

Diplomarbeit

**Diagnostik und Therapie häufiger
Atemwegserkrankungen**

eingereicht von

Max Jakob Waechter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Zweitbetreuerin

Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD Julia Kargl

Graz, am 23.5. 2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.5.2019

Max Jakob Waechter eh

Zusammenfassung

Atemwegserkrankungen zählen laut WHO zu den weltweit häufigsten Todesursachen und alleine COPD war 2016 für 3 Millionen Todesfälle verantwortlich. Mit COPD, Tuberkulose und Pneumonie werden in dieser Diplomarbeit drei häufige Atemwegserkrankungen anhand der aktuellen Literatur bearbeitet.

Welche Faktoren zu den häufigen Atemwegserkrankungen COPD, Pneumonie und Tuberkulose führen und wie sich die korrekte Diagnostik und die darauffolgende Wahl der Therapie bzw. Therapieschemata je nach Schweregrad der jeweiligen Erkrankung darstellt, werden als Kernfragen behandelt. Die Epidemiologie wird unter anderem anhand der verfügbaren statistischen Daten der WHO und Eurostat dargelegt, doch soll der Fokus der Arbeit auf Ätiologie, Diagnostik und Therapieoptionen der Erkrankungen liegen. Diese werden anhand von aktueller Fachliteratur – Lehrbüchern der Inneren Medizin, Pulmologie und Radiologie, den aktuell gültigen Leitlinien und über *PubMed* zugängliche Artikel – im Überblick dargestellt.

Abstract

Respiratory diseases are ranked among the leading causes of death worldwide – COPD singlehandedly accounting for 3 million deaths in 2016. With COPD, tuberculosis and pneumonia in this thesis three common respiratory diseases are to be discussed based on current literature.

The key questions to be addressed are which factors lead to the frequent respiratory diseases COPD, pneumonia and tuberculosis and how the correct diagnosis and the subsequent choice of therapy or treatment regimen depends on the severity of the respective disease. Among other things, epidemiology is presented based on the available statistics from WHO and Eurostat, but the focus of the thesis will be on etiology, diagnostics and therapy options for the diseases. These will be presented in an overview based on up-to-date literature - textbooks on internal medicine, pulmonology and radiology, current guidelines and articles accessible via PubMed.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 7
Tuberkulose	S. 9
<i>Erreger</i>	S. 9
<i>Epidemiologie</i>	S. 9
<i>Pathogenese</i>	S. 9
<i>Diagnostik</i>	S. 12
<i>Prävention und Prophylaxe</i>	S. 18
<i>Therapie</i>	S. 19
<i>Verlaufskontrolle</i>	S. 24
<i>Komplikationen</i>	S. 25
<i>Differenzialdiagnosen</i>	S. 25
COPD	S. 26
<i>Definition</i>	S. 26
<i>Epidemiologie</i>	S. 26
<i>Pathogenese und Ätiologie</i>	S. 26
<i>Diagnostik</i>	S. 28
<i>Assessment</i>	S. 33
<i>Therapie</i>	S. 36
<i>Komplikationen</i>	S. 40
<i>Differenzialdiagnosen</i>	S. 41
<i>Prävention</i>	S. 43
Pneumonie	S. 45
<i>Definition</i>	S. 45
<i>Epidemiologie</i>	S. 45
<i>Ätiologie und Pathogenese</i>	S. 46
<i>Diagnostik</i>	S. 48
<i>Assessment</i>	S. 53
<i>Komplikationen</i>	S. 55
<i>Therapie</i>	S. 55
<i>Verlaufskontrolle</i>	S. 61
<i>Differenzialdiagnosen</i>	S. 61

<i>Prävention</i>	S. 62
Tabellenverzeichnis	S. 64
Abbildungsverzeichnis	S. 64
Literaturverzeichnis	S. 65

Einleitung

Atemwegserkrankungen zählen laut Statistiken der WHO zu den häufigsten Todesursachen weltweit und die drei in dieser Diplomarbeit behandelten scheinen allesamt in den *Top 10 causes of death* aus dem Jahr 2016 auf (siehe Abbildung 1). Dabei forderten COPD sowie Infektionen der unteren Atemwege (für die in dieser Diplomarbeit stellvertretend Pneumonie bearbeitet wird) jeweils drei Millionen und Tuberkulose 1,3 Millionen von den insgesamt statistisch erfassten 56,9 Millionen Menschenleben. Alle drei Erkrankungen waren auch bereits zu Beginn des Jahrtausends in dieser Statistik vertreten, wenn auch mit unterschiedlicher Gewichtung (vor allem die Tuberkulose-Todesfälle haben in dieser Zeitspanne abgenommen), siehe Abbildung 2. (1)

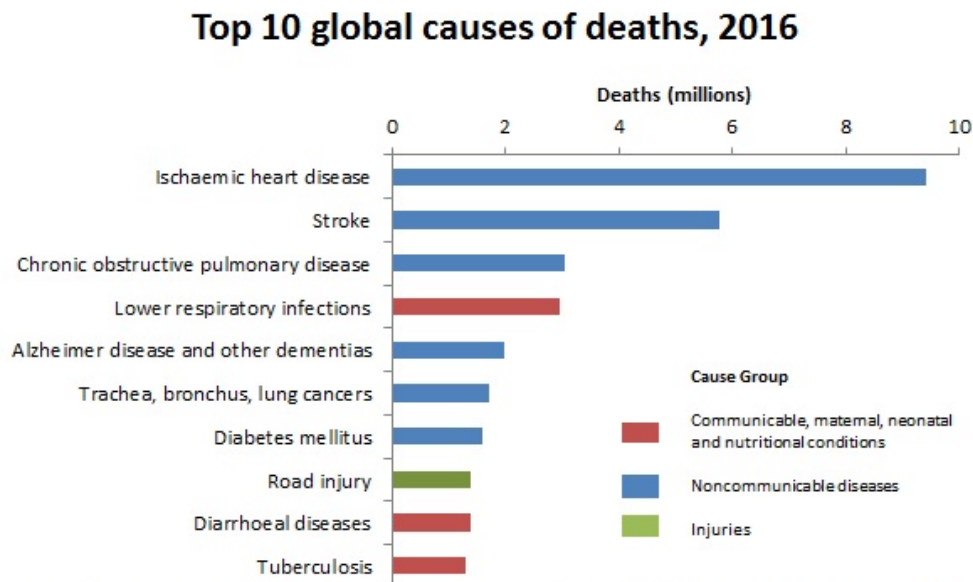


Abbildung 1: WHO Top 10 causes of death 2016 (1)

Top 10 global causes of deaths, 2000

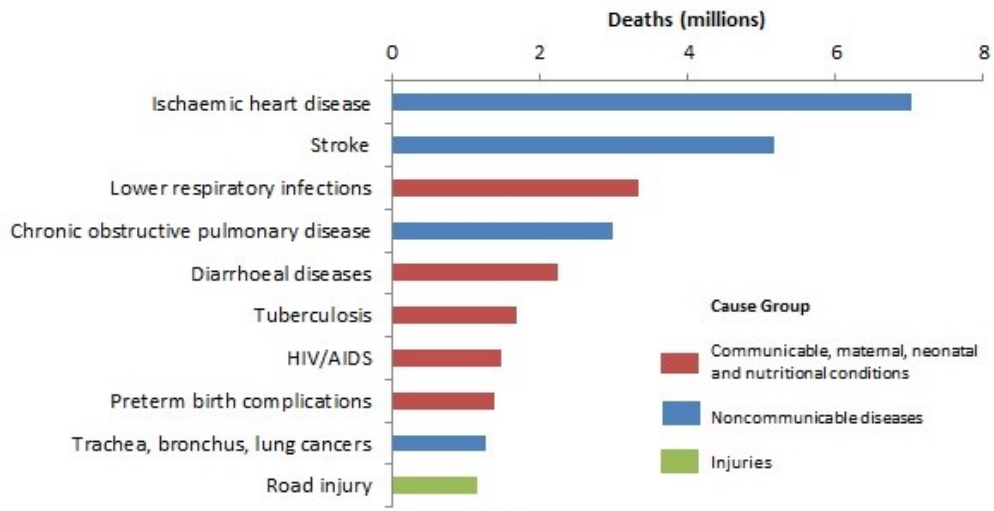


Abbildung 2: WHO Top 10 causes of death 2000 (1)

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, anhand aktueller Literatur und Leitlinien die Diagnostik und Therapie der Erkrankungen Tuberkulose, COPD und Pneumonie im Überblick darzustellen.

Tuberkulose

Erreger

Die 1882 durch Robert Koch entdeckten und von diesem zunächst *Tuberkelvirus* genannten (4) Mykobakterien (Mycobacterium tuberculosis-Komplex) sind säurefeste, unbewegliche Stäbchen, die durch intrazelluläre Persistenz in mononukleären Phagozyten den humoralen Abwehrmechanismen des infizierten Organismus entgehen können.

Der erwähnte Komplex beinhaltet neben dem namensgebenden und für die Krankheit prozentuell auch bedeutendsten Bakterium *M. tuberculosis* (> 95%), auch *M. africanum* sowie *M. bovis*, wobei bei letzterem hauptsächlich Rinder und Rotwild das Reservoir darstellen, während dies bei den beiden erstgenannten der Mensch tut. Außerdem zählen noch mehrere nicht menschenpathogene Mykobakterien (z.B.: *M. microti*, *M. canetti*,) und das nicht meldepflichtige *M. bovis* BCG zu dem Komplex. (25)

Epidemiologie

Weltweit erkrankten im Jahr 2017 ungefähr zehn Millionen Menschen an Tuberkulose, davon mehr als die Hälfte Männer, über 30% Frauen und ungefähr zehn Prozent Kinder. Zwei Drittel der Erkrankungen entfielen auf nur acht Länder (Indien, China, Indonesien, die Philippinen, Pakistan, Nigeria, Bangladesch und Südafrika) und nur jeweils drei Prozent auf die WHO Region Europa sowie die WHO Region der beiden Amerikas. (60)

Laut Eurostat starben EU-weit 2015 insgesamt 4424 Menschen an Tuberkulose, davon beinahe ein Viertel allein in Rumänien. 68,2% der Todesfälle in der EU betrafen Männer, 31,8% Frauen. (63)

In Österreich wurden im Jahr 2017 569 Tuberkulosefälle gemeldet, davon insgesamt 18 multiresistente (62) und es bestand eine Mortalitätsrate von 0,49/100,000 Einwohner. (60)

Pathogenese

Grundsätzlich ist zwischen *offener* und *geschlossener* Tuberkulose zu unterscheiden, wobei ersteres bedeutet, dass eine vom Patienten ausgehende Keimstreuung nach außen stattfindet und eine erhöhte Ansteckungsgefahr bedingt – dies ist vor allem für die Lungentuberkulose relevant, bei der durch Einbrechen eines oder mehrerer Tuberkel in die luftführenden

Atemwege Erreger über das Sputum in Tröpfchenform in die Umwelt gelangen. (30) Aber auch bei anderen Formen der Tuberkulose können Erreger auf *natürlichem Weg* in die Patientenumgebung gelangen (via Urin oder anderen Körperflüssigkeiten) und Ansteckungsgefahr verursachen.

Die *geschlossene* Tuberkulose beinhaltet Lungentuberkulosen bei denen keinerlei Erreger im Sputum vorliegen sowie sämtliche Formen der extrapulmonalen Tuberkulose bei denen keinerlei Erreger in Körpermaterialien zu finden sind, die *normalerweise* nach außen abgegeben werden – weshalb praktisch keine (oder nur sehr geringe) Infektionsgefahr besteht. (23)

Neben *offen/geschlossen* kann man bei Tuberkulose drei Stadien voneinander abgrenzen: die Primärinfektion, primäre und postprimäre Tuberkulose.

Primärinfektion: Ungefähr 6 Wochen nach der Infektion kommt es zur Bildung des *Primäraffekts* (epitheloidzelliges Granulom mit Makrophagen, Langerhans-Riesenzellen und Lymphozyten) bzw. *Primärkomplexes* (bei Mitbeteiligung der ersten hilären Lymphknotenstation). In der Folge wird das Granulom durch Bindegewebs- und später Kalk-einlagerung stabilisiert –im Zentrum des Granuloms kommt es zur sogenannten *Verkäsung* – in diesem Zustand kann das Mycobacterium jahrelang überleben, wobei es bei adäquater Immunkompetenz nicht zu einer Tuberkuloseerkrankung kommt.

Die Primärinfektion äußert sich klinisch selten als trockener Husten und/oder leichtes Fieber, auch ein Erythema nodosum kann auftreten – meist bleibt sie jedoch asymptomatisch.

Primäre Tuberkulose: Bei Patienten/Patientinnen mit ausgeprägter Immunschwäche kann es zur lokalen (tuberkulöse Pneumonie), lymphogenen (Lymphknotentuberkulose oder Pleuritis tuberculosa) oder hämatogenen Ausbreitung (Organtuberkulose) kommen – bei massiver hämatogener Streuung mit Tuberkeln in vielen Organen spricht man von Miliartuberkulose.

Während Lymphknoten- und Organformen sich erst nach Wochen bemerkbar machen, tritt die Lungentuberkulose in diesem Stadium als therapierefraktäre Pneumonie bzw. als Pleuritis auf. Bei Pneumonie finden sich Husten, Auswurf und Fieber, bei Pleuritis vordergründig Atemnot und Thoraxschmerz.

Postprimäre Tuberkulose: Bei geschwächter Immunlage kommt es zur Reaktivierung eines abgeheilten Primäraffekts, wobei es auch in diesem Fall sowohl zu lymphogener als auch

hämato gener Ausbreitung kommen kann, zusätzlich ebenso eine bronchogene Form der Ausbreitung, bei der nach dem Einbrechen von Lymphknoten in die Bronchien im Rahmen des Abhustens der Verkäsung neue Herde innerhalb der Lunge gesetzt werden. Bei großen Granulomen kann es bei Anschluss an einen Bronchus zur Kavernenentstehung kommen. In diesem Stadium entwickeln die Symptome sich schleichend, beginnend bei Allgemeinsymptomen MMA, subfebrilen Temperaturen (meist nachmittags bzw. abends), Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (daher auch die früher übliche Bezeichnung *Schwindsucht*) bis hin zu spezifischen Symptomen je nach Lokalisation der Infektion.

Lungentuberkulose: zunächst trockener Husten, später mit gelblichem Auswurf, bei Kavernenbildung kann es zu Hämoptysen, bei großer Ausbreitung innerhalb der Lunge zu Atemnot und respiratorischer Insuffizienz kommen.

Pleuritis Tuberculosa: atemabhängige Thoraxschmerzen, im weiteren Verlauf Atemnot und Engegefühl im Thorax.

Lymphknotentuberkulose: Indolente Lymphknotenschwellung (oft zervikal) mit Rötung, Erwärmung. Bei Befall der Lymphknoten im Mediastinal- bzw. Hylus-Bereich kann es durch Komprimierung der Bronchien (sogenanntes *Mittellappensyndrom*) zur Ausbildung einer poststenotischen Pneumonie kommen. (23) Mitunter wird Tuberkulose auch als lymphatische (und nicht als Lungen-) Erkrankung klassifiziert. (28)

Miliartuberkulose: Neben den Allgemeinsymptomen (die teilweise verstärkt auftreten – so z.B. schweres Krankheitsgefühl und hohes Fieber) zeigt sich eine Hepatosplenomegalie sowie mitunter Symptome einer Meningitis (Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, Ausfälle von Hirnnerven) und einer Peritonitis. In besonders schweren Fällen kann es zur *Tuberkulosepsis Landouzy* kommen, deren Letalität mit ungefähr einem Viertel der Fälle beziffert wird.¹ (23)

¹ Weitere Organmanifestationen (*Urogenital-, Skelettuberkulose, Meningitis tuberculosa, etc.*) müssen aufgrund des Fokus dieser Arbeit auf Erkrankungen der Atemwege bzw. des beschränkten Umfangs einer Diplomarbeit in der Folge unerwähnt bleiben.

Vitamin-D-Mangel ist (insbesondere bei Kindern) mit Tuberkulose vergesellschaftet. (27) Studien deuten darauf hin, dass das individuelle Mikrobiom jeder einzelnen betroffenen Person sowohl für die Anfälligkeit für eine primäre Infektion als auch für eine mögliche Reaktivierung eine bedeutende Rolle spielt. (32) Auch mögliche genetische Prädispositionen (z.B. verschiedene HLA-Allele) für ein erhöhtes Risiko einer Tuberkuloseerkrankung wurden untersucht und könnten für zukünftige therapeutische Optionen hilfreich sein, doch sind hierfür noch intensiviertere Studien nötig. (2)

Diagnostik

Anamnese: Das Anamnesegespräch mit dem Patienten/der Patientin sollte Erhebungen zu einer Tuberkuloseerkrankung sowie etwaiger -vorbehandlung (inklusive Dauer, Behandlungsergebnis und Medikamente) und Kontakt zu (resistenten) Tuberkulosefällen und Risikogruppen beinhalten – hierbei muss man besondere Sorgfalt walten lassen um Risikofaktoren für eine resistente Tuberkulose erkennen zu können – neben den bereits genannten ebenso die Herkunft der zu diagnostizierenden Person. Das Vorliegen anderer Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten und eine Alkohol- und Drogenanamnese sind in Erfahrung zu bringen, abschließend darf auch die Frage nach einer bekannten Schwächung des Immunsystems (durch Medikamente oder anderweitig) nicht fehlen. (24)

Klinische Untersuchung: Neben einer sorgfältigen Erhebung eines Status und der Standardlaborparameter (BB, Nieren- und Leberfunktionswerte) sollten auch HIV- (Einwilligung nötig) und (bei begründetem Verdacht) Hepatitis-Serologie angefordert werden. (24)

Tuberkulintest: Der Intrakutan-Test nach Mendel-Mantoux wird üblicherweise an der Beugeseite des Unterarms durchgeführt. Es werden zwei Tuberkulin-Units einer standardisierten Antigenmischung intrakutan injiziert so dass eine Quaddel entsteht. Zwei bis drei Tage nach der Injektion kann der Test anhand der palpatorisch tastbaren, derben Schwellung (nicht der Rötung) ausgewertet werden. Ab einer Schwellung, die größer als fünf Millimeter ist, gilt der Test als positiv, was bedeutet, dass eine zelluläre Immunität vorliegt, die aber noch keine Tuberkuloseerkrankung beweist – sie kann neben einer Infektion auch durch eine BCG-Impfung hervorgerufen bzw. der Test falsch-positiv (z.B.

durch Kontakt mit Nicht-tuberkulösen Mykobakterien) sein. Ein negatives Ergebnis ist ebenso kein absolut sicheres Ausschlusskriterium für eine Tuberkuloseerkrankung – außerdem kann bei ausgeprägter Immunschwäche (z.B. HIV oder medikamentöse Immunsuppression) und konsumierenden Erkrankungen (Tumore, Sarkoidose aber auch schwere Tuberkulose!) ein falsch-negativ Ergebnis aufscheinen. (23, 13)

Teilweise wird der Tuberkulintest in der Literatur bereits als obsolet angesehen. (30) Laut Tuberkulose Leitlinien ist der Test aber vor allem bei Kindern unter fünf Jahren weiterhin empfohlen um in Kombination mit klinischen Untersuchungen eine LTBI zu diagnostizieren. (24)

Lymphozytentransformationstests (= LTT): LTTs beinhalten mehrere mögliche Verfahren (z.B. T-SPOT-TB- und Quantiferon-Test), die mittels lebenden Lymphozyten indirekt eine Tuberkuloseinfektion nachweisen können und gegenüber dem zuvor dargelegten Tuberkulintest den Vorteil besitzen, dass die Durchführung einfacher ist (Blutabnahme), wobei Sensitivität und Spezifität ähnlich, wenn nicht sogar besser sind und der Test bei vorhandener BCG-Impfung, sowie bei Infektionen mit den meisten Nicht-tuberkulösen Mykobakterien nicht (falsch-)positiv reagiert. Es handelt sich um immunologische ex-vivo-Tests, bei denen T-Lymphozyten mit einem spezifischen Antigen des Tuberkuloseerregers in Kontakt gebracht werden und daraufhin Zytokine ausschütten (beispielsweise Interferon-Gamma, weshalb auch die Bezeichnung *Interferon-Gamma-Release-Assay* oder *IGRA* weit verbreitet ist). Dies geschieht allerdings nur dann, wenn der jeweilige Patient/Patientin bereits zuvor eine Infektion mit Tuberkulosebakterien durchgemacht hat. Nach ungefähr einem Tag kann der Test, der die Zytokin-Produktion misst, ausgewertet werden. Bei ausgeprägter Lymphopenie oder bei zeitintensivem Transport der Probe kann es zu einem falsch-negativen Ergebnis kommen. Um sich dagegen abzusichern sollte stets eine Positivkontrolle mitgesandt werden, bei der den Lymphozyten Phythämagglutinin hinzugefügt wird. (30, 23, 13)

Sowohl *IGRA* als auch der zuvor dargelegte *Tuberkulintest* sind als isolierte Untersuchungen nicht dazu geeignet, eine Tuberkuloseinfektion zu bestätigen oder auszuschließen und können daher nur als ergänzende Maßnahmen einer umfassenderen Diagnostik angesehen werden. (24) Beide Tests eignen sich jedoch als Screening-Tools für Hochrisikogruppen um eine Progression zu einer aktiven Tuberkulose einschätzen zu können. (5) Besonders der hohe negativ-prädiktive Wert dieser beiden Methoden macht sie hierfür so wertvoll, da

praktisch kaum Risiko für eine aktive Tuberkulose bei einem vorliegenden negativen Ergebnis besteht. (26)

Bildgebung: Prinzipiell ist eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen durchzuführen, bei Unklarheit und/oder Verdacht auf Kavernenbildung sollte eine CT des Thorax ergänzt werden, da sich in dieser Kavernen deutlicher erkennen lassen – als lufthaltige, unterschiedlich große Hohlräume.

Im Stadium der Primärinfektion treten der etwa Haselnuss- bis Erbsen-große Primär- oder *Ghon*-Herd meist solitär, subpleural im Lungenoberlappen sowie eine Vergrößerung der ipsilateralen Hiluslymphknoten auf. Da dieses Stadium jedoch meist asymptomatisch verläuft, findet man die beschriebenen Zeichen (bzw. den als Hinweis für eine abgelaufene Tuberkulose zu sehenden verkalkten Primärkomplex) oftmals als Zufallsdiagnose.

Bei primärer Tuberkulose können als Zeichen einer Bronchopneumonie flauere Verschattungen oder Kavernen in Form von Ringschatten erkennbar sein und eine Thorax-CT sollte durchgeführt werden. Wenn durch starkes Anschwellen der Hiluslymphknoten (oftmals bei Kindern) ein Bronchus so stark komprimiert wird, dass es zur Atelektase des entsprechenden Segments oder Lappens kommt, ist im Röntgen eine homogene Verschattung und Volumenminderung zu sehen.

Wenn eine *Pleuritis exsudativa* vorliegt (in allen Stadien möglich, jedoch häufig bei Jugendlichen im Stadium der Primärinfektion) erkennt man im Röntgen zumeist einen ausgedehnten einseitigen Pleuraerguss.

Bei der Primärtuberkulose treten oftmals die als doppelseitige diskrete Fleckschatten an den Lungenspitzen erkennbaren *Simon-Spitzenherde* auf.

Im Stadium der Postprimären Tuberkulose tritt das sogenannte *Assmann-Frühinfiltrat* in Form von infraklavikulären Fleckschatten auf. Weitere erkennbare Pathologien werden anhand der Gewebereaktion in *exsudative Herde* und *produktive Infiltrate* unterteilt. Erstere stellen sich als unscharf begrenzte, mitunter konfluierende Fleckschatten dar, letztere als scharf begrenzte, teilweise verkalkte Rundherde.

Bei Miliartuberkulose findet sich eine große Anzahl hirsekorngroßer Knötchen in sämtlichen Lungenarealen. Außerdem kann man zwischen den ein bis zwei Millimeter großen, scharf begrenzten Tuberkeln und den einen halben bis vier Zentimeter großen, häufig verkalkten Tuberkulomen unterscheiden.

Eine abgelaufene Tuberkulose präsentiert sich im Röntgen durch Pleurakuppelschwielen mit apikalen Narbensträngen, kleineren Kalkherden und einer ausgeprägten apikohilären

Streifenzeichnung. Infolge eines tuberkulösen Pleuraergusses kann es zu Schwielenbildung zwischen Pleura und Perikard bzw. Diaphragma kommen, die im Röntgen gut zu erkennen ist. (20)

Mikrobiologische Diagnostik: Eine definitive Bestätigung der Tuberkuloseinfektion lässt sich nur über den Erregernachweis in Probenmaterial des Patienten/der Patientin durchführen. Qualität und Quantität des gewonnenen Materials sind von entscheidender Bedeutung für die labordiagnostischen Untersuchungen. Die Proben sollten vor Therapiebeginn und unter exakter Dokumentation von Art und Herkunft entnommen und möglichst rasch ins Labor gesandt werden. (24)

Als Probenmaterial eignen sich bei Lungentuberkulose morgendliches Sputum (an drei aufeinanderfolgenden Tagen), BAL, Bürsten- oder transbronchiale Lungen-biopsie sowie Pleuraflüssigkeit (bzw. Pleurabiopsie); bei Verdacht auf Lymphknoten- oder Miliartuberkulose empfiehlt sich eine Biopsie der jeweiligen Struktur. (23)

Mikroskopie: Da sich sowohl die Dauer der Patientenisolierung als auch der Umfang der Umgebungsuntersuchung nach dem Ergebnis der mikroskopischen Sputumuntersuchung richten, sollte diese stets im Umfang der Erstuntersuchung bei Tuberkuloseverdacht enthalten sein. Sie ist außerdem die schnellste und kostengünstigste Möglichkeit zum Erregernachweis. Innerhalb der Mikroskopie können sowohl licht- (*Ziehl-Neelsen-* oder *Kinyoun-Färbung*) als auch fluoreszenzmikroskopische (*Auramin, Acridinorange, Auramin-Rhodamin*) Verfahren angewandt werden.

Die höchste Sensitivität weist die mikroskopische Untersuchung bei Sputum kavernöser Lungentuberkulosepatienten/-patientinnen auf, die niedrigste bei klinisch schwach ausgeprägten Fällen. Ein positives Ergebnis bei nicht-respiratorischem Probenmaterial ist in seiner Wertigkeit als besonders hoch einzuschätzen, da diese im Normalfall paucibazillär sind und deshalb oftmals zu negativen Ergebnissen führen. Die mikroskopische Unterscheidung zwischen tuberkulösen und nicht-tuberkulösen sowie zwischen vermehrungsfähigen und nicht vermehrungsfähigen Mykobakterien ist nicht möglich. (30)

Kultur: Die Kultur stellt den *Goldstandard* des Erregernachweises dar und ist deshalb ein elementarer Bestandteil der Erstuntersuchung bei Verdacht auf Tuberkulose. Wachsen Tuberkulosebakterien in der angelegten Kultur, so beweist dies die Tuberkuloseinfektion definitiv.

Die Durchführung der Untersuchung benötigt eine Vorbereitung der Proben, die die Homogenisierung des Materials und das (weitgehende) Abtöten der Begleitflora beinhaltet. Eine Flüssig- und zwei Festkulturen (auf lipidhaltigen Nährböden, z.B. Glycerol-Eier-Agar nach Löwenstein-Jensen) sollten unter fünf- bis zehnprozentiger, strikt aerober CO₂-Atmosphäre angelegt werden, wobei die Kultivierungszeit bis zu einem positiven Ergebnis normalerweise eine bis drei Wochen dauert (laut Leitlinie) bzw. sich je nach Stamm unterscheiden – bei *M. tuberculosis* (ungefähr zwei Wochen) und *M. bovis* (drei bis vier Wochen). Die Wachstumsgeschwindigkeit wird ebenso wie das Pigmentationsverhalten und die Kulturmorphologie zur Unterscheidung der verschiedenen Mykobakterien herangezogen, die definitive Unterscheidung benötigt allerdings auch noch biochemische Leistungsdaten (u.a. Nitratreduktion). (30) Um die Kultur als negativ einstufen zu können, muss die Kultivierungszeit mindestens acht Wochen gedauert haben, bei keimarmen und/oder schwierig zu gewinnenden Proben bis zu zwölf Wochen. Falls nur einer der drei Nährböden positiv wird oder die Kultur erst sehr spät positiv wird, muss die Möglichkeit einer Laborkontamination in Betracht gezogen werden und vor allem falls eine Diskrepanz zur klinischen Einschätzung vorliegt, sollte der behandelnde Arzt/ Ärztin Kontakt mit dem Labor aufnehmen bzw. kann durch DNA-Typisierungsverfahren Aufklärung betrieben werden.

Bei einer positiven Kultur muss so schnell als möglich mittels immunochromatografischen Schnelltests bzw. molekularbiologischen Verfahren (z.B. Streifenhybridisierungsverfahren) festgestellt werden, ob es sich um tuberkulöse oder nicht-tuberkulöse Mykobakterien handelt.

Von mindestens einer Kultur je Patient/Patientin sollte eine exakte Speziesidentifizierung erstellt werden – nicht nur aus epidemiologischem Interesse, sondern vor allem wegen der therapeutischen Relevanz: *M. bovis* und *M. bovis* BCG sind PZA-resistent und letzteres nicht meldepflichtig und wird teilweise bei Impfungen verwendet bzw. früher als Therapie des Harnblasenkarzinoms (Instillationstherapie). (24)

Molekularbiologische Methoden: Nukleinsäureamplifikationstests wie die PCR bieten die Möglichkeit rasch und mit hoher Sensitivität Erreger im Probenmaterial nachweisen zu können – ihre Sensitivität und Spezifität bei mikroskopisch positiven Proben beträgt annähernd 100%. Bei einer negativen PCR aus solchen Proben kann man von einer Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien ausgehen. Da die Sensitivität bei mikroskopisch

negativen Proben niedriger ist, schließt ein negatives PCR-Ergebnis bei einer solchen eine Tuberkulose nicht aus.

Nukleinsäureamplifikationstests sollten erst bei begründetem Tuberkuloseverdacht eingesetzt werden, insbesondere bei Risikogruppen (z.B. Kinder, HIV-Patienten) sowie bei Proben(arten), die normalerweise paucibacillär und deshalb oftmals mikroskopisch negativ sind – hier kann die PCR zu einer deutlichen Beschleunigung der Diagnose führen.

Empfindlichkeitsprüfung: Wenn möglich, sollte bereits von dem ersten Isolat eine Empfindlichkeitsprüfung gegen die Medikamente der Standardtherapie durchgeführt werden und falls nach über acht Wochen Therapie weiterhin Erreger in den Kulturen aufscheinen, muss die Prüfung mit einem weiteren Isolat erneut ausgeführt werden.

Phänotypische Resistenztestung: Bei dieser Form der Testung, die der Standard für die Überprüfung der Antibiotika-Empfindlichkeit von Tuberkulosebakterien ist, werden Empfindlichkeitsprüfungen bei der sogenannten *kritischen Konzentration* durchgeführt, deren Wert für die jeweiligen Medikamente einer Empfehlung der WHO zu entnehmen ist, da es für die relevanten Antituberkulotika keine durch klinische Studien abgesicherten Daten gibt. Die Analysezeit dauert bei Anwendung des Flüssigkulturverfahrens zwischen sieben und zehn Tagen.

Bestimmungen der Minimalen-Hemmkonzentration bei *M. tuberculosis* werden aktuell etabliert und evaluiert um bestimmte Resistenz-Mutationen und die Resistenzhöhe in Zusammenhang bringen sowie bei hochresistenten Stämmen individualisierte Therapiemöglichkeiten anbieten zu können.

Genotypische Resistenztestung: Bei Verdacht auf eine Infektion mit einem resistenten Stamm (Tuberkulose-Vorbehandlung bekannt, Person mit Herkunft aus Risikogebieten, Kontakt zu Personen mit MDR-Tuberkulose und Ähnliches) ist es zu empfehlen, bei einer positiven Kultur genotypische Resistenztestungen für RMP und INH durchzuführen.

So eine hochdosierte INH-Therapie geplant wird, sollte nach Möglichkeit eine phänotypische Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration gemacht werden.

Gesamtgenomanalysen bieten die Möglichkeit, die Resistenzsituation eines Stammes in (beinahe) vollem Umfang darzustellen, da mittlerweile für annähernd sämtliche Antituberkulotika Mutationen bekannt sind, welche mit Resistenzen in direkter Verbindung stehen. Aktuell kommen diese nur in Einzelfällen zum Einsatz (z.B. bei hochresistenten

Stämmen oder nicht eindeutigen bzw. grenzwertigen Ergebnissen der phänotypischen Testung), da die Methode für den routinemäßigen Gebrauch bei Tuberkuloseverdacht noch zu kostenintensiv ist bzw. auch die Infrastrukturen diesbezüglich nicht ausreichend sind. (24)

Prävention und Prophylaxe

BCG-Impfung: Um über eine leichte Hauttuberkulose eine (schwache) Immunität gegen *M. tuberculosis* zu bewirken, wird eine Impfung mit dem abgeschwächten Mykobakterium *Bacille Calmette-Guérin* durchgeführt. Diese Methode wird in Gebieten hoher Tuberkuloseinzidenz eingesetzt weil so die Anzahl der Kinder reduziert werden kann, die an Miliartuberkulose oder Meningitis tuberculosa erkranken.

Chemoprophylaxe: Hierbei wird eine medikamentöse Therapie bei Personen eingesetzt, deren Infektion (noch) nicht durch Tuberkulintest bzw. IGRA nachgewiesen werden kann – oder auch wenn für die jeweilige Person Ansteckungsgefahr besteht (z.B. bei Kontakt zu Personen mit infektiöser Tuberkulose – Kinder, die gemeinsam mit Tuberkulosekranken leben). Das Ziel der Prophylaxe ist es also, eine Infektion zu verhindern oder aber eine noch nicht nachweisbare Infektion adäquat zu behandeln. Falls keine Resistenz gegen INH bekannt ist, wird dieses für die Expositionsdauer verabreicht (300mg/d bei Erwachsenen) und mindestens acht Wochen nach Ende der Exposition. So zu diesem Zeitpunkt ein *IGRA* negativ ausfällt, kann die Therapie beendet werden, ist der Test jedoch positiv, muss eine Organtuberkulose ausgeschlossen werden und danach eine präventive Chemotherapie über neun Monate eingeleitet werden (s.u.). (23, 24)

Chemoprävention: Wenn ein *IGRA* oder *Tuberkulintest* positiv ausgefallen ist oder nach sorgfältiger Diagnostik (s.o.) kein begründeter Verdacht auf eine aktive Tuberkulose jedoch ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegt, sollte eine präventive Chemotherapie eingeleitet werden um ruhende Tuberkulosebakterien zu eliminieren um eine Reaktivierung und einen Ausbruch aktiver Tuberkulose zu verhindern.

Da bei einer LTBI die bakterielle Belastung und die Wahrscheinlichkeit für spontane Resistenzmutationen relativ gering sind, ist eine präventive Therapie mit nur einem einzigen Medikament ausreichend (außer bei einer Infektion mit einem resistenten Erreger).

Für die Chemoprävention ist eine neunmonatige Behandlung mit INH (5mg/kg KG, max. 300mg) das gebräuchlichste Schema, wobei ebenso die Möglichkeit besteht, eine RMP-Monotherapie (600mg) über vier Monate bzw. eine Kombination von RMP und INH (Dosierung wie bei Mono-Therapien) über drei Monate zu verabreichen.

Einen Sonderfall stellt die präventive Chemotherapie nach Kontakt mit multiresistenter Tuberkulose dar, wofür es nur sehr wenige Daten gibt und daher stets auf eine Zusammenarbeit mit Spezialisten (und bei der Auswahl des Medikaments/der Medikamente auf die Resistenztestung des fraglichen Falles) zurückgegriffen werden sollte.

Zur Kontrolle des Therapieerfolgs sollte nach Abschluss ein Thoraxröntgen durchgeführt werden – eine erneute Testung mittels *IGRA* oder *Tuberkulintest* ist nicht empfohlen. Falls die Therapieadhärenz des Patienten/der Patientin in Zweifel gezogen wird, ist nach einem Jahr ein weiteres Thoraxröntgen durchzuführen. (24)

Therapie

Versorgungsaspekte: Grundsätzlich ist es möglich, Tuberkulose komplett ambulant zu behandeln, falls psychosoziale sowie häusliche Voraussetzungen gegeben sind, jedoch gibt es zahlreiche Umstände, die eine stationäre Aufnahme des Patienten/der Patientin nötig machen bzw. diese aus medizinischer Sicht sinnvoll erscheinen lassen. (24)

Bei Vorliegen von Hämoptysen, Verdacht auf Lungentuberkulose mit Resistenzen und/oder respiratorischer Insuffizienz, schwerer extrapulmonaler Tuberkulose, bekannten schwerwiegenden Komorbiditäten, zur Überprüfung oder Neueinstellung einer angefangenen antituberkulösen Therapie bei bereits aufgetretenen bzw. wegen entsprechender Vorschädigungen drohender unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie falls die vorhandene Infrastruktur eine ambulante Diagnose und Behandlung nicht sicher erlaubt (z.B. zu geringe Facharztdichte).

Im Rahmen folgender Umstände muss neben der stationären Aufnahme auch eine direkt überwachte Behandlung in Betracht gezogen werden: bekannter Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch, schwere psychiatrische Krankheiten, ausgeprägte Gedächtnisstörungen, disziplinarische Probleme während des Krankenhausaufenthaltes, bei poly-, multi- oder extensiv-resistenten Erregern, Rezidiven nach Tuberkulose-Therapie bzw. Therapieversagen wegen unzureichender Compliance, bestimmten häuslichen Verhältnissen

(Justizvollzugsanstalten, Alten- oder Pflegeheimen, fehlender fester Wohnsitz, etc.), Pflegebedürftigkeit sowie problematischer Verständigung. (34)

Medikamentöse Therapie: Aktive Tuberkulose muss in jedem Fall medikamentös therapiert werden – offene Tuberkulosen unter Isolierung des Patienten/der Patientin – um die Erreger möglichst vollständig eliminieren sowie die entstandenen Defekte sanieren zu können. Um eine Resistenzbildung bestmöglich zu verhindern, müssen stets mehrere antituberkulöse Medikamente gemeinsam verabreicht werden, wobei zwischen der Gruppe der *Standardtherapie* und der *Nicht-Standardtherapie* unterschieden wird.

Standardtherapie: Bestehend aus den vier Präparaten Isoniazid (=INH), Pyrazinamid (PZA), Ethambutol (EMB) und Rifampizin (RMP) setzt sich die Standardtherapie aus einer Initial- und einer Erhaltungsphase zusammen:

Initialphase: Mindestens zwei Monate lang wird eine Vierfachkombination der erwähnten Medikamente verabreicht, wodurch bei Ansprechen nach bereits drei bis vier Wochen die Erreger nicht mehr infektiös sind und der Patient/die Patientin kann (bei entsprechenden Rahmenbedingungen, s.o.) ambulant weitertherapiert werden. (23)

Erhaltungsphase: Zweifachkombination aus INH und RMP über mindestens vier Monate (18, 23) (für die jeweiligen Dosierungen und unerwünschten Arzneiwirkungen s. Tab.1). (23)

Wirkstoffe	Dosierungen	Nebenwirkungen
Isoniazid (INH)	5 mg/kg KG/d max. 400 mg/d	Hepatopathien, Polyneuropathien, allergische Hautreaktionen, Blutbildveränderungen (megakaryozytäre Anämie), Senkung der Krampfschwelle
Rifampizin (RMP)	10 mg/kg KG/d max. 600 mg/d	Hepatopathien, allergische Hautreaktionen, Thrombozytopenie, Enzyminduktion mit schnellerem Abbau von Medikamenten (z. B. orale Kontrazeptiva)
Pyrazinamid (PZA)	30 mg/kg KG/d max. 2 g/d	Hepatopathien, Hyperurikämie, Gichtanfälle
Ethambutol (EMB)	25 mg/kg KG/d max. 2,5 g/d	Schädigung des N. opticus (Störung von Gesichtsfeld und Farbsehen)

Tab. 1: Dosierungen und Nebenwirkungen der Standard-Antituberkulotika (23)

Falls nach mehr als zweimonatiger Behandlungsdauer weiterhin Erreger nachgewiesen werden können bzw. bei ausgedehnter tuberkulöser Kavernenbildung sollte die Therapiedauer auf insgesamt neun Monate verlängert werden: Zwei Monate RMP, INH, EMB, PZA + ein Monat RMP, INH, PZA + sechs Monate RMP, INH. (34)

Die Einnahme der Medikamente soll täglich und nach Möglichkeit nüchtern erfolgen (34), die zu beachtenden Kontraindikationen der Standardmedikamente sind folgende: bei

bekannten Lebererkrankungen muss die Verabreichung von INH, PZA und RMP mittels engmaschiger Überprüfungen von Bilirubin, GPT und GOT überwacht werden, falls Niereninsuffizienz oder Gicht vorliegen, ist PZA kontraindiziert und für den Einsatz von EMB muss eine augenärztliche Kontrolle durchgeführt werden. (23)

Da die Standardtherapie zwingend die Einnahme der vier genannten Substanzen verlangt, muss bei Unverträglichkeit eines der Standardpräparate analog einer entsprechenden Monoresistenz verfahren werden (s. u.). (24)

Therapie bei Monoresistenz: Eine unerkannte Monoresistenz bzw. eine fehlerhafte Therapiewahl bei einer solchen bzw. Unverträglichkeit gegen eines der Standardmedikamente können die Entwicklung weiterer Resistenzen zur Folge haben und müssen daher bestmöglich vermieden werden. Bei Resistenzen sowie Unverträglichkeiten muss die Therapie dementsprechend angepasst und oftmals verlängert werden (s. Tab. 2)

Als Alternative bzw. Ergänzung innerhalb der Therapie bei Monoresistenz bzw. Unverträglichkeit sind vor allem Fluorchinolone etabliert. Eine Ausnahme bildet die RMP-Monoresistenz, die *de facto* einer MDR-Tuberkulose entspricht und auch so behandelt werden muss (s.u.).

So nach zwei Monaten der Therapie weiterhin Erreger im Sputum gefunden werden, muss man die Resistenztestung wiederholen. (24)

Monoresistenz oder Unverträglichkeit	Initialphase	Kontinuitätsphase	Gesamttherapiedauer
Rifampicin ¹	2 Monate INH, PZA, EMB, FQ ²	10 – 18 Monate INH, EMB, FQ ²	12 – 20 Monate
Isoniazid	2 Monate RMP, FQ ² , PZA, EMB,	4 – 7 Monate RMP, EMB, FQ ²	6 – 9 Monate
Pyrazinamid	2 Monate INH, RMP, EMB, (FQ ^{2,3})	7 Monate INH, RMP	9 Monate
Ethambutol ⁴	2 Monate INH, RMP, PZA, (FQ ^{2,3})	4 Monate INH, RMP	6 Monate

¹ Empfehlung gilt nur bei Unverträglichkeit, eine Rifampicin-Monoresistenz wird wie eine MDR-Tuberkulose behandelt.
² Moxifloxacin 400 mg/Tag; Levofloxacin 15 mg/kg/KG: 750 – 1000 mg/Tag. Der Einsatz von Ciprofloxacin wird nicht mehr empfohlen. In Kombination mit Rifampicin wurden verminderte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin gemessen, daher sollte diese Kombination mit besonderer Vorsicht angewendet und wenn möglich durch eine therapeutische Serumspiegelbestimmung überwacht werden [13 – 15].
³ zusätzlich Fluorchinolone (FQ) bei ausgedehnter Erkrankung.
⁴ betrifft nur Unverträglichkeiten, Monoresistenzen treten praktisch nicht auf.

Tab. 2: Therapieempfehlung bei Monoresistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber einem Medikament der Standardtherapie (24)

Therapie bei Polyresistenzen sowie MDR- und XDR-Tuberkulose: Falls ein Erreger Resistenzen gegen mehrere Medikamente der Standardgruppe (nicht RMP und INH) vorweist, wird dies als Polyresistenz definiert (Behandlungsempfehlung s. Tab 3 (24)).

Resistenz	Therapieempfehlung	Mindesttherapiedauer
INH + EMB (+/- SM)	RMP + PZA + FQ	9-12 Monate
INH + EMB + PZA (+/- SM)	RMP + FQ + Pto+ SLID ² während der ersten 3 Monate	18 Monate
RMP + EMB + PZA	MDR-Tuberkulose-Regime	20 Monate

Tab. 3: Empfehlungen zur Therapie bei Polyresistenzen (24)

Bei einer kombinierten Resistenz gegen RMP und INH spricht man von einer *multi-drug-resistance* (=MDR) und falls ein Erreger gegen die gesamte Gruppe der Standardtherapie sowie zumindest zwei Substanzen der Nicht-Standardgruppe, gegen Fluorchinolone und/oder eines der injizierbaren Nicht-Standardmedikamente vorliegt, wird dies als *extensively drug resistance* (=XDR) bezeichnet, bei der die Therapiemöglichkeiten stark eingeschränkt sind. (30)

Bei Vorliegen einer MDR-Tuberkulose müssen mindestens vier, bei einer XDR-Tuberkulose mindestens fünf wahrscheinlich wirksame Medikamente in Kombination verabreicht werden. Für die Zusammenstellung einer adäquaten MDR-/XDR-Tuberkulose-Therapie wird ein schrittweises Vorgehen empfohlen:

1. Molekulare Charakterisierung einer RMP-Resistenz
2. Molekulare Charakterisierung einer INH-Resistenz
3. Molekulare Charakterisierung einer Fluorchinolone-Resistenz
4. Bedaquilin
 - Falls Fluorchinolone nicht angewandt werden können, sollte Bedaquilin Teil der Therapie sein
5. Molekulare Charakterisierung einer Resistenz gegen injizierbare Medikamente der Nicht-Standardtherapie (Amikacin, Capreomycin und Kanamycin)
6. Prothionamid/Terizidon (Cycloserin)/PAS/Linezolid
7. Clofazimin/Delamanid/Meropenem & Amoxicillin/Clavulansäure

² SLID = Second Line Injectable Drugs (= Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin)

- Meropenem in Kombination mit Amoxicillin-Clavulansäure, Clofazimin und/oder Delamanid falls noch kein ausreichendes Therapieregime möglich
- Meropenem sollte zwei- bis dreimal täglich gemeinsam mit Amoxicillin-Clavulansäure intravenös appliziert werden

8. Pyrazinamid/Ethambutol

- Falls genotypisch und/oder phänotypisch wirksam (34)

Schließlich wird auch noch eine *TDX* (*totally drug resistance*) definiert, bei welcher praktisch sämtliche der üblichen Antituberkulotika unwirksam sind. Neben der antibakteriellen Therapie (die ebenfalls schrittweise zu bestimmen ist, s.o.), müssen hier auch weitere Maßnahmen ergriffen werden – so beispielsweise eine iatrogene Immunsuppression (so diese besteht) zu beenden. (30)

Als Unterstützung der medikamentösen Therapie hat sich die Gabe von Vitamin D bewährt, da diese den oftmals vorhandenen Vitamin-D-Mangel beseitigt und im Vergleich dazu führt, dass bei mit Vitamin-D behandelten Patientinnen/Patienten das Sputum früher negativ auf Mykobakterien ist als bei nicht mit Vitamin-D behandelten. (29)

Operative Therapieoptionen: Bei verschiedenen Symptomen bzw. Komplikationen der Tuberkulose stehen auch operative Lösungen zur Auswahl, so beispielsweise eine Drainage bei einem tuberkulösen Pleuraempyem oder Teilresektionen bei persistierenden Kavernen und Rundherden (weil in diesen Strukturen Narbenkarzinome entstehen können). Alle Eingriffe im Zusammenhang mit einer Tuberkulose müssen unter medikamentöser Abdeckung (RMP und INH) durchgeführt werden, außerdem muss diese für zwei bis vier Monate nach der Operation fortgesetzt werden um eine postoperative Reaktivierung zu verhindern. (10)

Aktuelle Entwicklungen therapeutischer Optionen: Mykobakterien kondensieren ihre DNA als Reaktion auf durch antimikrobielle Therapie ausgelösten Stress. Therapeutischer Nutzen könnte aus der Unterbindung der Dekondensierung gezogen werden, welche die zytotoxische Wirkung der antimikrobiellen Therapie potenzieren könnte. (31)

Eine weitere Möglichkeit könnten *Host-Directed Therapeutics* bieten, die Einfluss auf Zytokine, Immuncheckpoints und verschiedene Immunzell-Funktionen nehmen und

potenziell die lange Behandlungsdauer sowie die Nebenwirkungen der aktuellen Tuberkulose-Therapeutika reduzieren könnten. (11) Diese HDTs versprechen auch effektive Behandlungsmöglichkeiten multiresistenter Stämme sowie nicht-replizierender Mykobakterien, ihre exakte Wirkweise und die damit in Zusammenhang entstehenden potenziellen unerwünschten Wirkungen müssen jedoch noch sorgfältig erforscht werden. (33)

Verlaufskontrolle:

Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktionswerte sollten nach zwei und vier Wochen und im Anschluss vierwöchentlich kontrolliert werden, nach acht Wochen und vor Therapieabschluss ist ein Thoraxröntgen empfohlen. Mikroskopische Kontrollen sind für die erste, zweite, vierte, achte, zwölfte Woche und zum Ende der Therapie empfohlen, das Anlegen von Kulturen nach vier, acht und zwölf Wochen und ebenfalls zum Therapieabschluss. Eine augenärztliche Untersuchung in Form eines Farbsehtest und einer Gesichtsfeld-Überprüfung sollte am Beginn der Therapie und folglich einmal monatlich absolviert werden. (34)

Therapeutisches Drug-Monitoring: Die Serumspiegel der angewandten Medikamente sollten sowohl bei fraglicher Patienten-Compliance, als auch bei Verdacht auf Therapieversagen (nach zwei bis drei Monaten), bei multiresistenter Tuberkulose, HIV-Koinfektion sowie bei Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz und Dialysepatienten bestimmt werden. Der Therapieerfolg und auch die Vermeidung von Resistenzentstehungen hängen unter anderem von adäquaten Spiegelwerten ab, die sich nicht nur in Zusammenhang mit Ko-Morbiditäten und -Medikation verändern können, sondern beispielsweise durch Autoinduktion (bei Rifampizin), die den Serumspiegel dieses Medikaments um bis zu 40% senken kann. Auch die Minimale Hemmkonzentration des jeweiligen Erregers sollte bei Medikationsanpassungen miteinbezogen werden und ein bis zwei Wochen nach Durchführung dieser wird eine erneute Überprüfung der Serumspiegel empfohlen. Falls im Rahmen einer oralen Therapie keine adäquaten Werte erzielt werden können, ist ein Wechsel auf intravenöse Applikation durchzuführen. (24, 34)

Komplikationen

Das *Posttuberkulöse Syndrom*, bei dem das Lungengewebe durch ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen zerstört wird, beschränkt sich in Mitteleuropa mittlerweile beinahe ausschließlich auf ältere Patientinnen/Patienten, der eine Behandlung mittels Ölplombe oder Rippenresektion zur Ruhigstellung der befallenen Lunge zuteilgeworden war bzw. auch bei Personen aus Ländern mit einer höheren Tuberkuloseinzidenz und/oder einer schlechteren Versorgungslage durch das jeweilige Gesundheitssystem.

Hämoptysen sind eine relativ häufige Komplikation der Tuberkulose, verlaufen heutzutage bei antimikrobieller Behandlung zumeist mild, während früher mangels einer solchen Therapie die Gefahr eines lebensbedrohlichen Blutsturzes bestand.

Auch im Rahmen kleiner *Bronchiektasen* um die Tuberkuloseherde kann es durch Mischinfektionen zu Blutungen kommen. (36)

Differenzialdiagnosen

Neben einer *Sarkoidose* sowie anderen *granulomatösen Erkrankungen* sowie *Tumoren der Lunge* muss eine Abgrenzung vor allem auch zu anderen Erregern, dabei sowohl Bakterien als auch Viren und Pilze, durchgeführt werden. (14)

Kavitäre oder zystische Veränderungen der Lunge können neben einer *Kavernösen Lungentuberkulose* auch durch zahlreiche andere Erkrankungen ausgelöst werden. Diese reichen von *Emphysembullae*, *Aspergillomen* und einem *Lungenabszess* über ein *einschmelzendes Bronchialkarzinom* und *einschmelzende silikotische Schwielen* bis zu *Bronchus-* oder *Echinokokkuszysten*. (23)

Bei Vorliegen *miliarer Tuberkuloseherde* muss eine differenzialdiagnostische Abklärung zu Erkrankungen wie *Silikosen*, einer *Microlithiasis alveolaris*, *Langerhans-Zell-Histiozytose* aber auch zu *hämatogenen Metastasierungen* oder *Sarkoidose* erfolgen. (16)

COPD

Definition

COPD (= *chronic obstructive pulmonary disease*) wird als Kombination einer chronisch-obstruktiven Bronchitis und eines Lungenemphysems mit fortschreitender Atemflusseinschränkung definiert. (10)

Das Lungenemphysem wiederum ist eine durch Zerstörung des Lungenparenchyms (genauer gesagt der Alveolarsepten) bedingte irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen. (23)

Die chronische obstruktive Bronchitis besteht wenn bei einem Patienten/Patientin in zwei zusammenhängenden Jahren in mindestens drei aufeinanderfolgenden Monaten Husten und Auswurf als Symptome auftreten. Des Weiteren liegt eine permanente, größtenteils irreversible Obstruktion der Bronchien vor, die durch Infekte bzw. inhalierte Noxen reversibel exazerbiert werden kann. (10)

Epidemiologie

Im Jahr 2016 litten laut WHO weltweit 251 Millionen Menschen an COPD (61) und es starben drei Millionen Menschen daran (1). Von diesen Todesfällen fielen über 90% auf sogenannte *low* und *middle-income countries*. Die Prävalenz von COPD wird höchstwahrscheinlich in den nächsten Jahren und Jahrzehnten weltweit ansteigen. (61) Österreich hatte 2011 eine COPD-Prävalenz von zehn Prozent. (45)

Pathogenese und Ätiologie

Inhalative Noxen sind für das Entstehen einer chronisch-obstruktiven Bronchitis der entscheidende Faktor, von Schwefeldioxid, Feinstaub, sauren Aerosolen über Stickoxide bis hin zu einer beruflichen Staubexposition. Jedoch als bei weitem vorherrschende Ursache ist das inhalative Zigarettenrauchen zu nennen: 90% der COPD-Patienten/Patientinnen waren oder sind Raucher und ungefähr 50% der Raucher erkrankten Zeit ihres Lebens an COPD. (23) Bei Passivrauchexposition in-utero sowie im Säuglings- und/oder Kindesalter besteht –

neben einem erniedrigten Geburtsgewicht und verlangsamten Wachstum – im Erwachsenenalter eine erhöhte Inzidenz von COPD. (35) Doch auch die Schadstoffexposition am Arbeitsplatz darf nicht unterschätzt werden, da diese für bis zu 20% der COPD-Fälle verantwortlich ist. (64) Insbesondere in Entwicklungsländern steht die Schadstoffexposition durch Verbrennung von *biomass fuel* als COPD-Ursache im Vordergrund. (44)

Die Pathogenese wird durch die jeweils eigenständige Entwicklung der chronisch-obstruktiven Bronchitis sowie des Emphysems bestimmt. Infolge der regelmäßigen Einwirkung der inhalativen Noxen entsteht eine chronische Entzündungsreaktion (vor allem) der kleinen Atemwege mit fortschreitender Schädigung des Bronchialepithels. Es kommt zu einer Herabsetzung der mukoziliären Clearance, da die Reinigungs- und Transportfunktion der zilienträgenden Zellen verlorenght und es mit der Zeit zu einer mehrschichtigen Plattenzellmetaplasie kommt.

Die peribronchialen Schleimdrüsen und Becherzellen proliferieren, wodurch mehr Schleim produziert wird und es entsteht eine progrediente – zu Beginn noch (teil)reversible, nach einer gewissen Zeit irreversible – Obstruktion der Atemwege durch die erwähnten Umbauprozesse und Hypertrophie der glatten Muskelzellen. Über einen Zeitraum von Jahren kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung des Lungenparenchyms in Form eines Lungenemphysems. Dieses ebenfalls auf der Einwirkung eingeatmeter Noxen (auch hier vorwiegend Zigarettenrauch) beruhende Krankheitsbild verläuft über eine vermehrte Aktivierung polymorphkerniger Makrophagen im Lungeninterstitium und Alveolarbereich. Diese Zellen setzen proteolytische Faktoren frei gegen die physiologischerweise Proteaseinhibitoren (am wichtigsten Alpha-1-Antitrypsin) als Schutz vorhanden sein sollten, doch durch die Wirkung der inhalativen Noxen kommt es zur Inaktivierung dieses Schutzmechanismus. Die Rarefizierung der Alveolarsepten sowie die Reduktion der extrazellulären Bindegewebsmatrix und damit die Ausbildung eines (am häufigsten zentroazinären) Lungenemphysems sind die Folge.

Das seltenere panazinäre Emphysem wird über eine Dilatation und Zerstörung aller Azinusanteile definiert und entsteht häufig durch einen genetischen Mangel an Alpha-1-Antitrypsin. (23)

In Bezug auf COPD ist der Anteil an emphysematösem Lungengewebe für die Gesamtmortalität von Bedeutung, da das Vorliegen eines Emphysems in über fünf Prozent des Gewebes eine signifikant schlechtere Prognose bedingt (3,18 im Vergleich zu 0,98 Tote pro 100 Personenjahre). (58)

Pathophysiologie: Im Rahmen des Emphysems entsteht eine Verkleinerung der Gasaustauschfläche mit globaler Diffusionsstörung sowie eine Verteilungsstörung und durch den Verlust der Lungenelastizität eine expiratorische exobronchiale Obstruktion. (10) Die Atemruhelage verschiebt sich durch das vergrößerte Residualvolumen in Richtung Inspiration, die Atemmuskulatur muss gegen die Obstruktion vermehrte Atemarbeit leisten, was aber zu einer Erschöpfung derselben und einer Hyperkapnie führt.

Im Rahmen der Rarefizierung der Alveolarsepten kommt es zum Verlust von Lungenkapillaren und durch den Euler-Liljestrand-Reflex zu einer hypoxämiebedingten Vasokonstriktion. Dies bedingt eine Steigerung des Widerstandes der Pulmonalarterien und somit auch der dortigen Druckverhältnisse mit dem Ergebnis einer pulmonalen Hypertonie und der Hypertrophie des rechten Ventrikels (= *Cor pulmonale*). (23)

Diagnostik

Anamnese: Als primäre Symptomatik bestehen chronischer Husten inklusive Auswurf sowie progrediente Belastungsdyspnoe. Falls der Patient/die Patientin aktiv raucht, werden die Symptome oftmals als einfacher *Raucherhusten* abgetan, was eine zeitgerechte COPD-Diagnose verhindert/verzögert und durch die Progression der Erkrankung zu teilweise irreversiblen Schäden führt (s.o.). (10) Bei Nicht-Rauchern, die an COPD leiden, können der chronische Husten sowie der Auswurf auch fehlen bzw. treten diese Symptome seltener auf. (41) Der Husten kann morgens und/oder bei Witterungswechseln verstärkt auftreten und nach der Abhustung des Sekrets können die Beschwerden im Verlauf des restlichen Tages ausbleiben bzw. nur deutlich abgeschwächt zutage treten. Ebenso von Bedeutung ist es, die Umstände der Atembeschwerden und die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr genau zu erfragen, da eine Ruhedyspnoe bereits für ein schweres Stadium der COPD spricht, während in den anfänglichen Phasen Belastungsdyspnoe (meist im Rahmen von Exazerbationen) auftritt. Auch wenn der Patient/die Patientin angibt, aktuell nicht zu rauchen, sind die lebenslangen Rauchgewohnheiten (Feststellung der *Pack Years*) und mögliche anderweitige Belastungen durch inhalative Noxen in Erfahrung zu bringen. Die Frage nach bestehenden Vorerkrankungen und Gewichtsverlust darf natürlich auch auf keinen Fall vernachlässigt werden. (23) So ein Patient/eine Patientin sowohl Atemnot als auch Husten und Auswurf

(AHA-Symptome) hat, besteht eine Wahrscheinlichkeit von ungefähr 50% für eine vorliegende COPD! (25)

Klinische Untersuchung: Bereits bei der Inspektion kann man in der Theorie zwei verschiedene *Typen* von COPD-Patienten unterscheiden, den sogenannten *Pink Puffer* (Emphysemtyp) und den *Blue Bloater* (bronchitischer Typ). (13) *Blue Bloater* präsentieren sich als hustende, zyanotische, übergewichtige Pykner mit geblähtem Brustkorb, *Pink Puffer* hingegen als schlanke, hyperventilierende Astheniker mit blassroter Hautfärbung. Im klinischen Alltag findet sich jedoch zumeist ein Mischtyp aus diesen beiden. (10) Für eine endgültige Diagnose bzw. die Klassifizierung des Schweregrads der COPD sollte diese grobe Einschätzung nicht angewendet, sondern nach den aktuellen Schemata vorgegangen werden (s.u.). (23)

Die Auskultation offenbart in- und expiratorisches Giemen, wobei dieses im Spätstadium durch das Lungenemphysem deutlich abgeschwächt werden kann. (10) Auch Pfeifen und Brummen können hörbar sein. Die Ausatmung ist deutlich verlängert, das Zwerchfell steht tief und zeigt im Rahmen der Atmung nur eine geringe Bewegung. Als Hinweise auf eine dekompensierte Rechtsherzproblematik lassen sich Beinödeme, Halsvenenstauung sowie eine Hepatomegalie feststellen. (23) Hypersonorer Klopfeschall und in den Supraklavikulärgruben tastbare Lungenanteile sprechen für das Vorliegen eines Emphysems. (10, 23)

Labor: Um eine eventuelle Hypoxämie und/oder Hyperkapnie quantifizieren zu können, empfiehlt sich eine arterielle Blutgasanalyse in Ruhe sowie unter leichter Belastung (Gehen in der Ebene). (23) pO_2 ist in den früheren Stadien nur unter Belastung herabgesetzt, mit fortschreitender COPD auch in Ruhe, pCO_2 ist in schweren Stadien bereits in Ruhe erhöht, was eine respiratorische Azidose zur Folge hat. (10)

Bestimmung des BB um eine reaktive Polyglobulie (im Rahmen der COPD selten, bei ausgeprägter Hypoxämie) oder eine normochrome Anämie (häufiger) feststellen zu können. Außerdem muss insbesondere bei Personen unter 50 Jahren und Nichtrauchern mit Verdacht auf Lungenemphysem wegen eines möglichen hereditären Alpha-1-Antitrypsinmangels der Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Spiegel bestimmt werden – Werte unter 90mg/dl sprechen für das Vorliegen eines solchen. (23)

Bildgebung: Durch die Bandbreite der die Form des Thorax, der Weichteilmantel und der Zwerchfellstand physiologisch unterworfen sein kann, stellt sich die radiologische Diagnose eines nur schwach ausgeprägten Emphysems als äußerst komplex dar, weil dieses sich nur durch diskrete Veränderungen bemerkbar macht. Radiologisch auffällig in Zusammenhang mit einem Emphysem sind vor allem die chronische Erweiterung der Lufträume sowie Veränderungen an Lunge, Herz, Thoraxwand und Zwerchfell bzw. gibt es auch die Möglichkeit, Gefäßveränderungen und Zeichen der pulmonalen Hypertonie zu erkennen. So zeigt sich auch das Kriterium der stärkeren Lungentransparenz als problematisch, da diese deutlich von den gewählten Aufnahmeparametern aber auch der Konstitution des Patienten/der Patientin beeinflusst wird.

Die Rarefizierung des Gefäßbettes kann in einem Thoraxröntgen anhand der verringerten Zahl von Gefäßschatten je Flächeneinheit und dünneren Gefäßlinien erkannt werden. Bereits eine sekundäre Veränderung ist der Fassthorax, der durch einen erhöhten Sagittaldurchmesser, horizontal verlaufende Rippen mit vergrößerten Interkostalräumen und einen erweiterten Retrosternalraum definiert ist. Wenn nun zu dem bereits bestehenden Emphysem eine Lungenstauung hinzukommt, verteilt sich das Transsudat auf charakteristische Weise. Die Stauung findet sich nämlich in den Lungenbereichen, deren Gefäßbett durch das Emphysem noch nicht rarefiziert wurde und noch vorhanden ist. Ähnliches lässt sich auch im Falle einer Pneumonie einer emphysematös veränderten Lunge beobachten, auch hier sind die Infiltrate untypisch verteilt (und zusätzlich von blasenartigen Aufhellungen durchzogen).

Die Emphysemursache kann z.B. an ausgeprägten Narben, Deformitäten der Thoraxwand oder einer sogenannten *dirty chest* durch eine Bronchitis erkannt werden. Diese bronchitische Streifenzeichnung ist bei chronischer Bronchitis in Form von Verdichtungen in sämtlichen Lungenfeldern zu sehen.

Die pulmonale Hypertonie führt zu einem vorspringenden Pulmonalisbogen, der im Vergleich zu den nachfolgenden Gefäßen deutlich vergrößert ist, die Belastung des kleinen Kreislaufs zeigt sich auch durch einen prominenten rechten Herzrand.

Die hochauflösende Computertomographie eröffnet die Möglichkeit, Zeichen eines Emphysems bereits früher als im Thoraxröntgen erkennen zu können. So kann man beispielsweise den Gerüstumbau und Emphysemblasen besser lokalisieren und auch die Unterscheidung der verschiedenen Emphysemtypen ist mit der CT möglich.

Das zentroazinäre Emphysem zeigt bei intakter Lappchenperipherie erweiterte Bronchioli respiratorii und es sind vereinzelte kleine überblähte Bereiche im ansonsten regelhaften Lungengewebe, insbesondere in den Lungenoberlappen zu sehen.

Das panazinäre Emphysem hingegen findet sich zumeist mit ausgeprägteren Veränderungen in den Unterlappen wobei jeweils der gesamte sekundäre Lobulus geschädigt ist.

Schließlich lässt sich auch noch ein paraseptaler bzw. subpleuraler Emphysemtyp abgrenzen, bei welchem emphysematöse Bereiche an pleurale Strukturen oder das bronchovaskuläre Bündel grenzen. Diese Art des Emphysems führt zwar meist nicht zu Funktionseinschränkungen der Lunge, stellt jedoch ein Risiko für einen Spontanpneumothorax dar. (20)

Außerdem lassen sich in der CT bei COPD-Patienten spezifische strukturelle Veränderungen finden, die auf Änderungen der Bakterienzusammensetzung im Mikrobiom der Lunge zurückzuführen sind. (38)

Perfusions- und Ventilationsszintigraphie besitzen in Bezug auf Lungenemphyseme besonders vor einer geplanten Resektion von Emphysembullae Bedeutung, da sie hier eine Einschätzung des verbleibenden funktionstüchtigen Lungengewebes erlauben. Szintigraphie sowie auch die CT werden vor allem präoperativ, zur Verlaufskontrolle oder in unklaren Fällen herangezogen, da ein Thoraxröntgen in Zusammenspiel mit einer sorgfältigen Anamnese und entsprechenden Lungenfunktionswerten (s.u.) zumeist für eine COPD-Diagnosestellung ausreichend sind. (20)

Belastungstests: Diese Untersuchung dient der Feststellung der körperlichen Leistungseinschränkung, der der Patient/die Patientin durch die COPD unterworfen ist sowie auch zur Verlaufskontrolle der Therapie bzw. der Erkrankung. In erster Linie ist der *Sechs-Minuten-Gehtest* zu nennen, bei dem die Strecke gemessen wird, die die zu untersuchende Person innerhalb dieser Zeit zurücklegen kann. (23)

Für die Durchführung des Tests ist nur ein relativ geringer personeller, zeitlicher und apparativer Aufwand nötig und trotzdem können einzelne Parameter mit ähnlicher Aussagekraft wie durch die (Spiro-)Ergometrie bestimmt werden.

In einem zumindest 30 Meter langen ruhigen, geraden und von Hindernissen freien und mit einfach erkennbaren Wendemarken gekennzeichneten Gang soll der Patient/die Patientin sechs Minuten lang bei selbst gewählter Geschwindigkeit (und somit auch selbst bestimmter Belastungsintensität) gehen – außerdem soll direkt vor dem Test körperliche Anstrengung vermieden werden.

Um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, sollten im Anschluss an eine verbale Einführung zunächst ein bis zwei Probedurchläufe absolviert werden. Nach dem Test sind die zurückgelegten Meter sowie die vom Patienten/ der Patientin empfundene Dyspnoe (anhand der BORG-Skala, s.u.) festzuhalten. In der Auswertung des Tests ist besonders die *MCID* (*minimal clinically important difference*) von Bedeutung, der Unterschied in der erreichten Gehstrecke, der eine klinisch relevante Veränderung des Patienten/der Patientin bedeutet. Für COPD-Erkrankte wird dieser Wert mit 24 bis 28 Metern definiert. (46)

Lungenfunktionsdiagnostik: Um die vorhandene Obstruktion und in der Folge COPD korrekt diagnostizieren zu können, ist eine Überprüfung der Lungenfunktion zwingend notwendig. Anhand des postbronchodilatatorisch bestimmten Tiffeneau Index (FEV_1/FVC) kleiner als 70% bzw. FEV_1/FVC kleiner als die untere Normgrenze (= die fünfte Perzentile des Tiffeneau Index) wird die Obstruktion bestimmt. (37) Die möglichst frühe Diagnose einer COPD ist für die Prognose des Patienten/der Patientin entscheidend, da der größte Verlust der Lungenfunktion bei Diagnosestellung im Frühstadium durch adäquate Therapie verhindert bzw. zumindest hinausgezögert werden kann. (9) Aktuell besteht allerdings bei ungefähr 30% der Patientinnen/Patienten bei Diagnosestellung bereits eine schwerwiegende Lungenfunktionseinschränkung. (40)

Spirometrie: Die Spirometrie befähigt zur kontinuierlichen Messung der Ventilation oder aber über willkürliche und maximale Atmungsmanöver zur Bestimmung definierter Volumina und Atemstromstärken, wobei die Messungen entweder über Strömungs- (z.B. Pneumotachograf) oder Volumensensoren (Turbine) durchgeführt werden. (12)

Zur Sicherung der COPD-Diagnose soll vor und nach Inhalation eines Bronchodilatators oder eine halbe Stunde nach der Applikation von Salbutamol und Ipratropiumbromid eine spirometrische Untersuchung gemacht werden. Im Rahmen der Erstuntersuchung soll zunächst vor Anwendung eines Bronchodilatators eine Messung durchgeführt werden um feststellen zu können, ob überhaupt eine Obstruktion vorliegt. Anhand spirometrischer Verlaufsdagnostik kann die Progression der COPD relativ gut eingeschätzt werden, wobei auch symptomatische Verschlechterungen bei gleichbleibender Lungenfunktion möglich sind (durch Depression, Lungenstauung, etc.).

Der Nutzen des spirometrischen Screenings ist umstritten und wird bei asymptomatischen Personen nicht empfohlen, bei vorhandener Raucheranamnese sollte allerdings bereits frühzeitig eine Spirometrie angewandt werden. (37)

Reversibilitätstestung: Dieser mithilfe von Bronchodilatoren oder inhalativen Kortikosteroiden durchgeführte Test ist für die COPD-Diagnostik von eingeschränktem Nutzen, doch kann er zur Abgrenzung von der wichtigen Differenzialdiagnose Asthma bronchiale beitragen (s. DD), da eine vollständige Reversibilität der Obstruktion COPD als Ursache ausschließt. (37)

Bodyplethysmographie: Bei der Bodyplethysmographie wird der Patient/ die Patientin in eine luftdichte Kammer platziert und die Änderungen des Kammerdrucks sowie die Atemstromstärke während der Atmung mittels Pneumotachograph registriert. (10) Diese Untersuchungsmethode hat den Vorteil (z.B. gegenüber der Spirometrie), dass der Patient/die Patientin kaum mitarbeiten muss und so auch bei in Bezug auf forcierte und/oder maximale Atemmanöver eingeschränkten Personen diagnostische Aussagen getätigt werden können. (37)

CO-Diffusionskapazität (DLCO): Mit dieser – nach der *single-breath*-Methode ausgeführten – Untersuchung kann man einerseits mittels der Heliumverdünnung das Residualvolumen (ausschließlich der gut belüfteten Lungenbereiche – im Gegensatz zur Bodyplethysmographie) und andererseits die Gasaustauschwerte (des Emphysems) bestimmen. Des Weiteren ist die Abklärung einer etwaigen Diskrepanz zwischen Symptomen, Spirometrie und pathologischen Blutgaswerten möglich. Auch zur Abgrenzung zur Differenzialdiagnose Asthma kann die DLCO einen Anhaltspunkt liefern, da die Messwerte bei COPD – abhängig vom Ausmaß des vorliegenden Emphysems – zumeist erniedrigt sind während sie bei Asthma im Normbereich liegen. (37)

Assessment

Schweregrad der Obstruktion: Mithilfe des postbronchodilatatorischen FEV₁ wird der Grad der bestehenden Obstruktion eingeteilt (siehe Tab.4).

Der FEV₁-Wert weist eine (gewisse) positive Korrelation mit den Symptomen und der Lebensqualität der Patientinnen/Patienten auf, weniger mit der Exazerbationshäufigkeit. (37)

Schweregrad nach FEV ₁ (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterium für Obstruktion FEV ₁ /FVC < LLN oder < 70%
IV (sehr schwer)	FEV ₁ < 30% Soll
III (schwer)	30% - 49% Soll
II (mittelgradig)	50% - 79% Soll
I (leicht)	FEV ₁ ≥ 80% Soll

Tab. 4: Schweregrad der Obstruktion bei COPD (37)

Kombinierte Einschätzung: Während bis vor einigen Jahren auch die Wahl der Therapie ausschließlich nach dem Grad der Obstruktion gewählt wurde, soll dies aktuell anhand des Exazerbationsrisikos und der Symptome gemacht werden, da dies eine besser auf die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen/Patienten angepasste Therapie gewährleistet.

Mit diesen beiden Parametern werden nun vier Gruppen eingeteilt (A bis D; siehe Tab. 5), wobei die Exazerbationshistorie anamnestisch in Erfahrung gebracht werden soll. Wenn wenigstens zwei ambulant therapierte mittelschwere Exazerbationen (also Behandlung durch Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide; s.u. *AECOPD*) oder eine schwere Exazerbation (stationäre Behandlung) in der Anamnese aufscheinen, ist dies als erhöhtes zukünftiges Risiko zu bewerten und die jeweiligen Patientinnen/Patienten scheinen in den Gruppen C bzw. D auf. Falls null bis höchstens eine mittelschwere Exazerbation berichtet werden, entspricht dies den Gruppen A bzw. B.

Patientengruppe	Charakteristik	Exazerbationen pro Jahr	mMRC	CAT
A	Niedriges Exazerbationsrisiko Symptome gering	≤ 1	0 - 1	< 10
B	Niedriges Exazerbationsrisiko Symptome stärker	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Hohes Exazerbationsrisiko Symptome gering	≥ 2	0 - 1	< 10
D	Hohes Exazerbationsrisiko Symptome stärker	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Tab. 5: ABCD-Klassifikation (8)

Die Symptome werden durch Fragebögen festgehalten und in die Kategorien *gering symptomatisch* (Gruppen A bzw. C) und *höhergradig symptomatisch* (Gruppen B bzw. D) eingeteilt.

Die einfachste Version ist die Nutzung der *mMRC* (*modified Medical Research Council*) Skala, die ausschließlich die Belastungsdyspnoe als bedeutendstes Symptom der COPD bewertet. Die Skala umfasst fünf Stufen, wobei null bis eins als *gering symptomatisch* zu zählen ist (siehe Tab. 6). (37)

Stufe 0	Ich werde nur bei starker Belastung kurzatmig
Stufe 1	Ich werde kurzatmig wenn ich mich auf ebener Erde beeile oder wenn es leicht ansteigt
Stufe 2	Ich gehe wegen Atemnot langsamer als Altersgenossen oder ich muss anhalten, um Luft zu holen, wenn ich auf ebener Erde gehe
Stufe 3	Ich halte an, um Luft zu holen nach 100 m oder nach wenigen Minuten, ebenerdig
Stufe 4	Ich bin zu kurzatmig um das Haus zu verlassen oder ich bin kurzatmig bei An- und Ausziehen

Tab. 6: mMRC Skala für Dyspnoe (37)

Besser für eine umfassendere Bewertung sind jedoch Fragebögen, die neben der Belastungsdyspnoe auch noch andere Symptome (z.B. Husten oder Verschleimung) berücksichtigen und so die Lebensqualität der befragten Personen in das Assessment einbringen können.

CAT (*COPD Assessment Test*): Dieser Test umfasst acht Fragen, die anhand einer Skala von null bis fünf beantwortet werden können, wobei ein Score unter zehn als *gering symptomatisch* gilt.

CCQ (*COPD Control Questionnaire*): Es sind zehn Fragen auf einer Skala von null bis sechs zu beantworten, die Punktezahl wird vor der Auswertung durch Zahl der Fragen dividiert, was einen Maximalscore von sechs bedeutet (null bis eins zählt als *gering symptomatisch*).

Nur falls eine Diskrepanz zwischen den Symptomen und der Einschränkung der Lungenfunktion vorliegt, ist zwingend die Lungenfunktion für die Auswahl der Therapie zurate zu ziehen. Vor allem bei schwergradiger Obstruktion kann in Folge der hochgradigen Einschränkung der körperlichen Aktivität nur eine geringe Symptomatik empfunden werden. In solchen Fällen ist es von besonderer Wichtigkeit eine sorgfältige Einschätzung der Einschränkungen mithilfe von Belastungsuntersuchungen (s.o.) durchzuführen.

BODE-Index: Als wichtigstes multidimensionales Assessment-Tool kombiniert der BODE-Index den *Body-Mass-Index*, den Schweregrad der *Obstruktion*, die mittels der mMRC Skala dokumentierte Belastungsdyspnoe (*dyspnoea*) und die körperliche Belastbarkeit (*exercise capacity*), die durch den Sechs-Minuten-Gehtest festgestellt wird.

Die Ergebnisse dieses Index‘ korrelieren mit der Gesamt- und COPD-bedingten-Mortalität. (s.Tab.7) (37)

Parameter	Punkte auf der BODE Skala			
	0	1	2	3
FEV ₁ (% Soll)	≥ 65	50 – 64	36 – 49	≥ 35
6 Min Gehtest (m)	> 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149
MRC Dyspnoe [28]	0 – 1	2	3	4
Body-mass-index (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Tab. 7: BODE-Index (37)

Therapie

Medikamentöse Therapie: Da COPD nicht heilbar ist, stehen das Fortschreiten der Erkrankung, die Linderung der Symptomatik und die Verbesserung der Lebensqualität im Fokus der Therapie.

Die wichtigsten Medikamentengruppen umfassen u.a. Bronchodilatoren und antiinflammatorische Substanzen wie z.B. Glukokortikoide und den Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast.

Die Bronchodilatoren werden in kurz und lang wirksame inhalative Anticholinergika (SAMA und LAMA) sowie inhalative β_2 -Sympathomimetika (auch hier kurz und lang wirkende: SABA und LABA) eingeteilt, außerdem existieren Kombinationspräparate.

Glukokortikoide können inhalativ (ICS) und oral appliziert werden, wobei letztere nicht als Dauertherapie sondern nur im Falle einer Exazerbation zum Einsatz kommen sollen.

Roflumilast ist vor allem als Zusatzmedikation zur Verminderung der Exazerbationshäufigkeit geeignet (23) aber auch bei vorliegender sekundärer pulmonaler Hypertonie (18).

Stufentherapie: Die Wahl der medikamentösen Therapie richtet sich nach den Gruppen aus dem ABCD-Schema (s.o.) und daher nach Exazerbationshäufigkeit sowie nach den vorliegenden Symptomen des Patienten/der Patientin.

Gruppe A: Asymptomatische Patientinnen/Patienten können zunächst ohne medikamentöse Therapie verbleiben, müssen jedoch regelmäßig kontrolliert werden. Bei schwach ausgeprägter Symptomatik (z.B. CAT < 10) und höchstens einer mittelschweren Exazerbation im vergangenen Jahr wird die Therapie mit einem kurz- oder langwirksamen Bronchodilatator empfohlen.

Gruppe B: Stärkere Symptomatik (bei maximal einer mittelschweren Exazerbation) verlangt den Einsatz eines langwirksamen Bronchodilatators, wobei sowohl LAMAs als auch LABAs möglich sind. Falls die Therapie mit einem einzelnen LAMA oder LABA keine relevante klinische Besserung bewirkt, wird empfohlen, einen Bronchodilatator aus der jeweils anderen Gruppe zum Therapieplan hinzuzufügen. Ebenfalls der Einsatz einer Kombination LAMA/LABA soll bei schwerer Symptomatik erwogen werden. So die Behandlung mit beiden Substanzen keine Verbesserung mit sich bringt, ist die Reduktion auf nur einen Bronchodilatator möglich und die Suche nach etwaigen anderen Gründen für die vorliegende Problematik (mögliche Komorbiditäten) empfohlen.

Gruppe C und D: Wenn bei Erstvorstellung von mehreren mittelschweren oder mindestens einer schweren Exazerbation im vergangenen Jahr berichtet wird, ist eine Behandlung mit einem LAMA einzuleiten, da diese bezüglich der Verringerung der Exazerbationshäufigkeit wirksamer als LABAs sind. Falls unter dieser Medikation neuerliche Exazerbationen auftreten, ist eine Kombinationstherapie LAMA/LABA zu verordnen.

Bei deutlich einschränkender Symptomatik (s. Kriterien Gruppe D oben) ist ebenso eine LAMA/LABA-Kombination als Therapie vorgesehen, bei Verdacht auf asthmatische Aspekte (Asthma-COPD-Overlap, s. Differentialdiagnosen) ist bereits zu Beginn der Therapie ein ICS als Medikation hinzuzufügen.

So im Rahmen einer Behandlung mit LAMA und LABA Exazerbationen auftreten, bieten sich zweierlei Möglichkeiten den Therapieplan anzupassen:

- a) Der Beginn einer Triple-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS, wobei es bei dieser Variante noch unsicher ist, ob sie eine Verringerung der Exazerbationshäufigkeit gegenüber der dualen LAMA/LABA-Medikation bewirken kann. Wenn es in ihrem Rahmen weiterhin zu Exazerbationen kommt, kann das Streichen des ICS angedacht werden.
- b) Die Umstellung auf die Kombination LABA/ICS verspricht am ehesten einen Benefit bei Patientinnen/Patienten mit einer asthmatischen Komponente. Bei neuerlichen Exazerbationen bietet sich wiederum die Triple-Therapie (s.o.) an um versuchsweise die Exazerbationshäufigkeit zu senken.

Zur Vermeidung von Exazerbationen – besonders bei Personen, die häufig unter solchen leiden und/oder deswegen bereits stationär behandelt werden mussten – kann auch der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast angewandt werden.

Falls die genannten Optionen nicht zur Senkung der Exazerbationsfrequenz führen, bietet sich eine Langzeittherapie mit Makroliden an, wobei in diesem Zusammenhang auf das Risiko der Resistenzentwicklung und der unerwünschten Arzneiwirkungen wie Gehörschädigungen hingewiesen werden muss. (37)

Apparative Therapie:

Langzeitsauerstofftherapie: Bei einer schweren COPD ist die tägliche Sauerstoffgabe ein elementarer Faktor für Lebensqualität aber auch Überleben der Patientinnen/Patienten. So der PaO_2 in Ruhe unter 55mmHg oder bei zusätzlich vorhandenem pulmonalem Hochdruck unter 60mmHg liegt, muss mindestens 18 Stunden pro Tag Sauerstoff über eine Nasensonde zugeführt werden.

Nach Möglichkeit gilt es, im Sinne der Lebensqualität die Mobilität der Patientinnen/Patienten durch eine mobile O_2 -Versorgung zu erhalten.

Durch die Ermüdung der Atempumpe und dem damit steigenden PaCO_2 sinkt die körperliche Belastbarkeit, was zu Somnolenz und Kopfschmerzen führen kann. Daher muss vor dem Beginn einer Langzeitsauerstofftherapie zweierlei grundsätzlich abgeklärt werden: Einerseits, dass bei Sauerstoffgabe der PaO_2 über 60mmHg steigt und andererseits, dass der möglicherweise ebenso ansteigende PaCO_2 bei der behandelten Person keine Symptome auslöst.

Nichtinvasive Beatmung: Wenn der PaCO₂ bei optimierter Therapie dauerhaft über 52mmHg liegt, ist eine Beatmung mittels Nasenmaske anzudenken. Für die Regeneration ist zumeist eine intermittierende, nächtliche Beatmung ausreichend, was in der Folge wegen der erhöhten O₂- und der erniedrigten CO₂-Konzentration im Blut des Patienten/der Patientin zu einer Steigerung der geistigen wie auch körperlichen Leistungsfähigkeit führt.(23) Die NIV kann zu einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität der Patientinnen/Patienten und zur Reduktion der Rehospitalisierungsrate nach Exazerbationen führen. (64)

Operative Therapie: Für die Behandlung der COPD stehen verschiedene operative Eingriffe zur Verfügung. Einerseits die Resektion emphysematöser Lungenareale um die Totraumventilation sowie den Druck auf das benachbarte gesunde Gewebe zu verringern. (10) Andererseits die endobronchiale Ventilapplikation, die über die Förderung einer Atelektasebildung des überblähten Gewebes mit Entleerung derselben zu einer Volumenreduktion und Verbesserung der Atemmechanik führen soll. (37)

Schließlich ist auch noch die Lungentransplantation nach Ausschöpfung aller anderen Therapien eine Möglichkeit – COPD ist weltweit der häufigste Grund für diesen Eingriff. Auch bei schwerer sekundärer pulmonaler Hypertonie ist in der Regel keine Herz-Lungentransplantation notwendig, da sich das rechte Herz nach der Lungentransplantation zumeist gut erholt. (37, 21)

Pneumologische Rehabilitation: Dieser Begriff umfasst eine Reihe von Maßnahmen, die nicht nur der Linderung der Beschwerden dienen, sondern auch mittels der Verbesserung der psychischen wie physischen Fähigkeiten zur Alltagsbewältigung die Lebensqualität der Betroffenen heben sollen. Sowohl die Steigerung der körperlichen Belastbarkeit als auch die Behandlung psychischer Probleme (z.B. Depressionen) sind Teil der Rehabilitation. Außerdem noch weitere Aspekte wie z.B. die Optimierung der medikamentösen Therapie, die Raucherentwöhnung (s. auch Prävention), Atemphysiotherapie (u.a. das Erlernen der sogenannten Lippenbremse), (23) Ernährungsberatung und soziale Betreuung.

Es bestehen sowohl stationäre als auch ambulante Möglichkeiten die pneumologische Rehabilitation durchzuführen, wobei die minimale Dauer einer effektiven Maßnahme drei Wochen beträgt – sechs Wochen wären besser. (37)

Komplikationen

AECOPD: Die *akut exazerbierte COPD* ist die bedeutendste Komplikation der COPD und bedarf dementsprechend großer Aufmerksamkeit:

Definition: Eine mindestens zwei Tage anhaltende, akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die nach einer Adaptierung der Therapie verlangt. Ausgelöst wird die Exazerbation durch eine wegen Inflammation verstärkte Bronchokonstriktion und/oder erhöhte Schleimproduktion mit Überblähung. Diese haben sowohl auf die Lebensqualität als auch auf das Fortschreiten der COPD negative Auswirkungen. (37)
Frauen weisen statistisch gesehen in Zusammenhang mit Exazerbationen eine geringere Mortalität sowie ein geringeres Rehospitalisierungsrisiko auf. (43)

Schweregrade: Die Einteilung der Grade orientiert sich an der sogenannten *Health Care Utilization* durch den jeweiligen Patienten/Patientin (also der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens). Der Schweregrad der Exazerbation ist auch unabhängig vom Stadium der COPD: Personen, die an einer nur schwach ausgeprägten COPD leiden, können eine sehr schwere Exazerbation erleiden, so wie auch jene, die an einer fortgeschrittenen COPD erkrankt sind, durchaus auch eine leichte Exazerbation durchmachen können.

Allgemein ist zu sagen, dass als Akuttherapie in erster Linie kurzwirksame Bronchodilatoren und nur bei begründetem Verdacht auf eine bakterielle Infektion Antibiotika angewendet werden sollen.

Leichte Exazerbation: Der behandelnde Arzt/Ärztin wird von solchen oftmals gar nicht in Kenntnis gesetzt, da der Patient/die Patientin sich selbst durch zusätzliche Einnahme kurz wirksamer Bronchodilatoren therapiert.

Mittelschwere Exazerbation: Zu der bereits vorhandenen Therapie wird ein systemisches Glukokortikoid und/oder ein Antibiotikum benötigt. (37)

Schwere Exazerbation: Stationäre Behandlung ist notwendig. Als Kriterien für eine stationäre Aufnahme sind u.a. schwere Dyspnoe und/oder Tachypnoe, eine rasche

Verschlechterung, Komorbiditäten oder mangelnde Verbesserung durch die ambulante Therapie zu nennen. (25)

Sehr schwere Exazerbation: Behandlung auf einer Intensivstation oder einer Intermediate Care Unit muss in Anspruch genommen werden. U.a. kann dies wegen einer respiratorischen Azidose wegen fortschreitender Hyperkapnie, durch Akuttherapie nicht verbesserbarer Dyspnoe oder einer trotz Sauerstoffzufuhr bestehenbleibender Hypoxämie vonnöten sein. (37)

Pneumonie: Bei vorhandener COPD stellen Lungenentzündungen ein ernsthaftes Gesundheitsrisiko dar, besonders in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation – so erhöht sich das Risiko für eine solche bei einer erlittenen CAP um 40 % und eine Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien führt beinahe zu einer Verdoppelung der Mortalität. (53)

Pulmonale Hypertonie: Im Rahmen der durch die Obstruktion entstehenden Verteilungsstörung kommt es über eine reflektorische Vasokonstriktion in den minderbelüfteten Lungenarealen zu einer Steigerung des pulmonalen Strömungswiderstandes, der eine pulmonale Hypertonie mit konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz folgt. (10)

Differenzialdiagnosen

Asthma bronchiale: Asthma ist die wichtigste Differenzialdiagnose der COPD, von dieser aber auch oftmals sehr schwierig auseinanderzuhalten, denn obwohl die Reversibilität der Atemwegsobstruktion ein Charakteristikum von Asthma bronchiale ist, kann sie auch – in geringerem Ausmaß – bei COPD zu finden sein. Umso größer die Reversibilität ist, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Asthma bronchiale vorliegt. Auch die Messung der bronchialen Hyperreagibilität ist kein sicheres Zeichen für Asthma, da diese auch bei großen Teilen der COPD-Erkrankten auftritt.

Das gemeinsame Auftreten von Symptomen von Asthma und COPD wird auch im Rahmen des sogenannten *Asthma COPD Overlap* (ACO) zusammengefasst. (37) Die wichtigsten

Charakteristika der beiden Erkrankungen sowie des ACO sind in Tab. 8 einander gegenübergestellt. (47)

	Asthma	COPD	Asthma-COPD-Overlap
Alter	Gewöhnlich in der Kindheit, aber in jeglichem Alter möglich	Normalerweise über 40	Normalerweise über 40, aber unter Umständen können Symptome auch bereits in der Kindheit aufgetreten sein
Lungenfunktion	Variable Atemflusslimitierung	FEV ₁ unter Umständen durch Therapie zu verbessern, aber auch nach Gabe eines Bronchodilatators persistiert FEV ₁ /FVC < 0,7	Oft variable Atemflusslimitierung, diese ist nicht vollständig reversibel
Lungenfunktion zwischen Symptomen	Kann normal sein	Persistierende Atemflusslimitierung	Persistierende Atemflusslimitierung
Atemwegsentzündung	Eosinophile und/oder Neutrophile	Neutrophile +/- Eosinophile im Sputum, Lymphozyten in den Atemwegen, systemische Entzündung möglich	Eosinophile und/oder Neutrophile im Sputum

Tab. 8: Ausgewählte Charakteristika und diagnostische Kriterien von COPD, Asthma und Asthma-COPD-Overlap (47)

Weitere bedeutende Differenzialdiagnosen umfassen andere Lungenerkrankungen wie die Tuberkulose, Bronchiektasen oder ein Bronchialkarzinom sowie eine Linksherzinsuffizienz mit *Asthma cardiale*. (25) In Tab. 9 ist eine Auswahl von Differenzialdiagnosen mit diagnostischen Unterscheidungsmöglichkeiten aufgelistet. (37)

Diagnose	Diagnostik
Asthma	Wichtigste Differentialdiagnose (siehe Text)
Linksherzinsuffizienz	EKG, UKG, Röntgenaufnahme, Biomarker Lungenfunktion: Restriktion, ggf. zusätzlich Obstruktion („Asthma cardiale“)
Bronchiektasen-Krankheit	HR-CT Oft großes Sputumvolumen aber auch Reizhusten möglich Lungenfunktion: oft Obstruktion
Sarkoidose Typ III und IV	Lungenfunktion: häufig teilreversible Bronchialobstruktion
Tuberkulose, auch als posttuberkulöses Syndrom	Lungenfunktion: fixierte Obstruktion möglich
Bronchiolitis obliterans	idiopathisch, Infekt, akute inhalative Noxen, rheumatoide Arthritis, Lungentransplantation HR CT: „mosaic pattern“ Lungenfunktion: oft fixierte Obstruktion
Tumor	Bronchoskopie zum Nachweis einer zentralen Atemwegsstenose

Tab. 9: Ausgewählte Differenzialdiagnosen von COPD (37)

Prävention

Tabakentwöhnung: Tabakabhängigkeit liegt nach ICD-10 vor, wenn von den folgenden sechs Kriterien mindestens drei in den letzten zwölf Monaten aufgetreten sind:

- Starker Wunsch oder Zwang, Tabak zu konsumieren
- Eingeschränkte Kontrolle über Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
- Entzugserscheinungen bei Reduktion oder Beendigung des Konsums sowie Konsum, um die Entzugserscheinungen zu mildern
- Toleranzentwicklung: Um eine gleichbleibende Wirkung zu erzielen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich
- Zunehmende Vernachlässigung anderer Aktivitäten und Interessen zugunsten des Konsums
- Anhaltender Konsum trotz des Nachweises von Folgeschäden (66)

Abstinenz in Bezug auf das Zigarettenrauchen ist die effektivste zur Verfügung stehende Präventionsmaßnahme. (23) Nur 70 bis 80% der COPD-Betroffenen hören vorübergehend mit dem Rauchen auf (10) und mit medikamentöser Unterstützung verzichten 25 Prozent dauerhaft. Neben Raucherentwöhnungsprogrammen werden Nikotinersatzpräparate sowie Bupropion und der partielle Nikotin-Agonist Vareniclin als Hilfsmittel für die Rauchabstinenz angeboten. (37) Die Erfolgsrate verschiedener Nikotinersatzprodukte ist in Tab. 10 dargestellt. (67)

Kaugummi	1,43
Nikotinpflaster	1,66
Nasalspray	2,02
Nikotininhaler	1,90
Nikotintablette	2,00

Tab. 10: Odds-Ratio für den Erfolg verschiedener Nikotinersatzprodukte (67)

Bei starker Nikotinabhängigkeit, bereits bestehendem Gesundheitsrisiko sowie Erfolglosigkeit der Tabakentwöhnung im ambulanten Bereich gibt es die Möglichkeit der stationären Rauchertherapie, die die Betroffenen für drei Wochen aus dem gewohnten Setting entfernt und in der Mehrzahl zu positiven Ergebnissen führt – sowohl die subjektiv gefühlte Zufriedenheit als auch die gesundheitliche Situation zeigen deutliche Verbesserungen. (42)

Der Gebrauch von E-Zigaretten zur Entwöhnung wird nicht empfohlen und deren Schädlichkeit – auch wenn diese nach aktuellem Forschungsstand geringer ist als konventionelles Zigarettenrauchen – ist auch noch nicht ausreichend erforscht. (39)

Schutzimpfungen: Um die Häufigkeit Influenza-bedingter Exazerbationen zu senken, sollten COPD-Patientinnen/-Patienten jährlich eine Influenza-Schutzimpfung in Anspruch nehmen. Dies senkt auch das Risiko eine ischämische Herzkrankheit zu bekommen – insbesondere bei älteren Personen.

Auch eine Pneumokokken-Schutzimpfung sollte bei COPD-Erkrankten mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PSV 23) durchgeführt werden. (37, 3)

Pneumonie

Definition

Pneumonien sind akute oder chronische Infektionskrankheiten der Lunge, welche durch Bakterien, Pilze, Protozoen, Parasiten oder Viren verursacht werden.

Die Unterteilung der Pneumonien erfolgt nach den Umständen des Erwerbens der Infektion sowie einer Risikoeinschätzung in ambulant erworbene Pneumonien (CAP = *community-acquired pneumonia*), nosokomial erworbene Pneumonien (HAP = *hospital-acquired pneumonia*) und unter Immunsuppression erworbene Pneumonien. Während man sich eine CAP also außerhalb des Krankenhauses zuzieht und/oder diese spätestens 48 Stunden nach Beginn eines stationären Aufenthaltes ausbricht, ist die HAP als Pneumonie definiert, die nach frühestens 48 Stunden Krankenhausaufenthalt beginnt. (23) Bezüglich der Pneumonie unter Immunsuppression wird letztere anhand der in Tab. 11 dargestellten Kriterien definiert. (49)

Typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression
1) Neutropenie (< 1000/ μ L Neutrophile)
2) Iatrogen-medikamentöse Immunsuppression (z.B. systemische Steroide)
3) Transplantation solider Organe
4) Stammzelltransplantation
5) HIV-Infektion bzw. AIDS
6) Antikörpermangelsyndrome
7) Angeborene Immundefekte

Tab. 11: Auswahl typischer Konditionen mit schwerer Immunsuppression (49)

Früher angewandte Unterteilungskriterien wie nach radiologischem Befund oder Erregern sind weiterhin von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung, jedoch als alleinige Entscheidungsmaßstäbe in Akutsituationen nicht ausreichend. (23)

Epidemiologie

Die CAP ist die weltweit am häufigsten auftretende Infektionskrankheit. (23) Weltweit waren Pneumonien im Jahr 2015 für 16% der Todesfälle von Kindern unter fünf Jahren

verantwortlich. (65) In der EU starben im Jahr 2017 120.000 Menschen an Pneumonie, wobei 90% dieser Fälle auf Personen, die älter als 65 Jahre waren, entfielen. In Österreich lag die Mortalitätsrate bei Pneumonie im Jahr 2014 bei 9/100,000 Einwohner, während der Durchschnitt EU-weit bei 25 lag. (59)

Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie: Zigarettenrauchen, Status post Splenektomie, ein Alter über 60 Jahre, virale Atemwegsinfekte sowie chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen sind Risikofaktoren für den Erwerb einer CAP. Diese entsteht zu einem Großteil (ungefähr 70%) infolge einer Infektion mit *Streptococcus pneumoniae*, aber auch durch Legionellen, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae oder Viren wie Influenza-, Adeno- oder Parainfluenzaviren. Im Rahmen von schwerwiegenden Komorbiditäten und/oder höherem Alter sind auch Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiellen und Staphylokokken als Erreger von Bedeutung. (23) Um bei einer CAP ohne einen Erregernachweis zwischen viraler und bakterieller Genese differenzieren zu können, bieten sich die in Tab. 12 dargestellten Kriterien an. Doch auch eine bakterielle Superinfektion bei viraler Grunderkrankung ist insbesondere bei Kindern relativ häufig anzutreffen – auch eine Infektion mit zwei oder drei verschiedenen Viren gleichzeitig, häufig bei Superinfektion durch Pneumokokken. (51)

	Suggestive of viral origin	Suggestive of bacterial origin
Age	Younger than 5 and older than 65 years	Adults
Epidemic status	Seasonal or epidemic outbreaks	Throughout the year
Disease course	Slow onset	Rapid onset
Clinical profile	Most frequently rhinitis and wheezing	Most frequently high fever and tachypnea
Total leukocyte count on admission	$<10 \times 10^6$ c/L	$>15 \times 10^6$ c/L and $<4 \times 10^6$ c/L
C-reactive protein on admission	<20 mg/L	>60 mg/L
Serum procalcitonin on admission	<0.1 µg/L	>0.5 µg/L (>1 µg/L with greater specificity)
Chest X-ray	Bilateral, interstitial infiltrates	Lobar alveolar infiltrates
Response to antibiotic treatment	Slow response or no response	Rapid

Tab. 12: Anhaltspunkte zur Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Genese der CAP. (51)

Eine HAP hat aufgrund der speziellen Keimsituation innerhalb von Krankenhäusern andere Erreger als zentrale Bestandteile, darunter auch teilweise resistente Keime wie beispielsweise MRSA. Als häufigste HAP-Erreger sind u.a. Enterobacter, Pseudomonaden, Staphylokokken, Legionellen und Chlamydien zu nennen, wobei die prädisponierenden

Faktoren ebenfalls ein Alter über 60 Jahre aber auch Bewusstseinsbeeinträchtigung, Einnahme von Antazida, eine nasogastrale Sonde sowie maschinelle Beatmung umfassen.

Bei vorhandener Immunschwäche wiederum finden sich spezielle Pneumonie-Erreger wie atypische Mykobakterien, seltene Viren (z.B. Zytomegalievirus) oder Pilze wie Aspergillus oder *Pneumocystis jirovecii*. (23)

Pathogenese: Der obere Respirationstrakt ist physiologischerweise sowohl mit zahlreichen (aeroben wie anaeroben) Bakterien als auch teilweise mit Pilzen und Protozoen besiedelt, die peripheren Bronchien hingegen sind steril. So aber ein Keim den Abwehrmechanismen des oberen Respirationstrakts entwischt und deren Pendant in den peripheren Atemwegen diesen nicht eliminieren können, kommt es zu einem in Stadien verlaufenden Entzündungsprozess: (17) Zu Beginn steht die sogenannte Anschoppungsphase, die durch eine Hyperämie mit alveolärem Exsudat gekennzeichnet ist. (23) Als zweites Stadium folgt die *rote Hepatisation*, die einer hämorrhagischen Entzündung entspricht (während die Anschoppung als serös einzustufen ist), in deren Verlauf Erythrozyten und Fibrin einen intraalveolären Filz bilden und nach ungefähr vier bis sechs Tagen entwickelt sich die fibrinös-eitrige graue Hepatisation, die aus einem Eindringen von Leukozyten in das betroffene Areal und dem Zerfall der Erythrozyten besteht. Die gelbe Hepatisation, die nach etwa einer Woche entsteht, ist eine eitrige Entzündung, die durch die dichten Leukozytenansammlungen definiert wird und der die letzte Phase (Lyse) folgt. Diese findet – gemeinsam mit der Regeneration – ungefähr vom neunten bis vierzehnten Tag der Infektion als resorbierender Prozess statt, bei dem das Exsudat über lympho- sowie bronchogenen Transport entfernt und das Epithel regeneriert wird. (17)

Im Rahmen interstitieller Pneumonien entwickeln sich großflächige Infiltrationen der Alveolarsepten sowie des peribronchiolären Bindegewebes. (23) Es bilden sich hyaline Membranen und die Alveolarwände sind ödematös verbreitert und falls es durch die Infektion zur Zerstörung der Basalmembranen kommt, folgt kein *Restitutio ad Integrum*, sondern durch das Einsprossen des Granulationsgewebes in die Alveolarräume entsteht eine organisierende Pneumonie (s. Komplikationen). (17)

Zu CAP kommt es zumeist durch Tröpfcheninfektionen, während bei HAP Mikroaspirationen aus Mund bzw. Rachen in die Atemwege eine bedeutende Keimquelle darstellen. Bei intubierten Patientinnen/Patienten bzw. bei Vorhandensein einer nasogastralen Sonde wirken die eingeführten Instrumente einerseits als Schiene über die sich

die Keime bewegen können und andererseits besteht infolge des behinderten Abflusses des Nasensekrets ein erhöhtes Risiko für Sinusitiden, deren Erreger wiederum weiterwandern können. Ein Sonderfall der Mikroaspirationen kann unter Antazidabehandlung durch die mangelnde Säurebarriere entstehen, wenn Darmkeime mitunter bis in die Mundhöhle gelangen und anschließend aspiriert werden. (23)

Diagnostik

Anamnese: Ein plötzlicher Beginn mit hohem Fieber und ausgeprägtem Krankheitsgefühl spricht für eine bakterielle Ursache der Pneumonie. Ebenso Husten mit Auswurf, Dyspnoe mit sichtbarem *Nasenflügeln* und falls eine Beteiligung der Pleura vorliegt, können auch atemabhängige Thoraxschmerzen auftreten.

Atypische Pneumonien, wie sie beispielsweise durch Viren, Legionellen oder Mykoplasmen hervorgerufen werden, äußern sich hingegen als schleichend beginnende Erkrankungen mit oftmals nur leichtem Fieber sowie Muskel- und Kopfschmerzen. Und obwohl auch Husten vorliegt, so ist dieser zumeist ein trockener Reizhusten ohne Auswurf. (25)

Körperliche Untersuchung: Es können eine Tachykardie sowie im Falle einer Kreislaufschwäche Blässe und Hypotonie vorliegen. In der Auskultation lassen sich über den befallenen Arealen fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche hören, wenn es zu konfluierenden Vorgängen kommt, Bronchialatmen sowie im Rahmen der weiteren körperlichen Untersuchung ein verstärkter Stimmfremitus und bei Perkussion ein gedämpfter Klopfeschall. (10) Bei einer atypischen Pneumonie ist vor allem die Diskrepanz zwischen dem deutlich positiven Röntgenbefund (s.u.) und den bei Auskultation festzustellenden nur relativ geringen Abweichungen vom Normalbefund augenscheinlich. (25) Wenn Begleiterscheinungen wie eine Pleuritis oder ein Pleuraempyem vorhanden sind, können die Atemgeräusche und der Stimmfremitus gedämpft oder gänzlich aufgehoben sein bzw. (nur bei Pleuritis) Reibegeräusche bei Ein- und Ausatmen auftreten. (10)

Bildgebung: Der positive Thoraxröntgenbefund stellt ein elementares Kriterium in der Diagnostik der Pneumonie dar. (49) Die radiologische Befundung wird grundsätzlich mittels eines Thoraxröntgens in zwei Ebenen durchgeführt, bei Komplikationen bzw. mangelndem Therapieansprechen wird eine computertomographische Überprüfung empfohlen. (20) Falls

die Möglichkeit für ein zeitnahe Röntgen nicht besteht, bietet eine sonographische Untersuchung eine wertvolle Alternative, die allerdings durch die geringe Eindringtiefe des Schalls (zentrale Infiltrationen werden nicht dargestellt) und die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersucher/der Untersucherin auch deutliche Nachteile hat. (48) Im Rahmen der Radiologie werden Pneumonien wegen der Infiltrationsverteilung in Lobär-, Broncho- und interstitielle Pneumonie unterteilt. Außerdem sollen auch die besonders unter immunsupprimierten Personen durch Pilze verursachten Pneumonien separate Erwähnung finden. (20)

Lobärpneumonie: Es zeigen sich Verdichtungen, die oftmals einen gesamten Lappen betreffen, während die Bronchien freibleiben (= Luftbronchogramm). (10) Die Verschattungen sind scharf begrenzt und zeigen zumeist eine dreieckige Form, deren Basis in der Lungenperipherie liegt. Es handelt sich dabei um das Erscheinungsbild, das typisch für *Streptococcus pneumoniae*, den häufigsten Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie, ist. (20)

Bronchopneumonie: Diese Form der Pneumonie, die sich z.B. im Rahmen von Staphylokokkeninfektionen zeigt, zeichnet sich durch multifokale Fleckschatten (die teilweise ineinander übergehen) aus und wird daher auch als Herd-Pneumonie bezeichnet. (20)

Interstitielle Pneumonie: Diese *atypische* Pneumonie tritt u.a. durch Mykoplasmen oder Viren auf (10) und betrifft das bindegewebige Gerüst der Lunge, wobei die terminalen Luftwege frei bleiben. Im Röntgen sieht man hilifugale Streifenschatten, die insbesondere in dem reich an Bindegewebe seienden Lungenkern erkennbar sind. Eine Septumverbreiterung sowie Verdichtungen des peribronchialen perivaskulären Bindegewebes führen zu den genannten Schatten. (20)

Pilzpneumonien: Bei einer bronchogenen Infektion mit einer Candida-Art sind bronchopneumonische Infiltrate zu erkennen, hat sich der Pilz auf hämatogenem Weg verbreitet, finden sich gleichmäßig in allen Lungenarealen verteilte Herde. Ein Aspergillom lässt sich als eine homogene runde Verschattung innerhalb einer Höhle identifizieren, zwischen deren Wand und dem Schatten charakteristischerweise eine ring- oder sichelförmige Luftansammlung liegt, das sogenannte *air crescent sign*.

Im Falle einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie ist zu Beginn der Erkrankung eine perihilär betonte interstitielle Zeichnungsvermehrung im Thoraxröntgen auffällig, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen zu flächigen Verschattungen in den Mittel- und Unterfeldern der Lunge ausweitet. (20)

Mikrobiologische Diagnostik: Während bei leichtgradigen, ambulant therapierbaren Pneumonien mikrobiologische diagnostische Verfahren normalerweise nicht notwendig sind, sollten bei Vorliegen jeglicher schwerwiegenderen Form folgende Verfahren angewandt werden (für die Einteilung der Schweregrade für die Therapiewahl s. u. Therapie): (49)

Mikroskopie: Eine mikroskopische Begutachtung des respiratorischen Materials dient einerseits der Qualitätsüberprüfung des Probenmaterials und andererseits mittels Gram-Färbung der Identifikation der vorwiegenden Bakterienart.

Wenn pro Blickfeld mehr als 25 polymorphkernige Granulozyten sowie weniger als zehn Plattenepithelien vorhanden sind, ist das Material aussagekräftig für die tiefen Atemwege. Das Ergebnis der Gramfärbung ist vor allem von Bedeutung, wenn es negativ ist (bei nicht antibiotisch vorbehandelten Personen), da dies gegen eine bakterielle Ätiologie spricht. (48)

Kultur: Sowohl Blutkulturen als auch solche aus respiratorischen Materialien (z.B. BAL oder Sputum) sind für die Diagnostik einer bakteriell hervorgerufenen Pneumonie sinnvoll. Es sollen mindestens zwei Pärchen von Blutkulturen angelegt werden, da der Nachweis einer Bakteriämie den sichersten ätiologischen Beweis darstellt sowie mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sein und daher eine intensivierete Überwachung nötig machen kann. (49)

Das respiratorische Material soll in Form von mindestens zwei semiquantitativen Kulturen angelegt werden, wobei besonders bei einer HAP (bzw. Verdacht auf eine solche) TBAS oder BAL als Material genutzt werden soll. Bei der semiquantitativen Methode werden mittels serieller Verdünnungstechnik zwei Verdünnungsstufen als Kulturen angelegt, die der Erfassung der Erregerlast und zur Differenzierung von Kolonisations- und Infektionserregern dienen. Die Schwellenwerte, die das Vorliegen einer Pneumonie implizieren, sind sowohl je nach Art des Materials unterschiedlich festgelegt, als auch bei vorhandener antibiotischer Vortherapie. Insgesamt ist zu beachten, dass die Keimzahlen

lediglich orientierenden Wert besitzen und keinesfalls isoliert als Diagnosekriterium für eine Pneumonie dienen können. (48)

Urinschnelltests: Für den Nachweis einer Legionelleninfektion ist die Verwendung eines Urin-Antigentests sowohl bei einer HAP wie auch bei einer CAP empfohlen, wobei ein negatives Ergebnis das Vorliegen einer solchen nicht ausschließt und deshalb bei entsprechendem Verdacht eine ausführlichere Diagnostik mit Kulturen bzw. PCR aus BAL durchzuführen ist. (48, 49)

Der Urintest für Pneumokokken ist bei einer HAP nicht notwendig und kann somit weggelassen werden (48) bei einer CAP ist die Verwendung desselben nicht Mittel erster Wahl, kann aber eingesetzt werden, um das Vorliegen einer Infektion mit Pneumokokken nachzuweisen. (49)

Molekularbiologische Methoden: Besonders wenn der begründete Verdacht besteht, dass die Ursache der Pneumonie keiner der typischen bakteriellen Verursacher ist, kann die Durchführung einer *nuclear acid amplification* hilfreich sein. Für die damit nachweisbaren Erreger s. Tab. 13 und 14 (49). Also besonders für eine rasche Identifizierung des vorhandenen Erregers (auch in Bezug auf die adäquate Therapiewahl) empfehlen sich diese Methoden, doch muss auch darauf hingewiesen werden, dass oftmals die Unterscheidung zwischen einer Infektion und einer Kolonisation schwierig ist (54).

Erreger	Typische Anamnese
Bakterien	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	junger Patient, ambulant, manchmal Ausbrüche, epidemiologische Situation
<i>Legionella pneumophila</i>	epidemiologische Situation, Reisen mit Hotelaufenthalt
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Tierkontakt (Papageien, Sittiche, Tauben)
<i>Coxiella burnetii</i>	epidemiologische Situation, Tier (Schaf) Kontakte

Tab. 13: Mittels NAT identifizierbare bakterielle Erreger (inkl. Typische Anamnese) (49)

Respiratorische Viren	
Influenza A/B	epidemiologische Situation (Saison, Epidemie, Pandemie)
Parainfluenzaviren Adenoviren RSV	epidemiologische Situation
Mers-Coronavirus	epidemiologische Situation, Kontakt zu Infizierten
Pilze	
Coccidioidomykose (<i>Coccidioides immitis</i>)	Aufenthalt in trockenen Zonen/Regionen der südl. USA, Mittel und Südamerika
Histoplasmose (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Aufenthalt in gefährdeten Regionen der USA (Ohio, entlang der Flüsse Mississippi und Missouri und St. Lawrence river) und Mittelamerika.
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	endemisch auf Vancouver Island; gehäuft im Nordwesten der USA, in Australien, Südamerika, China

Tab. 14: Mittels NAT identifizierbare virale Erreger und Pilze (inkl. Typische Anamnese) (49)

Laborparameter: Procalcitonin ist für die Diagnostik besonders bei Patienten mit akuter Dyspnoe, die unter Komorbiditäten (wie COPD oder Akuter Herzinsuffizienz) leiden, hilfreich, um das Vorliegen einer Pneumonie zu bestätigen bzw. bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz über die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie zu entscheiden, da diejenigen mit erhöhtem Procalcitonin ($> 0,21$ ng/ml) eindeutig von einer solchen Therapie profitieren, während diejenigen mit niedrigen Werten ohne eine solche ein besseres Outcome zeigen. (52)

Das Serumlevel von Angiotensin-2 kann Anhaltspunkte für die Mortalität sowie die Einschätzung der benötigten stationären Behandlungsdauer liefern, da ein erhöhter Wert (bei CAP-Patientinnen/Patienten) in Zusammenhang mit erhöhter Mortalität steht. (50, 56)

Assessment

Das verbreitetste Assessment-Tool ist der CRB-65-Score bzw. der CURB-Score, die jeweils einen Punkt für bestimmte klinische Variablen vergeben und über diese eine Risikoeinschätzung erlauben. Ist der Score größer als null, so empfiehlt sich aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos eine stationäre Aufnahme des Patienten/der Patientin, s. Tab. 15. (23) Zur Ergänzung des Scores ist es auch von Bedeutung, den funktionellen Status sowie potentiell instabile Komorbiditäten sorgfältig zu evaluieren sowie die Oxygenierung zu messen. (49)

	CRB-65	CURB
C (Confusion, Bewusstseinstörung)	1	1
U (Urea, Serumharnstoff ≥ 7 mmol/l)	-	1
R (respiratory rate, Atemfrequenz ≥ 30 /min)	1	1
B (blood pressure, systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg; diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg)	1	1
65 (Alter ≥ 65 Jahre)*	1	-
*Ein Alter über 65 Jahre ergibt nur dann einen Score-Punkt, wenn wenigstens ein weiterer Punkt vergeben wurde.		

Tab. 15: CRB-65- bzw. CURB-Score. (23)

Bei Patienten mit einem niedrigen CRB-65- bzw. CURB-Score, ausreichender Oxygenierung, die auch als klinisch stabil eingeschätzt werden, ist eine ambulante Therapie möglich, wobei nach 48 bis 72 Stunden eine Reevaluation durchgeführt werden soll, da hier das Risiko für eine klinische Verschlechterung am höchsten ist.

Auch bei niedrigem Score kann eine stationäre Behandlung indiziert sein, falls die jeweilige Person an einer Hypoxämie leidet bzw. sauerstoffpflichtig ist oder sich deren soziale Umstände als nicht adäquat präsentieren (z.B. mangelnde häusliche Versorgung). Falls mangelnde Compliance der Patientin/des Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme anzunehmen ist, wird eine stationäre Therapie empfohlen. (49)

Um Personen zeitgerecht identifizieren zu können, deren Letalitätsrisiko erhöht ist und die aus diesem Grund einer intensivierten Therapie unterzogen werden müssen, soll eine Einschätzung über Major- und Minor-Kriterien getroffen werden (Minorkriterien s. Tab 16), die die Sepsis- und Komorbiditätsassoziierte Organdysfunktion evaluieren. Die Major-

Kriterien sind einerseits die Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung sowie andererseits die Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren (aufgrund des Vorliegens eines septischen Schocks). Falls eines der beiden Major-Kriterien erfüllt wird, bedeutet dies, dass es sich um eine akute Notfallsituation handelt und eine Organersatztherapie vonnöten ist. Patientinnen/Patienten ohne Major- werden anhand der Anzahl erfüllter Minor-Kriterien eingestuft, wobei ab einer Zahl über zwei bereits hohes Risiko für eine benötigte intensivmedizinische Betreuung besteht. (49)

Minorkriterien
1) Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ bzw. $\leq 7 \text{ kPa}$ bei Raumluft)
2) Atemfrequenz ≥ 30 / Minute
3) Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
4) Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
5) Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
6) akutes Nierenversagen (Harnstoff-N $\geq 20 \text{ mg/dL}$)
7) Leukopenie (Leukozyten $< 4000 \text{ Zellen/mm}^3$)
8) Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000 \text{ Zellen/mm}^3$)
9) Hypothermie (Körpertemperatur $< 36 \text{ }^\circ\text{C}$)

Tab. 16: Minorkriterien zum Assessment bei CAP (49)

Bei Verdacht auf eine HAP ist diese Diagnose anhand der Parameter einer Leukozytenzahl über 10.000 bzw. unter 4.000, Fieber über 38.3°C sowie purulentem Sekret zu bestätigen, wobei zwei der genannten drei Faktoren – zusätzlich zu neu aufgetretenem, persistierendem oder sich steigerndem Infiltrat in der Lunge – positiv sein müssen. Außerdem ist die Evaluierung des SOFA-Scores – bezüglich einer etwaigen Sepsis – bei einer HAP von besonderer Bedeutung. (48)

Komplikationen

Organisierende Pneumonie: Können Makrophagen und Granulozyten das Exsudat nicht abbauen, entsteht eine chronisch proliferative aus der zuvor exsudativen Entzündung. Bindegewebszellen sprossen aus den Alveolarwänden in das Exsudat ein und in der Folge füllt Granulationsgewebe die Alveolarlichtungen pfropfartig aus. Aus diesem entwickelt sich schließlich faserreiches zellarmes Narbengewebe. (17)

Lungenabszess: Wenn größere Gewebeerstörungen vorhanden sind, kann es zur Bildung von Abszessen kommen. (23) Bei einer Infektion mit anaeroben Fäulnisregern ist der Übergang in ein Gangrän möglich, bei dem das Lungengewebe in eine schmierige, grau-grüne Masse zerfällt. (17)

Pleuritis: Im Rahmen einer Lobärpneumonie kommt es relativ oft zur Ausbildung einer fibrinösen oder serofibrinösen Pleuritis, die, falls die Fibrinauflagerungen nicht resorbiert werden, über eine organisierende Entzündung zu Verwachsungen bzw. Verschwartungen der Pleurablätter führen kann.

Fortgeleitete Entzündung: Wenn Erreger, wie z.B. Pneumokokken, im fibrinösen Pleuraexsudat auftreten, können diese ein parapneumonisches Pleuraempyem verursachen. Außerdem kann es über eine lymphogene Verbreitung zu einer Perikarditis oder Mediastinitis kommen. (17)

Therapie

Medikamentöse Therapie: Die Wahl der initialen kalkulierten Therapie der CAP wird mittels einer Einteilung in drei Stufen getroffen, wobei unabhängig von diesen die Einleitung der Therapie möglichst schnell nach Stellung der Diagnose erfolgen sollte.

1. *Leichte Pneumonie* = CRB-65-Score 0, minimale O₂-Sättigung von 90% sowie keine dekompenzierte Komorbidität
2. *Mittelschwere Pneumonie* = weder leicht noch schwer
3. *Schwere Pneumonie* = akute respiratorische Insuffizienz und/oder schwere Sepsis/septischer Schock und/oder dekompenzierte Komorbidität (49)

Für die Wahl der initial kalkulierten Therapie siehe Tabelle 17: (23)

Schweregrad	Primärtherapie		Alternativtherapie
leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin		Moxifloxacin, Levofloxacin Clarithromycin, Azithromycin Doxycyclin
leichte Pneumonie mit Komorbidität (orale Therapie) ■ chronische Herzinsuffizienz ■ ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen ■ schwere COPD, Bronchiektasen ■ Bettlägerigkeit, PEG	Amoxicillin/Clavulansäure		Moxifloxacin, Levofloxacin
mittelschwere Pneumonie (in der Regel Sequenztherapie)	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin /Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	+/- Makrolid für 3 Tage +/- Makrolid für 3 Tage +/- Makrolid für 3 Tage +/- Makrolid für 3 Tage +/- Makrolid für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin
schwere Pneumonie (Beginn immer i. v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

Tab. 17: Antibiotikatherapie bei CAP (23)

Die Auswahl der medikamentösen Therapie der HAP beruht auf dem Risikostatus des Patienten/der Patientin in Bezug auf eine Infektion mit multiresistenten Erregern, wobei die Auswahl der Wirkstoffe anhand des jeweiligen lokalen Erregerspektrums sowie Resistenzprofils getroffen werden soll. (48)

Falls kein erhöhtes Risiko für das Vorliegen multi-resistenter Erreger besteht, ist eine Therapie mit Aminopenicillinen/Betalaktamaseinhibitoren, Cephalosporinen (Gruppe 3a) oder pneumokokkenwirksamen Fluorchinolonen möglich (siehe Tab. 18), bei erhöhtem Risiko für multi-resistente Erreger stehen Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem, Meropenem sowie Ceftazidim zu Verfügung, letztgenanntes allerdings nur in Kombination mit einem Aminoglykosid oder einem pseudomonaswirksamen Fluorchinolon, da diese gegen Gram-positive Erreger wirksam sind. Falls Verdacht auf eine Infektion mit MRSA vorliegt, soll ein dementsprechend wirksames Medikament der Therapie angefügt werden. In der Gruppe der Patientinnen/Patienten, die erhöhtes Risiko für MRE aufweisen, sind jene, die eine sepsisassoziierte Organdysfunktion und keine invasive Beatmung haben, einer Monotherapie mit einem Pseudomonaswirksamen Wirkstoff zu unterziehen. Jenen, auf die die genannten Merkmale doch zutreffen, soll eine initiale Kombinationstherapie zuteilwerden (siehe Tab. 19). (48)

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Aminopenicillin/BLI*	
Ampicillin/Sulbactam	3 – 4 x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2.2 g
oder	
Cephalosporin Gr. 3a	
Ceftriaxon	1 x 2g
Cefotaxim	3 x 2g
oder	
Fluorchinolon	
Moxifloxacin	1 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg

Tab. 18: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei HAP ohne Risiko für multiresistente Erreger; *BLI = Betalaktamaseinhibitor (48)

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Pseudomonaswirksames Betalaktam	
Piperacillin/Tazobactam	3 – 4 x 4,5 g
oder	
Cefepim	3 x 2 g
Ceftazidim*	3 x 2 g
oder	
Imipenem/Cilastatin	3 x 1 g
Meropenem	3 – 4 x 1 g
+/-	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin	3 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg
oder	
Aminoglykosid	
Gentamicin	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml)
Tobramycin	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml)
Amikacin	1 x 15 – 20 mg/kg (Talspiegel < 4 µg/ml)
bei MRSA-Verdacht	
plus	
Glykopeptid oder. Oxazolidinon	
Vancomycin	2 x 15 mg/kg (Talspiegel: 15-20 µg/ml)
Linezolid	2 x 600 mg

Tab. 19: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei HAP mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger; * Ceftazidim nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz (48)

Pneumonien bei Immunschwäche:

Die *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie wird in erster Linie durch eine hochdosierte *Cotrimoxazol*-Therapie behandelt. Alternativ – um die Nebenwirkungen durch die hohe Dosis *Cotrimoxazol* im Rahmen halten zu können – bietet sich eine Kombination von *Cotrimoxazol* und *Dapson* oder aber auch *Primaquin* und *Clindamycin* an. Zusätzlich zur antimikrobiellen Therapie können Glukokortikoide eingesetzt werden, die ein Abheilen der

Pneumonie bei hypoxischer Insuffizienz begünstigen. (36) Bei Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie bei Patientinnen/Patienten ohne HIV-Infektion kommt es häufig zu einer Verzögerung der korrekten Diagnose, was zu einer erhöhten Mortalität führt. (55)

Bei einer *Aspergillus*-Pneumonie wird primär mit *Voriconazol* behandelt, falls dies nicht anschlägt, kommen *Caspofungin*, *Micafungin* oder *Amphotericin B* zum Einsatz. Eine Infektion mit Candidapilzen wird je nach vorhandener Art unterschiedlich behandelt, bei *C. glabrata* und *C. krusei* wird *Fluconazol* hochdosiert angewandt werden, bei allen anderen Arten kann mit *Fluconazol* behandelt werden, aber auch *Anidulafungin* oder *Micafungin* sind relevante Alternativen. (36, 19)

Therapiedauer: Die Therapiedauer bei Vorliegen einer CAP beträgt in der Regel sieben Tage, wobei je nach Schweregrad zu differenzieren ist: Bei einer leichten bis mittelschweren Pneumonie sind fünf bis sieben Tage empfohlen, wobei auch eine geringere Dauer möglich ist, so eine rasche klinische Besserung festzustellen ist. In jedem Fall sollte allerdings eine klinische Stabilisierung über zumindest zwei Tage vorliegen – auch bei einer schweren Pneumonie. Ebenso sollte die Therapiedauer bei Letzterer regelhaft sieben Tage nicht überschreiten. (49)

Eine HAP sollte normalerweise sieben bis acht Tage therapiert werden, falls eine Bakteriämie von *S. aureus* vorliegt, sollte die Dauer auf mindestens 14 Tage ausgedehnt werden. (48) Falls die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HAP gering ist und der Zustand der Patientin/des Patienten nach drei Tagen keine klinische Verschlechterung zeigt, ist die antibiotische Therapie abzusetzen.

Auch bei einer VAP sind sieben bis acht Tage empfohlen wenn keine Komplikationen [s. Komplikationen] vorliegen. (15)

Sequenztherapie: Wenn der Patient/die Patientin klinisch auf eine intravenös applizierte Therapie anspricht, kann die Applikationsform auf oral angepasst werden. (49) Das Ansprechen auf die Behandlung wird über die Faktoren Herzfrequenz ($\leq 100/\text{min}$), Atemfrequenz ($\leq 24/\text{min}$), Körpertemperatur ($\leq 37,8^\circ\text{C}$), systolischen Blutdruck ($\geq 90\text{mmHg}$), die Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme, normalen Bewusstseinszustand sowie die Fähigkeit zur sicheren oralen Medikamenteneinnahme und keine vorhandene Hypoxämie bestimmt. Die Vorteile der Sequenztherapie liegen nicht nur in den geringen Kosten sondern auch in der Möglichkeit, den Patienten/die Patientin besser mobilisieren zu können. (23) Eine rasche klinische Stabilisierung (innerhalb von vier Tagen) bei CAP ist im

Vergleich mit erst später eintretender Stabilisierung mit einem verbesserten Outcome, sowie einem geringeren Rehospitalisierungsrisiko assoziiert. (7)

Deeskalation bzw. Fokussierung: Die Deeskalation beschreibt eine Einengung des antimikrobiellen Wirkspektrums bei erhaltener Wirksamkeit, die Fokussierung wiederum eine Anpassung der Therapie auf den/die nachgewiesenen Erreger. Der entscheidende Unterschied ist, dass im Rahmen einer Fokussierung auch eine Eskalation oder vollständige Änderung der medikamentösen Therapie möglich ist.

Die wichtigste Gemeinsamkeit der beiden Vorgehensweise ist jedoch die Anpassung der initial kalkulierten Therapie, die eine relativ *breite* Wirksamkeit besitzt um die häufigsten Erreger abdecken zu können. Dieses Vorgehen ist in der besseren Wirksamkeit, dem geringeren Selektionsdruck (bzw. der geringeren Induktion von Resistenzen), der Verringerung der unerwünschten Wirkungen sowie den geringeren Kosten begründet. Diesen Vorteilen gegenüber steht u.a. das Risiko des Therapieversagens bei schweren Pneumonien gegenüber, bei denen neben dem/den nachgewiesenen Erregern ein weiterer, nicht erfasster aber ebenso ursächlicher Erreger vorhanden sein kann. (49)

Falls zwar eine klinische Besserung festzustellen ist, aber kein Nachweis eines respiratorischen Pathogens, so soll eine Monotherapie mit dem in der Initialkombination verwendeten Betalaktam oder (als zweite Wahl) Fluorchinolon fortgeführt werden. (48)

Um die Anwendung der Therapie-Deeskalation zu fördern, werden sogenannte *Antibiotic-Stewardship*-Programme empfohlen, die zur Optimierung der klinischen Behandlungsergebnisse beitragen sollen. Eine Auswahl der im Rahmen von *Antibiotic-Stewardship*-Programmen empfohlenen Deeskalations- bzw. Fokussierungsmöglichkeiten für bestimmte Erreger ist in Tab. 19 aufgeführt. (49)

Erreger	Substanz	Alternativen
Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin p.o. Penicillin G (nur i.v.)	Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin
Staphylococcus aureus (MSSA)	Flucloxacillin (nur i.v.)	Cefazolin, Clindamycin
Staphylococcus aureus (MRSA)	Linezolid	Vancomycin (Zieltalspiegel 15-20 µg/ml) Clindamycin (3x600mg i.v./p.o.)
Legionella spp.	Moxifloxacin oder Levofloxacin	Azithromycin oder Clarithromycin
Mycoplasma pneumoniae	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
Chlamydia pneumoniae	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
Coxiella burnetii	Doxycyclin	Moxifloxacin oder Levofloxacin
Haemophilus influenzae	Ampicillin oder Amoxicillin	Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin oder Levofloxacin
Escherichia coli	Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) oder Amoxicillin/Clavulansäure Levofloxacin oder Ciprofloxacin	Ceftriaxon oder Cefotaxim
Escherichia coli (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
Klebsiella pneumoniae	Levofloxacin oder Ciprofloxacin	Ceftriaxon oder Cefotaxim
Klebsiella pneumoniae (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim	Meropenem Ciprofloxacin

Tab. 20: Optionen der Therapiefokussierung bei ausgewählten Erregern. (49)

Apparative Therapie: Eine nicht-invasive Beatmung – oder *NIV*-Therapie – ist einerseits bei Pneumonien unter Immunschwäche empfohlen sowie andererseits bei Komorbiditäten wie einem kardialen Lungenödem oder einer AECOPD. Bei einer CAP mit hypoxischem Versagen ohne Lungenödem besteht die Möglichkeit, eine nicht-invasive Beatmung zu versuchen, bleibt diese jedoch eine Stunde lang ohne deutliche positive Wirkung, muss eine Intubation so schnell als möglich durchgeführt werden. (49)

Verlaufskontrolle

Die wichtigsten Aspekte der Kontrolle des Therapieverlaufs bilden die Besserung der klinischen Symptomatik, die regelmäßige Überprüfung der klinischen Stabilität sowie der Nachweis des Abfalls der Entzündungsparameter.

Die Kriterien der klinischen Stabilität sind Herz- sowie Atemfrequenz, der systolische Blutdruck, die Körpertemperatur, die gesicherte Nahrungsaufnahme, der Bewusstseinszustand sowie das Fehlen einer Hypoxämie. Diese sollten in den ersten 48 bis 72 Stunden mindestens einmal täglich und auch in der Folge regelmäßig kontrolliert werden. Als inflammatorische Parameter sollen für die Verlaufskontrolle bereits bei Aufnahme sowie nach drei bis vier Tagen CRP oder PCT bestimmt werden. Falls der Patient/die Patientin auf die Therapie anspricht, fallen diese Parameter im Verlauf ab.

Neben den genannten Untersuchungen, die auf jeden Fall zur Kontrolle herangezogen werden sollen, bietet sich auch noch die Bildgebung unter bestimmten Umständen an.

Bei Vorliegen eines Pleuraergusses kann dessen Entwicklung mittels Sonographie beurteilt werden.

Besonders bei Patientinnen/Patienten im Alter über 65, Rauchern oder mit schweren Komorbiditäten soll nach Abschluss der Therapie eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt werden um nicht-infektiöse Verschattungen (z.B. Karzinom) ausschließen zu können. Die Durchführung des Thoraxröntgens soll in diesem Fall frühestens zwei Wochen nach Beendigung der medikamentösen Therapie erfolgen. (49)

Differenzialdiagnosen

Wegen der relativ unspezifischen klinischen Präsentation der Pneumonie müssen zahlreiche andere Erkrankungen mit überlappenden Symptomen als Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden, wobei auch nicht übersehen werden darf, dass eine Pneumonie und eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen auch gleichzeitig auftreten können.

Herzerkrankungen, genauer gesagt eine kardiale Dekompensation mit pulmonal-venöser Stauung ist vor allem bei Patientinnen/Patienten über 65 mit Orthopnoe sowie einer Vorgeschichte mit arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern oder akutem Myokardinfarkt zu

bedenken. 12-Kanal-EKG sowie die Bestimmung von BNP bzw. NT pro-BNP sollen als diagnostische Methoden angewandt werden.

Verschiedene *Nierenerkrankungen* können für das Auftreten pulmonalen Infiltrats verantwortlich sein, darunter z.B. akute/chronische Niereninsuffizienz oder ein pulmorenales Syndrom bei Vaskulitis/Kollagenose. Zur Abgrenzung sollte daher die Nierenfunktion durch GFR- und Serum-Kreatinin-Bestimmung kontrolliert werden.

COPD ist insbesondere bei vorhandener Raucheranamnese, Dyspnoe und chronisch persistierendem Auswurf in Betracht zu ziehen, außerdem eine Exazerbation bei bereits bekannter COPD. Die Durchführung einer Lungenfunktionsdiagnostik ist empfohlen.

Die Differenzialdiagnose *Lungenembolie* ist bei Zeichen einer TVT bzw. einer Vorgeschichte mit thrombembolischen Ereignissen, Immobilisation oder im Rahmen einer malignen Erkrankung relevant. Vor allem wenn die Dyspnoe disproportional zum Ausmaß der pulmonalen Infiltrate erscheint, sollte eine Abklärung mittels Angio-CT erfolgen.

Schließlich müssen auch verschiedene *strukturelle* und *maligne Lungenerkrankungen* bedacht werden, von idiopathischer Lungenfibrose, Sarkoidose über medikamentös induzierte Alveolitiden bis zum bronchoalveolären Karzinom und malignen Lymphomen. Für die Abgrenzung der strukturellen Erkrankungen sollte eine Thorax-CT durchgeführt werden. (49)

Prävention

Schutzimpfungen: Die Pneumokokken-Impfung wird als Standard- bei Über-60-Jährigen sowie als Indikationsimpfung bei Personen mit erhöhtem Risiko empfohlen. (49)

Die Influenza-Impfung ist laut österreichischem Impfplan allen Erwachsenen wie auch Kindern jährlich empfohlen, insbesondere jedoch Risikogruppen wie z.B. Personen, die älter als 50 Jahre sind. (22) Als Impfstoff soll ein quadrivalenter Impfstoff mit von der WHO empfohlener Antigenkombination angewandt werden. (57)

Raucherentwöhnung: Da das Zigarettenrauchen sowohl für Pneumonien allgemein sowie im Speziellen für Pneumokokken und Legionellen einen Risikofaktor darstellt, sollte nach erlittener Pneumonie das Rauchen nach Möglichkeit aufgegeben werden (für Raucherentwöhnung siehe COPD Prävention). (49)

Weitere Risikofaktoren: Hoher Alkoholkonsum, Unterernährung/-gewicht und mangelnde Mundhygiene sind ebenso relevante Risikofaktoren, die durch präventive Maßnahmen zu verhindern bzw. zumindest zu verringern sind. (49) Auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren führt zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko und so soll die Notwendigkeit von deren Verschreibung bzw. Verabreichung immer wieder kritisch überprüft werden. (6)

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Dosierungen und Nebenwirkungen der Standard-Antituberkulotika (23)
- Tab. 2: Therapieempfehlung bei Monoresistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber einem Medikament der Standardtherapie (24)
- Tab. 3: Empfehlungen zur Therapie bei Polyresistenzen (24)
- Tab. 4: Schweregrad der Obstruktion bei COPD (37)
- Tab. 5: ABCD-Klassifikation (8)
- Tab. 6: mMRC Skala für Dyspnoe (37)
- Tab. 7: BODE-Index (37)
- Tab. 8: Ausgewählte Charakteristika und diagnostische Kriterien von COPD, Asthma und Asthma-COPD-Overlap (47)
- Tab. 9: Ausgewählte Differenzialdiagnosen von COPD (37)
- Tab. 10: Odds-Ratio für den Erfolg verschiedener Nikotinersatzprodukte (67)
- Tab. 11: Auswahl typischer Konditionen mit schwerer Immunsuppression (49)
- Tab. 12: Anhaltspunkte zur Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Genese der CAP. (51)
- Tab. 13: Mittels NAT identifizierbare bakterielle Erreger (inkl. Typische Anamnese) (49)
- Tab. 14: Mittels NAT identifizierbare virale Erreger und Pilze (inkl. Typische Anamnese) (49)
- Tab. 15: CRB-65- bzw. CURB-Score (23)
- Tab. 16: Minorkriterien zum Assessment bei CAP (49)
- Tab. 17: Antibiotikatherapie bei CAP (23)
- Tab. 18: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei HAP ohne Risiko für multiresistente Erreger (48)
- Tab. 19: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei HAP mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger (48)
- Tab. 20: Optionen der Therapiefokussierung bei ausgewählten Erregern. (49)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: WHO Top 10 causes of death 2016 (1)
- Abbildung 2: WHO Top 10 causes of death 2000 (1)

Literaturverzeichnis

1. The top 10 causes of death. 2018 May 24. URL:
<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Harishankar M, Selvaraj P, Bethunaickan R, Influence of Genetic Polymorphism Towards Pulmonary Tuberculosis Susceptibility. Front Med (Lausanne), 2018 Aug 16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167433>
3. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Robert Koch Institut. 2016 Sep 19 (Nr. 37). RKI Pneumokokken, URL:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/37_16.pdf?blob=publicationFile
4. Cambau E, Drancourt M, Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. Clin Microbiol Infect, Vol. 20, Issue 3, 2014 March, S. 196-201. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450600>
5. Abubakar Ibrahim, Drobniewski Francis, Southern Jo, et al., Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. Lancet, Vol. 18, Issue 10, 2018 Oct 01, S. 1077-87. URL:
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30355-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30355-4/fulltext)
6. Koprivnikar Bernhard, Sommeregger Ulrike, Geriatriche Patienten mit Pneumonie. Universum Innere Medizin, Vol. 8, 2017, S. 88-89.
7. Blasi F, Ostermann H, Racketa J, et al., Early versus later response to treatment in patients with community-acquired pneumonia: analysis of the REACH study. Respir Res, Vol. 15, Issue 1, 2014 Jan 22. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450444>
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). URL: GOLD-Leitlinien
https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf

9. Csikesz NG, Gartman EJ, New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, Vol. 9, 2014 Feb 27, S. 277-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600220>
10. Piper Wolfgang, *Innere Medizin*. Berlin/Heidelberg 2013.
11. Kim YR, Yang CS, Host-Directed Therapeutics as a Novel Approach for Tuberculosis Treatment. *J Microbiol Biotechnol* Vol. 27, Issue 9, 2017 Sep 28, S. 1549-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28683527>
12. Criece C.-P., Baur X., Berdel D., et al., Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. 2015. URL: https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/s-0034-1391345.pdf
13. Hien Peter, *Praktische Pneumologie*, Berlin/Heidelberg 2012.
14. Darai Gholamreza, *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe*, Berlin [u.a.] 2012.
15. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al., Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*, Vol. 4, Issue 2, 2018 Jun 26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29977898>
16. Battegay Edouard, Bächli Esther, et al., *Differenzialdiagnosen Innerer Krankheiten. Vom Symptom zur Diagnose*, Stuttgart/New York 2017.
17. Böcker Werner, Denk Helmut, Heitz Philipp U., *Pathologie*. München 2012.
18. Beubler Eckhard, *Kompendium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. Wien/New York 2011.
19. Karow Thomas, Lang-Roth Ruth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*, Pulheim 1993.
20. Reiser Maximilian, Kuhn Fritz-Peter, Debus Jürgen, et al., *Radiologie. Duale Reihe*, Stuttgart 2017.
21. Schumpelick Volker, Bleese Niels, Mommsen Ulrich, et al., *Kurzlehrbuch Chirurgie*. Stuttgart/New York 2010.
22. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, *Impfplan Österreich 2018*. Wien 2018. URL:

- https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/3/1/CH1100/CMS1515753153756/impfplan_2018.pdf
23. Arasteh Kaikawus, Baenkler Hanns-Wolf, Bieber Christiane, et al., Innere Medizin. Duale Reihe, Stuttgart 2018.
 24. Schaberg Tom, Bauer Torsten, Brinkmann Folke, et al., S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2017. URL:
https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2017-06_Tuberkulose.compressed.pdf
 25. Herold Gerd, Innere Medizin 2018, Köln 2018.
 26. Zellweger Jean-Pierre, Predicting tuberculosis: the blood, the skin, or the Sibyl? Lancet, Vol. 18, Issue 10, 2018 Oct 01, S. 1048-49. URL:
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30398-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30398-0/fulltext)
 27. Gou Xiaoyun, Pan Lingli, Tang Fajuan, et al., The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis: a meta-analysis. Medicine, Vol 97, Issue 35, 2018 Aug, S. e12179. URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/08310/The_association_between_vitamin_D_status_and.97.aspx
 28. Behr Marcel A, Waters W Ray, Is tuberculosis a lymphatic disease with a pulmonary portal? Lancet, Vol. 14, Issue 3, 2014 March 01, S. 250-55. URL:
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70253-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70253-6/fulltext)
 29. Afzal A, Rathore R, Butt NF, Randhawa FA, Efficacy of Vitamin D supplementation in achieving an early Sputum Conversion in Smear positive Pulmonary Tuberculosis. Pak J Med Sci, Vol. 34, Issue 4, 2018 Jul-Aug, S. 849-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190740>
 30. Hof Herbert, Dörries Rüdiger, Geginat Gernot, et al., Medizinische Mikrobiologie. Duale Reihe, Stuttgart 2017.
 31. Scutigliani EM, Scholl ER, Grootematt AE, et al., Interfering With DNA Decondensation as a Strategy Against Mycobacteria. Front Microbiol, 2018 Sep 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30233521>

32. Navasivayam S, Sher A, Glickman MS, Wipperman MF, The Microbiome and Tuberculosis: Early Evidence for Cross Talk. MBio Vol. 9, Issue 5, 2018 Sep 18, S. e01420-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228238>
33. Hawn TR, Shah JA, Kalman D, New tricks for old dogs: countering antibiotic resistance in tuberculosis with host-directed therapeutics. Immunol Rev, Vol. 264, Issue 1, 2015 March, S. 344-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703571>
34. Rumetshofer Rudolf, Empfehlungen zur Tuberkulosetherapie – was ist neu? Wien 2017. URL: https://www.ages.at/download/0/0/eaaf0d3e2a2fd83d7f062806a4d061bd95d21244/fileadmin/AGES2015/Service/AGES-Akademie/2017-03-21_Welttuberkulosestag/RUMETSHOFER_Empfehlungen_zur_Tuberkulosetherapie_f%C3%BCr_AGES_Internet.pdf
35. Andreas S, Batra A, Behr J, Tabakentwöhnung bei COPD. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2013 Dec 21. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-005.html>
36. Köhler Dieter, Schönhofer Bernd, Voshaar Thomas, Pneumologie. Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. Stuttgart 2015.
37. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al., S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). 2018 Jan 24. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-006.html>
38. Engel Marion, Endesfelder David, Schloter-Hai Brigitte, et al., Influence of lung CT changes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the human lung microbiome. PLoS One, Vol. 12, Issue 7, 2017 Jul 13. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180859>
39. Nowak D, Gohlke H, Hering T, et al., Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) zur elektronischen Zigarette (E-Zigarette). Stuttgart/New York 2015. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1391491>
40. Burkhardt R, Pankow W, The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Dtsch Arztebl Int, Vol. 111, Issue 49, 2014 Dec 5, S. 834-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556602>

41. Zhang J, Lin XF, Bai CX, Comparison of clinical features between non-smokers with COPD and smokers with COPD: a retrospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, Vol. 9, 2014, S. 57-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426780>
42. Böhm Gabriela, Schoberberger Rudolf, Stationäre Rauchertherapie in Österreich. *Jatros Pneumologie & HNO*, Vol. 3, 2018, S. 36-38.
43. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM, Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, Vol. 9, 2014 Oct 14, S. 1145-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342899>
44. Pahal P, Sharma S, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compensatory Measure. *StatPearls*, Treasure Island 2018 Sep 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247837>
45. Nowak Peter, Geißler Wolfgang, Holzer Ulrike, Knauer Christine, et al., Themenqualitätsbericht COPD (= Fokus Qualität 1). Wissenschaftlicher Ergebnisbericht im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Wien 2013. URL: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/7/3/7/CH1330/CMS1373539599561/themenbericht_copd_final.pdf
46. Meyer F.J., Borst M.M., Buschmann H.C., et al., Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2015. URL: https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Belastungsuntersuchungen_in_der_Pneumologie.pdf
47. Vogelmeier Claus, Reddel Helen, Decker Rebecca, Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap. A Joint Project of GINA and GOLD. 2017 Apr.
48. Dalhoff K., Abele-Horn M., Andreas S., et al., S-3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. 2017 Sep 11. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-013.html>
49. Ewig S., Höffken G., Kern W.V., et al., S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. 2016 Jan 21. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html>

50. Gutbier B, Neuhaus AK, Reppe K, et al., Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 198, Issue 2, 2018 Jul 15, S. 220-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447449>
51. Galvan JM, Rajas O, Aspa J, Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol*, Vol. 51, Issue 11, 2015 Nov, S. 590-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957460>
52. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, et al., Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*, Vol. 14, Issue 3, 2012, S. 278-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302662>
53. Hauck Rainer Willy, Akut exazerbierte COPD: die Rolle pulmonaler Infektionen. *Jatros Pneumologie & HNO*, Vol. 3, 2018, S. 8-9.
54. Torres A, Lee N, Cilloniz C, et al., Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J*, Vol. 48, Issue 6, 2016 Dec, S. 1764-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27811073>
55. Li MC, Lee NY, Lee CC, et al., Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals. *J Microbiol Immunol Infect*, Vol. 47, Issue 1, 2014 Feb, S. 42-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063081>
56. Müller-Redetzky H, Lienau J, Suttrop N, Witzenzath M, Therapeutic strategies in pneumonia: going beyond antibiotics. *Eur Respir Rev*, Vol. 24, Issue 137, 2015 Sep, S. 516-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324814>
57. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Robert Koch Institut. 2018 Jan 11 (Nr. 2).
Influenza
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/02_18.pdf?__blob=publicationFile
58. Kovacs Gabor, Douschan Philipp, Highlights vom Europäischen Lungenkongress 2017. *Universum Innere Medizin*, Vol. 8, 2017, S. 90-91.
59. Almost 120 000 deaths from pneumonia in the EU, 2017 Nov 10. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20171110-1?inheritRedirect=true>

60. Global Tuberculosis Report 2018, Genf 2018. URL:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
61. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2017 Dec 01. URL:
[http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
62. Tuberkulose in Österreich. 2018 Apr 17. URL: <https://www.ages.at/service/service-presse/pressemeldungen/tuberkulose-in-oesterreich/#>
63. Almost 4500 deaths from tuberculosis in the EU. 2018 March 24. URL:
<https://ec.europa.eu/eurostat/de/web/products-eurostat-news/-/EDN-20180324-1>
64. Barth Reno, COPD-Management: Neues zum Einsatz von ICS, zu Komorbiditäten und zur NIV. *Jatros Pneumologie & HNO*, Vol. 3, 2018, S. 6-7.
65. Pneumonia, 2016 Nov 7. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
66. Meingassner Sophie, Tabakabhängigkeit – die unterschätzte Sucht. *Jatros Pneumologie & HNO*, Vol. 3, 2018, S. 32-33.
67. Homeier Irmgard, Medikamentöse Hilfsmittel der Raucherentwöhnung. *Jatros Pneumologie & HNO*, Vol. 3, 2018, S. 34-35.