



Santiago Ewig *Hrsg.*

Nosokomiale Pneumonie

 Springer

Nosokomiale Pneumonie

Santiago Ewig
Herausgeber

Nosokomiale Pneumonie

mit 70 Abbildungen und 69 Tabellen

 Springer

Herausgeber
Santiago Ewig
Bochum, Deutschland

ISBN 978-3-662-49820-0 ISBN 978-3-662-49821-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-49821-7

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature

Die eingetragene Gesellschaft ist Springer-Verlag GmbH Deutschland

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

*Meinem Freund und Mentor Antoni Torres aus Barcelona
gewidmet.*

Vorwort

Die nosokomiale Pneumonie ist eine ungemein komplexe Erkrankung, für die bis heute keine eindeutigen diagnostischen Kriterien verfügbar sind und deren adäquate Behandlung viele ungelöste Fragen aufwirft. Ihre Behandlung setzt eine umfangreiche infektiologische Expertise und klinische Erfahrung voraus. Sie ist trotz aller wissenschaftlichen und klinischen Bemühungen unverändert mit einer hohen Morbidität und Krankenhaus-Letalität verbunden. Präventive Maßnahmen lassen sich zwar erfolgreich implementieren, es scheint aber nicht realistisch, nosokomiale Pneumonien vollständig verhindern zu können. Um falschen Erwartungen der Öffentlichkeit angemessen entgegenzutreten zu können, bedarf es einer sehr detaillierten Kenntnis der Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung und Prävention.

Mit diesem Band wird der Versuch unternommen, der Komplexität dieser Erkrankung in all ihren Facetten hinreichend gerecht zu werden. Fraglos ist dies in einiger Vollständigkeit nur für den Augenblick der Gegenwart möglich; daher wurde besonderes Augenmerk auch auf Bestände der Erkenntnis geworfen, die gesichertes Wissen sind bzw. keinesfalls verloren gehen sollten. Dies gilt vor allem auch für den Ertrag, den die Diskussion um die Diagnose der Pneumonie unter Beatmung erbracht hat.

Für mich persönlich war die Beschäftigung mit dem älteren und neuen Material eine besondere Herausforderung, aber auch eine Freude, fügen sich doch in der Zusammenschau nach vielen Jahren der klinischen Forschung auf diesem Gebiet zahlreiche Details viel klarer in ein Gesamtbild der klinischen Herausforderung ein, die die nosokomiale Pneumonie wissenschaftlich und klinisch darstellt.

So hoffe ich, eine Referenz für alle pneumologisch und intensivmedizinisch interessierten Ärztinnen und Ärzte geschaffen zu haben, die sowohl im klinischen Alltag als auch in der klinischen Forschung hilfreich sein kann. Ich danke insbesondere meinen Co-Autoren, die mit ihrer besonderen Expertise unverzichtbarer Bestandteil dieses Buches geworden sind.

Bochum
Sommer 2016

Santiago Ewig

Inhaltsverzeichnis

1 Definitionen	1
Santiago Ewig	
2 Geschichte der nosokomialen Pneumonie	9
Santiago Ewig	
3 Pathologie der nosokomialen Pneumonie	15
Santiago Ewig und Stathis Phillipou	
4 Pathogenese und Pathophysiologie	23
Santiago Ewig	
5 Epidemiologie	31
Santiago Ewig	
6 Mikrobiologie: Erreger der nosokomialen Pneumonie	41
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
7 Radiologische Bildgebung	55
Santiago Ewig und Thomas Magin	
8 Mikrobiologie: Methodik der Probengewinnung	69
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
9 Mikrobiologische Diagnostik: Aussagekraft quantitativer Kulturen respiratorischer Sekrete	81
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
10 Diagnose der nosokomialen Pneumonie	97
Santiago Ewig	
11 Biomarker	105
Santiago Ewig	
12 Grundlagen der antimikrobiellen Therapie – PK/PD	113
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
13 Antimikrobielle Therapie: Pharmakokinetik (PK)	121
Santiago Ewig	

14 Antimikrobielle Therapie: Wirk- und Resistenzmechanismen	125
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
15 Antimikrobielle Therapie: Wirkspektrum, Dosierung und Applikation antimikrobieller Substanzen	137
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
16 Antimikrobielle Therapie: unerwünschte Wirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen	155
Santiago Ewig	
17 Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie	165
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
18 Therapieversagen	181
Santiago Ewig	
19 Rezidive der Pneumonie unter Beatmung	193
Santiago Ewig	
20 Besonderheiten der nosokomialen Pneumonie bei Patienten in speziellen Settings	197
Santiago Ewig	
21 Leitlinien	209
Santiago Ewig	
22 Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis (VAT)	219
Santiago Ewig	
23 Prävention der nosokomialen Pneumonie – Interventionen ...	227
Santiago Ewig	
24 Prävention der nosokomialen Pneumonie – Surveillance ...	239
Santiago Ewig	
Sachverzeichnis	247

Mitarbeiterverzeichnis

Santiago Ewig Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

Sören Gatermann Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Thomas Magin Ev. Krankenhaus Herne, Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland

Stathis Phillipou Institut für Pathologie und Zytologie, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

Santiago Ewig

1 Der Begriff der „nosokomialen Pneumonie“

Die nosokomiale Pneumonie (engl.: „nosocomial“ bzw. „hospital-acquired pneumonia“) stellt innerhalb der Pneumonietriade die zweite große Gruppe dar und wird unterschieden von der ambulant erworbenen Pneumonie und derjenigen unter Immunsuppression (Ewig 2014) (Tab. 1). Das Wort nosokomial leitet sich vom griechischen „nosokomeion“ ab (*νόσος* bzw. *nósos* bedeutet „Krankheit“ sowie *κομῆν* bzw. *comein* bedeutet „pflegen“, demnach „Krankenpflegestätte“ bzw. „Krankenhaus“).

Nosokomial, d. h. im Krankenhaus erworben, wird bei vorher Gesunden eine oropharyngeale oder tracheobronchiale Kolonisation; diese beeinflusst das zu erwartende Erregerspektrum. Daher werden hinsichtlich des Behandlungskonzepts auch Pneumonien von Patienten der Gruppe der nosokomialen Pneumonien zugeordnet, die bis zu drei Monate vor Entstehung der Pneumonie hospitalisiert worden sind.

Demgegenüber werden in vielen epidemiologischen Untersuchungen Pneumonien als nosokomial gewertet, wenn sie > 48 h nach Kranken-

hausaufnahme entstanden sind. Tatsächlich verändert sich bei vorher Gesunden das Spektrum der Kolonisationskeime und nachfolgend der Erreger der Pneumonie bis zu 92 h nach Krankenhausaufnahme hin zum typisch nosokomialen Muster. Diese Art zeitlicher „Sicherheitszone“ zur Differenzierung gegenüber ambulant erworbenen Pneumonien erscheint jedoch in klinischer Hinsicht nicht relevant. Der Tatsache der Dynamik der oropharyngealen Kolonisation in den ersten 92 h trägt das Konzept der „early onset“ und „late onset“ nosokomialen Pneumonie in geeigneter Weise Rechnung.

Die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie ist jedoch keinesfalls gleichbedeutend mit einer Pneumonie durch im Krankenhaus übertragene Erreger. Daten des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance zeigen vielmehr, dass MRSA zu 90 %, 3-MRGN (3-fach multiresistente Gramnegative Erreger nach der Definition der KRINKO) zu ca. 80 % und 4-MRGN (4-fach multiresistente Gramnegative Erreger nach der Definition der KRINKO) zu ca. 65 % ins Krankenhaus mitgebracht werden. Diese Erreger sind demnach längst nicht mehr umstandslos Krankenhauserreger. Viele Patienten bringen diese multiresistenten Erreger (MRE) vielmehr als Träger einer oropharyngealen Kolonisation mit ins Krankenhaus, da sie Risikofaktoren in Form von einer vorhergehenden (ggf. wiederholten) antimikrobiellen Therapie und/oder Hospitalisation aufweisen. Tier-

S. Ewig (✉)

Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

E-Mail: sewig@outlook.de

Tab. 1 Kriterien für die Zuordnung einer Pneumonie innerhalb der Pneumonietriade (Ewig 2014)

	Ort der Entstehung	Immunitätslage des Wirts
Ambulant erworbene Pneumonie	Ambulant (außerhalb des Krankenhauses)	Normal**
Nosokomiale Pneumonie	Im Krankenhaus*	Normal**
Pneumonie unter Immunsuppression	Ambulant oder im Krankenhaus	Schwergradige Immunsuppression***

* Hinsichtlich des Behandlungskonzepts werden auch Pneumonien von Patienten, die in einem Zeitrahmen von bis zu drei Monaten vor Entstehung der Pneumonie hospitalisiert worden sind, der Gruppe der nosokomial erworbenen Pneumonien zugeordnet.

** Die Immunität dieser Patienten kann durchaus eingeschränkt sein, sie ist jedoch nicht in einer Weise ausgeprägt, dass sich das zu erwartende Erregerspektrum grundlegend verändert.

*** Unter einer schwergradigen Immunsuppression sind Konditionen zu verstehen, die mit einem relevanten Risiko für sogenannte opportunistische Erreger einhergehen.

mast und Transmission im häuslichen Bereich mögen weitere ursächliche Faktoren sein.

- ▶ **Cave** Die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie impliziert keineswegs immer eine vorhergehende nosokomiale Übertragung von Krankenhauskeimern. „Erworben“ ist die nosokomiale Pneumonie regelhaft lediglich in dem Sinne, dass sie sich im Krankenhaus manifestiert!

1.1 „Early“ und „late onset“ Pneumonie

Dieses Konzept reflektiert Kolonisationsprozesse im Oropharynx und ihre Konsequenz für das zu erwartende Erregerspektrum. Demnach kommt es bei vorher Gesunden zu einem Wechsel von einer typischen oropharyngealen Flora des Gesunden, die nur zu einem geringeren Teil pathogene Erreger enthält, zu einer pathologischen Kolonisation mit typischen Krankenhauskeimern. Während bei Gesunden oropharyngeal meist ein Keimgemisch der oberen Luftwege, intermittierend *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* sowie selten Enterobakterien vorzufinden sind, kommt es innerhalb von ca. 96 h zu einer Kolonisation zusätzlich mit typischen nosokomialen Keimen wie *Staphylococcus aureus* (MRSA), multiresistenten Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und anderen

potenziell multiresistenten Keimen (Langer et al. 1987; Rello et al. 1992; Antonelli et al. 1994).

In der Praxis, aber auch in der Literatur wird dieses Konzept nicht selten missverstanden. Dabei werden zwei wesentliche Punkte übersehen:

- die Realisation des adäquaten Ausgangspunkts; dieser ist immer die Krankenhausaufnahme und nicht die Aufnahme auf der Intensivstation oder die Intubation. Denn die Aufnahme auf der Intensivstation bzw. die Intubation kann im Laufe eines Krankenhausaufenthalts erfolgen, wenn die pathologische Kolonisation längst etabliert ist.
- die Wahrnehmung der Risikofaktoren, die auch vor Krankenhausaufnahme eine bereits etablierte pathologische Kolonisation erwarten lässt; diese umfassen die Komorbidität und die Determinanten eines veränderten Kolonisationsspektrums, im Wesentlichen eine vorhergehende Hospitalisierung und/oder antimikrobielle Therapie. Demnach sind alle Patienten mit Pneumonie und Risikofaktoren, unabhängig vom Zeitpunkt der Hospitalisation, als „late onset“ Pneumonien zu werten.

Ein typisches Beispiel für eine Untersuchung zur Validierung des „early/late onset“ Konzepts unter Verknüpfung des adäquaten Ausgangspunkts und der „Risikofaktoren“ ist in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 2 Validierung des „early/late onset“ Konzepts (verändert nach Gastmeier et al. 2009)

Erregergruppen/Erreger	Isolate in Prozent	
	bis 4 Tage Intensivaufenthalt	>4 Tage Intensivaufenthalt
S. aureus	25,7	23,7
MSSA	21,4	16,8
MRSA	4,3	6,9
Haemophilus spp.	6,9	3,9
S. pneumoniae	9,3	5,1
Enterobakterien	27,2	30,7
E. coli	10	10,1
K. pneumoniae	10,8	11,8
Enterobacter spp.	6,4	8,8
Acinetobacter spp.	2,6	4,8
S. maltophilia	1,3	3,1

Trotz inadäquater Klassifizierung (Ausgangspunkt Aufnahme auf der Intensivstation statt Krankenhausaufnahme) und fehlender Einbeziehung von Risikofaktoren zeichnen sich die Unterschiede des Erregerspektrums in beiden Gruppen tendenziell ab (Zahlen aus Daten von KISS, 1997 bis 2004)

Bemerkenswert ist, dass trotz dieses konzeptuellen Missverständnisses die Unterschiede des Erregerspektrums in beiden Gruppen tendenziell dennoch erkennbar bleiben.

Die „early onset“ Pneumonie ist häufig eine Pneumonie, die in der Folge einer Intubation (bei Patienten ohne Risikofaktoren) entsteht; die oropharyngealen Kolonisationserreger gelangen dabei im Rahmen der Intubation in die tiefen Atemwege. Dies gilt besonders für Intubationen im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation mit (Mikro)Aspiration (Rello et al. 1995; Rello et al. 1999; Perbet et al. 2011). Daher passt in vielen Fällen der Begriff der „intubationsassoziierten Pneumonie“. Demgegenüber ist die „late onset“ Pneumonie eine Folge der Umgehung der natürlichen Abwehr durch den Tubus sowie einer Aspiration von oropharyngealen Sekreten am liegenden Tubus vorbei. Zudem liegen auf den Tubusoberflächen sehr häufig ausgedehnte Biofilme, die ein Reservoir für Pathogene bilden (Sottile et al. 1986). Diese Pneumonien können daher als „Tubus-assoziierte Pneumonien“ angesehen werden.

Das Konzept der „early/late onset“ Pneumonie findet sich in Abb. 1 zusammengefasst.

- **Merke** Der Bezug auf das „early/late onset“ Konzept nosokomialer Pneumonien setzt voraus, dass der korrekte Ausgangs-

punkt (Hospitalisation statt ICU-Aufnahme bzw. Intubation) sowie Risikofaktoren des Patienten beachtet werden.

1.2 VAP durch MRE

Drei Risikofaktoren für das Vorliegen MRE (i. e. MRSA, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii und Stenotrophomonas maltophilia) wurden identifiziert:

- Dauer der invasiven Beatmung (≥ 7 Tage (OR = 6,0),
- vorhergehende antimikrobielle Therapie (OR = 13,5) sowie
- vorhergehende antimikrobielle Therapie mit Breitspektrumsstoffen (Dritt-Generations-Cephalosporinen, Fluorchinolonen oder Imipenem) (OR = 4,1).

Die Erregernachweise wurden den Risikofaktoren der Dauer der invasiven Beatmung ($<$ oder ≥ 7 Tage) sowie des Vorliegens einer antimikrobiellen Therapie in den letzten 15 Tagen zugeordnet. Hier zeigte sich, dass das Vorliegen einer antimikrobiellen Therapie im Zusammenhang mit einer prolongierten invasiven Beatmung der wesentliche Faktor war, der eine VAP durch MRE prädiszierte (Tab. 3).

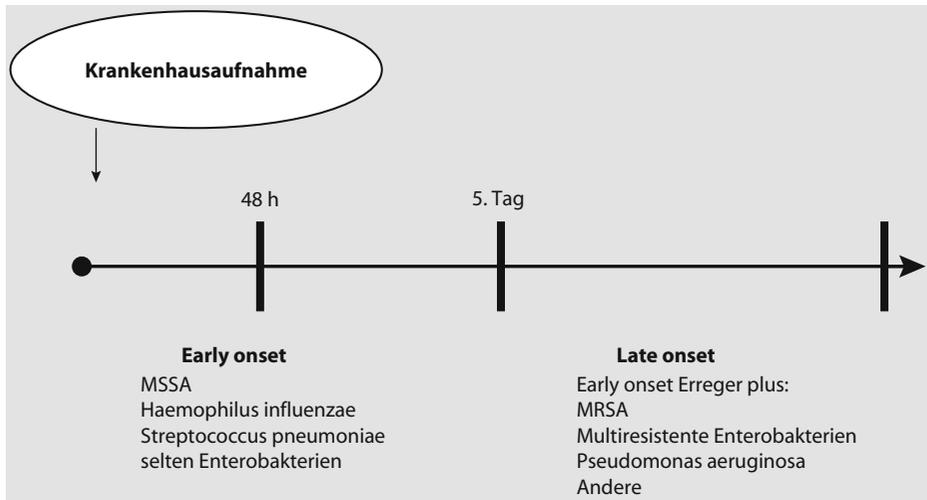


Abb. 1 Konzept der „early“ und „late onset“ Pneumonie. Wichtig ist die Beachtung des korrekten Bezugspunkts „Krankenhausaufnahme“ sowie der „Risikofaktoren“,

die, falls vorhanden, immer zu einer Zuordnung zu einer „late onset“ Pneumonie führen

Tab. 3 „Early“ und „late onset“ Pneumonien (verändert nach Trouillet et al. 1998): Erregernachweise in Prozent, klassifiziert nach Dauer der invasiven Beatmung (MV) und

Vorliegen einer antimikrobiellen Therapie innerhalb der letzten 15 Tage

	Gruppe 1 MV < 7 Tage keine AMT	Gruppe 2 MV < 7 AMT	Gruppe 3 MV ≥ 7 Tage keine AMT	Gruppe 4 MV ≥ 7 Tage AMT
MSSA	14,6	0	21,9	4,6
Haemophilus spp.	19,5	10	3,1	2,6
S. pneumoniae	7,3	0	0	0
Enterobakterien	24,4	20	21,9	15,1
Multiresistente Erreger:				
MRSA	0	5	3,1	19,7
P. aeruginosa	0	20	6,3	21,7
A. baumannii	0	5	3,1	13,2
S. maltophilia	0	0	0	3,9

MV = mechanical ventilation (invasive Beatmung)

AMT = antimicrobial treatment (antimikrobielle Therapie)

Heute müssen in die Gruppe der MRE auch multiresistente Enterobakterien einbezogen werden.

Aktuell werden die „late onset“ Pneumonie (in ihrer ursprünglichen Form) sowie die Faktoren vorhergehende antimikrobielle Therapie, Hospitalisation und Dauer der invasiven Beatmung als drei wesentliche Risikofaktoren für MRE in den Leitlinien aufgeführt.

2 Differenzierung der Typen nosokomialer Pneumonie

Grundsätzlich wird zwischen nosokomialen Pneumonien des spontan atmenden und des beatmeten Patienten unterschieden. Für letztere hat sich der Begriff der „Ventilator-assoziierten Pneumonie“ (engl.: „ventilator associated pneumonia“, VAP) etabliert. Dieser Begriff ist unglücklich, da

er den „Ventilator“ in den Vordergrund rückt, und nicht vielmehr den Tubus. Ein Vorschlag für eine behutsame Modifikation der Bezeichnung im Sinne einer „ventilation associated pneumonia“, die den Vorteil hätte, ein etabliertes Kürzel (VAP) nicht ändern zu müssen, hat sich bislang nicht durchgesetzt (Torres et al. 2009).

Weitaus die meisten Daten in der Literatur zur nosokomialen Pneumonie beziehen sich auf die Pneumonie unter Beatmung. Wenige Untersuchungen haben sich speziell der nosokomialen Pneumonie des spontan atmenden Patienten gewidmet. Nur insofern Besonderheiten dieser beiden Formen der nosokomialen Pneumonie dargestellt werden sollen, werden diese daher in diesem Buch auch gesondert abgehandelt, ansonsten wird pauschal von der „nosokomialen Pneumonie“ gesprochen.

Ein weiterer Typ der nosokomialen Pneumonie ist derjenige der Patienten im prolongierten Weaning, sei es unter zeitweiser Beatmung über ein Tracheostoma oder bereits unter zeitweiliger Spontanatmung und nichtinvasiver Beatmung. Zu diesem Typ der nosokomialen Pneumonie gibt es bislang noch nahezu keine Daten.

3 Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis

Zuletzt ist mit der Einführung der Entität einer „Ventilator-assoziierten Tracheobronchitis“ (engl.: „ventilator associated tracheobronchitis, VAT“) die strikte Trennung von Tracheobronchitis und Pneumonie ins Wanken geraten. Diese Trennung war Grundlage der intensiven Kontroversen über zwei Dekaden um den Wert bestimmter diagnostischer Verfahren als unabhängige Kriterien für die Diagnose einer VAP, um die Gabe antimikrobieller Therapien auf Patienten mit Pneumonien beschränken zu können.

Obwohl noch keine allgemein verbindliche Definition für die VAT vorliegt, haben die bisherigen Arbeiten das Fehlen eines Infiltrats als zentrales Unterscheidungskriterium zur VAP zugrunde gelegt.

Die Berechtigung dieser Entität wird durch den neulich erbrachten Nachweis bekräftigt, dass die

VAT Endpunkte wie die Krankenhaus- bzw. ICU-Liegedauer negativ beeinflusst (Martin-Loeches et al. 2015). Die Tracheobronchitis ist zudem bei Patienten unter prolongiertem Weaning ohnehin ein erhebliches Hindernis in der Entwöhnung.

In diesem Buch gehen wir davon aus, dass eine Trennung von Tracheobronchitis und Pneumonie weiterhin das Ziel sein sollte, auch wenn sich in Einzelfällen Indikationen zur antimikrobiellen Therapie der VAT begründen lassen. Von fundamentaler Bedeutung bleibt in jedem Fall die Unterscheidung zwischen tracheobronchialer Kolonisation und Tracheobronchitis (siehe ► Kap. 22, „Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis (VAT)“).

4 Bedeutung der nosokomialen Pneumonie heute

Allgemein hat das Interesse an der Erforschung der nosokomialen Pneumonie in den letzten Jahren eher abgenommen. Dies mag eine Reihe von Gründen haben:

- Seit Etablierung der nichtinvasiven Beatmung kommt es zu weniger nosokomialen Pneumonien.
- Seit Etablierung der protektiven invasiven Beatmung scheinen nosokomiale Pneumonien ebenfalls seltener zu werden; eine alternative Möglichkeit ist, dass es zu weniger beatmungsassoziierten Lungenschäden kommt bzw. diese weniger häufig als Pneumonien verkannt werden.
- Die Hygienestandards sind in den letzten Jahren international deutlich verschärft bzw. verbessert worden. Dazu gehören die Kampagnen für eine bessere Compliance in der Händehygiene, bessere Pflegeschlüssel auf Intensivstationen, bauliche Innovationen (Einzelzimmer mit Schleusen) sowie Implementationen von Präventionsbündeln.

Dennoch ist es sehr wahrscheinlich nicht möglich, die Inzidenz nosokomialer Pneumonien auf null zu reduzieren. Das Zusammenspiel von

zunehmendem Alter und hoher Komorbidität der Patienten auf der einen und immer komplexer werdende therapeutische Interventionen auf der anderen Seite lassen diese Möglichkeit als unrealistisch erscheinen (siehe ► [Kap. 24, „Prävention der nosokomialen Pneumonie – Surveillance“](#)).

- **Cave** Bei allen Bezügen auf ältere Literatur (vor ca. 2000) ist angesichts veränderter Patientencharakteristika und Paradigmenwechseln in der Beatmungstherapie immer Vorsicht bei der Übertragung der Daten auf heutige Verhältnisse geboten.

Die Aufmerksamkeit konzentriert sich aktuell – im Gegensatz zu den letzten Dekaden – vor allem auf Fragen der Prävention und Behandlung zunehmend häufiger multiresistenter Erreger. Da Substanzen mit neuen antimikrobiellen Wirkprinzipien in näherer Zukunft kaum zu erwarten sind, geht es vor allem darum, verfügbare Substanzen zu schonen bzw. ihr Wirkpotenzial auszuschöpfen (siehe ► [Kap. 17, „Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie“](#)).

Weiterführende Literatur

Grundlegende Beschreibung der Pneumonietriade:

- Ewig S (2014) The pneumonia triad. *Eur Respir Mon* 63:13–24

Eine Reihe von Arbeiten zur Grundlegung des „early/late onset“ Konzepts nosokomialer Pneumonien:

- Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G (1987) Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 13:342–346
- Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G (1992) Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 102:525–529

- Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D’Errico RR, Conti G, Bufi M, Gasparetto A (1994) Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 105:224–228
- Rello J, Vallés J, Jubert P, Ferrer A, Domingo C, Mariscal D, Fontanals D, Artigas A (1995) Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis* 21:310–314
- Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J (1999) Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1742–1746
- Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, Carli P, Varenne O, Mira JP, Wolff M, Cariou A (2011) Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1048–1054
- Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, Costerton JW, Gristina AG (1986) Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 14:265–270

Europäisches Expertenstatement zu wichtigen, in der amerikanischen Leitlinie unbehandelten Punkten, in diesem Zusammenhang auch zur Klassifikation der nosokomialen Pneumonien:

- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J (2009) European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 35:9–29

Validierungsstudie des „early/late onset“ Konzepts unter Zugrundelegung inadäquater Klassifikationen. Lässt dennoch und entgegen der Deutung der Autoren tendenziell die Muster der „early/late onset“ Pneumonie durchscheinen:

- Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg RP, Welte T (2009) Early- and

late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 53:2714–2718

Modifizierter Ansatz der Klassifikation der VAP je nach Risiko für MRE. Das höchste Risiko besteht demnach bei prolongierter invasiver Beatmung und vorangehender antimikrobieller Therapie:

- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157:531–539

Aktuelle multizentrische Studie mit einer großen Patientenpopulation, die die Relevanz eines Konzepts der „Ventilator-assoziierten Tracheobronchitis“ stützt:

- Martin-Loeches I, Povoia P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, Cordero ML, Lepecq R, Girault C, Candeias C, Seguin P, Paulino C, Messika J, Castro AG, Valles J, Coelho L, Rabello L, Lisboa T, Collins D, Torres A, Salluh J, Nseir S, TAVeM Study (2015) Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 3:859–868

Santiago Ewig

1 Geschichtliche Hintergründe

Im Gegensatz zur Entität der Pneumonie, die wir heute als „ambulant erworbene Pneumonie“ bezeichnen und die eine Erkrankung seit Beginn der Menschheitsgeschichte darstellt, ist die der nosokomialen Pneumonie erst im Zuge des zivilisatorischen und medizinischen Fortschritts der jüngsten Zeit in Erscheinung getreten.

Wesentliche Voraussetzungen dafür waren auf struktureller Seite das Krankenhaus als Institution, in der regelhaft die Behandlung schwerer Erkrankungen erfolgt, sowie die Etablierung von Intensivstationen innerhalb der Krankenhäuser. Letztere war auf medizinischer Seite eng verbunden mit der Entwicklung der Beatmungsmedizin. Schließlich bringt die stetig steigende Lebenserwartung sowie damit einhergehend die zunehmende Komorbidität zusammen mit den intensiver werdenden medizinischen Interventionen Patientenpopulationen mit sich, die für nosokomiale Infektionen, vor allem auch Pneumonien, besonders anfällig werden.

S. Ewig (✉)

Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: sewig@outlook.de

1.1 Krankenhäuser

Ob es in Krankenhäusern vor dem 20. Jahrhundert nosokomiale Pneumonien gegeben hat, ist naturgemäß nicht zu klären, da diese in Unkenntnis der Übertragungswege von Infektionen nicht als solche erkannt werden konnten.

Es ist immerhin denkbar, dass es zu Übertragungen von kontagiösen Erkrankungen gekommen ist, da die Voraussetzungen enger räumlicher Nähe und fehlenden Übertragungsschutzes gegeben waren. So ist vorstellbar, dass in der Zeit vor den 50er-Jahren die Tuberkulose gerade in den Tuberkulose-Heilstätten häufiger übertragen worden ist.

1.2 Intensivstation

Die Ursprünge der Intensivstation liegen in der Beatmungsmedizin und in der Kardiologie. Dabei gibt es eine amerikanische und eine europäische Entwicklungslinie.

Im Jahre 1952 kam es in Skandinavien zu einer großen Polio-Epidemie. Viele Patienten entwickelten im Rahmen der spinobulbären Verlaufsform Atemmuskellähmungen. Es standen nicht genug Unterdruck-Beatmungsgeräte zur Verfügung, sodass viele Patienten tracheotomiert und über 24 h mit einem Handbeatmungsbeutel beatmet werden mussten. Unter dem Eindruck dieser Epidemie etablierte der dänische Anästhesiologe

Björn Ibsen zwei Jahre später die erste Intensivstation weltweit (Reisner-Sénélar 2009).

Die erste Intensivstation in Deutschland wurde 1957 an der FU Berlin am Westend-Krankenhaus durch G. Neuhaus und K. Ibe errichtet, ausdrücklich als Beatmungszentrum für Polio-Erkrankte und als „Reanimationszentrum“.

Parallel dazu förderte die Etablierung von Überwachungsstationen für Patienten mit koronarer Herzerkrankung zur Rhythmusüberwachung („coronary care units“) in den USA durch B. Lown die Entwicklung hin zu Intensivstationen.

1.3 Beatmung

Das erste Beatmungsgerät wurde als Unterdruck-Beatmungsgerät von Philipp Drinker entwickelt und 1928 zum ersten Mal in Boston klinisch getestet. Von dieser Zeit an wurden diese Beatmungsgeräte („eiserne Lungen“), technisch vereinfacht und verbessert durch J. Emerson, überwiegend bei Patienten mit Polio und Vergiftungen eingesetzt (Branson und Emerson 1998).

Diese Form der Beatmung setzte jedoch noch keine Entwicklung hin zur Behandlung auf Intensivstationen frei. Dies geschah erst nach Einführung der Positivdruck-Beatmungsgeräte.

Paradoxerweise ist es wieder eine neue Beatmungstechnik, die Entwicklung der nichtinvasiven Maskenbeatmung, die eine Tendenz weg von der Intensivstation hin zu Intermediate Care (IMC) bzw. Überwachungsstationen geführt hat.

2 Entwicklung bis Ende der 80er-Jahre

Die Literatur zur nosokomialen Pneumonie setzt entsprechend parallel zur Etablierung der Intensivstationen ein. Dabei sind folgende Themenbereiche führend:

- die nosokomiale Pneumonie als terminale Komplikation,
- nosokomiale Pneumonien im Rahmen von Ausbrüchen,

- Zusammenhänge von Beatmungsgerät bzw. Zubehör und Entwicklung einer Pneumonie,
- Kolonisationsmuster der Atemwege,
- gramnegative Erreger als „Problemkeime“.

2.1 Nosokomiale Pneumonie als terminale Komplikation

Beispielhaft kann eine Publikation aus dem Jahre 1957 genannt werden, die 14 Fälle einer Bronchopneumonie durch Staphylokokken bei schwerkranken hospitalisierten Patienten beschreibt (Gleeson-White und Gresham 1957). Die Genese der nosokomialen Pneumonie wird hier noch ganz als Folge der Grunderkrankung interpretiert.

2.2 Nosokomiale Pneumonien im Rahmen von Ausbrüchen

Solche Ausbrüche sind für aerogen übertragbare Viren wie das RS-Virus (Hall et al. 1975) sowie die Influenza A beschrieben (Lowbury 1963; Kapila et al. 1977). Aber auch Ausbrüche mit Klebsiellen sind bereits im Fokus (Gerding et al. 1979).

2.3 Zusammenhänge von Beatmungsgerät und Entwicklung einer Pneumonie

Schon früh wird deutlich, dass die vom Beatmungsgerät zum Patienten führenden Devices wie Beatmungsschläuche bzw. Befeuchter (Phillips 1967), aber auch die Inhalationstherapie (Reinartz et al. 1965; Edmondson et al. 1966; Mertz et al. 1967; Sanders et al. 1970) das Potenzial von Übertragungen nosokomialer Pneumonien mit sich bringen.

2.4 Kolonisationsmuster der Atemwege

Ebenfalls früh wird bereits unterschieden zwischen einer bakteriellen tracheobronchialen Kolo-

nisation, die der Patient mitbringt, und einer solchen, die im Krankenhaus (bzw. während der Beatmung) erworben wird (Phillips 1967). Kolonisationsmuster geraten Anfang der 70er-Jahre in den Blick der Überlegungen zur Prävention gramnegativer Erreger (Greenfield et al. 1973).

2.5 Gramnegative Erreger als „Problemkeime“

Werden zu Beginn grampositive Erreger, vor allem Staphylokokken, aber auch Pneumokokken (Hansman und Andrews 1967), als wichtigste Erreger angesehen, zeichnet sich Mitte der 60er-Jahre zusätzlich eine erhöhte Aufmerksamkeit für Enterobakterien sowie *P. aeruginosa* ab (zweifach Tillotson und Lerner 1966).

Als Risikofaktoren für eine Kolonisation durch gramnegative Erreger werden eine Alteration der Schleimhäute durch die antimikrobielle Therapie sowie die Inhalation durch kontaminierte Aerosole diskutiert (Pierce et al. 1966).

2.6 Erste Originalie zur „nosokomialen Pneumonie“

Die erste Originalie in einer führenden Zeitschrift, die ausdrücklich die „nosokomiale Pneumonie“ im Titel führt, erscheint 1973 und wird als „continuing major problem“ bezeichnet (Graybill et al. 1973). Es handelt sich um eine Untersuchung von nosokomialen Pneumonien spontan atmender Patienten.

In dieser Arbeit wird über $n = 224$ Patienten mit nosokomialer Pneumonie über einen Zeitraum von zwei Jahren zwischen 1968 und 1970 berichtet. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgte hauptsächlich über Sputum- und Blutkulturen, die meisten Erregernachweise erfolgten somit über Sputumkulturen.

Vor diesem Hintergrund fanden sich in 20 % grampositive und in 37 % gramnegative Erreger; in 43 % blieb der Erreger unbekannt. Der führende grampositive Erreger war *S. pneumoniae* (10 %), der führende gramnegative *P. aeruginosa* (12 %). Die Letalität der gramnegativen Pneumo-

nien war deutlich höher als die der grampositiven bzw. der Gruppe mit unbekanntem Erreger (51 % versus 22 % versus 27 %). Ein positiver Effekt nach Einführung von Gentamicin in der Therapie dieser Pneumonien konnte nicht nachgewiesen werden. Vielmehr traten in 17 % der Gentamicin-behandelten Patienten Fungämien durch *Candida* spp. auf.

Die erhebliche Exzess-Letalität von Pneumonien durch gramnegative Erreger wird in einer weiteren Arbeit von 1974 deutlich. Während die Krankenhaus-Letalität durch grampositive Erreger mit knapp 4 % nicht höher war als die von Patienten ohne Pneumonie, betrug diese bei gramnegativen Erregern 33 %, bei Patienten mit Nachweis von *P. aeruginosa* gar 70 % (Stevens et al. 1974).

Viele Grundmuster der nosokomialen Pneumonie, denen auch aktuell noch Gültigkeit zukommt, sind in diesen Arbeiten bereits erkennbar. Allerdings ist die Methodik, d. h. die klinische Beschreibung der Patienten, die mikrobiologische Diagnostik sowie die statistische Analyse noch sehr limitiert.

2.7 Johanson Jr und seine Arbeitsgruppe

Während in der Folge die nosokomiale Pneumonie des spontan atmenden Patienten zunehmend in den Hintergrund rückte, galt das Hauptinteresse ab den 80er-Jahren der Pneumonie unter Beatmung (VAP).

Die Grundlegung der systematischen Bearbeitung des Problems der nosokomialen Pneumonie unter Beatmung (VAP) erfolgte durch Waldemar Johanson Jr und seine Arbeitsgruppe aus der Universität Texas/USA. In einer Reihe von grundlegenden Untersuchungen wurden zentrale Aspekte der VAP erstmals systematisch bearbeitet. In einem Tiermodell (Paviane) wurden pathogenetische und diagnostische Konzepte vorgestellt, die in den Folgejahren eine ungemeine Stimulation darstellen sollten (Johanson et al. 1988). Dabei fielen quasi als Nebenprodukt Kriterien für die klinische und histologische Diagnose an, die auch aktuell noch ihre Bedeutung haben.

3 Ein Meilenstein: „International Consensus Conference: Clinical Investigation of Ventilator-associated pneumonia 1992“

Es ist das große Verdienst der Arbeitsgruppe um Jean-Yves Fagon und Jean Chastre aus Paris sowie (etwas später) um Antoni Torres aus Barcelona, auf der Basis von Arbeiten der Johanson-Gruppe neue und wichtige Impulse im Verständnis dieser Pneumonie-Entität sowie speziell hinsichtlich der Diagnostik gesetzt zu haben. Diese Impulse erhielten in einer Konsensuskonferenz 1992 noch einmal zusätzlichen Schub durch Festlegung von weiteren Forschungszielen auf der Grundlage vorläufig konsentierter Standards (International Consensus Conference 1992).

Tatsächlich wurden in der Folge eine Fülle von Studien auf hohem methodischen Niveau durchgeführt. Vordergründig vollzog sich ein Ringen zweier unterschiedlicher Ansätze in der Diagnostik, des invasiv-bronchoskopischen versus des nichtinvasiv klinischen. Dieses kam mit einer großen kanadisch-US-amerikanischen Studie von 2006, die die Gleichwertigkeit des invasiven und des nichtinvasiven diagnostischen Ansatzes hinsichtlich des klinischen Ausgangs belegte, vorläufig zu einem Stillstand (Canadian Critical Care Trials Group 2006).

Der Ertrag dieser Kontroverse ist jedoch wesentlich höher als dieses Fazit denken lassen könnte. Er besteht in einem erheblich erweiterten Wissen um die klinische, mikrobiologische und diagnostische Komplexität der nosokomialen Pneumonie.

4 Neueste Entwicklungen

Auf dem Gebiet der Beatmung sind zwei wesentliche Entwicklungen zu nennen. Zum einen sind mit der Einführung der Option einer nichtinvasiven Beatmung viele Indikationen zur Intubation entfallen. Somit hat sich auch die Charakteristik der beatmeten Patientenpopulationen geändert. Zum anderen hat das ARDS-Network Trial mit Einführung der sogenannten „lungenprotektiven

Beatmung“ das Problem der VAP deutlich gemindert, indem weniger Ventilator-assoziierte Lungenschäden, die eine VAP begünstigen bzw. eine VAP vortäuschen könnten, entstehen.

Schließlich hat sich in der Zwischenzeit die Aufmerksamkeit für das Problem der nosokomialen Infektionen (unter diesen auch Pneumonien) deutlich erhöht. Die Entwicklung präventiver Strategien hat vor diesem Hintergrund einen prominenten Stellenwert erhalten. Auch wenn die Forderung US-amerikanischer Stimmen nach „Zero VAP“ als unerfüllbar gelten kann, so gilt doch eine im Vergleich zum Benchmark möglichst niedrige Inzidenz an VAP als wesentliches Qualitätsmerkmal jeder Intensivstation. In Deutschland hat diesbezüglich das KISS-System Standards gesetzt, an denen jede Intensivstation sich messen sollte.

Demgegenüber steigt jedoch weltweit die Inzidenz und Prävalenz von nosokomialen Pneumonien mit multiresistenten Erregern, vor allem bei gramnegativen Erregern wie Enterobakterien und Nonfermentern. Die Behandlung dieser Infektionen stellt alle Beteiligten vor neue große Herausforderungen.

Weiterführende Literatur

- Reisner-Sénélar L (2009) Der dänische Anästhesist Björn Ibsen – ein Pionier der Langzeitbeatmung über die oberen Luftwege. Dissertation, Frankfurt am Main
- Branson RD (1998) Jack Emerson: notes on his life and contributions to respiratory care. *Respir Care* 43:567–571
- Gleeson-White MH, Gresham GA (1957) Staphylococcal bronchopneumonia in debilitated hospital patients; a report of fourteen fatal cases. *Lancet* 272:651–653
- Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, Messner MK (1975) Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 293:1343–1346
- Lowbury EJ (1963) Bacterial infection and hospital infection of patients with influenza. *Postgrad Med J* 39:582–585

- Kapila R, Lintz DI, Tecson FT, Ziskin L, Louria DB (1977) A nosocomial outbreak of influenza A. *Chest* 71:576–579
- Gerding DN, Buxton AE, Hughes RA, Cleary PP, Arbaczawski J, Stamm WE (1979) Nosocomial multiply resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology of an outbreak of apparent index case origin. *Antimicrob Agents Chemother* 15:608–615
- Philips I (1967) *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections in patients receiving mechanical ventilation. *J Hyg* 65:229–235
- Reinartz JA, Pierce AK, Mays BB, Sanford JP (1965) The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. *J Clin Invest* 44:831–839
- Edmondson EB, Reinartz JA, Pierce AK, Sanford JP (1966) Nebulization equipment. A potential source of infection in gram-negative pneumonias. *Am J Dis Child* 111:357–360
- Mertz JJ, Scharer L, McClement JH (1967) A hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* from inhalation therapy with contaminated aerosol solutions. *Am Rev Respir Dis* 95:454–460
- Sanders CV Jr, Luby JP, Johanson WG Jr, Barnett JA, Sanford JP (1970) *Serratia marcescens* infections from inhalation therapy medications: nosocomial outbreak. *Ann Intern Med* 73:15–21
- Greenfield S, Teres D, Bushnell LS, Hedley-Whyte J, Feingold DS (1973) Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J Clin Invest* 52:2935–2940
- Hansman D, Andrews G (1967) Hospital infection with pneumococci resistant to tetracycline. *Med J Aust* 1:498–501
- Tillotson JR, Lerner AM (1966) Pneumonias caused by gram negative bacilli. *Medicine (Baltimore)* 45:65–76
- Tillotson JR, Lerner AM (1966) Pneumonia caused by *Escherichia coli* and *Pseudomonas*. *Antimicrob Agents Chemother* 6:198–201
- Pierce AK, Edmondson EB, McGee G, Ketchersid J, Loudon RG, Sanford JP (1966) An analysis of factors predisposing to gram-negative bacillary necrotizing pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 94:309–315
- Graybill JR, Marshall LW, Charache P, Wallace CK, Melvin VB (1973) Nosocomial pneumonia. A continuing major problem. *Am Rev Respir Dis* 108:1130–1140
- Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS (1974) Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med* 134:106–111
- Johanson WG Jr, Seidenfeld JJ, Gomez P, de los Santos R, Coalson JJ (1988) Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 137:259–264
- International Consensus Conference: Clinical Investigation of Ventilator-Associated Pneumonia 1992 *Chest* 102 (Suppl 5; 1):551–588
- Canadian Critical Care Trials Group (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619–2630

Santiago Ewig und Stathis Phillipou

1 Allgemeines

1.1 Definition

Unter einer Pneumonie versteht man allgemein pathologisch-anatomisch die Entzündung überwiegend der Alveolen, des Interstitiums und/oder der zuführenden Bronchien durch pathogene Erreger. Im Gegensatz zur ambulant erworbenen Pneumonie, bei denen das Erregerspektrum neben pyogenen bakteriellen Erregern auch Viren und atypische bakterielle Erreger umfasst, liegen der nosokomialen Pneumonie in der Regel hauptsächlich pyogene bakterielle Erreger zugrunde. Entsprechend ist das Entzündungsbild in der Regel geprägt von Akkumulationen von polymorphkernigen Leukozyten.

S. Ewig (✉)
Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: sewig@outlook.de

S. Phillipou (✉)
Institut für Pathologie und Zytologie, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland
E-Mail: S-Philippou@t-online.de

1.2 Infektions- bzw. Ausbreitungswege

Die nosokomiale Pneumonie entsteht in der Regel durch Aspiration kontaminierten oropharyngealen Sekrets. Selten sind exogene Erreger sowie eine hämatogene Streuung.

Die Ausbreitung folgt entsprechend über die großen Atemwege, vorbei am keineswegs dichten Tubuscuff bis hinab in die kleinen Atemwege. Die wesentlichen Stationen sind eine Bronchiolitis, eine fokale Bronchopneumonie sowie konfluierende Pneumonieherde bis hin zur Einschmelzung (Rouby et al. 1992).

Typischerweise breiten sich die pneumonischen Herde disseminiert und multifokal aus (Abb. 1). In einem Lungensegment finden sich gleichzeitig gesunde Areale und solche mit fortgeschrittener Entzündung.

Die pneumonischen Herde befinden sich, folgerichtig bei einer Aspirationsgenese, bevorzugt in den abhängigen Lungenabschnitten (posteriores Oberlappen- und Unterlappensegmente) (Marquette et al. 1996). Häufig sind jedoch auch andere Lungensegmente betroffen (Abb. 2).

- **Merke** Die Pathologie der nosokomialen Pneumonie nach Beatmung ist charakterisiert durch ein disseminiertes und multifokales Ausbreitungsmuster, wobei innerhalb

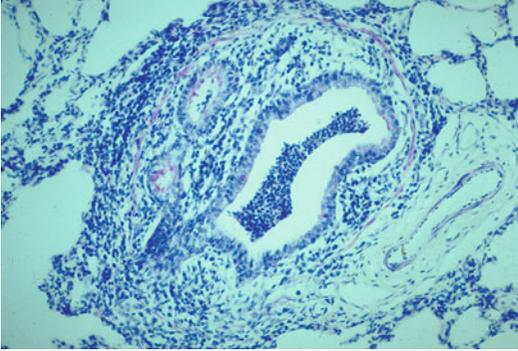


Abb. 1 Akute eitrig Bronchiolitis (PAS-Färbung). In der Bronchioluswand findet sich ein lockeres entzündliches Infiltrat. In der Lichtung des Bronchiolus zeigt sich ein eitriges Exsudat. Das peribronchioläre Bindegewebe und die angrenzenden Alveolen weisen geringgradige entzündliche Infiltrate auf

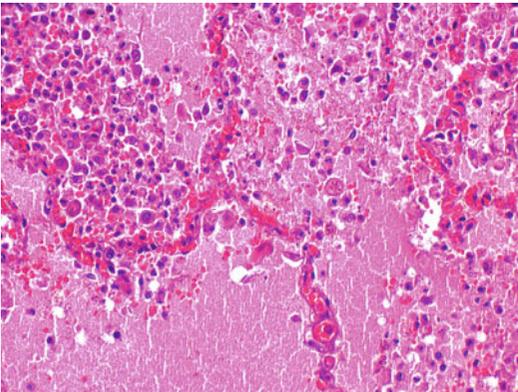


Abb. 2 Fortschreitende Pneumonie mit beginnender Entzündung der Alveolen (HE-Färbung). Die Alveolen sind mit eiweißreicher Flüssigkeit ausgefüllt. In den Lichtungen beginnende Ansammlungen aus neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Abschilferung von einzelnen Pneumozyten in die Alveolarlichtung

eines Lungensegments verschiedene Stadien der Entwicklung und Ausbreitung der Pneumonie vorgefunden werden.

1.3 Formale Pathogenese

Das Erscheinungsbild einer Pneumonie ist abhängig von Art und Pathogenität des Erregers, dem Infektions- bzw. Ausbreitungsweg sowie der Immunantwort des Wirts.

1.4 Pneumonietypen

Bei der ambulant erworbenen Pneumonie werden die Lobärpneumonie, die Bronchopneumonie und die interstitielle Pneumonie unterschieden. Die nosokomiale Pneumonie ist demgegenüber überwiegend eine Bronchopneumonie. Fleckige Konsolidierungen sind möglich, jedoch besteht meist keine klassische Lobärpneumonie.

1.5 Komplikationen

Einschmelzung mit Abszessbildung sowie die Ausbildung eines Empyems sind die wesentlichen pulmonalen Komplikationen der Pneumonie.

2 Histologische Klassifikationen

Die wichtigsten Daten zur Pathologie bzw. Histologie der nosokomialen Pneumonie stammen aus experimentellen Studien am Pavian- bzw. Schweinemodell sowie aus post-mortem Studien zur Diagnostik nosokomialer Pneumonien. In diesen Studien werden verschiedene Klassifikationen der Pneumonie zugrunde gelegt.

2.1 Klassifikation nach Johanson

Diese Klassifikation (Johanson et al. 1988) stammt aus einer tierexperimentellen Studie an Pavianen, die 7–10 Tage invasiv beatmet waren. Diese unterscheidet:

- die leichtgradige Bronchopneumonie: neutrophile Infiltrate polymorphkerniger Leukozyten um terminale Bronchioli und umgebende Alveoli;
- die moderate Bronchopneumonie: konfluierende Entzündungsherde zwischen benachbarten Lobuli; dazu häufig eitriges mukoides Material in Bronchiolen;
- die schwere Bronchopneumonie: konfluierende Entzündungsherde bis hin zu Abszedierungen sowohl makro- als auch mikroskopisch.

2.2 Klassifikation nach Rouby

Die Klassifikation nach Rouby (Rouby et al. 1992) wurde an Proben der gesamten Lunge von bis zum Todeszeitpunkt beatmeten Patienten entwickelt und reflektiert am besten die Infektions- und Ausbreitungswege der Pneumonie.

- a. Bronchiolitis: diese ist charakterisiert durch eine Proliferation polymorphkerniger Leukozyten im Lumen des Bronchiolus. Die Bronchiolenwand kann bereits schwergradig geschädigt sein; häufiger sind die Lumina durch eitrige Pfropfen verlegt;
- b. fokale Bronchopneumonie: die Entzündung breitet sich entlang der Bronchiolen auch entlang der angrenzenden Alveoli aus;
- c. konfluierende Bronchopneumonie: die bronchopneumonischen Herde überschreiten die Segment- bzw. Lappengrenzen;
- d. Einschmelzung/Abszedierung: Gewebnekrosen führen zur fokalen oder ausgedehnten Abszessbildung.

2.3 Klassifikation nach Marquette

Die Klassifikation nach Marquette (Marquette et al. 1995) wurde in einer post-mortem Studie beatmeter Patienten zugrunde gelegt. Sie definiert eine Pneumonie als Konsolidierung auf dem Niveau des sekundären Lobulus, bedingt durch eine ausgedehnte Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten, Fibrinexsudaten und Zelldebris innerhalb der Alveolen. Die Zentrierung um die Bronchiolen geht hier nicht in die Definition ein.

2.4 Klassifikation nach Chastre

Ebenfalls an post-mortem Proben beatmeter Patienten entwickelt, unterscheidet dieser folgende Formen (Chastre et al. 1984):

- a. leichte Bronchopneumonie: Proliferation polymorphkerniger Leukozyten im Lumen des

Bronchiolus und einigen angrenzenden Alveoli. Diese Veränderungen werden bei Patienten mit COPD und ARDS als nicht spezifisch für eine Pneumonie gewertet;

- b. moderate Bronchopneumonie: konfluierende Entzündungsherde und Eiterpfropfe in den Bronchiolen;
- c. schwere Bronchopneumonie: konfluierende Entzündungsherde sowie Gewebnekrosen.

2.5 Klassifikation nach Fabregas

Entsprechend an post-mortem Proben beatmeter Patienten wurde eine Klassifikation entwickelt, die die Entwicklung der Pneumonie in vier Stadien einteilt (Fabregas et al. 1996):

- a. frühe Phase (0–2 Tage): kapilläre Kongestion durch Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten;
- b. intermediäre Phase (3–4 Tage): Fibrin, Erythrozyten und polymorphkernige Leukozyten innerhalb der Alveoli;
- c. fortgeschrittene Phase (5–7 Tage): die meisten Alveoli sind mit polymorphkernigen Leukozyten ausgefüllt, Makrophagen enthalten phagozytierten Zelldetritus;
- d. Rückbildungsphase (>7 Tage): Elimination des inflammatorischen Exsudats durch Makrophagen.

2.6 Standardisierung der Pneumonie-Kriterien nach Corley

Diese Autoren (Corley et al. 1997) fanden in einer post-mortem Studie an 39 beatmeten Patienten eine begrenzte Reproduzierbarkeit der Befundungen von vier Pathologen. Zwar bestand eine relativ hohe Übereinkunft aller vier Befunder in 77 % sowie zwischen drei von vier Befundern in 95 % der Fälle. Gerade hinsichtlich des Vorliegens einer Pneumonie bestanden jedoch erhebliche Abweichungen; so wurde eine Pneumonie

bei 38 %, 31 %, 23 % und 18 % der Fälle beschrieben.

Vor diesem Hintergrund entwickelten diese eine Klassifikation, die die Reproduzierbarkeit der histologischen Diagnose einer nosokomialen Pneumonie sichern soll. Ein entsprechender „Bildatlas“ zeigt die wesentlichen Befunde:

- a. frühes Stadium: Akkumulation von Leukozyten in kleinen Bronchien. Die Alveolen sind nicht betroffen;
- b. fortschreitendes Stadium: konfluierende Herde neutrophiler Entzündung in den kleinen Bronchien;
- c. manifeste Pneumonie: die Ausbreitung von Herden mit Leukozyten greift auf den Alveolarraum über und verursacht eine Obliteration alveolärer Septen;
- d. Abszessbildung: in den Zentren der Entzündung bilden sich Einschmelzungsherde. Klumpen von Bakterien können sichtbar werden;
- e. Rückbildungsphase: Makrophagen phagozytieren degenerierte polymorphkernige Leukozyten und anderen Zelldebris;
- f. mögliche Defektstadien: die alveoläre Entzündung ist ersetzt durch lockeres Bindegewebe im Sinne einer organisierenden Pneumonie.

Die Stadien nach Corley et al. finden sich beispielhaft in den Abb. 1 bis 3 beschrieben.

3 Diffuser Alveolarschaden (DAD)

Invasiv beatmete Patienten haben nicht nur ein Risiko für eine Pneumonie, sondern auch für die Entwicklung eines diffusen Alveolarschadens (engl.: „diffuse alveolar damage“, DAD).

Vielfach wird der DAD als histologisches Korrelat des klinisch definierten ARDS angesehen. Angesichts der Unsicherheiten, die den diagnostischen Kriterien des ARDS inhärent sind, sowie der Vielzahl der möglichen Ursachen für ein ARDS erscheint dies problematisch. Vielmehr ist es wohl umgekehrt, dass ein spezifisch definiertes ARDS das klinische Korrelat einer DAD sein könnte. Da ein DAD in der Regel nur post-mortem gesichert werden kann, bleibt es dabei, dass der Kliniker mit dem Syndrom des ARDS arbeiten muss, während der DAD mehr wissenschaftlich relevant ist.

In post-mortem Untersuchungen findet sich ein DAD sowohl als alleiniger Befund als auch zusammen mit einer Pneumonie. Dies erschwert die Beurteilung von post-mortem Histologien erheblich.

3.1 Histologie des DAD

Das histologische Bild eines DAD ist abhängig vom Stadium innerhalb der Sequenz von Ereignissen, die als Reaktion auf verschiedene Schädigungen

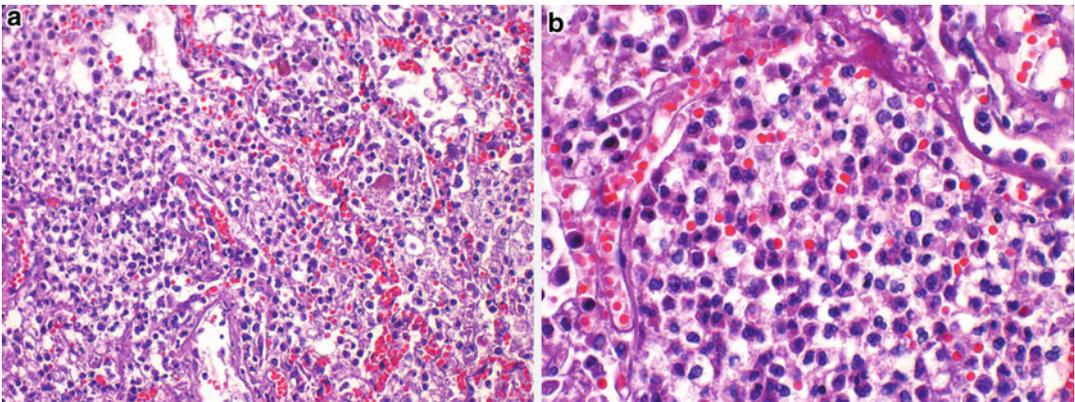


Abb. 3 (a, b) Voll entwickelte Pneumonie (HE-Färbung). (a) Mehrere benachbarte Alveolen, die vollständig mit neutrophilen Granulozyten und vielen Makrophagen aus-

gefüllt sind. (b) Stärkere Vergrößerung: eitriges Exsudat in der Alveolarlichtung