

Pneumonie beim Erwachsenen

Teil 2: Die spitalerworbene Pneumonie

Rami Sommerstein, Johannes Nemeth, Amrei von Braun, Rainer Weber, Jan Fehr

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Die spitalerworbene Pneumonie gehört zu den häufigsten nosokomialen Infektionen. Sie ist assoziiert mit einer hohen Morbidität und Mortalität, mit hohem Verbrauch von Breitspektrum-Antibiotika und hohen Kosten.
- Die künstliche Beatmung ist der wichtigste Risikofaktor, wobei in dieser Situation von einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) gesprochen wird.
- Verursachende Keime sind häufig *Enterobacteriaceae* sowie *Pseudomonas* spp. und *Staphylococcus aureus*.
- Die Diagnosestellung ist schwierig. Es existiert kein verlässlicher Einzelparameter zur Diagnostik, sondern es gilt die Kombination aus Klinik, Radiologie und Mikrobiologie zu beachten.
- Zentraler Bestandteil der Diagnostik ist die Gewinnung von Material aus den unteren Atemwegen zur Keimidentifikation und Resistenztestung.
- Der rasche Beginn einer rationalen empirischen Antibiotikatherapie ist für den Therapieerfolg entscheidend.
- Drei Tage nach Therapiebeginn soll die Diagnose aufgrund klinischen Verlaufs und Mikrobiologie reevaluiert werden. Die Therapiedauer beträgt in der Regel sieben Tage.

Definitionen

Als spitalerworbene (nosokomiale) Pneumonie (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) wird eine Pneumonie bezeichnet, die frühestens 48 Stunden nach Spitaleintritt auftritt. Eine Unterform ist die «Ventilator-assoziierte Pneumonie» (VAP), die definiert ist als eine Pneumonie, die frühestens 48 Stunden nach Intubation auftritt. 2005 wurde in den amerikanischen Richtlinien zusätzlich der Begriff der «healthcare-associated» Pneumonie eingeführt [1]. Darunter werden Patienten genannt, die ausserhalb des Spitals eine Pneumonie erworben haben, jedoch regelmässig ambulant in medizinischen Institutionen betreut werden, wie dies zum Beispiel für Dialysepatienten zutrifft. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse kommt allerdings zum Schluss, dass diese weitere Einteilung klinisch kaum relevant ist [2]. In diesem Artikel konzentrieren wir uns deshalb auf die spitalerworbene Pneumonie inklusive VAP.



Rami Sommerstein

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention

Die HAP ist eine der häufigsten spitalerworbenen Infektionen. Etwa 0,5 bis 1% aller hospitalisierten Patienten

entwickeln eine solche. Die Mortalität ist hoch und wird in der Literatur mit 13 bis 60% angegeben [3]. Die sehr heterogenen Settings und Patientenpopulationen, aus denen die Daten generiert wurden, erklären die grosse Streubreite. Das Auftreten einer HAP verlängert den Spitalaufenthalt im Mittel um acht Tage. Eine VAP verlängert den Aufenthalt auf einer Intensivstation sogar um bis zu 22 Tage. Somit sind mit einer HAP respektive VAP hohe zusätzliche Kosten assoziiert.

Es gibt modifizierbare sowie nichtmodifizierbare Risikofaktoren, eine HAP zu entwickeln. Der wichtigste modifizierbare Risikofaktor ist die Intubation. Mit jedem Beatmungstag steigt das Risiko, eine VAP zu entwickeln, um bis zu 3%. Weitere modifizierbare Risikofaktoren sind: Aspiration, Oberkörperlagerung, parenterale Ernährung, Einsatz von Magensäureblockern und Hyperglykämie. Zu den wichtigsten nichtmodifizierbaren Risikofaktoren gehören: Alter, männliches Geschlecht und strukturelle Lungenerkrankungen. Verschiedene Interventionsstudien zur HAP zeigten, dass unter Berücksichtigung der modifizierbaren Risikofaktoren sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität gesenkt werden können.

Alle präventiven Empfehlungen beinhalten, dass anstelle einer einzelnen Massnahme ein ganzes Massnahmenpaket – ein sogenanntes «Bundle» – eingehalten wird. Dieses sollte den jeweiligen Gegebenheiten des Spitals angepasst werden und umfasst die Schulung der betreuenden Ärzte und Pflegenden: Instruktion der Händehygiene, wenn immer möglich nichtinvasive Beatmung, zurückhaltender Einsatz von Magensäureblockern, Oberkörperhochlagerung, weitere Massnahmen zur Prävention des Aspirationsrisikos sowie Atemphysiotherapie (Tab. 1). Beim intubierten Patienten ist insbesondere die Standardisierung im Handling der Beatmungsmaschine ein wesentlicher Bestandteil des «Bundle». Dazu zählt korrektes Bedienen der Beatmungsmaschine, Säubern und Absaugen des Tubus sowie Druckkontrolle am Tubus-Cuff. Exemplarisch ist das «Bundle» zur Reduktion der VAP des UniversitätsSpitals Zürich in Tabelle 2 aufgelistet.

Erreger und Antibiotikaresistenzen

Bakterielle Pathogene

Das Wissen um das zu erwartende Keimspektrum bei der HAP und die lokale Resistenzlage im Spital sind bei der Wahl der empirischen Antibiotikatherapie zentral. Keimspektrum und Resistenzmuster hängen ab von: – der Hospitalisationsdauer (kürzer oder länger als fünf Tage)

Tabelle 1

Risikofaktoren für eine spitalerworbene Pneumonie.

Modifizierbare Risikofaktoren	Nichtmodifizierbare Risikofaktoren
Intubation	Alter
Aspirationsrisiko	Männliches Geschlecht
Oberkörperlagerung	Strukturelle Lungenerkrankungen
Parenterale Ernährung	
Stressulkus-Prophylaxe (Säureblocker)	
Hyperglykämie	

Tabelle 2

«Bundle» zur Reduktion der Ventilator-assoziierten Pneumonie am UniversitätsSpital Zürich.

1. Händedesinfektion
2. Nichtinvasive Beatmung, wenn immer möglich
3. Weaningkonzept und Sedationsprotokolle
4. Regelmässiger Wechsel der Beatmungskreisläufe und Filter
5. Geschlossenes Absaugsystem
6. Kontinuierliche subglottische Absaugung
7. Oberkörperhochlagerung 30°
8. Mundpflege mit Chlorhexidin
9. Regelmässige (Re-)Evaluation der Stressulkus-Prophylaxe

Tabelle 3

Risikofaktoren für Kolonisation mit resistenten Keimen.

1. Vorhergehende Antibiotikatherapie (in den letzten drei Monaten)
2. Hospitalisationsdauer >5 Tage
3. Hohe lokale Antibiotika-Resistenzraten im Spital (>5 bis 10%)
4. Immunsuppression (inklusive inhalativer Steroide)
5. Strukturelle Lungenerkrankungen
6. Intubation
7. Aufenthalt auf der Intensivstation
8. Malnutrition
9. Bekannte Kolonisation durch resistente Keime
10. Aufenthalt in Pflegeinstitutionen, Dialyse, Tracheostoma-Träger

- den beim Patienten vorgängig nachgewiesenen Keimen
- der lokalen Erreger-Epidemiologie und der Antibiotika-resistenz in der betreuenden Klinik beziehungsweise der Spitaleinheit.

Tritt eine HAP innerhalb von fünf Tagen auf, gilt sie als «früh». In diesem Fall kann mit den Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie, das heisst mit Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae*, gerechnet und dementsprechend eine Antibiotikatherapie mit schmalen Spektrum gewählt werden.

Sobald ein Patient mehr als fünf Tage im Spital ist, muss mit nosokomialen Erregern, sprich gramnegativen Keimen wie *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *Escherichia*

coli und *Enterobacter spp.*) und *Pseudomonas aeruginosa*, gerechnet werden. In rund 20% ist *Staphylococcus aureus* verantwortlicher Erreger. Dies nicht nur auf Verbrennungsstationen, sondern auch bei Patienten mit Wundinfekten oder nach neurochirurgischen Eingriffen. In bis zu 60% sind gleichzeitig mehrere Bakterien nachweisbar. Mit zunehmender Hospitalisationsdauer nimmt das Risiko zu, dass die Erreger multiple Resistenzen gegenüber Antibiotika aufweisen. In diesen Fällen ist eine breitere Antibiotikatherapie erforderlich. Weitere Risikofaktoren, die zur Resistenz prädisponieren, werden in Tabelle 3  genannt.

Nichtbakterielle Pathogene

Pilze und Viren sind bei immunkompetenten Patienten selten Ursache für eine HAP. Dennoch werden Übertragungen von respiratorischen Viren (vorwiegend Influenzaviren) im Spital beobachtet. Um Übertragungen vonseiten des Spitalpersonals auf die Patienten zu verhindern, ist ein guter Influenza-Impfschutz absolut notwendig. Bei immunsupprimierten Patienten und gelegentlich auch bei VAP finden sich Pilzinfektionen durch *Aspergillus spp.* Die sogenannte invasive pulmonale Aspergillose hat eine hohe Mortalität. Hefen (*Candida spp.*) lösen praktisch nie Pneumonien aus, besiedeln aber häufig den Respirationstrakt. Immunsupprimierte Patienten reaktivieren selten Herpes-simplex-Viren (HSV) und Zytomegalieviren (CMV) mit konsekutiver Pneumonitis. Beweisend für das Vorliegen einer viral bedingten Pneumonie sind typische histopathologische Veränderungen.

Schwierigkeiten in der Diagnosestellung

Die Diagnose einer HAP zu stellen ist schwierig. Bei hospitalisierten Patienten liegen oftmals weitere Krankheiten vor, die eine Pneumonie imitieren oder auch maskieren können. Ein Paradebeispiel hierfür ist die dekompensierte Herzinsuffizienz. Zudem können typische Zeichen einer Pneumonie, wie zum Beispiel Fieber, fehlen. Einerseits bei älteren Menschen, andererseits aber auch aufgrund von Schmerzmitteln mit antipyretischer Wirkung, die im Spital häufig zum Einsatz kommen.

Im klinischen Alltag gibt es keinen verlässlichen diagnostischen Goldstandard, und eine histologische Untersuchung von Lungengewebe ist routinemässig kaum praktikabel und selten zu rechtfertigen. Eine Metaanalyse hat die klinischen und radiologischen Kriterien zur Diagnose einer HAP mit den Resultaten von Autopsien histologisch klar gesicherter Pneumonie verglichen. Die Analyse zeigte, dass es keinen einzelnen Parameter gibt, der eine HAP ausschliessen oder beweisen kann.

Die typischen klinischen Symptome wie Fieber, purulentes Sputum, pathologischer Auskultationsbefund und Hypoxämie sind für sich genommen weder sensitiv noch spezifisch, helfen aber in der Gesamtschau, die Verdachtsdiagnose einer HAP zu äussern. In der Blutuntersuchung sind Leukozyten, C-reaktives Protein und Procalcitonin alleine ebenso wenig als diagnostische Parameter verwendbar. Scores, die helfen sollen, die Diagnose einer HAP zu stellen, sind wenig etabliert. Sie

vermögen die klinische Beurteilung des Arztes am Patientenbett unter Einbezug und Gewichtung sämtlicher Informationen nicht zu ersetzen.

Im konventionellen Thorax-Röntgenbild scheint das positive Bronchogramm ein verlässlicheres Zeichen zu sein als das klassische Infiltrat. Ein einzelner Befund ist jedoch auch im Röntgenbild nicht diagnostisch für eine HAP. In ausgewählten Fällen kann eine Computertomographie der Lunge weiterhelfen. Ein parapneumonischer Erguss ist in etwa einem Drittel aller HAP zu finden. Wenn in der Pleuraflüssigkeit ein passender Erreger wächst, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass derselbe Keim auch die Pneumonie verursacht. Eine Pleurapunktion kann differenzialdiagnostisch wertvoll sein. Im Normalfall finden sich hier <1000 Zellen/ μ l mit maximal 10% Neutrophilen und 2 bis 30% Lymphozyten. Finden sich nur wenige neutrophile Granulozyten, dafür prädominant Lymphozyten, spricht dies für eine aussergewöhnliche Ursache wie Tuberkulose, Tumoren, Lungenembolien oder Kollagenosen.

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist die Gewinnung von aussagekräftigem, respiratorischem Material. Dieses sollte immer vor Beginn der Antibiotikatherapie aus dem tiefen Respirationstrakt, also aus den Alveolen, gewonnen werden und ist mittels Durchführung einer bronchoalveolären Lavage möglich. Auch Sputumproben guter Qualität, das heisst, wenn sie Material aus dem tiefen Respirationstrakt repräsentieren, können verwendet werden. Im optimalen Fall beträgt die Anzahl von Granulozyten dabei >25 pro Gesichtsfeld bei 80- bis 100-facher Vergrösserung, und die Anzahl der Plattenepithelien >10. Dies gilt jedoch nicht bei immunsupprimierten Patienten, da dort die entzündliche Reaktion fehlt. Qualitativ schlechte Sputumproben enthalten sehr viele Plattenepithelien und sind mit oropharyngealer Flora kontaminiert. Bei intubierten Patienten, und wenn keine verlässlichen Sputumproben gewonnen werden können, müssen invasive Verfahren durchgeführt werden. Die britischen, US-amerikanischen sowie europäischen Richtlinien empfehlen bei Verdacht auf eine HAP die Gewinnung von Material aus den unteren Atemwegen, mit der Anmerkung, dass denjenigen Methoden, die im jeweiligen Zentrum etabliert sind, der Vorzug gegeben werden sollte [1, 4, 5]. Diese Empfehlung beruht auch auf der Beobachtung, dass die Art der Diagnostik – zum Beispiel blindes Aspirat aus der Trachea im Vergleich zu einer bronchoalveolären Lavage – den klinischen Verlauf der HAP nicht beeinflusst. Bei Patienten, die bereits eine deutliche respiratorische Insuffizienz aufweisen, muss der Nutzen einer bronchoalveolären Lavage gegenüber dem Risiko einer postinterventionellen Intubation aufgrund interventionsbedingter Hypoxämie sorgsam abgewägt werden. Neuere diagnostische Labormethoden wie Real-time-PCR, In-situ-DNA-Hybridisierung und MALDI-TOF erlauben eine schnellere Identifikation von Keimen, bedürfen aber einer sorgfältigen klinischen Interpretation, um Kolonisierung von Infektion zu unterscheiden, und sie lösen die Schwierigkeit der Diagnosestellung einer HAP ebenfalls nicht.

Mikrobiologische Routineuntersuchungen von Sputum oder Trachealsekret ohne Vorliegen von klinischen

Zeichen einer HAP sollten nicht durchgeführt werden. Positive mikrobiologische Befunde entsprechen in dieser Situation einer Kolonisation oder Kontamination. Sie haben keinen Krankheitswert und bedürfen keiner antimikrobiellen Behandlung.

Die Abnahme von Blutkulturen sollte vor allem dann erfolgen, wenn Zeichen eines SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) vorliegen.

Therapie: schnelles, stufenweises Vorgehen ist entscheidend

Beim Beginn der rationalen Antibiotikatherapie schlagen wir ein stufenweises Vorgehen vor:

- Ein rascher empirischer Therapiebeginn, auch schon bei der Verdachtsdiagnose einer HAP
- Die initiale empirische Antibiotikatherapie soll so breit wie nötig, aber so schmal wie möglich sein und richtet sich nach der bisherigen Hospitalisationsdauer, dem zu erwartenden Keimspektrum und der lokalen Resistenzlage
- Eine Reevaluation der Antibiotikatherapie nach spätestens drei Tagen oder bei Vorliegen mikrobiologischer Befunde.

Ein rascher Therapiebeginn ist deshalb so wichtig, da er die Prognose verbessert. Dies bedeutet, dass unter Umständen bereits bei Verdacht auf eine HAP eine Therapie initiiert werden soll. Wenn immer möglich, hat die mikrobiologische Diagnostik vor Therapiebeginn zu erfolgen, da dies die verlässlichsten Resultate liefert und eine spätere erreger- und resistenzgerechte Therapie ermöglicht.

Folgen wir bei der Wahl der empirischen Therapie dem Grundsatz «so breit wie nötig, so schmal wie möglich», ist das Risiko minimal, einen relevanten Keim zu verpassen. So schmal wie möglich meint aber auch, dass nicht wahllos Breitspektrum-Antibiotika eingesetzt werden sollen, ohne die Therapie gut begründen zu können. Damit kann der breitflächige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika reduziert und einer fortschreitenden Resistenzentwicklung und Kostenexplosion entgegen gewirkt werden. Drei Tage nach Therapiebeginn soll die Situation reevaluiert werden, um

- 1) festzulegen, ob die Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann und
- 2) um aufgrund mikrobiologischer Resultate die Antibiotikatherapie keimgerichtet anzupassen und wiederum Kosten gering zu halten.

Bei der Evaluation des mutmasslichen Keimspektrums ist entscheidend, ob ein Patient bereits länger als fünf Tage hospitalisiert ist. Die günstige Resistenzlage in der Schweiz erlaubt auch bei länger dauernder Hospitalisation eine relativ schmale, empirische Antibiotikatherapie der HAP (Tab. 4 ). Die in den US-amerikanischen Richtlinien vorgeschlagenen Dreier-Kombinationstherapien, die ein Antibiotikum gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und zwei verschiedene Antibiotika gegen gramnegative Erreger umfassen, sind bei uns nicht routinemässig empfohlen.

Tabelle 4

Empirische Therapie der spitalerworbenen Pneumonie.

Risikoeinteilung	Potentielle Erreger	1. Wahl	Alternativtherapie
<5 Tagen hospitalisiert, ohne Risikofaktoren für resistente Erreger	Pneumokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Amoxicillin/Clavulansäure 3× 2,2 g i.v.	Ceftriaxon 1× 2 g i.v.
>5 Tage hospitalisiert, ohne Risikofaktoren für resistente Erreger	<i>Enterobacteriaceae</i> , andere nosokomiale Erreger	Ceftriaxon 1× 2 g i.v.	Ertapenem 1× 1 g i.v.
>5 Tage hospitalisiert, mit Risikofaktoren für resistente Erreger	<i>Enterobacteriaceae</i> , andere nosokomiale Erreger, inklusive <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam 3× 4,5 g i.v.	Cefepim 2× 2 g i.v. oder Amoxicillin/Clavulansäure 3× 2,2 g i.v. plus Ciproxin 2× 400 mg i.v. oder 2× 500 mg p.o.

Anmerkung: Bei Identifikation des Erregers soll eine gezielte Therapie verabreicht werden (ggf. infektiologisches Konsil). Die Antibiotikatherapie sollte in der Regel nicht länger als sieben Tage verabreicht werden. Für *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. wird aufgrund der erhöhten Rate von Rückfällen eine Therapie über 14 Tage empfohlen. Bei Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* sollte die Therapie je nach Ansprechen über 7 bis 21 Tage durchgeführt werden [5]. Die Alternativtherapie sollte eingesetzt werden, wenn die Therapie der 1. Wahl kontraindiziert ist (zum Beispiel wegen Allergien, Interaktionen, Toxizitäten). Bei schweren Penicillin-Allergien (Anaphylaxie) sollte zuerst Rücksprache mit einem Infektiologen gehalten werden.

Kann drei Tage nach Beginn der empirischen Antibiotikatherapie kein Erreger aus aussagekräftigem, kultiviertem Material (respiratorischem Material, Pleurapunktat, Blutkulturen) isoliert werden, der die Verdachtsdiagnose einer HAP bestätigt, ist kein Ansprechen auf die empirische Therapie zu verzeichnen oder kann eine Alternativdiagnose gestellt werden, sollte die Antibiotikatherapie gestoppt werden.

Falls sich der Verdacht auf eine HAP erhärtet und ein auslösender Erreger identifiziert ist, muss die Antibiotikatherapie gezielt dem Kulturergebnis angepasst werden. In den meisten Richtlinien ist aufgrund prospektiver randomisierter Studien eine siebentägige Gesamttherapiedauer der HAP empfohlen [5]. Es wird diskutiert, dass Procalcitonin eventuell die Antibiotikatherapie verkürzen kann. Doch hat sich dies im klinischen Alltag und in den internationalen Richtlinien nicht niedergeschlagen. Die bislang grösste, prospektive Studie mit 1200 Patienten auf der Intensivstation hat ein schlechteres klinisches Outcome in der Procalcitonin-gesteuerten Gruppe gezeigt. Wir raten von einer seriellen Bestimmung dieses Biomarkers ab.

Korrespondenz:

Dr. med. Jan Fehr
Oberarzt
Klinik für Infektionskrankheiten & Spitalhygiene
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[jan.fehr\[at\]jusz.ch](mailto:jan.fehr[at]jusz.ch)

Literatur

- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15;171(4):388–416.
- Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(3):330–9.
- Barbier F, Andreumont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2013 May;19(3):216–28.
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):9–29.
- File TM, Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S42–7.