

Pneumonie – Geschichtliche Entwicklung, Status quo und Ausblick

Pneumonia – Historical Development, Current Status, Future Prospects

Autor

T. Welte

Institut

Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

eingereicht 21. 7. 2010
akzeptiert 21. 7. 2010

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255679>
Pneumologie 2010; 64:
560–566 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tobias Welte
Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
welte.tobias@mh-hannover.de

Zusammenfassung



Die Lungenentzündung (Pneumonie) ist eine der ältesten Erkrankungen der Menschheitsgeschichte mit einer hohen Morbidität und Letalität. Die Einführung der modernen Antibiotikatherapie hat daran nichts geändert, sondern im Gegenteil neue Probleme und Herausforderungen mit sich gebracht. Patienten werden älter und multimorbider, Erreger resistent gegen Antibiotika. Eine verbesserte Diagnostik und die Einführung risikostratifizierter Therapiemaßnahmen hat zu einer Vereinheitlichung der Therapie beigetragen. Impfstrategien haben sich für bestimmte Erreger bewährt. Während jahrzehntelang der Kampf gegen die Erreger im Vordergrund der Pneumoniebehandlung stand, spielt zunehmend die Abwehrlage des Menschen eine Rolle für die Forschung. Die Modulation des Immunsystems gilt als der wesentliche Ansatz, die Herausforderungen der Zukunft in der Infektiologie bewältigen zu können.

Geschichte



Die Lungenentzündung ist eine der ersten in der Literatur beschriebenen Infektionskrankheiten überhaupt. Schon lange vor der Entdeckung der Antibiotika wurden verschiedene Naturheilmittel benutzt und durchaus auch als erfolgreich beschrieben (Übersicht bei [1], [Abb. 1](#)). Auch wenn die Sterblichkeit an Pneumonie in der Vor-Antibiotika Zeit hoch war – abhängig von Risikofaktoren wie Alter, allgemeinem Gesundheitsstatus und Begleiterkrankungen – konnte die Krankheit durchaus ohne bleibenden Schaden überlebt werden [2] ([Abb. 2](#)). Die letzte publizierte plazebokontrollierte Pneumonie-Studie stammt aus dem Jahr 1938 und überprüfte die Wirksamkeit eines der ersten Sulfonamide, die Sterblichkeit war 8% in der Verumgegenüber 27% in der Plazebogruppe [3] ([Abb. 3](#)).

Abstract



Pneumonia is one of the oldest and best known diseases in mankind. Morbidity and mortality of this disease are remarkable. This has not been changed with the development of modern antibiotic therapy. On the contrary new challenges have arisen, more elderly and comorbid patients are involved and an increase in antibiotic resistance has appeared. An improvement in diagnosis and the introduction of risk stratification approaches has led to a standardisation in therapy. Vaccination strategies for special pathogens like *S. pneumoniae* have reduced the burden of disease. For decades research was focused on the development of new antibiotics. The failure of this strategy has directed more attention to the host-pathogen interaction. Modulation of innate immunity is one of the key issues to overcome the future challenges in this field.

Immerhin 72% der – moderat kranken – Patienten dieser Studie überlebten ohne antibakterielle Therapie aufgrund ihrer guten körpereigenen Abwehr, ein Faktum, das in der Diskussion über zukünftige Therapieprinzipien wieder an Bedeutung gewinnen dürfte.

Im Vor-Antibiotika-Zeitalter haben sich wahrscheinlich die Erreger zwischen den im häuslichen Bereich und den im Krankenhaus erworbenen Pneumonien nicht unterschieden. Mit der Einführung der Antibiotika und der Intensivierung der Therapie – zunächst vor allem der chirurgischen Maßnahmen – kam es jedoch zu einer Selektion von krankenhaustypischen Erregern. Daher wurde zunächst zwischen ambulant erworbener (englisch: community acquired pneumonia, CAP) und im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie unterschieden. Infolge der Verbesserung der Beatmungstherapie, die von Mitte der 70er-Jahre an Beatmungszeiten



Abb. 1 Kommentar zu „Über die Erkenntnis und Heilung der Pneumonie“ von E. Horn in der Allgemeinen Literatur-Zeitung 1803.

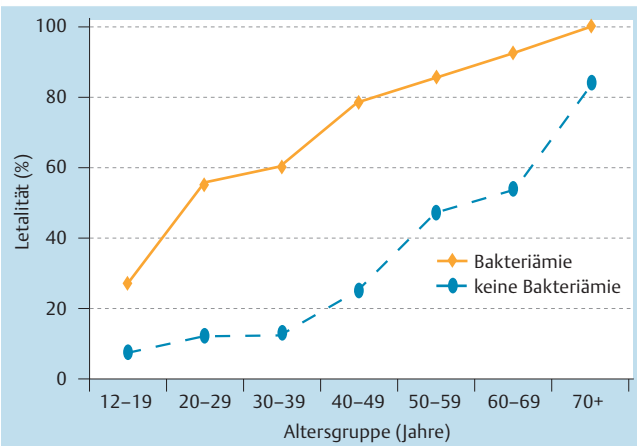


Abb. 2 Sterblichkeit an Pneumonie ohne antibiotische Therapie (modifiziert nach [2]).

über mehr als drei Tage möglich machte, dafür jedoch – in erster Linie aufgrund des gesteigerten Aspirationsrisikos – das Risiko für Pneumonien deutlich erhöhte, wurden die beatmungsassoziierte Pneumonie (englisch: ventilator associated pneumonia, VAP) als Untergruppe der nosokomialen Pneumonien etabliert. Da die VAP im Wesentlichen für die Morbidität und Letalität von Krankenhauspatienten verantwortlich ist, werde ich mich im Folgenden weitgehend auf diese Form der Pneumonie konzentrieren.

Die schnelle Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin und der Hochdosis-Chemotherapie im hämatologisch onkologischen Bereich führte dazu, dass pulmonale Infektionen mit op-

TREATMENT OF PNEUMONIA WITH 2-(p-AMINO BENZENESULPHONAMIDO) PYRIDINE

By G. M. EVANS, M.D. Birm., M.R.C.P. Lond.
 AND
 WILFRID F. GAISFORD, M.D., M.R.C.P. Lond.
 PHYSICIANS TO DUDLEY ROAD HOSPITAL, BIRMINGHAM

Lancet 1938;11: 14-19.

TABLE I.—CASE-MORTALITY RATE TREATED CASES

Age in years	8-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60 and over.	Total.
Cases ..	31	20	18	13	13	5	100
Deaths ..	1	0	1	2	3	1	8

CONTROL CASES

Age in years	8-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60 and over.	Total.
Cases ..	25	19	24	22	6	4	100
Deaths ..	1	5	5	9	4	3	27

* p = 0.0004

Abb. 3 Plazebokontrollierte Studie – Sulphonamid versus Plazebo (modifiziert nach [3]).

portunistischen Erregern – wie dem Zytomegalievirus oder Pilzinfektionen – vermehrt auftraten, für die vollkommen neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen nötig wurden, die im Rahmen dieses Artikels nicht weiter diskutiert werden können.

Epidemiologie

In Deutschland konnten durch das vom BMBF geförderte Netzwerk Ambulant Erworbene Pneumonie (CAPNETZ) wesentliche Erfahrungen über Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [4] gewonnen werden. Das nationale Krankenhaus Surveillance System KISS lieferte Daten zu nosokomialen Pneumonien [5].

Die Inzidenz der CAP in Deutschland beträgt – je nach verwendeter statistischer Methode – 3,7 bis 10,1 pro 1000 Einwohnern und liegt damit im europäischen Mittel [6]. Von den in etwa 400 000 bis 680 000 CAP-Fällen in Deutschland pro Jahr werden 200 000 Patienten stationär behandelt [7]. Die Sterblichkeit im ambulanten Bereich ist niedrig, bei hospitalisierten Patienten mit knapp 14% hoch, sie ist abhängig vom Alter des Patienten und seinen Ko-Morbiditäten. Wesentliche, die Prognose der Pneumonie beeinflussende Begleiterkrankungen sind dabei die chronische Herzinsuffizienz, die chronische Niereninsuffizienz, die strukturelle Lungenerkrankung, die Leberzirrhose, eine neurologische Grunderkrankung und eine Tumorerkrankung [7]. In den letzten Jahren wurde intensiv diskutiert, ob die Pneumonie bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen als eine besondere Krankheitsentität anzusehen sei, für Europa konnte jedoch nicht belegt werden, dass sich das Erregerspektrum – und damit die Auswahl der empfohlenen Antibiotika – von dem von Patienten mit klassischer ambulant erworbener Pneumonie unterscheidet [8]. CAP ist eine Erkrankung jedes Lebensalters, das mittlere Alter ist jedoch mit knapp 76 Jahren hoch. 2009 waren mehr als ein Drittel aller hospitalisierten Patienten mit CAP über 80 und fast 10%

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Differenzialdiagnose des radiologischen Infiltrats im Röntgen-Thoraxbild (modifiziert nach [18]).

Diagnose	Merkmale
Pneumonie	kein pathognomisches Zeichen Luftbronchogramm wegweisend
Tuberkulose	Infiltrate mit zentraler Einschmelzung
pulmonale Stauung	muss kein homogenes Infiltrat sein, auf Herzgröße achten
Lungeninfarkt	an Lungenembolie denken, vor allem bei pleuranahem Infiltrat
Tumor	häufige Rezidive nach primärem Therapieerfolg
Systemerkrankung	interstitielle Lungenerkrankungen und Erkrankungen aus dem vaskulitischen Formenkreis; CT, Biopsie wegweisend

über 90 Jahre. Die Sterblichkeit steigt linear mit dem Alter an, vom 30. Lebensjahr an nimmt sie pro Lebensdekade um 2–3% zu. Die Gesamtinzidenz der VAP beträgt im Bereich internistischer Intensivstationen 12,1%, das entspricht 16,5 Fällen pro 1000 Patiententagen [9]. Der Einfluss dieser Infektionen auf Morbidität und Letalität von Intensivpatienten ist hoch, insgesamt muss man von einer zusätzlichen Sterblichkeit von 30% durch Infektionen ausgehen [10]. Resistente Erreger tragen besonders zur Kostensteigerung bei [11]. Die Kosten für die Behandlung einer nosokomialen Pneumonie – vor allem aufgrund der Verlängerung der Intensivliegezeit – betragen etwa 7500,- €, was bei einer Inzidenz von 100 000 bis 120 000 beatmungsassoziierten Pneumonien/Jahr in Deutschland zu einer Belastung des Gesundheitssystems von 750 Millionen Euro führt [12].

Erreger und Resistenz

Eine definitive Klärung der Ätiologie einer ambulant erworbenen Pneumonie gelingt selten. Der am häufigsten identifizierte Erreger ist weltweit *Streptokokkus pneumoniae* (Pneumokokken, in ca. 30–50% aller Fälle), gefolgt von *Mykoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (beide ca. 10%) und *Legionella pneumophila* (ca. 3–5%). *Staphylokokkus aureus* und Enterobacteriaceae wie *E. coli* und *K. pneumoniae* spielen bei älteren und ko-morbiden Patienten eine Rolle. *Pseudomonas aeruginosa* findet sich im ambulanten Bereich fast ausschließlich bei Patienten mit struktureller Lungenerkrankung (fortgeschrittener COPD mit Bronchiektasen) und muss nur bei diesen Risikopatienten in der empirischen Therapie berücksichtigt werden [13]. Mischinfektionen mit mehreren Erregern sind möglich, aber eher selten. Die Bedeutung von Viren (vor allem von Influenza A/B im Herbst/Winter) ist nicht abschließend geklärt. Wahrscheinlich lösen sie nur in seltenen Fällen selbst eine Pneumonie aus. Sie sind jedoch in der Lage, das Atemwegsepithel zu schädigen und die Immunabwehr negativ zu beeinflussen, sodass der Weg für bakterielle Infektionen, insbesondere Pneumokokkeninfektionen, bereitet wird.

Wesentliche Resistenzen der wichtigsten Erreger der CAP gegenüber den gängigen Antibiotika wurden in Deutschland nicht beobachtet, die zeitweise Unwirksamkeit von Makrolidantibiotika ist aus verschiedenen Gründen – Pneumokokkenimpfung bei Kindern, geringerer Verbrauch dieser Antibiotikaklasse – nicht mehr von Bedeutung für die Therapieplanung.

Das Erregerspektrum der VAP hat sich im letzten Jahrzehnt deutlich verändert. *Staphylokokkus aureus*, Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* sind dabei die wesentlichen Erreger [14]. Früher wurde bei der VAP zwischen früher („early onset“) und später („late onset“, vom fünften Tag der Beatmung an) Pneumonie unterschieden. Da die VAP jedoch zunehmend das Problem chronisch kranker, vielfach vorbehandelter Patienten ist, verliert sich der Unterschied im Erregerspektrum immer mehr, sodass die Frage der Beatmungsdauer nicht mehr therapieentscheidend ist [14].

Seit Mitte der 90er-Jahre ist für alle wichtigen nosokomialen Pneumonieerreger eine Zunahme von Resistenzen – Methicillin resistente *Staphylokokkus aureus* (MRSA), Breitspektrumbetalaktamasen-bildende Enterobacteriaceae (englisch: extended spectrum betalactamases, ESBL), Betalaktam und Fluorchinolon-resistente *Pseudomonas* – gegen Standardantibiotika zu beobachten [15]. In Einzelfällen ist der Erreger gegenüber keinem der bekannten Antibiotikagruppen sensibel [16].

Die sich kontinuierlich verändernde Erregerepidemiologie muss in der Planung der Antibiotikatherapie berücksichtigt werden. Dabei ist jedoch die infektionsepidemiologische Variabilität hoch. Nicht nur zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, sondern sogar zwischen Krankenhäusern derselben Stadt oder verschiedenen Intensivstationen eines Krankenhauses kann es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten Erreger und therapierelevanten Resistenzen geben [17]. Erreger- und Resistenzstatistiken sollten daher für jede Intensivstation einzeln erfasst und in regelmäßigen Abständen – je nach Größe der Intensivstation alle 6 oder alle 12 Monate – kommuniziert werden.

Diagnostik

Die Routinediagnostik der Pneumonie besteht in einer Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen, die allerdings keine Sensitivität von 100% hat und gerade in der Intensivmedizin nicht durchgeführt werden kann. Die hochauflösende Computertomografie (CT) kann im Zweifelsfall weiterhelfen. Allerdings ist nicht jede Verschattung auf einem Thoraxröntgenbild und jedes Infiltrat im CT durch eine Pneumonie bedingt (siehe **Tab. 1**, Differenzialdiagnostik).

Der Anstieg des C-reaktiven Proteins oder des PCT sind wegweisend, wenn auch nicht infektiionsbeweisend. Bei bakteriellen Pneumonien liegt in der Regel eine Leukozytose mit Linksverschiebung vor. Eine Leukopenie kann Zeichen einer bereits septisch verlaufenden Infektion sein und ist prognostisch ein schlechtes Zeichen.

Eine mikrobiologische Diagnostik wird bei Patienten mit CAP nicht empfohlen, auch nicht wenn sie stationär aufgenommen werden, da kein Vorteil für eine anhand der mikrobiologischen Diagnostik gesteuerten Therapie (im Vergleich zu einer empirischen Therapie) gefunden wurde [19].

Die Frage, welches mikrobiologisch zu untersuchende Material für die Diagnostik der VAP am geeignetsten ist, ist offen. Fagon konnte bei Verwendung der invasiven bronchoskopischen Diagnostik (mit bronchoalveolärer Lavage – BAL) eine Reduktion des Antibiotikaverbrauchs bei gleichzeitigem Rückgang der Sterblichkeit nachweisen [20]. Eine andere Gruppe konnte beim Vergleich von quantitativ ausgewerteter BAL mit quantitativ ausgewertetem Trachealsekret keine Morbiditäts- und Letalitätsunterschiede finden, was durch eine kanadische multizentrische Stu-

die bestätigt wurde [21]. Allerdings unterschieden sich alle diese Studien methodisch erheblich.

Blutkulturen (zweimal zwei Flaschen von unterschiedlichen Lokalisationen im Abstand von wenigen Minuten) werden zwar nur in 10–20% der Pneumoniepatienten positiv, sollten jedoch bei jeder schweren Infektion durchgeführt werden. Pleuraergüsse sollten – vor allem bei fehlender klinischer Besserung unter Antibiotikatherapie – punktiert werden. Ein pH Wert < 7,2 im Erguss weist auf ein Pleuraempyem hin [22]. Der Legionellen-Antigentest im Urin ist Standard in der Diagnostik von Patienten mit stationär behandelter CAP.

Serologische Untersuchungen spielen – mit wenigen Ausnahmen – in der Diagnostik von Pneumonien keine Rolle mehr.

Therapie

Die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie [23] erfolgt risikostratifiziert. Zur Stratifizierung wird in Deutschland der CRB-65-Score (C = Confusion, Bewusstseinseinschränkung; R = Atemfrequenz ≥ 30 /min; B = systolischer Blutdruck < 90 mmHg; 65 = Alter ≥ 65 Jahre) benutzt. Klassische klinische Symptome wie Fieber, Husten oder die Schwere der Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens waren für die Risikoabschätzung nicht hilfreich, weil vor allem ältere Menschen häufig wenig symptomatisch waren. Fehlendes Fieber war jedoch eher mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Auch die klinische Untersuchung (vor allem die Auskultation) zeigte sich unzureichend sensitiv.

Hat ein Patient keinen CRB-65-Punkt (Niedrig-Risiko-Patient), so kann bis auf Ausnahmen ambulant behandelt werden. Bei einem CRB-65 von 1 muss eine stationäre Aufnahme aufgrund anderer Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, chronische Lungenerkrankung, neurologische Erkrankung, Alkoholabusus) erwogen werden. Bei Vorliegen von mehr als einem CRB-65-Zeichen sollte eine stationäre Behandlung eingeleitet werden. Der CRB-65-Score ist ein einfaches, zuverlässiges Hilfsmittel zur Risikoeinschätzung von Patienten. Im Einzelfall kann die Einschätzung des Behandlers jedoch von den Scorewerten abweichen. Die letzte Entscheidung über die Behandlungsstrategie muss beim Arzt verbleiben, ein Scoringsystem bleibt immer eine Orientierungshilfe.

Die Behandlungsstrategien können der gerade veröffentlichten neuen Version der deutschen Leitlinie entnommen werden [24]. Vereinfacht dargestellt können Patienten mit niedrigem Sterblichkeitsrisiko mit Penicillinderivaten (Alternative: Makrolidantibiotika, Doxycyclin), Patienten mit höherem Risiko, die stationär behandelt werden, müssen mit einer Ampicillin/Inhibitor Kombination (Alternative: parenterale Cephalosporine der II./III. Generation, respiratorische Fluorchinolone – Levo- oder Moxifloxacin – oder das Carbapenem Ertapenem) behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer Pneumonie auf der Intensiv- oder Überwachungsstation scheint eine Kombination aus Beta-Laktamantibiotikum und Makrolidantibiotikum einer Monotherapie überlegen [25]. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Pseudomonasinfektion (strukturelle Lungenerkrankung) ist initial eine pseudomonaswirksame Therapie erforderlich.

Mit Ausnahme von Patienten mit Pseudomonasinfektion ist eine Therapiedauer von 5–7 Tagen (drei Tage nach klinischer Besserung Antibiotikatherapie beenden) sinnvoll. Für Pseudomonasinfektionen wird eine Therapiedauer von 10 Tagen empfohlen, ohne dass dies durch Studien belegt wäre.

Tab. 2 Risikofaktoren für das Auftreten multiresistenter Erreger (modifiziert nach [28]).

antibiotische Vortherapie in den letzten 90 Tagen
Hospitalisation seit mindestens 5 Tagen
hohe Prävalenz multiresistenter Erreger für die Region bzw. das Krankenhaus bekannt
Risikofaktoren für das Vorliegen einer „health care associated pneumonia“
– Hospitalisation für zwei oder mehr Tage in den letzten 3 Monaten
– Bewohner eines Alten- und Pflegeheims
– parenterale Therapie zu Hause (auch Antibiotika)
– chronische Hämodialyse
– offene Wundbehandlung zu Hause
– Familienangehöriger mit Nachweis einer Kolonisation mit multiresistenten Erregern
immunsupprimierende Erkrankung oder Therapie

Die Prognose von Patienten mit VAP hängt von der initial richtigen Antibiotikatherapie ab. Inadäquate Therapie – wobei unter inadäquat sowohl eine falsche Substanz als auch eine unzureichende Dosierung zu verstehen ist – erhöht, unabhängig vom primären Infektionsort, die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit um bis zu 40% [26]. Hauptgrund für eine initiale Falschtherapie ist eine Infektion durch multiresistente Erreger, die durch eine zu eng gewählte Antibiotikastrategie nicht erreicht werden können [27]. Risikofaktoren für multiresistente Erreger (☉ **Tab. 2**) müssen daher die Therapieempfehlungen leiten. Besondere Bedeutung hat die Antibiotikavortherapie, es sollte bis auf Ausnahmen nicht mit einem Antibiotikum behandelt werden, das in den letzten vier Wochen eingesetzt wurde.

Die Therapie muss begonnen werden, sobald ein VAP-Verdacht besteht. Diagnostische Maßnahmen dürfen die Therapieeinleitung nicht verzögern. Primär wird man bei einem Infektionsverdacht immer mit einer breit wirksamen Antibiotikatherapie starten. Diese sollte ausreichend – d.h. in der Intensivtherapie im obersten zugelassenen Dosisbereich – hoch dosiert sein [29]. Eine Überprüfung der Therapie am Tag 3 ist sinnvoll, um ein Therapieversagen frühzeitig zu diagnostizieren und um dann das weitere Vorgehen neu zu überdenken. Gegebenenfalls ist eine Erweiterung der Antibiotikatherapie (vor allem bei Verdacht auf multiresistente Erreger) oder ein Wechsel des Antibiotikums notwendig. Bei Unklarheiten über Infektionsart und -herd sollte eine ausgedehnte erweiterte Diagnostik unter Einschluss endoskopischer und radiologischer Verfahren erwogen werden.

Zeichnet sich am Tag 3 ein Therapieerfolg ab, sollte auch bei der VAP die Therapie bis zum Tag 7 unverändert fortgesetzt werden. Ob bei multiresistenten Erregern länger als 7 Tage therapiert werden muss, ist unklar. Eine gerade publizierte Arbeit unterstreicht die Bedeutung des Procalcitonins zur Therapiesteuerung gerade bei Pneumonien [30].

Die Antibiotikatherapie orientiert sich noch immer an den 5 Jahre alten Richtlinien der American Thoracic Society [28].

Die ☉ **Tab. 3** und **4** (modifiziert nach [28]) zeigen das Vorgehen entsprechend der Stratifizierung. Bei Leber- und Niereninsuffizienz muss eine entsprechende Anpassung der Dosierungen erfolgen.

Wegen der hohen Resistenzrate von Ciprofloxacin bei *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas* wird keine Monotherapie mit dieser Substanz empfohlen.

Die Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden ist aufgrund mehrerer negativer Metaanalysen in Verruf gekommen [31,32]. Diese zeigten lediglich eine erhöhte Nebenwirkungsrate (mehr

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Betalaktam		
– Amoxicillin/Clavulansäure	3 × 2,2 g i. v.	7–10 Tage
– Ampicillin/Sulbactam	3 × 3,0 g i. v.	7–10 Tage
– Cefuroxim	3 × 1,5 g i. v.	7–10 Tage
– Ceftriaxon	1 × 2,0 g i. v.	7–10 Tage
– Cefotaxim	3 × 2,0 g i. v.	7–10 Tage
Fluorchinolon		
– Levofloxacin	1 × 500 mg i. v.	7–10 Tage
– Moxifloxacin	1 × 400 mg i. v.	7–10 Tage

Tab. 3 Kein Risiko für Pseudomonas oder multiresistente Erreger (hohe Prävalenz von Multiresistenz im Krankenhaus oder Angehörige mit resistenten Erregern oder immunsuppressive Therapie).

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
pseudomonasaktives Betalaktam		
– Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i. v.	7–(14) Tage
– Cefepim oder Ceftazidim*	3 × 2,0 g i. v.	7–(14) Tage
– Imipenem	3 × 1,0 g i. v.	7–(14) Tage
– Meropenem	3 × 1,0 g i. v.	7–(14) Tage
plus/minus Aminoglykosid		7–10 Tage
oder		
Fluorchinolon		
– Levofloxacin	2 × 500 mg i. v.	7–10 Tage
– Ciprofloxacin plus Pneumokokken- und S. aureus-wirksames Antibiotikum	3 × 400 mg i. v.	

Tab. 4 Risiko für Pseudomonas und/oder multiresistente Erreger.

* wegen der schlechten Kokkenwirksamkeit von Ceftazidim wird in der empirischen Therapie eine Kombination mit einer Staphylokokken-wirksamen Substanz empfohlen.

Nephrotoxizität), nicht aber ein verbessertes Outcome unter der Kombinationstherapie. Allerdings beruhen die Metaanalysen überwiegend auf älteren Studien, in denen Aminoglykoside noch niedrig dosiert dreimal täglich angewandt wurden. Heute ist die einmal tägliche Gabe Standard, dafür wurde – mit Ausnahme der Endokarditis – die Therapiedauer auf drei Tage verkürzt. Eine retrospektive Analyse bei Patienten mit Pseudomonas sepsis konnte den Erfolg dieses Vorgehens bestätigen [33].

Die Kombinationstherapie eines Betalaktamantibiotikums mit einem Fluorchinolon zeigte in einer kanadischen Studie keinen Überlebensvorteil. Allerdings wurden in dieser Studie alle Patienten mit multiresistenten Erregern ausgeschlossen [34]. Eine MRSA-Pneumonie hat eine erhöhte Morbidität und Letalität.

Glykopeptide (Vancomycin) gelten immer noch als Therapie der Wahl, obwohl die Lungengängigkeit dieser Substanzen schlecht ist. Eine Kombination mit einem gewebsgängigen Antibiotikum wie Rifampicin zeigte in einer gerade publizierten Studie bessere Ergebnisse [35], jedoch ist unklar, welche Auswirkungen eine gehäufte Einsatz von Rifampicin langfristig auf die Resistenzentwicklung von Staphylokokken hat.

Eine Alternative ist das Oxazolidinon Linezolid, das in – kleinen – klinischen Studien dem Vancomycin überlegen war. Es hat allerdings erhebliche – neuro- und hämatotoxische – Nebenwirkungen in der Langzeittherapie (> 4 Wochen). Keines der neueren MRSA-wirksamen Antibiotika wie beispielsweise Tigecyclin wurde bisher für die Pneumoniebehandlung zugelassen.

In Anbetracht der hohen MRSA-Rate in den meisten deutschen Krankenhäusern muss darauf hingewiesen werden, dass die Mehrzahl der Nachweise Atemwegskolonisationen und nicht „echte“ Infektionen anzeigt. Aufgrund der geringen Eradikations- und der hohen Relapseraten von MRSA ist eine Therapie der Kolonisation nicht indiziert. Vor Einleitung einer MRSA-Therapie sollte klinisch, radiologisch und mittels Biomarkern wie CRP oder PCT kritisch geprüft werden, ob tatsächlich eine Infektion vorliegt, die behandlungsbedürftig ist.

Bei Nachweis von ESBL sind Carbapeneme als Standardtherapeutikum anzusehen. Tigecyclin könnte hier in Zukunft eine Therapiealternative darstellen.

Zunehmend werden Pseudomonaden und andere Non-Fermenter gefunden, die nur noch gegen Polymyxin B sensibel sind. Diese Substanz wurde Anfang der 80er-Jahre wegen ihres nephrotoxischen Potenzials aus der Therapie entfernt. Zahlreiche Fallberichte belegen inzwischen, dass Colistin in dieser Situation tatsächlich effektiv ist und die Nebenwirkungen überraschenderweise tolerabel bleiben [36].

Prävention



Die Wirksamkeit der Influenzaimpfung zur Reduktion der Rate an respiratorischen Erkrankungen und Hospitalisierungen und an Tod durch Pneumonie ist in vielen Studien belegt [37]. Jährlich wiederholte Impfungen führen nicht zu einer verminderten Immunantwort bzw. Schutzwirkung. Ebenso kommt es nicht zu vermehrten unerwünschten Wirkungen. Die Impfung erfolgt vorzugsweise intramuskulär. Zeitabstände zu anderen Impfungen müssen nicht eingehalten werden. Die einzigen Kontraindikationen bestehen in einer Hühnerweiß-Allergie und bei Vorliegen einer akuten Infektion.

Die Datenlage für die Pneumokokkenimpfung ist wesentlich schlechter als für die Influenzavakzinierung. Zudem bietet der bei Erwachsenen zurzeit eingesetzte 23-valente kapsuläre Polysaccharid-Impfstoff keinen lokalen Schutz vor Pneumokokkeninfektionen und -kolonisationen, er schützt nur vor der – gefährlichen – bakteriämischen Verlaufsform der Pneumokokkeninfektion. Eine Studie bei älteren Patienten in Japan konnte jedoch eine signifikante Reduktion der Letalität belegen [38].

Der 7-valente – inzwischen von einem 13-valenten Impfstoff abgelöste – Protein-Polysaccharid-Konjugat-Impfstoff, der speziell bei Kleinkindern (ein halbes Jahr bis zwei Jahre) zur Anwendung kommt (es werden nicht alle Erwachsenen-Pneumokokken-

Serotypen erfasst), induziert sowohl eine B- als auch eine T-Zell-Antwort und schützt somit auch vor einer lokalen Kolonisation und Infekt. Der breite Einsatz in dieser Altersgruppe hat zu einem dramatischen Rückgang schwerer Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen in den USA beigetragen (sogenannte Herdimmunität) und wurde zusätzlich von einem Rückgang der Makrolidresistenzen begleitet (Übersicht bei [39]). Mit einem 13-valenten Konjugatimpfstoff für Erwachsene wird 2011 gerechnet.

Zur Prävention der VAP wurden im letzten Jahr eine Reihe neuer Daten publiziert. Neben dem klar belegten Nutzen der Händehygiene [40] konnte gezeigt werden, dass der Mundhygiene eine wesentliche Bedeutung zukommt. Mechanisches Reinigen [41] und antiseptische Behandlung mit Chlorhexidin (englisch: selective oral decontamination, SOD [42]) scheinen dabei additiv effektiv.

Ausblick

Die Pneumonie ist nach wie vor die häufigste zum Tode führende akute Infektionskrankheit weltweit. Bei der ambulant erworbenen Pneumonie kommt dem zunehmenden Alter und der häufigen Ko-Morbidität eine wesentliche Bedeutung zu. Frühere Diagnostik, Identifizierung von Risikopatienten mit Hilfe neuer Biomarker [43] und bessere Behandlung der Begleiterkrankungen könnte ein Schlüssel zu besserem Überleben sein.

Bei der nosokomialen Pneumonie kommt der zunehmenden Resistenz der wichtigsten Erreger gegenüber Antibiotika eine entscheidende Bedeutung zu. Gleichzeitig werden aus verschiedenen Gründen keine neuen Antibiotika mehr entwickelt. Neben schon genannten Entwicklungen wie der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und der Standardisierung der Therapie wird sich die Forschung der Zukunft jedoch verstärkt der Stärkung der körpereigenen Abwehrlage zuwenden. Was unterscheidet Patienten, die schwere Infektionen überleben, von denen, die versterben? Können wir die protektiven Faktoren in Zukunft therapeutisch nutzen? Zukünftige Forschung wird die Modulation des Immunsystems in den Mittelpunkt ihrer Bemühungen stellen. Aber auch Vakzinierungsstrategien – für ambulant erworbene Infektionen erfolgreich, für nosokomiale in Entwicklung – werden ein Forschungsschwerpunkt werden. Egal, wie sich diese Ansätze entwickeln, die alte Krankheit Lungenentzündung wird uns auch durch das nächste Jahrtausend begleiten.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Horn E. Über die Erkenntnis und Heilung der Pneumonie. Frankfurt am Main: Friedrich Wilmans, 1802
- Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 1937; 59: 602–619
- Evans GM, Gaisford WF. Treatment of pneumonia with 2-(p-aminobenzenesulphonamid o) pyridine. *Lancet* 1938; 11: 14–19
- Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 127–135
- Zuschneid I, Schwab F, Geffers C et al. Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 314–318
- Schnoor M, Hedrick J, Dalhoff K et al., CAPNETZ study group. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J Infect* 2007; 55: 233–239
- Ewig S, Birkner N, Strauss R et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–1069
- Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 279–287
- George DL, Falk PS, Wunderink RG et al. Epidemiology of ventilator acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1839–1847
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742–2751
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 2): S82–S89
- Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G et al. Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection* 2002; 30: 61–67
- Baum H von, Welte T, Marre R et al., CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2010; 35: 598–605
- Gastmeier P, Sohr D, Geffers C et al. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2714–2718
- Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S et al., INICC Members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010; 38: 95–104
- Hong T, Moland ES, Abdalhamid B et al. *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e84–e86
- Namias N, Samiian L, Nino D et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49: 638–645
- Welte T. Die nosokomiale Pneumonie – State of the Art. *Intensivmedizin* 2006; 43: 301–309
- van der Eerden MM, Vlaspoolder F, de Graaff CS et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672–678
- Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621–630
- Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619–2630
- Maskell NA, Gleeson FV, Darby M et al. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 126: 2022–2024
- Bauer TT, Ewig S, Marre R et al., CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101
- Höffken G, Lorenz J, Kern W et al., Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany. *Pneumologie* 2009; 63: e1–e68 und *Pneumologie* 2010; 64: 149–154
- Tessmer A, Welte T, Martus P et al. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1025–1033
- Valles J, Rello J, Ochagavia A et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615–1624

- 27 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531 – 539
- 28 American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388 – 416
- 29 Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med* 2003; 29: 876 – 883
- 30 Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al.; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463 – 474
- 31 Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 668
- 32 Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519 – 527
- 33 Chamot E, Boffi El, Amari E et al. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2756 – 2764
- 34 Heyland DK, Dodek P, Muscedere J et al., Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 737 – 744
- 35 Jung YJ, Koh Y, Hong SB et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38: 175 – 180
- 36 Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 596 – 599
- 37 Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518 – 527
- 38 Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004
- 39 Pletz MW, Maus U, Krug N et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 199 – 206
- 40 Pittet D. Clean hands reduce the burden of disease. *Lancet* 2005; 366: 185 – 187
- 41 Pobo A, Lisboa T, Rodriguez A et al., RASPALL Study Investigators. A randomized trial of dental brushing for preventing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2009; 136: 433 – 439
- 42 de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20 – 31
- 43 Krüger S, Ewig S, Giersdorf S et al., the CAPNETZ study group. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-term Survival in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; Jul 16 [Epub ahead of print]