

Santiago Ewig

1 Häufigkeit

Die Häufigkeit eines Therapieversagens bei Patienten, die unter dem Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie behandelt werden, ist aufgrund der Unsicherheiten in der Diagnosestellung einer Pneumonie unter Beatmung schwer zu bestimmen. Offenbar sind Umstellungen von antimikrobiellen Therapien als Surrogat für ein Therapieversagen jedoch mit bis zu 30 % ein häufiges Ereignis. Für Pneumonien durch *P. aeruginosa* finden sich in der Literatur Versagerraten von bis zu knapp 70 %.

2 Definition des Therapieversagens

2.1 Kriterien des Therapieversagens

Eine allgemein anerkannte Definition des Therapieversagens ist nicht verfügbar. In Studien werden meist das klinische und das mikrobiologische Ansprechen unterschieden und jeweils für Studienzwecke unterschiedlich definiert.

Jeder Definition des Therapieversagens liegt naturgemäß eine Vorstellung davon zugrunde, was ein Therapieansprechen bedeutet. Verschiedene Ebenen (und entsprechend Kriterien) des therapeutischen Ansprechens können zur Beurteilung der Wirksamkeit einer antimikrobiellen Therapie herangezogen werden:

- klinische Kriterien:
 - hierzu zählen Kriterien, die zur Stellung der Verdachtsdiagnose herangezogen worden sind: Temperatur (bzw. Entfieberung), verminderte Sekretbildung, Aufklaren des Sekrets
- laborchemische Kriterien:
 - Rückgang der Leukozytose, Rückgang von Biomarkern
- radiologische Kriterien:
 - fehlende Progredienz und Rückbildung der Verschattungen
- mikrobiologische Kriterien:
 - Eradikation des Erregers/der ursächlichen Erreger
- beatmungsassoziierte Kriterien
- Stabilisierung des Gasaustauschs, Reduktion der Sauerstoffmenge ($F_{I}O_2$), Reduktion der Beatmungsintensität (PEEP, Beatmungsdrücke)

S. Ewig (✉)

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

E-Mail: sewig@versanet.de

- Kriterien der Hämodynamik:
 - Stabilisierung der Hämodynamik, Reduktion der Vasopressor-Dosis

Diese Kriterien sind häufig nicht streng miteinander verbunden. Insbesondere laborchemische, radiologische und mikrobiologische Kriterien können eine getrennte Dynamik aufweisen. Leukozyten und Biomarker (vor allem CRP) können eine trägere Rückbildung zeigen; Verschattungen bilden sich nahezu regelhaft erst zuletzt zurück; ein klinisches Ansprechen geht keineswegs immer mit einer bakteriellen Eradikation einher.

Eine mikrobiologische Reevaluation findet bei Therapieansprechen außerhalb von Studien selten statt. Diese sollte jedoch bei Vorliegen von Nonfermentern als schwer zu eradizierenden Erregern mit hohem Rezidivrisiko erfolgen. Bei Therapieversagen ist eine entsprechende Reevaluation obligat.

Da beatmete Patienten zumindest in der akuten Phase täglich eine Röntgen-Thorax-Liegendaufnahme erhalten, ergibt sich die Möglichkeit einer entsprechend täglichen radiologischen Evaluation des Therapieansprechens. Dabei ist zu beachten, dass eine Zunahme der Verschattungen nur dann als Therapieversagen gewertet werden kann, wenn gleichzeitig ein klinisches Therapieversagen besteht. Relevant sind dagegen immer neue Befunde wie neue Verschattungen, zunehmender Pleuraerguss, Atelektasen, Pneumothoraces und Kavitationen.

Unmittelbar klinisch relevant für ein Therapieansprechen sind klinische und laborchemische Kriterien wie solche der Beatmung und der Hämodynamik. Daher wird man allgemein davon sprechen können, dass ein Therapieversagen vorliegt, wenn

- keine Entfieberung und/oder kein Rückgang der (eitrigen) Sekretbildung vorliegt
- und/oder Biomarker keine Rückbildung zeigen (und keine anderen Gründe dafür vorliegen)
- und/oder keine Besserung des Gasaustauschs bzw. der Hämodynamik erfolgt.

► **Merke** Eine allgemein anerkannte Definition des Therapieversagens ist nicht ver-

fügar. Relevante Kriterien umfassen Klinik (Temperaturen), Laborchemie (Biomarker) sowie Kriterien der Beatmung bzw. Hämodynamik.

2.2 Zeitfenster der Beurteilung eines Therapieansprechens

Die erste Reevaluation des Therapieansprechens und somit der Kriterien der Temperatur, der Sekretbildung, der Laborchemie, der Beatmung und der Hämodynamik nach antimikrobieller Therapie sollte nach 72 h erfolgen. Dies ist ein Zeitfenster, in dem eine erste Beurteilung des Erfolgs einer antimikrobiellen Therapie erwartet werden kann.

Die Evaluation der mikrobiologischen Daten sollte immer unmittelbar nach Vorliegen eines Ergebnisses erfolgen.

Auf der anderen Seite kann nicht damit gerechnet werden, dass alle Kriterien der Pneumonie bzw. ihrer Rückbildung nach 72 h schon erfüllt sind.

So variabel wie die Kriterien des Therapieansprechens bzw. -versagens zeigen sich nämlich auch die Zeitfenster, innerhalb derer es zur Rückbildung dieser Kriterien kommt. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die mittlere Zeit bis zur Erfüllung von vordefinierten Stabilitätskriterien für die Temperatur ($\leq 38^\circ\text{C}$) fünf Tage, für Leukozyten ($\leq 10.000/\mu\text{l}$) 8 Tage, für $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (≥ 250) sechs Tage und für die Keimlast (kein oder geringes Wachstum des zugrundeliegenden Erregers im Tracheobronchialsekret) zehn Tage betrug; nach diesen Definitionen betrug die mittlere Rückbildungszeit für alle vier Kriterien neun Tage, für drei Kriterien (unter Ausschluss der Keimlast) sechs Tage (Dennessen et al. 2001).

- **Merke** Während eine erste Reevaluation des Therapieansprechens nach 72 h erfolgen muss, weisen einige Kriterien des Therapieansprechens unterschiedliche und durchweg längere Zeitfenster der Rückbildung auf.

Als klinisch relevante Faustregel können folgende Kriterien des klinischen Therapieansprechens gelten:

- Entfieberung,
- Rückgang inflammatorischer Parameter (CRP und/oder PCT),
- Stabilisierung oder Rückgang der Beatmungsintensität ($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$), PEEP-Niveau, Beatmungsdrücke,
- hämodynamische Stabilisierung.

Temperatur und Oxygenierung stellen zwei besonders einfach zu erhebende und aussagekräftige Prädiktoren in der Beurteilung des Therapieansprechens dar. Die ausbleibende Entfieberung konnte als einziger Prädiktor eines Therapieversagens bei letztlich Überlebenden gefunden werden (Shorr et al. 2008).

In einer Untersuchung wurde die serielle Bestimmung des CPIS (Tage -3, 1, 3, 5 und 7) als prädiktiv gefunden für:

- das Therapieansprechen,
- das Überleben,
- eine adäquate antimikrobielle Therapie.

Ein CPIS < 6 kann nach diesen Daten als Trennwert für ein Therapieansprechen angesehen werden (Luna et al. 2003).

2.3 Muster des Therapieversagens

Drei verschiedene Muster des Therapieversagens können modifiziert nach Wunderink (Wunderink 1995) unterschieden werden:

Die rasche Progredienz innerhalb der ersten 72 h (progressive pneumonia) Ursächlich liegt eine Ausbildung eines akuten Lungenversagens (ARDS) und/oder ein unkontrollierter septischer Schock zugrunde. Mit einer solchen fulminanten Progredienz ist in ca. 20 % der Fälle zu rechnen. Die Prognose dieser Patienten ist sehr ernst.

Das fehlende Ansprechen nach 72 h (nonresolving pneumonia) Hier bleibt eine Rückbildung wichtiger Parameter des klinischen Ansprechens aus, der Patient ist jedoch respiratorisch und hämodynamisch stabil. Dieser Verlauf ist zunächst

ambivalent; er kann ein verzögertes Ansprechen oder ein nicht fulminantes Therapieversagen bedeuten.

Wird ein Rückbildungstrend (jedwede Besserung gegenüber dem initialen Befund) als verzögertes Ansprechen gewertet, so kann die initiale (ggf. nach mikrobiologischen Befunden angepasste) antimikrobielle Therapie fortgesetzt werden. Wird jedoch ein Therapieversagen diagnostiziert (jedwede klinisch relevante Progredienz gegenüber dem initialen Befund), muss eine erneute Diagnostik erfolgen und die antimikrobielle Therapie umgestellt werden.

- **Merke** Klinisch muss unterschieden werden zwischen einem verzögerten Ansprechen (jenseits von 72 h) und einem Therapieversagen. Nur eine klinisch relevante Progredienz gegenüber dem initialen Befund stellt zweifelsfrei ein Therapieversagen dar.

Das Therapieversagen nach initialem Ansprechen (sekundäres Therapieversagen) Hier handelt es sich nicht um ein Versagen der Therapie gegenüber dem ursprünglichen Erreger, sondern um eine Komplikation. Diese kann infektiöser oder nichtinfektiöser Art sein.

Ein Spezialfall sind Rezidive, die durch eine erneute Pneumonie nach zwischenzeitlicher Ausheilung definiert sind. Bei schwerkranken beatmeten Patienten ist jedoch eine „Ausheilung“ mitunter kaum definierbar, bei diesen geht das Rezidiv noch aus der ersten Pneumonie-Episode hervor. Rezidive kommen gehäuft durch Nonfermenter, speziell *P. aeruginosa*, vor.

3 Ursachen des Therapieversagens

Die vielfachen Ursachen des Therapieversagens können in vier Hauptkategorien eingeteilt werden (Meduri et al. 1994; Wunderink 1995; Ioanas et al. 2003, 2004):

- inadäquate kalkulierte antimikrobielle Therapie,
- gleichzeitig vorliegende andere Infektionsfoci,

Tab. 1 Raten der Resistenzentwicklung unter antimikrobieller Therapie in verschiedenen Studien

Studien	Imipenem/Cilastatin	Komparator	Komparator % Resistenzentwicklung
Norrby et al. 1993	5	Ceftazidim	1
Fink et al. 1994	53	Ciprofloxacin	33
Jaccard et al. 1998	25	Piperacillin-Tazobactam	5
Torres et al. 2000	33	Ciprofloxacin	7
Zanetti et al. 2003	16	Cefepim	10

- gleichzeitig vorliegende nichtinfektiöse Ursachen,
- Ursachen, die mit der Immunantwort des Wirts in Zusammenhang stehen.

3.1 Inadäquate antimikrobielle Therapie

Eine inadäquate antimikrobielle Therapie kann auf vier Ebenen bestehen:

Vorliegen resistenter Erreger Die Häufigkeit des Vorliegens resistenter Erreger hängt wiederum von vier Faktoren ab: der Hygiene auf der jeweiligen Intensivstation, der behandelten Patientenpopulation, der antimikrobiellen Therapiepolitik und der Art und Häufigkeit der Aufnahme von Patienten aus anderen Intensivstationen.

Je präziser die Aufzeichnung von Erregern nosokomialer Pneumonien bzw. definierter Infektionen der jeweiligen Intensivstation erfolgt, desto geringer ist die Gefahr, einen resistenten Erreger einer nosokomialen Pneumonie in der initialen antimikrobiellen Therapie nicht zu erfassen.

Screening-Untersuchungen auf MRE bei Aufnahme und Isolation der aufgenommenen Patienten bis zum Vorliegen der Screeningergebnisse tragen ebenfalls dazu bei, die Rate an unerwarteten resistenten Erregern zu vermindern.

- ▶ **Merke** Durch Aufzeichnungen von Erregern nosokomialer Pneumonien bzw. Infektionen auf der jeweiligen Intensivstation sowie durch Screening und Isolation von neu aufgenommenen Patienten lässt sich die Rate an unerwarteten resistenten Erregern vermindern.

Neben bereits initial vorliegenden MRE muss auch mit Resistenzentwicklungen unter Therapie gerechnet werden. Dies gilt insbesondere für *P. aeruginosa*, unter diesen wiederum besonders für mukoide Stämme (Fink et al. 1994). Auch *Enterobacter* spp. entwickeln (über die De-Reprimierung von AmpC- β -Laktamasen) häufig Resistenzen unter Therapie mit Penicillinen und Cephalosporinen (Chow et al. 1991) (Tab. 1).

Unerwartete/ungewöhnliche Erreger Unerwartete bzw. ungewöhnliche Erreger sind definitionsgemäß selten. Zu diesen gehören *Legionella* spp., *Aspergillus* spp., Zytomegalie und Herpes-Simplex-Viren. Legionellen kommen gehäuft im Rahmen von Ausbrüchen vor. *Aspergillus* spp. können Erreger von Patienten mit definierten Komorbiditäten sein (siehe unten und ▶ [Kap. 6, „Mikrobiologie: Erreger der nosokomialen Pneumonie“](#)). Zytomegalie und Herpes simplex sind sehr selten; ihre Bedeutung als tatsächliche Erreger ist noch nicht abschließend geklärt (siehe unten und ▶ [Kap. 6, „Mikrobiologie: Erreger der nosokomialen Pneumonie“](#)).

Superinfektion Superinfektionen können in 10–15 % der Fälle vorkommen (Montravers et al. 1993). Diese sind der Tatsache geschuldet, dass die Risiken und Mechanismen innerhalb der Pathogenese der nosokomialen Pneumonie auch nach Ausbildung einer Pneumonie unvermindert fortbestehen und erst beseitigt sind, wenn die akute Erkrankung überwunden und der Patient extubiert bzw. dekanüliert und mobilisiert ist. So entstehen zunächst tracheobronchiale Kolonisationen mit neuen Erregern, die ihrerseits die Grundlage für die nächste Pneumonie-Episode darstellen. Dies gilt auch dann, wenn die Kolonisationserreger gegenüber der ersten antimikrobiellen Therapie empfindlich waren.

Mit Superinfektionen ist die erste Woche nach Therapiebeginn zu rechnen, Enterobakterien und *P. aeruginosa* werden häufig gefunden (Dennesen et al. 2001)

Inadäquate Auswahl und Dosierung der kalkulierten antimikrobiellen Therapie Auch bei strikter Einhaltung von lokalen, auf eigenen Erreger- und Resistenzmustern basierenden Leitlinien können nie alle potenziellen Erreger im Spektrum erfasst werden. Zuletzt ist deutlich geworden, dass neben diesen Lücken in der breiten kalkulierten antimikrobiellen Therapie inadäquate Therapien auch aus inadäquaten Dosierungen resultieren können; dies gilt vor allem für Patienten mit septischem Schock (► Kap. 15, „Antimikrobielle Therapie: Wirkungsspektrum, Dosierung und Applikation antimikrobieller Substanzen“).

3.2 Gleichzeitig vorliegende Infektionsfoci

Eine Vielzahl gleichzeitig vorliegender Infektionsfoci sind beschrieben worden. Sie finden sich in bis zu 10 % der Fälle.

Hierzu gehören als respiratorische Foci:

- Sinusitis, Abszesse, komplizierte parapneumonische Ergüsse oder Empyeme.

Extrapulmonale Foci können sein:

- Katheter-assoziierte Infektionen, Harnwegsinfektionen, abdominale Infektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen.

3.3 Gleichzeitig vorliegende nichtinfektiöse Ursachen

Auch nichtinfektiöse Ursachen können Symptomen eines Therapieversagens zugrunde liegen. Diese umfassen folgende Konditionen:

- kardiovaskuläre: dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenarterienembolien;

- pulmonale: Lungenblutungen, organisierende Pneumonie bzw. COP, diffuser Alveolarschaden (DAD);
- andere: Medikamentenfieber.

3.4 Ursachen, die mit der Immunantwort des Wirts in Zusammenhang stehen

Offensichtlich sprechen auch bei identischem Schweregrad und Erreger nicht alle Patienten gleich gut auf dieselbe antimikrobielle Therapie an. Einige Risikofaktoren führen zu einer schlechteren lokalen und/oder systemischen Immunantwort und sind mit schlechteren Therapieergebnissen assoziiert, so das inhalative Zigarettenrauchen, Komorbiditäten wie COPD und Diabetes mellitus, Immunsuppression, Malnutrition und Alkoholismus (Mason und Nelson 1992).

Im Rahmen der sekundären Immunparalyse beim septischen Schock besteht eine erhöhte Anfälligkeit für sekundäre Infektionen.

Aber auch die überschießende Immunantwort beim septischen Schock kann den Wirt fulminant schädigen und ein Therapieversagen begründen. Beim Therapieversagen spielt neben der direkten Schädigung der Organe, wie bereits oben angeführt, eine veränderte Pharmakokinetik eine erhebliche Rolle.

In einer nach dieser Systematik angelegten Studie zu Gründen des Therapieversagens wurden Ergebnisse entsprechend Tab. 2 erzielt (Ioanas et al. 2004).

Tab. 2 Ergebnisse der systematischen Untersuchung von n = 44 Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Therapieversagen (Ioanas et al. 2004)

Ursache des Therapieversagens	n (%)
Inadäquate antimikrobielle Therapie	10 (23)
Superinfektion	6 (14)
Gleichzeitig vorliegende Infektionsfoci	12 (27)
Gleichzeitig vorliegende nichtinfektiöse Ursache	7 (16)
Andere (ARDS, septischer Schock oder MODS)	16 (36)

MODS = Multiorgan dysfunction syndrome

4 Erregerspektrum bei Therapieversagen

4.1 Allgemeines

In einer Untersuchung zur Diagnostik des Therapieversagens konnten in 28 von 48 Fällen (58 %) bakterielle Erreger identifiziert werden, darunter am häufigsten *Acinetobacter baumannii* (27 %), *Staphylococcus aureus* (24 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (15 %) und *Pseudomonas aeruginosa* (10 %) (Wu et al. 2002).

Diese Befunde können jedoch nicht verallgemeinert werden. Auch beim Therapieversagen wird im Wesentlichen das für die jeweilige Behandlungseinheit gegebene Erregerspektrum gefunden. Häufige Nachweise von multiresistenten *Pseudomonaden* und *Acinetobacter baumannii* können Hinweise für ein unbeherrschtes hygienisches Problem geben.

Eine Besonderheit sind Pilze und Viren.

4.2 Pilze

Fadenpilze, vor allem *Aspergillus* spp., können in seltenen Fällen Erreger des Therapieversagens sein. Es handelt sich bei den betroffenen Patienten um Fälle, die an der Grenze zur schweren Immunsuppression klassifiziert werden müssen, also schwergradige COPD, Leberzirrhose und Autoimmunerkrankungen. Häufig ist eine chronische Therapie mit niedrigdosierten Steroiden gegeben (Ewig et al. 1998; Meersseman et al. 2004).

Die CT des Thorax gibt typische Hinweise. Bronchoskopisch ist auf typische Pseudomembranen auf den großen Atemwegen zu achten, die vorsichtig biopsiert und histologisch bzw. kulturell untersucht werden können (Tasci et al. 2000). Im Verdachtsfall ist die Bestimmung des Galaktomannans in der BALF zu erwägen; dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Vorbehandlung mit Ampicillin/Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam zu falsch positiven Befunden führen kann (Meersseman et al. 2008). In neueren Präparationen scheint dieses Risiko kaum mehr zu bestehen.

4.3 Viren

Ob Viren tatsächlich einem Therapieversagen zugrundeliegen können, ist noch nicht abschließend untersucht. Herpes-Simplex-Bronchopneumonien wurden in einer Untersuchung in 42 von 201 Fällen (21 %) gefunden (Luyt et al. 2007), Zytomegalie-Pneumonien mit 60 Autopsien und 26 offenen Lungenbiopsien in 25 Fällen (29 %) (Papazian et al. 1996).

Herpes simplex und das Zytomegalievirus sind mögliche Kandidaten. Die Diagnose erfolgt idealerweise histologisch, ersatzweise über den Nachweis zytopathischer Effekte (Einschlusskörperchen), Viruskultur und PCR in der BALF.

In beiden Fällen handelt es sich in der Regel um Ursachen des Therapieversagens im Rahmen einer prolongierten Beatmung von 14 Tagen und mehr.

5 Diagnostische Strategien bei Patienten mit Therapieversagen

5.1 Allgemeines Vorgehen

Der erste Schritt in der Evaluation des Therapieversagens ist die Überprüfung der Diagnose der nosokomialen Pneumonie sowie des Therapieversagens.

Die Überprüfung der Diagnose sollte eine Überprüfung beinhalten, ob die Kriterien für eine Verdachtsdiagnose klinisch und radiologisch gegeben waren und welche mikrobiologischen Befunde erhoben wurden. Zudem sollte die Diagnose des Therapieversagens dahingehend hinterfragt werden, ob klinische, laborchemische Kriterien und solche der Beatmung bzw. Hämodynamik erfüllt sind. Zudem sollte eine Zuordnung des Therapieversagens zu einer der drei Formen erfolgen (primär: fulminant progressiv, fehlendes Ansprechen oder sekundäres Therapieversagen).

Gleichzeitig sollte nach extrapulmonalen (infektiösen wie nichtinfektiösen) Ursachen von

Symptomen eines Therapieversagens gefährdet werden. Hierzu gehört neben einer gründlichen klinischen Untersuchung die Gewinnung von Blutkulturen und Sekreten, ggf. Urin und Stuhlproben. Gegebenenfalls müssen sämtliche Katheter erneuert werden.

Ist ein Therapieversagen gegeben bzw. wahrscheinlich, sollte eine wiederholte Gewinnung respiratorischer Sekrete erfolgen.

5.2 Respiratorische Sekretgewinnung durch Bronchoskopie

Die Unsicherheiten der Aussagekraft quantitativer Kulturen respiratorischer Sekrete sind im Grundsatz auch in der Situation eines Therapieversagens unverändert gegeben.

Im Gegensatz zur initialen Evaluation ist dennoch eine bronchoskopische Diagnostik im Rahmen des Therapieversagens immer zu bevorzugen, denn die Bronchoskopie bietet die Vorteile der Inspektion des Tracheobronchialbaums. Atelektasen, Sekretstau und Abscheidungsthromben nach Blutungen können visualisiert und gleichzeitig beseitigt werden. Gelegentlich finden sich auch unerwartete Schleimhautbefunde wie Tumore oder Aspergillus-Membranen.

Für eine optimale Ausbeute der bronchoskopischen Diagnostik ist eine strikte Adhärenz an die Vorgaben zur Materialgewinnung und -verarbeitung zu fordern (► Kap. 8, „Mikrobiologie: Methodik der Probengewinnung“).

Eine adäquate antimikrobielle Therapie reduziert die Ausbeute der invasiven Diagnostik. Im Falle des Therapieversagens durch einen nicht erfassten oder neu hinzugekommenen Erreger besteht jedoch keine Reduktion der Wahrscheinlichkeit, diesen zu erfassen (Souweine et al. 1998).

Dies gilt allerdings nur, wenn die antimikrobielle Zweitlinien-Therapie erst nach Durchführung der Bronchoskopie bzw. der Gewinnung respiratorischer Sekrete begonnen wird. Denn wenn

ein Erreger vorliegt, der bisher nicht erfasst war, könnte dieser durch eine einzige Dosis einer gegen diesen Erreger wirksamen antimikrobiellen Zweitlinien-Therapie getroffen werden und sich somit dem Nachweis entziehen.

Eine vorherige Therapiepause bzw. ein sogenanntes „antibiotisches Fenster“ ist nicht indiziert bzw. bei hämodynamisch instabilen Patienten kontraindiziert.

- **Cave** Eine antimikrobielle Zweitlinien-Therapie darf erst nach Gewinnung respiratorischer Sekrete erfolgen! Gegebenenfalls können gewonnene Proben respiratorischen Materials, die nicht sofort verarbeitet werden können (Nachtstunden, Wochenende), gekühlt bis zu 24 h aufbewahrt werden.

Im Hinblick auf die operativen Indizes quantitativer Kulturen von bronchoskopisch gewonnenen respiratorischen Sekreten sind die Ergebnisse im Therapieversagen nicht schlechter als in der initialen Evaluation; sie sind jedoch andererseits denen des quantitativen Tracheobronchialsekrets nicht überlegen (Wu et al. 2002).

5.3 Transbronchiale Biopsien

Transbronchiale Biopsien sind in der Regel aufgrund der Risiken Pneumothorax und Blutung nicht Teil der diagnostischen Evaluation. Einige wenige Daten aus der Literatur zeigen jedoch, dass die Ausbeute der transbronchialen Biopsie mit 35 und 74 % hoch ist (O'Brien et al. 1997; Bulpa et al. 2003); die Diagnosen führten in 41 bzw. 63 % zu einer Änderung der Therapie. In diesen Untersuchungen waren auch die Komplikationsraten gering.

Dennoch wird eine solch invasive und potenziell komplikationsträchtige Maßnahme nicht Teil der ersten Evaluation eines Therapieversagens sein können. Ohnehin kann diese nur bei stabilen Patienten in Frage kommen.

5.4 Chirurgische Biopsien

Für chirurgische Biopsien wurde bei beatmeten Patienten mit unklaren Verschattungen eine hohe diagnostische Ausbeute berichtet (Baumann et al. 2008). In einer Metaanalyse unter Einschluss von 14 Studien mit 512 beatmeten Patienten und 530 histopathologischen Diagnosen wurden folgende Befunde erhoben (Abb. 1):

- Fibrose/Pneumonitis in 25 %,
- Infektionen in 20 %, darunter in 50 % virale Pneumonien,
- diffuser Aveolarschaden (DAD) in 16 %,
- in 23 % eine Vielzahl anderer Diagnosen.

Noch wichtiger als einzelne Diagnosen war der hohe Anteil an therapeutisch relevanter Information von 78 %. Dem stand eine Komplikationsrate von 29 % gegenüber, ganz überwiegend durch persistierende Fistelbildung. Die Letalität der Patienten betrug allerdings 54 % (Wong und Walkey 2015). Auch wenn nur ein Teil der untersuchten Patienten ein Therapieversagen aufwies, belegen diese Zahlen die Potenziale einer chirurgischen Biopsie.

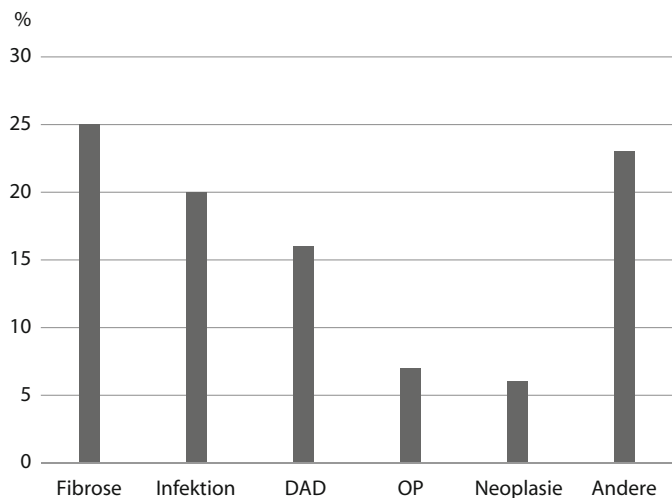


Abb. 1 Häufigkeit der histopathologischen Diagnosen bei beatmeteten Patienten mit unklaren Verschattungen (nach Wong 2015) (DAD = Diffuser Alveolarschaden; OP = Organisierende Pneumonie; Andere umfassen: unspezifischer Befund, Vaskulitis/Autoimmunerkrankung,

6 Prognose des Therapieversagens

Die Prognose von Patienten mit Therapieversagen ist schlechter als die von Patienten ohne ein solches. Dies ist bedingt durch eine längere Beatmungszeit und somit eine längere Exposition gegenüber potenziellen Infektionen. Bei Vorliegen von Pneumonien durch Nonfermenter, aber auch durch MRE, verschlechtert sich die Prognose zusätzlich.

Prädiktoren für ein Therapieversagen über eine inadäquate initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie hinaus sind schlecht definiert. Der Befund eines erhöhten Interleukin-6-Spiegels als Prädiktor dürfte ein Hinweis auf den Schweregrad der initialen Pneumonie (mit septischem Schock und Organversagen) sein (Ioanas 2004).

7 Kalkulierte antimikrobielle Zweitlinien-Therapie bei Therapieversagen

Nach Gewinnung der diagnostischen Materialien stellt sich die Frage nach der Auswahl der kalkulierten antimikrobiellen Zweitlinien-Therapie.

Medikamentenreaktion, andere, Thromboembolie/Lungeninfarkt, alveoläre Hämorrhagie, Bronchiolitis, eosinophile Lungenerkrankung, Normalbefund, Graft-versus-host-Reaktion, Lungenödem, exogen-allergische Alveolitis)

Diese sollte naturgemäß entsprechend nach Erstlinien-Therapie verbliebenen potenziellen Lücken erfolgen.

Nach initialer Monotherapie sollte eine Erweiterung des umfassten Spektrums auf eine Substanz mit breiterem Spektrum erfolgen, bei hämodynamischer Instabilität auf eine Kombinationstherapie.

Des Weiteren sollte möglichst ein Substanzklassen-Wechsel erfolgen.

Ist eine Wahrscheinlichkeit für MRSA gegeben, sollte dieser Erreger im Spektrum erfasst sein; bei fehlendem Nachweis im Verlauf kann die MRSA-wirksame Substanz wieder abgesetzt werden. Andererseits sollte in einer Zweitlinien-Therapie immer mindestens eine antipseudomonal wirksame Substanz eingesetzt werden. Das Risiko für ESBL-bildende Enterobakterien muss individuell abgeschätzt werden.

Für die Gabe einer antimykotischen Substanz besteht nur Anlass bei Nachweisen von *Aspergillus* spp. und/oder Befunden in Bronchoskopie und/oder der CT, die mit einer Aspergillose vereinbar sind. Eine kalkulierte Therapie von *Candida* spp. ist nie indiziert.

- ▶ **Cave** *Candida* spp. sind nie eine Ursache des Therapieversagens!

In Fällen, in denen eine adäquate und umfangreiche diagnostische Aufarbeitung keinen Nachweis eines pathogenen Erregers erbringt und der Patient hämodynamisch stabil ist, ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine persistierende unerkannte bakterielle pulmonale Infektion vorliegt, sehr gering. Vielmehr ist davon auszugehen, dass ein diffuser Alveolarschaden vorliegt (DAD); differentialdiagnostisch kommt gegebenenfalls noch eine virale Ätiologie in Frage, deren Nachweis aber noch keine definierten therapeutischen Konsequenzen hat.

In diesen Fällen kann die antibakterielle Therapie abgesetzt werden. Die fortgesetzte Gabe „zur Sicherheit“ trägt aufgrund des Risikos der Selektion resistenter Erreger bzw. der damit verbundenen Toxizität eher zur zusätzlichen Gefährdung des Patienten bei.

Weiterführende Literatur

Zwei Übersichtsarbeiten zum Thema Therapieversagen:

- Wunderink RG (1995) Ventilator-associated pneumonia. Failure to respond to antibiotic therapy. *Clin Chest Med* 16:173–193
- Ioanas M, Ewig S, Torres A (2003) Treatment failures in patients with ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 17:753–771

Wegweisende Arbeit, die die Zeitfenster des Therapieansprechens definiert hat. Diese liegen für einzelne Kriterien durchweg länger als 72 h:

- Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ (2001) Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1371–1375

Temperatur und Oxygenierung als aussagekräftige Prädiktoren in der Beurteilung des Therapieansprechens:

- Shorr AF, Cook D, Jiang X, Muscedere J, Heyland D (2008) Canadian critical care trials group. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *J Crit Care* 23:64–73

Der CPIS an Tag 3 bis 5 als Score für die Prädiktion des Therapieansprechens, des Überlebens sowie einer adäquaten antimikrobiellen Therapie:

- Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C (2003) Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 31:676–682

Diese Arbeit beschreibt Differentialdiagnosen bei Fieber und pulmonalen Verschattungen; andere Infektionsfoci sowie nichtinfektiöse Ursachen werden herausgearbeitet und sind innerhalb der Differentialdiagnose des Therapieversagens von Relevanz:

- Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E, Mayhall G (1994) Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 106:221–235

Beschreibt die Evaluation eines Therapieversagens entsprechend einem prospektiven Protokoll:

- Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, de la Bellacasa JP, Torres A (2004) Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 32 938–945

Eine Reihe von Studien, die eine Resistenzentwicklung unter Therapie beschreiben:

- Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA, et al (1994) Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 38:547–557
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL (1991) Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115:585–590
- Norrby SR, Finch RG, Glauser M (1993) Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *J Antimicrob Chemother* 31:927–937

- Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, Chiolero R, Ricou B, Romand J, Huber O, Ambrosetti P, Praz G, Lew D, Bille J, Glauser MP, Cometta A (1998) Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2966–2972
- Torres A, Bauer TT, León-Gil C, Castillo F, Alvarez-Lerma F, Martínez-Pellús A, Leal-Naval SR, Nadal P, Palomar M, Blanquer J, Ros F (2000) Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 55:1033–1039
- Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, Romand JA, Bille J, Aymon D, Stratchounski L, Krawczyk L, Rubinstein E, Schaller MD, Chiolero R, Glauser MP, Cometta A; Cefepime Study Group (2003) Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3442–3447

Beschreibung der Superinfektion unter antimikrobieller Therapie. Patienten mit Superinfektion weisen eine schlechtere Prognose auf:

- Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C (1993) Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 147:38–44

Immer noch lesenswerte Übersicht zu Wirtsfaktoren als Determinanten des antimikrobiellen Therapieansprechens:

- Mason CM, Nelson S (1992) Normal host defenses and impairments associated with the delayed resolution of pneumonia. *Semin Respir Infect* 7:243–255

Beschreibt die ambivalente Bedeutung einer vorausgehenden antimikrobiellen Therapie für

die diagnostische Ausbeute quantitativer Kulturen des respiratorischen Sekrets:

- Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, Wolff M (1998) Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 26:236–244

Methodisch überzeugende Arbeit zur bakteriologischen Diagnostik von Patienten mit Therapieversagen. Die nichtinvasive Diagnostik ist der invasiven gleichwertig, die Ausbeute der vorbehandelten Patienten in der Situation des Therapieversagens weder nichtinvasiv noch invasiv schlechter als in der initialen Situation:

- Wu CL, Yang Die, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ (2002) Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 122:662–668

Aspergillus spp. als Ursache des Therapieversagens:

- Ewig S, Paar WD, Pakos E, Schäfer H, Tasci S, Marklein G, Lüderitz B (1998) Nosocomial ventilator-associated pneumonias caused by *Aspergillus fumigatus* in non-immunosuppressed, non-neutropenic patients. *Pneumologie* 52:85–90
- Tasci S, Schäfer H, Ewig S, Lüderitz B, Zhou H (2000) Pseudomembranous *Aspergillus fumigatus* tracheobronchitis causing life-threatening tracheobronchial obstruction in a mechanically ventilated patient *Intensive Care Med* 26: 143–144

Klinische und diagnostische Aspekte der Aspergillose unter invasiver Beatmung:

- Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeke E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170:621–625

- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeke E, Van Wijngaerden E (2008) Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:27–34

Viren als Ursache des Therapieversagens:

- Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, Capron F, Agut H, Gibert C, Chastre J (2007) Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 175:935–942
- Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Pierrin G, Gouin F (1996) Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84:280–287

Untersuchungen zur invasiven histologischen Diagnostik von beatmeten Patienten (meist mit Therapieversagen):

- O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH (1997) Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 25:440–446
- Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, Gonzalez MR, Installé EJ (2003) Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 21:489–944
- Baumann HJ, Kluge S, Balke L, Yekebas E, Izbicki JR, Amthor M, Kreyman G, Meyer A (2008) Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 143:426–433
- Wong AK, Walkey AJ (2015) Open lung biopsy among critically ill, mechanically ventilated patients. A metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 12:1226–1130