

S. Ewig¹
P. Tuschy²
G. Fätkenheuer²

Diagnostik und Therapie der Legionellen-Pneumonie

Diagnosis and Treatment of Legionella Pneumonia

Zusammenfassung

Die Herausforderung in der Diagnostik der Legionellen-Pneumonie besteht darin, dass die Legionellen-Pneumonie relativ selten ist, andererseits jedoch häufiger als viele andere Erreger einen schweren Verlauf nimmt. Den wichtigsten Fortschritt in der Diagnostik der Legionellen-Pneumonie stellt der Antigennachweis im Urin durch einen immunchromatografischen Schnelltest (ICT) dar. Dieser kann bettseitig durchgeführt werden, ist einfach in der Handhabung und kann binnen 15 Minuten abgelesen werden. Die Sensitivität beträgt ca. 80%, die Spezifität 100%. Der Stellenwert dieses Tests innerhalb der Entscheidungsalgorithmen in der Versorgung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ist jedoch noch nicht geklärt. Mit Makroliden, Doxycyclin, Fluorchinolonen und Ketoliden, mit Einschränkung auch mit Streptograminen, stehen Substanzen mit sicher oder sehr wahrscheinlich ausreichender Wirksamkeit gegenüber Legionella spp. zur Verfügung, die somit für eine kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie infrage kommen. In der gezielten antimikrobiellen Therapie sollten Makrolide und Fluorchinolone den Vorzug erhalten. Bei leichten bis mittelschweren Pneumonien sollten vorzugsweise neue Makrolide oral zur Anwendung kommen, innerhalb der Makrolide ergeben sich für das Azithromycin Vorteile. Alternativen sind Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin. Bei schweren Legionellen-Pneumonien sowie unabhängig vom Schweregrad bei nosokomialen Legionellen-Pneumonien und solchen unter Immunsuppression stellen die genannten Fluorchinolone intravenös die Therapie erster Wahl dar. Alternativ kann intravenös Azithromycin zur Anwendung kommen. Ob eine Kombinationstherapie aus Azithromycin oder Fluorchinolon und Rifampicin oder Azithromycin und Fluorchinolon einer Monotherapie überlegen ist, muss zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben.

Serienherausgeber: S. Ewig, T. Schaberg

Abstract

Legionellosis is a relatively rare condition but nevertheless is associated more frequently than many other pathogens with a severe course. Therefore, establishing a diagnosis of Legionellosis remains a challenge. The most significant progress in the diagnosis of Legionellosis is antigen-testing in urine by a rapid immunochromatographic test (ICT). This is an easy to handle bedside test which provides a result within 15 minutes. Sensitivity and specificity reach 80% and 100%, respectively. However, the exact place of this test within algorithms of clinical decision making still remains unsettled. Macrolides, doxycycline, fluoroquinolones and ketolides, and possibly also streptogramins are drugs with definitely or most probably sufficient activity against Legionella spp. and, therefore, are appropriate candidates within empirical initial antimicrobial treatment regimen of community-acquired pneumonia. Macrolides and fluoroquinolones should be the drugs of choice for the treatment of established Legionellosis. Oral macrolides should be preferred in patients with mild to moderate pneumonia; within the macrolides, azithromycin has the most favourable profile of activity. Alternatively, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin may be selected. In severe Legionellosis as well as independently of severity in nosocomial legionellosis and immunosuppressed patients, intravenous fluoroquinolones are first choice drugs. Alternatively, azithromycin may be used. Whether a combination treatment including azithromycin or fluoroquinolones with rifampin or azithromycin with fluoroquinolone exert superior activity remains currently unknown.

Institutsangaben

Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn
Medizinische Klinik I der Universität zu Köln

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. S. Ewig · Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn · Wilhelmstraße 35 · 53111 Bonn · E-mail: santiago.ewig@ukb.uni-bonn.de

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 695–703 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Einleitung

Die adäquate Diagnostik und Therapie der Legionellenpneumonie stellt unverändert eine große Herausforderung dar. Die besondere Schwierigkeit besteht darin, dass die Legionellen-Pneumonie relativ selten ist, andererseits jedoch häufiger als viele andere Erreger einen schweren Verlauf nimmt [1]. Da *Legionella* spp. andererseits eine natürliche Resistenz gegenüber Beta-Laktamen aufweisen, muss demnach eine gezielte und rasch verfügbare Diagnostik das Vorliegen einer Legionellen-Pneumonie sichern oder – in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pneumonie – eine initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie gewählt werden, die *Legionella* spp. im antimikrobiellen Wirkspektrum hat.

In diagnostischer Hinsicht zeichnet sich in letzter Zeit ein wichtiger Fortschritt durch die verbesserten Methoden der Antigentestung ab. In therapeutischer Hinsicht sind herkömmliche Empfehlungen zuletzt durch die Entwicklung neuer Substanzen mit verbesserter Wirksamkeit gegenüber *Legionella* spp. infrage gestellt worden.

Inzidenz und Prognose

Die Inzidenz der Legionellen-Pneumonie im Rahmen der ambulant erworbenen Pneumonien ist je nach Region und Erfassungszeitpunkt unterschiedlich. Sie schwankt zwischen 1–15% [2]. Innerhalb ein und desselben Zentrums kann die Häufigkeit der Legionellenpneumonie deutlichen Schwankungen unterworfen sein. So konnte jüngst in einer Serie von schweren ambulant erworbenen Pneumonien nur eine Inzidenz von 2% gefunden werden, während diese in einer Studie aus den 80er-Jahren in derselben Klinik noch 13% betragen hatte [3]. Nosokomiale Legionellen-Pneumonien kommen meist sporadisch vor. Es sind jedoch wiederholt auch lokale Kleimraumepidemien beschrieben worden [4]. Immunsupprimierte Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Legionellen-Pneumonien auf. Ihre Häufigkeit in epidemiologischen Serien hängt jedoch von der untersuchten Patientenpopulation und den eingesetzten Nachweismethoden ab [5].

Die Prognose wird vom Immunstatus wesentlich beeinflusst. Während die Letalität bei immunkompetenten Patienten unter der Voraussetzung einer rechtzeitigen und adäquaten Therapie lediglich ca. 5% beträgt, kann diese bei immunsupprimierten Patienten auf bis zu 50% steigen. Verzögerte bzw. inadäquate Therapien sind entscheidende Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen können [6].

Diagnostik

Der Standard des diagnostischen Nachweises bleibt der kulturelle Nachweis. Dieser kulturelle Nachweis erfordert jedoch die Anlage einer Kultur auf Holzkohle-Hefeextraktagar (BCYE-Agar). Die bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) stellt das ideale Untersuchungsmedium dar [7]. *Legionella* spp. können jedoch auch in einer validen Sputumprobe (insbesondere nach Hitze- oder Säurevorbehandlung) nachgewiesen werden. Einige Autoren haben auch den Nachweis von *Legionella* spp. in speziellen Blutkulturen geführt [8]. Serologisch ist ein vierfacher Titeran-

stieg in zwei unabhängigen Proben in der indirekten Immunfluoreszenz beweisend für eine Legionellen-Pneumonie. Obwohl auch in epidemiologischen Serien Einzeltiter $\geq 1:256$ als diagnostisch gewertet werden (zum Teil sogar $\geq 1:128$), bleibt die Bedeutung solcher erhöhten Einzeltiter sehr fraglich [9].

Schließlich stellt der Antigennachweis im Urin eine wichtige Nachweismethode der Pneumonie durch *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 dar. Andere Serogruppen bzw. *Legionella* spp. als *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 werden allerdings nicht sicher erfasst [10]. Der Antigennachweis im Urin weist im Enzym-Immuno-Assay (EIA) eine hohe Sensivität und Spezifität auf (80–90% bzw. 99–100%) [11,12]. Die Sensitivität wird durch Konzentration des Urins mittels Ultrafiltration deutlich gesteigert [11]. Aufgrund der hohen Spezifität kommt einem positiven Testergebnis ein hoher positiver Prädiktionswert zu, d. h. ein positives Ergebnis beweist das Vorliegen einer Legionellen-Pneumonie. Ein weiterer deutlicher Vorteil des Antigennachweises besteht darin, dass er durch eine antimikrobielle Vorbehandlung in seiner Ausbeute nicht beeinträchtigt wird. Die Möglichkeit falsch positiver Befunde durch eine permanent positive Antigenämie ohne floride Infektion ist demgegenüber quantitativ zu vernachlässigen [13–17]. Der Test kann auch in Pleuraerguss-Flüssigkeit durchgeführt werden [18].

Den wichtigsten Fortschritt in der Diagnostik der Legionellen-Pneumonie stellt nun der Antigennachweis im Urin durch einen immunchromatographischen Test (ICT) dar. Es handelt sich dabei um einen bettseitig durchführbaren Test, der einfach in der Handhabung ist und binnen 15 Minuten abgelesen werden kann (siehe Abb. 1–3). Die Sensitivität beträgt ca. 80%, die Spezifität 100%, sofern persistierend schwach positive Banden in einer Nachuntersuchung weitere 15 Minuten später nicht als positiv gewertet werden. Die Sensitivität für *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 beträgt sogar 94%. Die Übereinstimmung mit dem EIA der Firmen Binax bzw. Biotest ist sehr hoch [19,20]. Die Sensitivität des ICT (wie auch des EIA) ist jedoch in unkonzentriertem Urin geringer (ca. 56% in unkonzentriertem im Vergleich zum konzentrierten Urin [20]). Auch im Rahmen einer Epidemie hat sich der Einsatz des ICT bewähren können [21].

Aufgrund der raschen Verfügbarkeit des Ergebnisses wird erstmalig die Möglichkeit einer gezielten Therapie von Anfang an eröffnet. Da ein entsprechender Test auch für *Streptococcus pneumoniae* verfügbar ist, könnte durch diese Tests – zumindest bei leichten und mittelschweren Pneumonien – der bisher in allen Empfehlungen gültige Ansatz der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie zugunsten einer gezielten Therapie im Falle eines positiven Nachweis für den einen oder anderen Erreger abgelöst werden. Für den Fall eines negativen Ausgangs beider Tests wäre unverändert eine kalkulierte antimikrobielle Therapie entsprechend dem Schweregrad der Pneumonie durchzuführen (siehe Abb. 4). Bevor ein solches Vorgehen jedoch auf breiter Basis empfohlen werden kann, muss die Bedeutung von Pneumonien durch mehr als einen Erreger, die immerhin in rund 20–30% der Fälle zu erwarten sind [22], in prognostischer Hinsicht geklärt werden.

Nachteil der Serologie (als z. T. auch des Antigennachweises) ist, dass jeweils nur *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 nach-

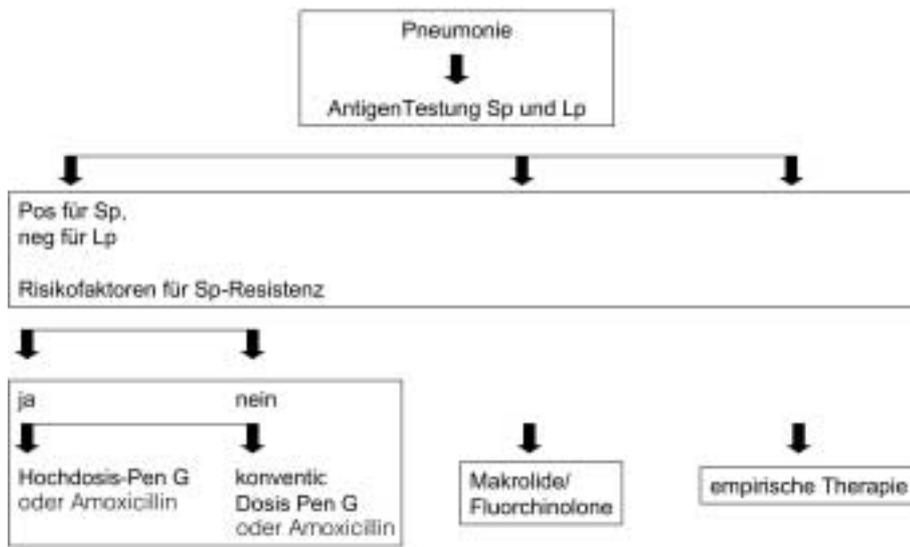


Abb. 1 Möglicher neuer Algorithmus der initialen antimikrobiellen Therapie leichter und mittelschwerer Pneumonien durch Einführung der Schnelltestung auf Streptococcus pneumoniae und Legionella pneumophila Serogruppe 1 (Antigentests im Urin). Nach diesem Algorithmus können positive Nachweise von Streptococcus pneumoniae und Legionella pneumophila Serogruppe 1 durch eine gezielte Therapie von Anfang an behandelt werden. Die kalkulierte Therapie bleibt den Patienten mit negativem Ausfall beider Testergebnisse bzw. schweren Verläufen vorenthalten. Sp = Streptococcus pneumoniae; Lp = Legionella pneumophila Serogruppe 1; Pen G = Penicillin G.



Abb. 2 Binax-Now-Schnelltest für Legionella pneumophila Serogruppe 1. Abgebildet sind die Testsets (einzeln verpackt, bei Zimmertemperatur lagerbar), das Reagenz, der Watteträger, der in den Urin eingetaucht und in das Testheft eingeführt wird und eine Ablesung des Tests nach ca. 15 min erlaubt, sowie Positiv- und Negativkontrollen.



Abb. 3 Links: negatives Testergebnis. Rechts: positives Testergebnis.

gewiesen wird. Andere Serogruppen sowie andere *Legionella* spp., z. B. *Legionella bozemanii*, *dumoffii*, *gormanii*, *longbeachae*, *micdadei*, die in ca. 10–15% der Fälle zu erwarten sind, bleiben somit dem Nachweis entzogen. Ein negatives Ergebnis des Testes oder der Serologie schließt somit eine Legionellen-Pneumonie nicht sicher aus.

Die Methode der direkten Fluoreszenzantigenfärbung (DFA) ist in Deutschland nicht weit verbreitet, weist auch aufgrund der hohen Detektionsgrenze ($> 10^4$ KBE/ml) eine sehr limitierte Sensitivität auf (ca. 30%).

Die PCR ist in verschiedenen Medien untersucht worden, so in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) [23,24], im Urin [25,26] sowie im Serum [27]. Die Spezifität war jeweils sehr hoch, die Sensitivität jedoch nur begrenzt, jedenfalls nicht höher als die der Kultur. Aufgrund der immanenten Schwierigkeiten dieses Nachweisverfahrens ist die PCR keine etablierte Methode in der Legionellen-Diagnostik.

Neuerdings ist die real-time PCR mittels des LightCyclers gegenüber konventionellen Nachweismethoden in der BALF und in Lungenbiopsien validiert worden. Diese weist unter anderem den Vorteil auf, binnen 1–2 h Ergebnisse und rasch eine Speziesdifferenzierung zu liefern. Insgesamt zeigte sich unter Zugrundelegung der Kultur eine 100%ige Sensitivität und Spezifität für den Genus- und Speziesnachweis in der BALF. Im Lungengewebe waren die Ergebnisse weniger eindrücklich (Sensitivität und Spezifität 69% und 100% hinsichtlich Genusnachweis und 17% und 100% hinsichtlich Speziesnachweis) [28]. Der LightCycler verspricht somit eine außerordentlich leistungsfähige Methode auch in der Diagnostik der Legionellose zu werden.

Therapie

Häufig, so auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, ähnlich auch in den Empfehlungen der Infectious Disease Society of America (IDSA) und der Canadian Infectious Disease Society/Thoracic Society, wird als gezielte Standardtherapie noch die Gabe von Erythromycin, alternativ von Doxycyclin empfohlen, in schweren Verläufen die Kombination aus Erythromycin und Rifampicin. Als Alternative wird überwiegend Ciprofloxacin genannt [29–31]. Die Basis dieser Empfehlungen bilden immer noch weitgehend die in der Erstbeschreibung 1976 niedergelegten Beobachtungen [32]. In dieser fand sich eine Letalität von 23% unter Penicillin-Therapie, jedoch nur von 11% bzw. 10% unter Erythromycin bzw. Tetracyclin. Obwohl bisher keine statistisch überzeugende Analyse vorliegt, die die Überlegenheit dieser Substanzen belegt, hat sich der klinische Eindruck erhärtet, dass unter diesen Substanzen die Letalität ca. halb so groß ist wie unter anderen Regimen [33]. Dessen ungeachtet sind diese Empfehlungen nach heutigem Wissensstand modifikationsbedürftig.

Da *Legionella* spp. intrazelluläre Erreger sind, ist die Beurteilung der Wirksamkeit durch eine In-vitro-Empfindlichkeitstestung analog klassischer pyogener Erreger nicht ohne weiteres möglich. Als ergänzende Modelle der Wirksamkeitsevaluation hat sich die Züchtung von *Legionella* spp. mit nachfolgender Emp-

findlichkeitstestung in Zelllinien bewährt. Dabei werden häufig Meerschweinchen-Alveolarmakrophagen und humane Monozyten bzw. HL-60-Zellen eingesetzt. Darüber hinaus sind jedoch Tiermodelle (am Meerschweinchen) erforderlich, da (wie z. B. im Falle des Gentamicins) die Aktivität in vitro und im Makrophagen-Modell nicht umstandslos auf eine Wirksamkeit im Tiermodell schließen lässt. Das Tiermodell jedoch reflektiert weitgehend die beobachtete klinische Effizienz.

Die Beurteilung der In-vivo-Wirksamkeit ist durch den Umstand erschwert, dass kontrollierte Studien zur Therapie der Legionellen-Pneumonie nicht vorliegen und aufgrund der relativen Seltenheit dieser Erkrankung auch kaum zu erwarten sind. Es bleibt daher nur der Rückgriff auf zahlenmäßig begrenzte klinische Studienergebnisse überwiegend retrospektiver Auswertungen. Naturgemäß beziehen diese ganz überwiegend nur Verläufe hospitalisierter Patienten ein. In der Zusammenschau der In-vitro- und intrazellulären Empfindlichkeitstestung, der Ergebnisse an Tiermodellen sowie der klinischen Studienergebnisse wird jedoch erkennbar, welche antimikrobiellen Substanzen das größte Potenzial in der Therapie der Legionellen-Pneumonie aufweisen.

Makrolide

In der extrazellulären In-vitro-Testung von Makroliden erweist sich nach Sammeldaten aus mehreren Studien das Clarithromycin als wirksamste Substanz, gefolgt von Azithromycin, Erythromycin und Roxithromycin. Der MHK-Bereich liegt zwischen 0,007 und maximal 4,0 mg/l, wobei die meisten MHK-90-Werte deutlich < 1 mg/l liegen [34–37]. Makrolide weisen somit nach dieser Testmethode eine sehr gute Wirksamkeit auf (Tab. 1). In der Zellkulturtestung zeigt sich demgegenüber ein verändertes Bild. Hier ist Azithromycin die deutlich wirksamste Substanz, gefolgt von Erythromycin und Roxithromycin. Clarithromycin weist innerhalb der Makrolide die relativ schlechteste Inhibition auf. Dies gilt zumindest für *Legionella pneumophila*. *Legionella micdadei* bzw. *Legionella bozemanii* sind demgegenüber auf alle genannten Makrolide empfindlicher [38] (Tab. 2). Schließlich fand sich in einer Untersuchung an Meerschweinchen ein deutlicher Vorteil von Azithromycin gegenüber Clarithromycin [39]. Auch konnte eine bakterizide oder zumindest irreversibel inhibitorische Aktivität des Azithromycins belegt werden [40].

Tab. 1 Empfindlichkeit von *Legionella pneumophila* gegenüber vier Makroliden in vitro (Daten aus: [34–37])

| | MHK 50 | MHK 90 (mg/L) | MHK-Bereich |
|-----------------------|------------|---------------|----------------|
| <i>Erythromycin</i> | 0,18–0,25 | 0,4–1,0 | $< 0,015$ –1,0 |
| <i>Clarithromycin</i> | 0,007–0,06 | 0,008–0,12 | 0,007–0,5 |
| <i>Roxithromycin</i> | 0,12 | 0,25 | 0,03–0,5 |
| <i>Azithromycin</i> | 0,06–1,39 | 0,5–2,77 | 0,03–4,0 |

Andererseits zeigte Clarithromycin in einer retrospektiven Studie an 44 Patienten eine eindrückliche Wirksamkeit in vivo (Heilungsrate 43/44, darunter einige Erythromycin-Versager) [41]. Jüngste Ergebnisse aus klinischen Studien mit Azithromycin zeigen befriedigende Heilungsraten zwischen 84 und 100% (bei je-

Tab. 2 Empfindlichkeit von *Legionella pneumophila* (LP), *Legionella micdadei* (LM) und *Legionella bozemanii* (LB) gegenüber vier Makroliden in der Zellkultur (Daten aus: [38])

| | MHK | %Inhibition (\pm SD) | | |
|----------------|-----|-------------------------|-------------|-----------|
| | | LP | LM | LB |
| Erythromycin | 1 × | 83,2 ± 10,3 | 28,2 ± 3,2 | 15 ± 14,9 |
| | 8 × | 42,1 ± 7,3 | 5,9 ± 4,2 | 0,6 ± 0,3 |
| Clarithromycin | 1 × | 102,2 ± 26,9 | 8,3 ± 6,7 | 1,1 ± 1,1 |
| | 8 × | 104,0 ± 32,3 | 6,2 ± 5,3 | 0,2 ± 0,2 |
| Roxithromycin | 1 × | 83,6 ± 19,5 | 9,11 ± 0,5 | 8,0 ± 2,2 |
| | 8 × | 71,4 ± 10,4 | 7,8 ± 0,12 | 4,1 ± 0,4 |
| Azithromycin | 1 × | 56,6 ± 4,1 | 14,4 ± 15,2 | 1,1 ± 0,1 |
| | 8 × | 42,1 ± 7,3 | 5,9 ± 4,2 | 0,6 ± 0,3 |

Inhibition = Quotient aus Gesamtzahl *Legionella* spp. nach 48 h mit und ohne Medikament \times 100; MHK = Substanzkonzentration oberhalb der MHK (mittlere Hemmkonzentration)

weils 4 bzw. 19 behandelten Patienten), somit zumindest gleich gute Ergebnisse verglichen mit Erythromycin [42,43].

Legt man die genannten Daten zugrunde, erscheinen Azithromycin, Erythromycin und Clarithromycin die aktivsten Substanzen zu sein. Die Vorteile des Azithromycins gegenüber anderen Makroliden liegen in seiner bakteriziden oder zumindest irreversibel inhibitorischen Wirkung gegenüber *Legionella* spp. sowie einer sehr hohen Alveolarmakrophagenkonzentration, die bis zu einem Faktor von 500 über der extrazellulären Konzentration liegt. Darüber hinaus wurde für leichte und mittelschwere Legionellen-Pneumonien sogar eine effektive Behandlung mit einer Gesamtdosis von 1,5 g über drei Tage nachgewiesen [44,45]. Allerdings liegt noch keine ausreichende Erfahrung vor, um eine Kurzzeittherapie von drei oder fünf Tagen empfehlen zu können. Immerhin wurde jüngst ein Fall eines komplizierten Verlaufs unter einer Therapie über nur 5 Tage mit Azithromycin beschrieben [46].

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen weisen die neuen Makrolide gegenüber Erythromycin Vorteile auf. Während Erythromycin in der empfohlenen hohen Dosierung (4 \times 1 g) eine relevante Rate an unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen (Diarrhoen) sowie eine Ototoxizität aufweist, gilt dies für die neuen Makrolide in geringerem Ausmaße.

Zusammenfassend ergibt sich somit aus der Zusammenschau von Wirksamkeitsdaten und Toxizitätsdaten, dass zur Zeit das Azithromycin, aber auch das Clarithromycin gegenüber dem Erythromycin Vorteile aufweist. Da in Kürze eine intravenöse Präparation des Azithromycins zu erwarten ist, dürfte innerhalb der Makrolide das Azithromycin die bevorzugte Substanz zur Therapie der Legionellen-Pneumonie werden.

Fluorchinolone

Die Fluorchinolone Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin sowie Grepafloxacin und Sparfloxacin weisen (wie auch andere Fluorchinolone, z. B. Clinafloxacin und Gatifloxacin) eine sehr gute In-vitro-Wirksamkeit gegenüber *Legionella* spp. auf.

Tab. 3 Empfindlichkeit von *Legionella pneumophila* gegenüber vier Fluorchinolonen in vitro (Daten aus: [34–36,47–49])

| | MHK 50 | MHK 90 (mg/L) | MHK-Bereich |
|---------------|------------|---------------|-------------|
| Ciprofloxacin | 0,015–0,03 | 0,015–0,06 | 0,008–0,06 |
| Levofloxacin | 0,015 | 0,03–0,125 | 0,015–0,125 |
| Moxifloxacin | 0,03 | 0,06 | 0,03–0,12 |
| Sparfloxacin | 0,5 | 0,19–1,0 | 0,015–2,0 |

Der MHK-Bereich liegt zwischen 0,08 und 2,0 mg/l, die MHK 90 bewegt sich stets < 1,0 mg/l [34–36,47–50] (Tab. 3). Die In-vitro-Empfindlichkeit von *Legionella* spp. gegenüber Fluorchinolonen ist konsistent höher als gegenüber Makroliden. Sie zeigen zudem eine ausgeprägte bakterizide Wirkung. Auch in der Zellkulturtestung und im Tiermodell hat sich diese gute Empfindlichkeit bestätigen lassen (Tab. 4). Innerhalb der Fluorchinolone sind weder in Meerschweinchenmakrophagen, in humanen Makrophagen noch im Meerschweinchen-Tiermodell konsistente Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen einzelnen Fluorchinolonen auszumachen gewesen [38,49,50].

Tab. 4 Effekt von Levofloxacin, Rifampicin und Erythromycin in Konzentrationen 10fach oberhalb der MHK (minimale Hemmkonzentration) allein oder in Kombinationen gegen intrazelluläre *Legionella-pneumophila*-Stämme L-1033 (pH 7,4) (Daten aus: [37])

| Substanz(en) (10 \times ; μ g/mL) | Intrazelluläre bakterielle Abtötung (\log_{10} CFU/mL), Tag | | | |
|--|--|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Kontrolle | 0,78 | 0,25 | 0,35 | 0,12 |
| Levofloxacin (0,3) | - 1,14 | - 1,57 | - 2,04 | - 2,42 |
| Rifampicin (0,01) | 0,48 | 0,20 | - 0,44 | - 0,73 |
| Erythromycin (5,0) | 0,35 | 0,34 | - 0,02 | 0,16 |
| Levofloxacin + Rifa | - 1,47 | - 1,73 | - 2,21 | - 2,47 |
| Levofloxacin + Ery | - 1,17 | - 1,27 | - 1,72 | - 1,61 |
| Erythromycin + Rifa | 0,39 | 0,14 | - 0,26 | - 0,16 |

Eine vergleichende Aussage zu Makroliden und Fluorchinolonen in vivo ist aufgrund der geringen Datenlage nicht zuverlässig möglich. Immerhin gibt es eine Studie, die in einem gematchten Design eine Überlegenheit des Pefloxacin gegenüber dem Erythromycin in der Therapie der schweren Legionellen-Pneumonie belegt (Abb. 4) [51]; diese ist jedoch durch ihr retrospektives Design und ihre geringe Patientenzahl nicht eindeutig im Sinne einer In-vivo-Überlegenheit der Fluorchinolone zu interpretieren.

Dennoch wird man sagen können, dass die Fluorchinolone in vitro die aktivste Substanzgruppe in der Therapie der Legionellen-Pneumonie darstellt, die zur Zeit bekannt ist. Mit Levofloxacin und Moxifloxacin stehen zwei „respiratorische“ Fluorchinolone zur Verfügung (i.e. Fluorchinolone mit guter Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Erregern, vor allem *Streptococcus pneumoniae*), die gleichzeitig eine hohe Aktivität gegenüber *Legionella* spp. (und andere atypische Erreger wie *Mycoplasma*

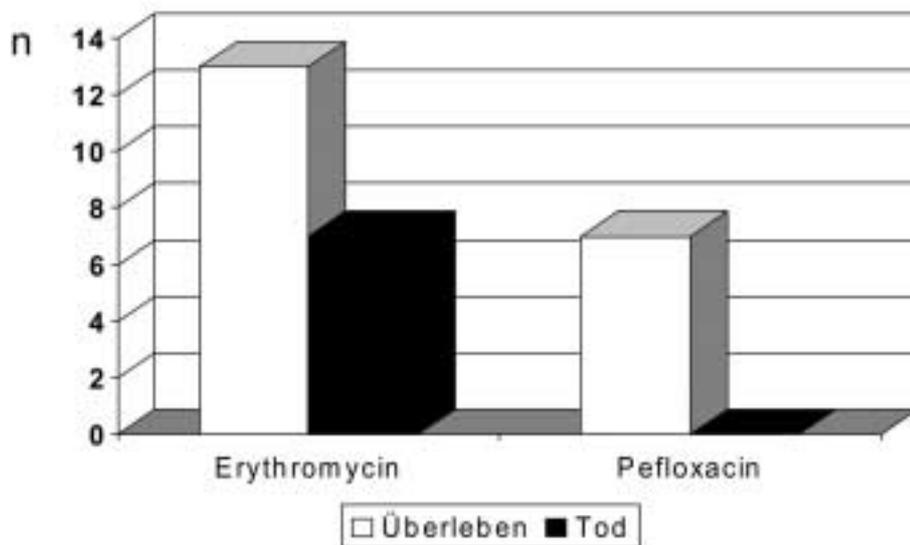


Abb. 4 Erythromycin und Pefloxacin bei schweren ambulant erworbenen Legionellen-Pneumonien im Vergleich. Letalität unter Erythromycin: 35%, unter Pefloxacin: 0% (Daten aus: [51])

pneumoniae sowie Chlamydia pneumoniae) aufweisen. Sie eignen sich somit sowohl zur initialen kalkulierten als auch zur gezielten Therapie ambulant erworbener Pneumonien.

Levofloxacin zeigte in einer Studie eine Heilung in vier und eine Besserung in einem von fünf dokumentierten Fällen [52]. Mehr Erfahrung liegt mit Ofloxacin vor. Unter dieser Substanz sind klinische Versager nur ausnahmsweise beschrieben [33]. Auch Ciprofloxacin weist eine geringe Versagerquote auf. Hohe Dosierungen scheinen jedoch sowohl für Ofloxacin bzw. Levofloxacin als auch für Ciprofloxacin erforderlich [33]. Die klinischen Erfahrungen der Therapie von Legionellen-Pneumonien mit Moxifloxacin sind noch sehr begrenzt. Neuere Fluorchinolone, die noch in der Entwicklung stehen, scheinen ebenfalls eine exzellente Wirksamkeit gegenüber Legionella spp. aufzuweisen [53].

Rifampicin

Für das Rifampicin ist ebenfalls eine hohe In-vitro-Aktivität belegt. Der MHK-Bereich bewegt sich unterhalb von 0,03 mg/l. Die MHK-90-Werte überschreiten 0,008 mg/l in der Regel nicht [34–36]. Diese guten In-vitro-Daten übersetzen sich auch in eine gute Aktivität in Zellkulturen in entsprechenden Tiermodellen [54]. Der Nachteil des Rifampicins besteht in der raschen Entwicklung resistenter Stämme. Obwohl eine solche Resistenzentwicklung unter Therapie bei Legionella spp. noch nicht gezeigt wurde, wird Rifampicin als Monotherapie nicht empfohlen [55].

Ketolide (Telitromycin)

Die Gruppe der Ketolide weist eine gute In-vitro-Aktivität in Zellkulturen und im Tiermodell gegenüber Legionella spp. auf. Für das Telitromycin wurde ein MHK-Bereich bis maximal 0,12 mg/l gemessen, die MHK 90 liegt bei ca. 0,03 mg/l [56]. In Zellkulturen und im Meerschweinchen-Tiermodell war die Aktivität äquivalent zu den Makroliden Erythromycin und Clarithromycin, dem Levofloxacin jedoch unterlegen [56].

Bisher gibt es nur limitierte klinische Daten zur In-vivo-Effektivität des Telitromycins bei Legionellen-Pneumonien. Die bisherige begrenzte Erfahrung spricht jedoch dafür, dass sich die gute Aktivität in vitro (in Zellkultur und Tiermodell) auch auf die Situa-

tion in vivo übertragen lässt. In allen vier dokumentierten Fällen einer gesicherten Legionellen-Pneumonie konnte eine Heilung erzielt werden [57].

Streptogramine (Quinopristin-Dalfopristin)

Mit dem Quinopristin-Dalfopristin steht eine weitere Substanz zur Verfügung, die eine hohe In-vitro-Aktivität aufweist. Der MHK-Bereich liegt unter 1,0 mg/l, die MHK 90 unter 0,5 mg/l. Die Aktivität in der Zellkultur ist etwas geringer als die von Azithromycin und Erythromycin [58,59]. Ein theoretischer Vorteil ist die hohe intrazelluläre Konzentration, die 30–50 mal höher als die extrazelluläre ist. Als Nachteil ist jedoch zu benennen, dass noch keine klinischen Daten zur Effektivität des Quinopristin-Dalfopristins in vivo vorliegen.

Andere Substanzen

Unter den Tetracyclinen ist Doxycyclin im Makrophagen- und Tiermodell am wirksamsten [33]. Die Evidenz für eine klinische Wirksamkeit der Tetracycline stammt weitgehend aus der Erstbeschreibung der Erkrankung. Darüber hinaus liegen Kasuistiken über effektive Therapien (z.T. salvage-Therapien) mit Imipenem, Cotrimoxazol und Clindamycin vor. Aus diesen Kasuistiken darf jedoch nicht auf eine generelle Wirksamkeit dieser Substanzen geschlossen werden.

Kombinationsregime

Die klinischen Daten zur Effektivität von Kombinationsregimen sind außerordentlich begrenzt. Während in einer retrospektiven Untersuchung schwerer ambulant erworbener Legionellen-Pneumonien von 1990 eine tendenzielle Überlegenheit der Kombination von Erythromycin und Rifampicin beobachtet wurde, war dies in einer weiteren Arbeit ebenfalls bei schweren, intensivtherapiepflichtigen Verläufen von 1993 umgekehrt [51,60] (Abb. 5). Beide Arbeiten sind jedoch zahlenmäßig außerordentlich begrenzt, so dass sich sichere Aussagen aus diesen Beobachtungen nicht ableiten lassen. Aber auch in Zellkulturmodellen konnte eine eindeutige Überlegenheit von Kombinationsregimen gegenüber einer Monotherapie nicht demonstriert werden. Während in einer Arbeit in vitro für Erythromycin und Rifampicin bzw. Erythromycin und Ciprofloxacin eine synergisti-

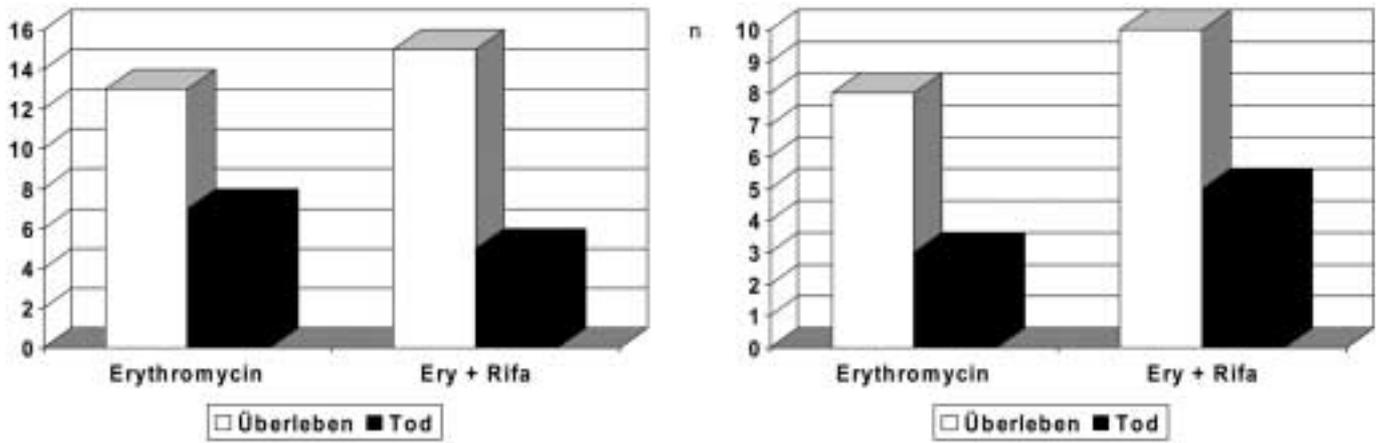


Abb. 5 Ergebnisse von Kombinationstherapien bei schweren ambulant erworbenen Legionellen-Pneumonien im Vergleich. Erste Studie (links abgebildet): Letalität Erythromycin 35% versus Erythromycin + Rifampicin 25% (Daten aus: [51]). Zweite Studie (rechts abgebildet): Letalität Erythromycin 27% versus Erythromycin + Rifampicin 33% (Daten aus: [60])

sche Wirkung beobachtet wurde, war in einer jüngeren umfangreichen Untersuchung die intrazelluläre bakterielle Abtötung von Kombinationen von Levofloxacin und Rifampicin, Levofloxacin und Erythromycin sowie Erythromycin und Rifampicin jeweils nicht besser als die Aktivität von Levofloxacin alleine [37,55]. Auch In-vitro-Daten ergeben somit keine Evidenz dafür, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen ist.

Neue Empfehlungen

Zur Neuformulierung der Therapie der Legionellen-Pneumonie sind von verschiedenen Autoren Vorschläge gemacht worden [18,61,62]. Aus unserer Sicht lassen sich die dargestellten Daten wie folgt zusammenfassen.

Mit Makroliden, Doxycyclin, Fluorchinolonen und Ketoliden, mit Einschränkung auch mit Streptograminen, stehen Substanzen mit sicher oder sehr wahrscheinlich ausreichender Wirksamkeit gegenüber *Legionella* spp. zur Verfügung. Initiale kalkulierte Kombinationsregime der ambulant erworbenen Pneumonie, die eine dieser Substanzen in ausreichender Dosierung enthalten, dürften somit eine ausreichend sichere Wirksamkeit für eine eventuell vorliegende Legionellen-Pneumonie aufweisen.

Für den Fall eines Erregernachweises sollte die gezielte antimikrobielle Therapie allerdings wenn möglich aufgrund der größeren Erfahrung mit diesen Substanzen auf Makrolide und Fluorchinolone beschränken. Bei leichten bis mittelschweren Pneumonien sollten vorzugsweise neue Makrolide zur Anwendung kommen, innerhalb der Makrolide ergeben sich für das Azithromycin vor allem dann deutliche Vorteile, wenn eine intravenöse Anwendung erforderlich wird (unter der Voraussetzung, dass dieses bald als intravenöse Substanz zur Verfügung steht). Alternativen sind Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin.

Bei schweren Pneumonien, die eine Therapie auf der Intensivstation erforderlich machen, aber auch bei nosokomialen Legionellen-Pneumonien und Pneumonien unter Immunsuppression stellen aus unserer Sicht Fluorchinolone die Therapie erster Wahl dar. Ciprofloxacin in einer Dosierung von 3×400 mg, Levo-

floxacin in einer Dosierung von 2×500 mg und – unter der Einschränkung noch geringer Erfahrungen und Unklarheiten in der Dosierung – Moxifloxacin in einer Dosierung von $1-2 \times 400$ mg stellen die geeigneten Substanzen dar. Alternativ kann intravenös Azithromycin zur Anwendung kommen.

Ob eine Kombinationstherapie aus Azithromycin oder Fluorchinolon und Rifampicin oder Azithromycin und Fluorchinolon einer Monotherapie überlegen ist, muss zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben.

Die Therapiedauer sollte unverändert 10–14 Tage, bei immunsupprimierten Patienten bzw. schweren Pneumonien 21 Tage nicht unterschreiten.

Literatur

- 1 Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 575–587
- 2 Huchon G, Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 391–426
- 3 Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Mensa J, Martinez JM, Gonzalez J. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923–929
- 4 Korvick J, Yu VL, Fang GD. The role of *Legionella* spp. in nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987; 2: 34–47
- 5 Chow J, Yu VL. Legionella: a major opportunistic pathogen in transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 132–139
- 6 Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 286–290
- 7 Chiba Y, Okamoto H, Nagamoto A, Kunikane H, Waranabe K. Legionnaires disease diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Intern Med* 1998; 37: 153–156
- 8 Rihs JD, Yu VL, Zuravleff JJ, Goetz A, Muder RR. Isolation of Legionella pneumophila from blood using the BACTEC: a prospective study yielding positive results. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 422–424
- 9 Plouffe JF, File T, Breiman RF, Hackman BA, Salstrom S, Marston SJ et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires disease: use of the urinary antigen assay. Community based pneumonia incidence study group. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1286–1291
- 10 Benson RF, Tang PW, Fields BS. Evaluation of the Binax and biotest urinary antigen kits for detection of Legionnaires' disease due to multiple serogroups and species of Legionella. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2763–2765

- 11 Dominguez JA, Manterola JM, Blavia R, Sopena N, Belda FJ, Padilla E, Gimenez M, Sabria M, Morera J, Ausina V. Detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated in selective ultrafiltration. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2334–2346
- 12 Franzin L, Cabodi D. Comparative evaluation of two commercially available antigen enzyme immunoassays (EIA) for the detection of Legionella pneumophila urinary antigen in frozen non-concentrated urine samples. *New Microbiol* 2000; 23: 383–389
- 13 Chang FY, Stout JE, Yu VL. Assessment of enzyme immunoassays versus radioimmunoassay for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in frozen urine specimens. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2628–2629
- 14 Hackman BA, Plouffe JF, Benson RF, Fields BS, Breiman RF. Comparison of Binax Legionella urinary antigen EIA kit with Binax RIA urinary antigen kit for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1579–1580
- 15 Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid detection of Legionella pneumophila serogroup 1 infection with the binax enzyme immunoassay urinary antigen test. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 954–956
- 16 Kohler RB, Winn Jr WC, Wheat LJ. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires disease. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 605–607
- 17 Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682–687
- 18 Oliverio MJ, Fisher MA, Vickers RM, Yu VL, Menon A. Diagnosis of Legionnaires' disease by radioimmunoassay of Legionella antigen in pleural fluid. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2893–2894
- 19 Helbig JH, Uldum SA, Luck PC, Harrison TG. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella urinary enzyme immunoassay (EIA) and Biotest Legionella urin antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001; 50: 509–516
- 20 Dominguez J, Gali N, Matas L, Pedrosa P, Hernandez A, Padilla E, Ausina V. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 896–898
- 21 Wever PC, Yzerman EPF, Kuiper EJ, Speelman P, Dankert J. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2738–2739
- 22 Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. *Eur Respir Mon* 1997; 14: 95–102
- 23 Kessler HH, Reinthaler FF, Pscaid A, Pierer K, Kleinhappl B, Eber E, Marth E. Rapid detection of Legionella species in bronchoalveolar lavage fluids with the EnviroAmp Legionella PCR amplification and detection kit. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3325–3328
- 24 Matsiota-Bernard P, Pitsouni E, Lagakis N, Nauciel C. Evaluation of commercial amplification kit for the detection of Legionella pneumophila in clinical specimen. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1503–1505
- 25 Maiwald M, Schill M, Stockinger C, Helbig JH, Luck PC, Witzleb W, Sonntag HG. Detection of Legionella DNA in human and guinea pig urine samples by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 25–33
- 26 Helbig JH, Engelstädter T, Maiwald M, Uldum SA, Witzleb W, Lück PC. Diagnostic relevance of the detection of Legionella DNA in urine samples by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 716–722
- 27 Lindsay DS, Abraham WH, Fallon RJ. Detection of mip gene by PCR in diagnosis of Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 3068–3069
- 28 Hayden RT, Uhl JR, Qian X, Hopkins MK, Aubry MC, Limper AH, Lloyd RV, Cockerill FR. Direct detection of Legionella species from bronchoalveolar lavage and open lung biopsy specimens: comparison of Light-Cycler PCR, in situ hybridisation, direct fluorescence antigen detection, and culture. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2618–2626
- 29 Schaberg T, Dalhoff K, Ewig S, Lorenz J, Wilkens H. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. *Pneumologie* 1998; 52: 450–462
- 30 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347–382
- 31 Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH and the Canadian Community-acquired working group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383–421
- 32 Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, Harris J, Mallison GF, Martin SM, McDade JE, Shepard CC, Brachman PS. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297: 1189–1197
- 33 Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (Suppl 3): 265–276
- 34 Johnson DM, Erwin E, Barrett MS, Gooding BB, Jones RN. Antimicrobial activity of ten macrolide, lincosamine and streptogramin drugs tested against Legionella species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 751–755
- 35 Nimmo GR, Bull JZ. Comparative susceptibility of Legionella pneumophila and Legionella longbeachae to 12 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 219–223
- 36 Reda C, Quaresima T, Pastors MC. In vitro activity of six intracellular antibiotics against Legionella pneumophila strains of human and experimental origin. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 757–764
- 37 Baltch AL, Smith RP, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effects of Levofloxacin, Erythromycin and Rifampin in a human monocyte system against Legionella pneumophila. *Antimicrob Agents and Chemother* 1998; 42: 3153–3156
- 38 Stout JE, Arnold B, Yu VL. Activity of azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, dirithromycin, quinupristin/dalfopristin and erythromycin against Legionella species by intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 289–291
- 39 Fitzgeorge RB, Lever S, Baskerville A. A comparison of the efficacy of azithromycin and clarithromycin in oral therapy of experimental airborne Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 171–176
- 40 Edelstein PH, Edelstein MAC. In vitro activity of azithromycin against clinical isolates of Legionella species. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 180–181
- 41 Hamedani P, Ali J, Hafeez S, Bachand Jr R, Dawood G, Quereshi S, Raza R, Yab Z. The safety and efficacy of clarithromycin in patients with Legionella pneumonia. *Chest* 1991; 100: 1503–1506
- 42 Vergis EN, Indorf A, File TM, Phillips J, Bates J, Tan J, Sarosi GA, Grayston T, Summersgill J, Yu VL. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1294–1300
- 43 Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, Suh D, Anzueto A, Greenberg RN, Niederman M, Paladino JA, Ramirez JA, Inverso J, Knirsch CA and the azithromycin intravenous clinical trials group. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796–1802
- 44 Myburgh J, Nagel GJ, Petschel E. The efficacy and tolerance of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl E): 163–169
- 45 Kuzmann I, Soldo I, Schonwald S, Culig J. Azithromycin for treatment of community-acquired pneumonia caused by Legionella pneumophila: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 503–505
- 46 Matute AJ, Schurink CAM, Hoepelman IM. Is a 5-day course of azithromycin enough for infections caused by Legionella pneumophila? *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 919–931
- 47 Reda C, Quaresima T, Pastoris MC. In vitro activity of six intracellular antibiotics against Legionella pneumophila strains of human and environmental origin. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 757–764
- 48 Schülin T, Wennerstein CB, Ferraro MJ, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of Legionella spp. to newer antimicrobials in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1520–1523
- 49 Edelstein PH, Edelstein MA, Lehr KH, Ren J. In-vitro activity of levofloxacin against clinical isolates of Legionella spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use in experimental Legionella pneumophila pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 117–126
- 50 Jonas D, Engels I, Friedhoff C, Spitzmüller B, Daschner FD, Frank U. Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular Legionella pneumophila. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 147–152
- 51 Doumon E, Mayaud C, Wolff M, Sclèmmer B, Samuel D, Sollet JP et al. Comparison of the activity of three antibiotic regimens in severe Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl B: 129–139
- 52 File Jr TM, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/

- or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965–1972
- ⁵³ Edelstein PH, Shinzato T, Edelstein MAC. BMS-284756 (T-3811 ME) a new fluoroquinolone: in vitro activity against Legionella. Efficacy in a guinea pig model of *L. pneumophila* pneumonia and pharmacokinetics in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 667–675
- ⁵⁴ Nowicki M, Paucod JC, Bornstein N, Meugnier H, Isoard P, Fleurette J. Comparative efficacy of five antibiotics on experimental airborne Legionellosis in guinea-pigs. *J Antimicrob Agents* 1988; 22: 513–519
- ⁵⁵ Barker JE, Farrel ID. The effects of single and combined antibiotics on the growth of *Legionella pneumophila* using time-kill studies. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 45–53
- ⁵⁶ Edelstein PH, Edelstein MAC. In vitro activity of the Ketolide HMR 3647 (RU 6647) for legionella spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and the use of the drug to treat guinea pigs with legionella pneumonia. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999; 43: 90–95
- ⁵⁷ Leroy B, Rangaraju M. Efficacy of telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide, in community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. ICAAC Toronto, 2000: Abstract 2225
- ⁵⁸ Bebear C, Bouanchaud DH. A review of the in-vitro activity of quinopristin/dalfopristin against intracellular pathogens and mycoplasmas. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 Suppl A: 59–62
- ⁵⁹ Edelstein PH, Edelstein MA. In vitro activity of quinopristin/dalfopristin (Synercid, RP 59500) against *Legionella* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 49–52
- ⁶⁰ Hubbard RB, Mathur RM, Macfarlane JT. Severe community-acquired legionella pneumonia: treatment, complications, and outcome. *Quart J Med* 1993; 86: 327–332
- ⁶¹ Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 747–752
- ⁶² Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. *Ann Intern Med* 1998; 129: 328–330

Preisausschreibung

WIR-Journalistenpreis der Deutschen Lungenstiftung 2001/2002

- Die Deutsche Lungenstiftung verleiht für die Jahre 2001 und 2002 im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie erneut den WIR Journalistenpreis zur Würdigung hervorragender journalistischer Arbeiten auf dem Gesamtgebiet der Pneumologie.
 - Der Preis wird zur Erinnerung an den Lungenfacharzt Dr. Wilhelm Roloff und seine Frau Ingeborg von deren vier Söhnen gestiftet. Er soll Defizite der Medienberichterstattung über Lungenerkrankungen ausgleichen.
 - Der Preis wird an Journalistinnen und Journalisten vergeben, die sich durch einen oder mehrere Beiträge in Presse, Büchern, Hörfunk oder Fernsehen in hervorragender Weise mit aktuellen Entwicklungen der Lungenheilkunde beschäftigen. Bewerber können sich Journalisten (auch Teams) mit höchstens drei Beiträgen, die zwischen dem 1. Januar 2001 und dem 31. Dezember 2002 in deutscher Sprache veröffentlicht wurden. Zulässig sind Eigenbewerbungen sowie Empfehlungen durch Dritte.
 - Der Preis ist mit 4.000 Euro ausgestattet. Es wird ein erster Preis (2.500 Euro) sowie ein zweiter Preis (1.500 Euro) verliehen.
 - Der Vorstand der Deutschen Lungenstiftung hat eine Jury eingesetzt, die dem Vorstand aus den eingereichten Arbeiten die preiswürdigen benennt. Die Benennung erfolgt durch den Vorsitzenden der Jury in Form eines schriftlichen Gutachtens, aus dem hervorgeht, warum welcher Arbeit ein Preis zuerkannt wurde. Das Gutachten wird anlässlich der Preisverleihung durch den Vorsitzenden der Deutschen Lungenstiftung öffentlich vorgelesen. Die Preisträger werden zur Verleihung nach München eingeladen.
- 6. Die Arbeiten müssen bis zum 15. 1. 2003 (Datum des Poststempels) beim Vorsitzenden der Deutschen Lungenstiftung, Herrn Prof. Dr. med. Helmut Fabel, unter folgender Anschrift eingereicht werden:**
- Deutsche Lungenstiftung e. V.
Herrn Prof. Dr. med. Helmut Fabel
Herrenhäuser Kirchweg 5, 3. OG
30165 Hannover
Tel.: 0511/2155110, Fax: 0511/2155113
E-mail: Deutsche.Lungenstiftung@t-online.de
www.lungenstiftung.de**
- Die Bewerber werden gebeten, den Arbeiten neben Veröffentlichungs- bzw. Sendedatum, Angaben zu Namen, Adresse, Lebenslauf mit Ausbildung und journalistischem Werdegang sowie zur derzeitigen Tätigkeit anzufügen.
 - Für das Thema der einzureichenden Beiträge gibt es keine eng begrenzten Vorgaben. Erwünscht sind Arbeiten, die sich sowohl mit den gravierenden, aber weithin unterschätzten Problemen der Lungenheilkunde in Forschung und Praxis befassen, als auch solche, die sich mit Einzelfragen beschäftigen, z. B. zu einzelnen Lungenerkrankungen. Erwünscht sind ebenso Arbeiten zur Früherkennung und Prävention von Lungenerkrankungen, zum Nichtraucherschutz, zu Nichtraucher-Initiativen, zur Strategie der Tabakindustrie und zur medizinischen Bedeutung des Werbeverbots, das innerhalb der EU für Tabakwaren vorgesehen ist.
 - Mit der Vergabe der Preise erhält die Deutsche Lungenstiftung das Recht, die ausgezeichneten Beiträge in der Mitgliederzeitschrift „Lunge, Luft und Leben“ zu veröffentlichen. Die eingesandten Arbeiten werden nur auf Anfrage an die Bewerber zurückgesendet; eine Haftung kann nicht übernommen werden.