehandelte Schwangere	Fortführen der Kombinationstherapie mit allfälliger Anpassung der Substanzen, welche in der Schwangerschaft nicht empfohlen werden
Unbehandelte Schwangere	Einleiten einer ART vorzugsweise als Dreifachkombination ab dem 2. Trimester aber spätestens ab der 28. Schwangerschaftswoche
Geburt mit nachweisbarer Viruslast	Elektive Sectio
Geburt mit nicht nachweisbarer Viruslast	Vaginale Entbindung möglich. Indikation für Sectio soll nach denselben Kriterien gestellt werden wie bei nicht mit HIV infizierten Schwangeren
Neugeborenes einer HIV-infizierten Mutter	Innerhalb von 6 h nach Geburt Zidovudin 2-mal 4 mg/kg oral für 4 Wochen (bei Frühgeborenen und mütterlichen Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen soll die Dosierung und Therapie individuell angepasst werden).
Stillen	Konsequenter Verzicht (ausgenommen sind Entwicklungsländer in denen der Benefit des Stillens möglicherweise überwiegt).

26.5.3 Pulmonale Infektionen bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen

A. H.Groll und C. Werner¹

Grundlagen

Pneumonien sind die häufigsten Organinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Zunächst relativ blande erscheinende Befunde können bei Daniederliegen der infektionsspezifischen Abwehrmechanismen innerhalb von wenigen Stunden in der respiratorischen Insuffizienz und damit in einem häufig unbeeinflussbar tödlichen Verlauf enden.

Bei durchweg günstiger Prognose der meisten onkologischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters und der Existenz effektiver antiinfektiver und supportiver Behandlungsmöglichkeiten kommt einem raschen und organisierten diagnostischen und therapeutischen Vorgehen eine wichtige

¹ Wir danken unseren Kollegen Prof. Karsten Becker, Prof. Joachim Kühn, Prof. Thomas Lehrnbecher, Dr. Manfred Schiborr, Dr. Galina Solopova und Dr. Johannes Tebbe Universitätskliniken Münste und Frankfurt am Main, für ihre Unterstützung bei der Erstellung des Beitrags

Bedeutung zu. Neuere mikrobiologische Techniken erlauben eine rasche Diagnose und eine spezifische Therapie vieler potenziell lebensbedrohlicher Infektionen unter Vermeidung nicht indizierter Interventionen.

Infektionsgefährdung des hämatologisch-onkologischen Patienten

Im Vordergrund der Infektionsgefährdung des onkologischen Patienten unter Polychemotherapie steht die Granulozytopenie (<500 neutrophile Granulozyten/ μ l) und Schleimhautschädigung mit Risiko für bakterielle Infektionen und, bei ausgeprägter und prolongierter Granulozytopenie (<500/ μ l/ \geq 10 Tage) bzw. Gabe von Glukokortikosteroiden, invasive Fadenpilzinfektionen. Komplexe und zum Teil langanhaltende Defekte der zellvermittelten Immunität prädisponieren zu Erkrankungen durch Viren, intrazelluläre Erreger und bestimmten Parasiten, während gleichzeitige Störungen der humoralen Immunität zu einer Gefährdung durch Bakterien und möglicherweise auch respiratorische Viren beitragen.

Das Infektionsrisiko nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) folgt konzeptuell drei Phasen, die von der jeweilig vorherrschenden Abwehrstörung bestimmt sind. Die frühe Phase (Stammzellgabe bis Engraftment) ist durch die Granulozytopenie und Schleimhautschädigung mit prädominantem Risiko invasiver Infektionen durch Bakterien und Fadenpilze bestimmt. Die mittlere Phase (Engraftment bis Tag +100) wird von der Störung der zellvermittelten erworbenen Immunität dominiert, die wesentlich vom Vorhandensein einer Graft-versus-Host-Disease (GVHD) bzw. der hierbei notwendigen augmentierten immunsuppressiven Therapie beeinflusst wird. In dieser Phase sind die Patienten vor allem durch CMV, Fadenpilze, Pneumocystis jirovecii (vormals carinii) und, bei alternativen Transplantationsverfahren mit prolongierter Lymphopenie, Adenoviren gefährdet. Die späte Phase (nach Tag +100) wird von der inkompletten Regeneration der erworbenen zellvermittelten und humoralen Immunität und Störungen des retikuloendothelialen Systems bei Patienten mit GVHD oder alternativen Spendern bestimmt. Die wichtigsten Erreger bei diesen Patienten umfassen CMV, Adenoviren, respiratorische Viren, Fadenpilze, P. jirovecii und Infektionen durch bekapselte Bakterien (z.B. Pneumokokken, H. influenzae).

Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Blutstammzellrescue (autologe HSZT) haben in der Regel eine raschere Regeneration der erworbenen Immunität und damit ein deutlich geringeres Risiko für opportunistische Infektionen in Phase II und II.

Differenzialdiagnostik pulmonaler Infiltrate

Aufgrund der komplexen und oft ausgeprägten Abwehrstörung ist ein weites Spektrum auch gleichzeitig auftretender oder relativ seltener Infektionserreger zu berücksichtigen (■ Tab. 26.34), und eine Erregerzuordnung ist grundsätzlich allein anhand des radiologischen Befundes nicht möglich.

Bei Vorliegen herd- und fleckförmiger Infiltrate ist in erster Linie an bakterielle Infektionen durch Gram-positive und

Tab. 26.34 Pneumonieerreger bei krebskranken Kindern und Jugendlichen (**: Häufigste Erreger; *: Relevant nur bei geografischer Exposition)

Bakterien	Pilze	Parasiten	Viren
Streptococcus pneumoniae** Staphylococcus aureus** u.a. Haemophilus influenzae** Pseudomonas aeruginosa** Escherichia coli** Klebsiella spp.** Enterobacter spp.** u.a. Anaerobier Mycobacterium tuberculosis Atypische Mycobacterien Nocardia asteroides Legionella spp. Mycoplasma pneumoniae Chlamydia spp.	Aspergillus spp.** Mucor spp. u.a. Candida spp. Cryptococcus neoformans Blastomyces dermatitidis* Histoplasma capsulatum* Coccidioides immitis* Pneumocystis jirovecii**	Toxoplasma gondii Strongyloides stercoralis*	Cytomegalievirus** Varizella-Zoster-Virus Herpes-simplex-Virus Epstein-Barr Virus Humanes Herpesvirus 6 Masernvirus Respiratory-Syncytial-Virus** Influenzaviren** Parainfluenzaviren Metapneumovirus** Bocavirus Adenoviren** Enteroviren Rhinoviren

Gram-negative Erreger der endogenen Flora zu denken (Abb. 26.34), bei prolongierter Granulozytopenie (<500 neutrophile Granulozyten \geq 10 Tage), Gabe von Glukokortikosteroiden in pharmakologischen Dosierungen und Vorliegen einer akuten Leukämie oder bei Zustand nach allogener HSZT auch an eine invasive Fadenpilzinfektion (Abb. 26.35, Abb. 26.36).

Bei diffusen und interstitiellen Infiltraten stehen Pneumonien durch Pneumocystis jirovecii (Abb. 26.37), Zytomegalievirus (Abb. 26.38) und Varizella-Zoster-Virus an erster Stelle der infektiösen Differenzialdiagnosen, daneben bei granulozytopenen Patienten zusätzlich Gram-positive und Gram-negative Bakterien und Fadenpilze. In zweiter Linie sind immer auch Infektionen durch respiratorische Viren (Adeno-, Respiratory Syncytial-, Parainfluenza-, Influenza-, Metapneumo-, Entero-, Rhino- und Bocaviren) (Abb. 26.39, Abb. 26.40) und intrazelluläre Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen) zu berücksichtigen. Eine pulmonale Tuberkulose sowie Infektionen durch andere Erreger sind selten bzw. nur bei geografischer Exposition relevant.

Algorithmen der diagnostischen Abklärung

Das allgemeine diagnostische Vorgehen beim abwehrgeschwächten Patienten mit respiratorischen Symptomen und Fieber umfasst eine sorgfältige Zwischenanamnese und körperliche Untersuchung, Pulsoxymetrie und kapilläre Blutgasanalyse, großes Blutbild, Gerinnung mit D-Dimeren, C-reaktives Protein, Serumelektrolyte, Parameter der Leber- und Nierenfunktion, und Röntgen-Thorax. Computertomografische Verfahren erlauben durch exzellente Bildauflösung und axiale Darstellung eine bessere Charakterisierung pulmonaler Läsionen und sind darüberhinaus eine wichtige Hilfe in Auswahl, Planung und Durchführung invasiver diagnostischer Verfahren. Die mikrobiologische Standarddiagnostik zum Nachweis von Bakterien und Pilzen besteht in der Abnahme von mindestens zwei Blutkultursets (jeweils aerob, anaerob



Abb. 26.34 Bakterielle Bronchopneumonie im rechten Unterlappen; 14 Jahre altes Mädchen mit AML mit Granulozytopenie und Fieber in der antileukämischen Intensivtherapie unter Prophylaxe mit Posaconazol. Bei dreimalig negativem Serum-Galactomannan unter empirischer antibakterieller Therapie und Fortführung der antimykotischen Prophylaxe Entfieberung im Granulozytenanstieg

und je nach System auch eine Mycosis-Flasche) zu unterschiedlichen Abnahmezeiten, der Anlage von Kulturen von Sputum (kein Speichel) bzw. Rachenabstrichen zur Anzucht von Bakterien und Pilzen, und der Anlage von nach Gram bzw. mit optischen Aufhellern gefärbten Sputumpräparaten. Zum Direktnachweis respiratorischer Viren ist die Gewinnung von Nasen- bzw. Rachensekret angezeigt.

Für die Diagnostik viraler Infekte sollten spezielle, für Virusanzucht und Nukleinsäurenachweis entwickelte und ausgetestete Tupfersysteme mit stabilisiertem Transportmedium eingesetzt werden und ein rascher, ggf. gekühlter Transport des Untersuchungsmaterials sichergestellt werden; ein Austrocknen des Probenmaterials ist unbedingt zu vermeiden. Gelabstrichröhrchen sowie Baumwolltupfer mit Holzstiel

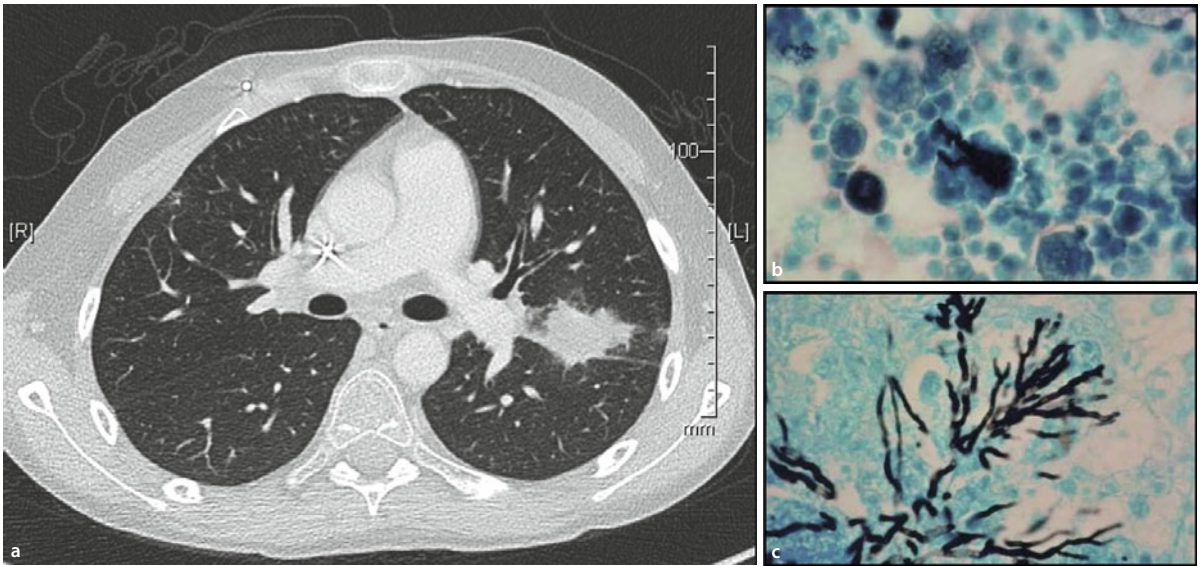


Abb. 26.35a–c Invasive Schimmelpilzinfektion der Lungen. **a** CT-Thorax mit rundlicher Verdichtung im Segment 2 links mit perifokalem Halo und beginnender Einschmelzung; 16 Jahre alter Patient mit ALL in der antileukämischen Intensivtherapie. **b** Nachweis von rudimentären Pilzelementen in der bronchoaleolären Lavage. **c** Dichotom verzweigte Hyphen in der Lungenbiopsie (Autopsiepräparat eines anderen Patienten). Kulturell Nachweis von *A. fumigatus* in BAL-Material bei positivem Galactomannan in Serum und BAL-Material

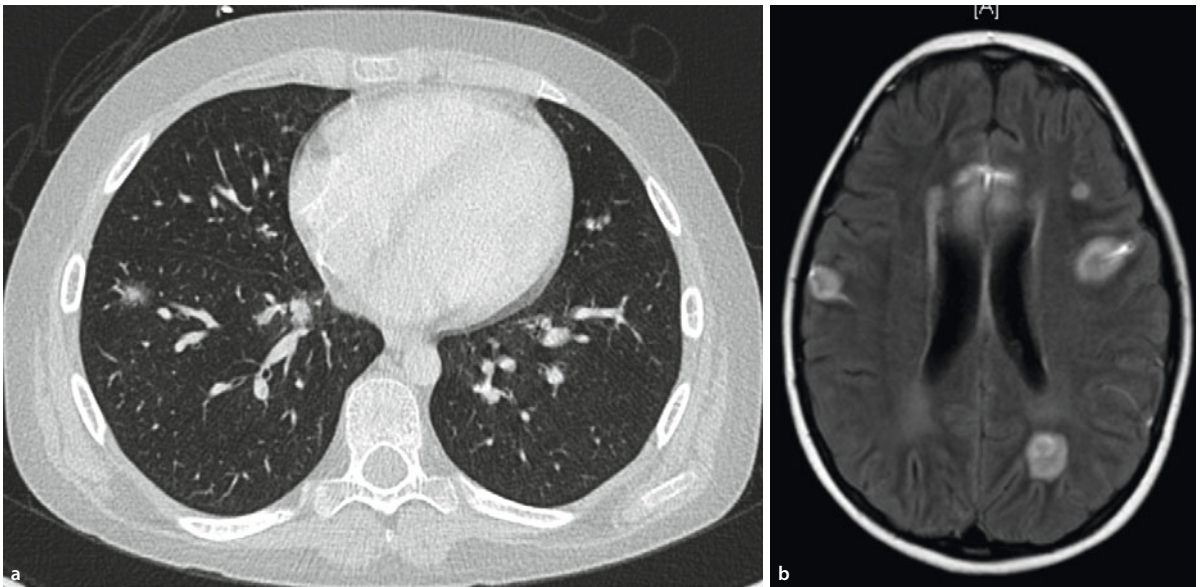
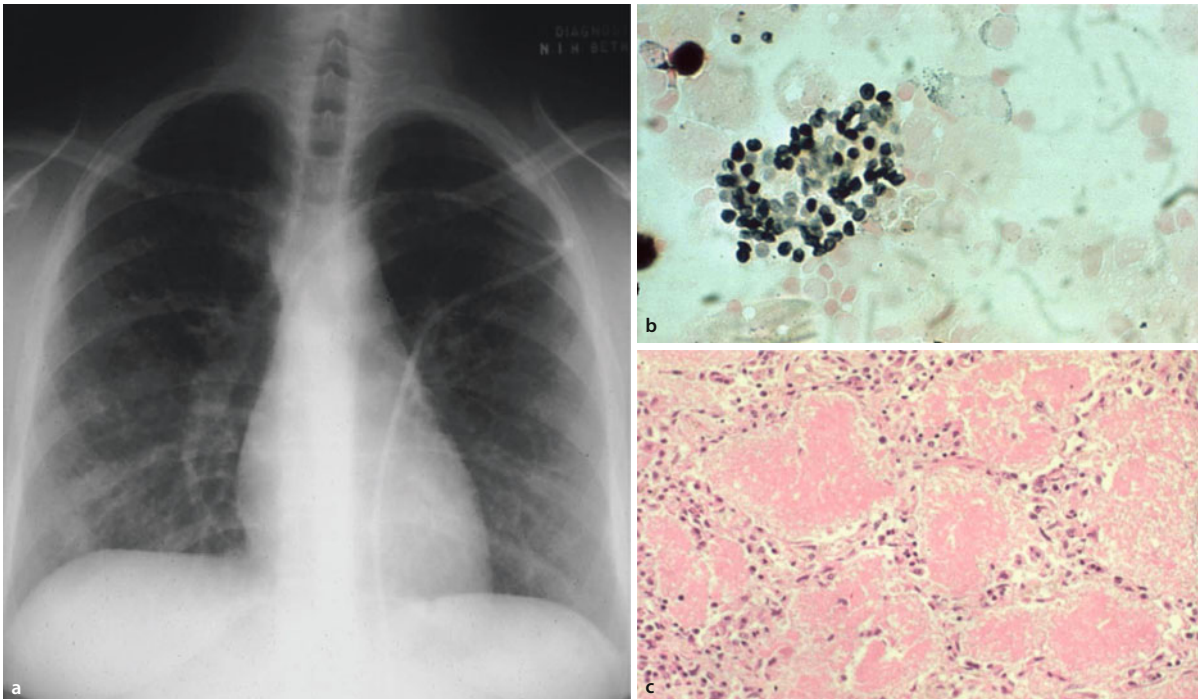
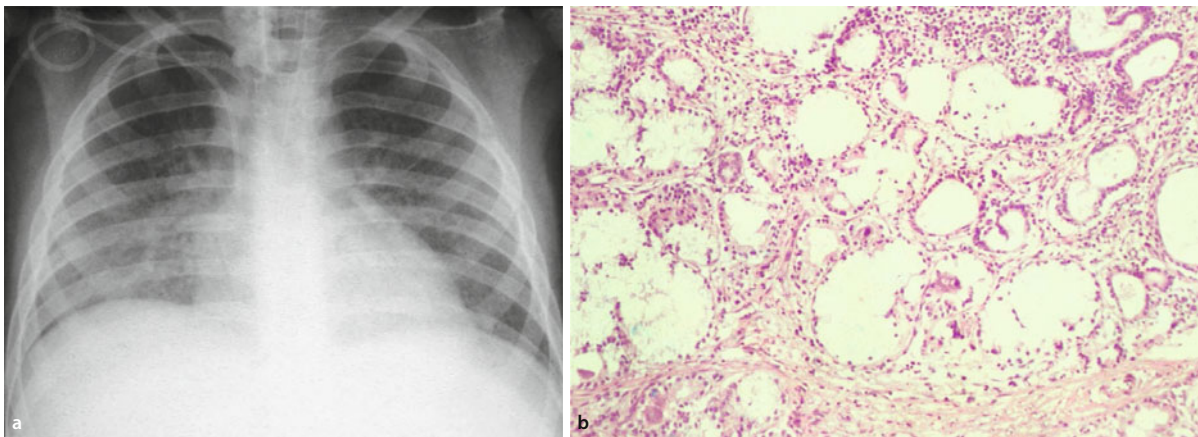


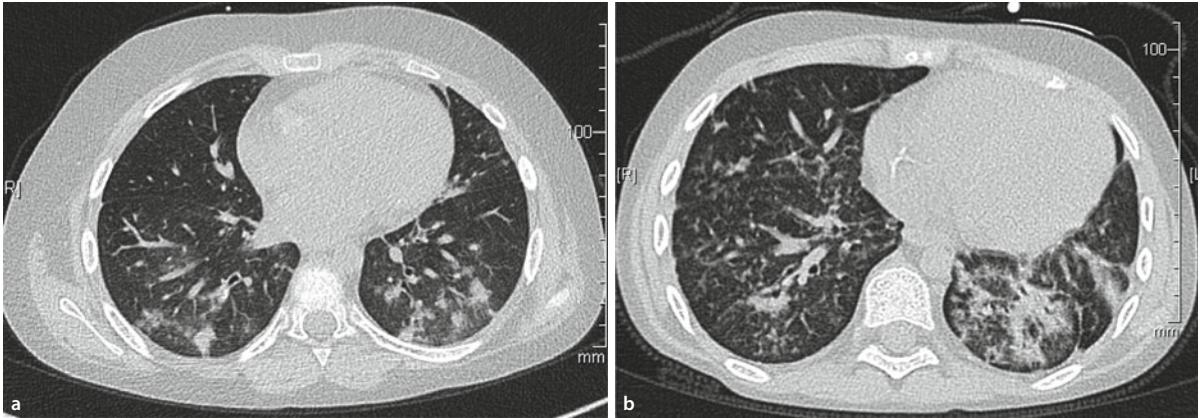
Abb. 26.36a, b Invasive pulmonale Aspergillose mit zerebraler Beteiligung bei ALL in der Induktionstherapie. **a** CT Thorax mit vergleichsweise kleinen runden Läsionen mit angeedeutetem Halo-Zeichen beidseits. **b** Zeitgleich Nachweis mehrerer zerebraler Läsionen. Erregernachweis in BAL (Kultur und Galactomannan), Serum und Liquor (Galactomannan). Der Patient verstarb an einer pulmonalen Massenblutung



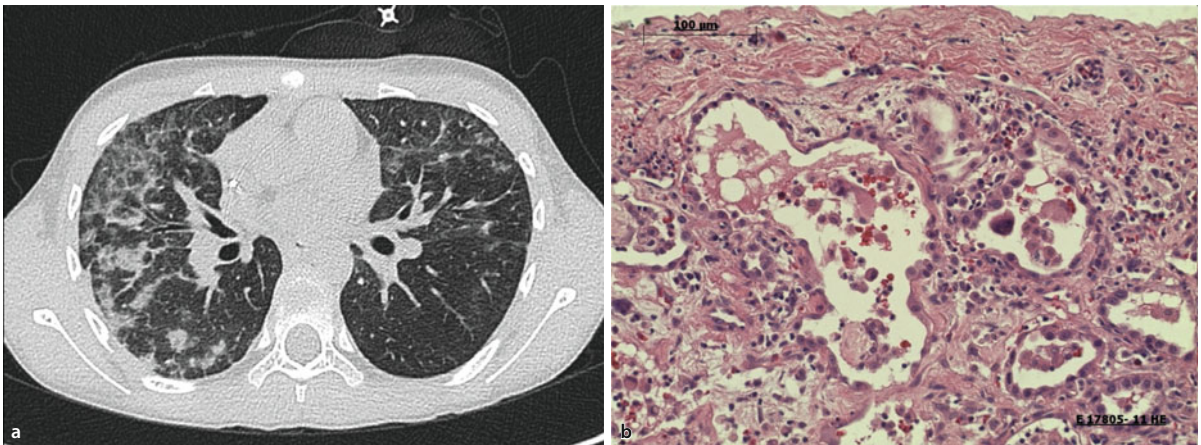
■ **Abb. 26.37a–c** Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. **a** Röntgen-Thorax mit beginnenden schmetterlingsförmigen diffusen bilateralen Infiltraten; 13 Jahre altes Mädchen mit ALL in der Dauertherapie. **b** Nachweis der Zystenform des Erregers in der bronchoalveolären Lavage. **c** Typisches schaumiges intraalveoläres Infiltrat mit Verlegung der respiratorischen Oberfläche (Autopsiepräparat eines anderen Patienten)



■ **Abb. 26.38a, b** Zytomegalievirus-Pneumonie. **a** Röntgen-Thorax mit Nachweis von diffusen bilateralen Infiltraten; 10 Jahre altes Mädchen mit ALL in der Intensivtherapie. **b** Chronische Pneumonie mit fortgeschrittener interstitieller Bindegewebsvermehrung, zerstörter Lungenarchitektur nach Beatmung und Nachweis der typischen Einschlusskörper des Virus (so genannte Eulenzellen, Zentrum) (Autopsiepräparat eines anderen Patienten; HE)



■ **Abb. 26.39** Pneumonie bei Influenza A. **a** CT-Thorax mit sekundärer (bakterieller) Bronchopneumonie bei nachgewiesener Influenza-A-Infektion; 9 Jahre altes Mädchen mit ALL in der Intensivtherapie. **b** CT-Thorax mit letztlich letaler Influenza-A-Pneumonie bei Bronchiolitis obliterans; 10 Jahre altes Mädchen mit Zustand nach allogener HSZT bei Knochenmarkversagen



■ **Abb. 26.40a, b** Pneumonie mit Nachweis von HMPV. **a** CT-Thorax mit rechtsbetont fleckförmigen Verschattungen. **b** Histologisch Pneumozystenhyperplasie mit Aktivierung des Monozyten-Makrophagensystems und geringer interstitieller herdförmig fibrosierender Entzündung. 10 Jahre alte Patientin mit Zustand nach allogener HSZT 8 Monate zuvor und progressiver, letztlich letaler respiratorischer Insuffizienz. Mehrfach Nachweis von HMPV in BAL und Biopsaten. Das gleichzeitige Vorliegen einer durch die Chemotherapie induzierten Pneumonitis (Busulphan) ist anhand der Histologie nicht auszuschließen

sind für die Virusdiagnostik nicht bzw. nur sehr eingeschränkt geeignet. Weitere, spezielle mikrobiologische Verfahren sind routinemäßig nicht angezeigt und abhängig vom Risikoprofil des Patienten und Befunden der Bildgebung in Absprache mit dem klinischen Mikrobiologen. Generell zu beachten ist, dass auf dem Nachweis spezifischer Antikörper beruhende serologische Verfahren bei abwehrgeschwächten Patienten aufgrund der Möglichkeit falsch-negativer Befunde in aller Regel nicht hilfreich sind.

Grundsätzlich sollte eine definitive mikrobiologische Diagnose angestrebt werden, um dem Patienten durch eine spezifische Therapie optimale Überlebenschancen zu gewährleisten und Informationen über den Erreger und sein antimikrobielles Empfindlichkeitsprofil zu gewinnen. Bei invasiven oder bei den Patienten belastenden Interventionen muss das Risiko des geeigneten diagnostischen Verfahrens gegen den

erwarteten Informationsgewinn und den Einfluss auf Therapie und Prognose jeweils sorgfältig abgewogen werden.

■ Herd- und fleckförmige Infiltrate

Bei herd- und fleckförmigen Infiltraten ist beim Patienten ohne antibiotische Vorbehandlung unabhängig von der Zahl neutrophiler Granulozyten zunächst eine breite empirische antibakterielle Therapie ausreichend. Bei ausbleibendem Therapieerfolg nach 72 h bzw. klinischer Verschlechterung, bei einem Fieberrezidiv oder bei Fieber und neuen pulmonalen Infiltraten unter antibakterieller Therapie ist eine Modifizierung des Regimes angezeigt. Bei Hochrisikopatienten (d.h. Patienten mit akuten Leukämien und nach allogener HSZT) mit prolongierter Granulozytopenie ($<500/\mu\text{l}$ /≥10 Tage) ist vor allem an eine invasive Fadenpilzinfektion zu denken mit der zwingenden Konsequenz einer hochauflösenden thoraka-

len CT, dem sofortigen Beginn einer gegen Fadenpilz wirksamen präemptiven antimykotischen Therapie und weiterer Diagnostik (Galactomannan im Serum; bronchoalveoläre Lavage bei zentralen, ggf. Biopsie bei peripheren Läsionen) zur Erregeridentifikation und ggf. Resistenztestung.

■ Diffuse bzw. interstitielle Infiltrate

Bei diffusen bzw. interstitiellen Infiltraten sollte möglichst rasch eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden. Sie erlaubt eine schnelle und zuverlässige Diagnose bzw. Ausschluss vor allem der Pneumocystis-Pneumonie. Bei einer viralen Infektion der oberen Atemwege kann ein positiver Nukleinsäurenachweis in der Lavage aufgrund einer geringgradigen Kontamination mit Sekreten der oberen Atemwege schwierig zu interpretieren sein, bei hohen Konzentrationen viraler Nukleinsäuren in der Lavage und bei therapierbaren Infektionen sollte im Zweifel jedoch von einer Infektion der unteren Atemwege ausgegangen werden. Ist mit der Lavage und anderen nichtinvasiven Methoden (Kulturen sowie Antigen- und Nukleinsäurenachweise aus Blut, Urin und respiratorischen Sekreten) keine Diagnose zu stellen und tritt unter empirischer Therapie eine klinische Verschlechterung auf, können bioptische Verfahren angezeigt sein. Sind Bronchoskopie und bioptische Verfahren nicht durchführbar, ist eine primär empirische Therapie gerechtfertigt.

Ein Grundprogramm der Erregerdiagnostik an BAL-Material ist in der ► Übersicht aufgelistet; bei Durchführung einer Lungenbiopsie ist die Einbeziehung eines in der pneumologischen Diagnostik abwegeschwächter, krebsskranker bzw. transplantierter Patienten versierten Pathologen angeraten.

Grundprogramm der Erregerdiagnostik am Material der bronchoalveolären Lavage

Mikrobiologische Verfahren:

- Routinekulturen auf Bakterien (anaerob/aerob) und Pilze
- Aspergillus Galactomannan Antigen
- PCR bzw. Kultur auf Mykobakterien
- PCR auf Mykoplasmen, Chlamydien; Kultur bzw. PCR auf Legionellen
- PCR auf respiratorische Viren und Adenovirus
- PCR auf Herpesviren (Panherpes bzw. CMV)
- Geeignete Viruskulturen

Mikroskopische Verfahren:

- Ausstriche nach Zentrifugation, gefärbt nach Gram (Bakterien), Kaliumhydroxid bzw. Calcofluor-White (Pilze), Ziehl-Neelsen bzw. Rhodamin-Auramin (säurefeste Stäbchen)
- Ausstriche nach Zentrifugation, gefärbt nach Grocott bzw. Toluidinblau; Immunfluoreszenztest (Pneumocystis jiroveci u. Legionella)
- Zytologie (Viruseinschlüsse, Entzündungszellen, atypische respiratorische Epithelien, maligne Zellen, hämosiderinbeladene Makrophagen)

Klinik, Diagnose und Management spezifischer Infektionen

Invasive Pilzinfektionen

Invasive Pilzinfektionen durch Candida- und Aspergillus spp., aber auch durch zuvor seltene Fadenpilze wie Fusarium spp., Scedosporium spp., und Zygomyceten sind bedeutende Ursachen infektiöser Morbidität und Mortalität bei Patienten mit akuten Leukämien bzw. nach allogener HSZT. Die wesentlichen spezifischen Risikofaktoren sind die ausgeprägte und prolongierte Granulozytopenie ($<500/\mu\text{l}$ für ≥ 10 Tage) sowie die Gabe von Glukokortikosteroiden in pharmakologischen Dosierungen.

Fadenpilze Invasive Fadenpilz-Infektionen der Lunge sind ganz überwiegend durch Aspergillus spp. bedingt (► Abb. 26.35, ► Abb. 26.36) und werden aerogen durch Aufnahme von Konidien des Erregers erworben. Spezifische und gefürchtete Komplikationen sind die Streuung der Infektion in das ZNS und pulmonale Massenblutungen. Eine besondere Gefahr geht von Baumaßnahmen mit Staubaufwirbelungen und defekten oder kontaminierten Klimaanlage aus. Aufgrund der Vielfalt möglicher Fadenpilze, der zunehmenden Existenz resistenter klinischer Isolate, und der Verfügbarkeit alternativer Antimykotika mit differenziertem Wirkspektrum sollte eine mikrobiologische Diagnose und eine Resistenztestung nach Möglichkeit immer angestrebt werden. Die hochauflösende CT erleichtert ein frühes Erkennen von pulmonalen Infiltraten bei Hochrisikopatienten. Das bei Erwachsenen für eine invasive Aspergillose als pathognomonisch erachtete so genannte »halo-sign« und Einschmelzungen sind bei pädiatrischen Patienten selten, zumeist liegen unspezifische Verschattungen vor (► Abb. 26.37). Deshalb sollte bei einem Risikopatienten mit pulmonalen Infiltraten immer eine invasive Fadenpilzinfektion mittels bronchoalveolärer Lavage oder bioptischen Verfahren abgeklärt werden; ein Nachweis von Fadenpilzen aus dem tiefen Respirationstrakt ist in dieser Situation nahezu beweisend für eine invasive Infektion und eine absolute Indikation zur antimykotischen Therapie. Das serielle Monitoring von Galactomannan-Antigen in peripherem Blut bei Hochrisikopatienten analog dem CMV-Monitoring als Basis für Therapieentscheidungen ist bei pädiatrischen Patienten nicht evaluiert. Zur Diagnosesicherung einer invasiven Aspergillose kann die wiederholte Messung in peripherem Blut jedoch beitragen, ebenso wie die Durchführung in BAL-Material und Liquor zusätzlich zu Mikroskopie und Kultur. Blutkulturen sind bei pulmonalen Fadenpilzinfektionen nur in Ausnahmefällen positiv; PCR-basierte Verfahren zum Erregernachweis in Blut oder respiratorischen Materialien zeigen in einigen Studien eine verbesserte Sensitivität, sind aber bislang nicht ausreichend validiert.

Für pädiatrische Patienten zugelassene Substanzen der ersten Wahl bei vermuteten bzw. nachgewiesenen invasiven Aspergillusinfektionen sind liposomales Amphotericin B und Voriconazol; Caspofungin und Amphotericin-B-Lipid-Complex sind zugelassene Optionen in der Zweitlinientherapie (► Tab. 26.35). Für einen generellen therapeutischen Benefit einer Dosisescalation (liposomales Amphotericin B) bzw. von

■ **Tab. 26.35** Substanzen und Dosierungen zur Initialtherapie vermuteter bzw. gesicherter pulmonaler Pilzinfektionen und der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*

Substanz	Tagesdosis	Kommentare
Amphotericin B Lipid-Complex	5 mg/kg in 1 ED i.v.	Zweitlinientherapie invasiver Aspergillus- und Candidainfektionen Option bei Infektionen durch Fusarium spp und Scedosporium prolificans Erstlinientherapie invasiver Mucormykosen
Amphotericin B liposomal	3 mg/kg in 1 ED i.v. 5 mg/kg in 1 ED i.v.	Erstlinientherapie invasiver Aspergillus- und Candidainfektionen Option bei Infektionen durch Fusarium spp und Scedosporium prolificans Erstlinientherapie invasiver Mucormykosen
Caspofungin	50 mg/m ² in 1 ED i.v. (Tag 1: 70 mg/m ²)	Zweitlinientherapie invasiver Aspergillusinfektionen Erstlinientherapie invasiver Candida-Infektionen
Fluconazol	8–12 mg/kg in 1 ED i.v. (max. 800 mg)	Erstlinientherapie invasiver Candida-Infektionen
Micafungin	2–4 mg/kg in 1 ED i.v. (<40 kg) 100–200 mg in 1 ED i.v. (≥40 kg)	Erstlinientherapie invasiver Candida Infektionen
Voriconazol ¹	16 mg/kg in 2 ED i.v. (2–12 Jahre und 12–14 Jahre mit <50 kg) 8 mg/kg in 2 ED i.v. (≥12 Jahre und 12–14 Jahre mit >50 kg)	Erstlinientherapie invasiver Aspergillus-Infektionen Option bei Infektionen durch Fusarium spp und Scedosporium prolificans Nachgeordnete Option der Erstlinientherapie invasiver Candida-Infektionen
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	15–20/75–100 mg/kg in 3–4 ED i.v.	Standardsubstanz der Therapie der Pneumocystis-Pneumonie ²
Pentamidin	4 mg/kg in 1 ED i.v.	Alternativsubstanz der Therapie der Pneumocystis-Pneumonie ²

* Antimykotische Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; Nebenwirkungsprofil und Interaktionen aller Substanzen siehe Fachinformation

ED: Einzeldosis; i.v.: intravenöse Gabe als Kurzinfusion

¹ therapeutisches Drug Monitoring empfohlen; Dosisziel: Talspiegel ≥1–2 mg/l

² bei deutlicher Hypoxämie (PaO₂ <70 mmHg) plus Prednison (2 mg/kg in 2 ED; ab Tag 6 1 mg/kg in 2 ED; ab Tag 11 0,5 mg/kg in 2 ED)

Kombinationstherapien (liposomales Amphotericin B plus Caspofungin; Voriconazol plus Caspofungin) gibt es bislang keine auf adäquaten Studien basierende Grundlage; von einer Kombination von Amphotericin B mit Voriconazol wird aufgrund negativer präklinischer Daten (Antagonismus) abgeraten.

Zygomyceten Zygomyceten (Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Cunninghamella u.a.) gelten nach bisheriger Datenlage als resistent gegenüber Fluconazol und Voriconazol und den Echinocandinen. Grundprinzipien der Therapie beinhalten das Débridement chirurgisch angehabter Läsionen und die hochdosierte Gabe von liposomalem Amphotericin B oder Amphotericin B Lipid-Complex (■ Tab. 26.35); für die Behandlung der seltenen anderen Fadenpilze (Fusarium, Scedosporium u.a.) wird die Konsultation ausgewiesener Experten angeraten. Bei allen invasiven Fadenpilzinfektionen sollten Glukokortikosteroide, wann immer möglich, abgesetzt und bei granulozytopen Patienten G-CSF zur Beschleunigung der Granulozytenregeneration eingesetzt werden. Der Stellenwert von Granulozytentransfusionen bei granulozytopen Patienten ist unklar, sie können bei lebensbedrohlichen Infektionen und erhaltenen Überlebenschancen von Seiten der Grunderkrankung zum Einsatz kommen.

Candida Eine Candida-Pneumonie ist selten; sie entsteht entweder durch Aspiration oropharyngealen Sekretes oder hämatogen im Rahmen einer Candidämie. Die Isolierung des Erregers in Blutkulturen, hohe Keimzahlen in semiquantitativen Kulturen und zahlreiche Pseudohyphen im Direktpräparat des Lavagematerials sowie gleichzeitige Infiltrate in Leber und Milz sind harte Kriterien für eine pulmonale Candida-Infektion; für eine definitive Diagnose ist jedoch nur der biopische Nachweis beweisend. Therapieoptionen sind liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Micafungin, und, in zweiter Linie, Fluconazol, Voriconazol und Amphotericin-B-Lipid-Complex (■ Tab. 26.35).

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie

Mit der Intensivierung der Chemotherapie neoplastischer Erkrankungen Anfang der 1970er Jahre wurde das hohe Risiko krebserkrankter Kinder und Jugendlicher für die bei diesem Patientengut obligat letale Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (■ Abb. 26.37) offenkundig. Besonders gefährdet sind Patienten mit hämatologischen Neoplasien, aber auch solche mit intensiv behandelten soliden Tumoren und nach allogener HSZT. Die Leitsymptome der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP) sind trockener Husten, Fieber, Dyspnoe und

Tab. 26.36 Substanzen und Dosierungen zur Initialtherapie pulmonaler Infektionen durch Herpesviren und von Pneumonien durch so genannte respiratorische Viren *

Substanz	Tagesdosis	Kommentare
Aciclovir	15 mg/kg in 3 ED i.v. 30–45 mg/kg in 3 ED i.v.	Erstlinientherapie von Herpes-simplex-Virus (HSV) Infektionen Erstlinientherapie von Varizella-zoster-Virus (VZV) Infektionen
Cidofovir	5 mg/kg in 1 ED i.v. jeden 7. Tag	Zweitlinientherapie bei gegenüber Ganciclovir und Foscarnet refraktären Zytomegalievirus-Infektionen und Therapieoption von Adenovirusinfektionen
Foscarnet	180 mg/kg in 3 ED i.v.	Alternative Erstlinientherapie bei CMV-Infektionen Zweitlinientherapie bei gegenüber Aciclovir resistenten HSV- und VZV-Infektionen
Ganciclovir	10 mg/kg in 2 ED i.v.	Erstlinientherapie bei CMV-Reaktivierung
Amantadin	5–8 mg/kg in 2 ED oral (max. 200 mg/Tag)	Therapie von Influenza-A-Infektionen
Oseltamivir	60–150 mg in 2 ED oral	Therapie von Influenza-A- und -B-Infektionen
Ribavirin	6000 mg über 12–18 h per inhalationem 33 mg/kg in 1 ED, nach 6 h 16 mg/kg alle 6 h für 4 Tage, und 8 mg/kg alle 8 h für 4 weitere Tage i.v.	Therapie schwerer Atemwegsinfektionen durch Masern, RSV, Influenza-, Parainfluenza- und humane Metapneumovirusinfektionen (ind. Heilversuch) Therapie schwerer Atemwegsinfektionen durch Masern, RSV, Influenza-, Parainfluenza- und humane Metapneumovirusinfektionen (ind. Heilversuch)
Zanamivir	20 mg in 2 ED per inhalationem	Therapie von Influenza-A- und -B-Infektionen

* Antivirale Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; Nebenwirkungsprofil und Interaktionen aller Substanzen siehe Fachinformation ED: Einzeldosis

Hypoxie bei oft minimalem Auskultationsbefund und eine rasche Progression. Radiologisch besteht eine diffuse Zeichnungsvermehrung der Lungen bis hin zur völligen Verschattung.

Die Diagnose wird durch den mikroskopischen Nachweis des Erregers in der bronchoalveolären Lavage mittels Fluoreszenztestung mit einem optischen Aufheller (z.B. Calcofluor), einer direkten Immunfluoreszenz mit monoklonalen Antikörpern oder der Versilberung nach Grocott-Gomori gestellt. Quantitative PCR-Verfahren erlauben möglicherweise einen verbesserten Nachweis aus respiratorischen Sekreten. Bei diffusen pulmonalen Infiltraten und negativem bronchoskopischem Befund ist bei zuverlässig durchgeführter Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol eine Pneumocystis-Pneumonie nahezu ausgeschlossen; bei nicht durchgeführter Prophylaxe und nach inhalativer Pentamidin-Prophylaxe wird eine empirische Therapie empfohlen. Eine Lungenparenchympiopsie ist nur in Ausnahmefällen indiziert.

Standardtherapie ist die intravenöse Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol über 14–21 Tage (Tab. 26.35); nachgeordnete Alternativen sind intravenöses Pentamidin, Atovaquone, sowie die Kombination von Trimethoprim und Dapson. Bei deutlicher Hypoxämie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) ist die Gabe von Prednison angezeigt. Die Überlebensraten bei Krebskranken liegen global zwischen 42 und 85%.

Viren der Herpesgruppe

Zytomegalievirus

Die häufigste und schwerwiegendste Manifestation einer Infektion durch das Zytomegalievirus (CMV) ist die interstitielle Pneumonie (Abb. 26.38): Vor Einführung effektiver Strategien der Chemoprävention betrug ihre Inzidenz nach allogener Knochenmarktransplantation 10–40%, die assoziierte Mortalität lag bei bis zu 50%. Wichtigste prädiktive Faktoren sind der Serostatus von Spender und Empfänger vor Transplantation sowie eine GVHD und ihre Behandlung. Der natürliche Erkrankungsgipfel liegt innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation; unter derzeitigen präventiven Strategien sind jedoch späte Erkrankungen nach Tag 100 häufiger geworden.

Diagnostisch hat der quantitative Nukleinsäure- bzw. pp65-Antigennachweis (PCR bzw. Immunfluoreszenzassay) aus peripherem Blut bei manifesten Organinfektionen eine hohe, wenn auch nicht absolute Sensitivität. Bei klinisch/radiologischem Verdacht auf eine CMV-Pneumonie ist die bronchoalveoläre Lavage mit Antigennachweis in der Zentrifugationskultur bzw. Nukleinsäurenachweis mittels PCR ein guter Indikator für eine invasive pulmonale Infektion.

Therapie der Wahl der manifesten CMV-Pneumonie ist Ganciclovir plus CMV-Hyperimmunglobulin; die Behandlungsergebnisse sind aber nach wie vor unbefriedigend. Weniger gut untersuchte Therapieoptionen sind Foscarnet,

und nachgeordnet, die Kombination von Ganciclovir plus Foscarnet sowie Cidofovir und die Gabe spezifischer T-Zellen bei Patienten nach allogener HSZT (Tab. 26.36). Bei erfolgreicher Initialbehandlung ist in der Regel eine Erhaltungstherapie erforderlich, z.B. mit Valganciclovir, einem oral verabreichbaren Monovalyl-Ester von Ganciclovir. Insgesamt hat das Konzept einer präemptiven Frühtherapie bei positivem Antigen- bzw. Nukleinsäurenachweis aus peripherem Blut bei Patienten nach allogener HSZT und wöchentlichem Screening zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität durch CMV-Erkrankungen in diesem Setting geführt.

■ Varizella-Zoster-Virus

Das natürliche Risiko einer Pneumonie bei primären Varizella-Zoster Virus-Infektionen krebskranker Kinder beträgt etwa 30% mit bis zu 20% assoziierter Mortalität; systemische Manifestationen bei sekundären VZV-Erkrankungen (Herpes zoster) sind selten. Bei Pneumonieverdacht ist der direkte Erregernachweis aus dem peripheren Blut mittels PCR, Sekreten des tiefen Respirationstrakts und Geweben bzw. Bläschenpunkaten mittels PCR anzustreben, weitere Nachweisverfahren stellen die Virusanzucht mittels Zentrifugationskultur, der direkte Antigennachweis, die In-situ-Hybridisierung sowie die elektronenmikroskopische Darstellung des Erregers dar (eine Abgrenzung von VZV zu anderen Herpesviren ist im Routine-EM nicht möglich).

Mit intravenösem Acyclovir steht ein effektives Virustatikum zur Primärtherapie schwerer Infektionen zur Verfügung; Alternative bei mikrobiologischer Resistenz ist Foscarnet bzw. Cidofovir (Tab. 26.36).

■ Herpes-Virus Typ 6

Interstitielle Pneumonien nach Reaktivierungen bzw. Erstinfektionen durch HHV-6, werden vor allem bei Patienten nach allogener HSZT beobachtet und umfassen variable fieberhafte Krankheitsbilder mit Hepatitis, Enzephalitis, Retinitis, Panzytopenie mit und ohne Exanthem, häufig in Assoziation mit einer GVHD. Die Diagnose kann mittels PCR aus Blut und Körperflüssigkeiten sowie mittels molekularen bzw. immunologischen Methoden im Gewebe angestrebt werden. Zu beachten ist dabei das Potenzial der genomischen Integration des Erregers. Ähnlich wie CMV ist HHV-6 gegenüber Ganciclovir und Foscarnet sensibel und beide Substanzen stellen die derzeit verfügbaren Therapieoptionen dar.

Respiratorische Viren

Kinder mit Abwehrschwäche haben ein erhöhtes Risiko für komplizierte Infektionen durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV). In einer frühen prospektiven Studie an stationär aufgenommenen Patienten wurden pneumonische Verläufe auch bei älteren Kindern (>24 Monate) in 100% der Fälle registriert, die Gesamtmortalität betrug 15%. Über die Hälfte der Infektionen waren nosokomial akquiriert.

Auch Parainfluenzaviren können bei ausgeprägter Immunsuppression schwere Infektionen des unteren Respirationstraktes hervorrufen. Bei Patienten nach HSZT treten

Pneumonien in bis zu 70% der Erkrankungen auf mit einer assoziierten Mortalität von bis zu 50%.

Das Risiko einer Influenzaerkrankung (Abb. 26.39) ist bei krebskranken Kindern erhöht. Art und Ausmaß klinischer Symptome unterscheiden sich nicht von denen Immunkompetenter, der Krankheitsverlauf kann jedoch prolongiert sein. Häufige Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen des Respirationstrakts, eine erhöhte Inzidenz für die primäre Influenzapneumonie ist nicht bekannt. In einer aktuellen Analyse von 29 Influenzainfektionen bei onkologischen bzw. stammzelltransplantierten Patienten im Zeitraum von 2005–2010 betrug die fallbezogene Mortalität 7%.

Über Infektionen mit Bocaviren bei Abwehrschwäche ist wenig bekannt; das humane Metapneumovirus (HMPV) (Abb. 26.40) ist als Ursache tödlicher Pneumonien nach allogener HSZT beschrieben worden. Weitere Erreger von Infektionen der unteren Atemwege sind Viren aus der Gruppe der Enteroviren (Coxsackie-, Entero-, ECHO-Viren) sowie Rhinoviren.

Da die so genannten respiratorischen Viren keine persistierenden Infektionen etablieren, ist ihr Nachweis bei Vorliegen respiratorischer Befunde immer für eine aktive Erkrankung beweisend. Der Erregernachweis ist mittels Zentrifugationskultur, Antigenassays und PCR-Verfahren aus Sekreten von Nasopharynx, tiefem Respirationstrakt sowie an Biopsiematerial möglich. Die therapeutischen Optionen umfassen Amantadin (einige Influenza-A-Viren, unwirksam bei dem »neuen« Influenza A H1N1-Virus), Ribavirin (RSV, HMPV (ungeprüft)), Palivizumab (RSV), die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir (Influenza A und B) sowie – ungeprüft – die Gabe von polyvalenten Immunglobulinen (Tab. 26.36). Bei Gabe von Oseltamivir ist mit einer raschen Resistenzentwicklung von Influenza-A-Viren mit dem Neuraminidase-Typ N1 zu rechnen.

Adenoviren

Adenoviren können bei ausgeprägter Immunsuppression invasive Infektionen von Urogenitaltrakt, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge und ZNS sowie disseminierte Infektionen bewirken. Die Häufigkeit invasiver Infektionen bei unselektierten pädiatrischen Patienten nach allogener HSZT beträgt zwischen 5 und 10%. Risikofaktoren sind eine GVHD, Immunsuppression mit Steroiden, sowie HLA-divergente bzw. T-Zell depletierte Grafts. Die Prognose korreliert mit der Anzahl betroffener Kompartimente bzw. der Viruslast in peripherem Blut. Speziell bei pulmonaler Beteiligung liegt die fallbezogene Mortalität bei über 70%.

Der Erregernachweis ist aus respiratorischen Sekreten, Urin, Stuhl, Vollblut und Geweben mittels Zentrifugationskultur, direktem Antigennachweis und PCR-Verfahren möglich. Optionen der Behandlung bestehen in der Gabe spezifischer T-Zellen bei Patienten nach allogener HSZT und der bislang ungeprüften Gabe von Cidofovir und Ribavirin (Tab. 26.36). Behandlungskonzepte für die Zukunft sind die primäre Chemoprophylaxe bei Hochrisikopatienten sowie präemptive Therapieansätze wie bei CMV mit neuen antiviralen Substanzen.

Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen

Mykoplasmenpneumonien krebskranker Kinder und Jugendlichen sind selten und bislang im Wesentlichen kasuistisch berichtet. Gleiches trifft für Chlamydien als Pneumonieerreger abwehrgeschwächter Patienten zu. Legionellen sind schwere Multisystemerkrankungen mit Fieber und neurologischen Symptomen als häufigste Erscheinungen, die Lunge ist jedoch das Hauptzielorgan. Tödliche Pneumonien durch Legionellen sind bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und nach Knochenmarktransplantation beschrieben.

Der direkte Erregernachweis ist durch Spezialkulturen, Antigennachweise und PCR-Verfahren aus Nasopharynxsekret (Chlamydien, Mykoplasmen), Sputum (Legionellen, Mykoplasmen) und Lavageflüssigkeit (alle) wie auch aus Biopsiematerial (kulturell, immunhistochemisch) möglich. Zum Nachweis einer Legionelleninfektion hat der für *L. pneumophila* Serotyp I spezifische Antigennachweis im Urin die höchste Sensitivität und Spezifität; allerdings werden Infektionen durch andere Spezies bzw. Serotypen, die etwa 20% aller Legionellenerkrankungen ausmachen, nicht mitefassen.

Standard der Therapie von Infektionen durch Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen ist Erythromycin; die Kombination mit Rifampicin wird für bedrohlich kranke Patienten empfohlen. Tetrazykline, Azithromycin, Clarithromycin und Chinolone sind weitere, aber zum Teil weniger gut untersuchte Therapieoptionen.

Mykobakterien

■ Tuberkulose

Die Inzidenz der Tuberkulose ist zumindest bei erwachsenen onkologischen Patienten deutlich erhöht und miliare pulmonale Infiltrate sowie extrapulmonale Manifestationen sind häufig. Pulmonale Erkrankungen können leicht mit anderen Infektionen oder der Grunderkrankung verwechselt werden. Da es sich bei abwehrgeschwächten Kindern meist um eine Primärtuberkulose handelt und eine Dissemination vorliegen kann, ist die potentielle Mortalität hoch und eine frühzeitige differenzialdiagnostische Berücksichtigung wichtig.

Diagnostisch sind Klinik, bildgebende Verfahren, Tuberkulintestung und Interferon- γ -Release-Assays (IGRAs) unverlässlich. Direktpräparate (Ziehl-Neelsen bzw. Rhodamin-Auramin) von spontanem oder induziertem Sputum, Lavageflüssigkeit oder Magensaft sind wenig sensitiv. Bei positivem lichtmikroskopischem Nachweis ist keine Unterscheidung zwischen oropharyngealer Kontamination durch atypische Mykobakterien bzw. invasiven Infektionen durch *M. tuberculosis* bzw. atypische Mykobakterien möglich. Auf den Prinzipien der PCR basierende Kits haben hingegen eine hohe Sensitivität und Spezifität und ersetzen zunehmend den mikroskopischen Nachweis. Goldstandard, auch für die Diagnostik an Biopsiematerial, ist nach wie vor der kulturelle Erregernachweis mit Sensitivitätstestung. Neuere Kultursysteme sind in Verbindung mit kommerziell erhältlichen DNA-Sonden in der Lage, die Zeit des kulturellen Nachweises von *M. tuberculosis* deutlich zu reduzieren.

Die Behandlung von Tuberkulosen abwehrgeschwächter Patienten sollte initial immer mindestens drei Substanzen

(Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol oder Pyrazinamid) in üblicher Dosierung umfassen und für mindestens 9 Monate erfolgen. Eine prolongierte Erhaltungstherapie kann bei Patienten mit anhaltender Abwehrschwäche indiziert sein.

■ Atypische Mykobakterien

Atypische Mykobakterien sind extrem seltene Ursachen respiratorischer oder disseminierter Infektionen krebskranker Patienten. Als sicherer Nachweis einer Infektion gilt lediglich die möglichst wiederholte Isolation aus Blutkulturen, Knochenmarkaspiraten und anderem steril gewonnenem Material. Bei potenziell kontaminierten Proben, wie z.B. Sputum und Lavagematerial, ist der wiederholte Nachweis der gleichen Spezies in ausreichender Menge und klinische Korrelation gefordert.

Seltene Pneumonieerreger

An Infektionen durch Anaerobier bzw. Nocardien ist besonders bei fokalen und einschmelzenden Läsionen zu denken und oft ist nur eine Biopsie diagnostisch erfolgreich. *Cryptococcus neoformans* kann bei diffuser pulmonaler Infektion aus Lavagematerial kulturell, durch Antigennachweis und mit der Tuschefärbung, bei fokalen Prozessen durch biopsische Verfahren nachgewiesen werden. Der Antigennachweis aus Serum, Urin oder Liquor ist für eine floride Infektion beweisend.

Die Diagnose einer sehr seltenen Toxoplasmose-Pneumonie ist aus Lavagematerial durch Anzucht des Erregers in der Maus, auf Zellkulturen, durch Nachweis von Tachyzoiten mit der Giemsa-Färbung oder mittels monoklonaler Antikörper bzw. PCR möglich; darüber hinaus kann der Erregernachweis über PCR bzw. Anzucht aus Vollblutsediment versucht werden. Herpes-simplex-Virus-Typ 1 (HSV-1) und Typ 2 (HSV-2) sind seltene Pneumonieerreger abwehrgeschwächter Patienten, die jedoch rasch progrediente Infektionen verursachen können. Im Zweifelsfall sollte der Nachweis von HSV-DNA in der Lavage oder im Trachealsekret als Hinweis auf eine Infektion der unteren Atemwege interpretiert und eine HSV-spezifische Therapie begonnen werden. Die Existenz einer Pneumonie (zu unterscheiden von einer Lymphoproliferation) durch Epstein-Barr-Virus ist umstritten. Der Nachweis von Masernviren ist kulturell, immunologisch und mittels PCR möglich. Bezüglich diagnostischer Verfahren bei pulmonalen Manifestationen sehr seltener parasitärer Erkrankungen und von außereuropäischen invasiven Mykosen wird auf die Literatur verwiesen.

Zusammenfassung

Die Ätiologie pulmonaler Infiltrate bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen und nach allogener HSZT ist von zahlreichen Variablen beeinflusst und immer besteht die Möglichkeit von Zweit- und Doppelerkrankungen. Die definitive Diagnose infektiöser Ätiologien ist ganz überwiegend vom direkten Erregernachweis aus dem Respirationsstrakt abhängig und die nichtinfektiöser Ätiologien mit Ausnahme pulmonaler Hämorrhagien vom histologischen Nachweis. Für alle infektiösen Ätiologien stehen mikrobiologische und morphologische Nachweismethoden zur Verfügung, deren diagnostische Wertigkeit jedoch unterschied-

lich ist und häufig der Interpretation bedarf. Für die meisten infektiösen Ätiologien ist darüber hinaus eine effektive, in aller Regel jedoch nur bei frühem Einsatz Erfolg versprechende antimikrobielle Therapie verfügbar.

Eine spezifische Diagnose sollte grundsätzlich angestrebt werden, um Konfusion und unnötige, potenziell schädliche Interventionen zu vermeiden und um dem Patienten durch eine adäquate Therapie eine optimale Überlebenschance zu gewährleisten. Häufig ist jedoch die Prognose von der Grunderkrankung oder der Progression der pulmonalen Erkrankung bei Therapiebeginn bestimmt – ein durch eine pulmonale Infektion bedingtes Lungenversagen mit Notwendigkeit der mechanischen Beatmung hat in dieser Patientenpopulation eine außerordentlich ungünstige Prognose. In jedem Einzelfall muss daher das Risiko der zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren gegen den erwarteten Informationsgewinn und seinen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen und das letztendliche Behandlungsergebnis abgewogen werden. Aufgrund des hohen Risikos der nosokomialen Übertragung vieler Infektionserreger spielen bei dieser Abwägung jedoch auch infektionsepidemiologische und krankenhaushygienische Aspekte eine immer wichtigere Rolle.

26.6 Parasitosen

H. Auer

26.6.1 Einleitung

Das Spektrum parasitärer Infektionserreger, die ausschließlich die Lunge aufsuchen, ist sehr begrenzt und umfasst im Wesentlichen die drei Genera: *Pneumocystis*, *Paragonimus* (Lungenegel) und *Dirofilaria immitis* (Tab. 26.37, Tab. 26.38, Tab. 26.39). Alle anderen in diesen Tabellen zusammengefassten Parasitenspezies können entweder akzidentell (oder geradezu irrtümlich) (z.B. *Entamoeba histolytica*, *Fasciola hepatica*, *Echinococcus granulosus*) oder nur bei immungeschwächten Personen (z.B. die Opportunisten *Leishmania* spp., *Acanthamoeba* spp., *Toxoplasma gondii*) in die Lunge gelangen und deren Funktion beeinträchtigen. Darüber hinaus gibt es Parasitosen, im Verlauf derer es zusätzlich zum Befall anderer Organe auch zur Beeinträchtigung der Lungenfunktion kommen kann (z.B. bei der schweren komplizierten *Malaria tropica*). Zu guter Letzt sei noch auf jene Wurmspezies verwiesen, die die Lunge des Menschen zwar »nur« als Durchwanderungsorgan benutzen (z.B. Hakenwürmer, *Toxocara canis*, *Ascaris suum*), dennoch aber auch klinische Symptome hervorrufen können. Alle in Tab. 26.37, Tab. 26.38 und Tab. 26.39 aufgezählten Erregerarten können sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern oder vor allem bei Kindern zu Krankheiten führen.

Die meisten der genannten parasitären Erreger kommen weltweit – und daher auch in Mitteleuropa – vor, andere wiederum sind ausschließlich in den Tropen oder Subtropen verbreitet. Aufgrund der nach wie vor ungebrochenen Reiselust der Mitteleuropäer, aber auch wegen zahlloser Migrantinnen aus vielen verschiedenen Teilen der Welt, ist es heute nicht ausge-

schlossen, dass auch der in Mitteleuropa, ob in der Praxis oder im Krankenhaus, tätige Kinder- oder Lungenfacharzt, mit der Diagnostik und Therapie (sehr) seltener Parasiten und Parasitosen konfrontiert werden kann. Tab. 26.37 gibt deshalb eine synoptische Übersicht über die wichtigsten infrage kommenden Erreger mit Angaben über deren Verbreitung, die Krankheitsbilder, die sie verursachen können und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Im Folgenden soll aber vor allem jenen Lungenkrankheiten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, die in Mitteleuropa entweder sehr häufig sind (*Larva migrans visceralis*-Syndrom) oder gefährlich sein können (*Pneumocystis*-Pneumonie, zystische Echinokokkose). Eine Appendix vervollständigt dieses Kapitel, in dem einige wenige, aber sehr wichtige grundsätzliche Aspekte aufgezeigt werden, die differenzialdiagnostisch an Parasitosen, insbesondere bei Kindern, denken lassen sollen.

26.6.2 Spezifische Infektionen

Pneumocystis-Pneumonie

Pneumocystis jirovecii wurde im Jahre 1952 von Vanek und Jirovec als Erreger der »interstitiellen plasmacellulären Pneumonie der Säuglinge« vermutet und wird heute nicht mehr den »tierischen« Protozoen, sondern den Ascomycota (Schlauchpilze) zugeordnet. *P. jirovecii* gilt als Opportunist und wird heute fast nur mehr bei stark unterernährten oder immungeschwächten Kindern und Säuglingen (mit malignen Erkrankungen) beobachtet. Die Infektion des Menschen erfolgt aeren durch Inhalation ausgehusteter Zysten infizierter Menschen. Die PCP ist durch trockenen Reizhusten, (sub-)febrile Temperaturen, progredient verlaufende Belastungsdyspnoe und Gewichtsverlust klinisch charakterisiert. Die Diagnostik basiert auf bildgebenden Verfahren (z.B. Lungenröntgen, CT, HR-CT) einerseits und dem Nachweis des Erregers in der Bronchoalveolarlavage (BAL) durch labordiagnostische Methoden (PCR) andererseits. An Therapeutika stehen Cotrimoxazol (in manchen Fällen auch als Prophylaktikum einsetzbar), Caspofungin, Pentamidin und Atovaquon zur Verfügung.

Zystische Echinokokkose oder Hundebandwurm-Krankheit

■ Definition und Epidemiologie

Erreger der zystischen Echinokokkose (ZE) ist das Larven- oder Finnenstadium des »Dreigliedrigen Hundebandwurms« oder *Echinococcus granulosus*, der weltweit vorkommt und zwischen Hunden und Hundartigen (Endwirte) einerseits und herbivoren bzw. omnivoren Säugetieren (z.B. Schafe, Rinder, Schweine) als Zwischenwirten andererseits zirkuliert. Gebiete mit hohen Prävalenzen sind das Mittelmeergebiet, Afrika, Mittel- und Südamerika und viele Regionen Asiens. In Mitteleuropa ist die Prävalenz hingegen niedrig.

■ Pathophysiologie

Der Mensch erwirbt die ZE durch orale Aufnahme von *E. granulosus*-Eiern aus Hundefäzes durch Schmutz- und Schmier-

Tab. 26.37 Übersicht über die wichtigsten Parasiten, die in der Lunge des Menschen leben oder sich temporär in der Lunge aufhalten: Parasiten-Spezies, die sich ausschließlich in der Lunge lokalisieren

Parasit	Krankheit	Vorkommen	Übertragung	Lunge als Zielorgan für Parasiten	Klinische Symptomatik von Seiten der Lunge	Diagnostisches Procedere	Therapie (pädiatrische Dosierung)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumocystis-Pneumonie (PCP)	Weltweit	Aerogen	Lunge als einziges Zielorgan	Interstitielle Pneumonie: Atemnot, Fieber, Husten (vor allem bei immundefizienten Personen, bei Säuglingen); Hyper-IgM-Syndrom, SCID	Klinik, bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, MRT); Erregernachweis (PCR oder Kalkoffluorweiß-, Grocott-Gomori-Färbung) in der BAL, im Sputum, in Biopsiematerial	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol): TMP 15–20 mg/kg/Tag, SMX 75–100 mg/kg/Tag, oral oder i.v. in 3 oder 4 Dosen; 14–21 Tage
<i>Paragonimus</i> spp.	Paragonimose	Tropische und subtropische Gebiete Asiens, Afrikas und Südamerikas	Orale Aufnahme infektiöser Stadien (Metazerkarien) in nicht durchgegartem Krebsfleisch	Lunge als einziges Zielorgan	Pleuropneumonie (Husten, Dyspnoe, thorakale Schmerzen, Hämoptysen), urtikarielle Exantheme, Fieber, Eosinophilie	Nachweis von Zysten/Knoten (bis 4 cm Durchmesser) mit bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT, MRT); Nachweis der Wurmeier im Sputum, der BAL und im Stuhl; Nachweis spezifischer Antikörper im Serum (in Speziallaboratorien) möglich	Praziquantel 75 mg/kg KG/Tag in 3 Dosen, 2 Tage
<i>Dirofilaria immitis</i>	Pulmonale Dirofilariose	Europa (vor allem Mittelmeerraum); USA, Afrika	Perkutanes Einbringen infektiöser Stadien durch Stechmücken	Lunge als einziges Zielorgan	Knotenbildung (2–3 cm Durchmesser), meist asymptomatischer Verlauf	Meist zufällige Diagnosestellung bei Durchführung bildgebender Verfahren (z. B. Lungenröntgen)	Meist nicht therapiewürdig; chirurgische Entfernung möglich, kaum Erfahrung über Einsatz von Anthelminthika vorhanden

Tab. 26.38 Übersicht über die wichtigsten Parasiten, die in der Lunge des Menschen leben oder sich temporär in der Lunge aufhalten: Parasiten-Spezies, die kurzfristig in der Lunge lokalisiert sind

Parasit	Krankheit	Vorkommen	Übertragung	Lunge als Zielorgan für Parasiten	Klinische Symptomatik von Seiten der Lunge	Diagnostisches Prozedere	Therapie (pädiatrische Dosierung)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	(Intestinaler) Spulwurm-Befall	Weltweit	Orale Aufnahme infektiöser Wurmeier auf rohen Vegetabilien, mit kontaminiertem Wasser oder kontaminierten Händen	Lunge wird von Spulwurmlarven nur kurzfristig (ca. 1 Woche) durchwandert	Auftreten eosinophiler Infiltrate (Löffler Syndrom), Husten	Nachweis der Löffler-Infiltrate mit bildgebenden Verfahren (Lungenröntgen) möglich; Nachweis von Wurmeiern im Stuhl	Mebendazol 2-mal 100 mg, 3 Tage Pyrantelpamoat: 1-mal 11 mg/kg KG Albendazol: 1-mal 400 mg
<i>Ascaris suum</i>	Larva migrans visceralis-Syndrom	Weltweit	Orale Aufnahme infektiöser Wurmeier auf rohen Vegetabilien, mit kontaminiertem Wasser oder kontaminierten Händen	Lunge (und andere innere Organe) werden von den Larven des Schweinespulwurms nur temporär durchwandert	Auftreten eosinophiler Infiltrate (Löffler Syndrom), rezidivierende Bronchitis	Nachweis der Löffler-Infiltrate mit bildgebenden Verfahren (Lungenröntgen) möglich; Nachweis spezifischer Antikörper im Serum (wird nur in Speziallabors durchgeführt)	Albendazol: 15 mg/kg KG/Tag, 3 Wochen
<i>Toxocara canis, T. cati</i>	Larva migrans visceralis-Syndrom	Weltweit	Orale Aufnahme infektiöser Wurmeier auf rohen Vegetabilien, in kontaminiertem Wasser oder auf kontaminierten Händen	Lunge (und andere innere Organe) wird/werden von Hundebzw. Katzenspulwurmlarven nur temporär (ca. 1 Woche) durchwandert	Auftreten eosinophiler Infiltrate (Löffler Syndrom), rezidivierende Bronchitis	Nachweis der Löffler-Infiltrate mit bildgebenden Verfahren (Lungenröntgen) möglich; Nachweis spezifischer Antikörper im Serum	Albendazol: 15 mg/kg KG/Tag, 3 Wochen
<i>Ancylostoma duodenale, Necator americanus</i>	Hakenwurm-Befall	Tropen und Subtropen	Perkutanes Eindringen infektionstüchtiger (flariformer) Larven	Hauptlokalisation: Dünndarm; Lunge wird von Hakenwurmlarven nur temporär (ca. 1 Woche) durchwandert	Auftreten eosinophiler Infiltrate (Löffler Syndrom), Husten	Nachweis der Wurmeier im Stuhl	Mebendazol: 2-mal 100 mg, 2 Tage Pyrantelpamoat: 1-mal 11 mg/kg KG Albendazol: 1-mal 400 mg
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Zwergfadenwurm-Befall	Weltweit	Perkutanes Eindringen infektionstüchtiger (flariformer) Larven	Hauptlokalisation: Dünndarm; Auftreten von Strongyloides stercoralis-Infektionen der Lunge nur bei immungeschwächten Personen (Superinfektion)	Auftreten eosinophiler Infiltrate (Löffler Syndrom), Husten	Nachweis der Wurmlarven im Stuhl; bei extraintestinalem Befall (Gehirn, Lunge): Nachweis spezifischer Antikörper	Ivermectin (≥5 Jahre): 1-mal 200 µg/kg KG Albendazol: 1-mal 400 mg; Kinder ≤ 10 kg KG: 1-mal 200 mg

infektion mit kontaminierten Nahrungsmitteln, Händen oder kontaminiertem Wasser. Im Dünndarm schlüpft aus dem Ei eine Larve, die über die Darmschleimhaut und den Pfortaderkreislauf in die Leber gelangt, wo sie »hängenbleibt« und zu einer bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser messenden Zyste heranwachsen kann. Manche Larven passieren aber das Leberparenchym und gelangen hämatogen in die Lunge und/oder auch in andere innere Organe (z.B. Milz, Herz, Niere, ZNS).

■ Klinik und Diagnostik

Die zystische Echinokokkose ist im Kindesalter eine seltene Erkrankung, dennoch wurden in Österreich auch während der letzten drei Jahrzehnte immer wieder pulmonale (und auch in anderen Organen lokalisierte) *E. granulosus*-Infektionen unterschiedlich pathogener Stämme (Genotypen) diagnostiziert und therapiert. Die Inkubationszeit ist sehr variabel und kann wenige Monate bis zu mehrere Jahre betragen; Hauptsymptom sind thorakale Schmerzen, Husten, Dyspnoe, sehr selten auch Hämoptoe. Die Diagnose der pulmonalen Echinokokkose stützt sich vor allem auf bildgebende Untersuchungstechniken (Lungenröntgen, CT, MRT) (■ Abb. 26.41) und den Nachweis spezifischer Antikörper mit parasitologisch-serologischen Testmethoden. Die Sensitivität des Antikörpernachweises bei pulmonaler ZE ist allerdings bei Weitem nicht so hoch wie bei einer Leberechinokokkose. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass die Immunabwehr bei vielen Kindern noch nicht optimal ausgeprägt ist, sodass es nicht selten zu negativen serologischen Befunden kommen kann. Dennoch sollte bei Kindern mit Lungenzysten, insbesondere bei Kindern aus Endemiegebieten des *E. granulosus* (z. B. Mittelmeerraum), die zystische Echinokokkose differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

■ Therapie

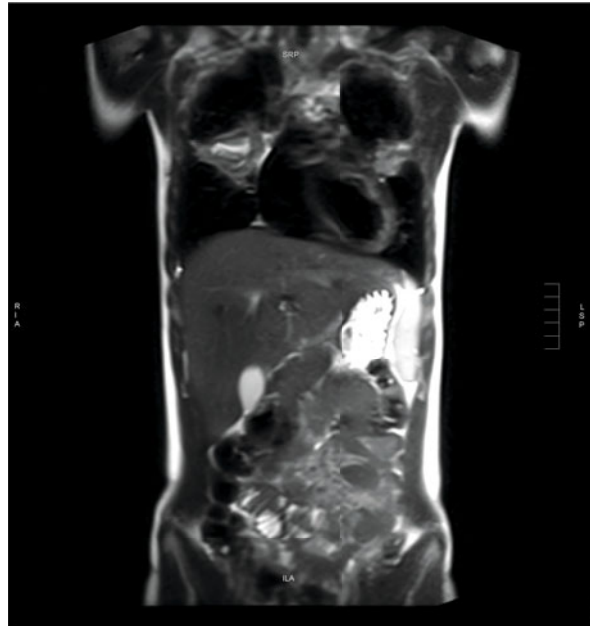
Die Therapie der (pulmonalen) Echinokokkose besteht in erster Linie in der chirurgischen Entfernung der Zysten unter vorsichtigem perioperativem Albendazolschutz, bei Inoperabilität auf der ausschließlichen Verabreichung von Albendazol über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre). Allerdings kann eine auch nur kurzzeitige (präoperative) Verabreichung von Albendazol im Einzelfall dazu führen, dass pulmonale Echinokokkuszysten »durchlässig« werden oder sogar rupturieren, sodass es zu Bluthusten, Aushusten von Zystenteilen oder sogar zu einem anaphylaktischen Schock kommen kann.

Larva-migrans-visceralis-Syndrom

■ Definition und Epidemiologie

Der Terminus »Larva-migrans-visceralis-Syndrom« (LMV) stellt einen Sammelbegriff für mehrere, verschiedene Krankheitsbilder dar, die durch verschiedene Würmer verursacht werden können; synonym können auch die Krankheitsbezeichnungen »Toxokarose (s. l.)« oder »Askaridiose« verwendet werden. Die drei wichtigsten und häufigsten Wurm-spezies sind:

- *Toxocara canis* (Hundespulwurm)
- *T. cati* (Katzenspulwurm)
- *Ascaris suum* (Schweinespulwurm)



■ **Abb. 26.41** 10-jähriges Kind mit *Echinococcus granulosus*-Herden in beiden Lungen: Die MRT-Untersuchung mit koronarer T2-gewichteter Sequenz zeigt in der rechten Lunge eine 5 cm im Durchmesser haltende, großteils zystische inhomogene Läsion mit relativ dicker Wand und dünnen, linearen intrazystischen Strukturen (Wasserlilien-Zeichen). In der linken Lunge zeigt sich ein ca. 3 cm im Durchmesser messendes uncharakteristisches Areal, das ebenfalls einer Echinokokkuszyste entspricht. (Mit frdl. Genehmigung von Prof. Dr. Ahmed Ba-Ssalamah, Univ.-Klinik für Radiodiagnostik Wien; Univ.-Doz. Dr. Winfried Rebhandl, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien)

Alle drei Spezies sind weltweit verbreitet, geradezu jede Hunde-, Katzen- und Schweinepopulation beherbergt die Parasiten. Die Tatsache, dass diese drei Spulwurmartarten auch den Menschen befallen und seine Gesundheit zum Teil erheblich gefährden können, ist allerdings erst seit wenigen Jahrzehnten bekannt, und auch die klinische Relevanz dieser Parasiten ist weithin unbekannt.

■ Pathophysiologie

Die erwachsenen, männlichen und weiblichen, 10–30 cm langen Spulwürmer leben im Dünndarm von Hunden und Füchsen (*T. canis*), Katzen (*T. cati*) bzw. Schweinen oder Wildschweinen (*A. suum*). Die Spulwurmweibchen produzieren pro Tag mehrere Zehntausend Eier, die mit den Fäzes in die Umwelt gelangen, wo sie nach Kontakt mit Luftsauerstoff nach 2–4 Wochen zu infektionstüchtigen Eiern heranreifen. Der Mensch akquiriert die Infektion durch orale Aufnahme der Eier mittels Schmutz- und Schmierinfektion über kontaminierte Lebensmittel (Vegetabilien) oder durch kontaminierte Hände nach Kontakt mit Erdboden oder dem Fell infizierter natürlicher Wirte. Bei nicht zu hohen Temperaturen und ausreichender Luftfeuchtigkeit können Spulwurmeier mehrere Monate, ja sogar einige Jahre infektionstüchtig bleiben.

■ **Tab. 26.39** Übersicht über die wichtigsten Parasitenspezies, die entweder akzidentell in den Menschen gelangen, bei immungeschwächten Personen oder Personen, bei denen im Verlauf anderer Parasitosen auch die Lunge befallen sein kann

Parasit	Krankheit	Vorkommen	Übertragung	Lunge als Zielorgan für Parasiten	Klinische Symptomatik von Seiten der Lunge	Diagnostisches Procedere	Therapie (pädiatrische Dosierung)
<i>Leishmania</i> spp.	Viszerale Leishmaniose	Tropische und subtropische Gebiete in Peru, Kolumbien, Ostafrika, Asien und im Mittelmeerraum	Perkutanes Einbringen infektiöser Stadien in die Blutbahn des Menschen durch Stechmücken	Lunge kann im Rahmen einer viszeralen Leishmaniose befallen sein	Pneumonien sind bei immundefizienten Personen nicht selten	Serologischer Nachweis von spezifischen Antikörpern; besser: Nachweis spezifischer DNA im EDTA-Blut oder Biopsiematerial	Fünftägige Antimonpräparate 20 mg/kg/Tag i.v., 20–28 Tage Pentamidin 2–4 mg/kg/Tag oder alle 2 Tage in bis zu 15 Dosen Miltefosin >3 LJ: 1,5–2,5 mg/kg KG/Tag oral über 28 Tage. Max. TD: 150 mg. Einnahme auf 1–3 ED verteilt zu den Mahlzeiten
<i>Acanthamoeba</i> spp., <i>Balamuthia mandrillaris</i>	Akanthamoeböse	Weltweit	Aerogen	Lungenbefall kann bei immungeschwächten Personen auftreten	Pneumonien sind bei immundefizienten Personen nicht selten (fokale Läsionen)	Nachweis spezifischer DNA in der BAL oder in Biopsiematerial	Therapieversuche mit Flucytosin, Pentamidin, Fluconazol, Sulfadiazin plus Azithromycin oder Clarithromycin sind möglich
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amöben-Lungen-Abszess	Weltweit	Durch orale Aufnahme von Amöbenzysten mit kontaminiertem Wasser und Lebensmitteln, durch kontaminierte Hände	Lungenbefall tritt nur sehr selten auf	Lungenabszesse können durch hämatogene Streuung oder durch Perforation von Leberabszessen (Nekrosen) entstehen; Atelektasen	Nachweis spezifischer Antikörper; Nachweis spezifischer DNA mittels PCR in Biopsiematerial	Metronidazol: 35–50 mg/kg/Tag in 3 Dosen, 10 Tage
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria tropica	Tropen und Subtropen	Perkutanes Einbringen infektiöser Stadien durch Stechmücken (Anophelen)	Lungenbefall als Komplikation bei der schweren Malaria tropica	Es kann in bis zu 10% der Fälle (vor allem bei Kleinkindern) zu Komplikationen mit Funktionsstörungen der Lunge durch Flüssigkeitseinlagerungen (Lungenödem) kommen	Blutausstrich, Dicker Tropfen, PCR	Chinindihydrochlorid 20 mg/kg als Loading-dose dann alle 8 h 10 mg/kg in 5% Glukose langsam (4h) iv über 3 Tage und Clindamycin (Dalacin) 20–40 mg/kg/Tag in 3 Dosen, 3 Tage Artesunate 2,4 mg/kg als Bolus zum Zeitpunkt 0, 12 h, 24 h, dann täglich über 7 Tage
<i>Toxoplasma gondii</i>	Pulmonale Toxoplasmose	Weltweit	Orale Aufnahme von infektiösen Stadien (Oozysten) aus dem Katzenkot, durch orale Aufnahme von nicht durchgegartem Fleisch (Schwein, Rind, Schaf, Hühner, Truthähne); Exazerbation einer bereits latent bestehenden Toxoplasmoseinfektion	Lungenbefall kann bei immungeschwächten Personen auftreten	Auftreten größerer Nekrosen; oft mit gleichzeitigem Befall des ZNS	Nachweis spezifischer DNA in Biopsiematerial	Pyrimethamin 2 mg/kg KG/Tag, oral (max. 100 mg) aufgeteilt auf 2 Dosen für 3 Tage als Loading-dose, dann 1 mg/kg KG/Tag, oral (max. 50 mg) kombiniert mit Sulfadiazin 4-mal 25–50 mg/kg KG/Tag, oral (max. 4-mal 1,5 g) kombiniert mit Folinäure. Alternativ kann bei Sulfonamidunverträglichkeit Sulfadiazin durch Clindamycin 4-mal 5–7,5 mg/kg KG (max. 4-mal 600 mg/Tag) i.v. oder oral ersetzt werden

Tab. 26.39 (Fortsetzung)

Parasit	Krankheit	Vorkommen	Übertragung	Lunge als Zielorgan für Parasiten	Klinische Symptomatik von Seiten der Lunge	Diagnostisches Prozedere	Therapie (pädiatrische Dosierung)
<i>Fasciola hepatica</i>	Ektopische Fasziole	Weltweit	Orale Aufnahme von infektiösen Stadien (Metazerkarien) auf rohen Vegetabilien (z. B. Kresse, Bärlauch)	Lungenbefall tritt nur sehr selten auf	Pleuropneumonie (Husten, Dyspnoe, thorakale Schmerzen, Hämoptysen; urtikarielle Exantheme, Fieber, Eosinophilie)	Nachweis spezifischer Antikörper im Serum; ev. genetische oder histologische Untersuchung von Biopsiematerial	Triclabendazol (≥5 Jahre): 10 mg/kg KG/Tag oral, 1–2 Tage (mit fettreicher Mahlzeit) Alternativ: Nitazoxanid: 1–3 Jahre: 100 mg oral q 12 h über 7 Tage 4–11 Jahre: 200 mg oral q 12 h über 7 Tage >12 Jahre: 500 mg oral q 12 h über 7 Tage
<i>Schistosoma mansoni</i> <i>Schistosoma japonicum</i>	Pulmonale Bilharziose tritt nur nach jahrelanger, unbehandelter Darm- und Leberbilharziose auf	Afrika, S-Amerika Asien	Perkutanes Eindringen infektiöser Zerkarien in stehenden oder sehr langsam fließenden Gewässern	Lungenbefall tritt nur sehr selten auf	Eigranulome, eine isolierte Lungenbilharziose tritt nicht auf; eine interstitielle Fibrose geht mit einer pulmonalen Hypertension einher	Nachweis von Wurmeiern im Stuhl, Nachweis spezifischer Antikörper im Serum, Nachweis spezifischer DNA in Biopsiematerial	Praziquantel 30 mg/kg KG/Tag, 6 Tage
<i>Echinococcus granulosus</i>	Zystische Echinokokkose	Weltweit	Orale Aufnahme von Wurmeiern aus Hundekot durch kontaminiertes Wasser kontaminierte Lebensmittel oder kontaminierte Hände	Hauptbefallsorgan ist die Leber; Lunge ist in etwa 15–20% der Echinokokkose-Fälle betroffenes Organ	Oft lange Zeit asymptomatisch bis symptomarm; thorakales Druckgefühl bei großen Zysten; bei Anschluss der Zyste(n) an das Bronchialsystem Husten (Hämoptysen) und Dyspnoe, allergische Reaktionen (urtikarielle Exantheme, anaphylaktischer Schock)	Nachweis von Lungenzysten mit bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT, MRT); Nachweis spezifischer Antikörper: Die Sensitivität der zur Verfügung stehenden serologischen Tests bei abschließlicher Lungenlokalisierung und besonders bei Kindern deutlich niedriger als bei Leberlokalisierung und bei Erwachsenen	Chirurgische Entfernung der Zyste(n) unter Albendazol-Schutz (10–15 mg/kg KG/Tag, mindestens 1 Woche, wenn möglich länger. Cave: Die Verabreichung von Albendazol bei einer pulmonalen Echinokokkose kann schon nach wenigen Tagen oder Wochen zu einem vermehrten Austritt von Parasitenweiß aus der Zyste und/oder zu einer Ruptur der Zyste führen
<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i>	Tropische pulmonale Eosinophilie	Tropische Gebiete in Asien (vor allem China), Amerika, Afrika, im Pazifik Tropische Gebiete in Indien, China, Indonesien, Thailand, Malaysia, Vietnam und auf den Philippinen	Perkutanes Einbringen infektiöser Stadien in die Blutbahn des Menschen durch Stechmücken	Hauptbefallsorgan: Lymphknoten, Lymphgefäße; Lunge nur temporär von Larven befallenes Organ	Diffuse eosinophile Entzündungsreaktionen können zur Lungenfibrose führen	Nachweis der Mikrofilarien im Blut; Antikörpernachweis im Serum	Ivermectin (≥5 Jahre): 1-mal 100–200 µg/kg KG; kann kombiniert werden mit einer einmaligen Gabe von 400 mg Albendazol



■ **Abb. 26.42** Eine aus dem Ei (Durchmesser: 85 µm) schlüpfende Larve von *Toxocara canis*, dem Erreger des Larva-migrans-visceralis-Syndroms

Im Dünndarm des Menschen schlüpfen aus den Spulwurmeiern Larven, die in die Darmmukosa eindringen und über den Pfortaderkreislauf in die Leber gelangen, anschließend hämatogen in das Herz, die Lunge und über den großen Blutkreislauf in nahezu alle Organe transportiert werden können (■ Abb. 26.42).

■ Klinische Symptome

Da der Mensch für alle drei Spulwurm-Spezies einen Fehlwirt darstellt, können sich die etwa 200 µm langen Larven nicht zu erwachsenen Tieren weiterentwickeln, sie bleiben Zeit ihres Lebens Larven, die allerdings viele Jahre am Leben bleiben und die Gesundheit des befallenen Menschen nachhaltig beeinträchtigen können. *Toxocara* spp.- und *Ascaris suum*-Larven induzieren im Menschen (wie auch in anderen Fehlwirten, z.B. Mäusen, Hasen, Hühnern, Puten) Entzündungsreaktionen, die auch überschießend sein können, was sich besonders bei Befall des Auges, insbesondere des Augenhintergrundes, besonders negativ auf den Visus auswirken kann. Obwohl die meisten Infektionen klinisch unauffällig verlaufen, kommt es in Abhängigkeit von der Organlokalisierung der Spulwurm-Larven in manchen Fällen zur klinischen Manifestation in Form des LMV-Syndroms, des okulären Larva migrans-Syndroms (OLM), der »covert toxocarosis«, »common toxocarosis« oder der Neurotoxokarose. *Ascaris suum*-Larven sind bislang ebenfalls als Erreger eines Larva migrans visceralis-Syndroms (s. l.) beschrieben worden. In Österreich wird geschätzt, dass die jährliche Inzidenz einer klinisch manifesten Toxokarose (und Askaridiose) einige (wenige) hundert Fälle umfasst. Für Deutschland muss daher eine Inzidenz von mehreren tausend Toxokarose- (und Askaridiose-) Fällen pro Jahr angenommen bzw. vermutet werden, die allerdings nur in den seltensten Fällen diagnostiziert und behandelt werden.

Es sind vor allem Landwirte und Tierärzte und andere direkt oder indirekt mit Haustieren befasste Gruppen von

Menschen, die ein hohes Infektionsrisiko für *Toxocara*- und *Ascaris suum*-Infektionen aufweisen. Aber auch (Klein-)Kinder sind aufgrund ihres Verhaltens (Spielen in privaten oder öffentlichen Sandkisten und Parkanlagen, Pika-Syndrom, Geophagie, enger Kontakt mit Hunden und Katzen) diesen Spulwurminfektionen besonders ausgesetzt.

Rezidivierende Bronchitiden, periphere Eosinophilie, (eosinophile) Lungeninfiltrate, Hypergammaglobulinämie, Hepatomegalie sind einige der wichtigsten Parameter, die an ein LMV-Syndrom s. l. denken lassen sollten.

■ Diagnostik

Die klinische Verdachtsdiagnose eines LMV-Syndroms kann laboridiagnostisch durch Nachweis spezifischer Antikörper (z.B. mittels ELISA und Westernblot) untermauert oder ausgeschlossen werden. Die Sensitivität serologischer Tests liegt heute bei deutlich über 90%, beim OLM-Syndrom oder bei Vorliegen einer ZNS-assoziierten Symptomatik kann der Antikörperspiegel niedrig, mitunter sogar negativ, sein; dies ist insbesondere bei Kindern zu berücksichtigen.

■ Therapie

Eine klinisch manifeste Toxokarose und Askaridiose mit einer Eosinophilie und/oder unspezifischen IgE-Erhöhung sollte antihelminthisch behandelt werden. Der Wirkstoff der Wahl ist Albendazol, das in einer Dosierung von 2-mal 400 mg/Tag (oder: 10–20 mg/kg KG/Tag) für 2, besser 3 Wochen gegeben werden soll. Bei Augen- oder ZNS-Befall sollte entweder ausschließlich mit Kortikosteroiden behandelt oder eine Albendazoltherapie unter Kortikosteroidschutz verabreicht werden.

26.6.3 Zusammenfassung

Grundsätzlich sind es natürlich zum einen meist die klinischen Symptome, die den (kleinen) Patienten zum Arzt für Allgemeinmedizin oder zum Pädiater führen. Zum anderen kann aber bereits die Reise- oder Herkunftsanamnese ausschlaggebend dafür sein, an einen Befall oder eine Infektion mit (bestimmten) Parasiten zu denken oder ihn auszuschließen. Es ist nicht unwichtig zu wissen, ob es sich um mittel-europäische Touristen nach Urlaubsaufenthalten im Mittelmeergebiet, in den Tropen oder Subtropen, oder Migranten aus Ländern mit Kriegswirren oder Ländern mit niedrigem Hygiene-Standard handelt oder um Kinder, die Mitteleuropa (z.B. Deutschland, Österreich, Schweiz) nie verlassen haben.

Auch wenn die klinischen Symptome oft sehr unspezifisch sind und die unterschiedlichsten Organsysteme betreffen können, so sollte bei Verdacht auf eine Infektionskrankheit nicht nur an die Möglichkeit von bakteriellen oder viralen Infektionen, sondern auch an Infektionen mit Parasiten (im engeren Sinn) gedacht werden. Es gibt allerdings einen laboridiagnostischen Parameter, der bereits sehr schnell an eine Parasitose (vor allem Helminthose), insbesondere bei Kindern, denken lassen sollte, und das ist das Phänomen einer (rezidivierenden) Eosinophilie (► Übersicht).

Appendix: Hilfreiches zur Differenzialdiagnose einer Parasitose

Frage 1: An welche Parasiten ist grundsätzlich bei rezidivierender Eosinophilie (>600/µl Blut, 2–4%) zu denken:

- Bei ausschließlich in Mitteleuropa lebenden Kindern: *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium dendriticum*, *Opisthorchis felinus*, *Diphyllobothrium latum*, *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *T. cati*, *Trichinella* sp., *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Anisakis* spp., *Dirofilaria* spp.
- Bei Kindern nach Aufenthalt in den Tropen oder Subtropen: An die oben angeführten Parasiten und zusätzlich an: *Schistosoma* spp., *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Echinostoma* spp., *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus* spp., *Ancylostoma brasiliense*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Gnathostoma* spp., *Angiostrongylus cantonensis*, *Capillaria philippinensis*, *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*.

Frage 2: Bei welcher Symptomatik und bestehender Eosinophilie ist an welche Parasiten zu denken?

- Bei Symptomen seitens der Lunge: *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *T. cati*, *Dirofilaria immitis*, *D. repens* (sehr selten), *Strongyloides stercoralis* (bei Immungeschwächten), *Paragonimus* spp., *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* (tropische pulmonale Eosinophilie)
- Bei Symptomen seitens der Haut: *Fasciola hepatica*, *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *T. cati*, *Trichinella* sp., *Strongyloides stercoralis*, *Anisakis* spp., *Dirofilaria repens*, *D. immitis*, *Schistosoma* spp., *Paragonimus* spp., *Ancylostoma brasiliense*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Gnathostoma* spp., *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*
- Bei Symptomen seitens des Magendarmtrakts (inkl. der Leber und des Gallensystems): *Dicrocoelium dendriticum*, *Diphyllobothrium latum*, *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *T. cati*, *Trichinella* sp., *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Anisakis* spp., *Schistosoma* spp., *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Echinostoma* spp., *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Capillaria philippinensis*
- Bei Symptomen seitens des Zentralnervensystems: *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *T. cati*, *Trichinella* sp., *Gnathostoma* spp., *Angiostrongylus cantonensis*
- Bei Symptomen seitens der Muskulatur und/oder der Gelenke: *Taenia solium*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *T. cati*

Literatur

Epidemiologie

- Heininger U. Impfratgeber. Impfpfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene, 6. Aufl. 2010, UNI-MED, Bremen Infektionsschutzgesetz. www.juris.de
- Robert Koch-Institut. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012. Epidemiol Bull 2012; 30: 283–310
- Spieß H, Heininger U, Jilg W. Impfkompandium, 7. Aufl. 2011; Thieme, Stuttgart

Obere Atemwege

- Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012; 54: e72–112
- Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children. A Systematic Review. JAMA 2010; 304: 2161–2169
- DeMuri GP, Wald ER. Acute Bacterial Sinusitis in Children. N Engl J Med 2012; 367: 1128–34
- De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2012; 15; 2: CD004976
- DGPI. DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2009
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013; 131: e964–99
- Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. Epidemiol Infect 1993; 110: 145–60
- Simasek M, Blandino DA. Treatment of the Common Cold. Am Fam Physician 2007; 75: 515–20
- Weigl JAI, Puppe W, Meyer CU, et al. Ten years' experience with year-round active surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children. Eur J Pediatr 2007; 166: 957–966

Untere Atemwege

Pneumonie

- British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood Thorax. 2002; 57 Suppl 1: i1–24
- Coote N, McKenzie S. Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias. Paediatr Respir Rev. 2000; 1(1): 8–13

Pleuropneumonie

- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374(9693): 893–902
- Cevy-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. Eur J Pediatr. 2009; 168(12): 1429–1436
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. Thorax 2002; 57 Suppl 1: i1–24
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 53(7): e25–76. Epub 2011 Aug 31

- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377(9773): 1264–1275
- Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G et al. Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1: i1–21
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25–76
- Kokoska ER, Chen MK; New Technology Committee. Position paper on video-assisted thoracoscopic surgery as treatment of pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 289–293
- Carter E, Waldhausen J, Zhang W, Hoffman L, Redding G. Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 475–478
- Tuberkulose**
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Target tuberculin test, and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4): S221–S247
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011
- Diel R, Loytved G, Nienhaus A, et al. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. *Pneumologie* 2011; 65: 359–378
- Magdorf K. Tuberkulose und nicht tuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI. DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5. Aufl., Georg Thieme Verlag KG 2009
- Donald P, van Helden S. AUREUS (Hrsg.) Antituberculosis Chemotherapy. Karger 2011
- Kaufmann, S. H. Fact and fiction in tuberculosis vaccine research: 10 years later. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 633–640
- Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselting AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; ##
- Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2010. Robert Koch-Institut, Berlin, 2012
- Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011. Robert Koch-Institut, Berlin, 2012
- Schaaf HS, Zumla A (Hrsg.) Tuberculosis. A comprehensive clinical reference. Saunders Elsevier 2009
- Schaberg T, Bauer T, Castell S, et al. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2012. Epub 2012 Feb 16 ##
- Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 785–93
- The Sentinel Project. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2012. (http://sentinelproject.files.wordpress.com/2012/12/sentinel_project_field_guide_2012_dec.pdf)
- Tully G, Kortsik C, Hohn H, et al. Highly focused T cell responses in latent human pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 2005; 174: 2174–2184
- Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1948; 29: 245–251
- Walzl G, Ronacher K, Hanekom W, Scriba TJ, Zumla A. Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 343–354
- World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
- Nosokomiale Infektionen**
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. *Pediatrics* 2007; 120: 650–65
- Bigham MT, Amato R, Bondurant P, et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009; 154: 582–587.e2
- Bourgeois FT, Valim C, McAdam AJ, Mandl KD. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics*. 2009; 124: e1072–80
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360: 588–98
- Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2009; 339: b3675
- Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 291–300
- Mills JM, Harper J, Broomfield D, Templeton KE. Rapid testing for respiratory syncytial virus in a paediatric emergency department: benefits for infection control and bed management. *J Hosp Infect* 2011; 77: 248–51
- Saiman L, Siegel J; Cystic Fibrosis Foundation. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: S6–52
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
- Atemwegsinfektionen bei Immundefizienz**
- Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1043–51
- Baumann U, et al. Primäre Immundefekte – Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosestellung. Unimed Verlag, Bremen 2010
- Conley ME. Genetics of hypogammaglobulinemia: what do we really know? *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 466–71
- Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V. Complement component deficiencies in human disease. *Presse Med* 2006; 35: 861–70
- Durandy A, Peron S, Fischer A. Hyper-IgM syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 369–76
- Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1356–9
- Klein C. Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 399–413
- Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immuno-

- deficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161–78
- Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration* 2007; 74: 264–75
- Pachlopnik Schmid JM, Junge SA, Hossle JP et al. Transient Hemophagocytosis With Deficient Cellular Cytotoxicity, Monoclonal Immunoglobulin M Gammopathy, Increased T-Cell Numbers, and Hypomorphic NEMO Mutation. *Pediatrics* 2006; 117(5): e1049–56
- Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522–9
- Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 611–7
- Seger RA (2011) Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol* 18: 36–41
- Yong PF, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 367–86

HIV

- HIV Buch. 2010. <http://www.hivbuch.de>
- Abdool Karim, S.S., et al., Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 697–706
- Centers for Disease Control and Prevention, 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994(43): 1–10
- Gona P, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006 296(3): 292–300
- Hesseling AC, et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin Infect Dis* 2009; 48(1): 108–114
- Hesseling AC, et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 2006; 42(4): 548–58
- McNally LM, et al. Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study. *Lancet* 2007; 369(9571): 1440–51
- Meintjes G, Wilkinson RJ. Optimum timing of antiretroviral therapy for HIV-infected patients with concurrent serious opportunistic infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50(11): 1539–41
- Mofenson LM, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-11): 1–166
- Zampoli M, et al. Prevalence and outcome of cytomegalovirus-associated pneumonia in relation to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(5): 413–7
- Zar HJ. Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(1): 1–10

Pulmonale Infektionen bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen

- Groll AH, Lehrnbecher T, Simon A, Ritter J. Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. *Paediatrische Haematologie und Onkologie*. Heidelberg; Springer Verlag 2005: 978–1009
- Groll AH, Sehrt P, Ahrens P, Schwabe D. Differentialdiagnose pulmonaler Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Monatschr Kinderheilkunde* 1997; 145: 1197–1207
- Groll AH, Werner C, Tebbe J, et al. Pulmonale Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen und nach Blutstammzelltransplantation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2011; 159: 233–241
- Jancel T, Penzak SR. Antiviral therapy in patients with hematologic malignancies, transplantation, and aplastic anemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 230–47
- Lehrnbecher T, Koehl U, Wittekindt B, et al. Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2008; 9: 269–78
- Maschmeyer G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic cancer patients. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 510–6
- Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 21–32
- Tragiannidis A, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 258–67
- Walsh TJ, Roilides E, Groll AH, Gonzalez C, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA and Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA 2006: 1269–1329

Parasitosen

- Auer H, Aspöck H. Die zystische und die alveoläre Echinokokkose – Die gefährlichsten Helminthosen Mitteleuropas. *Denisia* 2002; 6: 333–353
- Auer H, Aspöck H. Toxokarosen: Hundespulwurm und Katzenspulwurm als Erreger einer Vielfalt von Erkrankungen des Menschen. *Denisia* 2002; 6: 365–378
- Auer H, Aspöck H. Nosologie und Epidemiologie der Toxokarose des Menschen – die aktuelle Situation in Österreich. *Wien Klin Wschr* 2004; 116 (4): 7–18
- Auer H, Aspöck H. Die Diagnostik der Toxocara-Infestationen und der Toxokarose des Menschen. *J Lab Med* 2006; 30: 1–12
- Auer H, Walochnik J. Humanparasitologische Diagnostik. In: Hiepe T, Lucius R, Gottstein B (Hrsg.) *Allgemeine Parasitologie*, 1. Aufl. Parey-Verlag 2006: 340–354
- Auer H, Stöckl C, Suhendra S, Schneider R. Sensitivität und Spezifität neuer kommerziell erhältlicher Test zum Nachweis von Echinococcus-Antikörpern. *Wien Klin Wschr* 2009; 121: 37–41
- Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans; report of three cases. *Pediatrics* 1952; 9: 7–19
- Crozier F. Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis: current therapies and recommendations *J Pediatr Oncol Nurs* 2011; 28: 179–1984
- Dincer SI, Demir A, Sayar A, Gunluoglu MZ, Kara HV, Gurses A. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease: a comparison of children and adults. *J Ped Surg* 2006; 41: 1230–1236
- Finsterer J, Auer H. Neurotoxocarosis. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2007; 49: 279–287

- Kiess W, Merckenschlager A, Pfäffle R, Siekmeyer W (Hrsg.) Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin. Strategien für Klinik und Praxis. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München 2007: 1318
- Krammer B, Auer H, Pernecky E, Wiesbauer P Echinokokkose im Kindesalter. Pädiatr Prax 2003; 63: 59–69
- Mallik MS, Al-Qahtani A, Al-Saadi MM, Al-Boukai AA. Thoracoscopic treatment of pulmonary hydatid cyst in a child. J Ped Surg 2005; 40: E35–E37
- Ng B, Dipchand A, Naftel D, Rusconi P, Zaoutis T, Erik Edens R. Outcomes of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia infections in pediatric heart transplant recipients Ped Transpl 2011; 15: 844–848
- Parekar SV, Gupta RK, Shah H, et al. Experience with video-assisted thoracoscopic removal of pulmonary hydatid cysts in children. J Ped Surg 2009; 44: 836–841
- Phillis JA, Harrold AJ, Wkiteman GV, Perelmutter L. Pulmonary infiltrates, asthma, and eosinophilia due to *Ascaris suum* infestation in man. N Engl J Med 1972; 286: 965–970
- Pinelli E, Willers SM, Hoek D, et al. Prevalence of antibodies against *Ascaris suum* and its association with allergic manifestations in 4-year-old children in the Netherlands: the PIAMA birth cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 1327–1334
- Rauhofer U, Prager G, Hörmann M, et al. Cystic echinococcosis of the thyroid gland in children and adults. Thyroid 2003; 13: 497–502
- Rebhandl W, Turnbull J, Felberbauer FX, et al. Pulmonary Echinococcosis (Hydatidosis) in Children: results of Surgical treatment. Ped Pulmonol 1999; 27: 336–340
- Rieger Ch, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M. Pädiatrische Pneumologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York 2004; 2. Aufl. 1085
- Saltzman RW, Albin S, Russo P, Sullivan KE. Clinical Conditions Associated With PCP in Children. Ped Pulmol 2012; 47: 510–516
- Samuel CM, Whitel AW, Corcoran C, et al. Improved detection of *Pneumocystis jirovecii* in upper and lower respiratory tract specimens from children with suspected *Pneumocystis* pneumonia using real-time PCR: a prospective study. BMC Infect. Dis 2011; 11: 329–334
- Schneider R, Gollackner B, Schindl M, Tucek G, Auer H. Echinococcus canadensis G7 (pig strain) – an underestimated cause of Cystic Echinococcosis in Austria – Am J Trop Med Hyg 2010; 82: 871–874
- Sakai S, Shida Y, Takahashi N, et al. Pulmonary lesions Associated With Visceral Larva Migrans Due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: Imaging of Six Cases. AJR 2006; 186: 1697–1702
- Singer OC, Conrad F, Jahuke K, Hattingen E, Auer H, Steinmetz H. Severe meningoencephalomyelitis due to CNS-Toxocarosis. J Neurol 2010; 258: 696–698
- Southeast Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEQUAMAT) group. Lancet 2005; 366: 717
- Vanek J, Jirovec O (1952) Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by *Pneumocystis carinii*. Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg 1952; 158: 120–1277
- World Health Organization (WHO). Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis. WHO Informal Working group on Echinococcosis. Bull WHO 1996 74: 231–242v