

Schwierige Diagnose, einheitliche Therapie

Atypische Pneumonie – gibt es das 2017 noch?

Begriffsklärung: In diesem Artikel werden ausschliesslich Aspekte der sogenannten (atypischen) Community-acquired pneumonia (CAP) im ambulanten Setting beleuchtet und es wird nicht auf die CAP bei Kindern eingegangen. «Atypische Pneumonie – gibt es das 2017 noch?». Dieser Titel impliziert mehrere Fragen: Was heisst «atypisch»? Eine «atypische» Präsentation? Nicht-typischer Erreger als Ursache? Eine CAP, die einer atypischen Behandlung bedarf? Um diese Fragen zu beantworten, muss der Begriff der «atypischen» CAP definiert werden. Und hier besteht das Problem: Es gibt keine klare Definition. Unter einer atypischen CAP verstand man vor mehr als 100 Jahren eine Pneumonie, bei der Kulturen der untersuchten Proben auf einer Blut-Agar-Platte negativ blieben(1). Später, in den 40er-Jahren wurden alle Pneumonien, welche nicht auf Penicillin oder Sulfonamide ansprachen als atypisch beurteilt.

Allerdings wird in der Literatur auch als Definition eine Präsentation mit atypischer klinischer Präsentation verwendet. So versteht man zum Teil unter einer atypischen Pneumonie eine CAP, welche sich mit Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen und Fieber präsentiert (2). Ebenfalls wird zum Teil eine atypische CAP mit einer nicht typischen radiologischen Präsentation in Verbindung gebracht (2). Ziel des Artikels ist es, zu zeigen, ob der Begriff einer atypischen CAP bezüglich einer allfällig zu wählenden Therapie und dem Outcome hilfreich respektive notwendig ist.

Die atypischen Erreger

Aus mikrobiologischer Sicht versteht man unter einer atypischen Pneumonie einen Infekt mit Erregern, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

TAB. 1 Relevante atypische Erreger (nach Arnold et al. (1))	
Häufige atypische bakterielle Erreger	Mycoplasma pneumoniae Legionella pneumophila Chlamydia pneumoniae
Seltene atypische bakterielle Erreger	Coxiella burnetii Francisella tularensis Chlamydia psittaci Mycobacterium tuberculosis
Viren	Influenzavirus Adenovirus Bocavirus Cytomegalovirus Metapneumovirus Respiratory syncytial virus
Pneumocystis jirovecii	



Dr. med. Markus Hofer
Winterthur

Aber wie häufig sind diese Erreger überhaupt? Hier zeigt sich ein weiteres Problem: Da die häufigsten atypischen Erreger (Mycoplasmen, Legionellen, Chlamydien) intrazellulär sind, gelang der Nachweis früher nur serologisch. Dies führte wegen einer nicht spezifischen C. pneumoniae Serologie zu einer deutlichen Überdiagnose. Heute gibt es molekularbiologische Methoden, welche sich in der Allgemeinpraxis als diagnostisches Hilfsmittel wenig bewähren. Dementsprechend variiert die Inzidenz je nach Studie stark (2). Die Inzidenz in Westeuropa von atypischen CAP definiert aufgrund des Erregers ist 28%, also ein relativ grosser Prozentsatz. Ist dies also für die antibiotische Therapiewahl relevant? Brauchen alle Patienten eine Therapie, welche sowohl die typischen als auch die atypischen CAP abdecken? Oder hilft die klinische Präsentation um zwischen einer typischen und atypischen CAP zu unterscheiden? Bevor diesen Fragen nachgegangen werden soll, soll die Frage der Häufigkeit der atypischen Erreger in einem ambulanten Setting geklärt werden.

TAB. 2 Klinische Hinweise für atypische Pneumonie (nach Ishida et al. (7))	
Alter unter 60	
Keine Co-Morbidität	
Trockener Husten	
Kein klassischer Auskultationsbefund	
Kein Auswurf oder negatives Gram-Präparat	
Leukozyten im Blut > 10 000/μL	

Häufigkeit der atypischen Erreger im ambulanten Setting

Wie bereits oben erwähnt, geht man in Westeuropa von ca. 28% atypischen Erregern bei einer CAP aus. In einer grösseren schweizerischen Multizenterstudie bei Patienten, welche wegen einer CAP hospitalisiert wurden, liess sich in nur 31% der Fälle, trotz intensiver Suche, überhaupt ein Erreger nachweisen (3). Eine positive PCR für *M. pneumoniae*, respektive ein positives Legionellen-Antigen im Urin hatten jeweils nur 3% der Patienten. In den Niederlanden fanden sich bei ambulant behandelten CAP in nur 15% typische Erreger (Pneumokokken und *Hämophilus*), 9% hatten Mykoplasmen und es wurden keine atypischen Legionellen nachgewiesen. Der Hauptteil der CAP-Erreger (37%) waren aber Viren, insbesondere Influenza (4). Die Prävalenz von atypischen, auf ein Antibiotikum ansprechenden Erregern ist im ambulanten Setting also gering.

Typische versus atypische Präsentation einer Community-acquired Pneumonie (CAP)

Die typische klinische Präsentation einer CAP ist Husten mit mindestens einem der folgenden Symptome: 1.) lokalisierter Auskultationsbefund; 2.) >4 Tage Fieber und/oder 3.) Tachypnoe/Dyspnoe (5). Gerade diese typischen Symptome sind aber zum Beispiel bei einer schweren CAP (mit nachgewiesenen mehrheitlich typischen Erregern als Ursache) in einer Minderheit der Fälle vorhanden: 41% der Patienten, welche wegen eines respiratorischen Versagens auf eine Intensivstation verlegt werden mussten, klagten zu Beginn über Husten, 28% hatten Fieber und 30% Auswurf (2). Gerade in Fällen, welche sich atypisch präsentieren, sollte deshalb immer ein Röntgenbild zur Diagnose einer CAP durchgeführt werden. Es ist das Röntgenbild, welches die Diagnose einer CAP bestätigt (5).

Aber hilft ein Röntgenbild bei der Differenzierung zwischen einem typischen und atypischen Erreger weiter: Klassische Pneumonie gleich lobäre Konsolidation versus atypische Pneumonie gleich diffuse, multilokuläre, interstitielle/retikuläre Veränderungen? Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein konventionelles Röntgenbild diesbezüglich nicht zwischen typischen und atypischen Erregern zu unterscheiden vermag (6).

Wenn also weder die klinische Präsentation noch das Röntgenbild bezüglich der Unterscheidung zwischen einem typischen und einem atypischen Erreger weiterhelfen, wie soll dann vorgegangen werden? Gibt es einen klinischen Score? Die aus einer japanischen

TAB. 3 Abschätzen des CAP-Schweregrad: Der CRB65-Score (nach Lim et al. (9))	
Faktor	
Verwirrtheit	Confusion
Atemfrequenz ≥ 30 /min	Respiratory rate
Blutdruck systolisch < 90 mmHg oder diastolisch ≤ 60 mmHg	Blood pressure
Alter > 65	65

Studie resultierenden möglichen klinischen Prädiktoren für eine atypische Pneumonie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Wenn fünf dieser Faktoren vorhanden sind, ergibt sich eine Spezifität von 85%, sind alle sechs Faktoren positiv, steigt die Spezifität auf 91%. Die Sensitivität ist aber nur 58% respektive 23%. Der positive prädiktive Wert liegt in beiden Fällen unter 30%. Es helfen also weder die klinische Präsentation noch Biomarker noch die konventionelle Radiologie, um zuverlässig zwischen einer typischen und atypischen Pneumonie zu unterscheiden. Also doch als Konsequenz, gleich von Beginn an Verschreibung eines «Breitspektrum-Antibiotikums», welches möglichst alle (bakteriellen) Erreger abdeckt?

Die Therapie einer atypischen Pneumonie

Die vorhergehende Frage ist provokativ und es mag Firmen geben, welche mit dieser Argumentation für ihr Antibiotikum werben. Es soll hier nicht weiter auf die bereits vorhandene Bedrohung bezüglich Entwicklung von multiresistenten Keimen wegen Über- und nicht gezieltem Gebrauch von Antibiotika eingegangen werden. Vielmehr soll gezeigt werden, dass, entsprechend den publizierten Guidelines die Wahl der antibiotischen Therapie nicht auf der Klassierung typische versus atypische CAP basiert, sondern vom Schweregrad einer CAP bei der initialen Präsentation abhängig gemacht werden soll.

Ein einfaches Mittel, den Schweregrad einer CAP zu klassieren ist der sogenannte CRB65-score (9) (Tab.3).

Patienten mit einem Score von 0 oder 1 können in der Regel ambulant behandelt werden, ein CRB65-score von ≥ 2 erfordert in der Regel eine Hospitalisation. Entsprechend den adaptierten schweizerischen Guidelines sollen CAP gemäss den Angaben in Tabelle 4

TAB. 4 Antibiotikawahl entsprechend dem Schweregrad einer CAP (adaptiert nach Laifer et al. (8))			
Schweregrad CAP (8)	Erste Wahl		Zweite Wahl
Mild (CRB65 0/1) Ambulantes Setting	AmoxiClav Doxycycline*	3x625mg p.o. oder 2x100mg p.o.	Clarithromycin 2x500mg oder Azithromycin 1x500mg oder Respiratorische Chinolone**
Moderat (CRB65 > 1) Hospitalisiert	AmoxiClav Ceftriaxone Bei Hochrisikopatienten zusätzlich Clarithromycin	3x1.2gr i.v. oder 1x2gr i.v. 2x500mg p.o.	Respiratorische Chinolone**
Schwer auf IPS	Ceftriaxone Clarithromycin	1x2gr i.v. und 2x500mg p.o.	Levofloxacin 2x500mg i.v. oder Moxifloxacin 1x400mg i.v.

*ca. 20% resistente *S. pneumoniae*; **Levofloxacin oder Moxifloxacin

behandelt werden. Die Therapiedauer beträgt in der Regel 6–7 Tage. Ein früherer Therapiestopp ist bei negativiertem Procalcitonin, falls dieses bestimmt wurde, sicher (10).

Dieses vorgeschlagene Schema deckt im ambulanten Setting primär die typischen Pneumonien ab. Es stellt sich also die Frage, ob dieses vorgeschlagene Therapieschema wirklich in der Alltagspraxis Bestand hat.

In einer grösseren französischen Studie bei Hausärzten wurden knapp 900 Patienten mit einer CAP bezüglich der antibiotischen Therapie und des Outcomes untersucht. Die meisten Patienten (70%) präsentierten sich mit akutem Fieber, Husten, Abgeschlagenheit und Myalgien. Die meisten hatten einen CRB65 score von 0 oder 1 (94%). Die Mehrheit der Patienten wurde mit Amoxicillin oder Co-Amoxicillin behandelt (73%), 10% erhielten ein Makrolid und 6% das in der Schweiz nicht erhältliche Pristamycin oder ein Tetracyclin, (beide Antibiotika vor allem wegen einer Penicillin-Allergie). Primär wurde kein Fluorochinolon verschrieben. Während einer Follow-up Visite erfolgte bei 16% ein Antibiotikawechsel (Kombinationstherapie oder Klassenwechsel). Insgesamt mussten unter dieser Therapie 7% hospitalisiert werden (die Mehrheit mit einem CRB65-score ≥ 1 bereits bei Therapiebeginn) und 0.3% verstarben. Diese Studie zeigt also, dass die primäre Abdeckung von typischen Pneumonieerregern bei einer CAP (ob typisch oder atypisch) mit Co-Amoxicillin durchaus ausreicht.

Take-Home Message

- ◆ Auch 2017 gibt es eine Reihe von atypischen Erregern für eine CAP, wovon als Hauptteil zu rund 37% Viren, insbesondere Influenzaviren nachgewiesen wurden. Die Prävalenz von atypischen, auf ein Antibiotikum ansprechenden Erregern ist im ambulanten Setting gering
- ◆ Eine atypische CAP lässt sich weder klinisch noch radiologisch zuverlässig von einer typischen Pneumonie unterscheiden, wobei ein Röntgenbild das primäre diagnostische Verfahren für das Erkennen einer Pneumonie ist. Der positive prädiktive Wert von klinischen Prädiktoren (CRB65-Score) für eine atypische Pneumonie liegt bei unter 30%
- ◆ Trotz der diagnostischen Unsicherheiten wird bei der Wahl eines Antibiotikums primär darauf geachtet, dass die typischen Erreger abgedeckt sind. Zudem soll diese vom Schweregrad einer CAP bei der initialen Präsentation abhängig gemacht werden. Dementsprechend kommen in der ambulanten Behandlung einer milden CAP primär AmoxiClav oder Doxycyclin als Mittel erster Wahl zum Einsatz

Zusammenfassung

Gibt es die atypische Pneumonie im 2017 noch? Die Antwort ist mehrschichtig: 1.) Ja, es gibt atypische Erreger, vor allem virale Erreger sind häufig unterschätzte CAP-Erreger, 2.) Ja, es gibt eine atypische klinische Präsentation, aber gerade schwere CAP mit letztlich typischem bakteriellem Erreger präsentieren sich nicht selten atypisch, 3.) bezüglich der initialen Antibiotikum-Wahl sollten aber immer primär die typischen Erreger abgedeckt werden. Entsprechend der akuten Resistenzlage in der Schweiz kommt primär Co-Amoxicillin oder alternativ Doxycycline zum Einsatz, erst als zweite Wahl und vor allem bei Allergien Makrolide. Fluorochinolone sollten nicht zuletzt auch wegen nicht zu unterschätzenden Nebenwirkungen (z.B. Tenosynovitis) zurückhaltend verwendet werden. Eine Follow-up-Visite 2–4 Tage nach Beginn einer antibiotischen Therapie ist notwendig, um bei nicht genügendem Ansprechen einen Antibiotikawechsel (zusätzlich Makrolide oder Wechsel auf die respiratorisch wirksamen Fluorochinolone Levofloxacin oder Moxifloxacin) vorzunehmen.

Dr. med. Markus Hofer, LA, MAS

Pneumologie, Departement Medizin, Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15, 8401 Winterthur
markus.hofer@ksw.ch

Interessenskonflikt: Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of Atypical Pathogens in the Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:819–28.
2. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:103–11.
3. Garin N, Genne D, Carballo S, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1894–901.
4. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 2012;70:90–101.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1–59. (Accessed January 1, 2017).
6. Remington LT, Sligl WI. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:215–24.
7. Ishida T, Miyashita N, Nakahama C. Clinical differentiation of atypical pneumonia using Japanese guidelines. *Respirology* 2007;12:104–10.
8. Laifer G, Flückiger U, Scheidegger C, et al. Management of CAP (ERS/ESCMID Guidelines adapted for Switzerland): Swiss Society of Infectious Diseases. (Accessed January 7, 2016, at <http://www.sginf.ch/guidelines/guidelines-of-the-ssi.html>).
9. Lim WS. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital, An international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.
10. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis* 2017.