

Strategien zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie bei HIV-positiven Patienten

Strategies for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in HIV-Positive Patients

Autoren

B. T. Schlenvoigt¹, J. Rupp^{1,2}, G. Rohde^{1,3}, J. K. Rockstroh⁴, G. Fätkenheuer⁵, M. W. Pletz¹

Institute

- 1 Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena
- 2 Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Lübeck, Lübeck
- 3 Maastricht University Medical Center, Department of Respiratory Medicine, Maastricht, Niederlande und Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover
- 4 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik Bonn, Bonn
- 5 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Köln, Köln und Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) Partnerstandort Bonn-Köln

eingereicht 22.12.2016

akzeptiert nach Revision 17.1.2017

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-101254>

Pneumologie 2017; 71: 207–214

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Benjamin T. Schlenvoigt, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07740 Jena
benjamin.schlenvoigt@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts leben in Deutschland circa 84.700 Menschen mit einer HIV-Infektion. Ein Drittel dieser Menschen sind über 50 Jahre alt. Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ist mit mehr als 250.000 Fällen pro Jahr in Deutschland eine Volkskrankung deren Inzidenz und Mortalität mit zunehmendem Alter der Betroffenen steigt. Aus diesem Grund sind diagnostische und therapeutische Strategien zur Versorgung von HIV-positiven Patienten mit CAP dringend erforderlich. **Methodik** Mithilfe eines Fragebogens wurden Ärzte in HIV-Schwerpunktpraxen und -ambulanzen zu ihrem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei HIV-assoziierten ambulant erworbenen Pneumonien (HIV⁺/CAP) befragt. Es konnten Fragebögen von insgesamt

56 Behandlern ausgewertet werden. **Ergebnisse** Die Hälfte der HIV-Schwerpunktärzte ist der Meinung, dass die CAP mit einem jährlichen Auftreten bei 1 bis 5% aller HIV-Patienten in Deutschland (84.700) mit bis zu 4200 Fällen pro Jahr deutlich häufiger ist als bisher angenommen wird. 58,9% der befragten Ärzte sind der Auffassung, dass sich das Erregerspektrum bei HIV⁺/CAP nicht von non-HIV/CAP unterscheidet. 80,3% der Befragten verwenden die gleichen antibiotischen Therapieregime, wie sie bei non-HIV/CAP zum Einsatz kommen. **Schlussfolgerung** Obwohl über 40% der HIV-Behandler der Ansicht sind, dass sich das Erregerspektrum bei HIV⁺/CAP von non-HIV/CAP unterscheidet, behandeln über 80% diese Patienten in Ermangelung spezifischer Empfehlungen entsprechend der Therapieempfehlung der S3-Leitlinie für nicht immunsupprimierte CAP-Patienten. Da spezifische Daten zur Ätiologie und zum Verlauf von HIV⁺/CAP z.B. in Abhängigkeit von CD4-Zellzahl und HIV-Therapie fehlen, sollte der Verlauf von HIV⁺/CAP im Rahmen von Kohortenstudien weiter untersucht werden.

ABSTRACT

Study purpose According to the Robert Koch Institute, 84,700 people in Germany suffer from HIV infection. One-third of the affected persons is over 50 years old. In Germany, community-acquired pneumonia (CAP) is a widespread disease with more than 250,000 cases per year. Incidence and mortality increase with the age of the affected individuals. For this reason, diagnostic and therapeutic strategies are needed to guide medical care of HIV-infected patients presenting with CAP. **Methodology** HIV therapists were interviewed about their diagnostic approach, risk stratification strategy and therapeutic approach to HIV-associated community-acquired pneumonia (HIV⁺/CAP) using a questionnaire. 56 completed questionnaires were analysed. **Results** Half of the respondents reported that CAP occurred in 1 to 5% of HIV-infected individuals per year. This indicates an estimated number of up to 4200 HIV⁺/CAP cases per year in Germany—a much higher number than expected from the literature. 58.9% of respondents considered that the pathogenic spectrum did not differ in HIV⁺/CAP from non-HIV/CAP. 80.3% of respondents applied the same antibiotic regimens in HIV⁺/CAP as used in patients with non-HIV/CAP. **Conclusion** Even though over 40% of HIV therapists agree that the pathogenic spectrum of HIV⁺/CAP differs from that of non-HIV/CAP, over 80% of therapists managed these patients in accordance with the S3-guidelines for non-immunocompromised CAP-patients, because specific guidelines for the treatment of HIV⁺/CAP are lacking. Since specific data on the aetiology and the clinical course of HIV⁺/CAP depending, for instance, on CD4-count and antiretroviral therapy are missing, we feel that the clinical course of HIV⁺/CAP should be further analysed in the context of prospective cohort studies.

¹ CAPNETZ STIFTUNG, Hannover

Einleitung

In Deutschland leben nach Angaben des Robert-Koch-Institutes circa 84 700 Menschen mit einer HIV-Infektion. Davon nehmen nach aktuellen Schätzungen 71,5 % eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) ein [1]. Der überwiegende Anteil dieser Patienten wird einmal im Quartal von einem spezialisierten HIV-Behandler betreut. In diesem Rahmen findet eine klinische Basisuntersuchung statt und virologische und immunologische Parameter werden bestimmt [2]. Vor diesem Hintergrund wird die antiretrovirale Therapie alle drei Monate rezeptiert und kann bei Nebenwirkungen oder Hinweisen auf ein virologisches Versagen angepasst werden. Bei diesen regelmäßigen Routineuntersuchungen werden gesundheitliche Probleme der Betroffenen früher erkannt als bei Patienten, die nicht in ein solch detailliertes Routineprogramm eingebunden sind. Daher gibt es bereits aktuelle Studien, die aufzeigen, dass die Lebenserwartung von erfolgreich behandelten HIV-Patienten der durchschnittlichen Lebenserwartung der HIV-negativen Bevölkerung entspricht, wenn die HIV-Therapie früh genug begonnen wird [3, 4]. Für Großbritannien konnte in einer modellierten Studie gezeigt werden, dass 35-jährige HIV-positive Frauen statistisch eine Lebenserwartung haben, die über dem Durchschnitt von britischen Frauen (82 Jahre) liegt, wenn sie mindestens fünf Jahre erfolgreich antiretroviral behandelt werden [5]. In der Schweizer Kohorte werden HIV-Infizierte seit den 1990er-Jahren systematisch wissenschaftlich untersucht. Der Anteil der über 50-Jährigen lag 1990 noch unter 5 % und betrug 2010 bereits 10–15 %. In 2020 wird der Anteil von über 50-Jährigen in der HIV-positiven Bevölkerung bei über 50 % liegen [6]. Aus diesem Grund müssen HIV-Schwerpunktärzte bei ihren Patienten auch mit einer Zunahme von Komorbiditäten rechnen, die auch in der Allgemeinbevölkerung altersabhängig häufiger werden. Dazu gehören kardiovaskuläre Ereignisse, Stoffwechselerkrankungen, Tumorerkrankungen und die ambulant erworbene Pneumonie (CAP).

In Deutschland werden jährlich circa 250 000 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie hospitalisiert. Die Anzahl jener, die im ambulanten Bereich behandelt werden, dürfte deutlich über dieser Angabe liegen. Die Inzidenz der hospitalisierten CAP liegt durchschnittlich bei 10/1000 im Jahr und altersabhängig zwischen 0,3/1000 bei 18- bis 19-Jährigen, bei 1,3/1000 bei 50- bis 59-Jährigen und 7,4/1000 bei 70- bis 79-Jährigen. Bei über 80- bzw. 90-Jährigen steigt sie auf über 17 bzw. 35/1000 pro Jahr. Auch die Letalität der CAP nimmt bei älteren Patienten deutlich zu. Sie liegt bei 18- bis 19-Jährigen noch bei 1,3 %, steigt bei 50- bis 59-Jährigen auf 6,6 % an und liegt bei 70- bis 79-Jährigen bei nahezu 15 % [7].

Eine Risikostratifizierung zur Hospitalisierung und das Therapiemanagement von Patienten mit CAP wurden in Deutschland bislang nur für die HIV-negative Bevölkerung erhoben und validiert. Die Empfehlungen sind in der S3-Leitlinie zusammengefasst. Ob die zugrunde liegenden Daten auch für HIV-assoziierte ambulant erworbene Pneumonien (HIV⁺/CAP) zutreffen, ist nicht untersucht. Aus diesem Grund befinden sich HIV-Schwerpunktärzte in einem therapeutischen Dilemma, wenn sie HIV⁺/CAP behandeln, weil es für diese Patientengruppe

keine einheitlichen Empfehlungen zum Risikomanagement und zur empirischen antibiotischen Therapie gibt. In hypothetischer Konsequenz wird diese Patientengruppe aus Sorge um das individuelle Wohl wahrscheinlich übertherapiert, was mit häufigerem Auftreten von antibiotikaassoziierten Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung einhergehen könnte. Belege in der Literatur gibt es dafür aber nicht.

Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie aus Frankreich zeigen, dass die Gesamtinzidenz der Pneumonie bei HIV-infizierten Menschen in etwa der von Nicht-Infizierten entspricht, sich jedoch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Immunstatus und Höhe der HIV-Viruslast deutliche Unterschiede ergeben. So liegt die Inzidenz bei HIV-positiven Menschen bereits in der Altersgruppe der 30- bis 40-Jährigen bei 13,6/1000. Frauen haben im Gegensatz zur Geschlechterverteilung bei HIV-Negativen eine höhere Inzidenz als Männer (15,1/1000 vs. 10,9/1000). Bei CD4-Werten von 200 bis 350/ μ l und erhöhten Viruslasten von > 1000 Kopien HIV-RNA/ml werden Inzidenzen von 16,9/1000 angegeben [8]. In Anlehnung an die Daten der französischen Arbeitsgruppe kann für Deutschland bei einer angenommenen Inzidenz von 11–15/1000 bei 84 700 HIV-Positiven auf 932–1271 CAP pro Jahr geschlossen werden.

Material und Methoden

Um das aktuelle diagnostische, risikostrategische und therapeutische Vorgehen bei HIV⁺/CAP besser abschätzen und den wissenschaftlichen Forschungsbedarf besser eingrenzen zu können, haben wir HIV-Schwerpunktärzte in Deutschland mit Hilfe eines Fragebogens zu ihrer Einschätzung und zu ihrem Vorgehen bei Patienten mit HIV⁺/CAP befragt. Der Fragebogen wurde über die E-Mail-Verteiler der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) zirkuliert. Die Rücksendung von 56 ausgefüllten Fragebögen erfolgte postalisch oder per Fax an die CAPNETZ-Stiftung. Die Auswertung der Daten wurde mit der Statistiksoftware SAS 9.3 durchgeführt.

Ergebnisse der Befragung

Einschätzung der Häufigkeit

56 HIV-Schwerpunktärzte haben sich zur Relevanz der CAP im klinischen Alltag, Diagnostik, Risikostratifizierung und zum therapeutischen Vorgehen geäußert. 96,4 % sehen in ihrem Praxisalltag Patienten mit CAP. 51,9 % der Befragten geben an, dass eine CAP bei 1 bis 5 % der betreuten Patienten pro Jahr auftritt, wohingegen 22,2 % der Auffassung sind, dass jährlich weniger als 1 % betroffen sind (► **Tab. 1** und ► **Abb. 1**).

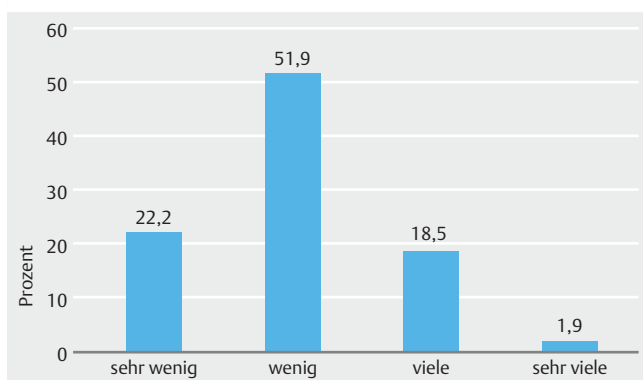
92,9 % geben an, dass sie HIV⁺/CAP selber behandeln. Nur 5,4 % überweisen diese Patientengruppe zu einem Pneumologen. Ein relevanter Anteil von 8,9 % behandelt in dieser Situation in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt.

► **Tab. 1** Anteil HIV⁺-Patienten mit CAP pro Jahr (bezogen auf 54 Angaben).

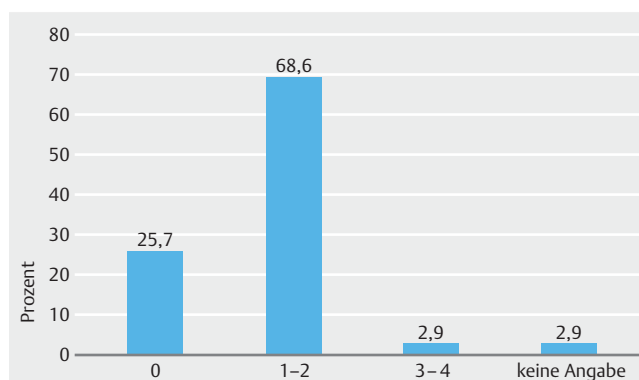
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit (kumuliert)	Prozent (kumuliert)
sehr wenig (< 1 %/a)	12	22,22	12	22,22
wenig (1 – 5 %/a)	28	51,85	40	74,07
viele (5 – 10 %/a)	10	18,52	50	92,59
sehr viele (> 10 %/a)	1	1,85	51	94,44
keine Angabe	3	5,56	54	100

► **Tab. 2** Geschätzte Schweregradhäufigkeit (> 50%) bei HIV⁺/CAP anhand CRB65-Index (bezogen auf 35 Angaben).

	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit (kumuliert)	Prozent (kumuliert)
0	9	25,71	9	25,71
1 – 2	24	68,57	33	94,29
3 – 4	1	2,86	34	97,14
keine Angabe	1	2,86	35	100



► **Abb. 1** Anteil HIV⁺-Patienten mit CAP pro Jahr (bezogen auf 54 Angaben).



► **Abb. 2** Geschätzte Schweregradhäufigkeit bei HIV⁺/CAP anhand CRB65-Index (bezogen auf 35 Angaben).

Strategisches Vorgehen

91,1% der befragten HIV-Behandler halten sich bei der Versorgung von CAP-Patienten mit HIV-Koinfektion an Regelwerke und Leitlinien. Von diesen wird in 68,6% die S3-Leitlinie verwendet [9]. 47,1% verwenden das HIV-Buch [10]. Aber auch die Leitlinien der PEG (9,8%) und der Sanford Guide (3,9%) werden in Anspruch genommen [11, 12].

91,1% der Schwerpunktärzte veranlassen zur Bestätigung der Diagnose in der Regel eine Röntgen-Untersuchung des Thorax und 62,5% verwenden zur Risikostratifizierung den CRB-65-Index. Dabei werden mittelschwere Pneumonien mit einem Score von 1 bis 2 am häufigsten beobachtet (68,6%). Leichte Pneumonien mit einem Score von Null nehmen nur einen mittleren Anteil von 25,7% ein (► **Tab. 2** und ► **Abb. 2**). Bei HIV⁺/CAP entscheiden sich 41,1% der Behandler für eine stationäre Therapie. Daraus geht hervor, dass ein relevanter Anteil von 27,5% der Patienten mit mittelschwerer Pneumonie (CRB-65-Index

1 – 2) ebenfalls ambulant behandelt wird. 57,1% der Befragten sind der Auffassung, dass das Mortalitätsrisiko von HIV⁺/CAP nicht höher ist als bei HIV-Negativen. 40,1% sehen hier bei ihren Patienten ein höheres Risiko für Tod durch CAP. Eine große Mehrheit von 83,9% vermutet, dass der Verlauf der CAP bei HIV-Positiven von der Höhe der CD4-Zellen abhängig ist.

Erregerspektrum und empirische Therapie

58,9% der HIV-Schwerpunktärzte sind der Auffassung, dass das Erregerspektrum bei HIV⁺/CAP dem Spektrum bei HIV-Negativen entspricht. 40,1% geben an, dass sie Unterschiede im Spektrum vermuten. Von diesen vermuten 13% ein gehäuftes Auftreten von *Pneumocystis jirovecii*. Eine Erregerdiagnostik wird von 75,0% der Befragten regelhaft veranlasst. Diese umfasst in 83,3% bzw. 83,3% eine Diagnostik aus Sputum bzw. Blutkulturen. Auch eine Antigendiagnostik aus Urin findet in 78,6% statt (► **Tab. 3**).

► **Tab. 3** Spektrum der im klinischen Alltag angewendeten Erregerdiagnostik bei HIV⁺/CAP (bezogen auf 42 Angaben).

	Welche Arten von Erregerdiagnostik führen Sie durch?			
	Häufigkeit		Prozent	
	ja	nein	ja	nein
Sputumdiagnostik	35	7	83,33	16,67
Blutkulturdiagnostik	35	7	83,33	16,67
Multiplex-PCR aus respiratorischem Material	8	34	19,05	80,95
Antigendiagnostik aus Urin	33	9	78,57	21,43

Die Auswahl der empirischen antibiotischen Therapie entspricht in 80,4% dem therapeutischen Vorgehen bei HIV-Negativen. Aber 17,9% der Befragten geben an, bei HIV⁺/CAP davon abzuweichen. Von jenen, die von der Standardtherapie abweichen, sind jeweils 30,0% der Meinung, dass bei HIV⁺/CAP eine Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure ausreichend ist. Jeweils 20,0% setzten Makrolide bzw. Chinolone ein. 10,0% geben an, dass zusätzlich Steroide eingesetzt werden. Eine primär intravenöse Therapie veranlassen 12,5%. 83,9% der Befragten halten eine längere Therapie als bei HIV-Negativen nicht für erforderlich, während 14,3% der Meinung sind, dass bei HIV⁺/CAP eine längere antibiotische Therapie benötigt wird. Von jenen, die von der Standardtherapiedauer abweichen, führen 62,5% eine Antibiotikatherapie von 8 Tagen durch. 37,5% wählen längere Therapiezeiträume zwischen 10 und 14 Tagen. 57,4% machen ihre empirische antibiotische Therapie abhängig von der individuellen CD4-Höhe bei HIV⁺/CAP, wohingegen 40,4% hier keine Unterschiede sehen.

Diskussion

Auch bei HIV-Positiven wird die CAP von den behandelnden Ärzten als Erkrankung mit relevanter Häufigkeit wahrgenommen. So sehen 96,4% der Befragten HIV-positive Patienten mit CAP und circa die Hälfte der Behandler (51,8%) geht davon aus, dass zwischen 1 und 5% ihrer Patienten pro Jahr davon betroffen sind. Vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Literatur kann in Deutschland auf 11–15/1000 CAP-Episoden bei 84700 HIV-Positiven geschlossen werden. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 932–1271 HIV⁺/CAP pro Jahr. Nach unserer Umfrage ist die Hälfte der HIV-Schwerpunktärzte der Meinung, dass HIV⁺/CAP mit einem jährlichen Auftreten bei 1 und 5% aller HIV-Patienten mit bis zu 4200 Fällen pro Jahr deutlich häufiger ist. Weitere 18,5% der Behandler vermuten eine noch höhere Fallzahl von über 8000 pro Jahr in Deutschland. Da die ambulant erworbene Pneumonie in Deutschland keine meldepflichtige Erkrankung ist, können diese Daten nicht überprüft werden. Da aber 96,4% der Befragten angeben, selber im Praxisalltag HIV⁺/CAP zu sehen und über 92,8% die Behandlung selber durchführen, erscheinen diese Daten richtungsweisend, sodass die Schätzung von 932–1271 Fällen pro Jahr aufgrund der Literaturangaben möglicherweise zu niedrig ist. Zudem un-

terstreicht ein aktueller Review-Artikel die Relevanz der bakteriellen Pneumonie bei HIV-Infektion und berichtet von 10-fach erhöhten Inzidenzen [13].

91,1% der Befragten halten sich bei der Behandlung dieser Patientengruppe an Leitlinien, dabei werden v. a. das HIV-Buch und die S3-Leitlinie konsultiert, wobei die S3-Leitlinie keine konkreten Empfehlungen für HIV-Positive enthält. Überraschenderweise ist in den ausführlichen europäischen Leitlinien der AIDS-clinical society (EACS) kein Konzept zur Versorgung HIV-positiver Patienten mit bakterieller Pneumonie dargelegt, sodass dieses qualitativ hochwertige Regelwerk in dieser Situation keine Hilfestellung bietet [14]. Die S3-Leitlinie rät zu einer Risikostratifizierung nach CRB-65-Index. Im ambulanten Setting kann bei Patienten mit niedrigem Risiko auf eine mikrobiologische Diagnostik verzichtet werden [9]. Das HIV-Buch empfiehlt eine stationäre Einweisung bei weniger als 200 CD4-Zellen/μl [10]. Die Autoren berufen sich auf eine multizentrische prospektive Observationsstudie: Hier wurden 768 Fälle von Pneumokokkenpneumonie mit Bakteriämie untersucht, 200 dieser Patienten waren HIV-positiv. Die 14-Tagesmortalität unterschied sich bei HIV-Positiven nicht signifikant von HIV-Negativen und betrug circa 15%. Aber nach Adjustierung für Alter und schwere Erkrankung ergab sich eine signifikant höhere 14-Tagesmortalität für HIV-Infizierte mit einem ansteigenden Trend bei niedrigen CD4-Zellen [15, 16]. Allerdings wurden 166 der 200 HIV-positiven Studienpatienten in Südafrika rekrutiert, sodass diese Daten nicht sicher auf Deutschland übertragbar sind. Eine weltweit durchgeführte Fallkontrollstudie hat das klinische Outcome von 58 Patienten mit HIV-assoziiert ambulant erworbener Pneumonie mit 174 HIV-negativen Patienten verglichen, die ebenfalls eine CAP hatten. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich Mortalität, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur klinischen Stabilisierung. Allerdings wurden die Ergebnisse nicht für CD4 adjustiert [17]. Daher ist aus unserer Sicht eine Validierung des CRB-65-Index für HIV-Infizierte erforderlich. In diesem Zusammenhang sollte auch überprüft werden, ob der Index bei HIV-Positiven um CD4 erweitert werden sollte.

In unserer Erhebung ergab sich bei der Einschätzung des Erregerspektrums der HIV⁺/CAP kein einheitliches Bild. Nur 58,9% der Befragten vermuten, dass sich das Spektrum nicht von HIV-Negativen unterscheidet, aber 80,4% verhalten sich bei der empirischen antibiotischen Therapie genauso wie bei HIV-Negativen. Da Pneumokokken die häufigsten Erreger bei CAP sind und keine Beta-Laktamasen bilden können, wird in der S3-Leitlinie für ambulant behandelbare Patienten mit leichter CAP ohne Komorbiditäten Amoxicillin empfohlen. Liegen Komorbiditäten vor (z. B. kardial, zerebrovaskulär, pulmonal), muss neben den Pneumokokken mit dem vermehrten Auftreten von *Haemophilus influenzae* (z. B. bei COPD), *Staphylococcus aureus* (z. B. bei zerebrovaskulären Erkrankungen) oder Enterobakterien (z. B. bei Herzinsuffizienz) gerechnet werden. Da diese Erreger häufig Beta-Laktamasen bilden, wird für diese Patientengruppen bei ambulanter Therapie Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen (► **Tab. 4**).

► **Tab. 4** Risikostratifizierung und therapeutisches Vorgehen bei CAP nach S3-Leitlinie bzw. HIV-Buch.

	CAP/non-HIV nach S3 LL 2016		CAP/HIV nach HIV-Buch 2014/15
Risikostratifizierung	nach CRB-65; Kh-Einweisung ab einem Score von 1		nach CD4; Kh-Einweisung ab <200 / μ l; zusätzliche Kriterien: Organdysfunktion, Alter >65 Jahre
leichte Pneumonie			
Therapie	ohne Komorbidität Amoxicillin od. Moxifloxacin, Levofloxacin Clarithromycin, Azithromycin Doxycyclin	mit Komorbidität ¹ Amoxicillin/Clavulansäure od. Moxifloxacin, Levofloxacin	orale Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure od. Makrolid od. orales Cephalosporin
Behandlungsdauer	5 – 7 d		7 – 10 d ²
schwere Pneumonie			
Therapie	mittelschwere Pneumonie (Behandlung auf Normalstation) Amoxicillin/Clavulansäure od. Ampicillin/Sulbactam od. Cefuroxim od. Ceftriaxon od. Cefotaxim +/-Makrolid für 3 Tage Alternativen: Moxifloxacin, Levofloxacin	schwere Pneumonie (Behandlung auf ITS) Piperacillin/Tazobactam od. Ceftriaxon od. Cefotaxim jeweils + Makrolid für 3 Tage Alternativen: Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)	Piperacillin/Tazobaktam + Makrolid od. Ceftriaxon + Makrolid od. Cefuroxim + Makrolid
Behandlungsdauer	5 – 7 d orale Sequenztherapie empfohlen	7 d orale Sequenztherapie möglich	7 – 10 d ² keine orale Sequenztherapie vorgesehen
¹ chronische Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG ² keine Unterscheidung nach Schweregrad			

Die zur Verfügung stehenden Literaturdaten aus den 1990er-Jahren zur mikrobiologischen Diagnostik bei HIV-positiven Patienten mit bakterieller Pneumonie untermauern den hohen Anteil von Pneumokokken. In dem Studienkollektiv einer spanischen Arbeitsgruppe mit radiologisch gesicherter bakterieller ambulant erworbener Pneumonie (n=355) wurde bei 313 Patienten eine Diagnostik aus Sputum und bei 329 Patienten eine Diagnostik aus der Blutkultur veranlasst. Die Patienten waren zu 76% männlich und durchschnittlich 32 Jahre alt. CD4 war in dem Studienkollektiv mit nur 125 – 198 Zellen pro μ l eher niedrig und 299 Patienten hatten zuvor eine AIDS definierende Erkrankung. Nur 16% waren gegen Pneumokokken geimpft. Für 82% wurde intravenöser Drogenabusus angegeben. Ein Erregernachweis gelang in 108 (34%) bzw. 75 (22%) Fällen aus Sputum bzw. Blutkultur. Mit 43 Nachweisen aus Sputum bzw. 36 aus Blutkulturen waren Pneumokokken mit Abstand die häufigsten nachweisbaren Erreger [18]. In einem weiteren Studienkollektiv einer amerikanischen Arbeitsgruppe mit radiologisch gesicherter bakterieller Pneumonie (n=599; 1255 Krankenhausaufenthalte) wurden 111 Pneumonieepisodes bei 94 Patienten beschrieben. Die Patienten waren zu 64% männlich und durchschnittlich 37 Jahre alt. CD4 war auch in diesem Studienkollektiv mit nur 107 – 172 Zellen pro μ l eher niedrig. Intravenöser Drogenabusus wurde jedoch nur in 7,5% angegeben. In 33 Fällen (30%) wurde eine Bakteriämie beobachtet. Pneumokokken waren mit 64% der häufigste Erreger, der mit einer Bak-

teriämie einherging. In Bezug auf alle beobachteten Pneumokokken-Pneumonien waren 95% bakteriämisch. 80 Pneumonieepisodes waren ambulant erworben. Die häufigsten CAP-Erreger waren Pseudomonaden und Pneumokokken zu je 25% [19]. Aus einer Analyse der Resistogramme von 135 Pneumokokkenisolaten von 64 HIV-Positiven ergaben sich im Vergleich zur HIV-negativen Vergleichsgruppe (71 Patienten) keine Resistenzunterschiede. In dieser Auswertung waren Makrolidresistenzen mit 11% häufig. Penicillinresistenzen wurden nicht beobachtet [20]. Überraschenderweise war Pseudomonas in der spanischen Arbeit von Cordero et al. insgesamt mit 22 Nachweisen aus Sputum und 7 Nachweisen aus der Blutkultur das zweithäufigste Pathogen in dieser Auswertung. *H. influenza* war mit 23 (Sputum) bzw. 5 (Blutkultur) Nachweisen der dritthäufigste Erreger. Für Enterobakterien (u. a. *E. coli*, *Klebsiella sp.*) ergaben sich insgesamt nur 7 Nachweise [18]. Ob die Benutzung von intravenösen Drogen mit dem Nachweis von Pseudomonaden in diesem Kollektiv von jungen HIV-positiven Patienten mit bakterieller ambulant erworbener Pneumonie korreliert, geht aus der Publikation nicht hervor. Der Anteil von atypischen Erregern wie Mykoplasmen (8 Nachweise) und Legionellen (1 Nachweis) wurde in dieser Studie wahrscheinlich unterschätzt, da die kulturellen Verfahren diese Erreger nicht erfassen und die in den 1990er-Jahren eingesetzten serologischen Verfahren für die Diagnostik dieser Erreger zu unscharf sind.

Fazit

Aus unserer Datenerhebung geht hervor, dass HIV-Behandler in Deutschland insgesamt der Meinung sind, dass HIV⁺/CAP häufiger ist als wir es aufgrund der Literaturangaben abschätzen und vorhersagen können. Das diagnostische Vorgehen entspricht mit Röntgen-Thorax und Erregerdiagnostik aus respiratorischem Material, Blutkultur und Urin jenen Methoden, die auch bei HIV-Negativen eingesetzt werden. Die Risikostratifizierung zur Vorhersage eines schweren Verlaufes wird von HIV-Schwerpunktärzten in Deutschland anhand des CRB-65-Index vorgenommen, der jedoch nicht für HIV-Positive validiert ist. Dabei werden mittelschwere Verläufe (CRB-65 1–2: 68,6%) häufig beobachtet, jedoch nicht grundsätzlich im Krankenhaus behandelt. Eine mögliche Erklärung dafür bietet die Beobachtung, dass HIV-positive Menschen häufig auf diverse Krankenhausaufenthalte zurückblicken und eine weitere Einweisung im Falle einer Lungenentzündung, wenn nur irgend möglich, vermeiden möchten. Eine andere Erklärung könnte das häufige junge Alter der betroffenen Patienten sein, die im Hinblick auf das geringe altersabhängige Mortalitätsrisiko ambulant geführt werden. In diesen Fällen scheinen ambulant durchgeführte intravenöse Antibiotikatherapien Anwendung zu finden, die von 12,5% der befragten Behandler angegeben wurden. Dass HIV-Infizierte bei CAP eine erhöhte Mortalität aufweisen und dass diese Patientengruppe empirisch mit einer breiteren antibiotischen Therapie versorgt werden sollte – wie es in der Literatur diskutiert wird – schätzt eine Mehrheit (circa 58%) der HIV-Schwerpunktärzte in Deutschland aus klinisch-praktischer Sicht jedoch nicht so ein.

Um offene Fragen zur sinnvollen Risikostratifizierung – z. B. unter Einbeziehung der CD4-Zellzahl, des Erregerspektrums und empirischer Therapien für HIV⁺/CAP in Deutschland für die Zukunft besser bearbeiten/beantworten zu können, sollte diese Patientengruppe im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie weiter untersucht werden. Mit zusätzlichen Daten können jene Patienten mit HIV⁺/CAP, die ein erhöhtes Morbiditäts- und Letalitätsrisiko haben, in Zukunft besser erkannt und ggf. frühzeitig und unter Berücksichtigung des relevanten Erregerspektrums behandelt werden. Wohingegen jene Patienten mit einem niedrigen Risiko eine ambulante möglichst schmale und kurze Therapie erhalten sollten. Mit einem solchen Konzept könnten individuelle Nebenwirkungen durch den Einsatz von Breitspektrumantibiotika (z. B. Clostridien-assoziierte Diarrhoe) und Resistenzentwicklung vermieden und Kosten z. B. durch den überflüssigen Einsatz von Antibiotika und vermeidbare Krankenhausaufenthalte eingespart werden.

Pneumokokken-Impfung bei HIV⁺

Pneumokokken schützen sich durch eine Polysaccharidkapsel vor Phagozytose. Laborstämme ohne diese Kapsel gelten als apathogen. Eine gut wirksame Impfung gegen Pneumokokken zu entwickeln, war bzw. ist eine Herausforderung, da Polysaccharide im Gegensatz zu Proteinen nicht sehr immunogen sind und auch die zugelassenen Impfstoffe im Gegensatz zu z. B. Tetanusvakzine eine reduzierte Effektivität aufweisen [21].

Für die Impfung des Erwachsenen sind zwei verschiedene Pneumokokken-Impfstoffe zugelassen: Die 23valente Polysaccharid-Vakzine, die vor 23 der über 90 bekannten Pneumokokkenserotypen schützt und die 13valente Konjugat-Vakzine. Letztere ist zwar schmaler, spricht aber durch Proteinkonjugation der Polysaccharide auch T-Zellen an und induziert im Gegensatz zur Polysaccharid-Vakzine ein immunologisches Gedächtnis. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass die B-Gedächtniszellen das immunologische Korrelat für die mukosale Immunität sind [22, 23].

Die Polysaccharid-Vakzine schützt mit einer Effektivität von ca. 70–80% vor Pneumokokkenbakteriämien. Ihre Schutzwirkung bei der nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie wird aufgrund widersprüchlicher Studien jedoch angezweifelt. Meta-Analysen dieser Studien zeigten keine substantielle Schutzwirkung [24]. Im Gegensatz dazu zeigte die CAPITA-Studie mit der 13valenten Konjugat-Vakzine auch gegen nicht-bakteriämische Pneumokokkenpneumonien eine Effektivität von 45% [25].

Es gibt derzeit keine Studie, die die Effektivität der beiden Impfstoffe direkt vergleicht. Allerdings gibt es zwei Studien bei afrikanischen HIV-Patienten, die durch die gleiche Arbeitsgruppe durchgeführt wurden und jeweils einen der Impfstoffe gegen Placebo verglichen hat [26, 27]. Hier zeigte sich für die 23valente Polysaccharid-Vakzine keine Schutzwirkung (auch nicht vor Bakteriämie), während die 13valente Konjugat-Vakzine eine Schutzwirkung gegen 74% der Bakteriämien aufwies.

In einer 2002 publizierten Studie zur bakteriellen Pneumonie bei HIV-Positiven waren nur 16% der Betroffenen gegen Pneumokokken geimpft [18]. Ob sich die Inzidenz der nicht-bakteriämischen HIV⁺/CAP durch die Pneumokokken-Impfung mit Konjugat-Impfstoff reduzieren lässt, ist bisher in keiner uns bekannten Studie untersucht worden.

Die Frage, welcher der beiden Impfstoffe den besten Schutz für Erwachsene darstellt, wird dadurch kompliziert, dass die flächendeckende Impfung von Kleinkindern mit der 13valenten Konjugat-Vakzine dazu geführt hat, dass die 13 enthaltenen Serotypen auch bei Erwachsenen deutlich rückläufig sind [28]. Ob diese „Herdenprotektion“ aber dazu führt, dass alle 13 Serotypen verschwinden, ist derzeit unklar. Es gibt erste Hinweise, dass Serotyp 3, einer der häufigsten Serotypen beim Erwachsenen, sich der Herdenprotektion entzieht [29, 30]. Die komplexe Sachlage reflektiert sich auch in den unterschiedlichen Sichtweisen von Fachgesellschaften und Impfkommissionen [31].

Den optimalen Schutz scheint nach derzeitigem Erkenntnisstand eine sequentielle Impfung zu bieten (einmalig 13valente Konjugat-Vakzine gefolgt von 23valenter Polysaccharid-Vakzine im Abstand von 6–12 Monaten mit ggf. einer „Auffrischimpfung“ mit der 23valenten Polysaccharid-vakzine nach 5 Jahren). Diese sequentielle Impfung wird in Deutschland bereits von der sächsischen Impfkommission (SIKO) als Standardimpfung für alle Erwachsenen ab dem 60. Lebensjahr empfohlen [32]. Die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die sequentielle Impfung seit August 2016 für alle Immunsupprimierten (einschließlich HIV-Infizierten) sowie Patienten mit chronischer Leber- und Niereninsuffizienz, die ein besonders hohes Risiko für schwer verlaufende Pneumokokkeninfektionen ha-

ben. Für die Standardimpfung ab dem 60. Lebensjahr bei Patienten ohne Immunsuppression und die o. g. Komorbiditäten empfiehlt die STIKO weiterhin die alleinige Impfung mit der 23valenten Polysaccharid-Vakzine.

Die S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie, die wie o. g. keine Empfehlung zum Management von Immunsupprimierten abgibt, und die europäische EACS-Leitlinie favorisieren den Einsatz von 13valentem Konjugat-Impfstoff. Inwieweit die Pneumokokken-Impfung in der Praxis umgesetzt wird, erscheint fraglich und eine Einschätzung zum Präventionsverhalten von HIV-Schwerpunktärzten bezüglich der Pneumokokken-Vakzine geht aus unserer Umfrage nicht hervor.

Interessenkonflikt

B. T. Schleenvoigt erhält Forschungsförderung von Gilead und hat finanzielle Unterstützungen für die Teilnahme an Kongressen und Vortragshonorare von MSD, Janssen und Gilead angenommen. J. Rupp gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. G. Rohde hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von Novartis, Bayer, Astra Zeneca, Pfizer und Chiesi angenommen. J. K. Rockstroh erhält Forschungsförderung von Gilead und hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von Abbott, Abbvie, BMS, Bionor, Cipla, Gilead, Janssen, Hexal, Merck und ViiV angenommen. G. Fätkenheuer hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von Astellas, BMS, Gilead, Janssen, MSD und Pfizer angenommen. M. Pletz erhält Forschungsförderung von Pfizer, hat Honorare für Beratertätigkeiten von Pfizer, MSD, Basilea, Novartis und Astra Zeneca sowie für Vorträge von Pfizer, MSD, Janssen, Basilea, Infectopharm und DiaSorin angenommen.

Literatur

- [1] RKI. epidemiologisches Bulletin. HIV-Jahresbericht 2015 Berlin: Robert Koch Institut; 2016: 407–430
- [2] dagnä. Laborleitfaden HIV. Berlin: deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V; 2014
- [3] van Sighem AI, Gras LA, Reiss P et al. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24: 1527–1535
- [4] Lewden C, Bouteloup V et al. Collaboration of Observational HIV-1 EIE. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >=500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 433–445
- [5] May MT, Gompels M, Delpech V et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS* 2014; 28: 1193–1202
- [6] Hasse B, Ledergerber B, Egger M. Aging and non-HIV-associated co-morbidity in HIV+ persons: The SHCS. 18th CROI Boston: 2011
- [7] Ewig S, Birkner N, Strauss R et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–1069
- [8] Benard A, Mercie P, Alioum A et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007. *PLoS One* 2010; 5: e8896
- [9] Ewig S, Hoffken G, Kern WV et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. *Pneumologie* 2016; 70: 151–200
- [10] Herzmann C, Lange C. Opportunistische Infektionen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV Buch. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014: 346–425
- [11] Bodmann KF, Grabein B. e.V. P-E-Gfrc. ed. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. 2010
- [12] The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2016. 46th Edition. 2016. ISBN 978-1-930808-93-5
- [13] Benito N, Moreno A, Miro JM et al. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012; 39: 730–745
- [14] Lundgren JD, Gatell JM, Rockstroh JK et al. EACS Guidelines. In: European AIDS Clinical Society (EACS), ed; 2016
- [15] Feldman C, Klugman KP, Yu VL et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: impact of HIV on clinical presentation and outcome. *J Infect* 2007; 55: 125–135
- [16] Madeddu G, Porqueddu EM, Cambosu F et al. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era. *Infection* 2008; 36: 231–236
- [17] Christensen D, Feldman C, Rossi P et al. HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 554–556
- [18] Cordero E, Pachon J, Rivero A et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 362–367
- [19] Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest* 2000; 117: 1017–1022
- [20] Stephan C, Just-Nubling G, Franck S et al. [No obvious difference in *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance profiles – isolates from HIV-positive and HIV-negative patients]. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 69–74
- [21] Pletz MW, Maus U, Krug N et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 199–206
- [22] Pletz MW, Kamradt T, Forstner C et al. Were Antibody Titers the Right Parameter When Immunologically Comparing Pneumococcal Vaccines? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1447–1448
- [23] Pennington SH, Pojar S, Mitsi E et al. Polysaccharide-Specific Memory B Cells Predict Protection against Experimental Human Pneumococcal Carriage. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1523–1531
- [24] Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; DOI 10.1002/14651858.CD000422.pub3: CD000422
- [25] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114–1125
- [26] French N, Nakiyingi J, Carpenter LM et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 2106–2111
- [27] French N, Gordon SB, Mwalukomo T et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 812–822

- [28] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32–41
- [29] Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB et al. The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination. *Heliyon* 2016; 2: e00198
- [30] Pletz MW, Ewig S, Rohde G et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine* 2016; 34: 2342–2348
- [31] Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ et al. [Position Paper on Adult Pneumococcal Vaccination: Position Paper of the German Respiratory Society and the German Geriatric Society]. *Pneumologie* 2015; 69: 633–637
- [32] Forstner C, Pletz MW. [Vaccinations from the pulmonologist's point of view]. *Internist (Berl)* 2015; 56: 838–846