

» Therapieversagen bei ambulant erworbener Pneumonie

Ursachen und Differenzialdiagnose

S. Ewig

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik II Bonn

Einleitung

Das Therapieversagen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie (AEP) stellt häufig ein schwieriges und wenig verstandenes klinisches Problem dar. Das Spektrum möglicher inadäquater Vorgehensweisen umfasst eine ausgedehnte und wenig gezielte Diagnostik auf der einen sowie eine antimikrobielle Polypragmasie und Übertherapie unter Verzicht auf eine genaue diagnostische Evaluation auf der anderen Seite. Daraus resultieren häufig unnötige Belastungen und Risiken für den Patienten, in jedem Fall aber vermeidbare hohe Kosten. Die folgende Übersicht stellt den Versuch dar, eine klinisch brauchbare Systematik der Ursachen des Therapieversagens und auf diesem Hintergrund Maßgaben für das konkrete differenzialdiagnostische Vorgehen zu erstellen.

Definitionen

Die Therapie der AEP folgt aktuell einem kalkulierten Ansatz auf der Basis erwarteter Erregerspektren in Abhängigkeit der Hauptkriterien Alter, Komorbidität und Schweregrad [1–4]. In der klinischen Evaluation des Ansprechens auf diese Therapie sind zwei Formen des Therapieversagens zu unterscheiden:

1. das Nichtansprechen auf die kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie im Sinne einer fehlenden Besserung der respiratorischen und kardiozirkulatorischen Parameter (Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck) sowie einer anhaltenden Entfieberung. Der mittlere Zeitraum, der für dieses Ansprechen benötigt wird, beträgt mindestens 24 h und – abhängig von den zugrunde gelegten Definitionskriterien – höchstens drei bis sieben Tage [5]. Ein radiologisch nachweisbarer Progress der Infiltrate weist nur bei gleichzeitig persistierender oder progredienter klinischer Symptomatik auf ein Therapieversagen hin. Eine alleinige Zunahme der Infiltrate ohne klinische Verschlechterung ist besonders häufig bei bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonien und bei der Legionellose [6, 7].
2. das Ausbleiben einer vollständigen Rückbildung der klinischen Symptomatik und des Infiltrats. Diese ist abhängig von Lebensalter, Komorbidität, Schweregrad der Pneumo-

nie und ursächlichem Erreger und dauert zwischen 2 und 12(–16) Wochen [8].

Das prämorbide Niveau des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit wird allerdings in der Mehrzahl der Fälle nicht vor Ablauf von mindestens 30 Tagen erreicht [9,10]. Nach schweren Verlaufsformen kann eine vollständige Restitutio ad integrum auch ausbleiben; in einer britischen Untersuchung bestand diese nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 669 Tagen nur in 52% der Fälle [11].

Nach Fein und Feinsilver [12–14] lassen sich deskriptiv folgende Formen des Therapieversagens unterscheiden:

- die langsam abheilende Pneumonie („slowly resolving pneumonia“) Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass die Rückbildung der Pneumonie klinisch und/oder radiologisch gemessen am Allgemeinzustand des Patienten und dem Schweregrad der Pneumonie verzögert abläuft.
- die nicht abheilende Pneumonie (nonresolving pneumonia“) Hier persistiert das Infiltrat ohne klinische Verschlechterung über 4 bis 8 Wochen hinaus. Diese Verlaufsform wird mitunter auch „chronische Pneumonie“ genannt [15,16].
- die progressive Pneumonie („progressive pneumonia“) Diese Verläufe sind durch eine primäre oder sekundäre Progredienz der klinischen Symptomatik sowie meist auch der Infiltrate bis hin zur schweren Verlaufsform (mit akuter respiratorischer Insuffizienz und/oder schwerer Sepsis oder septischem Schock) gekennzeichnet.

Bei dieser Einteilung handelt es sich jedoch um eine post-hoc Einteilung, die aus klinischer Sicht nur begrenzt brauchbar ist. Klinisch ist einzig entscheidend, ob es sich um eine klinisch und/oder radiologisch persistierende oder progrediente Pneumonie handelt. Die persistierende Pneumonie umfasst dann sowohl ein Nichtansprechen auf die Initialtherapie als auch die langsam oder nicht abheilende Verlaufsform, während die progrediente Pneumonie in der Regel aus einem Nichtansprechen auf die Initialtherapie resultiert.

Weitere Sonderformen des Therapieversagens stellen das sekundäre Therapieversagen nach initialem Ansprechen sowie die rezidivierende Pneumonie dar (mindestens zwei von einander getrennte Episoden binnen eines Jahres) [16,17]. Die letztere stellt im strengen Sinne kein Therapieversagen mehr im Sinne obiger Definition dar, da es zunächst zu einer vollständigen Abheilung der Pneumonie kommt.

deskriptiver Typus des Therapieversagens	klinische Präsentation des Therapieversagens	Endpunkte der Evaluation des Therapieversagens
primäres Therapieversagen		
verzögert abheilende Pneumonie („slowly resolving pneumonia“)	persistierende Pneumonie	initiales Nichtansprechen auf die kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie
nicht abheilende Pneumonie („non-resolving pneumonia“; „chronic pneumonia“)		verzögerte oder fehlende Abheilung der Pneumonie (entsprechend Wirtsfaktoren, Schweregrad der Pneumonie sowie Erregern)
progrediente Pneumonie („progressive pneumonia“)	primär progrediente Pneumonie	initiales Nichtansprechen auf die kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie
sekundäres Therapieversagen		
nicht anhaltend abheilende Pneumonie	sekundär progrediente Pneumonie	nichtansprechen auf die initial erfolgreiche kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie
rezidivierende Pneumonie („recurrent pneumonia“)	rezidivierende Pneumonie	Jahresfrist

Tab. 1 Synopsis der Definitionen des Therapieversagens der ambulant erworbenen Pneumonie (AEP)

Tab. 1 gibt eine Synopsis der hier vorgestellten Definitionen und ihrer Bezüge untereinander. Unterschieden werden muss demnach ein primäres und sekundäres Therapieversagen, das unter drei Bezugspunkten weiter differenziert werden kann: der Deskription des Therapieversagens, der klinischen Präsentation sowie der Endpunkte der Evaluation des Therapieversagens. Alle drei Bezugspunkte haben in ihrem jeweiligen Kontext einen operativen Sinn, so dass auf keine dieser Definitionen verzichtet werden kann.

Häufigkeit

Aufgrund der Schwierigkeiten in der Stellung einer exakten Diagnose der Pneumonie im ambulanten Bereich liegen nur wenige Zahlen darüber vor, wie oft eine initial ambulant erfolgte Therapie scheitert und eine Hospitalisation erforderlich wird. In einer großen US-amerikanischen Untersuchung wurde eine Rate von 7,5% (71 von 944) Hospitalisationen nach primär ambulanter Therapie gefunden; insgesamt waren 4% (40 von 944) Therapieversager [18].

Unter 277 hospitalisierten Patienten wurde ein Therapieversagen (primäres und sekundäres) in 14% beschrieben [17]. Wir haben jüngst in einer Population von 232 Patienten in einem Krankenhaus der Primärversorgung ein Nichtansprechen auf die Initialtherapie in 21% der Fälle gefunden [19]. In unserer Untersuchung von 444 in einem Krankenhaus der Maximalversorgung behandelten Patienten mit AEP betrug der Anteil der Therapieversager 11% [20]. Dazu müssen allerdings noch ca. 2% gezählt werden, die primär progredient waren und ohne weitere Diagnostik verstorben sind. Im stationären Bereich ist somit mit einem Therapieversagen in ca. 10–20% der Fälle zu rechnen. Dieser Anteil dürfte bei schweren Verläufen um den Faktor 2 bis 3 höher ausfallen.

Prognose

Hospitalisierte Patienten mit Therapieversagen nach primär ambulanter Therapie haben verglichen mit Patienten mit unkomplizierten leichtgradigen und vollständig ambulant

behandelter AEP eine erhöhte Letalität (4% versus <1%) [18].

Die Letalität der schweren Verläufe der AEP liegt bei 20–35% [21], dabei bleibt jedoch unklar, wie viele Patienten tatsächlich ein primäres Therapieversagen aufweisen. Bei Patienten mit schwerer AEP wurde eine Zunahme des Infiltrats im Röntgen-Thoraxbild um >50% innerhalb der ersten 48 h nach Einleitung der antimikrobiellen Therapie als unabhängiger Prädiktor eines letalen Ausgangs beschrieben [22]. Ebenso wurde eine ineffektive initiale antimikrobielle Therapie als mit dem Tod assoziierter Faktor gefunden [23].

In unserer prospektiven Studie in einem Krankenhaus der Maximalversorgung bestand bei 49 Patienten mit Therapieversagen (darunter 60% mit persistierender Pneumonie und 40% mit progressiver Pneumonie, jeweils bei Nichtansprechen auf die Initialtherapie) eine Letalität von 43%. In der multivariaten Analyse war die nosokomiale Pneumonie als Ursache des Therapieversagens ein unabhängiger Prädiktor des letalen Ausgangs [20]. Auch andere Autoren haben eine erhöhte Letalität von Patienten mit einer Kolonisation des Respirationstraktes unter Therapie der AEP gefunden [24].

Besonders ungünstige prognostische Implikationen kann ein Therapieversagen aufgrund einer falschen Zuordnung der Symptomatik zu einer AEP haben. So besteht z.B. ein klarer Zusammenhang zwischen einer erhöhten Letalitätsrate einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie und einer verzögerten Diagnosestellung. Analoges gilt für die Verknennung von Lungenmanifestationen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen.

Ökonomische Implikationen

Das Therapieversagen ist einer der wesentlichen Kostentreiber in der Behandlung von Patienten mit AEP. Die Kosten für die Behandlung der AEP steigen mit dem Schweregrad der Pneumonie an. Dies erklärt sich aus der zunehmenden Hospitalisationsrate und -dauer. Innerhalb dieses Kostenrahmens machen die Kosten für die initiale antimikrobielle Therapie

Tab. 2 Systematik möglicher Ursachen des Therapieversagens bei ambulant erworbener Pneumonie (AEP)

Therapieversager durch inadäquate kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie

- falsche Gruppenzuordnung innerhalb der Pneumoniegruppen
- Nichteinhalten von Therapie-Richtlinien

erregerassoziierte Therapieversager

- persistierende Erreger
- primär resistente Erreger
- „atypische“ Erreger

Therapieversager durch Komplikationen der AEP

- Empyem
- Abszess
- metastatische Streuung
- nosokomiale Superinfektion

Therapieversager durch Sonderformen der AEP

- Aspirationspneumonie
- Retentionspneumonie
- seltene Erreger

verzögerte Abheilung durch Wirtsfaktoren, Schweregrad der Pneumonie sowie Erregerfaktoren

Pseudo-Therapieversager durch nichtinfektiöse Lungenerkrankungen

- interstitielle Lungenerkrankungen
- Lungenbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen
- Tumoren
- Lungenstauung bei Herzinsuffizienz
- Thromboembolien und Lungeninfarkte
- medikamentenassoziierte Alveolitis

nur einen minderen Anteil aus. Im Falle eines Therapieversagens steigen die Kosten für Diagnostik und Therapie überproportional an [25]. Aus ökonomischer Sicht stellt daher die Minimierung der Rate an Therapieversagern durch eine optimale Behandlung eine wichtige Forderung dar.

Ursachen

Die möglichen Ursachen für ein Therapieversagen sind außerordentlich vielfältig. Sie lassen sich in sechs große Gruppen einteilen (siehe Tab.2). Über diese Gruppen hinaus gibt es noch das Therapieversagen im Sinne eines perakuten letalen Verlaufs im therapierefraktären septischen Schock. In diesen Fällen besteht eine überschießende inflammatorische Antwort, die durch eine antimikrobielle Therapie nicht mehr erreicht werden kann. Da diese Form des Therapieversagens nicht zur differenzialdiagnostischen Abklärung kommt, wird sie in unserer Einteilung nicht berücksichtigt.

Die exakte Häufigkeitsverteilung dieser Ursachen entsprechend den aufgeführten Typen des Therapieversagens ist unbekannt. Die Häufigkeitsverteilung in unserer Untersuchung geht aus Abb.1 hervor.

Therapieversager durch inadäquate kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie

a) Nichteinhalten von Therapierichtlinien

- Die antimikrobielle Therapie der AEP kann inadäquat sein bei
 - falscher Selektion entsprechend Alter, Komorbidität und Schweregrad
 - falscher Selektion des Applikationsweges (z.B. orale Therapie bei schwerer Lungenstauung)
 - zu niedriger Dosierung der antimikrobiellen Substanzen

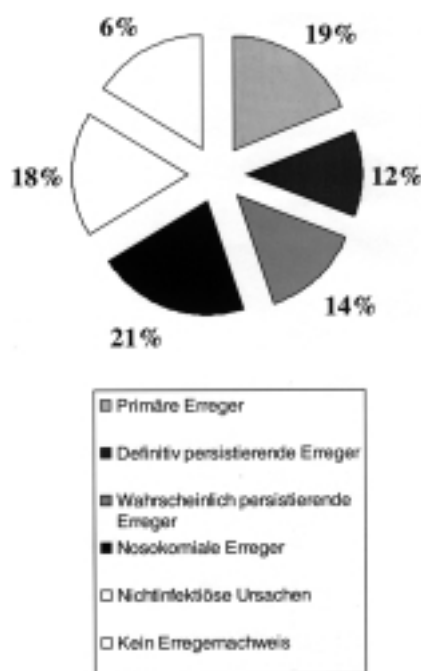


Abb. 1 Häufigkeit verschiedener Ursachen des Therapieversagens in einem Krankenhaus der Maximalversorgung (Daten aus [20]).

Primäre Erreger: kein Erregernachweis initial, jedoch Nachweis eines seltenen Erregers in der wiederholten Diagnostik.

Definitiv persistierende Erreger: Erregernachweis initial und nach wiederholter Diagnostik.

Wahrscheinlich persistierende Erreger: Erregernachweis initial, in der wiederholten Diagnostik kein Erregernachweis.

Nosokomiale Erreger: unabhängig von initialem Erregernachweis Identifikation eines typischen nosokomialen Erregers in der wiederholten Diagnostik

Nichtinfektiöse Ursachen: kein Erregernachweis, gesicherte nicht-infektiöse Ätiologie.

Kein Erregernachweis: Aspiration, Empyem, jeweils ohne Erregernachweis, oder keine gesicherte Ursache.

In unserer Evaluation der Therapie der AEP in einem Krankenhaus der Primärversorgung war eine gemessen an den Empfehlungen der European Respiratory Society (ERS) inadäquate kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie in 27% der Fälle gegeben [19].

b) Falsche Gruppenzuordnung innerhalb der Pneumonie-Gruppen

Der Begriff der AEP bezieht sich nicht nur darauf, dass die Pneumonie ambulant entsteht, sondern auch auf die betroffene Patientenpopulation [26]. Gemeint ist die Pneumonie des nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten, wobei der Begriff „schwergradige Immunsuppression“ alle Konditionen einschließt, die mit einem relevanten Risiko opportunistischer Infektionen einhergehen. Wird der Begriff AEP so gefasst, kommt diesem ein klinisch handlungsleitender Wert zu, da Patienten mit AEP ein definiertes Erregerspektrum und somit eine auf dieses Spektrum abgezielte kalkulierte Diagnostik und Therapie zugeordnet werden kann.

Somit ist eine Ursache des Therapieversagens die falsche Gruppenzuordnung eines Patienten mit Pneumonie in die Gruppe AEP, die eine inadäquate Diagnostik und Therapie nach sich zieht. Typische Beispiele sind die *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie eines seit >48 h hospitalisierten Patienten (nosokomiale Pneumonie) sowie die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie eines Patienten mit vorher unbekanntem HIV-Serostatus (Pneumonie unter schwerer Immunsuppression).

Erregerassoziierte Therapieversager

a) Persistierende Erreger

Persistierende Erreger aus dem regulären Erregerspektrum der AEP sind selten und kommen meist im Zusammenhang mit Empyemen oder Abszessen vor [20]. Andernfalls handelt es sich um ursächliche Erreger der verzögert abheilenden Pneumonie. Am häufigsten sind dies *Streptococcus pneumoniae* und *Legionella pneumophila* [27].

b) Primär resistente Pneumonieerreger

In Deutschland ist die Resistenzlage von Erregern der AEP noch sehr günstig. So liegt die Inzidenz resistenter Stämme von *Streptococcus pneumoniae* noch unter 5%, überwiegend sogar unter 2% [28]. Auch extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-Bildner unter *Haemophilus influenzae* und *Moraxella-catarhalis*-Stämmen sind noch selten [29]. Mit primären Resistenzen ist somit am ehesten bei Patienten mit AEP durch *Pseudomonas aeruginosa* zu rechnen [28]. Diese Erreger kommen gehäuft bei struktureller Lungenerkrankung (schwere COPD, Bronchiektasen) sowie nach häufiger antimikrobieller Therapie in der Vorgeschichte vor.

c) „Atypische“ Erreger

Die derzeit gültigen Empfehlungen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie sind hinsichtlich der Maßgabe einer kalkulierten Therapie „atypischer“ Erreger uneinheitlich. Grundsätzlich können Therapieregime ohne Wirksamkeit gegen „atypische“ Erreger Ursache eines Therapieversagens sein.

Therapieversager durch Komplikationen der AEP

Diese Komplikationen sind dadurch gekennzeichnet, dass durch diese die Wirksamkeit der antimikrobiellen Therapie beeinträchtigt wird. Diese umfassen:

a) das parapneumonische Empyem

Häufigste Erreger sind: *Streptococcus pneumoniae*, andere *Streptococcus* spp. (A-Streptokokken, *Streptococcus milleri*, u. a.), *Staphylococcus aureus* sowie Anaerobier, seltener Gram-negative Enterobakterien und *Pseudomonas* spp.

b) die parapneumonische oder septische Abszessbildung

Häufigste Erreger sind: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (besonders A-Streptokokken, *Streptococcus milleri*, anaerobe Streptokokken), *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp.

c) die extrapulmonale metastatische Verbreitung (mit z.B. Meningitis oder Endokarditis)

d) Nosokomiale Superinfektionen

Mit nosokomialen Superinfektionen muss vor allem bei beatmeten Patienten gerechnet werden. Treten diese früh auf (bis zu 4 Tage nach stationärer Aufnahme), kommen überwiegend *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* sowie Gram-negative Enterobakterien (GNEB) in Betracht, bei spätem Auftreten (ab dem 5. Tag nach stationärer Aufnahme) mehr potenziell multiresistente Keime (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) [1].

Eine Kolonisation des Respirationstrakts während der antimikrobiellen Therapie der AEP wurde in einer Untersuchung in 38% der Fälle beobachtet [24]. Die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie war demgegenüber gering. In unserer Untersuchung lagen nosokomiale Pneumonien in 23% der Fälle einem Therapieversagen zugrunde.

Therapieversager durch Sonderformen der AEP

a) Aspirationspneumonie

Aspirationspneumonien werden oft unterteilt in schleichend-rezidivierende Aspirationen und akute Aspirationen von Mageninhalt. Die erstgenannten fallen oft nicht als solche auf, kommen jedoch gehäuft vor bei älteren Patienten [30] sowie Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen, die zu einer Bettlägerigkeit mit oder ohne Bewusstseinsstrübung führen oder den Schluckreflex beeinträchtigen [31,32]. Die Aspiration von Mageninhalt (Mendelson-Syndrom) ist dagegen eher selten. In beiden Fällen ist ein Erregernachweis oft erschwert, meist liegt jedoch eine polymikrobielle Ätiologie unter Einschluss einer gemischt aerob/anaeroben Flora vor. Bei außerhalb des Krankenhauses erfolgten Aspirationen liegen vorwiegend Gram-positive Erreger vor, bei multimorbiden Patienten mit vielfachen Krankenhausaufenthalten und antimikrobiellen Therapien in der Vorgeschichte finden sich dagegen meist Gram-negative Erreger.

b) Retentionspneumonie

Die häufigste Ursache einer Retentionspneumonie ist ein zentrales Bronchialkarzinom. Mammakarzinom, Hypernephrom und gastrointestinale Tumore gehen gehäuft mit der Entwicklung endobronchial wachsender Metastasen einher und sind somit nach dem Bronchialkarzinom führende Ursachen der Retentionspneumonie [33]. Eine häufiger gesehene Ursache der Retention sind eine ausgeprägte Kardiomegalie sowie Pleuraergüsse, die zu einer funktio-

nellen Stenosierung der Unterlappensegmentostien führen. Fremdkörperaspirationen sind bei Erwachsenen selten. Gelegentlich kommen Torquierungsstenosen bei chronisch-deformierender Bronchitis vor.

c) Seltene Pneumonieerreger

Diese Erreger sind nicht nur durch ihre Seltenheit gekennzeichnet, sondern regelhaft durch ihre Resistenz gegenüber der ansonsten auf das erwartete Erregerspektrum abgestimmten adäquaten antimikrobiellen Therapie. Diese können sein:

- Mycobacterium tuberculosis (Risikofaktoren: Alter, Mangelernährung, Alkoholismus, intravenöser Drogenabusus, Gastrektomie, Herkunft aus Hochendemiegebieten, Exposition)
- Atypische Mykobakterien (z.B. Mycobacterium avium intracellulare oder kansasii) (Risikofaktor: strukturelle Lungenerkrankung)
- Actinomyces spp. (Risikofaktor: desolater Zahnstatus)
- Nocardia spp.
- Aspergillus spp. (Risikofaktor: COPD, Steroide [34])
- „tropische“ Mykosen (z.B. Histoplasmose) (Risikofaktor: Herkunft, Reisen in entsprechende Gebiete).

Verzögerte Abheilung durch Wirtsfaktoren, Schweregrad der Pneumonie sowie Erregerfaktoren

Form des Therapieversagens. Diese wird bevorzugt im höheren Lebensalter gesehen. Ursache dafür ist weniger die (häufig nur diskrete) altersbedingte Immuninsuffizienz per se, sondern vielmehr die höhere Prävalenz von Erkrankungen, die die Wirtsabwehr beeinträchtigen [35]. Zu diesen gehören chronische Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen ebenso wie Diabetes mellitus, Mangelernährung, neurologische Erkrankungen sowie Tumoren. Wichtige zusätzliche, vom Alter unabhängige Wirtsfaktoren sind inhalatives Zigarettenrauchen und Alkoholismus [36].

Wesentliche Faktoren, die die Rückbildungszeit verlängern, sind dabei das Alter und multilobäre Infiltrate [37]. Ebenso besteht eine klare Abhängigkeit vom Erreger. Eine Übersicht über die mittleren Rückbildungszeiten pneumonischer Infiltrate im Röntgen-Thoraxbild in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Erreger gibt Tab. 3 [7,27]. Allgemein gilt die Regel, dass bakteriämische Verlaufsformen deutlich länger zur Rückbildung benötigen als nichtbakteriämische.

Pseudo-Therapieversager durch nichtinfektiöse Lungenerkrankungen, die initial wie eine Pneumonie imponieren

Zu diesen gehören vor allem interstitielle Lungenerkrankungen wie die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) (wobei die BOOP durch Infektionserreger ausgelöst sein kann), die exogen-allergische Alveolitis, die Histiocytosis X, die eosinophile Pneumonie sowie Lungenbeteiligungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (SLE, rheumatoide Arthritis, M. Wegener u.a.). Des Weiteren sind maligne Erkrankungen, vor allem das bronchiolo-alveoläre Karzinom, die Lymphangiosis carcinomatosa sowie maligne Lymphome in Betracht zu ziehen. Darüber hinaus können eine Lungenstauung bzw. -überwässerung sowie ein Lungeninfarkt nach Lungenembolie vorliegen. Selten sind Alveoliten durch Medikamente (z.B. Amiodaron) [27,38].

Tab. 3 Mittlere Rückbildungszeiten pneumonischer Infiltrate in Abhängigkeit von verschiedenen Erregern im Vergleich (modifiziert nach [22])

Erreger	Anzahl Patienten/ Anzahl Studien	% Patienten mit vollständiger Rückbildung der pneumonischen Infiltrate					
		2 W	4 W	8 W	12 W	16 W	24 W
SP, b	172/4	13	41	58	76	88	-
SP, nb	440/4	-	66	70	80	95	100
LP	182/9	-	29	48	54	80	90
MP	298/6	22	52	63	93	89	-
CPn	56/2	-	-	92	-	-	-
CPs	39/2	-	50	77	-	-	-

W = Wochen

SP, b = Streptococcus pneumoniae, bakteriämisch

SP, nb = Streptococcus pneumoniae, nicht bakteriämisch

LP = Legionella pneumophila

MP = Mycoplasma pneumoniae

CPn = Chlamydia pneumoniae

CPs = Chlamydia psittaci

Klinische Hinweise auf eine nichtinfektiöse Ursache umfassen: schleichende Verläufe, Husten ohne Auswurf, normale oder nur gering erhöhte Leukozytenzahl, Eosinophilie, extrapulmonale Manifestationen (z.B. renal) sowie diffuser Infiltratcharakter ohne Nachweis eines Pneumobronchogramms. Eine Übersicht über typische Befundkonstellationen, die Hinweise für das Vorliegen nichtinfektiöser Lungenerkrankungen geben, ist in Tab. 4 aufgeführt.

Ausbeute diagnostischer Techniken zur Abklärung des Therapieversagens

Die Datenlage zur Ausbeute diverser diagnostischer Techniken in der Abklärung des Therapieversagens ist spärlich. Generell gilt jedoch, dass diese in starkem Ausmaße abhängig ist von der bestehenden Vor-Test-Wahrscheinlichkeit bestimmter Ursachen des Therapieversagens. In diesem Sinne kann folgendes festgestellt werden:

Nichtansprechen auf die initiale Therapie

Infektiöse Ursachen sind häufig. Daher ist die Suche nach persistierenden, primär resistenten, seltenen und nosokomialen Erregern Erfolg versprechend. Die Ausbeute der bronchoskopischen Techniken (geschützte Bürste [PSB] oder bronchoalveoläre Lavage [BAL]) ist nicht ausreichend untersucht. Ob quantitative Kulturen der (BAL) den konventionellen qualitativen Kulturen in der Diagnostik nosokomialer Infektionserreger überlegen sind, ist weiterhin umstritten [39,40]. Unter den nichtinfektiösen Ursachen sind die Linksherzinsuffizienz und Lungenembolien führend, so dass Echokardiographie und CT des Thorax nicht selten wichtige diagnostische Hinweise ergeben.

Tab. 4 Differenzialdiagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer nichtinfektiösen Lungenerkrankung (aufgeführt sind nur sehr typische, keineswegs alle möglichen Manifestationsformen)

Erkrankung	Klinik	Labor	Röntgen-Thorax	CT des Thorax	Sonstiges
BOOP	–	–	periphere fleckförmige Infiltrate	periphere fleckförmige Infiltrate	„buntes“ Zellbild in der BALF
exogen-allergische Alveolitis	Zusammenhang zu Exposition	–	–	„Milchglas“-Verschattungen, Fibrosierungen	äußerst zellreiche BALF, Lymphozytose CD4/CD8 erniedrigt
chronische eosinophile Pneumonie	–	Eosinophilie	apikale alveoläre Infiltrate	apikale alveoläre Infiltrate	Eosinophilie in der BALF
Lungenbeteiligung bei Autoimmunerkrankung	Hämoptysen	Nachweis von Autoantikörpern (ANA, c- und p-ANCA, ENA)	M. Wegener: Kavitationen	Lungenfibrose: basale periphere Fibrosierungen	pulmorenale Syndrome
Bronchialkarzinom	längere Anamnese, Allgemeinsymptome, Hämoptysen	–	Atelektasen, Lymphknotenvergrößerungen, Kavitationen	Tumornachweis, Atelektasen, Lymphknotenvergrößerungen, Kavitationen	Tumorzellen in der BALF
bronchioloalveoläres Karzinom	reichlich Sekret	–	alveoläre Flächeninfiltrate	alveoläre Flächeninfiltrate	Tumorzellen in BALF
Lymphome	extrapulmonale Manifestationen	–	knotige Infiltrate, Kavitationen	knotige Infiltrate, Kavitationen, Lymphknotenvergrößerungen	Lymphomzellen in BALF
Lungenstauung	–	–	Zeichen der Umverteilung, Pleuraergüsse	–	reduzierte Pumpfunktion im Echokardiogramm
Lungenembolie und -infarkt	perakuter Beginn, Hämoptysen	LDH erhöht	keilförmige periphere Infiltrate	Embolienachweis	Embolienachweis im Echokardiogramm
medikamenten-assoziierte Alveolitis	Zusammenhang zu Exposition	–	–	–	bei Amiodaron: Einschlusskörperchen

Verzögert oder nicht abheilende Pneumonie

Hier sind persistierende, primär resistente und nosokomiale Erreger selten, häufiger werden seltene Erreger angetroffen. Die Infektionsdiagnostik sollte daher speziell auf Mykobakterien, Pilze sowie andere seltene Erreger (Aktinomyzeten, Nocardien) abgezielt sein. Häufig sind hier jedoch auch nichtinfektiöse Ursachen anzutreffen, so dass eine CT des Thorax mit hochauflösenden Schichten (HRCT) zusammen mit einer Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie diagnostisch wegweisend sind.

In diesem Zusammenhang hat eine Studie von Feinsilver et al. zur Ausbeute der Bronchoskopie bis heute exemplarischen Charakter [14]. Unter 35 Patienten mit persistierender Pneumonie, die bronchoskopisch abgeklärt wurden, fanden diese Autoren in der Hälfte der Fälle eine spezifische Ursache, während in der anderen Hälfte lediglich eine verzögert abheilende AEP bei ungeklärtem Erreger vorlag. Unter den spezifischen Ursachen waren knapp die Hälfte infektiöser Art (darunter wiederum ausschließlich seltene Erreger), die andere Hälfte wies maligne Erkrankungen bzw. interstitielle und autoimmune Lungenerkrankungen auf. Die Ausbeute war besonders hoch bei jungen Rauchern mit multilobären Infiltraten, besonders niedrig bei älteren Patienten mit COPD und/oder fokalen Infiltraten.

Nichtansprechen auf die initial erfolgreiche kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie (sekundär progrediente Pneumonie)

Die häufigsten Ursachen umfassen die Entwicklung eines komplizierten Ergusses bzw. Pleuraempyems sowie einer nosokomialen Superinfektion bzw. einer nichtpneumonischen nosokomialen Komplikation. Gelegentlich kann auch eine Mischinfektion zugrunde liegen, bei der einer der zugrunde liegenden Erreger erfolgreich behandelt worden ist, der andere jedoch persistiert.

Diagnostisch wegweisend sind daher häufig eine Thoraxsonographie, Pleuraergusspunktion sowie die Suche nach persistierenden, primär resistenten, seltenen und nosokomialen Erregern.

Rezidivierende Pneumonien

Typischerweise präsentieren sich unter den nichtinfektiösen Ursachen die BOOP sowie die exogen-allergische Alveolitis als rezidivierende Pseudo-Pneumonie-Episoden. Auch Retentionspneumonien sind eine häufige Ursache. Bei rezidivierenden Pneumonien besteht aufgrund der Notwendigkeit der Visualisation des Bronchialbaums eine klare Indikation zur Bronchoskopie.

Differenzialdiagnostisches Vorgehen

Als erster Schritt ist die Korrektheit der Gruppenzuordnung der Pneumonieepisode in die Gruppe der AEP zu überprüfen. Sollte diese nicht zutreffen, muss das weitere Vorgehen den Erfordernissen der korrekten Diagnose entsprechen. Auch die Frage, ob tatsächlich ein Therapieversagen in einer der definierten Formen vorliegt, muss kritisch geprüft werden. Die Schwierigkeit in der Beurteilung dieser Frage liegt in der Wahl des adäquaten Evaluationszeitpunkts, der von den Faktoren Alter, Komorbidität, Schweregrad der Pneumonie und Erreger abhängig ist und daher in weiten Grenzen schwankt. Orientierend kann jedoch die Regel Geltung beanspruchen, dass der Erfolg der Initialtherapie nach 3 bis 5 Tagen und die Rückbildung der Infiltrate nach 4 bis 6 Wochen evaluiert werden sollte.

Liegt innerhalb dieses Zeitfensters ein Therapieversagen einer AEP vor, muss die Korrektheit der kalkulierten initialen antimikrobiellen Therapie überprüft werden. Dies schließt die Beurteilung des Alters, der Komorbidität sowie des Schweregrades der Pneumonie ein, darüber hinaus muss auf besondere individuelle Risikofaktoren geachtet werden [1–4]. Gegebenfalls muss auch die Richtigkeit der Interpretation etwaiger mikrobiologischer Befunde bzw. der aus diesen gezogenen therapeutischen Konsequenzen überprüft werden.

Erst wenn ein Therapieversagen einer AEP trotz korrekter antimikrobieller Therapie vorliegt, muss eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen.

Nichtansprechen auf die initiale Therapie (verzögert abheilende oder progrediente Pneumonie)

Hier ist eine umfassende Reevaluation des Patienten indiziert. Die mikrobiologische Diagnostik sollte Sputum bzw. Tracheobronchialsekret, Blutkulturen sowie die Antigentestung einschließen. Bei Pleuraergüssen, die in der Ausdehnung über Winkelergüsse hinausgehen, muss eine Pleurapunktion erwogen werden. Zusätzlich zur mikrobiologischen Evaluation sollten kardiale Ursachen sowie Lungenembolien ausgeschlossen werden (Echokardiographie, CT des Thorax mit i.v. KM). Ggf. muss auch eine Bronchoskopie mit BAL durchgeführt werden.

Verzögert oder nicht abheilende Pneumonie

Diese Verläufe bergen ein geringes Risiko einer Verschlechterung. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass ein typischer Erreger der AEP noch identifiziert werden kann. In einigen Fällen kann daher der weitere Verlauf beobachtet werden. Dies gilt besonders für solche Fälle, die zumindest eine Rückbildungstendenz der Infiltrate erkennen lassen bzw. bei denen ein Tumor sehr unwahrscheinlich ist. Auch die Möglichkeit eines „drug fevers“ muss in Betracht gezogen werden. Andernfalls sollte eine elektive Untersuchung erfolgen, die speziell auf die Identifikation von seltenen Erregern oder von nichtinfektiösen Ursachen gezielt ist. Hierzu ist die Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie am besten geeignet. Ggf. können vorher Voraufnahmen des Röntgen-Thorax zur Beurteilung hinzugezogen werden. Eine vorausgehende CT des Thorax mit i.v. KM und hochauflösenden Schichten (HRCT) kann bereits wichtige differenzialdiag-

nostische Hinweise geben. Nur in einer Minderheit der Fälle bleibt die Ursache auch nach dieser Diagnostik noch unklar; bei diesen Patienten ist eine offene Lungenbiopsie in Betracht zu ziehen [41]. Alternativ kann ein Therapieversuch mit Steroiden erfolgen; dieser ist besonders erfolgreich beim Vorliegen einer BOOP.

Nichtansprechen auf die initial erfolgreiche kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie (sekundär progrediente Pneumonie)

Zunächst sollte auf Pleuraergüsse geachtet und diese ggf. punktiert und die Ergussflüssigkeit untersucht werden. Andernfalls ist eine umfassende Reevaluation unter Einsatz der unter 1) genannten diagnostischen Techniken erforderlich.

Rezidivierende Pneumonien

Therapieversager der rezidivierenden Pneumonie können in eine der oben aufgeführten Kategorien eingeordnet werden, da es sich um primär eigenständige Episoden handelt.

Therapiestrategien vor endgültiger Klärung der Ursache des Therapieversagens

Grundsätzlich können sich diese Strategien nicht auf kontrollierte Studien stützen. Das hier vorgeschlagene Vorgehen beruht daher auf eigener klinischer Erfahrung.

Im Falle einer inkorrekten kalkulierten oder gezielten antimikrobiellen Therapie kann diese ohne weitere Diagnostik korrigiert und das Ansprechen auf eine adäquate Therapie abgewartet werden.

Patienten mit Nichtansprechen auf die initiale Therapie sollten nach erfolgter Diagnostik noch am selben Tage eine kalkulierte antimikrobielle Therapie der zweiten Wahl erhalten. Hinsichtlich spezifischer Substanzwahl und Dosierung sei auf die aktuell gültigen Empfehlungen verwiesen [1–4]. Allgemein sollte die Therapie wie folgt konzipiert sein:

- a) primär ambulant behandelter Patient
 - Umstellung von oral auf intravenöse Therapie, je nach Schweregrad Kombinationstherapie mit β -Laktam (Aminopenicillin plus β -Laktamasehemmer, Acylureidopenicillin oder Cephalosporin der 2. oder 3. Generation) und Makrolid (Erythromycin) oder Chinolon (Levofloxacin oder Ciprofloxacin). Eine Alternative kann bei Patienten mit leichtgradiger Pneumonie und gesicherter Resorption die orale Therapie mit Moxifloxacin sein.
- b) hospitalisierter Patient (einschl. schwere Verläufe)
 - in jedem Fall Kombinationstherapie von β -Laktam und Makrolid oder Chinolon, ggf. statt β -Laktam Carbapenem, ggf. plus Aminoglykosid. Makrolid und Chinolon können bei intakten Resorptionsverhältnissen ggf. auch oral gegeben werden.

In Fällen, bei denen klinisch Hinweise auf eine bestimmte infektiöse Ätiologie bestehen, ist die Therapie unter prinzipieller Beibehaltung des breiten Spektrums entsprechend zu modifizieren.

Bei Aspirationspneumonien ist ein spezifischer Erregernachweis häufig schwierig. Daher ist eine antimikrobielle Therapie einzusetzen, die auf die aerob/anaerobe Mischflora abgezielt

ist. Als Substanzen kommen z.B. Aminopenicilline plus β -Laktamasehemmer, Acylureidopenicilline plus β -Laktamasehemmer, Clindamycin und Carbapeneme in Frage.

Patienten mit verzögert oder nicht abheilender Pneumonie bedürfen in der Regel bis zur endgültigen Diagnosestellung keiner kalkulierten antimikrobiellen Therapie der zweiten Wahl.

Resümee

Die möglichen Ursachen eines Therapieversagens bei AEP sind außerordentlich vielfältig. Wichtig im Hinblick auf Differenzialdiagnose und weitere diagnostische Strategie sowie kalkulierter antimikrobieller Therapie ist die Unterscheidung des Vorliegens einer persistierenden von einer progredienten Pneumonie sowie das Nichtansprechen auf die Initialtherapie von einer verzögert oder nicht abheilenden Pneumonie. Führende Ursachen im Falle eines Nichtansprechens auf die Initialtherapie sind infektiöse Ätiologien sowie Pneumoniekomplikationen, unter den nichtinfektiösen Ursachen kardiovaskuläre Ereignisse. Im Falle einer verzögert oder nicht abheilenden Pneumonie überwiegen dagegen nichtinfektiöse Ätiologien, am häufigsten interstitielle und autoimmune sowie maligne Lungenerkrankungen. Unter den infektiösen Ätiologien sind seltene Erreger außerhalb des regulären Erregerspektrums der AEP von Bedeutung. Nur Patienten mit Nichtansprechen auf die initiale antimikrobielle Therapie bedürfen in jedem Fall nach erfolgter Diagnostik einer kalkulierten Therapie der zweiten Wahl.

Literatur

- 1 American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418–1426
- 2 Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TMJ. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811–838
- 3 European study on community-acquired pneumonia (ESOCAP) committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986–991
- 4 Schaberg T, Dalhoff K, Ewig S, Lorenz J, Wilkens H (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie). Empfehlungen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. *Pneumologie* 1998; 52: 450–462
- 5 Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452–1457
- 6 Clinton M, Irwin G, Niederman M, Fein A. Relationship of risk factors to the radiological progression of community acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A551
- 7 Macfarlane J, Miller A, Smith W, Morris AH, Rose DE. Comparative radiographic features of community-acquired legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28–33
- 8 Marrie T. Normal resolution of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 289–293
- 9 Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Singer DE. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 423–430
- 10 Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, Singer DE. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998; 92: 1137–1142
- 11 British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86: 7–13
- 12 Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiel S, Pai PB. When pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987; 8: 529–541
- 13 Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993; 14: 555–569
- 14 Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1322–1326
- 15 Geppert EF. Chronic and recurrent pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 282–288
- 16 Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12: 303–318
- 17 Ortqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97: 576–582
- 18 Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 376–380
- 19 Ewig S, Seifert K, Kleinfeld T, Göke N, Schäfer H. Management of patients with community-acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respir Med* 2000; 94: 556–563
- 20 Arancibia F, Ewig S, Martinez JM, Ruiz M, Bauer T, Mensa J, Torres A. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154–160
- 21 Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 575–587
- 22 Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, Rodriguez-Roisin R. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312–318
- 23 Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, Beaucaire G. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 24–31
- 24 Ortqvist A, Hammers-Berggren S, Kalin M. Respiratory tract colonization and incidence of secondary infection during hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 725–731
- 25 Schaberg T on behalf of the Wiesbaden Study Group. The clinical failure rate of first-line antibiotic treatment is the key cost driver in the treatment of patients with more severe community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 12 (Suppl. 28): 143s
- 26 Ewig S. Community-acquired pneumonia – Definition, epidemiology, and outcome. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 94–102
- 27 Kuru T, Lynch JP III. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 623–651
- 28 Kresken M, Hafner D, Witte W, Reinert RR. Resistenzentwicklung bei Staphylokokken und anderen Gram-positiven Erregern gegenüber Chemotherapeutika im mitteleuropäischen Raum. *Chemother J* 2000; 9 (Suppl. 19): 5–14
- 29 Kresken M, Hafner D und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 2000; 7: 51–86

- ³⁰ Kikuchi R, Watabe N, Konno T, Mishina N, Sekizawa K, Sasaki H. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 251–253
- ³¹ Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2058–2064
- ³² Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 321–324
- ³³ Matthay RA, Arroliga AC. Resection of pulmonary metastases. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1691–1696
- ³⁴ Rodriguez J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93: 29–34
- ³⁵ Mason CM, Nelson S. Normal host defences and impairments associated with delayed resolution of pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 243–255
- ³⁶ Jay S, Johanson W, Pierce A. The radiographic resolution of streptococcal pneumoniae pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293: 798–801
- ³⁷ Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 630–635
- ³⁸ Lynch P III, Sitrin RG. Noninfectious mimics of community caquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 282–288
- ³⁹ Ewig S, Torres A. Flexible bronchoscopy for nosocomial pneumonia. As it stands today. *Clin Chest Med*, 2000: (im Druck)
- ⁴⁰ Niederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000; 117: 212S–218S
- ⁴¹ Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 1994; 106: 23–27

Priv-Doz. Dr. med. S. Ewig

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik II
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

E-mail: santiago.ewig@meb.uni-bonn.de