

VON CAP BIS VAP

Was tun bei pneumogener Sepsis?

Quelle: *Pneumologie* 2010; 7(6): 423–433

[Quelldetails öffnen](#) ▾



Eine Schwester stellt auf der Intensivstation eine Infusionspumpe ein.

© Gustavo Alabiso / imago

Infektionen stellen ein zentrales Problem der modernen Intensivmedizin dar. Jeder zweite Patient, der länger als 24 Stunden auf der Intensivstation liegt, hat initial oder entwickelt im Verlauf des Intensivaufenthalts eine Infektion. Dabei stellen Infektionen der unteren Atemwege einschließlich der Pneumonie die bei Weitem häufigste Infektionsart dar. Jeder vierte Patient mit einer Infektion bekommt innerhalb von 28 Tagen eine Sepsis [1]. Auch hier dominieren Pneumonien als auslösende Infektion.

Die Sterblichkeit an schwerer Sepsis (Sepsis mit Organversagen) und septischem Schock (therapierefraktäres Kreislaufversagen) liegt auch in Deutschland nach wie vor bei über 50% und gehört damit zu den wesentlichen Todesursachen in der Intensivmedizin. Resistente Erreger tragen dabei besonders zur Letalitäts- und Kostensteigerung bei.

Nach Daten der Deutschen Sepsisgesellschaft entstehen etwa 25% dieser Infektionen im ambulanten Bereich, der Rest ist nosokomial und wird überwiegend direkt auf der Intensivstation erworben [2]. Im Weiteren wird zwischen der septischen Verlaufsform der ambulant erworbenen Pneumonie („community-acquired pneumonia“, CAP) und der nosokomialen Pneumonie mit der Sonderform der beatmungsassoziierten Pneumonie („ventilator-associated pneumonia“, VAP) unterschieden.

Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten (neutropene Patienten nach Chemotherapie, Patienten nach Transplantation, Patienten mit Systemerkrankungen) weisen ein besonderes Keimspektrum auf. Septische Verlaufsformen sind jedoch gerade bei diesen Erkrankungen selten, daher wird in diesem Beitrag nicht näher darauf eingegangen.

Pathologie/Pathophysiologie

Mikrobielle Pathogene können über verschiedene Wege in die Lunge gelangen.

Die Aspiration von im Oropharynx siedelnden Erregern stellt den häufigsten Infektionsweg bei einer Pneumonie dar. Bei der VAP spielen solche Aspirationsvorgänge prinzipiell eine Rolle, da der Tubus die Trachea nicht vollständig gegenüber dem Oropharynx abdichtet und es im Rahmen von pflegerischen (Lagerung), diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu erhöhten Aspirationsraten kommt.

Üblicherweise kommt es primär zu einer pathologischen Kolonisation der Atemwege, Pneumonien entstehen erst drei bis fünf Tage später. Bei beatmeten Patienten besteht eine enge Korrelation zwischen der Höhe des Beatmungsdrucks (inspiratorisch und expiratorisch) und der Häufigkeit einer pneumogenen Sepsis. Mit zunehmender Beatmungsdauer nimmt das Risiko für eine VAP ab.

Zweitwichtigster Infektionsweg ist die Deposition von inhalierten Partikeln im Respirationstrakt. Typische Pneumonien, die über solche infektiösen Aerosole übertragen werden sind die Tuberkulose, Virusinfektionen wie die Influenza und die Legionelleninfektion.

Eine hämatogene Streuung aus extrapulmonalen Herden ist selten. Hier ist in erster Linie die Staphylococcus-aureus-Infektion zu nennen (intravenös verabreichte Drogen, Patienten mit einer rechts- oder linksventrikulären bakteriellen Endokarditis oder Patienten mit intravenösen Katheterinfektionen).

Infobox 1 Sepsis: Netzwerke und Surveillance-Systeme

Seit 2001 finanziert das Bundesministerium für Bildung und Forschung die Kompetenznetzwerke ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ) und Sepsis (SEPNET), die beide epidemiologische Daten zu Pneumonien bzw. pneumogener Sepsis erfassen [3].

Infektionen im Krankenhaus werden seit 2002 nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes erfasst. Zusätzlich steht mit dem nationalen Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) eine detailliertere, vergleichende Erfassung nach amerikanischem Vorbild zur Verfügung [4].

Ätiologie

Wichtigster Erreger der CAP ist nach wie vor Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) gefolgt von Haemophilus influenzae. Legionella pneumophila, ein gramnegatives Stäbchen, das mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergeht, kommt in 4% aller CAP-Fälle vor, wesentlich häufiger jedoch bei intensivpflichtigen Patienten (in bis zu 20% der Fälle). Mykoplasmen und Chlamydien haben eine Prävalenz von 4 bzw. 1–2%, gehen jedoch selten mit schweren Verläufen einher. Enterobakterien, Pseudomonas und Staphylokokken spielen zurzeit nur bei Risikopatienten (Altenheim, Multimorbidität, s. unten) eine Rolle und müssen nicht primär bei der Therapie berücksichtigt werden [5].

Septische Verlaufsformen der CAP gibt es in erster Linie bei Pneumokokkenpneumonien und im Rahmen gramnegativer Infektionen bei Risikopatienten. Virusinfektionen, vor allem Influenza (Influenzasaison: Dezember bis April) bereiten bakteriellen Infektionen aufgrund der Schädigung des Bronchialepithels den Weg und begünstigen vor allem grampositive Pneumonien (S. pneumoniae, in Einzelfällen auch S. aureus) mit septischem Verlauf.

Bei nosokomialen Infektionen hat sich das Erregerspektrum in den letzten Jahren deutlich verändert, Staphylokokkeninfektionen haben eine zunehmende Bedeutung erlangt und sind für fast die Hälfte aller Pneumonien verantwortlich. Im gramnegativen Bereich sind Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiellen) nach wie vor häufige, jedoch gut

behandelbare Infektionserreger. Behandlungsprobleme gibt es eher bei *Pseudomonas aeruginosa* und anderen – natürlicherweise – multiresistenten Erregern wie *Acinetobacter* oder *Stenotrophomonas maltophilia*, die im Zuge der intensivierten Antibiotikabehandlung im Intensivbereich zunehmend selektiert werden.

Beachtenswert ist die zunehmende Prävalenz von Pilzinfektionen auch bei nicht immunsupprimierten Patienten. Hierfür gibt es drei wesentliche Gründe. Zum einen werden die Patienten der Intensivmedizin immer älter, einerseits weil das Durchschnittsalter der Bevölkerung steigt, andererseits weil immer mehr „aggressive“, komplikationsreiche Medizin auch bei betagten Patienten zum Einsatz kommt. Zum anderen überleben aufgrund der enormen Fortschritte der Medizin Patienten auf Intensivstation immer länger, der langdauernde Intensivaufenthalt des schwer Kranken führt jedoch für sich genommen zu einer Immunsuppression, die wiederum opportunistische Infektionen und hier vor allem Pilzinfektionen begünstigt. Zum Dritten gibt es praktisch keinen Langlieger auf der Intensivstation, der nicht über längere Zeit antibiotisch behandelt wird, was der Selektion – zumindest von *Candida* – Vorschub leistet. Die Bedeutung eines *Candida*-Nachweises im Atemwegsmaterial ist allerdings gering. Vor allem bei Beatmeten und unter einer laufenden antibiotischen Therapie ist praktisch immer innerhalb von 3 Tagen ein *Candida*-Nachweis möglich.

Die meisten dieser Infektionen stellen jedoch Besiedlungen dar und haben keinen pathogenen Wert [6]. In großen Obduktionsstudien konnte bei an Pneumonie verstorbenen Intensivpatienten in keinem Fall ein *Candida*-Nachweis geführt werden [7]. Ein *Aspergillus*-Nachweis geht zumindest mit einer dramatisch verschlechterten Prognose von Intensivpatienten einher [8]. Es ist aber unklar, ob bei diesen Patienten eine Schimmelpilzinfektion ursächlich für die erhöhte Letalität ist oder ob *Aspergillus* gehäuft bei schwer Kranken als Siedler auftaucht und damit eine Art „Marker“ für Patienten mit schlechter Prognose darstellt.

Resistenzentwicklung

Nennenswerte Resistenzprobleme gegen den wichtigsten ambulanten Pneumonieerreger *S. pneumoniae* bestehen in Deutschland zurzeit – mit Ausnahme der Makrolide – nicht. β -Lactamantibiotika können nach den Ergebnissen aller Studien auch dann eingesetzt werden, wenn eine β -Lactamresistenz vorzuliegen scheint, da es sich um eine sog. „Low-level“-Resistenz handelt und – bei ausreichender Dosierung – die Plasmakonzentrationen oberhalb der mittleren Hemmkonzentration der Erreger liegt [9].

Einzig die Resistenz von *S. pneumoniae* gegenüber Makrolidantibiotika ist erwähnenswert, da hier Durchbruchbakteriämien beobachtet wurden und eine Relevanz der Resistenz für den klinischen Outcome besteht [10]. Makrolide sollten im Intensivbereich und insbesondere bei septischer Infektion nie in Monotherapie verordnet werden. Probleme könnten in Zukunft bei der Behandlung von *E. coli*- und *K.-pneumoniae*-Pneumonien entstehen, weil hier inzwischen auch im ambulanten Bereich cephalosporinresistente Enterobacteriaceae (sog. Breitspektrum- β -Laktamasen-bildende Erreger, „extended spectrum β -lactamases“, ESBL) vorkommen [11]. Wichtigste Risikofaktoren sind die Vorbehandlung mit Antibiotika und der Einsatz von Instrumenten wie Blasenkateter oder Magensonde [11].

Im Krankenhaus ist seit Mitte der 1990er Jahre für alle wichtigen Erreger eine stetige Zunahme von Resistenzen gegen Standardantibiotika zu beobachten [4]. Von Atemwegsseite besonders zu beachten sind hier methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), die bereits genannten ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae – die noch dazu in der Mehrzahl der Fälle fluorchinolonresistent sind – und gegen Cefazidim, Ciprofloxacin oder Carbapenem resistente Pseudomonaden.

Zudem häufen sich auch Einzelfallberichte über Erreger, die inzwischen gegenüber keiner der bekannten Antibiotikagruppen sensibel sind [12]; besonders problematisch sind carbapenemresistente Enterobakterien, die noch dazu ganz verschiedene Resistenzmechanismen aufweisen können.

Hauptgrund für die steigende Resistenzrate ist der steigende Antibiotikaverbrauch auf Intensivstationen. Eine direkte Korrelation zwischen Verbrauch und Resistenz ist belegt [13]. Die – v. a. in der Laienpresse populäre – Theorie, dass Resistenzen in erster Linie aufgrund mangelhafter Hygienestandards von Patient zu Patient übertragen werden (sog. Kreuzinfektion), ließ sich nur für eine Minderheit von Fällen belegen [14].

Für das Krankenhaus scheint jedoch auch der steigende Antibiotikakonsum im ambulanten Bereich problematisch zu sein, der die Resistenzentwicklung im Hospitalbereich nachhaltiger beeinflusst als das jede Krankenhaustherapie selbst tun kann.

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

Klinisches Bild

Wegen der Häufigkeit der pneumogenen Sepsis sollte bei jeder septischen Infektion die Lunge als Fokus ausgeschlossen werden. Allerdings gibt es kein klinisches Bild für eine Pneumonie, weder im ambulanten noch im stationären Bereich und schon gar nicht bei beatmeten Intensivpatienten. Natürlich können die klassischen klinischen Symptome der Atemwegserkrankung wie Husten, purulenter Auswurf, Dyspnoe, Fieber oder Pleuraschmerzen auftreten. Gerade beim alten und beim multimorbiden Patienten kann eine Pneumonie allerdings symptomarm verlaufen. Eine ausführliche Untersuchung ist häufig aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht möglich, einen pathognomonischen Auskultationsbefund für die Pneumonie gibt es nicht. Die Diagnosestellung ist bei nosokomialer Pneumonie daher wesentlich schwieriger als bei der ambulant erworbenen. Der Zusammenschau aller Befunde und der Erfahrung des Diagnostikers kommt daher eine wesentliche Bedeutung zu.

Für den Sonderfall der beatmungsassoziierten Pneumonie wird der sog. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) als Kriterium zur Diagnostik herangezogen (Tab. 1).

Tab. 1 Clinical Pulmonary Infection Score^a. (Mod. nach [15])			
Kriterium	0	1	2
Temperatur (°C)	≥36,0–≤38,3	≥38,4–≤38,9	<36 oder ≥39
Leukozytenzahl (/mm ³)	≥4000–≤11.000	<4000 oder >11.000	50% Stabkernige
Trachealsekret	Keines	Nicht eitrig	Eitrig
Oxygenierungsindex (paO ₂ /F ₁ O ₂ , mmHg)	>240 oder ARDS		≤240 und kein ARDS

Thoraxröntgenbild	Kein Infiltrat	Diffuses Infiltrat	Lokalisiertes Infiltrat
Progression pulmonaler Infiltrate	Nein		Ja (kein ARDS oder Lungenödem)
Kultur des Trachealsekrets	Geringe Keimzahl	Moderate bis hohe Keimzahl	Selber Keim in Kultur + Gramfärbung

^aScore ≥ 6 Punkte: Pneumonie wahrscheinlich. **ARDS** „adult respiratory distress syndrome“; **F_{1O₂}** Sauerstofffraktion, **paO₂** arterieller Sauerstoffpartialdruck.

Diagnostik

Das Thoraxröntgenbild stellt nach wie vor das Basisdiagnostikum bei Pneumonie dar, Röntgenaufnahmen im Liegen sind jedoch in der Regel von eingeschränkter Qualität und schwer zu interpretieren, die Differenzialdiagnose zu einem pneumonischen Infiltrat ist vielfältig (**Tab. 2**).

Die hochauflösende Computertomographie (HRCT) ist wesentlich sensitiver, es muss jedoch bedacht werden, dass der Transport ins CT selbst einen Risikofaktor für nosokomiale Infektionen darstellt. Die Indikation zum CT muss deswegen sorgfältig überdacht werden, die Untersuchung sollte nur durchgeführt werden, wenn eine therapeutische Konsequenz abzusehen ist.

Der Anstieg des C-reaktiven Proteins ist der alleinigen Veränderung der Leukozytenzahl überlegen, wenn auch nicht infektiösbeweisend. Einzelwerte sind wenig aussagekräftig, es entscheidet immer der Verlauf des Parameters über die Zeit. Das Procalcitonin III (PCT, [16]) ist ein sensitiver Marker für bakterielle Pneumonien (negativ bei viralen Infekten, unklarer Verlauf bei Pilzinfektionen). Bei alleinigen Infektionen der Lunge steigen die PCT-Werte in der Regel nicht über 1–4 ng/ml an, bei der pneumogenen Sepsis können – müssen aber nicht – wesentlich höhere Werte erreicht werden. Der Verlauf des Procalcitonins ist gerade bei Pneumonien zur Steuerung der Dauer der Antibiotikatherapie geeignet [17]. Eine Leukopenie kann Zeichen einer bereits septisch verlaufenden Infektion sein und ist prognostisch ein schlechtes Zeichen.

Eine Linksverschiebung im Differenzialblutbild ist ein sehr sensitives Zeichen einer schweren Infektion. Leider wird diese Untersuchung nur noch selten im Intensivbereich durchgeführt.

Die Durchführung einer Blutgasanalyse oder zumindest eine pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung ist zur Risikoeinschätzung bei jeder nosokomialen Pneumonie zu fordern. Ausgedehnter Befall im Röntgenbild und/oder eine Hypoxämie machen immer eine intensivere Überwachung des Patienten nötig.

Geeignete Proben für die mikrobiologische Diagnostik sind Materialien aus den tiefen Atemwegen [Sputum, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BAL) und Biopsien], Pleuraflüssigkeit (bei Ergussnachweis durch Sonographie) und Blutkulturen. Bei Sputumproben und Trachealsekret muss darauf geachtet werden, dass wegen der häufigen Kontamination mit der physiologischen Flora des Mund-Rachen-Raums nur eitriges Sputum (>25 Leukozyten, <10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld) untersucht wird. Die Sputumprobe sollte vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie gewonnen werden und umgehend – möglichst innerhalb von 2 Stunden – im Labor bearbeitet werden. Bei längeren Transportzeiten (>4 h) ins Labor kommt es aufgrund der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Pathogene außerhalb des Menschen zu Falschbefunden.

Diagnose	Merkmale
Pneumonie	Kein pathognomisches Zeichen. Luftbronchogramm ist wegweisend
Tuberkulose	Infiltrate mit zentraler Einschmelzung
Pulmonale Stauung	Muss kein homogenes Infiltrat sein, auf Herzgröße achten
Lungeninfarkt	An Lungenembolie denken, v. a. bei pleuranahem Infiltrat
Tumor	Häufige Rezidive nach primärem Therapieerfolg
Systemerkrankung	Interstitielle Lungenerkrankungen und Erkrankungen aus dem vaskulitischen Formenkreis; CT, Biopsie sind wegweisend

In den 1990er Jahren gab es eine heftige spanisch-französische Kontroverse über die Frage, ob eine invasive bronchoskopische Diagnostik mit BAL oder geschützter Bürste zu einer verbesserten Therapiesteuerung führen könnte [18, 19]. Alle Studien hatten erhebliche Mängel, sodass eine endgültige Klärung nicht herbeigeführt werden konnte.

Wenn die Bronchoskopie im Intensivbereich etabliert ist, bietet sie neben der Erregerdiagnostik den Vorteil der makroskopischen Atemwegs- und Schleimhautbeurteilung und sollte favorisiert werden. Bei Therapieversagen (keine klinische Besserung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie) und bei immunsupprimierten Patienten sollte der invasiven Erregerdiagnostik in jedem Fall der Vorzug gegeben werden.

Blutkulturen werden bei Patienten mit Pneumonie nicht immer positiv. Die Rate an positiven Befunden ist von der Standardisierung der Entnahme und Blutkulturaufarbeitung abhängig. Bei septischen Infektionen ist die Positivitätsrate hoch und ermöglicht dann eine kalkulierte Therapie. Blutkulturen sollten daher bei schwer kranken Patienten immer durchgeführt werden.

Bei Vorliegen eines Pleuraempyems (Durchbruch der Pneumonie in den Pleuraraum) ist gehäuft mit Septitiden zu rechnen. Pleuraergüsse sollten daher beim septischen Patienten mit unklarem Infektionsherd stets punktiert werden. Der pH-Wert ($<7,2$) im Erguss gibt klare Hinweise auf ein Pleuraempyem [20].

Serologische Untersuchungen spielen mit wenigen Ausnahmen in der Diagnostik von Pneumonien keine Rolle mehr. Dies gilt insbesondere für Candida und die atypischen Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien). Bei Verdacht auf Legionelleninfektion (Auslandsaufenthalt, Immunsuppression, Alkoholabusus) ist die Antigenbestimmung im Urin die diagnostische Methode der Wahl.

Das Urinantigen gegen Pneumokokken hat eine hohe Spezifität bei geringer Sensitivität, negative Ergebnisse schließen eine

schwere S.-pneumoniae-Infektion hochwahrscheinlich aus. Bei jeder septischen CAP ist jedoch eine S.-pneumoniae-wirksame empirische Initialtherapie Pflicht, sodass der Bestimmung des Antigens klinisch keine wesentliche Bedeutung zukommt.

In Ermangelung eines wirklichen Goldstandards bleibt deshalb die klinische Evaluation bei gleichzeitiger kritischer Interpretation von radiologischem und mikrobiologischem Befund die einzig praktikable Methode im klinischen Alltag. Einen im klinischen Bereich praktikablen diagnostischen Algorithmus zeigt **Abb. 1**.

Antibiotikatherapie der pneumogenen Sepsis

Die antibiotische Behandlung ist die zentrale Komponente in der Behandlung jeder Sepsis. Die Prognose von Patienten mit pneumogener Sepsis hängt von der initial richtigen Antibiotikatherapie ab. Inadäquate Therapie – wobei unter inadäquat eine zu späte Einleitung der Antibiotikatherapie, das falsche Antibiotikum oder aber eine nicht ausreichend dosierte Antibiotikatherapie zu verstehen ist – erhöht, unabhängig vom primären Infektionsort, die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit um bis zu 40% [21].

Die frühzeitige Einleitung der antibiotischen Therapie spielt bei septischen Patienten eine entscheidende Rolle. Zu später Therapiebeginn können sowohl bei CAP und VAP das Sterblichkeitsrisiko um ein Vielfaches erhöhen [22]. Deshalb muss die Therapie begonnen werden, sobald ein Sepsisverdacht besteht. Diagnostische Maßnahmen (Gewinnung von Blutkultur- oder Atemwegsmaterial) sollten dann abgeschlossen sein, die Antibiotikagabe darf jedoch in keinem Fall durch zu aufwendige Diagnostik wesentlich verzögert werden.

Der zweite wesentliche Grund für eine initiale Falschtherapie ist eine Infektion durch multiresistente Erreger, die durch eine zu eng gewählte Antibiotikastrategie nicht erreicht werden können. Risikofaktoren für multiresistente Erreger (**Infobox 2**) müssen daher in die Therapieempfehlungen mit einbezogen werden. Einer Antibiotikavortherapie kommt dabei eine wesentliche Rolle zu, es sollte bis auf Ausnahmen nicht mit einem Antibiotikum behandelt werden, das in den letzten 4 Wochen bereits eingesetzt wurde. Einer genauen Antibiotikaanamnese kommt daher eine große Bedeutung zu. Antibiotika sollten bei Intensivpatienten grundsätzlich im obersten zugelassenen Bereich dosiert werden [24]. Das gilt noch mehr für septische Patienten, weil sich im Rahmen der Sepsis die Metabolisierung, Verteilung und Plasmaeiweißbindung der Antibiotika verändert und in der Regel höhere Dosierungen notwendig sind.

Die Therapie der pneumogenen Sepsis sollte grundsätzlich parenteral erfolgen, da die Bioverfügbarkeit von Antibiotika in Abhängigkeit von Alter des Patienten und Schwere der Erkrankung unkalkulierbar ist.

In der Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie mit Sepsis müssen Pneumokokken als wichtigste Erreger primär berücksichtigt werden. Es fehlen zwar randomisierte, kontrollierte Studien, die Auswertung großer Kohortenstudien zeigt jedoch, dass die Kombinationstherapie mit einem β -Lactam- und einem Makrolidantibiotikum bei septischen Patienten einer β -Lactammonotherapie [25] und auch einer Fluorchinolonmonotherapie [26] überlegen ist. Dies gilt überraschenderweise auch dann, wenn die Pneumokokken makrolidresistent waren.

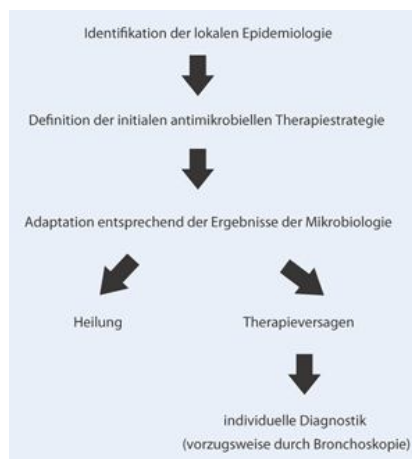


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus bei V. a. nosokomialer Pneumonie

Infobox 2 Risikofaktoren für das Auftreten multiresistenter Erreger

Antibiotische Vortherapie in den letzten 90 Tagen

Hospitalisation seit mindestens 5 Tagen

Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger für die Region bzw. das Krankenhaus bekannt

Risikofaktoren für das Vorliegen einer „Health-care-associated“-Pneumonie:

- Hospitalisation für 2 oder mehr Tage in den letzten 3 Monaten
- Bewohner eines Alten- und Pflegeheims
- Parenterale Therapie zu Hause (auch Antibiotika)
- Chronische Hämodialyse
- Offene Wundbehandlung zu Hause
- Familienangehöriger mit Nachweis einer Kolonisation mit multiresistenten Erregern

Immunsupprimierende Erkrankung oder Therapie

^aMod. nach [23]

Neben ihrer antibiotischen Wirkung haben Makrolide antiinflammatorische Eigenschaften und reduzieren damit die proinflammatorische Antwort, die durch den Zerfall der Pneumokokken ausgelöst wird. Dies scheint ein sehr spezifischer immunmodulierender Effekt zu sein. Der Einsatz von Kortikosteroiden hatte im Gegensatz zu den Makroliden bei CAP eher negative als positive Effekte [27]. Standardtherapie der Legionelleninfektion ist heute die Therapie mit einem respiratorischen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin).

Alternativ können Makrolidantibiotika zum Einsatz kommen. Die früher häufig benutzte Kombinationstherapie mit Rifampicin hat nicht zu erhöhter Wirksamkeit, allerdings zu mehr Nebenwirkungen geführt und ist verlassen worden.

Wesentliche Risikofaktoren für septische gramnegative Pneumonien mit Enterobacteriaceae sind Komorbiditäten wie eine chronische Herzinsuffizienz, eine strukturelle Lungenerkrankung, eine Niereninsuffizienz, eine Leberzirrhose, ein Tumorleiden oder eine neurologische Erkrankung mit Aspirationsrisiko wie beispielsweise nach Schlaganfall [28]. Prinzipiell ist eine parenterale Therapie mit einem Aminopenicillin mit Inhibitor oder eine Zweit- oder Drittgeneration-Cephalosporintherapie ausreichend.

Wesentliche Risikofaktoren für eine Sepsis mit ESBL-produzierenden Stämmen wie eine Vorbehandlung mit Antibiotika in den letzten 4 Wochen oder ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten sollten jedoch berücksichtigt werden; bei solchen Infektionen ist die Therapie mit einem Carbapenem Mittel der Wahl.

Eine Pseudomonas-Infektion muss im ambulanten Bereich nur beim Vorliegen einer strukturellen Lungenerkrankung (vor allem bei bekannten Bronchiektasen) oder bei Patienten mit enteralen Ernährungssonden in Erwägung gezogen werden. Die Therapie entspricht der der nosokomialen Pneumonie und wird genau wie die Frage einer Kombinationstherapie für gramnegative Septitiden weiter unten diskutiert.

Die Therapie der nosokomialen Pneumonie orientiert sich an den Richtlinien der American Thoracic Society [23]. Hier wird noch entsprechend dem oben aufgeführten Risiko für multiresistente Erreger in eine frühe und eine späte Infektion

unterschieden und die Therapie entsprechend stratifiziert.

Neuere Arbeiten belegen jedoch, dass viele Patienten schon frühzeitig Multiresistenzen zeigen [29]. Multimorbidität und häufige Krankenhausaufenthalte dürften hierfür verantwortlich zeichnen. Bei Septitiden sollte ohnehin eine möglichst breite Initialtherapie gewählt werden [24].

Die **Tab. 3** zeigt das Vorgehen bei Sepsis. Bei Leber- und Niereninsuffizienz muss eine entsprechende Anpassung der Dosierungen erfolgen. Wegen der hohen Resistenzrate von Ciprofloxacin bei Enterobakterien und Pseudomonas wird keine Monotherapie mit dieser Substanz empfohlen.

Die Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden ist aufgrund mehrerer negativer Ergebnisse aus Metaanalysen in Verruf gekommen [30]. Diese zeigten lediglich eine erhöhte Nebenwirkungsrate (mehr Nephrotoxizität), nicht aber ein verbessertes Outcome unter der Kombinationstherapie. Allerdings beruhen die Metaanalysen überwiegend auf älteren Studien, in denen Aminoglykoside noch niedrig dosiert 3-mal täglich angewandt wurden. Heute werden Aminoglykoside 1-mal täglich hochdosiert (Genta- und Tobramycin 7–10 mg/kgKG/Tag), dafür wird – mit Ausnahme der Endokarditis – die Therapiedauer auf 3 Tage verkürzt. Eine retrospektive Analyse bei Patienten mit Pseudomonas-Sepsis konnte den Erfolg dieses Vorgehens bestätigen [31].

Tab. 3 Antibiotikatherapie bei nosokomialer pneumogener Sepsis. (Mod. nach [23])		
Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer (Tage)
Pseudomonasaktives β -Laktam		
- Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i. v.	7 (–14)
- Cefepim oder Ceftazidim ^a	3×2,0 g i. v.	7 (–14)
- Imipenem	3×1,0 g i. v.	7 (–14)
- Meropenem	3×1,0 g i. v.	7 (–14)
\pm Aminoglykosid oder Fluorchinolon		7–10
- Levofloxacin	2×500 mg i. v.	7–10
- Ciprofloxacin + ein gegen Pneumokokken und S. aureus wirksames Antibiotikum	3×400 mg i. v.	

^aWegen der schlechten Kokkenwirksamkeit von Ceftazidim wird in der empirischen Therapie eine Kombination mit einer grampositivwirksamen Substanz empfohlen.

Für die Kombinationstherapie von β -Lactamantibiotika mit Fluorchinolonen bei VAP wurden kürzlich Daten publiziert [32], die keinen Vorteil der Kombinationstherapie erkennen ließen. Unglücklicherweise wurden jedoch alle problematischen Erreger in dieser Studie von vornherein ausgeschlossen, sodass insbesondere für Non-Fermenter (Pseudomonas, Acinetobacter) und multiresistente Erreger keine endgültige Aussage zu treffen ist.

Aufgrund der problematischen Resistenzsituation vor allem bei Non-Fermentern und dem Fehlen neuer gramnegativwirksamer Antibiotika, erlangen Substanzen wie Polymyxin B wieder eine klinische Bedeutung. Der Erfolg einer solchen Therapie multiresistenter Erreger (2 Mio. E – entspricht 66,7 mg Colistinbase 3-mal tägl.) konnte in mehreren Fallserien bestätigt werden [33]. Die Nephrotoxizität ist allerdings erheblich.

Auch der inhalativen Antibiotikatherapie ergänzend zur parenteralen Therapie kommt gerade bei langzeitbeatmeten Patienten steigende Bedeutung zu. Neben Polymyxin B und Tobramycin sind auch inhalatives Amikacin und Ciprofloxacin in Entwicklung. Erste Untersuchungen bei VAP Patienten legen den Erfolg einer solchen Therapie zusätzlich zur parenteralen Behandlungen mit Antibiotika nahe [34]. Der endgültige Stellenwert dieser Therapieoptionen wird sich allerdings erst in einigen Jahren abschätzen lassen.

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

Eine Alternative ist das Oxazolidinon Linezolid, das in kleinen klinischen Studien dem Vancomycin überlegen war. Es hat allerdings erhebliche neuro- und hämatotoxische Nebenwirkungen in der Langzeittherapie (>4 Wochen). Zudem ist es bakteriostatisch und es liegen keine wirklich überzeugenden Ergebnisse für septische Patienten vor. Möglicherweise sollte man bei pneumogener MRSA-Sepsis ein gut systemisch wirkendes Antibiotikum (wie Vancomycin) mit einem gut in die Lunge penetrierenden (wie Linezolid) kombinieren, dazu fehlen jedoch jegliche Studienergebnisse.

Keines der neueren gegen MRSA wirksamen Antibiotika wie beispielsweise Tigecyclin wurde bisher für die Pneumoniebehandlung zugelassen.

Beatmungstherapie

Pathophysiologisch kommt es bei einer Pneumonie zu einem Alveolarkollaps mit pulmonalem Rechts-links-Shunt. Blutgasanalytisch steht zunächst eine Hypoxämie, in fortgeschrittenen Stadien und bei muskulär erschöpften Patienten dann auch eine Hyperkapnie im Vordergrund. Therapieziel ist eine Minimierung des Rechts-links-Shunts durch Rekrutierung von Alveolen. Dies gelingt, wie für das ARDS („adult respiratory distress syndrome“) generell beschrieben, primär durch Eröffnung von Alveolen mit inspiratorischem Druck und Offenhalten derselben mit expiratorischem Druck.

Niedrige Atemzugvolumina (4–6 ml/kgKG) und moderater PEEP (12–15 cm H₂O; (protektive Beatmung) reduzieren das Risiko eines beatmungsassoziierten Lungenschadens und verbessern die Prognose des Patienten [36].

Verschiedene Untersuchungen zeigen allerdings, dass pneumonische Infiltrate wesentlich schwieriger rekrutierbar sind als die klassischen Veränderungen eines ARDS; die Gefahr der Schädigung gesunder Lungenareale durch hohe in- und expiratorische Drücke ist hoch [37].

Insgesamt ist die Prognose des pulmonalen ARDS daher auch schlechter als die des extrapulmonalen. Medikamentöse Maßnahmen (Stickstoffoxid, Prostacyclin, Surfactant, Kortikosteroide) konnten bisher keinen Überlebensvorteil für Patienten mit schwerer Pneumonie dokumentieren. Andere Therapieverfahren wie die Lagerungstherapie zeigten kontroverse Ergebnisse und sind bisher nicht als Therapiestandard akzeptiert.

Nichtinvasive Beatmung über Maskensysteme oder neuere Geräte wie der Beatmungshelm haben sich als Standardtherapie in vielen Bereichen (vor allem COPD-Exazerbation, kardiogenes Lungenödem und neuromuskuläre Erkrankungen) etabliert, da sie v. a. das Risiko von Infektionen unter Beatmung deutlich reduzieren. Allerdings beheben sie vor allem Ventilationsprobleme – zur Behandlung von Gasaustauschstörungen sind sie aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit der Druckapplikation nur bedingt geeignet.

Einige Studien zeigten auch bei Patienten mit hypoxisch-hypokapnischem Lungenversagen und dabei auch bei Pneumoniepatienten positive Ergebnisse [38]. Allerdings sollte man berücksichtigen, dass es sich hier um außerordentlich selektierte Patientenkollektive handelte und die Zentren außerordentlich erfahren in nichtinvasiver Beatmung waren. Außerhalb der großen Zentren sollte eine nichtinvasive Beatmung nur dann eingeleitet werden, wenn keine Hinweise auf ein Organversagen außerhalb der Lunge bestehen und keine metabolische Azidose als Ausdruck der peripheren Zirkulationsstörung vorliegt. Da dies bei pneumogener Sepsis jedoch die Regel ist, ist die nichtinvasive Beatmung bei diesen Patienten nur in Ausnahmen einzusetzen.

Extrakorporalen Lungenersatzverfahren kommt in großen Zentren eine zunehmende Bedeutung zu. Randomisierte kontrollierte Studien fehlen. Die Effektivität dieser Systeme war bei Patienten mit respiratorischem Lungenversagen bei H1N1-Infektion im letzten Winter jedoch beeindruckend. Gerade bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit ausschließlich respiratorischem Versagen sollte Kontakt zu einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden. Bei Patienten mit schwerer Sepsis und im septischen Schock ist der Einsatz dieser Verfahren aufgrund der schwierigen Kreislaufsituation häufig nicht möglich.

Sepsistherapie

Supportive Maßnahmen wie ausreichende Volumensubstitution, Thromboseprophylaxe und Sauerstoffgabe entsprechen allgemeinen Therapieprinzipien in der Intensivmedizin. Allgemeine, in der Sepsistherapie empfohlene Therapieprinzipien wie die Hydrokortisontherapie, die intensivierete Insulintherapie oder der Einsatz von aktiviertem Protein C sind in den letzten Jahren durch gut gemachte Studien hinterfragt worden. Im Detail sei auf die gerade erschienene neue Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft verwiesen [39].

Fazit für die Praxis

- Bei pneumogener Sepsis sind frühzeitige Diagnosestellung und Antibiotikatherapie entscheidend für den Therapieerfolg.
- Bei der pneumogenen Sepsis bei CAP sind Pneumokokken die wesentlichen Erreger; es wird eine Kombinationstherapie aus β -Lactam- und Makrolidantibiotikum empfohlen.
- Bei nosokomialen Infektionen mit Staphylokokken, Enterobakterien und Pseudomonaden sollte eine möglichst breit wirksame, hoch dosierte Therapie gewählt werden. Die Rolle von Kombinationstherapien ist unklar.
- Bei pneumogener MRSA-Sepsis werden Glykopeptide und Linezolid eingesetzt.
- Die Beatmungstherapie wird mit niedrigem Tidalvolumen und moderatem PEEP durchgeführt. Die Rekrutierung pneumonisch infiltrierter Lungenbezirke benötigt höhere Drücke als beim nichtpneumonischen ARDS.
- Alternative Beatmungsverfahren und Lungenersatzverfahren sollten nur in erfahrenen Zentren zur Anwendung kommen.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: TW hat Honorare für Vorträge von Bayer, Pfizer, MSD und Janssen-Cilag erhalten. TW ist Mitglied der Advisory Boards von Bayer, Pfizer, Astellas und Janssen-Cilag.

Literatur

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S et al (2005) Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 171(5):461–468
2. Brunkhorst FM (2006) Epidemiology, economy and practice – results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41(1):43–44
3. Welte T, Marre R, Suttorp N (2004) Das Kompetenznetzwerk „Ambulant erworbene Pneumonie“ (CAPNETZ). Ein erster Zwischenbericht. *Internist* 45(4):393–401
4. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C et al (2007) Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(3):314–318
5. Welte T, Marre R, Suttorp N (2006) Was gibt es Neues in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie. *Med Klin* 101:313–320
6. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N et al (1997) Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 156(2 Pt 1):583–590
7. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I et al (2009) Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 35(9):1526–1531
8. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A et al (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170(6):621–625
9. Yu VL, Chiu CC, Feldman C et al (2003) An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 37(2):230–237
10. Lonks JR, Garau J, Gomez L et al (2002) Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 35(5):556–564
11. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P et al (2010) Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 50(1):40–48
12. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10(9):597–602
13. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R et al (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 289(7):885–888
14. Grundmann H, Barwolff S, Tami A et al (2005) How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med* 33(5):946–951
15. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al (1991) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacterologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic „blind“ bronchoalveolar fluid. *Am Rev Respir Dis* 143:1121–1129
16. Luyt CE, Combes A, Reynaud C (2008) Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 34(8):1434–1440
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713):463–474
18. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 132(8):621–630
19. Ruiz M, Torres A, Ewig S et al (2000) Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162(1):119–125
20. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M et al (2004) Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 126:2022–2024
21. Valles J, Rello J, Ochagavia A et al (2003) Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123(5):1615–1624
22. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of

LESER-KOMMENTARE ZU DIESEM ARTIKEL

[Kommentieren](#)

© bsmo GmbH 2010