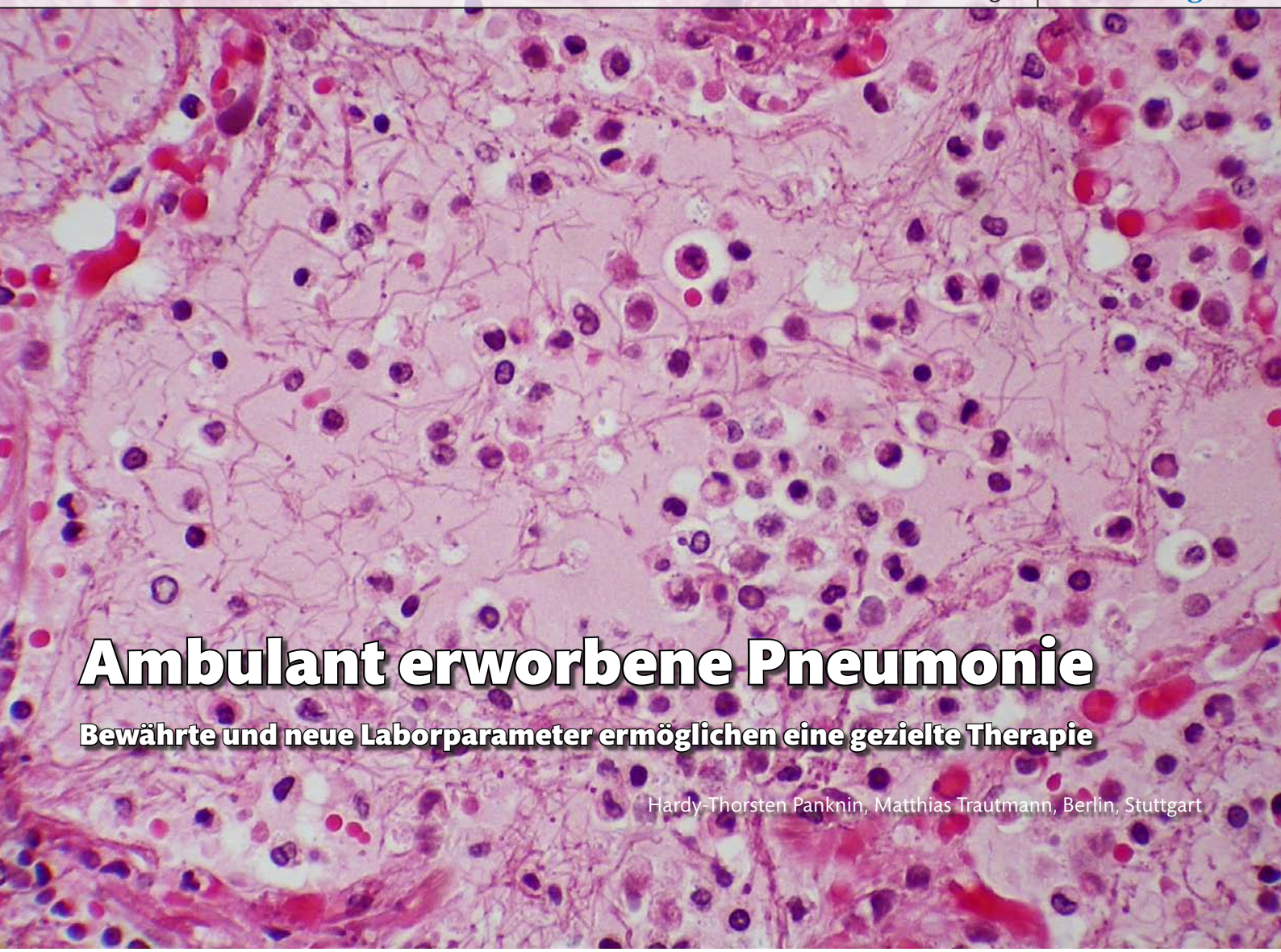

Ambulant erworbene Pneumonie

Bewährte und neue Laborparameter ermöglichen eine gezielte Therapie

Hardy-Thorsten Panknin, Matthias Trautmann, Berlin, Stuttgart

Frühe Pneumonie
© Yale Rosen; https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/

Zusammenfassung

Die ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonien zählen zu den häufigsten im Krankenhaus behandelten Infektionserkrankungen. Jüngere profitieren von der Pneumokokken-Impfung. Zur Basisdiagnostik einer Pneumonie zählt die Durchführung eines Thoraxröntgenbildes in 2 Ebenen. In einer Studie zur Ermittlung prädiktiver Laborparameter für bakterielle und virale Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen zeigte sich, dass nur das CRP ein wirklich unabhängiger, für sich allein aussagekräftiger Parameter war. Bei Betrachtung des Procalcitonins zeigte sich, dass PCT eher für die Abschätzung der Schwere der Erkrankung genutzt werden kann.

Schlüsselwörter: Pneumonie, PCT, CRP, Pneumokokken

Abstract

The community-acquired and nosocomial pneumonia are among the most commonly treated in hospital infections. Younger people benefit of pneumococcal vaccination. The diagnosis of pneumonia normally includes the carrying out of a chest radiograph. In a study to identify predictive laboratory parameters for bacterial and viral pneumonia in children and adolescents there was shown that only the CRP was a truly independent, meaningful parameter. Considering the procalcitonin it was shown that PCT can be used rather for the estimation of the severity of the disease.

Keywords: pneumonia, PCT, CRP, pneumococcal

Ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien gehören zu den häufigsten im Krankenhaus behandelten Infektionskrankheiten. Es wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich ca. 200.000 Menschen wegen einer Lungenentzündung ins Krankenhaus eingewiesen werden. In der Statistik der Sterbefälle steht die Pneumonie auf dem 5. Platz [1].

In den letzten Jahren haben sich allerdings die Altersverteilung und das Erregerspektrum in Europa deutlich geändert. Im Kleinkindes- und Jugendalter ist die Inzidenz der früher gefürchteten Pneumokokkenpneumonie zurückgegangen, während diese Erkrankung im hohen Lebensalter erheblich zunimmt. Dadurch kommt es insgesamt zu einer Abnahme der Pneumonie-Inzidenz in der Altersgruppe zwischen 5 und 14 Jahren (Abb. 1) [2].

Ursache hierfür ist die heute in vielen Ländern Europas fest etablierte Impfung der Kleinkinder mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff. Dadurch werden nicht nur Pneumonien verhindert, sondern auch andere schwere Pneumokokkeninfektionen wie Otitis media und Meningitis. Ältere Personen haben diese Impfung in der Kindheit noch nicht erhalten und erkranken demnach häufiger. Eine weitere epidemiologische Entwicklung ist das Auftreten von Pneumonien bei hochbetagten Menschen in Alten- und Pflegeheimen. Wie kürzlich gezeigt werden konnte, sind bei diesen Patienten be-

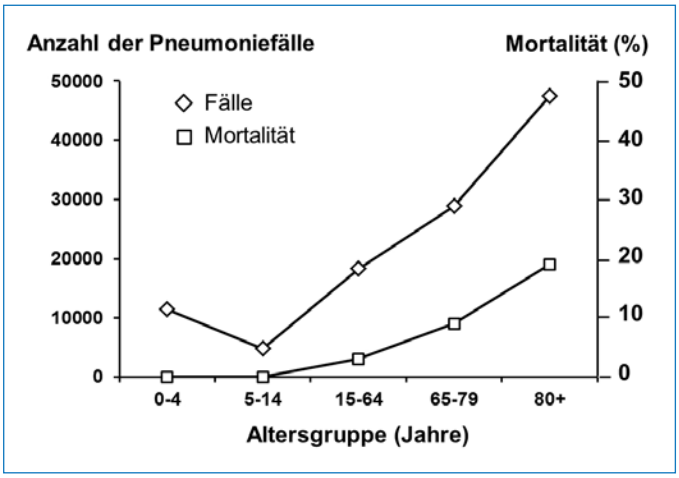

Abb. 1: Anzahl (linke Ordinate) und Mortalität (rechte Ordinate) ambulant erworbener Pneumoniefälle, die in Krankenhäusern behandelt wurden. Studie aus Norditalien, Zeitraum 2004-2012 [2].

sonders häufig Gram-negative Bakterien wie Klebsiella pneumoniae oder Pseudomonas aeruginosa als Erreger anzutreffen [3]. Im höheren Lebensalter ab 65 Jahre ist die ambulant erworbene Pneumonie auch mit einer erheblichen Mortalität von 10 bis 20 % belastet (Abb. 1).

Klinische Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie

Im Kindes- und frühen Erwachsenenalter lenken typische klinische Symptome wie Fieber (meist >39°C), Abgeschlagenheit, atemabhängige Thoraxschmerzen und trockener oder produktiver Husten frühzeitig den Verdacht auf eine Pneumonie. Wird beim Husten eitriges oder eitrig-blutiges Sekret expektoriert, kann eine bakterielle Genese der Pneumonie vermutet werden. Bei der Auskultation sind oft die typischen feuchten Nebengeräusche, die sogenannten „Rasselgeräusche" zu hören. Feinblasige, ohrnah erscheinende Rasselgeräusche werden als typisch für eine bakterielle Pneumonie mit dichter Infiltration des Lungengewebes durch Leukozyten angesehen. Die Durchführung eines Thoraxröntgenbildes in 2 Ebenen gehört heute in der Klinik in jedem Fall zur Basisdiagnostik einer Pneumonie (siehe Abb. 2.1 und 2.2.). Dabei können auch pulmonale Abszesse, ein Empyem oder Bronchialverlegungen erkannt werden. Bei Kleinkindern werden gelegentlich aspirierte kleine Fremdkörper, bei älteren Personen Tumoren mit intrabronchialer Ausbreitung entdeckt. Bei der Pneumonie handelt es sich in den letzteren Fällen um eine poststenotische Pneumonie, die therapeutisch nur dann sinnvoll angegangen werden kann, wenn zuvor der Fremdkörper entfernt bzw. die freie Durchgängigkeit des Bronchialsystems wieder hergestellt wird.

Serum-CRP: Wertvoll zur Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Pneumonie

Im Kindes- und Jugendalter kommen neben bakteriellen Pneumonien häufig auch virale oder atypische Pneumonien durch Mycoplasma pneumoniae oder Chlamydia pneumoniae vor. Die trennscharfe Differenzierung zwischen diesen Formen ist wegen der andersartigen Therapie von großer Bedeutung. Eine aktuelle Studie aus England untersuchte den Aussagewert von Labormarkern zur Differenzierung zwischen bakteriellen und viralen Pneumonien [4]. Die Autoren schlossen insgesamt 401 Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren in die Studie ein. Die Diagnose einer Pneumonie wurde in jedem Fall durch das Thoraxröntgenbild gesichert, wobei alle Bilder von zwei unabhängigen Röntgenfachärzten beurteilt wurden. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die außerhalb der Klinik erkrankt und nicht in den vorhergehenden 3 Wochen stationär behandelt worden waren. Die mikrobiologische Diagnostik der Pneumonie umfasste Sputumkulturen auf schnellwachsende bakterielle Erreger sowie eine Virusserologie und Sputum-PCR auf typische virale Pneumonieerreger. Im Einzelnen werden diese von den Autoren nicht aufgeführt. Übliche virale Erreger, nach denen im Kindes- und Jugendalter gesucht wird, sind respiratory syncytial virus (RSV), Influenza- und Parainfluenzavirus sowie Coxsackie- und Adenoviren. Serumproben wurden ebenfalls mittels Immunoassay auf Mykoplasma-spezifisches IgM untersucht. Nicht angegeben wurde, ob auch auf Coxsiella burnetii (Q-Fieber-Pneumonie) und Chlamydia pneumoniae getestet wurde. Eine A-Streptokokkeninfektion wurde zusätzlich mittels Antistreptolysin-Test (AST) nachgewiesen (ein mindestens 4-facher Titeranstieg zwischen paarigen Proben galt als beweisend). Blutproben wurden mittels konventioneller Blutkultur und mittels PCR auf Pneumokokken-DNA untersucht. Sofern Pleuraflüssigkeit gewonnen wurde, wurden parallel ein Pneumokokken-Antigentest sowie eine PCR darin durchgeführt. Die Fragestellung der Studie lautete, ob für die klassischen Labormarker C-reaktives Protein (CRP), Gesamtleukozytenzahl und Neutrophilenzahl ein Grenzwert definiert werden kann, der es erlaubt, frühzeitig eine bakterielle von einer viralen Pneumonie zu unterscheiden.

Im Ergebnis zeigte sich, dass ein Pneumonieerreger trotz der umfänglichen Diagnostik bei den Patienten nur in 53 % der Fälle gesichert werden konnte!

In 24 % der Fälle handelte es sich um virale Erreger, in 21 % um Bakterien und in 8 % um Mischinfektionen (viral mit bakterieller Superinfektion). Pneumokokken wurden bei den kleineren Kindern bis 5 Jahre in 42 von 273 Fällen nachgewiesen (15,4 %), bei den älteren über 5 Jahre in 17/103 Fällen (16,5 %). Die Summe dieser Fälle war kleiner als 401, weil in einigen Fällen keine Erregerdiagnostik dokumentiert wurde. Der CRP-Wert lag bei gesicherter bakterieller Pneumonie bei Aufnahme im Mittel bei 165,5 mg/l (=16,5 mg/dl, Normwert bis 6 mg/l

Tabelle 1: Prädiktive Laborparameter für bakterielle und virale Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen (nach [4])

	Nachgewiesene Ätiologie			
Variable	**Bakteriell (n=84)**	**Viral (n=96)**	**p-Wert 1***	**p-Wert 2***
Mittleres Alter, Jahre	5,0 (2,2-8,1)	1,4 (1,0-2,5)	<0,001	0,0004
CRP-Wert, mg/l	165,5 (24,0-267,0)	40,0 (15,0-81,5)	<0,001	0,006
Leukozytenzahl, x 10^9/l	17,4 (12,1-22,9)	12,6 (9,1-17,0)	0,002	0,467
Neutrophilenzahl, x 10^9/l	13,0 (7,7-16,5)	7,3 (4,5-11,7)	0,0001	0,849

* p-Wert 1: univariate Analyse; p-Wert 2: multivariate Analyse mit Adjustierung für Alter, CRP, Leukozytenzahl und Neutrophilenzahl
Die Zahlen in Klammern geben das 95 % Konfidenzintervall an

bzw. 0,6 mg/dl). Bei viraler Pneumonie lag er dagegen bei 40 mg/l (=4,0 mg/dl) (p<0,001). Ebenso fanden sich signifikante Unterschiede für die Leukozytenzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten (Tabelle 1).

Alle drei Messparameter erlaubten somit eine sehr gute Differenzierung zwischen den beiden Arten von Pneumonien. Bei Adjustierung für den jeweils anderen Messwert und das Alter zeigte sich allerdings, dass nur das CRP ein wirklich unabhängiger, für sich allein aussagekräftiger Parameter war (Tabelle 1, p-Wert 2). Die Autoren errechneten mit Hilfe statistischer Methoden einen Grenzwert für das CRP, der am besten zwischen bakterieller und viraler Genese unterschied. Dieser Wert lag bei 80 mg/l. Hatten Patienten einen CRP-Wert oberhalb von 80 mg/l, so lag in 64,3 % der Fälle eine bakterielle Genese und nur in 25,0 % eine virale Genese vor (p-Wert 1: <0,0001; p-Wert 2: 0,001). CRP-Werte unterhalb von 20 mg/l lagen nur bei einem kleinen Teil der Pneumoniepatienten vor (38/180 Patienten=21,3 %) und erlaubten letztlich keine Differenzierung zwischen den beiden ätiologischen Formen. Insgesamt erwies sich das CRP als bester Trennparameter, wobei Leukozyten- und Neutrophilenzahl aber durchaus zur unterstützenden Bewertung herangezogen werden können. Ein wichtiges Ergebnis der Studie war, dass eine recht gute Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Pneumonie auch möglich war, ohne dass der klassische, von Pädiatern üblicherweise bevorzugte Quotient zwischen unreifen und reifen Granulozyten errechnet wurde. Die Absolutzahl der neutrophilen Granulozyten war in der vorliegenden Studie durchaus ausreichend.

Procalcitonin: Marker für die Schwere der Erkrankung

Ein Marker, der sich in den letzten Jahren als sehr guter Differenzierungsmarker zwischen systemischen bakteriellen und nicht-bakteriellen Infektionen erwiesen hat, ist das Serum-PCT (Procalcitonin). PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches im physiologischen Normalzustand als Pro-Hormon des Calcitonins fungiert. Seine davon völlig unabhängige Bedeutung als Infektionsmarker wurde erst in den 1990er Jahren erkannt. Bereits etwa eine Stunde nach einem infektiösen Stimulus steigt der PCT-Wert im Blut an, erreicht nach 6 – 8 Stunden einen Höhepunkt und fällt – sofern der Entzündungsherd beseitigt wurde bzw. eine Antibiotikatherapie den auslösenden Keim erfasst – mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden wieder ab. PCT kann mit modernen immunologischen Tests aus Heparinplasma oder Serum bestimmt werden. PCT steigt nur bei bakteriellen Infektionen stark an, während es bei systemischen Pilzinfektionen nur gering (meist auf Werte zwischen 1 und 2 ng/ml) erhöht ist. Bei Virusinfektionen kommt es nicht zu einem PCT-Anstieg.

Fließender PCT-Grenzwert bei viraler und bakterieller Genese

Untersuchungen, die sich speziell mit der Bedeutung des PCT für die Pneumoniediagnose beschäftigten, zeigten, dass der Serum-PCT-Wert zwar ebenfalls zur Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien genutzt werden kann. Der Absolutwert hängt jedoch vor allem von der Schwere der Pneumonie ab sowie bei bakteriellen Pneumonien vom Vorliegen einer zusätzlichen bakteriämischen Streuung. Eine Studie am Karolinska-Institut in Stockholm, Schweden, zeigte, dass der mittlere Serum-PCT-Wert bei gesicherter Pneumokokken-Pneumonie 2,43 ng/ml betrug, während er bei viraler Pneumonie bei 0,24 ng/ml lag (p=0,017) [5]. Die Streubreite bei Pneumokokken-Pneumonien war allerdings recht groß. Bei Pneumonie mit positiver Blutkultur (bakteriämische Pneumokokkenpneumonie) lag der mittlere PCT-Wert bei 6,11 ng/ml, während er bei nicht-bakteriämischer Pneumonie 0,34ng/ml betrug (p=0,0002) [5]. Aus dieser Studie ergab sich somit ein Grenzwert von ca. 0,25 ng/ml für die Differenzierung von viraler bzw. atypischer und bakterieller Pneumonie.

Eine kürzlich publizierte Übersicht über die Bedeutung des PCT bei erwachsenen Pneumoniepatienten kam zu dem Schluss, dass ein PCT-Grenzwert von <0,1 ng/ml bei Aufnahme sehr stark für eine virale bzw. nicht-bakterielle Pneumonie spricht [6]. Die in Studien gefundenen Grenzwerte des PCT sind somit fließend. Am besten sollte somit das CRP im Zusammenhang mit klinischen Parametern für die Differenzierung von bakterieller und viraler Genese, das PCT eher für die Abschätzung der Schwere der Erkrankung genutzt werden.

Therapiesteuerung bakterieller Pneumonien mit PCT

In einer aktuellen Studie aus dem Universitätsklinikum Basel und dem

Roche

Entdecken Sie ein leichteres Arbeiten.
Die benutzerfreundliche HE-Lösung von Roche.

In der neuen HE-Welt von Roche erleben Sie Benutzerfreundlichkeit in einer anderen Dimension. Unsere neue Lösung sorgt für maximale Sicherheit, minimalen Arbeitsaufwand und eine einfache Bedienung **– und damit für eine angenehme Atmosphäre im Labor!**

Entdecken Sie Ihre Vorteile:
- **Minimierter Arbeitsaufwand**
  Fokus auf das Wesentliche.
- **Einfache Bedienung**
  Beste Ergebnisse auf Knopfdruck.
- **Hohe Sicherheit**
  Keine Kompromisse für Mitarbeiter und Patient.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

www.roche.de/gewebediagnostik

VENTANA ist eine Marke von Roche.

© 2015 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

Abb. 2.1: 9-jähriger Junge mit Verlaufskontrolle einer Oberlappenpneumonie links und Rückbildung nach antibiotischer Behandlung
© H.-J. Thiel

Abb. 2.2: 9-jähriger Junge mit Verlaufskontrolle einer Oberlappenpneumonie links und Rückbildung nach antibiotischer Behandlung
© H.-J. Thiel

Kantonsspital Aarau, Schweiz, wurde die Bedeutung des PCT als Parameter der Therapiesteuerung bei Pneumonien von Kindern und Jugendlichen untersucht [7]. Zwischen 2009 und 2010 wurden Patienten im Alter von ≤18 Jahren prospektiv untersucht. Einschlusskriterium war eine ambulant erworbene Pneumonie, die zu einer Vorstellung in der Notfallambulanz der Kliniken führte. Die Diagnose einer Pneumonie wurde vermutet, wenn folgende klinische Kriterien erfüllt waren: Fieber ≥38°C sowie mindestens eines der Symptome Husten, Auswurf, atemabhängiger Flankenschmerz oder Appetitlosigkeit. Gesichert wurde die Diagnose durch klinische Untersuchung sowie ein Thoraxröntgenbild. Eine definitive bakterielle Ätiologie der Pneumonie wurde angenommen, wenn das Serum-PCT bei Aufnahme >0,5 ng/ml lag, eine mögliche bakterielle Genese, wenn es zwischen 0,26 und 0,5 ng/ml betrug. In diesen Fällen wurde eine Antibiotikatherapie begonnen. Die Patienten wurden nunmehr randomisiert in eine Gruppe mit klinisch gesteuerter Antibiotikatherapie und eine Gruppe mit PCT-Wert-gesteuerter Antibiotikatherapie. In der letzteren Gruppe wurden die Antibiotika abgesetzt, wenn es bei klinischer Stabilisierung zu einem Abfall des PCT-Wertes auf <0,25 ng/ml bzw. bei Initialwerten >10 ng/ml zu einem Abfall um >90 % des Anfangswertes gekommen war. PCT-Bestimmungen wurden an den Tagen 0, 3 und 5 nach klinischer Vorstellung durchgeführt. Als Testmethode wurde der PCT-Kit der Firma Brahms (PCT sensitiv KRYPTOR™, untere Nachweisgrenze 0,02 ng/ml) eingesetzt.

Im Ergebnis konnten 337 Kinder und Jugendliche zwischen 0,1 und 18 Jahren eingeschlossen werden. Bei 215 Kindern wurde die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie gesichert. In der PCT-Gruppe wurden 8 % weniger Antibiotika verordnet. Am Tag 7 nach Aufnahme erhielten noch 72,4 % der Kontrollpatienten, aber nur 45,4 % der Patienten in der PCT-gesteuerten Gruppe ein Antibiotikum. Im Mittel betrug die antibiotische Therapiedauer in der nicht-PCT gesteuerten Gruppe 9,1 Tage, in der PCT-gesteuerten Gruppe dagegen 5,7 Tage ($p<0{,}001$). Der klinische Verlauf war in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Nach 14 Tagen waren 90 % der Patienten in ihren täglichen Aktivitäten nicht mehr eingeschränkt. Die Studie zeigt somit, dass durch eine PCT-gesteuerte Therapie die Antibiotikatherapie im Mittel um 3,4 Tage verkürzt werden kann. Die Patienten werden damit pharmakologisch weniger belastet und der Selektionsdruck auf bakterielle Erreger wird reduziert [6]. ■

Literatur

1. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (Hrsg.). BQS-Qualitätsreport 2005. Düsseldorf 2006.
2. Baldo V et al. A population-based study on the impact of hospitalization for pneumonia in different age groups. BMC Infectious Diseases 2014;14:485 (open access)
3. Ewig S et al. Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicenter study. Thorax 2011;doi:10.1136 (online-Ausgabe)
4. Elemraid MA et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;79:458-462.
5. Johansson N et al. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. Scand J Infect Dis 2014;46:787-791.
6. Berg P, Lindhardt BO. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia - a systematic review. Dan Med J 2012;59:A4357 (online)
7. Baer G et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. Plos ONE 2013;8:e68419 (online)

Die Autoren:

Hardy-Thorsten Panknin
Fachjournalismus Medizin –
Schwerpunkt Klinische Infektiologie
und Kongressmanagement
Badensche Straße 49
D-10715 Berlin
E-Mail: ht.panknin@berlin.de

Prof. Dr. med.
Matthias Trautmann
Institutsleiter Krankenhaushygiene
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart