Pneumonie

Die große Herausforderung des 21. Jahrhunderts

Bericht von der Jahrestagung 2012 der
Österreichischen Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie

Grafische Gestaltung: www.creativbox.at

Pneumonie

Die große Herausforderung des 21. Jahrhunderts

Bericht von der Jahrestagung 2012 der Österreichischen Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie

Die Pneumonie stellt immer noch in Bezug auf die Diagnose eine große Herausforderung dar. Oft wird die Diagnose sehr spät gestellt, die nachfolgenden Artikel sind daher unter dem Motto „auch daran denken" verfasst.

Hinsichtlich der Therapie stehen genügend Antibiotika zu Verfügung. Heute haben wir mit der ECMO ein wirksames Instrument bei sonst tödlichen Pneumonieformen zu Verfügung, wie z. B. Foudroyante Influenzainfektionen. Andererseits heilen viele Pneumonien spontan, auch wenn sie falsch behandelt werden, wie z. B. Mykoplasmenpneumonien. In Bezug auf die Hospitalisierungspflicht hat sich der CRB 65 Score bewährt, das heißt, nicht jede Pneumonie muss gleich ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger

Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien

Wien, im Dezember 2012

Zusammenfassung

Seite 5 **Dr. Holger Frick** (LKH Universitätsklinikum Graz) berichtete über die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP). Die Pneumonie ist weltweit die wichtigste Infektionskrankheit und stellt in den Industrieländern die vierthäufigste Todesursache dar. Während in den Entwicklungsländern die Pneumonie der „forgotten killer of children" ist, sind in den Industrieländern vor allem ältere Menschen betroffen. Der häufigste Erreger ist Streptococcus pneumoniae (etwa 45%) gefolgt von Hämophilus influenzae, Staphylococcus aureus und Enterobacteriaceae. Zur Risikostratifizierung hat sich der CRB 65 Score durchgesetzt. Die Therapie stützt sich auf Betalaktame, die abgesehen von Pneumokokkeninfektionen mit Betalaktamaseinhibitoren kombiniert werden.

Seite 7 **Prof. Dr. Robert Krause** (LKH Universitätsklinikum Graz) sprach über die „hospital acquired pneumonia" (HAP) und unterschied zwischen der eigentlichen HAP, auch NAP (N = nosokomial) genannt und der Ventilator assoziierten Pneumonie (VAP), der Pneumonie der invasiv beatmeten Patienten. Die HAP ist die zweithäufigste nosokomiale Infektion mit einer Letalität von 10–30%. Die häufigsten Erreger sind Pseudomonas aeruguinosa, Staphylococcus aureus und Enterobacteriaceae. Die Diagnostik stützt sich auf Klinik, Bildgebung, Mikrobiologie und Biomarker. Zur Therapie der HAP ohne Risikofaktoren werden Aminopenicilline plus Betalaktamaseinhibitoren oder Cephalosporine der Gruppe 3A oder ein Fluorquinolon herangezogen. Bei Risikofaktoren wird ein Pseudomonaswirksames Betalaktam in Kombination mit einem Fluorchinolon und einem Aminoglykosid empfohlen.

Seite 11 **Doz. Dr. Richard Strauß** (Universitätsklinik Erlangen) berichtete, dass als Erreger von Pilzpneumonien Pneumozystis jirovecii, Schimmelpilze (Aspergillus spp., Zygomyzeten), Cryptococcen sowie dimorphe Pilze wie Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis und Paracoccidioides brasiliensis in Frage kommen. Es ist sehr fraglich inwieweit Candida spp Pneumonie auslösen können. Im Weiteren ging Doz. Strauß auf die Aspergillus-Pneumonie ein, die vor allen bei immunsupprimierten Patienten beobachtet wird. Risikofaktoren sind Prednisolontherapie, chronische Lungenkrankheiten und Aufenthalt auf einer Intensivstation. Die Letalität bei nicht neutropenischen Patienten liegt bei 57%. Therapiert wird vor allem mit Vorikonazol.

Seite 14 **Prof. Dr. Herbert Hof** (Heidelberg) sprach über die durch Pneumozystis jirovecii verursachte Pneumonie. Unter den durch Pilze verursachten Pneumonien steht Pneumozystis jirovecii an dritter Stelle. Pneumozystis jirovecii ist ein opportunistischer Pilz aus der Gruppe der Hemiascomyzeten. Durch Pneumozystis verursachte Pneumonien finden sich bei Frühgeborenen, HIV-Infizierten und aus anderen Gründen immunsupprimierten Patienten. Das führende Symptom der Pneumonie ist der niedrige pO_2. Die Erkrankung ist mit einer Mortalität von 30% assoziiert. Als Mittel der Wahl gilt die Kombination von Trimethoprim/Sulfonamide (i.v. entweder mit Sulfametrol = Cosoltrim oder mit Sulfamethoxazol = Cotrimoxazol). Der Sulfametrolkombination ist wegen der besseren Verträglichkeit der Vorzug zu geben. Als Reservemittel kommen Pentamidin, Atovaquon, Clindamycin und Primaquin in Frage.

Seite 17 **Prof. Dr. Emil Reisinger** (Innere Medizin, Rostock) berichtete über seltene Erreger von Pneumonien. Bakterielle Erreger können z. B. Yersinia pestis, Burkholderia pseudomallei (Melioidose) sein. Ein Löfflerinfiltrat kann bei der Lungenpassage von intestinalen Nematoden (Ascaris, Strongyloides, Ancylostoma) auftreten. Prof. Reisinger besprach ausführlicher die Histoplamose, Kokzidiomykose und Blastomykose, sowie Krankheitsbilder durch virale Erreger.

State of the Art-Sitzung „Therapie der Pneumonie“ der Jahrestagung 2012 der Österreichischen Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie

Autor: Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Referat 1

Holger Flick vom LKH Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Lungenkrankheiten berichtet über die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)

Die Pneumonie ist weltweit die wichtigste Infektionskrankheit mit hoher Morbidität und Letalität. Im Weltgesundheitsreport aus dem Jahr 2010 wird geschätzt, dass etwa 3.46 Millionen Menschen jährlich an einer sogenannten ambulant erworbenen Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract infection, LRI) versterben, davon 50% Kinder. Das betrifft vor allem Entwicklungsländer, in denen etwa 2.9 Millionen an LRI versterben, was etwa 11.2% der Gesamttodesfälle ausmacht und die häufigste Todesursache darstellt. In Industrieländern versterben etwa 300.000 Menschen jährlich an dieser Erkrankung, das entspricht in etwa 3.8% der Gesamttodesfälle und stellt die vierthäufigste Todesursache dar. Flick betont, dass die Pneumonie ‚the forgotten killer of children‘ in den Entwicklungsländern ist. Allerdings muss hingewiesen werden, dass in den Industriestaaten die Pneumonie eine Erkrankung vor allem des älteren Menschen ist und die Inzidenz in Abhängigkeit von Lebensalter deutlich ansteigt (Abbildung 1). Die Pneumonie wird daher in den nächsten Jahren durch die sich schnell verändernde Demographie der Gesellschaft mit mehr alten, comorbiden Patienten mit invasiveren Therapien weiter steigen (Abbildung 2). War die Inzidenz der CAP in Deutschland im Jahr 2007 etwa 1.010 pro 100.000 Einwohner so wird für das 2030 eine Inzidenz von 2.566 pro 100.000, und für das Jahr 2060 4.375 pro 100.000 Einwohner vorhergesagt.

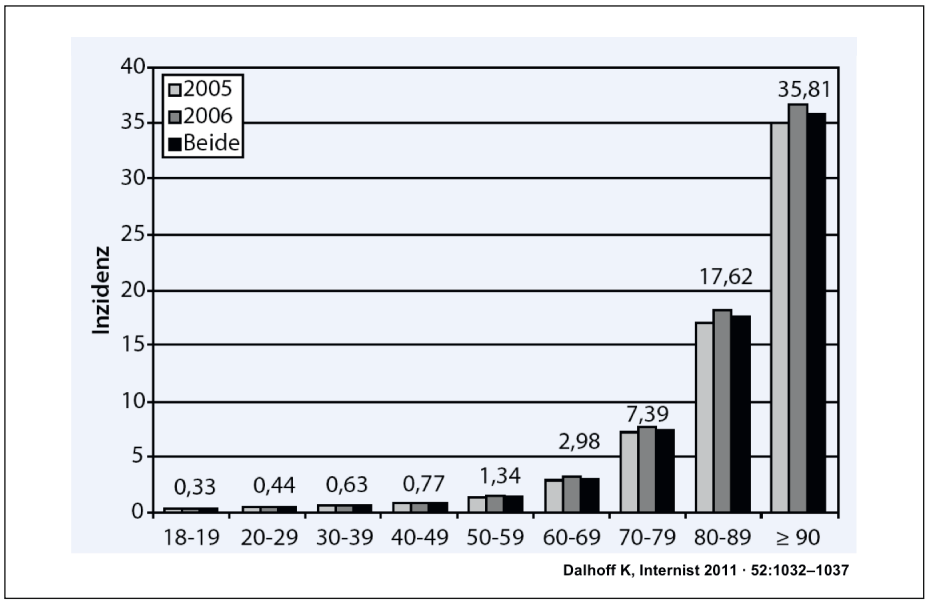


Abbildung 1: Alter und Pneumonie (CAPNETZ)

Abbildung 2: Bevölkerungspyramide Österreich 2001/2031

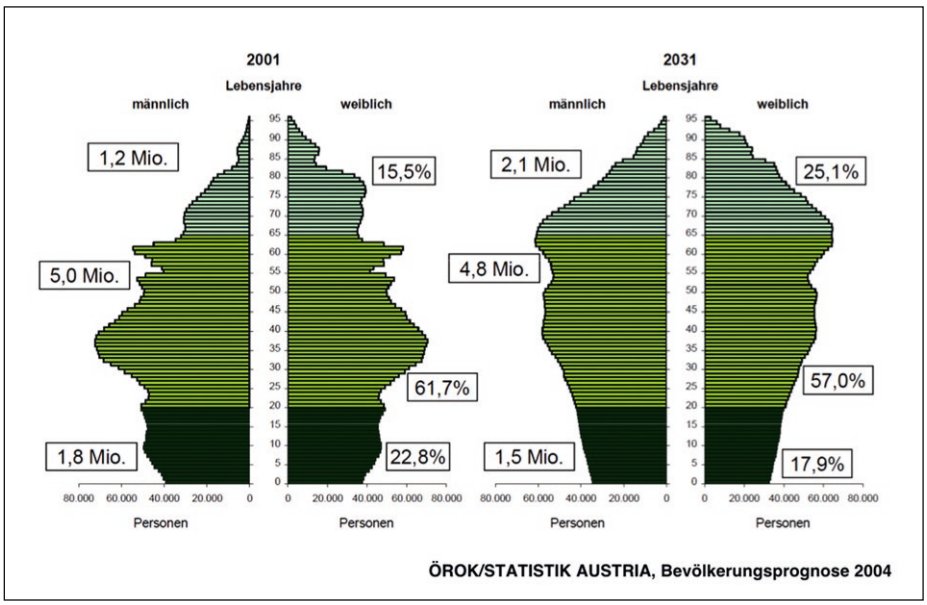


Abbildung 3: Bakterielles Erregerspektrum der CAP-ERS/ECCMID 2011

	aCAP	hCAP	hCAP (>60 J.)	sCAP	CAPNETZ
Extrazelluläre Bakterien					
Streptococcus pneumoniae	0–36	3–76	2–48	12–48	45
Haemophilus influenzae	0–14	1–21	2–20	0–12	5–7
Pseudomonas aeruginosa		0–12			0,4–1,0
Staphylococcus aureus	0–1	0–4	7–29	0–19	5–7
Enterobacteriaceae	0–1	0–33	3–20	0–27	1,3–3,2
Intrazelluläre Bakterien					
Mycoplasma pneumoniae	1–33	0–18	0–7	0–7	6,8
Legionella pneumophila	0–13	1–14	0–9	0–30	3,8
Chlamydia species (alle)	1–16	0–16	2–13	0–2	0,9

Die häufigsten Erreger
≥20% (sehr häufig)
≥10% (häufig)
<10% (selten)

Flick, JATROS Pulmologie 1/2012

In Deutschland sind etwa 65% der im Spital behandelten Patienten mit CAP über 70 Jahre alt und die Letalität stieg im höheren Lebensalter deutlich an (1.5% bis 39 Jährigen, verglichen mit 19.14% in der Gruppe der 80-90 jährigen Patienten).

Der häufigste Erreger der Community acquired pneumonia ist Streptococcus pneumoniae, der im CAP-Netz etwa 45% der Erkrankungen ausmacht, die anderen Erreger finden sich weitaus seltener (Abbildung 3). Mykoplasmen, Legionellen und Clamydien werden als sogenannte atypische Erreger zusammengefasst. Der Stellenwert dieser atypischen Erreger wurde in älteren auf indirekt serologischer Diagnostik basierenden Studien mit bis zu 30% angegeben und damit wahrscheinlich deutlich überschätzt. Nach aktuellen Daten aus dem CAP-Netz, die sich vorrangig auf direkten Erregernachweis durch Antigentest und PCR stützen, ließen sich Chlamydien in 0.9%, Legionellen in 3.4% und Mycoplasmen in 6.8% der Fälle nachweisen.

Multiresistente Pneumokokken stellen derzeit in Österreich kein Problem dar. Die Resistenzrate gegen Betalaktame ist minimal, die gegen Makrolide beträgt allerdings 20%.

Die klinische Definition der ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektion (LRI) beinhaltet Entitäten wie z.B. die Tracheobronchitis, die akute Exazerbation der COPD und die Pneumonie, die durch Anamnese und Untersuchung oftmals nicht klar voneinander unterschieden werden können. Eine generell Indikation zur antibiotischen Therapie besteht jedoch nur bei der Pneumonie. Durch ein neu aufgetretenes Infiltrat im Thoraxröntgen kann die CAP von den anderen Entitäten der ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen abgegrenzt werden.

Wichtig bei Patienten mit CAP ist die Risikostratifizierung beziehungsweise die Entscheidung, ob der Patient stationär (Intensivstation) aufgenommen werden muss, oder ob er ambulant behandelt werden kann. Prognostische Scores können als Entscheidungshilfe dienen. Dabei setzt sich der Labor unabhängige, einfach zu erhebende CRB 65 Score in Europa zunehmend gegen komplexere Systeme wie den Pneumonia Serverity Index durch. Im Rahmen des CAP-Netz wurde folgende Risikostratefizierungen nach CRB 65 durchgeführt.

Leichtgradige CAP (Letalität ca 1–3%), CRB 65 = 0, ambulante Therapie.

Mittelschwere CAP (Letalität ca 8–10%) CRB 65 = 1–2, Normalstation.

Schwergradige CAP (Letalität ca 25–35%) CRB 65 = 3–4, intensivierte Überwachung.

CRB 65: Ein CRB 65 Score wird auf das Vorliegen der in der Tabelle angeführten Kriterien geprüft. Für jedes erfüllte Kriterium wird 1 Punkt vergeben.

- Pneumonie assoziierte Bewusstseinstrübung
- Atemfrequenz > 30/Minute,
- diastolischer Blutdruck < 60 mmHg oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg,
- Alter > 65 Jahre.
- Therapie
- Die Therapie der CAP erfolgt nach folgender Risikostratefizierung,
- ambulant mit und ohne Risikofaktoren,
- Normalstation sowie
- Intensivstation mit und ohne Risiko mit einer Infektion durch Pseudomonas aeruginosa.

Wichtigste Substanzgruppe in allen Klassen ist das Betalaktam mit guter Pneumokokkenwirksamkeit. Bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren müssen neben Pneumokokken noch andere Erreger wie z.B. Haemophilus influenzae oder S. au-

Risikogruppe	Primärtherapie	
Intensivstation	Piperacillin/Tazobactam (3x4,5g i.v.)	+ Makrolid
(i.v. Therapie)	Ceftriaxon (1x2g i.v.)	+ Makrolid
	Cefotaxim (3x2g i.v.)	+ Makrolid
	Ertapenem (1x1g)	+ Makrolid
	Alternativtherapie	
	Levofloxacin 2 x 500 mg i.v.	
	Moxifloxacin 1 x 400 mg i.v.	

Pletz MW, Dtsch Med Wochenschr 2012

Abbildung 4: Schwere CAP oder Sepsis

Abbildung 5: Management der ambulant erworbenen Pneumonie

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz

Notfallaufnahme (EBA)

Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. — Medizinische Universität Graz

Management der ambulant erworbene Pneumonie (Stand 02/2012)

- Über den Behandlungsort (ambulant, Normalstation, RCU/ICU) entscheidet die ärztliche Gesamteinschätzung
- Die u.g. Scores dienen als Orientierungshilfen, im Einzellfall sollte das Risiko anhand der klinischen Situation und der Begleiterkrankungen unter Umständen höher bewertet werden
- Bei Influenzapneumonie immer stat. Aufnahme
- Bei Unklarheiten: Pulmo-Dienst (80746) konsultieren

Modifizierte ATS Score
(Kriterien bestimmt bei Aufnahme oder im Verlauf)
Bei „Major" Kriterium immer ICU indiziert

„Major" Kriterien Immer ICU indiziert!	(1) Intubation nötig (2) Vasopressoren nötig (3) Multiorganversagen (4) PaO2/FiO2 < 200
„Minor" Kriterien	(1) PaO2/FiO2 < 250 (2) Multilobäre Infiltrate (3) Syst. RR < 90 mmHg

CURB-65 Score

C onfusion	Verwirrt- oder Desorientiertheit
U rea (Harnstoff)	> 43 mg/l
R espiratory Rate	≥ 30/min
B lood Pressure	diast. RR ≤ 60 mmHg od. syst. RR < 90 mmHg
65	Alter ≥ 65 Jahre

Ab pulsoxymetr. SO2 von ≤ 90% (ohne O2 nasal) ist eine art. BGA und die Berechnung der PaO2/FiO2-Ratio zur Risikoabschätzung notwendig. Pat. wird in jedem Fall stationär aufgenommen. Immer auch pH und pCO2 beachten.

	Nasensonde, Nasenbrille						*Gesichtsmaske*			*Maske mit Reservoir*			
O2 (l/min)	0	1	2	3	4	5	5	6-7	7-8	7	8	9	10
FiO2	0,21	0,24	0,28	0,32	0,36	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95

Risikostratifikation (ambulante Therapie, Normalstation oder RCU/ICU)

	CURB-65	Modifizierter ATS-Score
Hausarzt*	0-1 und SO2 ≥ 90%	Kein Major- oder Minor-Kriterium
Normalstation	2	Kein Major- oder Minor-Kriterium
Normalstation	3	Kein Major- oder Minor-Kriterium
RCU#	2-3	≥ 1 Minor-Kriterium, Kein Major-Kriterium
RCU#	4	Kein Major-Kriterium
ICU (RCU#)	5	Kein Major-Kriterium
ICU (RCU#)	0-5	≥ 2 Minor-Kriterien, Kein Major-Kriterium
ICU	0-5	≥ 1 Major-Kriterium

* Reevaluation durch Hausarzt nach 48 (–72) h empfehlen;
\# RCU nur bei respiratorischem Monoorganversagen ohne Major-Kriterium

reus berücksichtigt werden. Daher sollte bei diesen Patienten mit einem Betalaktamaseinhibitor kombiniert werden.

Bei schwerer CAP oder Sepsis ist die frühzeitige Therapie wichtig, die innerhalb von 60 Minuten erfolgen sollte – Time is Life (Abbildung 4). Unterstrichen wurde, dass Pseudomonas bei der CAP eine Rarität darstellt. Für die Risikostratifizierung wurde von Flick ein Flow Chart vorgestellt, wie auf der Notfallaufnahme im Universitätsklinikum Graz verwendet wird (Abbildung 5). Bei hospitalisierter CAP sollte immer auch an Legionellen gedacht (Schnelltest) werden, bei einem CRB 65 > 2 sollte daher ein Betalaktam mit einem Makrolid kombiniert werden, oder ein Fluorchinolon als Initialtherapie verwendet werden.

Weiters wurde von Frick eine Studie von Jewig S, et al. aus dem Journal of Infection (2011) vorgestellt, in der Moxifloxacin Monotherapie mit einer Betalaktam Mono- und einer Betalaktam + Makrolid Kombinationstherapie bei hospitalisierten Patienten mit CAP verglichen wurde. Die Moxifloxacin Monotherapie zeigt im Vergleich zur Betalaktammonotherapie eine höhere 6 Monats- Überlebensrate und einen höheren protektiven Effekt betreffend Pneumonie assoziierte Todesfälle bei signifikant weniger Therapieversagen. Weiteres konnte gezeigt werden, dass Mo-

xifloxacin Monotherapie einer Kombinationstherapie eines Betalaktams mit einem Makrolid oder einem Chinolon nicht unterlegen war.

Am Ende des Referates wurde von Frick auf die steigende Anzahl von Pertussisfällen in Österreich hingewiesen. Laut Bundesministerium für Gesundheit traten im Jahr 2010 410 Fälle von Pertussis auf.

Referat 2

Im nächstem Referat berichtete **Univ. Prof. Dr. Robert Krause** von der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz über die ‚Hospital acquired Pneumonia' (HAP).

Definiert wird die HAP als

- neues Infiltrat im Thoraxröntgen
- plus zwei von drei der nachfolgenden Symptome
- Leukozyten über 10.000 oder unter 4.000/µl
- und Fieber über 38,3°C
- purulentes Sekret
- und Auftreten der Erkrankung 48 Stunden nach stationärer Aufnahme.

Des Weiteren wird die Hospital aquired pneumonia in die eigentliche HAP bzw. auch NAP (nosocomial acquired pneumonia) = die im Krankenhaus erworbene Pneumonie und die Ventilator assoziierte Pneumonie (VAP, Pneumonie von invasiv beatmeten Patienten) unterteilt. Neue Entitäten wie die so genannte HCAP (health care associated pneumoniae) bzw. die VAT (ventilator assoziierte trachiobronchitis) werden kritisch hinterfragt.

Die HAP ist die zweithäufigste nosokomiale Infektion, die VAP ist die häufigste Infektion der über 65 Jährigen auf der Intensivstation mit einer Inzidenz von 15 pro 1.000 stationär behandelnden Patienten. Das entspricht etwa 10–30% der maschinell behandelnden Patienten. In Deutschland schätzt man ca. 120.000 nosokomiale Pneumonien im Jahr mit einer Letalität von etwa 10–30%. Die zusätzliche Mortalität beträgt 14%.

HAP

- Klinik
- Bildgebung
- Mikrobiologie
  - Material vom Respirationstrakt
    - Invasiv
    - Nichtinvasiv
  - Andere
    - Blutkulturen etc.
    - Biomarker (CRP, PCT, IL 6, suPAR)

Abbildung 6:
Diagnostik der HAP

Die häufigsten Erreger der HAP sind Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus und Enterobactriaceae.

In der Literatur wird auch die so genannte Early Onset HAP von der so genannten Late onset HAP (Auftreten nach dem 5. Tag des KH-Aufenthaltes) unterschieden. Diese beiden Entitäten unterscheiden sich im Erregerspektrum. Befinden sich bei der Early Onset HAP Erreger ähnlich wie bei der CAP, so finden sich bei der Late Onset HAP resistente Erreger und nosokomiale Keime wie MRSA, Pseudomonas, aeruginosa oder multiresistente Gram-negative Enterobakterien. In einer Publikation von Gastmeier im Antimicrobial Agents and Chemotherapy im Jahr 2009 konnte allerdings gezeigt werden, dass mit Hinblick auf die auslösenden Erreger die Einteilung in frühe und späte HAP sinnlos ist, da das Keimspektrum ähnlich ist. Prof. Krause berichtet weiterhin, dass folgende Erreger keine Pneumonie verursachen: vergrünende Streptokokken, Neisseria species, Corynebakterium species, Enterococcus faecalis und Enterococcus specium, Koagulase negative Staphylokokken und Candida und somit keine Therapieindikation darstellen. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass Candida zwar sehr häufig im Respirationstraktsekreten gefunden wird, aber nur eine äußerst geringen prediktiven Vorsagewert für eine Pneumonie hat. Weiterhin berichtet Krause von einer Publikation, die zeigt, dass die histologische VAP-Diagnose sehr untersucherabhängig ist und daher die Forderung nach Standardisierung histologischer Kriterien wichtig wäre.

Abbildung 7: Therapie mit Risikofaktoren

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Pseudomonaswirksames Betalaktam	
Piperacillin/Tazobactam	3–4 x 4,5 g
oder	
Cefepim	3 x 2 g
Ceftazidim	3 x 2 g
oder	
Imipenem/Cilastatin	3 x 1 g
Meropenem	3 x 1 g
Doripenem	3 x 0,5–1 g
plus	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin	3 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg
oder	
Aminoglykosid	
Gentamicin	1 x 3–7 mg/kg (Talspiegel: < 1 µg/ml)
Tobramycin	1 x 3–7 mg/kg (Talspiegel: < 1 µg/ml)
Amikacin	1 x 15–20 mg/kg (Talspiegel: < 4 µg/ml)
bei MRSA-Verdacht	
plus	
Glykopeptid od. Oxazolidinon	
Vancomycin	2 x 15 mg/kg (Talspiegel: 15–20 µg/ml
Linezolid	2 x 600 mg

Die Diagnostik der HAP (Abbildung 6) stützt sich auf Klinik, Bildgebung, Material von Respirationstrakt und andere biologische Materialien- beispielsweise aus Blutkulturen- und Biomarkern wie CRP und Procalcitonin. Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von Risikofaktoren wie antimikrobielle Vortherapie, oder Hospitalisierung > als 4 Tage, Aufenthalt auf der Intensivstation, Malnutrition, strukturelle Lungenerkrankungen usw.

Ohne Risikofaktoren findet sich folgendes Keimspektrum:: Escherichia coli, Klebsiella species, Enterobacter species, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus (MSSA), Streptococcus pneumoniae.

Mit Risikofaktoren finden sich zusätzlich MRSA, ESBL-Bildner, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii, Stenotrophomonas maltophilia.

Die Therapie der HAP ohne Risikofaktoren kann mit Aminopenicillinen + Betalaktamaseinhibitoren oder ein Cephalosporin der Gruppe 3A oder ein Fluorquinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin) durchgeführt werden. Bei Risikofaktoren sollte ein Pseudomonas wirksames Betalaktam verwendet werden, gemeinsam mit einen Fluorochinolon oder einem Aminoglykosid (Abbildung 7). Bei MRSA Verdacht sollte entweder ein Glykopeptid oder Linezolid verwendet werden. Laut Paul-Ehrlich-Gesellschaft ist dem Linezolid bei pulmonaler MRSA-Infektion der Lunge der Vorzug zu geben.

Referat 3

Im nächsten Referat berichtete **Doz. Dr. Richard Strauß** (Universitätsklinik Erlangen) über die Pilzpneumonie.

Pilzpneumonien werden beispielsweise durch Pneumozystis jiroveci, Schimmelpilze, wie Aspergillus species, Zygomyzeten oder sonstige Schimmelpilze wie Fusarien oder Scedosporium species) verursacht. Weiters kann Cryptococcus bzw. dimorphe Pilze wie Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis und Paracoccidioides brasiliensis Pneumonien verursachen. Der pathognomische Wert von Candida species bei der Pneumonie ist sehr fraglich.

Im Weiteren wird auf die Pneumonie verursacht durch Aspergillose fokusiert. Die klinische Erfolgsrate der antimykotischen Therapie einer Aspergilluspneumonie ist sehr stark von der zu Grunde liegenden Erkrankung abhängig und am schlechtesten bei Patienten nach Knochenmarkstransplantation.

Im Weiteren soll vor allem auf die Aspergillose beim nicht neutropenischen Patienten eingegangen werden. In einer retrospektiven Studie von 5 Schweizer Unikliniken konnte gezeigt werden, dass

- die Prednisolontherapie,
- chronische Lungenerkrankungen,
- und Aufenthalt auf der Intensivstation

wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aspergilluspneumonie darstellen Abbildung 8). Häufig wurde die Aspergillus-Pneumonie allerdings erst post mortem diagnostiziert, nämlich in 38% der Fälle und die Sterblichkeit bei nicht neutropenischen Patienten betrug 57%.

Bei Patienten mit COPD und Aspergillusnachweis im respiratorischen Sekreten waren vor allem die Intensivstation, die Corticosteroidtherapie und die Antibioti-

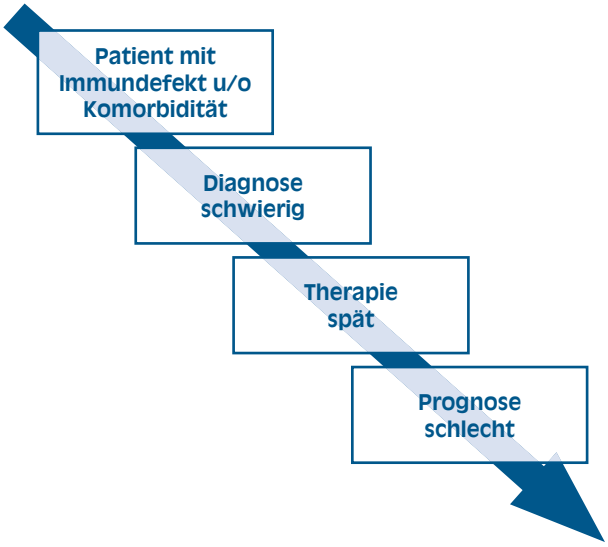
Risikofaktoren für invasive Aspergillose

A Immunsupprimierte Patienten

- Hämatologische Malignome
- Organtransplantationen
- HSCT
- HIV/AIDS
- Autoimmunerkrankungen
  - Chemotherapie
  - Corticoide
  - Immunsuppressiva
- Neutropenie

B Intensivpatienten

- Corticoide
- COPD
- Cirrhose
- „Beinahe-Ertrinken"(*)
- *Plus* **A**



Patterson TF 2000 Medicine 79:250-60
Meersseman W 2004 AJRCCM 170: 621–625
Trof RJ 2007 ICM 33:1694–1703Garbino J 2011 CMI 17:1366-71
**ter Maaten JC 1995 Neth J Med 47:21–24*
**Vieira DF1984 ICM 10:203–204*
**Leroy P 2006 Pediatrics 118:e509–3*

Abbildung 8: Risikofaktoren für invasive Aspergillose

kagabe wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Aspergillose. Es konnte allerdings nur bei 22,1% der Patienten mit Aspergillusnachweis eine invasive Aspergillose diagnostiziert werden.

In einer weiteren Studie, in der die Häufigkeit und Wertigkeit von Aspergillusnachweis bei Intensivpatienten untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass bei 48% von Patienten mit Aspergillusnachweis eine invasive Aspergillose vorlag. Somit konnten neben immunsupprimierten Patienten- wie hämatologische Malignompatienten, Organtransplantierten, HIV, AIDS, und Patienten mit anderen Immunerkrankungen oder Neutropenie, auch Intensivpatienten mit Corticoidtherapie, COPD-Erkrankung, und Cirrhose als Risikopatienten für die Entwicklung eine invasive Aspergillose erkannt werden.

Wichtigster Punkt bei der Diagnose der invasiven Aspergillose ist an die Aspergillusinfektion zu denken, dann entsprechende bildgebende Verfahren wie Computertomographie und den Versuch eines Erregernachweises durchzuführen (Abbildung 9). Eine Untersuchung ergab, dass bei nicht neutropenischen Patienten im Vergleich zum neutropenischen Patienten der Galactomannannachweis im Serum deutlich weniger sensitiv ausfällt und dass der Galactomannannachweis in der bronchoalveolären Lavage deutlich sensitiver ist, als der Galactomannan Test im Serum oder die Kultur.

In einer weiteren retrospektiven Studie aus Spanien konnte gezeigt werden, dass nur bei 42% der wahrscheinlichen invasiven Aspergillosen bei Patienten mit COPD

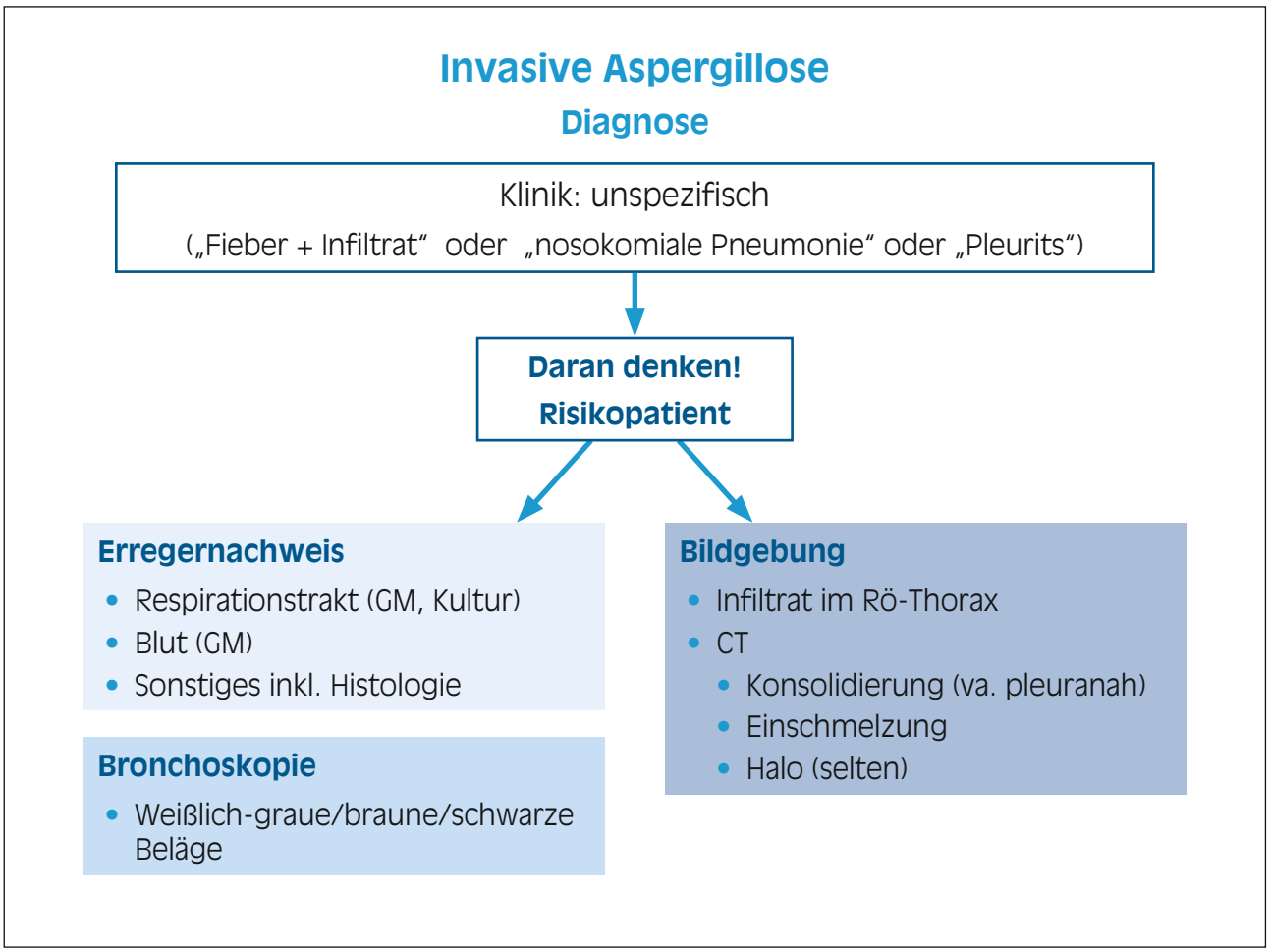


Abbildung 9:
Invasive Aspergillose

der Calactomannantest im Serum positiv war und sich daher nur sehr eingeschränkt für die Diagnose einer invasiven Aspergillose eignet.

Am Ende des Referates wurde auf den Effekt des therapeutischen Drug Monitorings von Voriconazol hingewiesen. Es konnten bei Patienten mit therapeutischen Drugmonitoring höhere Therapieerfolge nach 3 Monaten nachgewiesen werden. Es wurde nochmals hingewiesen, dass eine kalkulierte Therapie bereits bei hohem Verdacht auf Aspergillusinfektion durchgeführt werden soll. Eine kombinierte Primärtherapie ist routinemäßig nicht indiziert. Steroide sollten – wenn möglich – abgesetzt oder reduziert werden. Bezüglich der Dauer der antimykotischen Therapie finden sich keine genauen Angaben in der Literatur. Oftmals dauert es 6–12 Wochen bis zum Rückgang und Stabilisierung der klinischen Symptomatik. Weiterhin wird auf eine Sekundärprophylaxe bei erneuter Immunsuppression hingewiesen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die invasive Aspergillose auch außerhalb hämatologischer Patientenkollektive findet. Wichtig ist, daran zu denken und endsprechende Bildgebung bzw. Erregernachweis durchzuführen. Die erste Wahl der Therapie ist Vorikonazol, alternativ kann liposomales Amphotericin B verwendet werden. Chirurgische Interventionen sollten im Einzelfall- wenn notwendig- durchgeführt werden. Allerdings gibt es viele offene Fragen wie Drugmonitoring, Dauer der Therapie, evtl. Kombinationstherapien.

Referat 4

Im nächsten Referat berichtet Prof. Hof aus Heidelberg über einen etwas in Vergessenheit geratenen Verursacher einer Pneumonie nämlich Pneumozystis jirovecii.

Wenn man sich allerdings die Rangfolge der wichtigsten systemischen Pilzinfektionen des Menschen vor Augen hält, findet sich nach der Candidiasis und der Aspergillosis, Pneumozystis jirovecii an dritter Stelle noch vor der Cryptococcose Abbildung 10). Fazit: Pneumozystis ist keine Rarität. Man definiert heute Pneumozystis als einen Pilz, und zwar einen Hemiascomyzet. Er ist nicht kultivierbar, Pneumozystis carinii ist nur pathogen für Ratten und Mäuse, Pneumozystis jirovecii ist nur pathogen für den Menschen. Es gibt viele genetische Varianten von Pneumozystis jirovecii, fast jeder Patient hat seinen individuellen Stamm, nur gelegentlich finden sich klonale (nosokomiale) Ausbrüche. Er verfügt über kein Ergosterol in der zytoplasmatischen Membran, folglich sind alle Azole und Polyene unwirksam. Übertragen wird er nur von Mensch zu Mensch. Gesunde Menschen können transient kolonisiert sein ohne krank zu sein, aber sie können mögliche Infektionsquellen darstellen. Kontakt mit Pneumozystis jirovecii ist sehr häufig, denn schon im Alter von 2 Jahren haben 90% aller Menschen sich zumindest 1 mal mit diesem Pilz auseinander gesetzt. Nosokomiale Infektionen sind möglich, übertragen vom medizinischen Personal (oder asymptomatischen Trägern?) oder direkt von Patient zu Patient? (Konsequenz für Hygiene!).

Pneumozystis jirovecii ist ein opportunistischer Pilz. Er findet sich bei unterernährten Kindern (Frühgeborenen), bei HIV-Infizierten (seit Einführung von HARRT , aber immer weniger), Leukämie-Patienten, Transplantierten, Cortisonbehandelten (Morbus Wegener, Rheumapatienten, COPD), aber auch Empfänger von Biologicals (also monoklonale Antikörper gegen beispielsweise TNF). Als Fazit: Ärzte aus vielen Fachrichtungen müssen heute mit der Möglichkeit einer Pneumozystis pneumonie bei Patienten rechnen.

Extrapulmonale Manifestationen sind ganz selten, typischerweise findet sich eine atypische interstitielle Pneumonie mit Störung des Gasaustausches, vor allem der pO2 ist niedrig (der Sauerstoffmangel ist das führende Symptom!, Abbildung 11). Der Patient leidet unter Dyspnoe, Fieber, und meistens einem langsam erschleichenden Beginn. Beim schweren Zustandsbild findet sich typischerweise eine LDH-Erhöhung. Die Erkrankung ist mit einer etwa 30%igen Mortalität assoziiert. Es

Abbildung 10: Rangfolge der wichtigsten systemischen Pilzinfektionen des Menschen (in Europa)

Rangfolge der wichtigsten systemischen Pilzinfektionen des Menschen (in Europa)

- Candidiasis
- Aspergillosis
- Pneumoystosis
- Cryptococcose
- Zygomycose

Fazit: Pneumocystosis ist keine Rarität!

In Teilen der USA sind endemische Mykosen, wie Coccidioidomykose, relativ häufig.

Das klinische Bild: Pneumozystis Pneumonie

- Extrapulmonale Manifestation sind ganz selten
- **Atypische, interstitielle Pneumonie;** Störung des Gasaustausches steht im Vordergrund; vor allem der pO2 ist niedrig. **(Der Sauerstoffmangel ist das führende Symptom)**
- Tachypnoe (> 60 Atemzüge pro Minute)
- Dyspnoe
- Fieber
- Meistens langsamer, schleichender Beginn.
- Bei vollem Bild: schwerer Zustand; LDH ↑;
- ca. 30% Mortalität (stationäre Behandlung, langwierig)

Abbildung 11:
Das klinische Bild – Pneumozystis Pneumonie

Empfehlungen zur Therapie der Pneumocystis Pneumonie (Antibiotika bzw. Antiparasitika)

1. Wahl

Trimethoprim 20mg/kg/die und ein Sulfonamid (Sulfametrol=Cosoltrim oder Sulfamethoxazol=Cotrimoxazol) 100 mg/kg/die aufgeteilt in 4 gleiche Dosen i.v. für 21 Tage. Im Falle einer Niereninsuffizienz muss die Dosis angepasst werden.

Alternativen

Pentamidin: 4mg/kg/die für 14 Tage

Atovaquon: 2x750/die p.o. für 14 Tage

Clindamycin + Primaquin: 3 x 600mg Clindamycin + 30 mg Primaquine/die p.o. für 14 Tage

Zusätzlich

Prednison (je nach Schweregrad der Krankheit): 2 x 400 mg/die p.o. für 5 Tage, dann 400mg einmal am Tag von Tag 6–10, dann 20 mg einmal am Tag von Tag 11–21

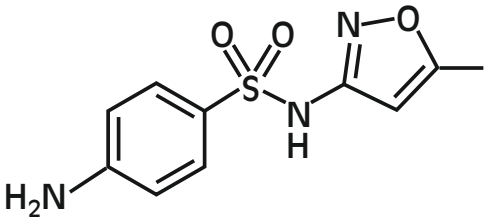
Abbildung 12:
Therapievorschläge

ist fast immer eine stationäre Behandlung notwendig, die sich oft langwierig gestalten kann. Histopathologisch finden sich interstitielle, inflammatorische Infiltrate, die Neutrophilen spielen keine Rolle. Diagnostisch ist der kulturelle Nachweis nicht möglich. Tests wie Immunfluoreszenz oder PCR werden durchgeführt. Der Antigen-Nachweis von 1–3 Betaglukan ist nur sehr eingeschränkt aussagekräftig. Als Therapievorschlag der ersten Wahl gilt noch immer die Kombination von Trimethoprim mit Sulfonamiden, Trimethoprim: 20mg/kg/d und ein Sulfonamid (Sulfmethoxazol = Cotrimoxazol oder Sulfametrol = Cosoltrim): 100 mg/kg/d aufgeteilt in 4 gleiche Dosen i.v.) für 21 Tage (Abbildung 12). Sulfmethoxazol ist allerdings nur mäßig gut wasserlöslich und durch Oxidation entsteht Hydroxylamin, das hohe Frequenz von Hautschäden nach 5 Tagen hervorrufen kann. Besser in diesem Zusammenhang ist das Sulfametrol, das in Rokiprim enthalten ist (Abbildung 13). Sulfametrol ist sehr gut wasserlöslich, hat keinen oxydativen Abbau und verursacht

Sulfonamidkomponenten (gleiche antimikrobielle Aktivität)

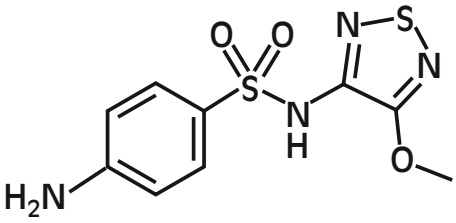
oft allergische Reaktionen; Leberschäden bei hoher Dosis

Sulfamethoxazol
(Cotrimoxazol)



- Mäßig gute Wasserlöslichkeit (**oral** + i.v)
- HWZ: 10h
- Abbau durch Oxydation → **Hydroxylamin** → hohe Frequenz von Hautschäden nach 5 Tagen (vor allem bei HIV-Patienten)

Sulfametrol
(Cosoltrim)



- sehr gute Wasserlöslichkeit (**i.v.**; oral)
- HWZ: 7h
- kein oxydativer Abbau; weniger Hautschäden, deswegen seltener Abbruch der Therapie

Abbildung 13:
Sulfonamidkomponenten

deshalb weniger Hautschäden und somit auch seltener Therapieabbrüche. Als Alternativen können Pentamidin (4 mg/kg/d iv für 14 d), Atovaquon (2 x 750 mg/d po für 14 d), Clindamycin (3 x 600 mg/d) + Primaquin (30 mg/d po für 14 d) verwendet werden. Je nach Schwere der Krankheit sollte auch Prednisolon (2 x 40 mg/d po für 5d, dann 40 mg/d Tag 6–10, dann 20 mg/d Tag 11–21) zusätzlich verabreicht werden. In seltenen Fällen gibt es eine genetisch fixierte Resistenz von Pneumozystis jirovecii gegen Cotrimoxazol. Gegebenenfalls muss mittels PCR der Defekt im Gen der Hydrofolatreduktase nachgewiesen werden. Häufiger ist allerdings der Therapieabbruch durch Unverträglichkeit. Etwa nach 5 Tagen kann eine toxische Hautreaktion oder Leberschädigungen auftreten – vor allem bei HIV-Patienten mit hoher Dosis.

Abbildung 14:
Prophylaxevorschläge

Prophylaxevorschläge

Cortimoxazol:
entweder 960 mg/die p. o. oder 960 mg p. o. 3 x pro Woche

Pentamidin Inhalation:
200–600 mg für die ersten 4 Tage, dann 300 mg alle 4 Wochen

Atovaquon:
2 x 750 mg/die p. o.

Dapson:
1 x 100 mg/die p. o. 3 x pro Woche

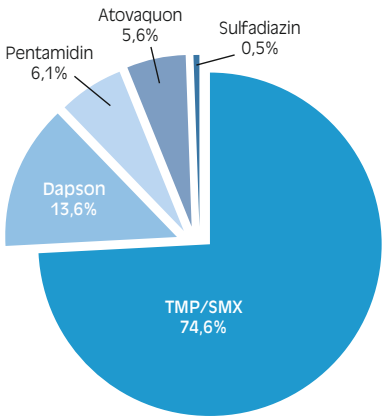


Diagramm: Prophylaktische Regime für *Pneumocystis Pneumonie*. TMP/SMX = Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Antimykotika wie Polyene und Azole sind immer völlig unwirksam. Bezüglich der Wirksamkeit von Echinocandinen gibt es nur Einzelbeobachtungen, die meist effektiv waren. Echinocandine können zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht als Therapiewahl bei Pneumocystis jirovecii Infektion empfohlen werden. Prognostisch ist vor allem der möglichst frühe Beginn einer gezielten Therapie hervorzuheben, da sonst die Mortalität bis zu 30% beträgt. Vor allem bei Nicht-HIV-Patienten wird die Erkrankung oft übersehen und daher zu spät therapiert. Eine mögliche Konsequenz der Infektion ist die pulmonale Hypertonie durch fibrotischen Umbau der entzündeten interstitiellen Räume. Selbst bei Kolonisierung mit Pneumozystis jirovecii ist eine Prophylaxe bei Abwehrgeschwächten unabdingbar. Also Prophylaxe wird entweder Cotrimoxazol oder Pentamidininhalation bzw. Atavaquon p.o. verabreicht (Abbildung 14).

Als Fazit kann gelten: Pneumozystose ist häufiger als allgemein angenommen und ist eine der häufigsten Organmykosen.

Referat 5

Prof. Dr. Emil Reisinger (Innere Medizin, Rostock) berichtet in seinem Referat über Lungenbeteiligung bei Infektionen mit seltenen Erregern.

Darunter finden sich Bakterien wie Yersinia pestis, Pseudomonas pseudomallei, Actinomyces species, Rickettsia spp., Erlichia spp., Bacillus anthracis; Pilze wie Histoplasma capsulatum und Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Blastomyces brasiliensis, Blastomyces dermatditis; Helminten wie Ascaris lumbriocides, Strongyloides stercoralis, Necator americanus, Schistosoma spp., Paragonimus westermani; Parasiten wie Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum und Viren wie die Hämorrhagischen Viren und andere Viruserkrankungen (Abbildung 15).

Yersinia pestis kann unter anderem die Lungenpest verursachen. Dabei finden sich Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Husten, Hämopthysen, Dyspnoe, und Thoraxschmerzen.

Die Melioidose wird durch Burkholderia pseudomallei, ein Gram-negatives Stäbchen verursacht. Die Infektion erfolgt durch Inhalation von Staub oder Schlammtröpfchen. Die Erreger sind endemisch in Nordaustralien und Südostasien. Die Therapie besteht aus einer 14 tägigen i.v. Applikation von Ceftazidim oder Carbapenem , und anschließend aus einer 3–6 Monate dauernden Erradikationstherapie mit Trimethoprim/Sulfmethoxazol.

Das Löffler-Infiltrat ist ein wanderndes, eosinophiles Lungeninfiltrat, das bei der Lungenpassage von intestinalen Nematoden wie Ascaris, Strongyloidis oder Ancylostoma auftritt. Weiters können dabei Husten, blutiges Sputum, Fieber und eine ausgeprägte Eosinophilie beobachtet werden. Therapie wird mit entsprechenden Antihelminthika bzw. mit der Applikation von Steroiden durchgeführt.

Ein weiterer Pneumonieerreger ist Histoplasma capsulatum. Der Erreger kommt häufig in Fledermaus- und Vogelkot vor, und ist ein dimorpher Pilz. Das infektiöse Agens sind die inhalierten Konidien. Der klinische Verlauf kann von leicht, wo keine

Abbildung 15: Seltene Erreger mit Lungenbeteiligung

Seltene Erreger mit Lungenbeteiligung

Yersinia pestis Pseudomonas pseudomallei Actinomyces spp. Rickettsia spp. Ehrlichia spp. Bacillus anthracis	Ascaris lumbricoides Strongyloides stercoralis Necator americanus Ancylostoma duodenale Schistosoma sp. Paragonimus westermani
Histoplasma capsulatum Cryptococcus neoformans Coccidioides immitis Blastomyces brasiliensis Blastomyces dermatitidis	Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum Hemorrhag. Fieber Viren u. a. Viren

spezifische Therapie erforderlich ist, bis mittelschwer, wobei Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol verabreicht wird, bis zu schweren klinischen Verlaufsbildern, bei denen Amphotericin B-, Vorikonazol- bzw. auch Caspofungin Gaben notwendig sind, reichen.

Als nächstes Krankheitsbild wurde die Kokzidiomykose, auch als Wüstenrheumatismus bekannt, vorgestellt. Erreger ist Coccidioides immitis, ein dimorpher Pilz. Die Infektion erfolgt durch Inhalation von hochinfektiösen Arthrosporen aus dem Staub. Die Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen. Es können unterschiedliche klinische Verläufe, wie asymptomatische oder ein grippaler Episoden mit Schnupfen, Bronchitis, kleinfleckigen Exanthem, Erythema nodosum und Polyarthritis, aber auch pulmonale Formen mit akutem oder schleichendem Beginn auftreten. Es können dann abszedierende granulomatöse Pneumonien, begleitet von subkutanen Granulomen, aber auch Granulomem im Knochen und den Gelenken beobachtet werden. Weiters kann die Erkrankung auch als disseminierte granulomatöse Form mit miliaren Granulomen in Lunge, Lymphknoten, Meningen, Myokard in Erscheinung treten. Bei Immunsuppression steigt die Letalität der Infektion auf 50%. Bei der Diagnose muss hingewiesen werden, dass es sich um hochinfektiöse Erreger handelt und daher entsprechende Vorsichtsmaßnahmen im Labor notwendig sind. Bei leichtem klinischen Verlauf ist keine spezifische Therapie erforderlich, bei schweren Verlaufsformen wird die Gabe von Amphotericin B empfohlen.

Die nordamerikanische Blastomykose wird auch als Gilchrist'sche Erkrankung bezeichnet. Der Erreger ist Blastomyces dermatitidis. Die Infektion erfolgt durch Inhalation von Erde, sehr selten durch die intakte Haut. Betroffen sind vor allem Farmer und Tierhüter. Die Inkubationszeit beträgt Wochen. Es gibt eine pulmonale Form, die ähnlich wie TBC mit Husten, Fieber, Nachtschweiß und abszedierend granulomatösen Pneumonien beginnt. Aber die Erkrankung tritt auch als disseminierte Form mit ulzerösen und verrucösen Granulomen bzw. Abszessen an der Haut, Knochen, Gelenken, Leber, Milz, Herz, Nieren, ZNS und Prostata in Erscheinung. Die Diagnose erfolgt durch Biopsie, Kultur oder mittels Tierversuche. Auch

serologische Methoden sind verfügbar. Die Therapie erfolgt mit Amphotericin B bzw. Itraconazol.

Die südamerikanische Blastomykose ist auch als Parakokzidiomykose bekannt. Erreger ist Blastomyces brasiliensis. Infektionen erfolgt durch Kauen von Pflanzen oder Inhalation, selten durch Hautverletzungen, endemisch ist die Erkrankung in Süd- und Mittelamerika. Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Monate. Es treten abszedierende, granulomatöse Pneumonien auf. Sekundäre lymphatische Disseminierung erfolgt in regionäre Lymphknoten, Mund, Rachen, Haut und in multiple innere Organe. Die Erkrankung ist mit einer hohen Letalität assoziiert. Diagnostisch kann die Biopsie mit Kultur durchgeführt werden, auch ist eine Serologie und ein intrakutar Hauttest verfügbar. Die Therapie besteht aus Amphotericin B Itraconazol oder Sulfonamiden.

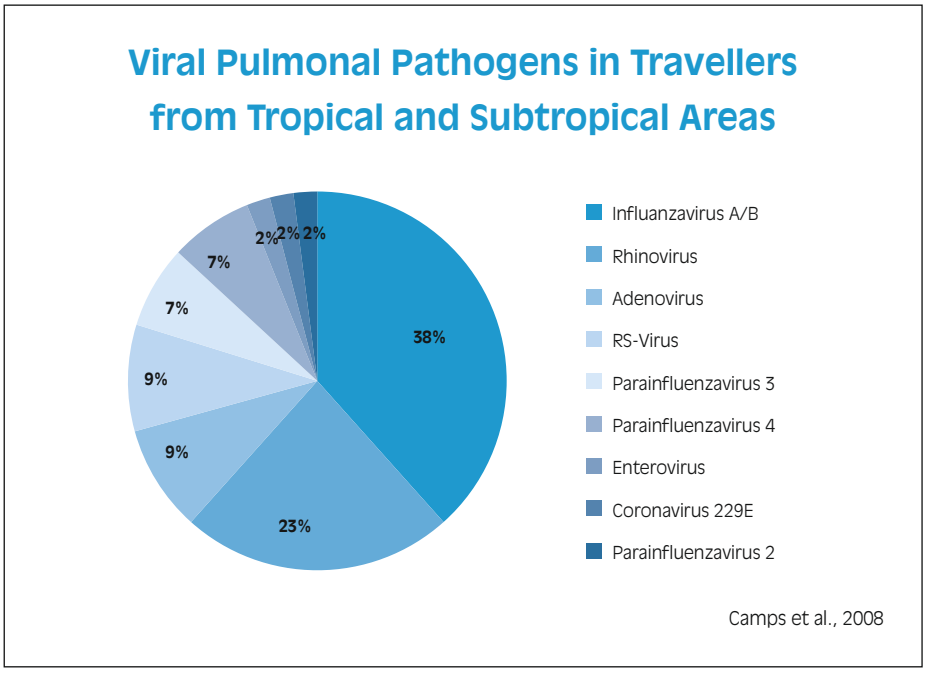


Abbildung 16: Viral Pulmonal Pathogens in Travellers from Tropical and Subtropical Areas

Wichtige virale Pneumonieerreger sind Influenza, Rhinoviren, Adenoviren, RS Viren aber auch Enteroviren und Coronaviren (Abbildung 16). Beispielsweise erwähnt werden die Hong Kong Grippe H5N1 im Jahre 1997, aber auch die Schweinegrippe H1N1 aus dem Jahr 2009, im Rahmen derer immer wieder Pneumonien beobachtet wurden. Interessant ist auch der Vormarsch des Krim-Kongo hemorrhagischen Fiebers, beispielsweise in der Türkei. Im Jahr 2006 wurden 242 Fälle bestätigt, davon 20 Todesfälle. Als Wirt des Erregers dienen Hasen, Vögel, Ziegen, Schafe, Rinder. Die Übertragung erfolgt durch Zecken. Im Jahr 2009 stieg die Zahl der registrierten Fälle in der Türkei auf etwa 1300 Fälle. Die Inkubatonszeit beträgt 2–7 Tage. Klinisch treten bei bei der Erkrankung häufig Symptome wie Fieber und Kopfschmerzen auf, in 45% Hepatitis und in 30% auch eine Pneumonie.

Weitere erwähnenswerte virale Pneumonieerreger sind Hantavirus, und Masern-Virus.