

Ewig



Ambulant erworbene Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie

Santiago Ewig
Herausgeber

Ambulant erworbene Pneumonie

mit 96 Abbildungen und 95 Tabellen

 Springer

Herausgeber
Santiago Ewig
Bochum, Deutschland

ISBN 978-3-662-47311-5 ISBN 978-3-662-47312-2 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-47312-2

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media (www.springer.com)

Vorwort

Ambulant erworbene Pneumonien stellen eine der häufigsten akuten Erkrankungen in der Inneren Medizin in Deutschland und weltweit dar. Die Inzidenz der stationär behandelten ambulant erworbenen Pneumonie beträgt bis ca. 3 pro 1000 Personen ≥ 18 Jahre pro Jahr. Ca. 80 % der Fälle betreffen Patienten in einem Lebensalter ≥ 60 Jahre. Die demographische Entwicklung in westlichen Ländern lässt eine weitere erhebliche Zunahme der Fallzahlen erwarten. Gleichzeitig handelt es sich um eine Erkrankung mit erheblicher Hospital-Letalität von 4–10 %, die demnach höher als beim Myokardinfarkt liegt. Dennoch wird die ambulant erworbene Pneumonie vielfach immer noch prognostisch unterschätzt. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass die Erkrankung ein weites Spektrum an Schweregraden aufweist: Während es sich am einen Ende des Spektrums um eine weitgehend selbstlimitierende Erkrankung handelt, stehen am anderen Ende schwere Verläufe mit Multiorganversagen.

Seit der Gründung des Kompetenznetzwerkes ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ) und dem Einschluss dieser Erkrankung in den Leistungsbereich des Qualitätsberichts über die Qualität der Krankenhausbehandlung in Deutschland verfügen wir über qualitativ sehr gute Daten dieser Erkrankung und ihrer Behandlung, die auch bereits Eingang in die entsprechenden Leitlinien gefunden haben. Insgesamt darf man wohl sagen, dass sich die Behandlungsqualität dieser Erkrankung in den letzten etwa zehn Jahren deutlich verbessert hat.

Dies und die eigene, mittlerweile 25 Jahre währende klinische und wissenschaftliche Beschäftigung mit diesem Thema haben uns veranlasst, eine Synopsis dieser Erkrankung zu versuchen. Diese soll ihrem Anspruch nach sowohl klinischen als auch wissenschaftlichen Belangen gerecht werden. Unseres Wissens handelt es sich um die erste Monographie ihrer Art in deutscher Sprache. Wir hoffen, diesen Zielen annähernd gerecht worden zu sein. Gleichzeitig soll diese Auflage Gegenstand kontinuierlicher Aktualisierung und Verbesserung werden. Ankündigen möchten wir an dieser Stelle, dass weitere Bände zur nosokomialen Pneumonie sowie für die Pneumonie unter Immunsuppression geplant sind, die hoffentlich in den nächsten Jahren vorgelegt werden können.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Koautoren, die wesentliche Beiträge zu dieser Monographie geleistet haben. Ausdrückliche Anerkennung

und Dank gebührt zudem den Initiatoren und Mitgliedern der CAPNETZ-Gruppe sowie der Fachgruppe Pneumonie im Rahmen der externen Qualitätssicherung. Unverkennbar sind viele Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen in diese Monographie eingegangen.

Das vorliegende Werk soll unseren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie gewidmet sein.

Bochum
01.03.2015

Santiago Ewig

Inhaltsverzeichnis

1 Definitionen	1
Santiago Ewig	
2 Geschichte	9
Santiago Ewig	
3 Pathologie und Komplikationen	17
Santiago Ewig und Stathis Phillipou	
4 Epidemiologie	25
Santiago Ewig	
5 Erreger	39
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
6 Pathophysiologie	57
Santiago Ewig	
7 Anamnese, klinische Symptomatik und Untersuchungsbefunde	67
Santiago Ewig	
8 Radiologische Bildgebung	73
Santiago Ewig und Matthias Bollow	
9 Labordiagnostik	105
Santiago Ewig	
10 Diagnose	117
Santiago Ewig und Matthias Bollow	
11 Erhebung des Schweregrads im Rahmen der Erstuntersuchung	127
Santiago Ewig	
12 Mikrobiologische Diagnostik	141
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
13 Antimikrobielle Therapie	155
Santiago Ewig und Sören Gatermann	

14	Initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie und Therapieführung	171
	Santiago Ewig und Sören Gatermann	
15	Adjunktive Therapie	187
	Santiago Ewig	
16	Komplikationen	195
	Santiago Ewig	
17	Therapieversagen	211
	Santiago Ewig	
18	Antimikrobielle Substanzen (Toxizität, Interaktionen, Kontraindikationen)	221
	Santiago Ewig	
19	Aspirationspneumonie	227
	Santiago Ewig	
20	Rezidivierende Pneumonie	233
	Santiago Ewig	
21	Ambulant erworbene Pneumonie in der Schwangerschaft	237
	Santiago Ewig	
22	Leitlinien für die Behandlung	241
	Santiago Ewig	
23	Externe Qualitätskontrolle der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien im Krankenhaus	251
	Santiago Ewig	
24	Die ambulant erworbene Pneumonie als terminale Komplikation am Lebensende	259
	Santiago Ewig	
25	Arztbrief nach Abschluss einer stationären Behandlung	267
	Santiago Ewig	
26	Prävention	271
	Santiago Ewig und Sören Gatermann	
27	Kasuistiken	285
	Santiago Ewig	
	Sachregister	295

Verzeichnis der Autoren

Matthias Bollow Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

Santiago Ewig Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

Sören Gatermann Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland

Stathis Phillipou Institut für Pathologie und Zytologie, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

Santiago Ewig

1 „Ambulant erworbene Pneumonie“ – Definition und Abgrenzungen

1.1 Die Pneumonie-Triade

Unter einer „ambulant erworbenen Pneumonie“ wird eine Pneumonie verstanden, die außerhalb des Krankenhauses erworben worden ist. Im angelsächsischen Sprachraum spricht man von der „community-acquired pneumonia“ (CAP). Dieser Begriff nimmt positiv auf, wo die Pneumonie erworben worden ist. Im Deutschen haben sich vergleichbare Begriffe („in der Gemeinde/Kommune erworbene Pneumonie“) jedoch aufgrund ihrer Mehrdeutigkeit nicht durchsetzen können.

In jedem Fall schließt der Begriff eine Entgegensetzung ein, im Deutschen zur „nosokomial erworbenen Pneumonie“, im Englischen zur „hospital-acquired pneumonia“ (HAP). Historisch gesehen ist diese Abgrenzung im Rahmen des medizinischen Fortschritts und der Ausweitung der Gesundheitsversorgung in Krankenhäusern, der Entwicklung der Intensivmedizin sowie der demographischen Entwicklung mit zunehmendem hohem Lebensalter und vermehrter Morbidität

entstanden. „Ambulant erworbene Pneumonien“ und „nosokomiale Pneumonien“ unterscheiden sich nämlich grundlegend in klinischer Präsentation, Schweregradverteilung, ihrem zu erwartenden Erreger- und Resistenzspektrum sowie der Prognose.

In vielen epidemiologischen Untersuchungen werden Pneumonien als nosokomial erworben gewertet, wenn sie > 48 h nach Krankenhausaufnahme entstanden sind. Tatsächlich verändert sich das Erregerspektrum bis zu 92 h nach Krankenhausaufnahme hin zum typisch nosokomialen Muster. Dieser Veränderung trägt jedoch bereits das Konzept der „early onset“ und „late onset“ nosokomialen Pneumonie Rechnung, so dass diese 48 h-Grenze klinisch nicht relevant erscheint. Im Gegenteil kommt noch dazu, dass die nosokomialen Kolonisationsmuster der Atemwege offenbar auch nach einer Hospitalisation eine gewisse Zeit fortbestehen (ca. drei bis sechs Monate), so dass eine kürzliche Hospitalisation in den letzten drei Monaten vor der Pneumonieepisode zu einer Klassifizierung als nosokomiale Pneumonie führt (siehe auch Abschn. 1.2 HCAP).

Im Zuge der oben beschriebenen Entwicklung ist zudem noch die Definition einer dritten Gruppe von Pneumonien erforderlich geworden, der „Pneumonie unter Immunsuppression“. Das unterscheidende Merkmal ist hier die „Immunsuppression“. Der Begriff meint dabei die schwergradige Immunsuppression, die mit einem Erregerspektrum einhergeht, das definierte sog-

S. Ewig (✉)
Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: sewig@versanet.de

Tab. 1 Kriterien für die Zuordnung einer Pneumonie innerhalb der Pneumonie-Triade

	Ort der Entstehung	Immunitätslage des Wirts
Ambulant erworbene Pneumonie	Ambulant (außerhalb des Krankenhauses)	Normal
Nosokomiale Pneumonie	Im Krankenhaus*	Normal
Pneumonie unter Immunsuppression	Ambulant oder im Krankenhaus	Schwergradige Immunsuppression**

*Als im Krankenhaus erworben gelten auch Pneumonien bei Patienten, die in den letzten 3 Monaten vor Entstehung der Pneumonie hospitalisiert worden sind

**Unter einer schwergradigen Immunsuppression sind solche zu verstehen, die mit einem relevanten Risiko für sogenannte opportunistische Erreger einhergehen

nannte „opportunistische Erreger“ einschließt. Erreger werden in diesem Zusammenhang als „opportunistisch“ bezeichnet, wenn sie nur bei einem Wirt mit schwergradig supprimiertem Immunsystem überhaupt manifest werden. Im Unterschied zur „ambulant erworbenen Pneumonie“ und „nosokomialen Pneumonie“ ist hier demnach nicht der Ort der Entstehung, sondern die Immunitätslage des Wirts für die Zuordnung ausschlaggebend.

Wichtig ist hier das richtige Verständnis des Begriffs „schwergradige Immunsuppression“. Eine solche liegt nur vor bei definierten angeborenen und erworbenen Immundefekt-Syndromen sowie z. B. nach schwerer Neutropenie, Transplantation, fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS). Keine „schwergradige Immunsuppression“ bedeuten Erkrankungen wie z. B. Alkoholismus, Diabetes mellitus, Leberzirrhose und Niereninsuffizienz ohne oder mit Dialysetherapie.

- ▶ **Cave** Viele Patienten mit ambulant und nosokomial erworbener Pneumonie weisen eine schwere Komorbidität auf. Eine „schwergradige Immunsuppression“ besteht jedoch nur, wenn ein Risiko für eine Pneumonie mit opportunistischem Erreger besteht. Dies ist selbst bei vielen häufig schweren Komorbiditäten wie Alkoholismus, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, chronischer Niereninsuffizienz u. a. nicht der Fall.

Diese drei Formen der Pneumonie werden heute als Pneumonie-Triade bezeichnet. Die Kri-

terien für die Zuordnung finden sich in Tab. 1 zusammengefasst.

Selbstverständlich handelt es sich bei dieser Einteilung immer auch um eine Vereinfachung. Früh auftretende nosokomiale Pneumonien ohne weitere Risikofaktoren teilen ein ähnliches Erregerspektrum wie ambulant erworbene Pneumonien, und in Einzelfällen können opportunistische Erreger wie *Aspergillus* spp. z. B. bei fortgeschrittener Leberzirrhose gefunden werden. Des Weiteren scheint die Definition opportunistischer Erreger nicht weniger „opportunistisch“; so könnte *Pseudomonas aeruginosa* mit Fug auch entsprechend kategorisiert werden. Dennoch hat sich diese Einteilung als Konzept für klinische Belange bewährt.

1.2 Differenzierungen innerhalb der „ambulant erworbenen Pneumonie“

1.2.1 Ambulant erworbene Pneumonien des älteren Patienten

Im Zuge der zunehmenden Lebenserwartung und Morbidität der Populationen in entwickelten Ländern rückten zunehmend ältere Patienten mit Pneumonie in den Fokus des Interesses. Als „älter“ (elderly) wurde dabei eine Altersgrenze von 65 Jahren, als „sehr alt“ (very elderly) von 70–80 Jahren zugrundegelegt. Wesentliche Charakteristika in der Art und Ausprägung der Symptomatik, der Verteilung der Schweregrade sowie der Prognose wurden

herausgearbeitet; dabei zeigt sich die ambulant erworbene Pneumonie des älteren Patienten mit zunehmendem Alter auch zunehmend oligosymptomatischer und schwergradiger sowie mit einer höheren Komplikationsrate, längeren Krankenhauserweildauer und schlechteren Prognose verbunden. Hinweise auf eine Veränderung des Erregerspektrums blieben jedoch limitiert auf ein selteneres Auftreten von *Mycoplasma pneumoniae*; ein häufigeres Auftreten von Enterobakterien oder *Pseudomonas aeruginosa* konnte nicht belegt werden.

1.2.2 Ambulant erworbene Pneumonien des jüngeren Patienten

Die Betrachtung der mittlerweile wesentlich kleineren Gruppe der jüngeren Patienten < 65 Lebensjahre in einer großen deutschen Population schloss erstmals eine detaillierte Analyse der Unterschiede entlang der einzelnen Lebensdekaden ein. Hier zeigte sich, dass die beschriebenen Unterschiede tatsächlich in der siebten Lebensdekade aufbrechen und mit zunehmender Entfernung vom 65ten Lebensjahr in beide Richtungen kontinuierlich deutlicher werden.

Von Seiten der klinischen Präsentation, der Schweregradverteilung sowie der Prognose lassen sich somit innerhalb der Gruppe der ambulant erworbenen Pneumonie zwei Gruppen unterscheiden, die jüngeren (<65 Jahre) und die älteren Patienten (≥ 65 Jahre).

1.2.3 Im Pflegeheim erworbene Pneumonien

Die Erstbeschreibung der „im Pflegeheim erworbenen Pneumonien“ (englisch: „nursing home-acquired pneumonia“, NHAP) erfolgte 1978 in einer US-amerikanischen Publikation. Das wesentliche herausgearbeitete Charakteristikum dieser Gruppe war ein unterschiedliches Erregerspektrum mit einer hohen Rate an *Staphylococcus aureus* und Enterobakterien, vor allem *Klebsiella pneumoniae*. Die Letalität war höher als erwartet. Somit lag es nahe, die NHAP als Gruppe aus der Gruppe der CAP herauszulösen und in die Mitte zwischen CAP und HAP zu legen, mit größerer Nähe zur HAP.

Eine Reihe von vor allem europäischen, aber auch amerikanischen bzw. kanadischen Untersuchungen zur NHAP konnten diese Unterschiede im Erregerspektrum jedoch sämtlich nicht bestätigen. Dies gilt insbesondere auch für die größte diesbezügliche Publikation aus Deutschland. Einschränkung muss auf die methodische Limitation hingewiesen werden, dass keine einheitliche Definition verfügbar ist, was unter einem „Heim“ bzw. „Pflegeheim“ zu verstehen ist. Dies mag in den USA und Kanada anders definiert sein als in Europa. Dennoch ergeben auch Daten aus diesen Ländern keine konsistenten Belege für das veränderte Erregerspektrum bei NHAP.

Es zeigte sich jedoch in allen diesen Untersuchungen eine hohe Letalität sowie die enorme prognostische Bedeutung des Allgemeinzustands bzw. der Funktionalität. Eine schlechte Funktionalität mit Bettlägerigkeit (engl.: „frailty“) weist dabei eine sehr schlechte Prognose auf.

Ebenfalls in einer großen Untersuchung aus Deutschland konnte gezeigt werden, dass die schlechtere Prognose der Heimbewohner auch für jüngere Heimpatienten gilt, allerdings nicht in demselben Ausmaß.

Alter, Komorbidität und die resultierende Funktionalität stellen demnach die entscheidenden prognostischen Kriterien dar, die die Übersterblichkeit von Patienten mit Pneumonien aus Pflegeheimen begründen. Eine Übersterblichkeit aufgrund eines veränderten Erregerspektrums konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Somit erscheint es angemessen, weniger auf die Residenz in Pflegeheimen zu fokussieren als auf die Funktionalität. Natürlich wird bei Heimbewohnern häufiger eine schlechte Funktionalität vorliegen; es bleibt jedoch entscheidend, welche Funktionalität besteht, nicht jedoch, ob der Patient zu Hause oder im Pflegeheim wohnt.

Die klinische Relevanz der Funktionalität als wichtigstem prognostischem Faktor besteht darin, dass sie einen entscheidenden Stellenwert in der Definition von Therapiezielen einnimmt. Zunehmend sieht sich der Kliniker nämlich vor der Herausforderung, angesichts eines Patienten mit sehr schlechter Funktionalität zusammen mit diesem oder seinem Betreuer zu entscheiden, ob

Tab. 2 Differenzierung des Konzepts der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Definition der Funktionalität ist nicht einheitlich; denkbar ist eine objektivierbare Erhebung nach ADL-Score („Activity of daily living“; schlechte Funktionalität: ≥ 14); dieser ist jedoch für diese Belange nicht validiert Pragmatisch kann man eine schlechte Funktionalität mit Bettlägerigkeit $> 50\%$ des Tages gleichsetzen

Ambulant erworbene Pneumonie			
Alter	Pneumonie des jüngeren Patienten (<65 Jahre)	Pneumonie des älteren Patienten (≥ 65 Jahre)	Pneumonie unabhängig vom Alter
Funktionalität	Gut	Gut	Schlecht

Tab. 3 Charakteristika der drei Subtypen der ambulant erworbenen Pneumonie

	Pneumonie des jüngeren Patienten (<65 Jahre) Funktionalität gut	Pneumonie des älteren Patienten (≥ 65 Jahre) Funktionalität gut	Pneumonie unabhängig vom Alter Funktionalität schlecht
Klinische Symptomatik	Höherer Symptomenscore	Niedrigerer Symptomenscore	Niedrigerer Symptomenscore
Initialer Schweregrad	Weniger schwer	Schwerer	Schwerer
Komplikationen	Selten	Häufiger	Häufiger
Multiresistente Erreger	Sehr selten	Sehr selten	Selten
Therapiezieländerung: Symptomenkontrolle	Selten	Selten, häufiger in sehr hohem Alter	Häufig
Letalität	Gering (<5 %)	Erhöht (<10 %)	Hoch (20–40 %)

es sich bei der Pneumonieepisode um ein terminales Ereignis einer schweren fortgeschrittenen Erkrankung handelt, so dass eine palliative Therapie mit Symptomkontrolle das Therapieziel sein sollte.

Entsprechend ergibt sich die in Tab. 2 dargestellte weitere Differenzierung des Konzepts der „ambulant erworbenen Pneumonie“; in Tab. 3 sind die wesentlichen Charakteristika dieser drei Gruppen dargestellt. Der Wert dieser Differenzierung erweist sich vor allem in der Wertung des klinischen Bildes sowie wie erwähnt in der Therapiezieldefinition.

Hier ergibt sich weiterer Forschungsbedarf.

1.2.4 Healthcare associated pneumonia (HCAP)

Das Konzept der „Healthcare associated pneumonia“ (HCAP) wurde erstmals 2005 formuliert und stellt eine Erweiterung des NHAP-Konzepts dar, indem es postuliert, dass nicht nur Patienten aus Pflegeheimen, sondern alle Patienten mit regelmäßigen Kontakten zum Gesundheitssystem

(kürzlicher Hospitalisation, Dialysepatienten, Patienten mit Pflege bei chronischen Wunden) einem Risiko unterliegen, ein Erregerspektrum mit hohem Anteil an „multiresistenten Erregern“ ähnlich der nosokomialen Pneumonie aufzuweisen. Die beobachtete Übersterblichkeit wird dabei direkt in einen Zusammenhang mit dem häufigeren Auftreten „multiresistenter Erreger“ gebracht. Das Kürzel „HCAP“ dient daher der Identifikation von Patienten, die einer erheblich erweiterten initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie bedürfen.

Dieses Konzept, wiewohl primär in einer wichtigen Leitlinie empfohlen, kann mittlerweile als widerlegt gelten. Weder konnte eine erhöhte Rate an „multiresistenten Erregern“ in solchermaßen definierten Populationen gefunden werden, noch besteht eine von der Funktionalität unabhängige Übersterblichkeit in Zusammenhang mit „multiresistenten Erregern“. Darüber hinaus war „HCAP“ stets ein schlechter Prädiktor „multiresistenter Erreger“ und somit einzig mit einer inadäquaten Übertherapie assoziiert.

- ▶ **Merke** Das Konzept der HCAP kann nicht aufrechterhalten werden. Es führt im Gegenteil zu einer inadäquaten antimikrobiellen Übertherapie.

Die Rede von „multiresistenten Erregern“ ist in diesem Zusammenhang ohnehin problematisch, da diese nicht eindeutig definiert sind. In Studien zu HCAP werden zudem regelmäßig Erreger, die durch die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie nicht erfasst werden (z. B. *Pseudomonas aeruginosa* ohne andere als natürliche Resistenzen), in einen Topf mit tatsächlich multiresistenten Erregern (z. B. Enterobakterien mit ESBL oder Carbapenemasen) geworfen. Dies ist jedoch nicht korrekt.

Es besteht demnach kein Grund, Patienten mit HCAP-Kriterien als eigene Gruppe aus der Gruppe der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie zu lösen. Dennoch besteht in einigen auch europäischen Ländern (zur Zeit weniger in Deutschland, mehr in Mittelmeerländern) das Problem, dass offenbar vermehrt unerwartete bzw multiresistente Erreger auch bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie identifiziert werden.

Mehrere Untersuchungen haben daher versucht, individuelle Prädiktoren für multiresistente Erreger zu identifizieren (Tab. 4). Eine Übertragung derartiger Prädiktoren auf die Situation in Deutschland ist nicht umstandslos möglich. Es zeichnet sich aber ab, dass unter den aufgeführten Variablen die kürzliche Hospitalisation sowie die kürzliche antimikrobielle Therapie die am besten prädiktiven sind.

- ▶ **Cave** Die Prädiktionsregeln für multiresistente Erreger sind noch nicht hinreichend validiert, um in Deutschland Anwendung finden zu können.

In die Definition der ambulant erworbenen Pneumonie sollte daher zusätzlich eingehen, dass Patienten mit einer kürzlichen Hospitalisation (als Trennwert sind drei Monate möglicherweise besser als die bisher zugrundegelegten vier Wochen) der nosokomialen Pneumonie zuzuordnen sind.

Tab. 4 Regeln zur Identifikation multiresistenter Erreger bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Diese Regeln sind jedoch ebenfalls nur von begrenztem Wert und in Deutschland in dieser Form gar nicht anwendbar

		Punkte
Regel 1 (Shorr et al.)	Kürzliche Hospitalisation	4
	Residenz in Pflegeheim	3
	Chronische Hämodialyse	2
	Intensivtherapiepflichtig	1
Regel 2 (Aliberti et al.)	Hospitalisation über ≥ 2 Tage in den letzten 90 Tagen	4
	Residenz in Pflegeheim	3
	Chronische Niereninsuffizienz	5
	Komorbidität, d. h. ≥ 1 der folgenden: Zerebrovaskuläre Erkrankung, Diabetes, COPD, antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen, Immunsuppression, häusliche Versorgung von Wunden, Heim-Infusionstherapie (einschließlich antimikrobielle Therapie)	0,5

1.2.5 Aspirationspneumonien

Eine Sondergruppe der ambulant erworbenen Pneumonien stellt die Aspirationspneumonie dar. Unterschieden werden hier die Aspiration von Mageninhalt (englisch: „gross aspiration“), die noch einmal in eine vermutete oder beobachtete (englisch: „witnessed“) Aspiration unterteilt werden kann, sowie in eine schleichende Aspiration, die vor allem nächtlich oder im Liegen erfolgt und im Wesentlichen eine Aspiration von (mikrobiell kontaminierten) Sekreten der oberen Atemwege ist (englisch: „silent aspiration“).

Die Aspiration von Mageninhalt wird als „chemische Pneumonie“ angesehen (englisch: „chemical pneumonitis“), im Wesentlichen also eine toxische Schädigung durch Magen- und Gallensäuren. Lediglich die schleichende Aspiration ergibt demnach eine infektiöse Pneumonie.

Wiewohl unzureichend validiert, rechtfertigt dieses naheliegende Konzept die Trennung der Aspirationspneumonie von der Gesamtgruppe der ambulant erworbenen Pneumonien.

2 Ältere Einteilungen

2.1 „Primäre“ und „sekundäre“ Pneumonien

Unter einer „primären“ Pneumonie wurde in der Vergangenheit eine Pneumonie des Patienten ohne Komorbidität, entsprechend unter „sekundärer“ Pneumonie eine solche mit Komorbidität verstanden. Diese Einteilung hat heute keinen zusätzlichen Erkenntnis- oder Handlungswert und sollte verlassen werden.

2.2 „Typische“ und „atypische“ Pneumonien

Als besonders langlebig erweist sich der Gebrauch der Einteilung in „typische“ und „atypische“ Pneumonien. Dabei sind mindestens drei Bedeutungsebenen zu unterscheiden:

1. die klinische Ebene: Unterschiede in der klinischen Präsentation („typisch“: akuter Beginn, hohes Fieber, ausgeprägte Husten-, Auswurf- und Dyspnoesymptomatik, versus „atypisch“: dem Gegenteil) werden hier in Bezug gebracht zu vorliegenden Erregern („typisch“: Pneumokokken und andere pyogene Erreger, „atypisch“ Legionellen u. a.);
2. die radiologische Ebene: Unterschiede in der radiologischen Präsentation („typisch“: lobäre Verschattungen, versus „atypisch“: interstitielle Verschattungen) werden ebenfalls in Bezug zu „typischen“ und „atypischen“ Erregern gebracht;
3. die mikrobiologische Ebene: „typische“ und „atypische“ Erreger werden nach bestimmten biologischen Eigenschaften klassifiziert. Diese sind natürlich nicht „atypisch“ an sich, sondern vielmehr „typisch“ für „atypische“ Erreger; das „atypisch“ bezieht sich ausschließlich auf charakteristische Eigenschaften, die nicht auf *Streptococcus pneumoniae* zutreffen.

Historisch gesehen sind alle „atypischen“ Pneumonien bzw. Erreger zunächst solche gewe-

sen, die nicht Pneumonien durch Pneumokokken bzw. andere Erreger als Pneumokokken waren.

Aus aktueller Sicht ist vor allem der klinische und radiologische Gebrauch dieser Einteilung kritisch zu sehen. Zwar ist es möglich, bestimmten Erregern auch ein für sie typisches klinisches und radiologisches Erscheinungsbild zuzuordnen, jedoch sind diese daraus resultierenden Muster nicht spezifisch und erlauben keine ätiologische Differentialdiagnose. Gerade zwei der wichtigsten Erreger, die eine unterschiedliche antimikrobielle Therapie erfordern (Pneumokokken und Legionellen), teilen viele klinische Symptome und verursachen beide bevorzugt Lobärpneumonien.

Auch die mikrobiologische Bedeutungsebene lässt sich nicht mehr konsistent definieren, da die Reihe der als „atypisch“ bezeichneten Erreger höchst divers erscheint. Allerdings hat sich die Bezeichnung „atypischer Erreger“ in der Literatur so weit durchgesetzt, dass man mit dem Hintergrund ihrer Bedeutung vertraut bleiben muss.

Insofern sollte diese Einteilung nach klinischen und radiologischen Kriterien definitiv verlassen werden. Die mikrobiologische Bedeutungsebene ist ebenso problematisch, wird in diesem Buch jedoch noch aus heuristischen Gründen beibehalten; allerdings werden die entsprechenden Erreger als „sogenannte atypische Erreger“ bezeichnet.

3 Ambulant erworbene Pneumonie als handlungsanweisende Diagnose

Es ist besonders wichtig, den Begriff der ambulant erworbenen Pneumonie sowie seine weitere Differenzierung nicht nur als Lehrbuchklassifikation und damit pädagogisch zu verstehen, sondern vielmehr als direkt handlungsanweisende Diagnose. Konkret bedeutet dies, dass ein Patient mit einer Pneumonie zunächst einer der drei Formen der Pneumonie-Triade zugeordnet werden sollte; handelt es sich um eine ambulant erworbene Pneumonie, so sollte diese weiter in eine der

drei Subgruppen nach Alter und Funktionalität eingeteilt werden. Ist diese Zuordnung erfolgt, ergeben sich Maßgaben für die weitere Diagnostik und Therapie.

Entsprechend ist bei einem Therapieversagen zunächst zu klären, ob die primären Zuordnungen korrekt erfolgt sind oder ob nicht doch z. B. eine kürzliche Hospitalisation in den letzten drei Monaten erfolgt ist und somit eine nosokomiale Pneumonie oder, anderes Beispiel, eine HIV-Infektion und somit eine Pneumonie unter Immunsuppression vorliegt.

4 Weiterführende Literatur

Grundlegende Beschreibung der Pneumoniatriade:

- Ewig S (2014) The pneumonia triad. *Eur Respir Mon* 63:13–24

Erste Publikation zum Thema NHAP:

- Garb JL, Brown RB, Garb JR, Tuthill RW (1978) Differences in etiology of pneumonias in nursing home and community patients. *JAMA* 240:2169–2172

Vergleich von Altersgruppen in der CAPNETZ-Population, die zeigt, dass die Grenze von 65 Jahren tatsächlich wichtige Unterschiede in klinischer Präsentation und Prognose trifft

- Klapdor B, Ewig S, Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Schaberg T, Welte T, CAPNETZ Study Group (2012) Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *Eur Respir J* 39:1156–1161. Erratum in: *Eur Respir J*. 2012; 40:1583

Drei wichtige Arbeiten, die belegen, dass die Komorbiditäten chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und Diabetes mellitus keinen Risikofaktor für opportunistische Infektionen darstellen, so dass Patienten mit diesen Erkrankun-

gen in die Gruppe der ambulant erworbenen Pneumonie gehören

- Viasus D, Garcia-Vidal C, Cruzado JM, Adamuz J, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J (2011) Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 26:2899–2906
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F, Carratalà J (2011) Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)* 90:110–118
- Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, Vilarrasa N, García-Somoza MD, Dorca J, Carratalà J (2013) Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 92:42–50

Bislang weltweit größte Studie zur NHAP anhand der CAPNETZ-Population

- Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Schaberg T, Bauer TT, Welte T, CAPNETZ Study Group (2012) Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax* 67:132–138

Grundlegende Kritik am HCAP-Konzept und neue Begründung des Konzepts der Pneumoniatriade

- Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A (2010) Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 10:279–287
- Ewig S, Welte T, Torres A (2012) Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy? *Curr Opin Infect Dis* 25:166–175

- Chalmers JA, Rother C, Salih W, Ewig S (2014) Healthcare associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 58:330–339

Beste Einzelstudie zum Thema HCAP aus Großbritannien, die belegt, dass das Konzept nicht geeignet ist, andere als bisher empfohlene kalkulierte Therapien zu begründen

- Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, Choudhury G, Hill AT (2011) Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis* 53:107–113

Vier Studien (zwei aus den USA, zwei aus Europa), die Prädiktoren für multiresistente Erreger identifizieren und einen Score für ihre Prädiktion entwickeln. Auch diese Scores sind jedoch noch problematisch, da sie eine erhebliche Übertherapie implizieren

- Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH (2008) Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 168:2205–2210
- Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, Micek ST, Kollef MH (2012) Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis* 54:193–198
- Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, Tarsia P, Mantero M, Blasi F (2012) Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis* 54:470–478
- Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, Pesci A, Blasi F, Torres A (2013) Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax* 68:997–999

Santiago Ewig

1 Infektionen und Pneumonien als Bedrohung menschlicher Existenz

Das Problem der Pneumonien hat die Menschheit von Anbeginn an begleitet. Älteste Hinweise auf Pneumonien stammen von ägyptischen Mumien um 1250 bis 1000 v.Chr. Alle historischen Beschreibungen der Pneumonie zeugen davon, dass die Bedrohlichkeit der Erkrankung wohl erkannt wurde. Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts stellte die Pneumonie einen der wesentlichen „Killer“ der Menschheit dar.

2 Klassische Beschreibungen der Pneumonie

Hippokrates (460 bis 370 vor Chr.) hat die Klinik der Pneumonie und eine Reihe therapeutischer Anweisungen beschrieben. Dieser wie andere nach ihm haben den siebten Tag als den Tag im Verlauf angesehen, an dem besonders viele Todesfälle zu verzeichnen waren. Galen von Pergamon (120 bis 210 n.Chr.) unterschied bereits die Pneumonie von der Pleuritis und empfahl die Therapie, die bis ins 19. Jahrhundert verbreitet war: Ader-

lässe und Einläufe. Auch Celsus (25 bis 50 n.Chr.) favorisierte Aderlässe, zudem eine leichte Diät, Lichtexposition und häufig frische Luft. Maimonides (1135 bis 1204 n.Chr.) beschreibt die klinische Symptomatik der Pneumonie wie folgt: „Die grundlegenden Symptome der Pneumonie, die nie ausbleiben, sind die folgenden: akutes Fieber, seitlicher Brustschmerz, rasche kurze Atemzüge, unregelmäßiger Puls und Husten.“

Die Grundlagen für ein wissenschaftlich begründetes Verständnis der Pneumonie wurden vom 16. bis 18. Jahrhundert durch pathologisch-anatomische Studien gelegt. In dieser Zeit wurde die Hepatisation der Lungen von Giovanni Battista Morgagni (1682 bis 1771) beschrieben. Die Grundlagen der klinischen Untersuchung von Patienten mit Pneumonie wurden gelegt durch Leopold Auenbrugger (1722 bis 1809) Beschreibung der Perkussion im Jahre 1761, durch die konsolidierte Lungenabschnitte detektiert werden konnten. Ein weiterer Meilenstein bestand in der Entwicklung der Auskultation durch Rene Theophile-Hyacinthe Laennec (1781 bis 1826) im Jahre 1819. Von ihm stammt die Beschreibung der feuchten Rasselgeräusche, des Bronchialatmens und des Stimmfremitus.

Eine der berühmtesten Darstellungen der Pneumonie hat Sir William Osler verfasst, eine kanadische Arztlegende. In seinem 1892 erstmals erschienenen Lehrbuch beschreibt er eindrücklich den typischen Verlauf einer Pneumonie. Die einzige große Graphik in diesem Werk gibt den Verlauf von Temperatur, Puls und Atemfrequenz bei

S. Ewig (✉)

Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

E-Mail: sewig@versanet.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

S. Ewig (Hrsg.), *Ambulant erworbene Pneumonie*,

DOI 10.1007/978-3-662-47312-2_2

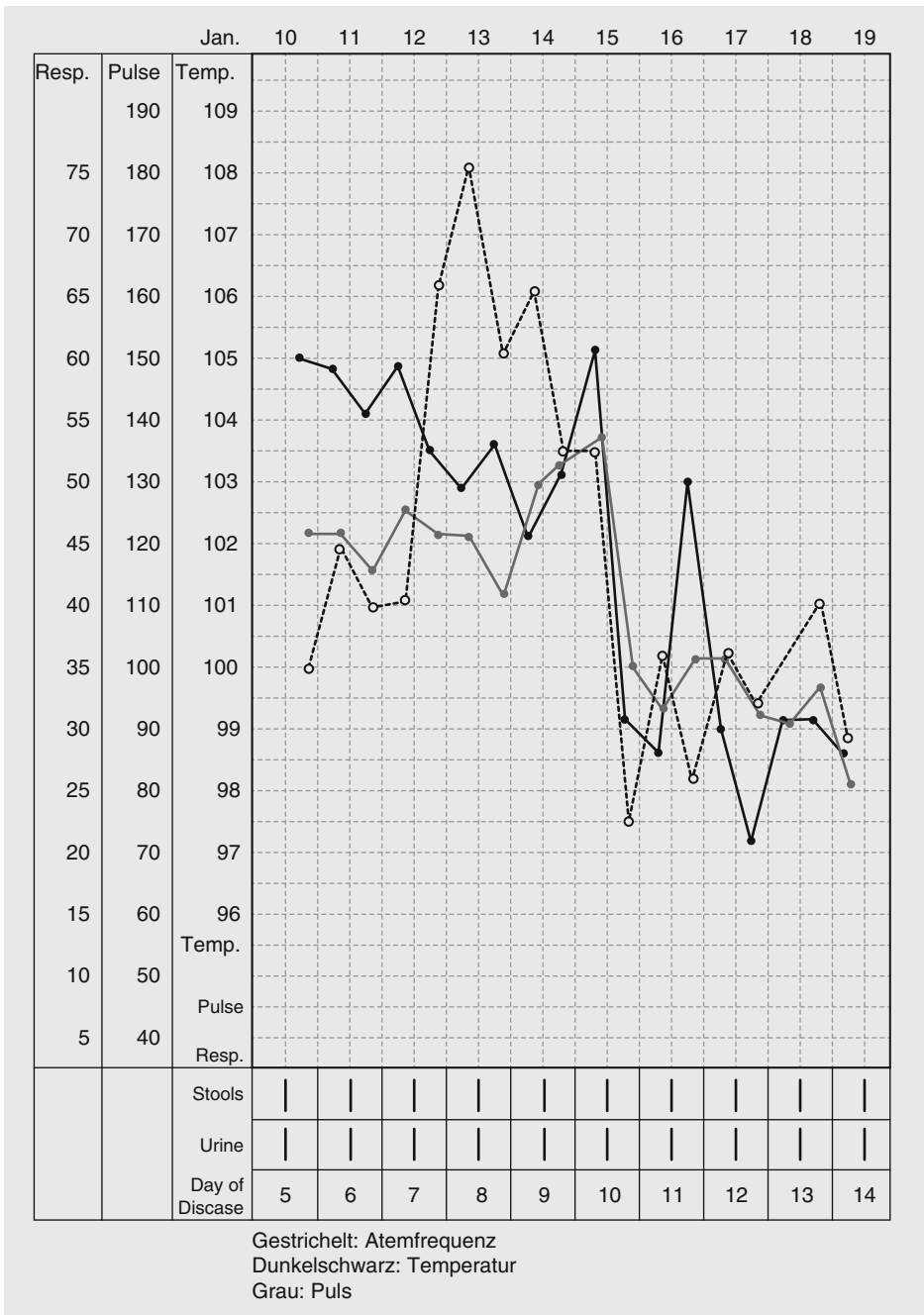


Abb. 1 Die „Crisis“ (plötzliche Entfiebung, schwarze Kurve) am 6. Tag des stationären Aufenthalts bzw. 10. Tag im Verlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (aus:

William Osler The principles and Practice of Medicine. The Classics of Medicine Library. Nachdruck des Werks von 1892, S. 518, mit freundlicher Genehmigung)

Pneumonien wieder und verweist auf die „Crisis“ am 6. Tag, an dem sich der Ausgang entscheiden sollte: Kam es zu einer plötzlichen Entfiebung, war der Patient gerettet, ansonsten war die Prog-

nose infaust (Abb. 1). Die Pneumonie wurde hier bereits als Infektionserkrankung klassifiziert, mit „Diplococcus pneumoniae“ als einzigem, stets zu- grundeliegenden Erreger („invariably present“).

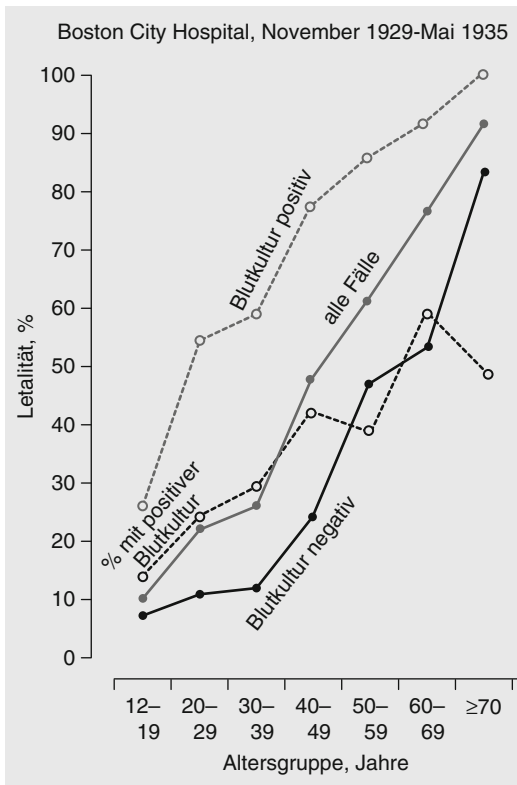


Abb. 2 Krankenhaus-Letalität in Boston/USA, von 1929 bis 1935 (aus: Tilghman et al., Arch Intern Med 1937, mit freundlicher Genehmigung); BC pos = positive Blutkultur, BC neg = negative Blutkultur

Osler führt bereits Armut sowie einige Komorbiditäten als wesentliche Risikofaktoren sowie die Altersabhängigkeit der Letalität auf. Tatsächlich wurde zu dieser Zeit eine Letalität von ca. 20 % beschrieben, bis zu 40 % im Rahmen von Epidemien. Osler gibt eine Letalität ca. 4 % für Patienten unter 20 Jahren und 65 % für solche über 60 Jahren an. Berühmt geworden ist Oslers Rede von der Pneumonie als „Captain of the men of death“, die die Tuberkulose als führende Todesursache abgelöst hatte.

Eine der beeindruckendsten literarischen Schilderungen der Pneumonie findet sich in Thomas Manns „Buddenbrooks“, in der die Konsulin Buddenbrook an einer solchen erkrankt und verstirbt. Die Stadien der Entwicklung und Ausbreitung der Pneumonie sind ebenso detailliert dargestellt wie die zunehmende Symptomatik und schließlich die Agonie. Diese Schilderung vermit-

telt eine Vorstellung von der Schrecken eines natürlichen Verlaufs einer schweren Pneumonie um das Jahr 1875, zu einer Zeit, in der immer noch keine wirksame Therapie der Pneumonie verfügbar war.

Noch in einer US-amerikanischen Publikation von 1928 bis 1935 lag selbst zu dieser Zeit die Krankenhaus-Letalität von Patienten über 70 Jahren mit bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie noch bei nahe 100 % (Abb. 2)!

3 Die Entdeckung wichtiger Pneumonie-Erreger

Erstmals 1875 wurden von Edwin Klebs Bakterien („Schistomyzeten“) in den Atemwegen von an Pneumonie verstorbenen Patienten identifiziert. Carl Friedländer und Albert Fränkel leisteten Pionierarbeit in der Erkennung der Bedeutung von *Streptococcus pneumoniae* und *Klebsiella pneumoniae* als Erreger. Friedländer war dabei derjenige, der die 1884 durch Christian Gram eingeführte Gram-Färbung für die Pneumonieforschung fruchtbar machte.

3.1 Die Entdeckung von *Streptococcus pneumoniae*

Die Erstisolierung des Erregers gelang zeitgleich Sternberg in den USA und Pasteur in Frankreich. Friedländer erkannte 1882 als erster, dass es sich um den wichtigsten Erreger der Pneumonie handelte; damals wurde dieser noch „*Diplococcus pneumoniae*“ genannt. Sternberg wiederum ordnete den *Diplococcus* den Streptokokken zu.

3.2 *Klebsiella pneumoniae*

Bereits 1883 wurde eine Pneumonie durch gram-negative Bakterien durch Friedländer beschrieben (zunächst auch entsprechend Friedländer-Pneumonie genannt). Dieser nannte sie verwirrenderweise zunächst ebenfalls Diplokokken. Später wurde der Erreger nach Edwin Klebs als *Klebsiella* bezeichnet.

3.3 Die „Grippe“

Im Rahmen der sogenannten „Russischen Grippe“ 1889 bis 1892 setzte eine intensive Suche nach dem offensichtlich hoch kontagiösen Erreger ein. Richard Pfeifer, ein Assistent Robert Kochs, entdeckte dabei 1892 ein sehr kleines, durch Hämophilie charakterisiertes Bakterium. Dieses „Influenza“ – bzw. „Pfeifer-Bazillus“ (später *Haemophilus influenzae*) wurde von ihm und vielen anderen als Erreger der Influenza angesehen. Erst 1934 wurde das Influenzavirus durch Andrewes und Smith im Rahmen von Versuchen mit Frettchen identifiziert. Tatsächlich waren die großen Mengen an *Haemophilus influenzae* in einer Vielzahl autoptischer Lungenpräparate der Opfer der „Russischen“ und „Spanischen“ Grippe (1918 bis 1919) vielmehr Ausdruck der bakteriellen Superinfektion. Die Züchtung des Influenzavirus in Hühnerembryonen gelang erstmals F. Burnet im Jahre 1940. Die Bedeutung der Oberflächenproteine wurde erst später erkannt, zunächst das Hämagglutinin durch Hirst 1941, später die Neuraminidase durch Gottschalk 1958.

3.4 Die weitere Entwicklung: „atypische“ Pneumonien

3.4.1 *Mycoplasma pneumoniae*

Hobart Reimann beschrieb 1938 eine „atypische“ Pneumonie, die durch eine ausgeprägte Symptomatik und eine längere Rekonvaleszenz auf der einen, aber fehlende Zeichen einer Lobär-Pneumonie auf der anderen Seite gekennzeichnet war. Zunächst wurde aufgrund des fehlenden Ansprechens auf Penicillin ein Virus als Erreger vermutet. Durch die Arbeitsgruppe von Monroe Eaton konnte 1944 ein übertragbarer Erreger identifiziert werden, der zunächst „Eaton's agent“ genannt wurde. Erst später konnte *Mycoplasma pneumoniae* als zugrundeliegender Erreger zweifelsfrei gesichert werden.

3.4.2 *Coxiella burnetii*

Q-Fieber (Q nach „query“, in Frage stehend) wurde als epidemisches Krankheitsbild erstmals 1937 durch E. Derrick beschrieben. In diesem Jahr wurde der Erreger des Q-Fiebers durch

F. Burnet auch erstmals mikroskopisch dargestellt und 1938 durch Herald Cox als „nine mile agent“ kultiviert. *Coxiella burnetii* wurde erst viel später der Name des Erregers.

3.4.3 Legionärskrankheit

Im Juli 1976 fand ein Treffen US-amerikanischer Veteranen in Philadelphia statt, bei dem es zu einem Ausbruch einer Pneumonie-Epidemie mit einer sehr hohen Sterblichkeit mit 182 Todesfällen kam. Eine aerogene Übertragung wurde beobachtet, jedoch keine von Mensch zu Mensch (Erstbeschreibung durch Fraser et al., 1977). Ein Jahr später, 1977, wurden Erreger durch McDade et al. identifiziert, die entsprechend als „Legionellen“, also Erreger der Legionärskrankheit, genannt wurden.

3.4.4 *Chlamydia psittaci* und *Chlamydia pneumoniae*

Die Erstbeschreibung der Papageienkrankheit erfolgte bereits 1879 durch A. Ritter. Der Name „Psittakose“ geht auf das griechische Wort „psittakos“ für „Pagagei“ zurück. Heute ist die Bezeichnung „Ornithose“ angemessener, da bei weitem nicht nur Papageien Überträger des Erregers sind. Dieser wurde bereits 1930 als *Chlamydia psittaci* gesichert.

In seroepidemiologischen Studien konnte durch die Arbeitsgruppe von J. Grayston 1984 gezeigt werden, dass bei Patienten mit Pneumonien im Rahmen von Epidemien durch Chlamydien, die keinen Kontakt mit Vögeln gehabt hatten, ein anderer Chlamydienstamm als *Chlamydia psittaci* zugrunde lag. Dieser zunächst nach den Anfangsbuchstaben zweier Indexpatienten TWAR genannter Erreger trat als *Chlamydia pneumoniae*, später *Chlamydia pneumoniae* als der bislang letzte Erreger in die Gruppe der sogenannten „atypischen“ Erreger ein.

4 Die Therapie der Pneumonie: Vor-Penicillin-Ära

Es gibt wohl kaum eine Behandlungsform, die im vorantibiotischen Zeitalter nicht Anwendung gefunden hätte, jedoch waren diese häufig aus

heutiger Sicht eher schädlich als nützlich. Die potentielle Schädlichkeit war offenbar nicht wenigen Klinikern bewusst, gab es doch stets deutlich vernehmbare Stimmen, die dem therapeutischen Aktivismus Skepsis entgegenbrachten.

Die erste wissenschaftlich begründete Therapie war die Serumtherapie. Erste Ansätze stammen aus dem Jahre 1913, in dem die ersten vier Serotypen der Pneumokokken durch Dochez und Gillespie beschrieben wurden. Eine Vielzahl von Seren wurden entwickelt, darunter „Klemperer’s convalescent serum“, „Hühnerserum“, „Huntton’s antibody solution“ und Pferdeserum. Nachteile waren die limitierte Verfügbarkeit von „passenden“ Seren sowie die hohe Immunität der Seren mit der Folge entsprechender allergischer bzw. anaphylaktischer Reaktionen.

Die Serumtherapie fand vor allem in den USA Verbreitung. In Deutschland herrschte demgegenüber Skepsis gegenüber Ergebnissen und Kosteneffektivität dieser Therapie. Hier wurde Solvochin-Kalzium bevorzugt, ein Chinin-Präparat, dem eine pneumococcozide Wirkung zugeschrieben wurde. Die Wirkung sollte vor allem in den ersten zwei Tagen der Pneumoniebehandlung bestehen, bis hin zur Verhinderung der Entwicklung von Infiltraten. Eine Reduktion der Letalität um 50 % wurde beschrieben.

5 Die Entdeckung der Sulfonamide

Die erste zweifelsfrei antimikrobiell wirksame Substanz war das Prontosil, 1935 beschrieben durch G. Domagk. Klinisch kam dieses erstmals 1937 zum Einsatz. Kurz darauf wurde das Sulfa-pyridin entwickelt. Tatsächlich rettete dieses Winston Churchill, der 1943 eine Pneumonie entwickelt hatte, das Leben und erfuhr auch auf diese Weise große Publizität.

Im Jahre 1938 erschien die erste und einzige randomisierte Studie von Patienten mit Pneumonie, in der ein Arm ein Sulfonamid und der andere keine antimikrobielle Therapie erhielt. Die Letalität in der unbehandelten Gruppe betrug 27 %, in der mit Sulfonamiden behandelten 8 %. Diese Studie belegte somit eindeutig, dass ein Antibio-

tikum wie das Sulfonamid wirksam war und eine erhebliche Reduktion der Letalität bewirken konnte. Sie erinnert aber auch daran (was damals selbstverständlich bekannt war, heute jedoch leicht in Vergessenheit gerät), dass viele Patienten Pneumonien auch ohne antimikrobielle Therapie überleben können, d. h. dass insbesondere bei leichteren Verlaufsformen die Reduktion der Letalität eine geringere Rolle spielt als vielfach angenommen.

6 Die Etablierung des Penicillins

Die Entwicklung der Sulfonamide wurde jedoch überlagert durch das Aufkommen bzw. die Erfolge des Penicillins. Wiewohl bereits 1928 durch Paul Fleming entdeckt, glaubte dieser zunächst nicht an das therapeutische Potential des Penicillins. Erst unter Florey und Chain in Oxford wurde Penicillin als geeignete antimikrobielle Substanz für die Klinik wahrgenommen und zur Anwendungsreife geführt.

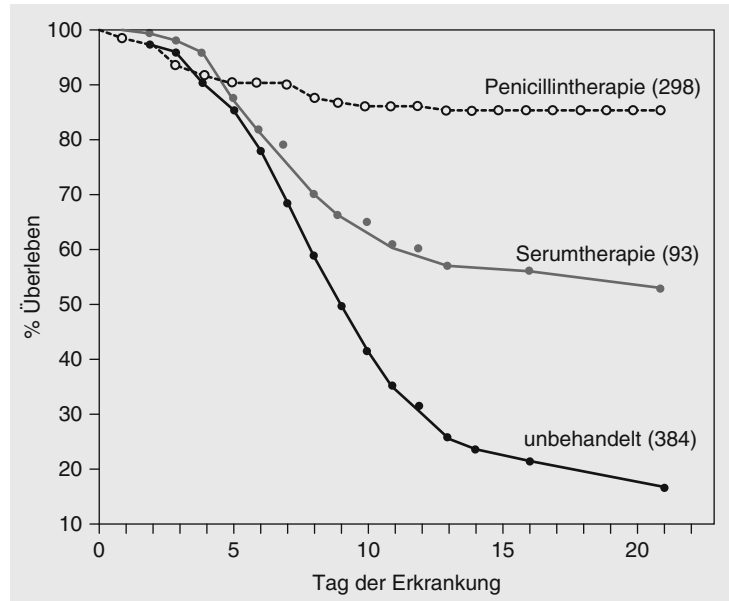
In der klassischen Publikation von Austrian und Gold zur bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonie 1964 wurde die Wirksamkeit der Serumtherapie gegenüber dem natürlichen Verlauf, aber auch die deutliche Überlegenheit des Penicillins (für die Patienten, die die ersten 5 Tage überlebten) durch Vergleich mit historischen Populationen aus den Jahren 1952 bis 1962 belegt (Abb. 3). Weitere historische Arbeiten anderer Autoren mit Vergleichen von Populationen aus den Jahren 1929 bis 1941 und 1938 bis 1950 mit nichtbakteriämischer und bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie zeigten eine Wirkdifferenz von antimikrobieller Therapie mit diversen antimikrobiellen Substanzen gegenüber keiner antimikrobiellen Therapie von ca. 20 bis 25 %.

7 Neueste Entwicklungen

Mit der Verfügbarkeit des Penicillins bzw. weiterer antimikrobieller Substanzen sowie der Verbesserung der sozialen Lebensverhältnisse und der Ernährung verlor die Pneumonie ab Mitte des 20. Jahrhunderts viel von ihrem Schrecken.

Abb. 3 Klassischer

Vergleich der Wirksamkeit der Serumtherapie bzw. des Penicillins bei Patienten mit bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie (Austrian und Gold (1964) *Ann Intern Med*, 60:759–776, mit freundlicher Genehmigung). Auffällig ist neben der drastischen Verbesserung der Prognose durch Penicillin die durch therapeutische Interventionen unbeeinflusste Früh-Letalität innerhalb der ersten 5 Tage, die auf die noch nicht etablierte Behandlung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks schließen lässt



Nosokomiale Pneumonien und Pneumonien unter Immunsuppression traten in den Vordergrund der Aufmerksamkeit.

In der bereits erwähnten Publikation von Austrian und Gold zur Pneumokokken-Pneumonie in den „Annals of Internal Medicine“ wurde der beeindruckende therapeutische Fortschritt (und seine Grenzen) seit Einführung des Penicillins im Vergleich zur Serumtherapie umfassend dokumentiert (Abb. 3). Danach geriet die ambulant erworbene Pneumonie etwa ab Mitte der 60er-Jahre des letzten Jahrhunderts an den Rand der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit.

Eine Studie von John MacFarlane und Mitarbeitern 1982 in der Zeitschrift „Lancet“ dokumentiert die Wiederbelebung des Interesses, jedoch eher aus epidemiologischem und mikrobiologisch-diagnostischem Blickwinkel. Ein Meilenstein in der neueren Forschung war die multizentrische Arbeit unter der Leitung der British Thoracic Society (BTS), die 1987 publiziert wurde. Ihre Einsichten flossen im selben Jahr in eine erste „Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie“ ein. In der Folgezeit ist wieder eine intensive Beschäftigung mit der ambulant erworbenen Pneumonie zu verzeichnen. Leitlinien zu dieser Erkrankung werden mehr oder weniger regel-

mäßig von einer Vielzahl wissenschaftlicher Fachgesellschaften publiziert bzw. aktualisiert.

Das BMBF-geförderte multizentrische Kompetenznetzwerk „CAPNETZ“ hat in seiner sehr erfolgreichen Arbeit für Deutschland eine sehr gute Datengrundlage geschaffen und zu vielen neuen Einsichten hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie beigetragen. Die Datengrundlage wurde zusätzlich erweitert durch die Etablierung der ambulant erworbenen Pneumonie als Teil des nationalen Qualitätssicherungsprogramms. Die Ergebnisse dieser beiden Projekte tragen mit dazu bei, dass Forschungsergebnisse aus Deutschland heute das Bild und die Behandlung dieser Erkrankung maßgeblich mitbestimmen.

Dennoch bleibt dieses Krankheitsbild weiterhin von Praxis und Wissenschaft unterschätzt und weitgehend außerhalb des öffentlichen Interesses. Die notorische Unterschätzung der Pneumonie etwa verglichen mit dem Herzinfarkt hat heute zu der Situation geführt, dass einerseits die Hospital-Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie etwa doppelt bis dreifach so hoch liegt wie die des Herzinfarkts, andererseits keine dem Herzinfarkt annähernd vergleichbare Wahrnehmung der schweren Pneumonie als Notfall etabliert ist.

Alle heute bekannten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie wurden im Zeitraum etwa zwischen dem letzten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts und Mitte bis Ende des 20. Jahrhunderts identifiziert. Es ist keineswegs sicher, dass in Zukunft nicht noch weitere Erreger identifiziert werden, wenngleich viel dafür spricht, dass die meisten der in Studien ätiologisch ungeklärten Erreger nicht identifizierten Pneumokokken entsprechen.

Viruspandemien (mit Pneumonien als wesentlicher Komplikation) sind zu einer noch weitgehend virtuellen Dauerbedrohung geworden, die stets tödliche Realität werden kann. Die Influenzaepidemie 1918 hat gezeigt, welche dramatische Folgen eine Influenzavirusinfektion haben kann, die auf immunologisch naive Populationen trifft. Die H1N1-Influenzaepidemie 2009/2010 hat zwar nicht annähernd die Opfer gefordert, die in manchen Szenarien prognostiziert worden sind; dennoch ist bereits deutlich geworden, wie schnell die Ressourcen der medizinischen Versorgung an ihre Grenzen stoßen könnten. Daher sind Wachsamkeit gegenüber neuen Virusvarianten und die strukturelle Vorbereitung auf mögliche Szenarien weiterhin angezeigt.

8 Ausblick

Die heilsamen Potentiale der antimikrobiellen Therapie scheinen im Grundsatz ausgeschöpft und nicht weiter steigerbar. Wesentliche Fortschritte in der Behandlung der Pneumonie scheinen heute vor allem auf zwei Gebieten möglich.

Zum einen lässt eine der vergleichsweise hohen Letalität angemessenen Aufstellung der Versorgungsstrukturen und Implementierung des verfügbaren Wissens erwarten, dass die Hospital-Letalität relevant gesenkt werden kann. Hierzu gehört die Anerkennung der schweren ambulant erworbenen Pneumonie als Notfall außerhalb und innerhalb des Krankenhauses, die entsprechende Strukturierung der Notfallversorgung entlang des Vorbilds akuter kardiovaskulärer Erkrankungen, die Etablierung von Standards entlang von Leitlinien sowie eine hohe Prozess- und Ergebnisqualität der Behandlung.

Zum anderen scheinen genetische Studien zur Suszeptibilität und Immunantwort der Individuen die Grundlage dafür abgeben zu können, um Therapien zu entwickeln, die dort noch greifen, wo die antimikrobielle Therapie an ihre Grenzen kommt. Von diesen Therapien könnten besonders die seltenen, jedoch besonders tragischen Fälle junger Patienten mit fulminant verlaufender ambulant erworbener Pneumonie profitieren, die trotz zeitgerechter und adäquater Therapie einen bislang mitunter therapierefraktären septischen Schock entwickeln.

9 Weiterführende Literatur

Klassisches, gut lesbares Lehrbuch der Medizingeschichte, einschließlich der Entwicklung von Antibiotika:

- Schott W (1995) Meilensteine der Medizin. Harenberg

Erstbeschreibung der Technik der Perkussion:

- Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi (Neue Erfindung mittels Anschlagens an den menschlichen Brustkorb, als ein Zeichen, um verborgene Brustkrankheiten zu entdecken) (2013) Nachdruck: Nabu Press

Erstbeschreibung der Technik der Auskultation:

- Laënnec RTH (1819) De l'auscultation médiate ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumon et du Coeur, 1. Aufl. Brosson & Chaudé, Paris

Klassisches Lehrbuch der Medizin, enthält grundlegendes Kapitel zur Klinik der Pneumonie:

- Osler W (1892) The principles and practice of medicine, 7. Aufl. D. Appleton, New York/London

Stand der Serumtherapie im Jahre 1930:

- Finland M (1930) The serum treatment of lobar pneumonia. *N Engl J Med* 202:1244–1247

Beispiel für deutsche Sicht der Therapie der Pneumonien in der Vor-Penicillin-Ära:

- Kalk H, Frobenius (1939). Einige Erfahrungen über Klinik und Therapie der Lungenentzündungen. *Dtsch Med Wschr* 65:321–325

Beeindruckende Letalität der Pneumokokken-Infektion, insbesondere mit steigendem Alter und bei Bakteriämie, in der Vor-Penicillin-Ära:

- Tilghman CR, Finland M (1937) Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 59:602–619

Einzigste Vergleichsstudie von Patienten mit Pneumonien, die mit und ohne Antibiotika behandelt werden, allerdings nicht heutigen methodischen Maßstäben entsprechend:

- Evans GM, Gaisford WF (1938) Treatment of pneumonia with 2-(aminobenzenesulphonamido) pyridine. *Lancet* 2:14–19

Stand der Penicillintherapie im Jahre 1945:

- Meads M, Harris WH, Finland M (1945) Treatment of pneumococcal pneumonia with penicillin. *N Engl J Med* 232:747–755

Klassische Studie zur bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonie. Spontanverlauf, Serumtherapie und Pencillintherapie im Vergleich

- Austrian R, Gold J (1964) Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 60:759–776

Zusammenfassung der Therapieversuche vor Anwendung der antimikrobiellen Therapie:

- Dowling HF (1972) Frustration and foundation: management of pneumonia before antibiotics. *JAMA* 220:1341–1345

Aktuelle Übersicht über den Einfluss der antimikrobiellen Therapie auf das Überleben bzw. die Letalität der Pneumonie:

- Singer M, Nambiar S, Valappil T, Higgins K, Gitterman S (2008) Historical and regulatory perspectives on the treatment effect of antibacterial drugs for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 47(Suppl. 3): S 216–S224

Klassische Arbeit zur Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonie hospitalisierter Patienten aus Nottingham, Vorbild für alle nachfolgenden entsprechenden klinischen Arbeiten:

- Macfarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD (1982) Hospital study of adult community acquired pneumonia. *Lancet* 2:255–258

Santiago Ewig und Stathis Phillipou

1 Allgemeines

1.1 Definition

Unter einer Pneumonie versteht man pathologisch-anatomisch die Entzündung überwiegend der Alveolen, des Interstitiums und/oder der zuführenden Bronchien durch pathogene Erreger.

1.2 Infektions- bzw. Ausbreitungswege

Eine Pneumonie entsteht aerogen durch Tröpfcheninfektion; durch Inhalation von Aerosolen, die exogene Erreger enthalten; durch Mikroaspiration mikrobiell kontaminierter Atemwegssekrete oder – selten – über hämatogene Ausbreitung.

Jede Beeinträchtigung der unspezifischen und spezifischen Immunmechanismen stellt einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Pneumonie dar.

S. Ewig (✉)
Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: sewig@versanet.de

S. Phillipou
Institut für Pathologie und Zytologie, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: s-phillipou@t-online.de

1.3 Formale Pathogenese

Das Erscheinungsbild einer Pneumonie ist abhängig von Art und Pathogenität des Erregers, dem Infektions- bzw. Ausbreitungsweg sowie der Immunantwort des Wirts.

1.4 Pneumonietypen

Unterschieden werden die Lobärpneumonie, die Bronchopneumonie und die interstitielle Pneumonie.

Die Lobärpneumonie ist gekennzeichnet durch eine Entzündung der Mehrzahl der Alveolen innerhalb eines Lappens. Demgegenüber breitet sich die Bronchopneumonie über die Atemwege aus und greift auf benachbarte Alveolen verschiedener Segmente über (Abb. 1 und 2). Dabei können konfluierende bzw. abszedierende Herde entstehen. Die interstitielle Pneumonie zeigt eine Entzündung primär im extraalveolären Gewebe, ein Übergreifen auf alveoläre Strukturen ist jedoch möglich. Hämatogene Streuherde manifestieren sich als multiple Herde unterschiedlicher Größe in Zufallsverteilung.

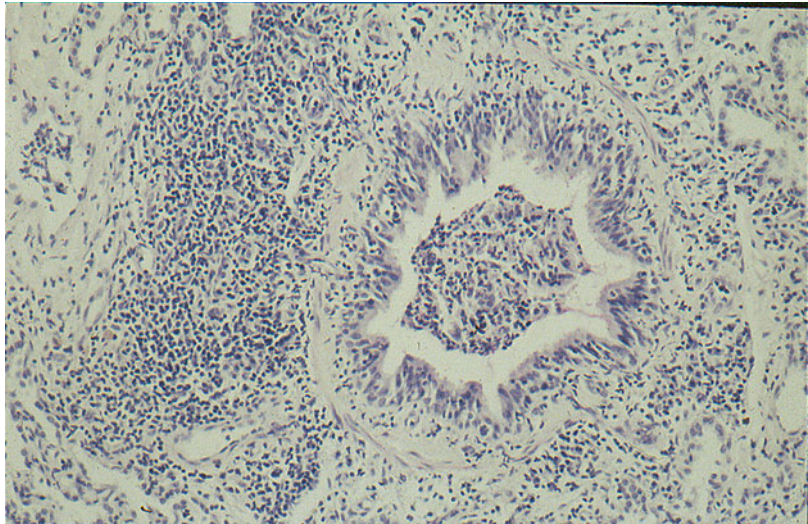
1.5 Komplikationen

Einschmelzung mit Abszessbildung sowie Empyem sind die wesentlichen direkten Komplikationen der Pneumonie.

Abb. 1 Makroskopisches Präparat: akut eitrige Pneumonie



Abb. 2 100 X, HE: akut eitrige Bronchiolitis mit Übergreifen des entzündlichen Infiltrates auf das peribronchioläre Bindegewebe und die Alveolarstruktur



2 Lobärpneumonie

Diese stellt das klassische pathologisch-anatomische Modell der Pneumonie dar. Es wurde im Wesentlichen bereits von Laennec beschrieben.

Der natürliche Verlauf ist durch vier Phasen gekennzeichnet:

1. Das Anschoppungsstadium: Dieses besteht in den ersten beiden Tagen. Der Lungenlappen ist volumenvermehrte, schwer, von rötlicher Farbe,
2. Das Stadium der roten Hepatisation: Leitend ist die fibrinöse Entzündungsreaktion am

die abgesonderte Flüssigkeit ist trüb-rot und schaumig. Histologisch zeigen sich in den Alveolen ein eiweißreiches Exsudat sowie Erythrozyten, Granulozyten und Alveolarepithelien. Die Kapillaren sind erweitert, es besteht eine pralle Durchblutung. Bakterielle Erreger sind häufig zu identifizieren. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem, einschließlich der Kohn'schen Poren.

dritten bis vierten Tag. Der Lappen stellt sich fest dar (= leberähnlich, Hepatisation). Die Schnittfläche ist dunkelrot und erscheint gekörnt; die Alveolen sind mit einem Fibrinnetz ausgefüllt. Häufig entwickelt sich zusätzlich eine fibrinöse Pleuritis.

3. Das Stadium der grauen Hepatisation: In das fibrinös durchsetzte Gewebe dringen zwischen dem vierten und sechsten Tag in großer Anzahl Granulozyten ein. Diese werden über Makrophagen leukotaktisch angelockt. Die Schnittfläche wirkt grau, der Lungenlappen ist von einer maximalen Exsudatmenge durchsetzt und kann lokal verdrängt werden;
4. Das Stadium der gelben Hepatisation: Dieses beginnt mit dem 7. Tag, dem Tag der „Lyse“: Das Fibrin wird durch Proteasen, die von Granulozyten freigesetzt werden, aufgelöst. Die Schnittfläche ist wieder feucht, die Sekretion gelblich-eitrig. Die weitere „Lyse“ besteht in der Reinigung der Alveolarlichtungen durch Makrophagen sowie im Abfluss des Sekrets über die Lymphwege. Klinisch entspricht dem Stadium der „Lyse“ eine plötzliche Besserung und Entfieberung sowie das Einsetzen eines produktiven Hustens, durch den ein Teil des Exsudats abgeräumt wird.

Typische Erreger der Lobärpneumonie *Streptococcus pneumoniae* ist der klassische Erreger einer Lobärpneumonie. Eine solche können jedoch auch andere Erreger auslösen, so besonders *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und Legionellen.

Klebsiella pneumoniae geht häufig mit einer nekrotisierenden Pneumonie einher, bis hin zur Einschmelzung bzw. Abszessbildung. *Staphylococcus aureus* kann ebenfalls Abszesse, aber auch Pneumatozelen ausbilden. MRSA, die das Panton-Valentin-Leukocidin-Toxin (PVL-Toxin) ausschütten, verursachen akute schwere nekrotisierende Pneumonien.

Legionellen-Pneumonien präsentieren sich häufig als Lobärpneumonien und konfluierende Bronchopneumonien. Das typische Bild besteht in einem leukozytoklastischen Infiltrat durch Neutrophile

und Makrophagen, einer Vaskulitis der kleinen Gefäße und Koagulationsnekrosen. In der Silberfärbung können die Bakterien dargestellt werden.

3 Bronchopneumonien

Die pneumonischen Herde erscheinen in der Schnittfläche unscharf begrenzt, trocken, gekörnt und graurot bis gelb. Das histologische Schädigungsmuster betrifft besonders die Atemwege, mit Nekrosen der Bronchialwände und ausgeprägter Entzündung der kleinen Atemwege (Bronchiolitis). Benachbarte Alveolen sind granulozytär durchsetzt.

Typische Erreger der Bronchopneumonie Typische Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*.

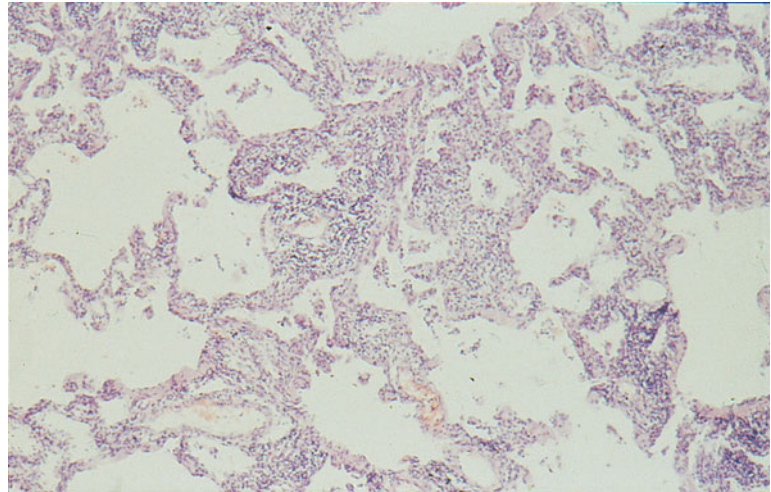
Staphylokokken-Pneumonien imponieren durch eine hämorrhagische Entzündung der Atemwege in Folge der Toxinwirkung.

Pseudomonas-Pneumonien sind durch eine besonders ausgeprägte Schädigung der Atemwege mit Ausbildung von ausgedehnten Nekrosen und von begleitenden Mikroabszessen gekennzeichnet. Die Ausschüttung von Proteasen, besonders Elastasen, führen zu diesem Schädigungsmuster. Mittels KOH können die Elastinfasern im Sekret der Atemwege mikroskopisch nachgewiesen werden.

4 Interstitielle Pneumonien

Diese imponieren makroskopisch rötlich, es besteht keine Konsolidierung. Die Epithelzellen der Atemwege erscheinen geschädigt bzw. abgelöst. Die Bronchialwände und Alveolarsepten sind lymphoplasmazellulär und histiozytär infiltriert. Ein entzündliches Exsudat findet sich nicht, dafür hyaline Membranen in den Alveolarlichtungen. Zuweilen werden Nekrosen der Bronchialwände und des Alveolarepithels gesehen.

Abb. 3 50 X, HE:
interstitielle
Viruspneumonie



Typische Erreger der interstitiellen Pneumonie Interstitielle Pneumonien sind häufig Viruspneumonien, insbesondere durch Influenzavirus (Abb. 3 und 4 a, b). Die Lunge bei Influenzavirus-Pneumonie ist volumenvermehrt und die Schnittfläche imponiert ödematös-hämorrhagisch. Influenzaviren schädigen vor allem das Flimmerepithel. Hierdurch ist der Boden für eine bakterielle Superinfektion bereitet. Die Schleimhaut erscheint hyperämisch und ist lymphoplasmazellulär infiltriert. Es finden sich kapilläre Thrombosen und Nekrosen sowie Hämorrhagien. In den Alveolen bilden sich hyaline Beläge im Sinne von Pseudomembranen. Virales Antigen findet sich in Typ 1 und 2 Pneumozyten. Je nach Schweregrad besteht schließlich eine hämorrhagische Bronchopneumonie.

Charakteristisch für andere Virusinfektionen sind Synzytien mit mehrkernigen Riesenzellen bei RS-Viren, eine nekrotisierende peribronchiale Pneumonie bei Adenoviren sowie die Ausbildung mehrkerniger Riesenzellen bei Varizella-Zoster-Viren.

Neben Viren bilden auch andere sogenannte „atypische“ Erreger wie *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydien und *Coxiella burnetii* typischerweise interstitielle Pneumonien aus.

Mycoplasmen adherieren an der Schleimhaut der oberen und unteren Atemwege und schädigen das Epithel durch Ausschüttung von freien Radikalen. Pneumonien sind charakterisiert durch ein

interstitielles Infiltrat aus Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. Die Lumina der Bronchien und Bronchiolen enthalten Material aus zugrunde gegangenen Granulozyten, Epithelzellen sowie Mukus und Fibrin.

Coxiellen-Pneumonien gehen mit einer lymphoplasmazellulären Infiltration sowie Granulombildung einher; eine granulozytäre Inflammation besteht hier nicht.

5 Mischformen

Naturgemäß können Mischformen dieser drei Typen in jeder Form vorkommen.

6 Pathologie der Pneumonie heute

Die Lobärpneumonie ist auch heute noch häufig, nimmt allerdings durch die antimikrobielle Therapie einen anderen, deutlich abgekürzten und häufig weniger schweren Verlauf. Todesfälle sind vergleichsweise deutlich seltener. Statt einer „Lyse“ ab dem 7. Tag geschieht im häufigsten Falle eines Therapieansprechens klinisch eine Entfieberung mit klinischer Besserung nach 24 bis 72 h. Histologische Proben aus Lungenbiopsien werden in dieser Konstellation nie generiert. Dies