



Behandlungskonzepte ambulant erworbener Pneumonien

Santiago Ewig¹, Joachim Lorenz², Eckhard Müller³

Zusammenfassung

Der Begriff der ambulant erworbenen Pneumonie (AEP) umfasst nichtstationär erworbene Pneumonien bei Patienten, die nicht schwergradig immunsupprimiert sind. Bei der Erstuntersuchung kann durch Erhebung einfacher klinischer Parameter wie Lebensalter, Atemfrequenz, Blutdruck und Bewusstseinszustand der Schweregrad bestimmt werden. An diesem orientieren sich die Wahl des Behandlungsorts, das Ausmaß der erforderlichen Diagnostik sowie die Differenzialtherapie. Für die Wahl der antimikrobiellen Therapie sind zusätzlich das regionale Resistenzspektrum sowie individuelle Risikofaktoren zu beachten. Steigende Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden müssen berücksichtigt werden. Patienten mit leichtgradiger, ambulant behandelbarer Pneumonie verordnet man eine orale Monotherapie, beispielsweise Aminopenicillin, Doxycyclin, Makrolid, Ketolid oder „respiratorisches“ Fluorchinolon. Pneumonien mit erhöhtem Letalitätsrisiko bedürfen einer sequenziellen Kombinationstherapie aus Aminopenicillin oder Cephalosporin II/IIIa plus Makrolid oder einer Monotherapie mit einem „respiratorischen“ Fluorchinolon. Schweregrad-

ge Pneumonien ohne Risiko für das Vorliegen von *Pseudomonas aeruginosa* werden mit einer intravenösen Kombinationstherapie aus Cephalosporin IIIa plus Makrolid oder „respiratorischem“ Fluorchinolon oder gegebenenfalls einer Monotherapie mit einem „respiratorischen“ Fluorchinolon behandelt. Andernfalls ist initial eine antipseudomonale wirksame Kombinationstherapie erforderlich. Das Therapieansprechen ist durch einfache klinische Parameter wie Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Bewusstseinszustand, Körpertemperatur und Sauerstoffsättigung objektivierbar. Für eine Entlassung aus stationärer Behandlung müssen zudem instabile Komorbiditäten ausgeschlossen sowie die Fähigkeit zur Selbstversorgung gegeben sein.

Schlüsselwörter: *Pneumonie, Schweregrad, antimikrobielle Therapie, Resistenz, Therapieversagen*

Summary

Current management of community-acquired pneumonia

Community acquired pneumonia is a term used to describe pneumonia arising in the community in immunocompetent patients. The assessment of disease severity, using simple clinical variables such as age, respiratory rate, blood pressure and mental status, in-

forms the choice of treatment setting, the need for additional investigations and the selection of antimicrobial treatment. Regional resistance patterns and individual risk factors must also be taken into account. There is concern about increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to macrolides. Patients with mild symptoms treated as outpatients should receive oral monotherapy (including aminopenicillin, doxycycline, macrolides, ketolides or respiratory quinolones). Patients at increased risk of death require sequential combination therapy using both an aminopenicillin or cephalosporin and a macrolide, or alternatively, monotherapy with a respiratory quinolone. The level of risk for *Pseudomonas aeruginosa* should be taken into account with low risk patients receiving intravenous combination therapy with a cephalosporin and either a macrolide or a respiratory fluoroquinolone. The latter may also be given as monotherapy. Patients at high risk of *Pseudomonas* must also receive antipseudomonal combination therapy. Treatment response can be assessed by simple clinical parameters such as respiratory rate, heart rate, blood pressure, mental status, body temperature and oxygen saturation. As well as specific treatment response, the patient's overall medical and functional condition must be satisfactory before discharge from hospital.

Key words: *pneumonia, severity, antimicrobial treatment, resistance, treatment failure*

Die „ambulant erworbene Pneumonie“ (AEP) ist durch drei wesentliche Elemente definiert:

- die Pneumonie: pathologisch-anatomisch besteht eine Entzündung überwiegend der Alveolen, des Interstitiums und/oder der zuführenden Bronchien durch pathogene Erreger
- den Ort des Erwerbs der Pneumonie (ambulant)
- die Immunitätslage des Wirtes: Der Betroffene ist nicht schwergradig immunsupprimiert, also ohne erhöhtes Risiko für so genannte opportunistische Erreger.

Diese Beschreibung beruht auf der epidemiologisch gestützten Annahme eines bestimmten Erregerspektrums einer Pneumonie in einer definierten Population. Entsprechend werden nosokomiale Pneumonien und Pneumonien

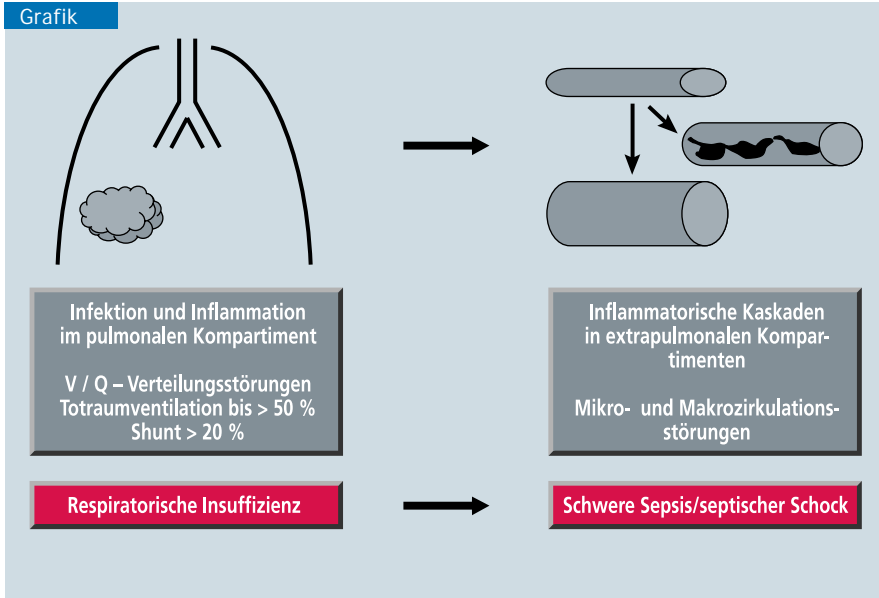
unter schwerer Immunsuppression abgegrenzt. Der Definition einer AEP kommt somit ein klinisch handlungsleitender Wert zu. Mit einer Inzidenz von jährlich zwei bis fünf Fällen pro 1 000 Personen zählt die AEP zu den häufigen Erkrankungen. Die Zahl der Hospitalisierungen wegen einer Pneumonie im Jahr 2002 übertraf diejenige des akuten Myokardinfarkts (112 265 beziehungsweise 97 500 Hospitalisierungen) (1). Diese Bedeutung begründet die Wahl der AEP als erste internistische Erkrankung, die bundesweit verbindlich in allen Krankenhäusern einem Qualitätssicherungs-

¹ Klinik für Pneumologie und Infektiologie (Chefarzt: Prof. Dr. med. Santiago Ewig), Evangelisches Krankenhaus Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum

² Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Chefarzt: Prof. Dr. med. Joachim Lorenz), Klinikum Lüdenscheid

³ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Bochum (Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zenz), Knappschaftskrankenhaus Bochum – Langendreer

Grafik



Pathophysiologie der Pneumonie; Schwere Pneumonien resultieren aus Ventilations-/Perfusions-Verteilungsstörungen im Zusammenhang mit der alveolären inflammatorischen Reaktion und/oder aus der Mikro- und Makrozirkulationsstörung bei der Sepsis.

Kasten 1

CURB- und CRB-65-Index

Die Scores werden errechnet aus der Summe der Punkte, die sich aus dem Vorhandensein einer Variablen bzw. dem Über- bzw. Unterschreiten des Grenzwerts ergeben.

CURB-Index

- C = „confusion“ (Bewusstseinstörung: 1 Punkt),
- U = „urea nitrogen“ (Harnstoff-N; Grenzwert > 7 mmol/L: 1 Punkt),
- R = „respiratory rate“ (Atemfrequenz; Grenzwert > 30/min: 1 Punkt),
- B = „blood pressure“ (Blutdruck; Grenzwerte < 90 mm HG systolisch oder ≤ 60 diastolisch; 1 Punkt)

CRB-65-Index

- C = „confusion“ (Bewusstseinstörung: 1 Punkt),
- R = „respiratory rate“ (Atemfrequenz; Grenzwert > 30/min: 1 Punkt),
- B = „blood pressure“ (Blutdruck; Grenzwerte < 90 mm HG systolisch oder ≤ 60 diastolisch; 1 Punkt),
- 65 = Alter 65 Jahre (Grenzwert ≥ 65 Jahre: 1 Punkt)

programm unterworfen wird. Die AEP umfasst ein breites Spektrum klinischer Verläufe, die für ein optimales Behandlungsergebnis exakt zu unterscheiden sind. Etwa 50 bis 80 Prozent der Pneumonien verlaufen leichtgradig und sind primär ambulant behandelbar. Demgegenüber müssen 20 bis 50 Prozent der Patienten stationär versorgt werden. In circa zwei bis fünf Prozent der Fälle kommt es zu schwergradigen Verlaufsformen. Während leichtgradige Pneumonien ein nur geringes Letalitätsrisiko von ein bis zwei Prozent aufweisen (2, 3), beträgt die Hospitalletalität sechs bis zehn Prozent. Schwere Pneumonien sind mit einer Letalität von 30 bis 50 Prozent belastet (4).

Bestimmung des Schweregrades

Pathophysiologisch gesehen wird der Schweregrad einer Pneumonie durch das Ausmaß der inflammatorisch bedingten Störungen der Ventilations-/Perfusionsverhältnisse im alveolären Kompartiment sowie der Mikro- und Makrozirkulation im Systemkreislauf bedingt. Klinisch bemisst sich der Schweregrad entsprechend dem Ausmaß der respiratorischen Insuffizienz sowie dem Vorliegen einer schweren Sepsis beziehungsweise eines septischen Schocks (5). Die respira-

torische Insuffizienz kann erfasst werden durch die Atemfrequenz oder Parameter des Gasaustauschs in der Blutgasanalyse, wohingegen eine Hypotonie sowie begleitende Organfunktionsstörungen eine schwere Sepsis beziehungsweise einen septischen Schock anzeigen (Grafik).

Diese Parameter des Schweregrades sind mit dem klinischen Ausgang einer AEP assoziiert. Entsprechend konnte mit dem CURB-Index ein prognostischer Index hergeleitet und validiert werden, der eine Identifikation von Patienten mit leichtgradigen Pneumonien und niedrigem Letalitätsrisiko – maximal ein bis zwei Prozent – ermöglicht (2, 3). Im ambulanten Bereich eignet sich am besten seine Modifikation als CRB-65-Index, unter Hinzuziehung des Kriteriums Alter (Grenzwert = 65 Jahre) statt Harnstoff-N (6) (Kasten 1).

Weist ein Patient keines der genannten Kriterien auf (CURB oder CRB-65 = 0), kann er aus prognostischer Sicht in der Regel ambulant behandelt werden. Der Einsatz dieser Scores soll nicht das unabhängige klinische Urteil ersetzen, vielmehr dient dieser ausschließlich der zusätzlichen Validierung klinischer Entscheidungsfindungen. Schließlich müssen in die Entscheidung über eine Hospitalisation auch andere als prognostische Erwägungen eingehen, beispielsweise soziale Faktoren.

Leichtgradige, ambulant behandelbare AEP

Differenzierung der tiefen Atemwegsinfektionen

Im ambulanten Bereich stellen sich die tiefen Atemwegsinfektionen als akute Bronchitis des nicht obstruktiven Patienten, akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), akute Influenza oder AEP dar. Eine Unterscheidung dieser vier Erkrankungen erscheint vor dem Hintergrund der Differenzialindikation zur antimikrobiellen Therapie hoch relevant (Tabelle 1). Symptome und Befunde sind jedoch nur sehr eingeschränkt aussagekräftig (7).

Liegt kein fokaler Auskultationsbefund vor, kann in der Regel auf eine Röntgenaufnahme des Thorax verzichtet werden. Auch die Röntgenaufnahme weist jedoch erhebliche Einschränkungen in der Identifikation von Infiltraten auf (8). Die begrenzte Verfügbarkeit und Aussagekraft begründen, warum im ambulanten Bereich oftmals keine genaue Differenzierung der Pneumonie von nicht-pneumonischen Atemwegsinfektionen möglich ist. In diesen Fällen sollte von einer „tiefen Atemwegsinfektion“ gesprochen werden.

Erreger- und Resistenzspektrum, Wirtsfaktoren

Ist die Diagnose einer AEP beziehungsweise tiefen Atemwegsinfektion gestellt und die klinische Erkrankung als leichtgradig bestimmt worden, kann man primär ambulant behandeln. Eine weitere laborchemische oder mikrobiologische Diagnostik ist in der Regel nicht erforderlich. Für die kalkulierte Differenzialtherapie sind das mutmaßliche Erregerspektrum, die lokale mikrobielle Resistenzlage sowie individuelle Risikofaktoren und die Medikamentenanamnese des Patienten ausschlaggebend.

Häufigste Erreger im ambulanten Bereich sind Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und respiratorische Viren (9). Die Bedeutung „atypischer“ Erreger – wie Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae und Legionella spp. – in Deutschland ist unklar.

Die aktuelle Resistenzlage gegenüber Streptococcus pneumoniae ist regional sehr unterschiedlich. Allgemein gesehen kommt in Deutschland – im Gegensatz zu vielen anderen europäischen Ländern – eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (Minimale Hemmkonzentration [MHK] 0,12 bis 1 mg/dL) nur selten (bis 5 Prozent), eine Resistenz (MHK 2 mg/dL) praktisch nicht vor (10). Dabei ist zu beachten, dass eine Therapie mit Penicillin in ausreichender Dosierung, beispielsweise Amoxicillin 3 × 1 g auch bei einer reduzierten Empfindlichkeit nicht mit einem Therapieversagen assoziiert ist, weil bei Pneumonien durch entsprechende Dosierungen – im Unterschied zur Meningitis – noch ausreichende Konzentrationen am Infektionsort erzielt werden können (11).

Makrolid-Resistenzraten erreichen jedoch bereits 20 Prozent – die Tendenz ist steigend. Ob diese Resistenzen bei leichtgradigen Pneumonien therapeutisch relevant sind, ist nicht bekannt. Die Resistenzrate gegenüber Haemophilus influenzae (durch β-Laktamasen) beträgt fünf bis zehn Prozent. Resistenzen gegenüber „respiratorischen“ Fluorchinolonen wurden bisher nicht beobachtet (10).

Antimikrobielle Therapie

Grundsätzlich kommen die in *Tabelle 2* aufgeführten Substanzen in Betracht. Aussagekräftige kontrollierte randomisierte Vergleichsstudien sind nicht verfügbar. Differenzialtherapeutisch sind Komorbiditäten, vorhergehende Hospitalisationen, Zahl und Dauer antimikrobieller Therapiezyklen sowie Unverträglichkeiten ausschlaggebend (12).

Im Interesse eines minimierten Selektionsdrucks sollte eine „Monokultur“ bei der Auswahl der antimikrobiellen Substanzen vermieden werden. Makrolide und Ketolide weisen eine Wirksamkeit gegenüber Haemophilus influenzae auf. Im Fall einer hohen Wahrscheinlichkeit für diesen Erreger, beispielsweise bei einer akuten Bronchitis bei Rauchern sowie akuten Exazerbationen der COPD, zählen diese Substanzen daher nicht zur ersten Wahl.

Fluorchinolone sollten aufgrund ihres besonders breiten Wirkspektrums bevorzugt bei Patienten mit Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf gegeben werden, das heißt: bei höherem Lebensalter, antimikrobieller Therapie und/oder einer Krankenhausbehandlung in den letzten drei bis sechs Monaten sowie chronischen Komorbiditäten. Dabei ist allerdings darauf zu achten, dass dies gleichzeitig die Patientengruppe mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen dieser Substanzgruppe ist.

Zur Überprüfung des Therapieerfolgs sollte ein zweiter Patientenkontakt binnen 48 h erfolgen. Die Therapieerfordernisse betragen jeweils sieben Tage; eine Ausnahme besteht für Azithromycin, das nur drei oder fünf Tage verabreicht wird.

**Stationär
behandlungspflichtige AEP**

Schweregrad und Behandlungsort

Im Rahmen der Erstuntersuchung ist zunächst über die Notwendigkeit einer intensivierten Überwachung beziehungsweise Aufnahme auf der Intensivstation zu entscheiden. Für diesen Entschluss sind ebenfalls Kriterien hergeleitet und validiert worden. Diese reflektieren das Ausmaß der akuten respiratorischen Insuffizienz sowie der hämodynamischen Beeinträchtigung, die im Rahmen der schweren Sepsis auftritt (*Kasten 2*) (13). Auch diese Kriterien dienen der Validierung klinischer Entscheidungen.

Basisdiagnostik

Zur Diagnostik eines Patienten mit AEP im Krankenhaus gehören eine Röntgenaufnahme des Thorax – möglichst in zwei Ebenen –, eine Blutgasanalyse sowie Basis-Laboruntersuchun-

Tabelle 1 Tiefe Atemwegsinfektionen in der Praxis		
Klinische Diagnose	Indikation zur antimikrobiellen Therapie	Kommentar
akute Bronchitis (keine obstruktive Ventilationsstörung)	in der Regel nicht gegeben (auch nicht bei „eitriger“ Bronchitis)	gute Evidenz aus Metaanalysen für die Unwirksamkeit der antimikrobiellen Therapie, allerdings sind keine Studien mit Risiko-Patienten verfügbar (z. B. Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus).
akute Influenzainfektion	nur bei Hinweisen auf bakterielle Superinfektion	ggf. Einsatz von Neuraminidase-Hemmern bei Diagnose binnen maximal 48 h und schwerem Verlauf
akute Exazerbation der COPD	nur bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD	Evidenz für einen Vorteil der antimikrobiellen Therapie besteht lediglich für Patienten mit Exazerbationen des Typs I (Zunahme des Sputums, der Purulenz des Sputums und der Dyspnoe).
leichtgradige Pneumonie	immer gegeben	–

Die Unterscheidung der vier klinischen Erkrankungen ist besonders relevant vor dem Hintergrund, dass ein zurückhaltender Einsatz antimikrobieller Substanzen gefordert wird.
COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 2

Kalkulierte Therapieregime bei leichtgradiger, primär ambulant behandelbarer AEP

Substanzen	Dosierung, jeweils oral
Penicilline	
Amoxicillin	3 × 1 g
Amoxicillin/Clavulansäure	2 × 750 mg
Sultamicillin	2 × 750 mg
Tetrazykline	
Doxycyclin	2 × 100 mg
Makrolide	
Clarithromycin	2 × 500 mg
Roxithromycin	1 × 300 mg
Azithromycin	1 × 500 mg
Ketolide	
Telithromycin	1 × 800 mg
„Respiratorische“ (= Pneumokokken-aktive) Fluorchinolone	
Moxifloxacin	1 × 400 mg
Levofloxacin	1 × 500 mg
Kontraindiziert sind: – Ciprofloxacin: weist keine ausreichende Aktivität gegenüber dem wichtigsten Erreger (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) auf; erhöht deutlich das Risiko einer Resistenzentwicklung der ganzen Klasse der Fluorchinolone gegenüber diesem Erreger – Cotrimoxazol: weist in dieser Indikation eine angesichts der vorhandenen Alternativen inakzeptable Toxizität auf	

gen. Letztere umfassen mindestens ein großes Blutbild, Kreatinin, Harnstoff-N, Elektrolyte, LDH, Transaminasen und CRP.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Bedeutung der mikrobiologischen Diagnostik ist ungeklärt. Unmittelbare therapeutische Konsequenzen ergeben sich in der Regel nur aus dem Nachweis von *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* spp., Gram-negativen Enterobakterien (GNEB) und *Pseudomonas aeruginosa*, sehr selten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Alle anderen Erreger werden entweder in der kalkulierten Therapie erfasst oder sind ohne eine bronchoskopisch gewonnene bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit (BALF) nicht in einem für Therapieentscheidungen relevanten Zeitfenster diagnostizierbar.

Die Diagnostik kann sich daher bei nicht beatmeten Patienten auf eine rasche Identifikation von *Streptococcus pneumoniae* beziehungsweise *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 über den betseitig durchführbaren Antigen-Schnelltest und Blutkulturen beschränken. Bei beatmeten Patienten ist zusätzlich eine Bronchoskopie mit BAL möglich. Grundsätzlich muss jeder Pleuraerguss, der über einen Winkelerguss hinausgeht, punktiert und die Ergussflüssigkeit kulturell angezüchtet werden (cave: ein komplizierter parapneumonischer Erguss und/oder Empyem erfordert eine Drainage).

Kasten 2

Kriterien einer schweren Pneumonie

- Kriterien einer akuten respiratorischen Insuffizienz
 - Atemfrequenz > 30/min
 - PaO₂/F_iO₂ < 250 bei Raumluft
- Kriterien einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks
 - Hypotonie (RR systolisch < 90 mm Hg)
 - Organfunktionsstörungen (z. B. Nierenversagen, Bewusstseinstörung)
 - Notwendigkeit der Vasopressortherapie
- Bilaterale oder multilobäre Infiltrate

Aufnahme, eine antimikrobielle Therapie in den letzten vier Wochen vor Aufnahme und eine mutmaßliche Aspirations. Aufgrund der Resistenzrate von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden sind diese nicht mehr für die Monotherapie von Patienten mit AEP geeignet, die aufgrund eines höheren Schweregrades hospitalisiert werden müssen (14).

Antimikrobielle Therapie

Mögliche Therapieoptionen für hospitalisierte Patienten sind in *Tabelle 3* wiedergegeben. Die wenigen verfügba-

Kasten 3

Kriterien des Therapieansprechens

(vor Umstellung auf eine orale Therapie müssen alle Kriterien erfüllt sein)

- Respiratorische Kriterien
 - Atemfrequenz < 26/min
 - Sauerstoffsättigung > 89 % mit Sauerstoff (nicht mehr als 2 L über Nasensonde)
- Hämodynamische Kriterien
 - Systolischer Blutdruck > 89 mm Hg
 - Herzfrequenz < 90/min
- Allgemeine Kriterien
 - Entfieberung < 38,3 °C
 - keine akute Bewusstseinstörung

Erreger- und Resistenzspektrum

Für die Wahl der kalkulierten antimikrobiellen Therapie gelten dieselben Grundsätze wie oben ausgeführt.

Streptococcus pneumoniae ist mit Abstand der häufigste Erreger. Für alle anderen kann keine klare Häufigkeitsverteilung genannt werden, weil die in Studien angegebenen Werte sehr stark von den untersuchten Populationen und der diagnostischen Methodik abhängen. Regelmäßig muss mit *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, den „atypischen“ Erregern *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella* spp. und respiratorischen Viren gerechnet werden. Gram-negative Enterobakterien (GNEB) und *Pseudomonas aeruginosa* sind vergleichsweise selten und müssen bei bestimmten Risikofaktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen eine schwere COPD, die Hospitalisation in den letzten vier Wochen vor

ren kontrollierten randomisierten Vergleichsstudien begründen keine bevorzugten Empfehlungen für bestimmte Regime.

Die Kombinationstherapie mit einem Makrolid ergibt sich aus der Möglichkeit des Vorliegens „atypischer“ Erreger. Patienten mit einem positiven Schnelltest auf Pneumokokken können auch mit einer Monotherapie (Penicillin oder Cephalosporin) behandelt werden. Die Therapie ist entsprechend den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik anzupassen – in der Regel zu deeskalieren. Die Therapie-dauer beträgt sieben Tage.

Kontrollierte Studien zu Patienten mit schwerer Pneumonie auf der Intensivstation liegen nicht vor. Es besteht jedoch weithin Einigkeit darüber, dass differenzialtherapeutisch je nach Risiko für eine AEP durch GNEB oder *Pseudomonas aeruginosa* zu unterscheiden ist (*Tabelle 4*). Auch hier soll

die Therapie nach den diagnostischen Ergebnissen angeglichen werden.

Die Therapiedauer umfasst generell sieben bis maximal zehn Tage.

Aufgrund der ernsten Prognose sollte bei schweren Verlaufsformen initial immer eine intravenöse Kombinationstherapie angewendet werden. Sie stellt primär ein möglichst breites Spektrum entsprechend der Risikokonstellation sicher. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Prognose von Patienten mit einer schweren bakteriämischen Pneumokokken-Infektion durch eine Kombinationstherapie verbessert werden kann (15).

Die Notwendigkeit einer Kombination aus β -Laktam und Fluorchinolon ist nicht gesichert. Alternativ kann bei Patienten ohne Risiko für *Pseudomonas aeruginosa* auch eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon mit ausreichender Pneumokokken-Aktivität erfolgen.

Die häufig durchgeführte Kombinationstherapie von Pneumonien durch GNEB beziehungsweise *Pseudomonas aeruginosa* mit β -Laktam und Aminoglykosid ist fragwürdig (16, 17). Nach einer retrospektiven Studie könnte der Vorteil einer Kombinationstherapie allein darin liegen, dass durch diese die Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen Therapie vermindert wird, die ihrerseits mit einer erhöhten Letalität einhergeht (18). Entsprechend ist eine Kombinationstherapie initial zur Sicherstellung einer wirksamen Therapie indiziert. Die Behandlung kann jedoch im Fall einer nachgewiesenen Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* als Monotherapie mit einer im Resistogramm als aktiv getesteten Substanz fortgesetzt werden. Aufgrund der hohen Neigung zu Resistenzentwicklungen unter Therapie sollte diese jedoch auf circa eine Woche begrenzt bleiben beziehungsweise bei fortgesetzter Behandlungsnotwendigkeit umgestellt werden.

Supportive Therapie

Neben der antimikrobiellen Therapie bestehen supportive Maßnahmen in der Gabe von niedermolekularem Heparin und gegebenenfalls von Sauerstoff über eine Nasensonde. Eine frühe

Tabelle 3		
Initiale kalkulierte Therapie bei hospitalisierten Patienten mit AEP		
Substanz	Dosierung intravenös	Substanz und Dosierung primär oral oder bei Sequenzialtherapie
Initial Kombinationstherapie aus einem Aminopenicillin oder Cephalosporin II/IIIa, jeweils plus einem Makrolid; danach Umstellung auf Monotherapie mit β-Laktam oder Makrolid		
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g	Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 750 mg
Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g	Sultamicillin 2 x 750 mg
oder		
Cefuroxim	3 x 1,5 g	Cefuroxim-Axetil 2 x 500 mg*
Cefotaxim	3 x 2 g	Cefpodoxim 2 x 200 mg*
Ceftriaxon	1–2 x 1 g	Cefpodoxim 2 x 200 mg*
plus		
Erythromycin	3–4 x 1 g	–
Clarithromycin	2 x 500 mg	Clarithromycin 2 x 500 mg
Azithromycin	1 x 500 mg	Azithromycin 1 x 500 mg
oder		
Monotherapie mit einem „respiratorischen“ (= Pneumokokken-aktiven) Fluorchinolon		
Moxifloxacin	1 x 400 mg	Moxifloxacin 1 x 400 mg
Levofloxacin	1 x 500 mg	Levofloxacin 1 x 500 mg
Applikation initial intravenös oder oral. Im Falle einer initial intravenösen Therapie Umstellung auf orale Therapie nach Therapieansprechen. * orale Cephalosporine nur im Rahmen der Sequenzialtherapie empfohlen		

Patientenmobilisation ist mit einem besseren Ausgang verbunden (19). Bei Patienten mit schwerer Sepsis beziehungsweise septischem Schock werden die Prinzipien der Sepsis-Therapie angewendet (20).

Therapieansprechen und Sequenzialtherapie

Die Kriterien für ein Ansprechen der Therapie bei einer leichtgradigen bis mittelschweren AEP umfassen einfache klinische Parameter (21) (*Kasten 3*). Das Zeitfenster hängt vom Schweregrad der Pneumonie ab und beträgt im Median drei bis fünf Tage (22). Daher sollte zusätzlich an Tag vier bis fünf ein CRP bestimmt werden.

Eine wiederholte Röntgenaufnahme des Thorax ist bei Patienten, die auf die Behandlung innerhalb von 48 bis 72 h ansprechen, erst nach Ablauf von

mindestens vier Wochen erforderlich; sie kann meist ambulant durchgeführt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Bronchialkarzinom können auch frühere Kontrollen gerechtfertigt sein. Für Patienten auf der Intensivstation gelten zusätzliche Kriterien, beispielsweise eine Verbesserung des Gasaustauschs oder eine Unterbrechung des Schockgeschehens.

Die Kriterien des Therapieansprechens dienen gleichzeitig als Anzeichen für den Zeitpunkt, an dem die primär intravenös applizierte Behandlung auf eine orale Therapie umgestellt werden kann (Sequenzialtherapie). Der Zeitpunkt dieser Umstellung ist prinzipiell identisch mit dem Zeitpunkt, an dem eine Entlassung aus stationärer Behandlung erwogen werden kann. Voraussetzung ist allerdings die Fähigkeit zur selbstständigen Nahrungsaufnahme und die Sicherung der Patientenversorgung.

Tabelle 4

Initiale kalkulierte Therapie bei Patienten mit schwerer Pneumonie	
Applikation intravenös	
a) kein Risiko für <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Substanzen	Dosierung, jeweils intravenös
Kombinationstherapie aus einem Cephalosporin IIIa plus einem Makrolid	
Cefotaxim	3 x 2 g
Ceftriaxon	1 x 1–2 g
plus	
Erythromycin	3–4 x 1 g
Clarithromycin	2 x 500 mg
oder	
Kombinationstherapie aus einem Cephalosporin IIIa plus einem „respiratorischen“ Fluorchinolon	
Cefotaxim	3 x 2 g
Ceftriaxon	1 x 1–2 g
plus	
Moxifloxacin	1 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg (oder 1 x 750 mg)
oder	
Monotherapie mit einem „respiratorischen“ (= Pneumokokken-aktiven) Fluorchinolon	
Moxifloxacin	1 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg (oder 1 x 750 mg)
b) Risiko für <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Kombinationstherapie aus einem antipseudomonalen Penicillin oder Cephalosporin IV oder Carbapenem, jeweils plus einem antipseudomonalen wirksamen Fluorchinolon	
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g
Cefepim	3 x 2 g
Imipenem/Cilastatin	3 x 1 g
Meropenem	3 x 1 g
plus	
Levofloxacin	2 x 500 mg (oder 1 x 750 mg)
Ciprofloxacin	3 x 400 mg
Nicht primär empfohlen werden:	
– Cefprozid: Diese Substanz weist keine ausreichende Wirkung gegenüber <i>Streptococcus pneumoniae</i> auf. Mögliche Kombinationspartner (Makrolide, antipseudomonale wirksame Fluorchinolone) können diese Wirksamkeit nicht ausfüllen.	
– Aminoglykoside: Nach neueren Metaanalysen (16, 17) weisen Aminoglykoside in Kombination mit β -Laktamen in der kalkulierten Therapie keine Vorteile auf, sondern erhöhen lediglich die Toxizität.	
Neu eingeführte Substanz:	
Ertapenem: Das Carbapenem ist wirksam gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i> (nicht Penicillin-resistente Stämme) sowie viele GNEB, nicht jedoch gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sowie „atypische“ Erreger. Sie bedarf daher der Kombination mit einem Makrolid. Die eigentliche Stärke der Substanz liegt im Bereich der GNEB. Zurzeit noch limitierte Erfahrung.	

Therapieversagen

In bis zu zehn Prozent der Fälle muss mit einem Therapieversagen gerechnet werden. Die Ursachen sind komplex (23). Bei Patienten mit verzögert abheilender AEP – das heißt, initial unvollständigem Ansprechen bei klinischer Stabilität und geringer Symptomatik („slowly resolving pneumonia“) – kann zunächst abgewartet werden. Im Fall einer progressiven klinischen Verschlechterung („progressive pneumonia“) muss umgehend eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Diese schließt eine CT des Thorax sowie eine Bronchoskopie mit BAL und gegebenenfalls Biopsie ein.

Besonderheiten im Alter

Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine AEP auf. Die Inzidenz steigt auf bis zu 30/1 000/Jahr an. Patienten mit AEP im höheren Lebensalter präsentieren sich häufiger oligosymptomatisch; nicht selten ist eine neu aufgetretene Verwirrtheit einziges Symptom einer Pneumonie. Häufige Nachweise von Gram-negativen Enterobakterien (GNEB) spiegeln nicht das Alter wider, sondern vielmehr entsprechende Risikofaktoren. Nur *Mycoplasma pneumoniae* kommt in höherem Alter deutlich seltener vor.

Die Letalität der AEP ist bei über 65-Jährigen mit bis zu 30 Prozent signifikant höher. Diese hohe Letalitätsrate ergibt sich allerdings primär aus schwerer Komorbidität und Gebrechlichkeit (24). In der antimikrobiellen Therapie ist Vorsicht geboten bei Makroliden (Ototoxizität, QT-Verlängerung) und Fluorchinolonen (unerwünschte ZNS-Wirkungen, QT-Verlängerung); dies gilt vor allem, wenn entsprechende prädisponierende Grunderkrankungen vorliegen.

Ausblick

Im Rahmen des Kompetenznetzwerks „Ambulant erworbene Pneumonie“ wird in Deutschland zurzeit eine große multizentrische Studie zur AEP durch-

geführt. Diese CAPNETZ-Studie verspricht für die nähere Zukunft unter anderem wichtige Einsichten in epidemiologische Besonderheiten der AEP in Deutschland. Die künftige Berücksichtigung dieser Daten wird daher ausdrücklich empfohlen.

Manuskript eingereicht: 17. 5. 2005, revidierte Fassung angenommen: 22. 8. 2005

Prof. Ewig hat Vortragshonorare erhalten und zudem Teil an Advising Boards von den Firmen Bayer Vital, Sanofi-Aventis, MSD Sharp + Dohme GmbH, Wyeth, Pfizer, GlaxoSmithKline, Altana, Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Novartis.

Prof. Lorenz erhielt Honorare für Vorträge und nahm Teil an Advisory Boards der Firmen Aventis, Bayer Vital, GlaxoSmithKline, Pfizer, Wyeth, Aetelion, Boehringer Ingelheim, Hoffmann-LaRoche und Altana.

Prof. Müller wurde für Vortrags- und Beratungstätigkeiten von den Firmen Bayer, GlaxoSmithKline, MDS Sharp + Dohme GmbH, Sanofi-Aventis, Biotest und Biosyn honoriert.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2006; 103(1–2): A 40–46

Literatur

1. Statistisches Bundesamt Deutschland. www.destatis.de
2. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al.: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
3. Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M et al.: Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 421–7.
4. Ewig S, Torres A: Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 575–87.
5. Rodriguez-Roisin R, Roca J: Update 96 on pulmonary gas exchange pathophysiology in pneumonia. *Sein Respir Infect* 1996; 11: 3–12.
6. Bauer T, Ewig S, Welte T, Marre R, Suttrop N and the CAPNETZ investigators: Prospective comparison of CURB, CRB, and CRB-65 scores for predicting mortality and hospital admission in hospitalised patients and outpatients with community-acquired pneumonia (CAP) (im Druck).
7. Ewig S, Magnussen H: The diagnosis of pneumonia in daily practice: how many diagnostic measures are essential? *Dtsch Med Wochenschr.* 2001; 126: 1373–8.
8. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA et al.: Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *PORT Investigators. Chest* 1996; 110: 343–50.
9. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V et al.: Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–14.
10. Brauers J, Bagel S, Kresken M: Ambulant erworbene Atemwegsinfektionen. Resistenzen bakterieller Erreger gegenüber Antibiotika in Deutschland. *Med Welt* 2004; 10: 342–5.

11. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortvist A, Rello J, Morris AJ et al.: An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230–7.
12. Ruhe JJ, Hasbun R: Streptococcus pneumoniae bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1132–8.
13. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F et al.: Severe community-acquired pneumonia – assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1102–8.
14. Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echaguen A, Gareen IF et al.: Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 556–64.
15. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J et al.: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 440–4.
16. 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: 668–73.
17. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519–27.
18. Chamot E, Boffi EI, Amari E, Rohner P, Van Delden C: Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2756–64.
19. Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC: Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124: 883–9.
20. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM: Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63–78.
21. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG: A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283: 749–55.
22. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS et al.: Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452–7.
23. Ewig S: Therapeutic failure in acquired ambulatory pneumonia. Causes and differential diagnosis. *Pneumologie* 2001; 55: 135–43.
24. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa, Estruch R, Mensa J et al.: Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450–5.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Santiago Ewig
 Thoraxzentrum Ruhrgebiet
 Evangelisches Krankenhaus Herne und
 Augusta-Kranken-Anstalt Bochum
 Bergstraße 26
 44791 Bochum
 E-Mail: ewig@augusta-bochum.de

Weitere Informationen im Internet: www.capnetz.de

MEDIZINGESCHICHTE(N) AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Hirnpathologie Funktionale Betrachtung

Zitat: „Irgendein Schnitt durch das Großhirn zeigt uns, daß an jeder Rindenstelle Bahnen zu vielen anderen Teilen des Nervensystems und Verbindungsbahnen zu anderen Rindengebieten liegen. Jede Störung da könnte also durch irgendeine Fernwirkung einen ganzen Komplex von Bahnen unterbrechen oder doch beeinflussen.“

Auf diese Fernwirkungen, die er als Hemmung auffasst, hat Monakow [1] frühere Andeutungen von Goltz [2] geistreich durcharbeitend unsere Aufmerksamkeit gelenkt. Der Reiz einer Rindenstelle oder ihre Zerstörung hat eine Wirkung, die sich aufspaltet und weithin verbreitet. Diese ‚Diaschisis‘ ist Ursache, daß die Symptome uns so ausgedehnt erscheinen [. . .].

Es ist also Aufgabe der nächsten Zukunft, durch eine neue Sichtung der vorhandenen ungeheuren Kasuistik zu ermitteln, welche Symptome bei Ausfall eines Rindengebietes direkt, welche durch Fernwirkung erzeugt sind, und da es keine isoliert bleibenden Rindenteile gibt, wird diese Aufgabe auf direktem Weg kaum lösbar sein. Sicher müssen wir, wie vor alten Zeiten, die Rinde, sobald wir sie funktional betrachten, wieder mehr als zusammenhängendes Organ ansehen ohne dabei zu vergessen, daß die Anatomie ganz deutlich zeigt, wie an bestimmten Stellen Strahlungen aus ganz bestimmten Sinnesgebieten enden.“

Ludwig Edinger (1911), in: Gerald Kreft: *Deutsch-jüdische Geschichte und Hirnforschung*. Ludwig Edingers Neurologisches Institut in Frankfurt am Main. Frankfurt am Main 2005, Seite 91 f. – Edinger (1855–1918) arbeitete ab 1883 als Neurologe und Hirnforscher in Frankfurt am Main. 1896 erhielt er den Professorentitel und wurde 1914 persönlicher Ordinarius für Neurologie an der neu gegründeten Universität Frankfurt und offizieller Direktor des (von ihm selbst finanzierten) Neurologischen Instituts. Er wendet sich hier gegen eine allzu strikte Lokalisationslehre von Hirnfunktionen. – [1] Constantin von Monakow (1853–1930), Zürcher Neurologe und Hirnanatom. [2] Friedrich Goltz (1834–1902), Professor für Physiologie ab 1869 in Halle, ab 1872 in Straßburg.

Syphilis Entdeckung des Erregers

Zitat: „Fall 1: A. K., 25jähr. Mädchen, früher nie krank; seit 20.1.1905 harter schmerzloser Knoten am linken großen Labium [1], seit ca. 22.2. Ausschlag und Kopfschmerz.“

Befund am 3.3.1905: Papulo-squamöses Syphilid, allgemeine indolente Drüsenschwellung, gut mandelgroßer Primäraffekt am linken großen Labium und mehrere an der Oberfläche nur wenig erodierte Papeln an den Genitalien.

Es handelt sich demnach um eine etwa 2 1/2 Monate alte unkomplizierte Syphilis. Vor Beginn der merkuriellen Behandlung [2] wurde am 3. 3. 1905 eine linsengroße kaum erodierte Papel vom rechten Labium exziiert. In den Ausstrichen von der Basalfläche und aus der Mitte der Papel fanden sich ziemlich zahlreich Spirochaeten des blassen Typus [3] (etwa in jedem vierten Gesichtsfeld ein Individuum).“

Fritz Schaudinn und Erich Hoffmann: Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen [vom 10. April 1905]. In: Erich Hoffmann: *Vorträge und Urkunden zur 25jährigen Wiederkehr der Entdeckung des Syphiliserregers (Spirochaeta pallida)*. Berlin 1930, Seite 41. – Der Zoologe Schaudinn (1871–1906) und der Dermatologe Hoffmann (1868–1959) entdeckten 1905 am Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin den Syphiliserreger (*Spirochaeta pallida*). Das Zitat weist auf die erste diesbezügliche Krankengeschichte. – [1] Schamlippe. [2] Quecksilberbehandlung vor Einführung des Salvarsan 1910. [3] Gemeint ist der Syphiliserreger *Spirochaeta pallida*.