

Aus der Abteilung für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-H. Abholz

**Bakterielles Erregerspektrum, Antibiotikatherapie
und Resistenzen bei 232 Patienten mit akutem Husten
in der hausärztlichen Praxis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

Vorgelegt von

Christiane Bormann

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Nürnberg

Referent: Univ.-Prof. Dr. H.-H. Abholz

Koreferent: Prof. Dr. W. Däubener

Meinen Eltern Renate und Peter

| | |
|--|-----------|
| 1 Studienhintergrund | 6 |
| 1.1 Der akute infektbedingte Husten | 6 |
| 1.1.1 Definition | |
| 1.1.2 Keimspektrum | |
| 1.1.3 Klinik | |
| 1.1.4 Diagnose | |
| 1.1.5 Therapie | |
| 1.1.6 Abgrenzung zur chronischen Bronchitis | |
| 1.2 Bakterielle Erreger des infektbedingten akuten Husten | 11 |
| 1.2.1 Micrococacceae | |
| Staphylococcus aureus | |
| 1.2.2 Streptococcaceae | |
| Streptococcus pneumoniae, β -hämolysierender Streptococcus und | |
| Streptococcus viridans | |
| 1.2.3 Neisseriaceae | |
| Neisseria meningitidis, Moraxella catarrhalis und Acinetobacter | |
| 1.2.4 Enterobacteriaceae | |
| Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Hafnia alvei und Enterobacter cloacae | |
| 1.2.5 Haemophile Bakterien | |
| Haemophilus influenzae und parainfluenzae | |
| 1.2.6 Pseudomonaden | |
| Pseudomonas aeruginosa | |
| 1.2.7 Pasteurellae | |
| 1.2.8 Mycoplasma pneumoniae | |
| 1.2.9 Candida albicans | |
| 1.3 Antibiotikatherapie bei akuten Atemwegsinfektionen | 20 |
| 1.4 Resistenzen | 21 |
| 1.4.1 Resistenzentstehung- und mechanismen | |
| 1.4.2 Internationale Studien zur Resistenzlage | |

| | |
|---|-----------|
| 1.5 Bisherige Studien zur Epidemiologie akuter Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich | 25 |
| 1.5.1 Systematische Literaturrecherche | |
| 1.5.2 Die einzelnen Studien | |
| 1.6 Ergebnisse der Pilotstudie | 34 |
| | |
| 2 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit..... | 35 |
| | |
| 3 Methodik..... | 36 |
| | |
| 3.1 Die Praxen | 36 |
| 3.2 Die Patienten – Ein- und Ausschlusskriterien | 38 |
| 3.3 Sputumgewinnung, Aufbewahrung, und Transport | 38 |
| 3.4 Die mikrobiologische Untersuchung | 39 |
| 3.4.1 Mikroskopische Untersuchung | |
| 3.4.2 Verwendete Verfahren zur Kultivierung und Identifizierung des Keimes | |
| 3.4.3 Resistenzbestimmung | |
| 3.4.4 Serologische Untersuchung | |
| | |
| 4 Ergebnisse | 54 |
| | |
| 4.1 Allgemeine Ergebnisse | 54 |
| 4.1.1 Dauer bis zur Konsultation des Hausarztes | |
| 4.1.2 Co-Morbiditäten | |
| 4.2 Erregerspektrum | 57 |
| 4.2.1 Mykoplasmen-Serologie | |
| 4.3 Sputumfarbe und Nachweis einer bakteriellen Infektion | 61 |
| 4.4 Antibiotikaverordnungen | 64 |
| 4.5 Resistenzen | 67 |

| | |
|--|------------|
| 5 Diskussion | 71 |
| 5.1 Allgemeine Diskussion der Methode | 71 |
| 5.1.1 Sputumgewinnung, Lagerung und Transport | |
| 5.1.2 Definition der bakteriellen Infektion | |
| 5.2 Bakterien | 75 |
| 5.2.1 Ergebnis im Vergleich zu anderen Studien | |
| 5.2.2 Mycoplasma pneumoniae | |
| 5.3 Antibiotikatherapie | 78 |
| 5.3.1 Einflüsse auf das Verschreibungsverhalten von Hausärzten | |
| 5.3.2 Antibiotikaverordnungen - DHHS im Vergleich zu Internationalen Studien | |
| 5.4 Internationale Resistenzlage | 80 |
| 5.5 Schlussfolgerungen | 83 |
| | |
| 6 Zusammenfassung | 84 |
| | |
| 7 Literatur | 86 |
| | |
| 8 Anhang | 97 |
| | |
| 9 Danksagung | 100 |
| | |
| 10 Lebenslauf | 101 |

Überblick zur Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in drei Teile. Im ersten Teil (Kapitel 1) wird insbesondere ein Überblick über die Epidemiologie des akuten Hustens einschließlich des Erregerspektrums, der Resistenzen und der eingesetzten Antibiotika bei akutem Husten gegeben. Der zweite Teil der Arbeit (Kapitel 2, 3 und 4) befasst sich mit der Zielsetzung der hier vorliegenden Studie, sowie deren Durchführung und Ergebnisse. Im letzten Teil (Kapitel 5) wird die vorliegende Studie in die internationale Studienlage eingeordnet.

1 Studienhintergrund

1.1 Der akute infektbedingte Husten

1.1.1 Definition

Husten ist ein physiologischer Reflex, um die Schleimhäute der Atemwege von Fremdkörpern oder Schleimansammlungen zu befreien.

Der akute Husten stellt ein Symptom als Ausdruck einer Erkrankung und kein eigenes Krankheitsbild dar, und kommt am häufigsten bei einer Entzündung der Schleimhäute des Atemtraktes im Rahmen von akuten Infekten, ausgehend von der akuten Bronchitis bis hin zur Pneumonie, im Rahmen einer allergischen Reaktion oder im Zusammenhang mit einer Aspiration bzw. Reizgasinhalation vor [1].

Bei den akuten Atemwegsinfektionen werden je nach Lokalisation eine obere Atemwegsinfektion (URTI - upper respiratory tract infection), bei der es sich um eine Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, dem Pharynx oder dem Larynx handelt, von einer unteren Atemwegsinfektion (LRTI - lower respiratory tract infection), die die Trachea, die Bronchien und die Alveolen betrifft, unterschieden [2]. Bei einer ausgeprägten Form einer LRTI spricht man dann je nach Infektionsort entweder von einer Bronchitis oder z.B. einer Lobär-, einer Broncho- oder einer interstitiellen Pneumonie.

Als Auslöser für derartige Infekte gelten sowohl Viren als auch Bakterien, wobei Viren den weitaus größeren Anteil einnehmen.

Für die hier vorliegende Studie wurde auf eine Unterscheidung hinsichtlich des Ursprungsorts des Hustenauslösers, sowie der Infektschwere verzichtet und eine reine Symptomorientierung, nämlich der akute produktive Husten, zum Einschlusskriterium erklärt. Dabei ist unter „produktiv“ – wie allgemein üblich – die Abgabe von Auswurf gemeint. Dieser kommt in der Regel nur bei LRTI zustande. Dies geschah, weil es dem Alltagshandeln des Hausarztes entsprach, dem aufgrund seiner eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten weder klinische noch bildgebende Kriterien zur sicheren Differenzierung zur Verfügung stehen, die die Übergänge zwischen akuter Bronchitis bis hin zur Pneumonie sicherer erfassen lassen [3, 4, 5]. Allein die vom Hausarzt durch klinische Untersuchung oder – über einen Verdacht – durch Röntgen diagnostizierte Pneumonie galt als Ausschlusskriterium, da hier möglicherweise ein anderes Spektrum an Bakterien vorzufinden sein könnte.

1.1.2 Keimspektrum

Zur Normalflora der Mund- und Rachenschleimhaut gehören die in Tabelle 1 angegebenen Bakterien. Aufgrund der anatomischen Nähe zur Mund- und Rachenflora, den so genannten oberen Atemwegen, können diese Erreger auch in kleinen Mengen in den unteren Atemwegen nachgewiesen werden – selbst, wenn keine klinische Symptomatik einer Infektion oder eines akuten Hustens besteht [2].

| Bakterien |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Streptokokken (häufig) • Moraxella catarrhalis (manchmal) • Corynebakterien (häufig) • apathogene Neisserien (häufig) • koagulasenegative Staphylokokken (häufig) • Pseudomonaden (selten) • Klebsiellen (selten) • E. coli (selten) • verschiedene Anaerobier (Actinomyceten, Bacteroides, Peptococcaceae, Spirochaetaceae) |

Tab.1: Auflistung von Keimen der physiologischen Mund- und Rachenflora [2]

Dennoch kann es aufgrund dieser Keime – in bestimmten Situationen – auch zu bakteriellen Infekten im Sinne einer Erkrankung kommen. Allerdings ist nur ein geringer Anteil der Atemwegsinfektionen auf (fakultativ) pathogene Bakterien zurückzuführen. Erreger einer bakteriellen Atemwegsinfektion, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden, sind meist Pneumokokken und Haemophilus influenzae; bei jungen Patienten auch Mycoplasmen [2]. Vorbestehende chronische bronchopulmonale Erkrankungen wie COPD (chronic obstructive pulmonary disease) oder Zilienfunktionsdefekte und Bronchiektasien bei Erwachsenen lassen zusätzlich das Risiko bakterieller Infektionen der unteren Atemwege - dann auch mit zusätzlichen Bakterienspezies - ansteigen.

Die Mehrzahl der akuten Atemwegsinfektionen werden jedoch durch Viren verursacht (s. Tab.2). Hier sind die häufigsten viralen Erreger: Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren. Weitere virale Infekte, wie z.B. Maserninfektionen, können ebenfalls mit schweren Bronchitiden einhergehen.

| Viren | Anteil |
|-------------------------------|--------|
| • Rhinoviren | 25-30% |
| • Coronaviren | 10% |
| • Influenzaviren | 10-15% |
| • Parainfluenzaviren | 10-15% |
| • Respiratory Syncytial Viren | 10-15% |
| • Adenoviren | 10-15% |

Tab.2: Viren als Ursache akuter Atemwegsinfektionen [2]

1.1.3 Klinik

Ein Patient mit akutem infektbedingtem Husten hat nicht selten ein allgemeines Krankheitsgefühl, das auch von charakteristischen Prodromi, wie Abgeschlagenheit und einer erhöhten Körpertemperatur, begleitet sein kann. Dazu gesellen sich Symptome wie eine behinderte Nasenatmung, Fließschnupfen, Konjunktivitis, Reizung des Halses und Husten. Zu Anfang besteht häufig ein Reizhusten mit retrosternalen Schmerzen und/oder Brennen und zähem, spärlichen Auswurf. Später kann sich ein produktiver Husten mit verfärbtem Auswurf entwickeln, der gelegentlich auch blutig tingiert sein kann [6, 7].

Komplikationen eines akuten Hustens, der zumeist primär viralen Ursprunges ist, sind unter anderem durch eine bakterielle Superinfektion ausgelöste Bronchopneumonien oder - sehr selten - eine Bronchiolitis mit ausgeprägter Gasaustauschstörung [8].

1.1.4 Diagnose

Anamnese und eine körperliche Untersuchung sind richtungsweisend in der Diagnosefindung. Neben einer unterschiedlich ausgeprägten Schleimhautrötung und Schwellung der oberen Atemwege findet sich bei akutem infektiösem Husten auskultatorisch initial oft ein unauffälliger Befund mit manchmal auch trockenen Rasselgeräuschen. Später hört man gelegentlich mittel- bis grobblasige Rasselgeräusche, bei Patienten mit hyperreagiblem Bronchialsystem auch kontinuierliche Nebengeräusche im Sinne von Giemen und expiratorischem Brummen.

Bei vorher gesunden Patienten mit unkompliziertem Atemwegsinfekt ist eine weitergehende Diagnostik mit Laboruntersuchungen und Anzucht von Krankheitskeimen in Kulturen oder gar eine Röntgenuntersuchung des Thorax in der Regel nicht erforderlich [2]. Im Gegensatz dazu ist bei chronischem Husten (länger als 8 Wochen) eine Röntgenuntersuchung bis hin zur bronchoalveolären Lavage indiziert.

1.1.5 Therapie

Die meisten Infektionen verlaufen mild und zeitlich begrenzt. Bei ausgeprägter Einschränkung des Wohlbefindens können symptomatische Maßnahmen wie lokale schleimhautabschwellende Nasensprays, Antipyretika bei Fieber oder Expektoranzien die Beschwerden des Patienten lindern. Im Bedarfsfall können auch Antitussiva bei quälendem trockenem Husten eingesetzt werden.

In einigen Fällen ist bei Verdacht einer bakteriellen Genese auch der Einsatz von Antibiotika zu erwägen.

Die Antibiotikatherapie bei akutem Husten ist eines der zentralen Themen dieser Arbeit und wird im Verlauf der Arbeit ausführlich berücksichtigt.

1.1.6 Abgrenzung zur chronischen Bronchitis

Laut festgelegter Definition der WHO im Jahre 1966 liegt eine chronische Bronchitis dann vor, wenn der Patient unter

**„Husten und Auswurf an den meisten Tagen während
mindestens 3 Monaten in 2 aufeinander folgenden Jahren“**

leidet.

Die Ursache einer chronischen Bronchitis liegt meist und überwiegend im chronischen Inhalationsrauchen oder beruflich- oder umweltbedingten inhalativen Noxen. Durch die in der Regel durch inflammatorische Vorgänge freigesetzten Mediatoren kann eine obstruktive Ventilationsstörung entstehen, die über Jahre zu respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz führen kann.

Tritt eine Obstruktion auf, dann wird von einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) gesprochen.

In 50-70% Prozent der Fälle wird eine akut exazerbierte chronische Bronchitis von Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* und Enterobakterien, wie *Klebsiella pneumoniae*, ausgelöst [2, 9, 10, 11].

1.2 Bakterielle Erreger

Im Folgenden soll als Grundlage ein kurzer Überblick über die später, im Rahmen der Studie, nachgewiesenen Keime gegeben werden. Dabei ist schon hier zu sagen, dass nicht alle *angezüchteten* Bakterien für die Entstehung eines konkreten Hustens bei einem Patienten verantwortlich gemacht werden können. Es ist aber davon auszugehen, dass die hier dargestellten Erreger, die potentiell eine Bronchitis oder Pneumonie verursachen können, auch als Auslöser für das Symptom „akuter Husten“ verantwortlich sein können.

Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass die Bakterien nicht in ihrer vollständigen mikrobiologischen Struktur und ihren Stoffwechselinteraktionen erörtert werden, da sich die vorgelegte Studie schwerpunktmäßig auf die Epidemiologie des ambulanten akuten Hustens und die therapeutischen Möglichkeiten bei Vorliegen bakterieller Infektionen, sowie deren Nachweis konzentriert.

1.2.1 Micrococacceae

Staphylococcus aureus

Beim *Staphylococcus aureus* handelt es sich *immer* um eine grampositive, meist in Haufen angeordnete, unbewegliche Kokke, die sich fakultativ anaerob auf einfachen Nährböden bei 37°C leicht kultivieren lässt (s. Abb.1). Nach der Bebrütung sind sie als große, konvex gewölbte, goldgelbe Kolonien sichtbar, die oft weite Betahämolysezonen aufweisen.

Staphylococcus aureus besiedelt häufig Haut und Schleimhäute und kann zu Karbunkeln, Furunkeln, Wundinfektionen, Sinusitiden, Otitis media, Mastitis puerperalis, sowie durch ihre gebildeten Enterotoxine zu Lebensmittelintoxikationen, verschiedenen Dermatitis und zum Toxic-Shock-Syndrom führen.

Infektionen des Respirationstraktes sind nicht die Regel.

Die Diagnose erfolgt durch einen mikroskopischen und kulturellen Nachweis des Erregers [10, 11]. 70-80% aller *Staphylococcus aureus*-Stämme bilden durch jahrelange Resistenzentwicklung β -Lactamasen, d.h. sie können β -Lactamantibiotika durch Spaltung des β -Lactamringes inaktivieren. Deshalb ist der *Staphylococcus aureus* häufig Erreger nosokomialer Infekte. Im ambulanten Bereich sind bislang keine erwähnenswerten Probleme mit multiresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen aufgetreten.

1.2.2 Streptococcaceae

Streptokokken sind grampositive, sich in Ketten oder als Pärchen anordnende, unbewegliche, katalasenegative, fakultativ anaerobe, sporenlose Kokken. Sie werden aufgrund ihres Hämolysevermögens, sowie der Struktur der C-Substanz, ein Kohlehydratantigen der Zelloberfläche, in Lancefield-Gruppen eingeteilt. Die meisten sind Bestandteil der Normalflora der Schleimhäute. Einige rufen typische Infekte hervor.

β-hämolysierende Streptokokken

β-hämolysierende Streptokokken zeigen sich durch eine relativ große, scharfbegrenzte Zone vollständiger Hämolyse um die Kolonien, in der die Erythrozyten des Kulturmediums aufgelöst und der Blutfarbstoff abgebaut ist, so dass eine klare Zone im sonst undurchsichtigen Blutagar entsteht (s. Abb.3). Die β-Hämolyse beruht auf der Wirkung verschiedener Hämolsine, die von Streptokokken gebildet werden können. Die β-hämolysierenden Streptokokken werden aufgrund ihrer unterschiedlichen typenspezifischen Zellwand- bzw. Zelloberflächenantigene, meist einem polymeren Kohlenhydrat, nach Rebecca Lancefield in verschiedene Serogruppen eingeteilt [10].



Abb.3: β-hämolysierende Streptokokken (links)

Streptococcus pyogenes (*A-Streptococcus*) zeigt sich auf der Blutplatte als kleine, grauweiße, von einer großen β-Hämolysezone umgebenen Kolonien (s. Abb.3). A-Streptokokken besitzen die Hämolsine Streptolysin O und S, die Streptokinase (Fibrinolysin) und die Streptodornase. Der *Streptococcus pyogenes* ruft eine Vielzahl von akuten eitrigen Krankheitsbildern hervor, wobei in der überwiegenden Anzahl der Streptococcus-A-Infektionen der obere Respirationstrakt betroffen ist (Pharyngitis, Tonsillitis).

Er kann aber auch zu Erysipel, Peritonealabszessen, Sinusitis, Otitis media und Pneumonien führen. Folgen können zumeist Sepsis, akutes rheumatisches Fieber und akute Glomerulonephritis bedeuten.

Aus geeigneten Untersuchungsmaterialien wird der Erreger mikroskopisch und kulturell nachgewiesen. Das Gruppenantigen A wird immunologisch durch Latexagglutination mit gegen das Antigen gerichteten Antikörpern festgestellt [9, 10, 11].

Streptococcus agalactiae (*B-Streptococcus*) hat vor allem bei den Neugeborenen eine größere Bedeutung. Er ist aber auch Ursache von Wundinfektionen, Sepsis, Meningitis und Harnwegsinfekten, vor allem bei immunologisch geschwächten Erwachsenen. Man erkennt ihn auf der Blutplatte als meist etwas schwächer hämolysierende Kolonien als die A-Streptokokken [9, 10].

Streptokokken der Gruppen C und G sind kulturell den Streptokokken der Gruppe A sehr ähnlich und sind auch bei Pharyngitiden und Wundinfektionen zu finden. Sie lösen selten eitrige Prozesse in Mund- und Zahnbereich, Gehirn, Leber und Knochen aus [9, 10].

Streptococcus viridans

Diese Streptokokken der Viridans-Gruppe sind nicht hämolysierend und zeigen einen vergrünenden Hof um ihre Kolonien. Sie gehören der physiologischen Mund- und Rachenflora an und werden daher auch häufig als orale Streptokokken bezeichnet. Sie haben dort eine Funktion bei der Abwehr pathogener Keime. Als Krankheitserreger können sie jedoch auch zu Endokarditiden sowie zu Karies führen. Sie sind für circa 50% aller infektiösen Endokarditiden (subakute Endocarditis lenta) verantwortlich [9].

Streptococcus pneumoniae

Die sogenannten Pneumokokken sind mit die häufigsten Erreger bei akuter Bronchitis und ambulant erworbenen Pneumonien. Sie führen meist bei Abwehrschwäche zu endogenen Infektionen, wie kleinherdige Bronchopneumonie, Lobärpneumonie, Pleuraempyem, Sepsis, Sinusitis, Otitis media, Mastoiditis, Meningitis u.a.. Die grampositiven Diplokokken liegen meist mit ihrer Basis als Paarform aneinander. Das optimale Nährmedium stellt für sie die Blutagarplatte dar, auf der sie α -hämolysierend als flache, aerobe, schleimig-glänzende Kolonien sichtbar sind, die einen deutlichen Vergrünungshof besitzen (s. Abb.2).

Sie betreiben eine ausgeprägte Autolyse, durch die sie meist schon nach 24 Stunden auf der Agarplatte mit einer zentralen Delle auftreten. Sie sind mittels eines Optochintests nachweisbar, auf den sie als einzige Bakterien sensibel reagieren und einen Hemmhof ausbilden.

Bei der Hälfte der gesunden Erwachsenen befinden sie sich in der Mundhöhle, ohne eine Erkrankung auszulösen. Daher sind Pneumokokkeninfektionen zumeist endogene Infektionen. Den Erregernachweis erhält man aus Blut, Sputum oder Bronchialsekret [9, 10].



Abb.1: Staphylococcus aureus (oben),
Staphylococcus epidermidis (unten)



Abb.2: Streptococcus pneumoniae

1.2.3 Neisseriaceae

Neisseriae meningitidis

Meningokokken sind gramnegative, semmelförmige, oft pleomorphe Diplokokken [9]. Zur Kultivierung benötigen sie bluthaltige Medien und 5 bis 10% CO₂ (s. Abb.4). Ausgangspunkt für schwere Meningokokkeninfektionen ist der Nasopharynx, wobei 5 bis 10% der Bevölkerung Keimträger sind, wo sie sich symptomlos oder unter dem Bild einer Pharyngitis vermehren und über spezifische Adhärenzmechanismen über die Schleimhaut in den Organismus eindringen können. Dort besiedeln sie sekundär vor allem das ZNS. Sie können aber auch durch hämatogene Streuung die Lunge, das Endokard oder die großen Gelenke befallen. Die Diagnose umfasst den mikroskopischen und kulturellen Nachweis des Erregers. Da sie auch den Respirationstrakt befallen können, sind sie als Ursache akuten Hustens nicht auszuschließen.

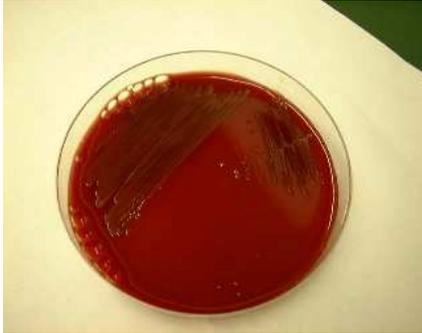


Abb.4: Neisseria meningitidis

Moraxella catarrhalis

Bei den Bakterien dieser Gattung handelt es sich um aerobe, gramnegative, unbewegliche, plumpe Kurzstäbchen, die meist in Diploform, manchmal auch in kurzen Ketten liegen. Sie sind mikroskopisch nicht von den Neisserien zu unterscheiden. Diese Erreger kommen regelmäßig in der physiologischen Mund- und Rachenflora des Menschen vor und können gelegentlich katarhalische Entzündungen des Respirationstraktes in Form von akutem Husten, Sinusitiden, akute Exazerbationen chronischer Bronchitiden und Pneumonien verursachen [2, 9, 10]. Von Neisserien sind sie durch eine positive DNase Reaktion unterscheidbar.

Acinetobacter

Acinetobacter gehört ebenfalls zur Familie der Moraxellaceae. Er ist mikroskopisch als plumpes, kokkoides, manchmal in Diploform auftretendes Kurzstäbchen zu erkennen. Er besiedelt die Umwelt des Menschen und kann so zu nosokomialen Infektionen wie Harnwegsinfekten, Pneumonien, Wundinfektionen und gelegentlich auch zu Sepsen bei Patienten mit Defekten in der Abwehr führen [2, 9, 10]. In der Regel ist er kein Auslöser für akuten Husten. Dieses Symptom ist meist nur bei Entwicklung einer Pneumonie zu beobachten.

1.2.4 Enterobacteriaceae

Escherichia coli

E. coli ist ein gramnegatives, gerades und peritrich begeißeltes Stäbchen. Extraintestinale Infektionen, wie Harnwegsinfekte, entstehen dann, wenn Kolibakterien der eigenen Flora an Stellen des Makroorganismus gelangen, wo sie nicht hingehören und dort Bedingungen vorfinden, die ihre Vermehrung begünstigen. Infektionen des Respirationstraktes bei Immungesunden wurden bisher kaum beobachtet [2, 9, 10, 11].

Klebsiella pneumoniae

Dieses gramnegative Stäbchen ist unbeweglich, bekapselt und wächst auf einfach zusammengesetzten glukosehaltigen Nährböden in Form großer schleimiger Kolonien. Der natürliche Standort von Klebsiella pneumoniae ist bei etwa 10% der Bevölkerung der Intestinaltrakt. Erkrankungen, die durch diesen Erreger hervorgerufen werden und oft schwer verlaufen, sind Pneumonien, Meningitiden, Sepsen, Enteritiden, Harnwegs- und Wundinfektionen. Bei Erkrankungen des Respirationstraktes sind als prädisponierende Faktoren funktionelle Veränderungen der Schleimhaut zu nennen [10].

Hafnia alvei

Hafnia alvei ist peritrich begeißelt und dadurch beweglich. Er gehört ebenso wie die Klebsiella zur Familie der Enterobacteriaceae. Der Erreger befindet sich in Faeces von Mensch und Tier, im Wasser und Erdreich. Hafnia alvei verursacht bei immunsupprimierten Patienten Sepsis, postoperative Wundheilungsstörungen, Pneumonien, Abszesse und Harnwegsinfektionen [10]. In der Regel stellen sie keine Ursache akuten Hustens dar.

Enterobacter cloacae

Der Enterobacter ist ebenfalls peritrich begeißelt. Er kann teilweise im Intestinaltrakt des Menschen nachgewiesen werden, ist jedoch auch als freilebender Saprophyt aus dem Erdreich oder dem Wasser isolierbar. Recht selten wird er als Erreger primärer Infektionen beobachtet. Zur Erkrankung kommt es bei immunsupprimierten Patienten insbesondere nach Selektion durch Antibiotika. Er kann Ursache von Harnwegsinfektionen, Wundheilungsstörungen, Pneumonien, Meningitiden oder Sepsen sein. Auch bei ihm ist davon auszugehen, dass er nicht als Hauptauslöser für akuten Husten gilt.

1.2.5 Haemophile Bakterien

Haemophilus influenzae/ parainfluenzae

Der ebenfalls zur Spezies der Pasteurellaceae gehörende Haemophilus ist ein unbewegliches, oft bekapseltes, fakultativ anaerobes, gramnegatives Stäbchen, das zum Wachstum die Wachstumsfaktoren X (Haemin) und V (NAD^+ , NADP^+) im Kulturmedium benötigt. Der V-Faktor wird als wasserstoffübertragendes Coenzym für Oxidations-Reduktions-Enzyme benötigt und ist in Tier-, Pflanzen- und Bakterienzellen vorzufinden [12, 13]. Der X-Faktor ist mit Haemin gleichzusetzen, einer Eisen-Porphyrinkomplexbindung mit zentralem 3-wertigem Eisen. Das übliche Medium zur Kultivierung des Haemophilus ist der Kochblutagar. Er ist ein typischer Keim der Mucosa des Respirationstraktes und kommt nur beim Menschen vor. Er verursacht bei abwehrgeschwächten Patienten und bei Kindern häufig Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, die sich in erster Linie mit den Symptomen Abgeschlagenheit und akuter Husten zeigen. Bei Kleinkindern kann er auch Meningitiden und Sepsen verursachen. Am häufigsten kommt die akute Exazerbation bei chronischen Bronchitiden vor [10]. Den Erregernachweis erhält man aus dem Bronchialsekret durch mikroskopische und kulturelle Untersuchung oder durch den Nachweis von Antigenen oder Antikörper [10, 12, 13].

1.2.6 Pseudomonaden

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist ein langes, plumpes, gramnegatives Stäbchen, das eine bis mehrere polare Geißeln besitzt. Einige Stämme können eine dicke extrazelluläre Schleimschicht produzieren. Er ist ein fakultativ pathogener Keim, der sich in feuchtem Milieu vermehrt und vor allem bei der cystischen Fibrose häufig isoliert werden kann. Kolonien, die auf Nähragar wachsen, zeigen oft einen Metallglanz (s. Abb.5). Der Pseudomonas dringt meist über Verletzungen in das Gewebe ein, da seine invasiven Fähigkeiten nur gering ausgeprägt sind. Die wichtigsten Infektionen sind Pneumonien bei cystischer Fibrose oder bei beatmeten Patienten, Infektionen bei Verbrennungswunden, postoperative Wundinfekte, chronische Pyelonephritiden, Endokarditiden und Sepsen [10, 14]. Ein akuter Husten kann hinweisend auf den Befall des Respirationstraktes sein.



Abb.5: *Pseudomonas aeruginosa*

1.2.7 Pasteurellae

Pasteurella

Sie kommen bei Tier und Mensch als Bestandteil der normalen Schleimhautflora vor. Als Erreger humaner Infekte spielen sie nur eine untergeordnete Rolle. Gelangt der Keim über die Schleimhaut in den Blutkreislauf und liegt eine Abwehrschwäche vor, dann entstehen je nach Eintrittspforte entweder lokale Wundinfektionen mit Lymphadenitis, subakute bis chronische Infekte der tiefen Atemwege oder Infektionen des ZNS [10, 11]. Ein Hustenreiz ist nicht immer vorzufinden.

1.2.8 *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasmen sind die kleinsten, freilebenden und auf zellfreien Nährböden anzüchtbaren Mikroorganismen, die je nach Zellform einen circa 300 bis 800nm großen Durchmesser aufweisen. Da sie keine Zellwand besitzen, sind sie resistent gegen viele Antibiotika und in ihrer Form sehr vielgestaltig. In den meisten ihrer Eigenschaften ähneln sie jedoch den Bakterien. Die drei wichtigsten humanpathogenen Spezies sind *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum*. *Mycoplasma pneumoniae* finden sich auf den meisten Schleimhäuten der Atemwege und lösen dort respiratorische Erkrankungen, zum Beispiel Bronchitiden oder die primär atypische Pneumonie, aus. 15 bis 20% aller Pneumonien werden durch diesen Erreger verursacht.

In 10 bis 20% der Fälle verlaufen die Infektionen klinisch inapparent, in 80% der Fälle verursachen sie eine Tracheobronchitis und in 5 bis 10% eine interstitielle Pneumonie mit der Klinik einer atypischen Pneumonie [9, 10, 14, 15].

1.2.9 Candida albicans

Bei der Gram-Färbung erscheint der Erreger als grampositive, sprossende, einen Durchmesser von ca. 5µm aufweisende, ovale Hefe. *Candida albicans* lässt sich auf einfachen Nährmedien kultivieren. Nach 48 Stunden Bebrütung bilden sich auf Agarmedien runde, grauweißliche, eine etwas raue Oberfläche aufweisende Kolonien. Besonders gut wächst *Candida* auf Sabouraud-Agar. Der Erreger kommt physiologischerweise auf der Schleimhaut von Mensch und Tier vor und sind demnach als endogene Infektion bei gestörter zellulärer Immunität zu betrachten. Diabetes, Schwangerschaft, Progesterongaben sowie eine intensive Antibiotikatherapie, die die normale Bakterienflora beseitigt, wirken prädisponierend. *Candida* kann sekundär die Lunge befallen, wenn eine wegbahnende schwere Grundkrankheit vorliegt [10].

1.3 Antibiotikatherapie bei akuten Atemwegsinfektionen

Der verantwortungsvolle Einsatz von Antibiotika kann definiert werden als "der kosteneffektive Einsatz von Antibiotika, der den maximalen klinisch-therapeutischen Erfolg garantiert bei gleichzeitig minimaler Nebenwirkung und minimaler Entwicklung von Antibiotikaresistenz" (WHO 2000).

Akute Infektionen des Respirationstraktes gehören zu den häufigsten Behandlungsanlässen im ambulanten Bereich [16]. Sie nehmen zudem sowohl eine Spitzenstellung unter den Arbeitsunfähigkeits-Fällen als auch bei der Gesamtdauer bezogen auf alle Krankschreibungen ein [17]. Zur Behandlung dieser Infektionen werden in 50-80% der Fälle Antibiotika verabreicht. Zudem werden dann noch weitaus zu breit wirkende Antibiotika, die eigentlich eher als „Reserveantibiotika“ angesehen werden sollten, in den Einsatz gebracht [18, 19, 20, 21].

Dies geschieht, obwohl bekannt ist, dass Antibiotika in der Regel den Krankheitsverlauf nicht oder nicht nennenswert beeinflussen. Dies ist einmal auf dem Hintergrund zu verstehen, dass bakterielle Infektionen als Ursache für die Entstehung einer akuten Atemwegsinfektion im Gegensatz zur viralen Ursache eher eine untergeordnete Rolle spielen [22]. Darüber hinaus ist erklärend, dass auch ohne Antibiotikum die bronchiale und allgemeine Abwehr des Menschen häufig auszureichen scheint, die überwiegende Mehrzahl auch bakterieller Infekte ohne Antibiotikum zu überwinden.

Trotz der nachrangigen Bedeutung bakterieller Infektionen und trotz der meist ausreichenden „eigenen Abwehrfähigkeit“ eines Menschen wäre es wünschenswert, die klinischen Zeichen - so es sie gibt - einer bakteriellen Infektion mit Zeichen unzureichender Abwehr derselben zu erkennen. In solchen Fällen kann dann eine antibiotische Therapie erforderlich sein. Die antibiotische Behandlung richtet sich dann initial nach dem wahrscheinlichsten Erreger und der Resistenzlage.

1.4 Resistenzen

Dieses Kapitel soll nur einen kurzen Überblick über die bedeutende Thematik der Resistenzentstehung, vor allem im ambulanten Bereich, geben.

Dabei wird darauf hingewiesen, dass diese Problematik in der hier vorliegenden Arbeit nur als Randthema zu bezeichnen ist, zu dem keine systematische Literaturrecherche erfolgt ist.

1.4.1 Erworbene und natürliche Resistenz

Bei der Entwicklung von Resistenzen müssen erworbene und natürliche Resistenzen unterschieden werden.

Erworbene Resistenz

Der Hintergrund für die Zunahme von Keimen, die eine erworbene Resistenz aufzeigen, ist in der Überversorgung, der Fehlanwendung und der Unterdosierung von Antibiotikaverordnungen zu sehen.

1. In den wohlhabenden Ländern werden Antibiotika meist zu häufig verschrieben. Es wird geschätzt, dass in den USA ein Drittel aller Antibiotikaverschreibungen für ambulante Patienten unnötig sind. In einigen Ländern sind Antibiotika sogar auch ohne Rezept erhältlich. Häufiger oder wiederholt unnötiger Einsatz von Antibiotika im Sinne einer **Überversorgung** fördert dann letztendlich die Entwicklung von Resistenzen [22].

2. Ungefähr 50 Prozent aller Verschreibungen sollen hinsichtlich der Wahl des Antibiotikums oder der Indikation falsch sein. Hausärzte verschreiben Antibiotika häufig entgegen besserem Wissen in Bezug auf die Indikation [23]. Die Wahl des Antibiotikums wird außerdem gewöhnlich aufgrund von Erfahrung getroffen, was manchmal zu einem "Ausprobieren" führt. Wenn die erste Behandlung versagt, wird eine andere Antibiotikatherapie versucht. Durch diese **Fehlanwendung** erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung [22].

3. Viele Patienten halten sich nicht an die Verschreibung des Arztes und brechen die Behandlung frühzeitig ab, sobald sie sich besser fühlen. Einige behalten übrig gebliebene Tabletten, um sie für eine spätere Selbstbehandlung einzusetzen. Andere vergessen einfach, die Tabletten zu nehmen oder nehmen sie in Kombination mit Nahrungsmitteln, die die Aufnahme der Antibiotika im Magen reduzieren. Somit wird faktisch eine **Unterdosierung** erreicht [22].

Natürliche Resistenz

Ein Therapieversagen lässt sich auch durch die **natürliche Resistenz** einiger Bakterien gegenüber Antibiotika erklären. Dies zeigt unter anderem eine in entlegenen Gebieten von Afrika (ohne bisherigen Antibiotikagebrauch) durchgeführte Studie. „Resistenzgene“, möglicherweise durch Spontanmutationen ausgelöst, existierten dort schon vor der Einführung von Antibiotika [23].

1.4.2 Internationale Studien zur Resistenzlage

Im folgenden wird ein kurzer Überblick zu den unterschiedlichen Studien im Bereich der Resistenzlage von Erregern akuter Atemwegsinfektionen gegeben. Insgesamt gibt es international auffällig wenige Studien zu Erregern und deren Resistenzen, die aus einem allgemeinärztlichen Setting stammen und dabei Bakterien in Sputen von Patienten mit akutem Husten untersucht haben. Nach diesen wenigen Studien ist unverkennbar, dass Resistenzprobleme, wie sie im Krankenhaus auftreten, in der ambulanten Praxis in der Regel bislang noch keine bedeutende Rolle spielen [24]. Dennoch wird der hohe, auch ambulante, Antibiotikaverbrauch der letzten Jahre immer wieder mit ansteigenden Raten von antibiotisch resistenten Organismen in Zusammenhang gebracht [25].

Vor allem die zunehmende Penicillinresistenz von *Streptococcus pneumoniae* stellt sich weltweit als ernstzunehmendes Problem dar. Dowell [26], Bell [27] und Gomez [28] beschreiben 1994, 1997 und 2002 für Australien, Spanien und Südafrika dabei Resistenzraten in bis zu 40%, für Nordamerika in bis zu 25% der Fälle. Klugman beschreibt eine schwankende Pneumokokkenresistenz gegenüber einem oder mehreren der Antibiotika Penicillin, Erythromycin, Cotrimoxazol und Tetracyclin in den USA im Jahre 1987 von 5-8%, in Spanien von 15-20% [29]. Mainous [30] beobachtet 1998 in Grossbritannien bei Kindern

mit nachgewiesener Pneumokokken-Infektion in der Hälfte der Fälle Resistenzen gegenüber Penicillin und auch gegenüber Cotrimoxazol.

Weit weniger sind die Niederlande, Tschechien, Österreich und Italien von der Penicillinresistenz der Pneumokokken betroffen [31].

Ebenso wie gegen β -Lactamantibiotika treten bei den Pneumokokken auch gegen Makrolidantibiotika Resistenzen auf. Die beschriebenen Raten reichen hier von ca. 1.5% der Fälle in den Niederlanden, bis zu über 40% in Frankreich, Australien und Südafrika [27, 31].

Bei den Haemophili verhält sich die Resistenzlage sehr unterschiedlich. β -lactamase-positive und somit Penicillin-resistente Haemophili konnten je nach Region in Europa in 0-38% der Fälle nachgewiesen werden [31]. 1984 schrieb Schreiner von einer ansteigenden Zahl an penicillinresistenten Haemophili und neuen hämophilen Erregern, die gegenüber Penicillin unempfindlich sind und daher eine natürliche Resistenz besitzen [32].

Resistenzen gegenüber Tetracyclinen scheinen im Allgemeinen seltener aufzutreten [27]. In Italien, Spanien und Frankreich wurden jedoch auch hier Resistenzen in bis zu 20% der Fälle von Marchese im Jahr 2000 gefunden [31].

Gomez [28] beschrieb 1994 in einer Studie, die über 9 Jahre lief, ein lineares Verhältnis zwischen dem erhöhten Antibiotikaverbrauch von Aminopenicillinen, Cotrimoxazol und Makroliden einerseits und der ansteigenden Resistenzentwicklung von Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis andererseits.

Die beschleunigte Resistenzentstehung von Pseudomonas aeruginosa bei Verordnung von Betalactamantibiotika beschreibt Nichols [33] bereits 1985. In 30-40% der Infektionen mit Pseudomonas konnten Resistenzen nachgewiesen werden. Insgesamt macht er in 10-20% der Fälle Behandlungsfehler dafür verantwortlich.

Auf der anderen Seite veröffentlichte Varotto 2001 eine Studie über die Epidemiologie bakterieller Atemwegsinfekte und die bakterielle Empfindlichkeit verschiedener β -Lactamantibiotika, an der 648 Patienten teilnahmen. Bei dieser Studie konnten 551 Keime isoliert werden, die bis auf Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus, durchweg sensibel reagierten [34]. Daraus schloss er, dass die Sensibilität der Erreger immer noch ausreichend groß ist und keine akute Gefahr der Resistenzentstehung vorliegt.

Seine am häufigsten isolierten Erreger waren *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* und *Klebsiella pneumoniae*.

Insgesamt zeigt sich, dass der Anteil von bakteriellen Resistenzen eines Landes stark von Menge und Art der verschriebenen Antibiotika in diesem Land abhängt [17]. So erklärt sich z.B., dass in den skandinavischen Ländern mit strikterer Reglementierung der Antibiotikaverordnung die Zunahme von Resistenzen deutlich geringer ist [31, 35, 36].

Die Interpretation und der Vergleich der internationalen Resistenzlage wird durch unterschiedliche Methoden sowie durch unterschiedliche Settings der einzelnen Studien stark erschwert.

In diesem Zusammenhang ist fernerhin darauf hinzuweisen, dass vermutlich sowohl das Erregerspektrum als auch die Behandlungsstile aufgrund unterschiedlicher Bedingungen und Medizinkulturen in den einzelnen Ländern unterschiedlich sind [19, 21, 31, 37]. Daher können Ergebnisse aus der internationalen Literatur nicht ohne weiteres eins zu eins auf deutsche Verhältnisse übertragen werden. Für Therapieempfehlungen und mögliche Interventionen ist deshalb von Bedeutung, dass die Zielgruppe der Ärzte epidemiologische und therapeutische Daten aus ihrem eigenem Wirkungsbereich erhalten.

Weil es also international nur wenige, meist viele Jahre zurückliegende Studien zu dieser Thematik gibt, und weil für Deutschland überhaupt keine Studien über die ambulante Resistenzlage gefunden wurden, kam es zur Durchführung der vorliegenden Studie, die die Resistenzlage der identifizierten Erreger zu prüfen beabsichtigt [18, 29, 38, 39].

1.5 Bisherige Studien zur Epidemiologie akuter Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich

1.5.1 Systematische Literaturrecherche

Um einen Überblick über die bisher durchgeführten Studien zu bekommen, wurde eine systematische Literaturrecherche über die Datenbank von Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov) für den Zeitraum vom 01.01.1965 bis 31.12.2004 durchgeführt.

Dabei wurde in einem ersten Schritt nach den folgenden MeSHs gesucht, die die in den Klammern angegebenen Ergebnisse einbrachten: „bronchitis“ (18562 Treffer), „respiratory tract infections“ (157349 Treffer), „family practice“ (35439 Treffer), „antibacterial agents“ (100849 Treffer). Das MeSH „cough“ in Zusammenhang mit dem Subheading „etiology“ ergab 6216 Treffer, das MeSH „community-acquired infections“ in Zusammenhang mit dem Subheading „microbiology“ ergab 1347 Treffer. Bei der Kombination dieser MeSHs konnten insgesamt 768 Studien herausgefiltert werden.

Bei den gewählten MeSHs „outpatients“ und „primary health care“ kam es zu keinen weiteren relevanten Treffern.

Um die Suche weiter einzugrenzen wurden in einem zweiten Schritt verschiedene MeSHs miteinander kombiniert. Diese ergaben nachfolgende Trefferquoten:

- 1.cough/etiology AND family practice (37 Treffer)
- 2.cough/etiology AND primary health care (8 Treffer)
- 3.cough/etiology AND bronchitis/microbiology (12 Treffer)
- 4.bronchitis AND primary health care (31 Treffer)
- 5.bronchitis AND family practice (101 Treffer)
- 6.bronchitis/microbiology AND family practice (8 Treffer)
- 7.bronchitis AND community-acquired infections (100 Treffer)
- 8.respiratory tract infections/microbiology AND family practice (115 Treffer).

An die so gefundenen Publikationen wurden dann folgende „Einschlusskriterien“ angelegt:

- ambulante Patienten ab 16 Jahre
- unselektierte Patienten mit akutem produktiven Husten ohne eine antibiotische Vorbehandlung und ohne eine pulmonale Vorerkrankung
- Darstellung der angewandten mikrobiologischen Methodik.

Nach Anwendung dieser Kriterien verblieben 35 Studien. Der Großteil dieser Studien umfasste jedoch nicht eine genaue Erregerbestimmung des produktiven Hustens, sondern beschränkte sich meist auf die Behandlung von akuten Atemwegsinfekten.

Lediglich in 6 Studien war eine genaue Erregerbestimmung durchgeführt worden [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Deshalb können diese Arbeiten grob mit dem methodischen Aufbau und dem Ergebnis der hier vorliegenden Studie gegenübergestellt werden. Tabelle 6 stellt die jeweils in den Studien identifizierten Erreger einander gegenüber.

Bei einer neuen Kombination der MeSHs „Ambulante Pneumonie UND Epidemiologie“ konnten 29 Treffer erzielt werden. Sie beziehen sich ausschließlich auf die Epidemiologie und Erregerverteilung bei ambulant erworbener Pneumonie. Dabei lassen sich schwerpunktmäßig Ergebnisse des Deutschen Kompetenznetzwerkes „Ambulant erworbene Pneumonien“, das eineinhalb Jahre nach Fertigstellung unserer Studie entstanden ist, finden. Bisher sind jedoch keine Publikation über gefundene Keime vorgelegt worden (Stand Feb. 2005) [47, 48, 49]. Die übrigen Treffer bei dieser Suche zeigten keine für unsere Studie relevanten Analysen.

Eine **weitere Suche** nach **deutschen Studien** in Medpilot ergab **keine** relevanten Treffer bei der Kombination der hits „Bronchitis UND Epidemiologie“ (n=11 Treffer) und „Husten UND Epidemiologie“ (n=19 Treffer) (Stand Februar 2005). Dabei wurde nach empirischen Daten beim Deutschen Ärzteblatt, der Karger-Verlagsdatenbank, CCMed, dem Springer-Verlag, dem Thieme-Verlag und der Kluver Datenbank gesucht. Über Leitlinien, wie die der Paul-Ehrlich-Gesellschaft oder der Deutschen Atemwegsliga, erhält man zwar Informationen über Therapieempfehlungen, deren Grundlagen und Ergebnisse jedoch nicht auf deutschen Studien basieren [24, 50, 51, 52]. Bei der Datenbank der Schweizer Gesellschaft für Allgemeinmedizin, der SGAM, konnten 34 Treffer für den „Husten“ und 75 Treffer für „Bronchitis“ gefunden werden. Darunter befanden sich keine weiteren Studien.

1.5.2 Die einzelnen Studien

Es folgt nun eine Darstellung der einzelnen relevanten Studien im Detail.

Stuart-Harris et al. haben **1965** erste Studien über das Erregerspektrum akuter Bronchitiden in Großbritannien im ambulanten Bereich durchgeführt. Der Schwerpunkt war dabei auf das virale Erregerspektrum bei 1888 Patienten - davon 467 Patienten älter als 17 Jahre - gerichtet. Zusätzlich wurden die Abstriche auf Streptokokken hin untersucht. Die Patienten wurden zu 90% aus niedergelassenen Praxen gewonnen. Nur ein Zehntel der Proben stammten aus einem Krankenhaus. Das Probenmaterial, das als Rachen- und/oder Nasenabstrich der 467 beliebigen erwachsenen Patienten gewonnen wurde, die in 24 Praxen behandelt wurden, wurde aerob auf einer Blutagarplatte angezüchtet. Dabei galt als Einschlusskriterium das Vorhandensein von Husten für mindestens 4 Tage. Die Proben wurden dann innerhalb von zwei Stunden weiterverarbeitet. Dabei konnte in 37 Fällen der Nachweis von Streptokokken erbracht werden. [40].

Vernejoux et al. untersuchten von **Dezember 1992 bis März 1993** in 9 Hausarztpraxen in Frankreich das Sputum und Serum von 111 Patienten; davon 29 allerdings mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD). Die Einschlusskriterien bestanden hier aus produktivem Husten plus einem weiteren Symptom, wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Schnupfen, und/oder Thoraxschmerzen. Patienten mit pulmonalen Begleiterkrankungen, wie Tuberkulose, Cystische Fibrose, Bronchiektasen, Krebs oder einer bereits begonnenen Antibiotikatherapie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das Sputum der Patienten wurde mittels einer genauen Anweisung gewonnen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Mundhöhlen vor der Gewinnung desinfiziert wurden. Eine genauere Beschreibung fehlt. Innerhalb von einer Stunde wurden die Proben zur Weiterverarbeitung zu einem Labor transportiert. Von den 111 teilnehmenden Patienten konnten in Sputumproben von 56 Patienten Bakterien kulturell angezüchtet werden. Die häufigsten Erreger waren *Haemophilus influenzae* (n=24) und Pneumokokken (n=15). Andere nachgewiesene Bakterien waren *Staphylococcus aureus* (n=9), *Moraxella catarrhalis* (n=8), *Chlamydia pneumoniae* (n=7) und *Mycoplasma pneumoniae* (n=1). Ab einem Titer von 1/80 in der Komplementbindungsreaktion galt eine Mycoplasmenprobe als positiv. Eine Probe galt in der Gramfärbung mikroskopisch als verwendbar, sobald sich mehr als 25 Leukozyten und weniger als 5 Plattenepithelzellen pro Gesichtsfeld befanden.

Vernejoux legte darüber fest, dass von diesen 56 Patienten mit positivem Sputum, 42 eine bakterielle Infektion hatten. Dabei konnte er keinen signifikanten Unterschied in der Keimart zwischen akuten und chronischen Bronchitiden feststellen.

Zusätzlich testete er die Bakterien hinsichtlich ihrer Resistenz. Dabei stellte er fest, dass von 24 getesteten *Haemophili influenzae* nur 2 und von 15 getesteten *Streptococci pneumoniae* nur 9 sensibel auf Erythromycin reagierten. Ansonsten reagierten die Bakterien weitgehend sensibel auf die getesteten Antibiotika Penicillin G, Ampicillin, Ampicillin plus Clavulansäure, Oxacillin, Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim, Doxycyclin und Erythromycin [41].

Die meisten Studien in diesem Themengebiet wurden bislang von **Macfarlane** durchgeführt. Die erste Studie fand von **November 1990 bis Dezember 1991** über einen Zeitraum von 14 Monaten in einer Gemeinschaftspraxis mit 6 Hausärzten statt. Dabei wurde Sputum, Urin, Speichel, Rachenabstriche und Blut für die Serologie von den jeweils ersten drei Ambulanzpatienten des Tages, insgesamt 206 Patienten, gewonnen. Die Sputumgewinnung wurde, falls notwendig, mithilfe einer Vernebelungsmethode unterstützt. Die Proben wurden noch am selben Tag mit Standardlabormethoden verarbeitet. Gewonnene Sputumproben der Nachmittagssprechstunde wurden bei 4°C gelagert und am nächsten Tag weiterverarbeitet. Der alleinige Nachweis von anzüchtbaren Bakterien galt als Beweis einer bakteriellen Infektion. Es konnten bei diesen Patienten 113 Erreger nachgewiesen werden. In 91 Fällen wurden bakterielle Erreger vorgefunden. Unter diesen Erregern fanden sich Pneumokokken (n=62), Streptokokken (n=4), *Haemophili* (n=18), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Moraxella catarrhalis* (n=4) und jeweils ein *Pseudomonas aeruginosa* und *Mycoplasma pneumoniae*. Dabei spricht er von einer unteren Atemwegsinfektion, wenn alle folgenden Kriterien zutreffen: akuter Husten mit produktivem Sputum, Kurzatmigkeit, Thoraxschmerzen oder auskultatorische Auffälligkeiten, ein oder mehr konstitutionelle Merkmale, wie Fieber, Schwitzen, Kopf-, Glieder- und Halsschmerzen und Schnupfen. Einschränkend gibt er jedoch zu bedenken, dass es keine akzeptierte Definition gibt, um eine LRTI von einer akuten Bronchitis zu unterscheiden.

Erwähnenswert ist, dass er als Erster keinen Zusammenhang zwischen bakteriellem Infekt und purulentem Sputum fand. Wie er allerdings zu dieser Aussage kam, erläuterte er leider nicht [42, 43].

1997 veröffentlichte **Macfarlane** eine weitere Studie, an der 115 Hausärzte und 1089 Patienten mit einer Infektion der unteren Atemwege teilnahmen, um einen Überblick über das Verordnungsverhalten von Hausärzten bei Antibiotika zu erlangen. Bei der Studie erhielten 75% der Patienten ein Antibiotikum, obwohl die Hausärzte diese Therapie selbst nur in 1/3 der Fälle (n=425) als wirklich indiziert ansahen. Bei 22% der Patienten (n=246), die ein Antibiotikum bekamen, sei - so die subjektive Meinung der Hausärzte - eine Antibiotika-Therapie eindeutig nicht notwendig gewesen. Bei der Antibiotika-Verordnung spielen demzufolge neben der Infektionsindikation andere Faktoren, wie der Druck, der vom Patienten ausgeht, die soziale Stellung des Patienten und der subjektiv erlebte Druck, dem sich der Hausarzt ausgesetzt fühlt, den Patienten zufrieden zu stellen, eine große Rolle. 584 Patienten gaben an, ein farbiges Sputum zu produzieren. Von ihnen erhielten 546 ein Antibiotikum. 504 Patienten produzierten ein farbloses Sputum. Davon erhielten lediglich 272 ein Antibiotikum. Ganz offensichtlich trägt also das farbiges Sputum zur Verordnung eines Antibiotikums bei. Das häufigste angewandte Antibiotikum war bei 58% der Patienten Amoxicillin. Bei Patienten, die aus geäußelter ärztlicher Sicht eigentlich keine Antibiotika-Therapie benötigten, wurden in der Regel Tetracycline verordnet, weil sie günstig im Preis sind und, um ganz sicher zu gehen, trotzdem eine Wirkung besitzen [53].

1998 führte **Macfarlane** über 7 Monate in 2 Praxen in Nottingham mit 367 Patienten von mindestens 16 Jahren oder älter eine Folgestudie durch, bei der das Rekonsultationsverhalten nach einer Infektion der unteren Atemwege, die mit Antibiotika behandelt wurde, beobachtet und untersucht worden ist. Dabei verwendete er die selben Einschlusskriterien wie in seiner vorherigen Studie aus dem Jahr 1998. 74 der 367 untersuchten Patienten suchten nach 4 Wochen erneut ihren Hausarzt mit derselben, weiterhin bestehenden Symptomatik auf. Von diesen Patienten wurden Sputum- und serologische Proben gesammelt. Die Sputumproben wurden zur Erregeranzüchtung auf Kulturmedien inkubiert. Zum Nachweis von Streptococcus pneumoniae wurde das Pneumokokkenantigen getestet. Die serologischen Proben wurden zum Nachweis von Viren und atypischen Bakterien weiter verarbeitet. Als Nachweis einer bakteriellen Infektion diente auch in dieser Studie die alleinige Anzüchtbarkeit von Bakterien mit Hilfe von Standardlaboruntersuchungen, die nicht näher beschrieben wurden.

Insgesamt konnten von 41 nachgewiesenen Erregern 3 Bakterien (*Streptococcus pneumoniae* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1)), 12 atypische Erreger (*Mycoplasma pneumoniae* (n=3), *Chlamydia pneumoniae* (n=1), *Chlamydia* spp. (n=1)) und 26 Viren (Influenza Virus (n=13), RSV (n=4), Parainfluenza Virus (n=1), Coronavirus (n=6), Rhinovirus (n=2)) identifiziert werden [44]. Die Kernaussage dieser Studie war, dass Atemwegsinfektionen zwar sehr verbreitet sind, aber man davon ausgehen muss, dass eine Antibiotikatherapie nicht immer von Nutzen ist und deshalb gerade bei einer Re-Konsultation eher die Ausnahme als die Regel darstellen sollte.

2001 veröffentlichte **Macfarlane** eine Studie mit 316 Patienten, die ihren Hausarzt mit Symptomen einer unteren Atemwegsinfektion aufsuchten. Er beschrieb, dass akute Infekte des Respirationstraktes meistens mit Antibiotika behandelt werden ohne nähere Untersuchungen hinsichtlich der Ätiologie vorzunehmen, und es trotzdem angenommen wird, dass in den meisten Fällen Viren die Ursache akuter Bronchitiden darstellen. Ziel der Studie war es, im Verlauf eines Jahres die Inzidenz, die Ätiologie und das Ergebnis dieser akuten Bronchitiden zu untersuchen. Für seine Untersuchungen gewann er Rachenabstriche, Serologien (je n=316) und Sputum (n=273). Die Bakterien wurden durch eine kulturelle Anzucht der Sputumproben, *Chlamydia pneumoniae* anhand von IgM-Nachweis im Serum und diverse Viren, sowie *Mycoplasma pneumoniae* anhand von Kulturen und Genamplifikationen aus Rachenabstrichen nachgewiesen. Im Serum bedeutete ein spezifischer 4-facher Titeranstieg eine virale Infektion oder eine Infektion mit atypischen Erregern; für eine Infektion mit *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* war ein spezifischer 3-facher Titeranstieg ausreichend. Der Nachweis von *Streptococcus pneumoniae* erfolgte anhand von Pneumokokkenkapselantigenen, Pneumokokkenimmunkomplexen und Pneumokokkenoberflächenantigenen.

Bei 173 der 316 Patienten, die ihren Hausarzt aufgrund von Beschwerden im Sinne einer akuten Bronchitis, synonym akute untere Atemwegsinfektion, aufsuchten, konnte Macfarlane unterschiedlich viele pathogene Keime nachweisen; darunter 92 Bakterien bei 82 Patienten, was 26% des Gesamtkollektivs von 316 untersuchten Patienten entspricht, 78 atypische Erreger bei 75 Patienten (*Chlamydia pneumoniae* (n=55), *Mycoplasma pneumoniae* (n=23)) und 61 Viren (Influenza (n=23)). Die 92 Bakterien teilten sich auf in 54 Pneumokokken, 31 *Haemophili influenzae* und 7 *Moraxellae catarrhalis*. Es wird davon ausgegangen, dass eine Virusinfektion in den meisten Fällen als Ursache zugrunde liegt [45].

Mit einer geringen Anzahl an Patienten (n=41) untersuchten **Boldy et al. 1988** das Erregerspektrum bei akutem Husten. Die Art der Patientenselektion blieb dabei unklar. Es bestand lediglich das Einschlusskriterium „keine pulmonale Vorerkrankung“. Die Patienten hatten Symptome wie Schnupfen (71%), Husten (100%), in 90% produktiv, Dyspnoe (62%), positive Auskultationsgeräusche (31%) und Halsschmerzen (57%) [54]. Potentiell pathogene Keime konnten sie in 29% (n=12) der 41 Patienten nachweisen. Dies stellten in 8 Fällen Viren dar und in 6 Fällen Bakterien, davon 3 Mycoplasmen [55]. Trotz dieser - wenn auch erst nachträglich festgestellten - Ergebnisse erhielten bis auf einen Patienten alle ein Antibiotikum. Dabei wurde in den meisten Fällen Erythromycin (n=11), Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure (n=7) oder Tetracyclin (n=5) verordnet. Amoxicillin wurde lediglich in 2 Fällen verschrieben [46].

Chlamydien, Mycoplasmen, Viren

Grayston et al. haben 1993 nachweisen können, dass Pneumonien und Bronchitiden auch durch Chlamydia pneumoniae entstehen können [56]. 12 von 54 seiner Patienten mit akuter Infektion des Respirationstraktes wiesen eine Chlamydien-Infektion auf. Bei 10% der Pneumonien stellt dieser Erreger die Ursache dar. Bei Bronchitiden liegt der Anteil nur bei maximal 6%. Chlamydien spielen demnach anscheinend bei Bronchitiden keine sehr bedeutende Rolle. Er unterzog die Rachenabstriche der Patienten einem indirekten Fluoreszenztest und nahm einen IgM-Titer ≥ 16 und einen IgG-Titer ≥ 512 als Beweis für eine Infektion an.

Thom et al. [57] untersuchten 1994 743 ambulante Patienten mit oberer Atemwegsinfektion mittels Mikroimmunoessay und PCR von Rachenabstrichen auf das Vorhandensein von Chlamydien. Zusätzlich suchten sie mit Komplementfixation nach Mycoplasma pneumoniae, Influenzaviren, RSV (respiratory syncytial virus) und Adenoviren. Dabei konnte bei 21 Patienten eine Chlamydien-, bei 14 eine Mycoplasmen-, bei 47 Patienten eine Influenza-, bei 20 eine RSV- und bei 15 Patienten eine Adenovirus-Infektion nachgewiesen werden.

Falck [58] fand 1994 in Schweden bei 25% der 96 Patienten mit Bronchitis Chlamydia pneumoniae als ursächlich. Obwohl eine Antibiotika-Therapie nicht die Standard-Behandlung darstellt und eine symptomatische Therapie ausreichend wäre, erhielten 63% aller Patienten ein Antibiotikum [59, 60].

Lediglich bei zwei der Patienten konnte eine Mykoplasmeninfektion nachgewiesen werden, so dass man sagen kann, dass Mykoplasmen keine bedeutende Rolle gespielt haben. Die mikrobiologische Untersuchung fand hier 159 km vom Abnahmeort entfernt statt, so dass bezweifelt werden muss, ob bei dem langen Transportweg alle Erreger erfasst werden konnten.

Eine häufige Infektion mit Chlamydien, hauptsächlich bei Pneumonien, wiesen auch Gaillat et al. [61] 1996 nach. Hier konnten in 50% der Fälle Chlamydien bestimmt werden. Bei akuten Bronchitiden konnten immerhin noch in 25% der Fälle diese Erregergruppe aufgezeigt werden.

Wright et al. [62] fanden 1997 ebenso bei 20% der 65 untersuchten Patienten mit chronischer Bronchitis einen serologischen Beweis für eine Chlamydien-Infektion.

Alle Wissenschaftler stimmen darin überein, dass einer Chlamydien-Infektion größere Bedeutung bei chronischem Husten und Pneumonien zukommt. In der hier vorliegenden Studie wurde der Nachweis von Chlamydien vernachlässigt, da im Bereich von akuten Infektionen der Atemwege Chlamydien in allen Untersuchungen keine bedeutende Rolle spielten.

| | Stuart-Harris 1965 (GB) [40] | Vernejoux 1993 (F) [41] | Macfarlane 1991 (GB) [42, 43] | Macfarlane 1997 (GB) [44] | Macfarlane 2001 GB [45] | Boldy 1990 [46] |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Untersuchte Sputen (n) | 1888 (467>17J.) | 111 29 COPD | 198 | 74 | 273 | 41 |
| Isolierte Bakterien (n) | 128 (37>17J.) | 56 | 92 (in 91 Sputen) | 8 | 92 (in 82 Sputen) | 6 |
| Bakterielle Infektion | 128 (7%*) | 42 (38%*) | 91 (46%*) | 8 (11%*) | 82 (30%*) | 6 (15%*) |
| Staphylococcus aureus | | 9 (8%*) | 2 (1%*) | | | |
| Streptococcus pneum. | | 15 (14*) | 62 (31%*) | 2 (3%*) | 54 (20%*) | |
| Streptokokken | 37 (2%*) | 4 (4%*) | 4 (2%*) | | | |
| Neisseria meningitidis | | | | | | |
| Haemophilus influenzae | | 24(22%*) | 16 (8%*) | 1 (1%*) | 31 (11%*) | |
| Haemophilus parainf. | | | 2 (1%*) | | | |
| Pseudomonas aeruginosa | | | 1 (0.5%*) | | | |
| Klebsiella pneumoniae | | | | | | |
| Moraxella catarrhalis | | 8 (7%*) | 4 (2%*) | | 7 (3%*) | |
| Enterobakterien | | 2 (2*) | | | | |
| Escherichia coli | | | | | | |
| Mycoplasma pneumoniae | | (1) (1%*) | 1 (0.5%*) | 3 (4%*) | (23) (8%*) | 3 (7%*) |
| Chlamydia pneumoniae | | 7 (6%*) | | 2 (3%*) | (55)(20%*) | |
| Candida albicans | | | | | | |

Abb.6: Studienvergleich

* Prozentzahl bezogen auf die Sputumgesamtzahl

Dieser Überblick über die wichtigsten ambulanten Studienergebnisse zeigt, dass die einzelnen Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Dies liegt zum großen Teil schon daran, dass **keiner** eine eindeutige Definition einer bakteriellen Infektion angibt. Zum anderen Teil liegt es daran, dass die verschiedenen Settings kaum gleiche Grundvoraussetzungen, wie Einschlusskriterien, Krankheitsdauer, Sputumgewinnung und mikrobiologische Erregerverarbeitung erkennen lassen.

Festgehalten werden kann:

1. Es gibt keine einheitliche Definition einer „Krankheit“, keine identischen Bedingungen für die Keimgewinnung und Keimbestimmung und – nicht unbedeutend – der Einschleusung von Patienten in die einzelnen Studien.
2. Zudem stammen diese Studien aus verschiedenen anderen Ländern mit unterschiedlichen Bedingungen für Antibiotikaverordnungen.
3. Außerdem sind die Studien mehrheitlich Jahre zurückliegend, was bei Fragen der Resistenzentwicklung eine zentrale Problematik darstellt.

1.6 Ergebnisse der Pilotstudie

In einer kleinen Pilotstudie in 10 Allgemeinarztpraxen wurden von Oktober 2000 bis April 2001 im Zeitraum von jeweils 1 Woche bei allen Patienten mit produktivem Husten Sputumproben gewonnen und mikrobiologisch untersucht.

Dabei ließen sich bei 24 (34.8%) von den insgesamt 69 Proben 32 potentielle Erreger nachweisen, die im Folgenden aufgelistet sind: *Haemophilus influenzae* und *parainfluenzae*: n=10 (41.7 %), *Escherichia coli* und andere gramnegative Stäbchen: n=10, *Staphylococcus aureus*: n= 4, *Candida albicans*: n=4, hämolysierende Streptokokken: n=3 und *Moraxella catarrhalis*: n=1 (s. Tab.6).

Bei 7 der 24 positiven Sputumkulturen fanden sich Leukozyten in der Gramfärbung (davon 4-mal reichlich und 3-mal mäßig viele Leukozyten pro Gesichtsfeld. Dies entspräche bei der verwendeten Definition einem Verdacht auf einen bakteriellen Infekt (mit Bakteriennachweis **und** mindestens mäßig vorhandenen Leukozyten) bei einem knappen Drittel der Teilnehmer. Bei der Resistenzbestimmung ließen sich keine artuntypischen erworbenen Resistenzen nachweisen.

Bezogen auf alle Teilnehmer mit akutem produktivem Husten entsprechen diese 7 positiven Sputen 10,2% (bei 69 untersuchten Proben).

| Erreger | Anzahl |
|----------------------------------|--------|
| <i>Haemophilus inf./parainf.</i> | 10 |
| andere gramnegative Stäbchen | 10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 |
| <i>Candida albicans</i> | 4 |
| β-hämolysierende Streptokokken | 3 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1 |
| Gesamt | 32 |

Tab.6: Nachgewiesene Erreger aus der Pilotstudie

2 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Die oben dargestellte Problematik der nicht auf Deutschland und auf heute übertragbaren Befunde aus den vorliegenden wenigen Studien wurde zum Anlass für die hier vorliegende Arbeit genommen, das bakterielle Spektrum im Sputum von Patienten mit akutem produktivem Husten mikrobiologisch zu untersuchen, sowie anhand von Resistenztestungen zu zeigen, wie sich die ambulante Resistenzlage im Raum Düsseldorf darstellt. Die Studie sollte ferner herausfinden, wie häufig eine Therapie bei diesen Patienten mit Antibiotika durchgeführt wurde, und wie häufig dabei überhaupt eine Bakterienbesiedlung vorlag. Hierbei interessierte ferner, ob es Prädiktoren für das Vorliegen eines bakteriellen Infektes gibt. In diesem Zusammenhang sollte auch geprüft werden, ob die Farbe des Sputums – so wie immer wieder behauptet - einen verlässlichen Parameter zur Diagnosestellung einer akuten bakteriellen Infektion darstellt. Dies war insbesondere von Bedeutung, da aus Vorstudien bekannt war, dass Hausärzte dies als Orientierung für ihre Gabe von Antibiotika in diesem Zusammenhang nutzen.

3 Methodik

3.1 Die Praxen

Im November 2001 wurden alle 536 in Düsseldorf, Ratingen und Neuss niedergelassenen Hausärzte (Verzeichnis KV Nordrhein 1998: hausärztlich tätige Internisten, Fachärzte für Allgemeinmedizin und Praktischen Ärzte) angeschrieben und eingeladen, an der hier vorliegenden Studie teilzunehmen. Nach einer kurzen Erläuterung der geplanten Studie wurde ihnen angeboten, alle Sputen von Patienten mit akutem produktivem Husten für einen Zeitraum von zwei mal zwei Wochen unentgeltlich mikrobiologisch untersuchen zu lassen und die Ergebnisse kurzfristig zurückgemeldet zu bekommen (s. Anhang Abb.15).

Um die zügige Erreichbarkeit der Praxen durch einen Kurierdienst, der die Sputen mittags abholte, sicherzustellen, wurden die teilnehmenden Praxen aufgrund ihrer Lage in Düsseldorf in drei Gruppen eingeteilt und dann in dieser Gruppenzugehörigkeit hintereinander eingeschlossen. War die eine Gruppe fertig, wurde mit der nächsten begonnen. Jeweils kurz vor Beginn des Sammelzeitraumes sind die teilnehmenden Ärzte in ihrer Praxis aufgesucht worden. Hierbei wurden sie und auch das Praxispersonal ausführlich über den Studienablauf und die Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien der Studie informiert, die im folgenden Kapitel genau angegeben werden. Sie wurden darüber hinaus für die Sputumsammlung instruiert (s. Anhang Abb.16), die in Kapitel 3.3 ausführlich dargestellt ist. Auf gleichem Wege wurden dabei auch die leeren Sputumröhrchen zur Sputumgewinnung abgegeben. Eine Studienmappe, die den Ärzten überreicht wurde, diente zum Festhalten der Ein- und Ausschlusskriterien und zum Nachlesen der anderen Details, einschließlich der richtigen Sputumgewinnung. Außerdem enthielt die Mappe die Patientendokumentationsbögen (s. Anhang Abb.17), die zusammen mit den Sputumproben der Patienten abgeholt wurden.

Jede Arztpraxis sollte an der Studie für zwei mal zwei Wochen teilnehmen. Zwischen beiden Intervallen war eine Pause von ca. vier Wochen vorgesehen. Dies wurde so organisiert, weil unterstellt wurde, dass zweimal ein kürzerer Zeitraum psychologisch als weniger belastend erlebt wird als die Gesamtzeit hintereinander.

Zusätzlich wurden sie gebeten, im zweiten Intervall jeweils von drei zufälligen Patienten, die eine Sputumprobe abgegeben haben, und von drei weiteren zufällig gewählten Patienten mit akutem Husten, aber *ohne* Auswurf, eine Serumprobe für eine Bestimmung auf Mycoplasmen zu entnehmen.

Ob Sputum- oder Serumproben am Tage angefallen waren, wurde täglich vormittags telefonisch bei jeder Praxis abgefragt. Die Proben wurden dann aus logistischen Gründen bis 13 Uhr von einem Kurierdienst abgeholt und in das Institut für Mikrobiologie der Universität Düsseldorf zur weiteren Verarbeitung durch C. Bormann gebracht.

3.2 Die Patienten – Ein- und Ausschlusskriterien

Die konsekutiv gewonnenen Studienteilnehmer wurden gebeten, eine Sputumprobe und gegebenenfalls eine Serumprobe abzugeben, um diese dann kulturell oder serologisch auf Erreger hin untersuchen zu können. Die teilnehmenden Ärzte wurden gebeten, einen kurzen Dokumentationsbogen über den Patienten auszufüllen. Der Fragebogen gab dabei Informationen zu Geschlecht, Alter, Dauer des Hustens, einer nach der Abgabe eventuell begonnenen Antibiotikaverordnung und zu weiteren Erkrankungen (s. Anhang Abb.17).

Die **Einschlusskriterien** bestanden aus a) dem Behandlungsanlaß akuter produktiver und b) einem Mindestalter von 16 Jahren.

Die **Ausschlusskriterien** bei dieser Studie bestanden für die Patienten zum einen in a) *chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen* und des weiteren in b) einer *bereits vor Sputumabgabe begonnenen Antibiotikatherapie* (s. Anhang Abb.16) und c) einer Hustendauer von mehr als 21 Tagen.

3.3 Sputumgewinnung, Aufbewahrung, Transport

Die Instruktionen zur Sputumgewinnung waren in der Studienmappe vorzufinden (s. Anhang Abb.16). Bei der Sputumgewinnung sollte der Patient den Mund zuerst mit Wasser ausspülen, aus der Tiefe abhusten und dann das gewonnene Sputum in ein bereitgestelltes Sputumröhrchen spucken. Es wurden keine zusätzlichen Methoden, wie zum Beispiel vorherige Salzwasserinhalationen, zur Gewinnung herangezogen. Bis zur Abholung durch den Kurier sollen die Proben im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die Abholung durch den Kurierdienst erfolgte täglich gegen 13 Uhr. Proben, die erst in der Nachmittagssprechstunde gewonnen werden konnten, wurden im Kühlschrank der Arztpraxis bei 4°C zwischengelagert und konnten aus logistischen Gründen erst am nächsten Tag abgeholt werden. Damit waren manche Proben gekühlt bis zu maximal 24 Stunden alt.

3.4 Die mikrobiologische Untersuchung

In der hier vorliegenden Studie wurden die verarbeiteten Sputumproben **per Definition** in drei Ergebnisgruppen eingeteilt. Nach dem derzeitigen Goldstandard der diagnostischen Mikrobiologie waren dies:

- a) eine gesicherte bakterielle Infektionen,
- b) eine nicht mit Sicherheit auszuschließende bakterielle Infektionen, und
- c) eine nicht-bakterielle Infektionen.

Ad a) Eine bakterielle Infektion **gilt als gesichert**, wenn der Nachweis eines gut ausgeprägten Wachstums an anzüchtbaren Bakterien auf einem adäquaten Nähragar auf der einen Seite, und der mikroskopische Beleg eines mindestens mäßig bis reichlichen Auftretens von Leukozyten als Zeichen einer Infektabwehr auf der anderen Seite erbracht werden kann (s. Kap. 3.4.1).

Ad b) Eine bakterielle Infektion **kann nicht vollkommen ausgeschlossen**, muss aber bezweifelt werden, wenn a) zwar ein ausreichend vorhandenes Bakterienwachstum nachgewiesen werden kann, ein Leukozytenvorkommen aber ausblieb, oder aber b) mindestens mäßig Leukozyten gezählt werden konnten, jedoch relevante Bakterien nicht oder in nur geringer Menge anzüchtbar waren.

Ad c) Eine bakterielle Infektion **kann ausgeschlossen werden**, wenn es weder zu einem nennenswertem Bakterienwachstum relevanter Erreger noch zu einer Leukozytenanreicherung im Sputum gekommen ist.

Zusätzlich muß beachtet werden, dass es zu falsch-positiver Befundung kommen kann, wenn durch eine methodisch falsch gewonnene Sputumprobe und die dadurch entstandene *Kontamination* des Sputums durch Keime des Mund- und Rachenraumes, Bakterien angezüchtet werden konnten, die die physiologische Mund- und Rachenflora repräsentieren. Potentiell könnten diese Keime jedoch auch bei Lokalisation in den unteren Atemwegen eine Infektion auslösen.

Bei Vorfinden dieser Konstellation wurde vergleichend das mikroskopische Ergebnis hinzugezogen. Wurden mehr als 25 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld von der Mundschleimhaut gefunden, galt das Material als für die Untersuchung nicht geeignet, weil davon auszugehen ist, dass das Material wesentlich aus dem Mund-Rachen-Bereich, nicht aber aus der Tiefe der Atemwege stammt.

Ohne den Nachweis von Plattenepithelien – bzw. von 25 oder weniger - wird von einer Infektion des Atemwege durch physiologische Keime der Mund- Und Rachenflora ausgegangen.

Ergänzend zu der mikrobiologischen Untersuchung wurden die Sputumproben subjektiv anhand einer festgesetzten Farbskalierung in Form einer Referenzskala in Farblos, Gelblich und Grünlich eingeteilt (s. Abb.7), um einen groben Überblick über mögliche Korrelationen zwischen verfärbtem Sputum und bakteriellem Infekt zu erhalten.



Abb.7: Referenzskala für die Sputumfarbe

3.4.1 Mikroskopische Untersuchung

Um die morphologischen Merkmale der Erreger zu kennzeichnen, wurde von den vorhandenen Sputen eine Gram-Färbung hergestellt. Diese Färbung gibt nach mikroskopischer Analyse mithilfe von Immersionsobjekten eines Mikroskopes, die in ihrer Endauflösung eine 1000fache Vergrößerung ermöglichen, Informationen über Leukozytenvorkommen sowie über Aussehen und Gramverhalten der Bakterien. Für die Gram-Färbung wurde das Material in dünner Schicht auf einen Objektträger aufgetragen, luftgetrocknet und durch Hitze fixiert. Danach wurde das Präparat 2 Minuten zur Darstellung der grampositiven Erreger mit Gentaioviolett gefärbt. Die Farbe wurde abgeschüttet und der Objektträger 2 Minuten mit Lugol'scher Lösung überschichtet. Nun wurde die Probe mit Aceton-Äthylalkohol entfärbt, mit Wasser abgespült und zum Schluss mit Carbofuchsin 1 Minute zur Darstellung der gramnegativen Bakterien gegengefärbt, bevor die Probe mit Wasser wieder abgespült und getrocknet wurde.

Unter Zuhilfenahme der mikrobiologischen Kriterien zur Leukozytenverteilung in mikroskopischen Präparaten konnte eine Einteilung der Leukozytenmenge ermittelt werden. Dabei unterschied man keine Leukozyten (KL), ganz vereinzelt Leukozyten (GVL), wenn 0-5 Leukozyten pro Gesichtsfeld unter dem Mikroskop gesichtet werden konnten, und vereinzelt

Leukozyten (VL), wenn 5-10 Leukozyten pro Gesichtsfeld vorkamen. Von mäßig (ML) Leukozyten kann gesprochen werden, wenn bis zu 100 Leukozyten pro Gesichtsfeld zu erkennen waren, reichlich Leukozyten (RL) bei Leukozytenzahlen über 100 pro Gesichtsfeld und massenhaft Leukozyten (MHL), wenn unter dem Mikroskop ein dichter Rasen beobachtet werden konnte. Dabei wurde ein mindestens mäßig vorhandenes Vorkommen von Leukozyten per Definition als ein Hinweis auf eine bakterielle Infektion angesehen.

3.4.2 Verwendete Verfahren zur Kultivierung und Identifizierung des Keimes

Sowohl für den Nachweis als auch für die Identifizierung von Bakterien ist eine Kultur notwendig. Dazu wurden die Proben auf fünf verschiedene Blutkulturplatten mit Nähragar durch fraktioniertes Beimpfen ausgestrichen, womit sich Reinkulturen von Bakterien herstellen lassen (s. Tab.5). Die verwendeten Nährböden waren die Blutplatte, die Kochblutplatte, die CCH-Platte und die Endoagarplatte. Das gebräuchlichste Anreicherungsmedium stellt die Blutagarplatte dar, die 5% Vollblut enthält.

Fang et al. [48] untersuchten 1999 die unterschiedlichen Wachstumsbedingungen des *Haemophilus influenzae* auf dem Modified Columbia Chocolate Agar (ICCA) und dem standardmäßigen Blutagar (BASS) für die erste *Haemophilus*-Isolation aus Sputum. Dabei zeigte sich, dass *Haemophilus* auf ICCA besser anzüchtbar ist (20%) als auf BASS (13%). Auf diesem Wege konnte die Isolationsrate von *Haemophilus* verbessert werden. Aufgrund dessen wurden bei der Düsseldorfer Hausarzt Husten Studie sowohl ICCA-Platten (Kochblutplatten) als auch standardisierte Blutagarplatten verwendet.

| | Inhalt | Inkubation |
|-----------------|--|------------------------------|
| Blutplatte | 5% Vollblut | CO ₂ -Schrank |
| Kochblutplatte | | CO ₂ -Schrank |
| CCH-Platte | Modifiziertes Columbia-Nährmedium | CO ₂ -Schrank |
| CCH-Platte | Modifiziertes Columbia-Nährmedium | Optochin + Anaerob + 37°C |
| Endoagar-Platte | Selektivnährmedium für Enterobakterien | 37°C |

Tab.5: Verwendete Kulturmedien und deren Inkubation

Eine ausgestrichene Blut-, Kochblut- und CCH-Platte, die mit einem Optochin-Plättchen versehen wurde, das zur Pneumokokkenidentifikation diente, wurde 24 Stunden in einem CO₂-Schrank inkubiert. Eine weitere CCH-Platte wurde in einem Anaerobier-Behälter deponiert. Gemeinsam mit einer Endoagar-Platte zur Differenzierung der gramnegativen Stäbchen wurde sie in einem Brutraum bei 37°Celsius bebrütet. Eine vorläufige Einordnung der Erreger war nach 24 Stunden möglich. Die Ergebnisse wurden mit den Leukozytenergebnissen der Gram-Färbung verglichen und weitere Differenzierungen zur Erregeridentifizierung vorgenommen.

Der Optochintest zum Nachweis des Streptococcus pneumoniae

Die Labordiagnose zum Nachweis von Streptococcus pneumoniae beinhaltet den mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis. Die Unterscheidung der Pneumokokken von anderen α -hämolyisierenden Streptokokken kann aufgrund ihrer größeren Empfindlichkeit gegenüber Optochin (Äthylhydrocuprein) erfolgen, das das autolytische Enzym Muramidase der Pneumokokken aktiviert. Durch die Aktivierung der Muramidase kommt es zur Auflösung der Mureinschicht der Pneumokokkenzellwand. Hierdurch kommt es zu einer Hemmung des Bakterienwachstums, wodurch ein deutlicher Hemmhof um das Optochin-Testplättchen entsteht. Ist der Optochintest zum Nachweis von Pneumokokken nach 24-stündiger Bebrütung positiv ausgefallen, d.h. hat sich ein Hemmhof von mindestens 14mm

Durchmesser um das Optochin-Plättchen gebildet, wurde das Ergebnis mit einem erneuten Optochintest bestätigt. Dabei wurde eine potentielle Pneumokokkenkolonie der Anfangsplatte auf einer CCH-Platte isoliert und wiederum mit einem Optochin-Plättchen im ersten Quadranten des Ausstriches beimpft. Nach 24-stündiger Inkubation im CO₂-Schrank wurde die Platte abgelesen [10]. Fiel der Test positiv aus, wurde von der Reinkultur des Streptococcus pneumoniae ein Antibigramm erstellt, um mögliche Resistenzen ausschließen.

Die Gruppeneinteilung der β -hämolisierenden Streptokokken nach Lancefield

Bei der Einteilung der β -hämolisierenden Streptokokken wurde der Oxoid Strep Plus Test (DR575) eingesetzt. Die Testeinheit ist ein Identifizierungstest und dient zum Nachweis β -hämolisierender Streptokokken der Lancefield-Gruppen A, B, C, F und G. Bei diesem Test wird ein enzymatisches Extraktionsverfahren verwendet. Er greift auf eine modifizierte Säureextraktion mit salpetriger Säure zurück, wodurch die Gruppenantigene, die sich auf der Zellwand der Streptokokken befinden, rasch und ohne Inkubationszeit extrahiert und isoliert werden können. Der Extrakt wird anschließend neutralisiert und die Antigene durch ein Agglutinationsverfahren nachgewiesen.

Dabei wird das zu untersuchende Probenmaterial auf Blutagarplatten neu isoliert und 24 Stunden bei 37°C kultiviert. Zur zusätzlichen Bestätigung muss die Katalase-Reaktion negativ ausfallen. Es werden nun etwa 2-3 Tropfen der blauen Extraktionsreagenz Nr.1 bestehend aus 0.095%igem Natriumazid in ein leeres Reagenzglas gegeben. Hinzu kommen 2-3 Tropfen der farblosen Extraktionsreagenz Nr.2 (0.4N HCl). Der Farbton der Lösung schlägt nun von blau nach gelb-orange um. Nun werden der Reinkultur-Platte mit einer ausgeglühten Öse ca. 5 Kolonien entnommen und in die Lösung gemischt. Es wird die Extraktionsreagenz Nr.3 (0.095%iges Natriumazid) mit ebenfalls 2-3 Tropfen hinzugegeben. Die Lösung, die jetzt auf dem Vortexer gemischt werden muss, erscheint nun erneut blau. Die Lösung ist wieder neutralisiert. Von jedem Latexreagenz A, B, C, F und G wird nun ein Tropfen auf die entsprechenden Reaktionsfelder der Einweg-Reaktionskarte gegeben. Hinzu kommt jeweils ein Tropfen der neutralisierten Lösung. Die Tropfen werden über die gesamte Reaktionsfläche verrieben, bis eine homogene Flüssigkeit entsteht und vorsichtig geschwenkt. Der Test gilt als positiv, wenn bei einem der Identifizierungsreagenzien innerhalb einer Minute eine Agglutination beziehungsweise eine deutlich stärkere Reaktion als bei den anderen Reagenzien eintritt. Hier hat der Erreger mit dem spezifischen Antigen reagiert.

Der Koagulase- und Katalasetest zum Nachweis von Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus wächst in leicht gelben bis goldgelben Kolonien. Die Identifizierung erfolgt mithilfe der Plasmakoagulase, dem Clumping-Faktor oder dem Protein A.

Zum Nachweis des Clumping-Faktors werden einige Kolonien auf einem Objektträger in NaCl und Zitratplasma eingerieben. Im positiven Fall kommt es dabei unmittelbar zu einer Agglutination der Staphylokokkenkolonien, beim negativen Ausfall zu einer homogenen Trübung der Lösung.

Zusätzlich ist eine positive Katalase-Reaktion zu sichern. Dabei wird ein Tropfen Katalase (3%ige H₂O₂-Lösung) auf die Platte oder auf einen mit Kolonien beimpften Objektträger gegeben. Aufsteigende Gasblasen (O₂) zeigen die Anwesenheit des Enzyms an. Es handelt sich bei den Kolonien um Staphylokokken. Ist keine Reaktion zu erkennen, könnte es sich um Streptokokken handeln; Neisserien würden eine positive Oxidasereaktion zeigen.

Der DNase-Test zum Nachweis von Branhamella

Den Nachweis der aeroben, gramnegativen Kurzstäbchen erbringt der DNase-Test. Bei Verdacht auf Moraxellen wird eine DNase-Platte strichweise einmal als negative Kontrolle mit dem Staphylococcus saprophyticus, als positive Kontrolle mit dem Staphylococcus aureus und zusätzlich mit dem zu untersuchenden Keim beimpft. Nach einer 24-stündigen Kultivierung im Brutraum bei 37° Celsius wird die Platte mit HCl überschüttet und wieder abgetropft. Es ist nun um den Staphylococcus-aureus-Impfstrich eine breite Aufhellungszone zu erkennen, die beim Staphylococcus saprophyticus fehlt. Ist nun bei dem zu untersuchenden Impfstrich eine schmale, hauchdünne Aufhellungszone zu erkennen, kann die Probe als positiv abgelesen werden.

Die „Bunte Reihe“

Um die Vermehrung aufrecht zu halten, benötigen Bakterien Energie, die durch den bakterientypischen Stoffwechsel bereitgestellt wird. Dabei sind die verschiedenartigsten Stoffwechselltypen bekannt: Einige Bakterien können Zucker vergären, andere Harnstoff spalten. Diese biochemischen Leistungen der Keime können mit Spezialnährböden geprüft werden. Mit Hilfe geeigneter, den Nährböden zugesetzter Indikatoren können diese spezifischen Stoffwechsellvorgänge anhand des entsprechenden Farbumschlages erkannt

werden. Kein Bakterienstamm ist zu allen bekannten Stoffwechselfvorgängen befähigt. Jeder Stamm zeigt eine Kombination von Stoffwechselfvorgängen, die für ihn charakteristisch sind. Anhand ihrer Stoffwechselaktivität, bzw. durch ihr Muster an Stoffwechselprodukten können viele Bakterien gut identifiziert werden, was im Folgenden bakterienspezifisch erklärt wird. Die Überprüfung dieses Musters mit verschiedenen Indikatormedien wird als „Bunte Reihe“ bezeichnet.

Nachweis von Neisserien (API NH)

Zur Identifizierung von Neisserien auf der Agarplatte bedient man sich des Zytochromoxidase-Tests. Zum Nachweis werden einige Kolonien auf einen Oxidase-Streifen aufgebracht und eine Reaktion abgewartet. Fällt der Oxidase-Test positiv aus, färbt sich der Streifen blau. Ist der Test negativ, verfärbt sich der Streifen nicht.

Neisserien sind Oxidase positiv. Es können Streptokokken und Staphylokokken ausgeschlossen werden.

Das API NH von BioMerieux sa wird zur genauen Identifizierung der Neisserien-Art herangezogen. Anhand von standardisierten Reaktionen und einer speziellen Datenbasis werden *Neisseria*, *Haemophilus* und *Branhamella catarrhalis* identifiziert.

Es besteht aus einem Streifen mit 10 Mikroröhrchen, die dehydrierte Substrate enthalten. Sie ermöglichen die Durchführung von 12 Identifizierungsreaktionen sowie von Penicillinase-Nachweis. Die Stoffwechselprodukte, die während der Inkubation entstehen, bewirken Farbumschläge, entweder direkt oder nach Reagenzzugabe. Nach 2stündiger Inkubation bei 37°C werden die Reaktionen visuell abgelesen. Die Identifizierung erfolgt anhand der in der Arbeitsanleitung enthaltenen Profilliste oder äquivalenter Identifizierungssoftware.

Zur Durchführung des API NH müssen die Bakterien im allgemeinen auf Chocolat-Agar, sogenanntem Kochblutagar, in CO₂-angereicherter Atmosphäre bei 37°C angezüchtet werden, um eine optimale Enzymaktivität der Bakterien im API NH Streifen zu erreichen.

Nun wird eine Inkubationswanne vorbereitet und mit einem Wattetupfer mehrere Einzelkolonien vom Agar genommen. Zusammen mit NaCl 0,85% wird eine Suspension hergestellt, die dem McFarland Standard 4 entspricht. Diese Bakteriensuspension wird in die Vertiefungen des Teststreifens pipettiert. Bei den Enzymen Penicillinase, Glucose, Fructose, Maltose, Saccharose, Ornithin-Decarboxylase und Urease, werden nur die Röhrchen mit circa 50µl gefüllt und anschließend mit Paraffinöl überschichtet. Bei den letzten drei Tests, Lipase, alkalische Phosphatase und β-Galaktosidase, werden die Röhrchen und Becher mit circa

150 µl gefüllt.. Die Inkubationswanne wird nun 2 Stunden bei 37°C in aerober Atmosphäre inkubiert. Nach Ablauf dieser Zeit werden die Reaktionen anhand der vorgegebenen Tabelle abgelesen. Dabei werden die Spontanreaktionen auf dem Ergebnisblatt mit einem (+) oder (-) notiert. In den letzten drei Röhrchen werden jeweils 2 Reaktionen, vor und nach Reagenzzugabe, abgelesen. Zur zweiten Ablesung bringt man jeweils einen Tropfen ZYM B Reagenz, einem Gemisch aus Fast Blue BB (0,35g) und 2-Methoxyäthanol (100ml), in das Röhrchen der Lipase und der alkalischen Phosphatase. Damit wird die Enzymaktivität der Prolin Arylamidase und der Gamma-Glutamyl-Transferase getestet. In das letzte Röhrchen wird ein Tropfen JAMES Reagenz, bestehend aus einer J 2183 Verbindung (0,5g) und HCl 1N (100ml), gegeben. Damit kann die Aktivität des Indol nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse werden nach 3minütigem Abwarten abgelesen. Die Identifizierung erhält man nun anhand des numerischen Profils, einer Zahlenkombination bestehend aus 4 Ziffern. Die Penicillinase-Fähigkeit zeigt an, ob ein Keim Penicillinase besitzt und daher nur mit β -lactamasefesten Antibiotika behandelt werden darf.

Nachweis von negativen Stäbchen (API 20E)

Der API 20E ist ein System zur Identifizierung von Enterobacteriaceae und anderen gramnegativen Stäbchen mit Hilfe von 23 standardisierten biochemischen Reaktionen. Der Test besteht aus 20 Mikroröhrchen, die dehydrierte Substrate enthalten. Die Röhrchen werden mit der zu untersuchenden Bakteriensuspension beimpft, wobei die Substrate gelöst werden. Die Stoffwechselprodukte, die während der Inkubation entstehen, bewirken Farbumschläge, entweder direkt oder nach Zugabe von entsprechenden Reagenzien. Die Ablesung der Reaktionen erfolgt mit Hilfe des Analytischen-Profil-Indexes oder der Identifizierungssoftware. Zur Durchführung der Identifizierungsreaktionen wird nun eine Inkubationswanne mit Teststreifen bereitgestellt. Parallel wird mit einer Bakterienkolonie ein Oxidase-Test durchgeführt. Das Ergebnis wird auf dem Ergebnisbogen notiert und geht später mit in die Bewertung ein. Es wird nun eine isolierte Bakterienkolonie vom Nähragar gehoben und zusammen mit 0,85%iger NaCl-Lösung homogenisiert. Diese Bakteriensuspension wird mit einer Pipette in die Röhrchen des Teststreifens gefüllt. Dabei werden die Röhrchen und Becher der Substrate Natriumcitrat, Natriumpyruvat und Gelatine komplett gefüllt, während bei den restlichen nur die Röhrchen gefüllt werden. Die Enzyme Arginindihydrolase, Lysin-Decarboxylase, Ornithin-Decarboxylase, H₂S-Bildung und Urease werden nach der Beimpfung mit Paraffinöl überschichtet, während die restlichen Röhrchen nur halb gefüllt

bleiben. Die Inkubationswanne wird abgedeckt und 24 Stunden bei 37°C aerob inkubiert. Am nächsten Tag werden alle Spontanreaktionen abgelesen und auf dem Ergebnisblatt notiert.

Nachweis von negativen Stäbchen (API 20NE)

Der API 20NE ist ein standardisiertes System mit 8 konventionellen und 12 Assimilations-Reaktionen zur Identifizierung nicht anspruchsvoller, gramnegativer Stäbchen, die nicht zur Familie der Enterobacteriaceae gehören, wie zum Beispiel Pseudomonas, Acinetobacter und Moraxella. Der Test besteht aus 20 Mikroröhrchen, die dehydrierte Substrate oder Medien enthalten. Die Röhrchen mit den konventionellen Tests werden mit der zu untersuchten Bakteriensuspension beimpft, wodurch die Substrate gelöst werden.

Die Stoffwechselprodukte, die während der Inkubation entstehen, bewirken Farbumschläge, die entweder direkt oder nach Zugabe entsprechender Reagenzien zu erkennen sind.

Die Röhrchen für die Assimilationsreaktionen werden mit einem Minimalmedium beimpft. Die Bakterien wachsen nur dann, wenn sie das entsprechende Substrat verwerten können. Die Ablesung der Reaktionen erfolgt mit der Ablesetabelle, die Identifizierung mit Hilfe des Analytischen-Profil-Indexes oder der äquivalenten Identifizierungssoftware. Wie auch bei dem API 20E wird auch hier mit einer Bakterienkolonie ein Oxidase-Test durchgeführt, dessen Ergebnis auf dem Ergebnisbogen notiert wird. Bei der Durchführung werden 1 bis 4 Kolonien des Erregers vom Nähragar abgehoben und mit 2ml 0,85%iger NaCl-Lösung eine Suspension entsprechend dem Trübungsstandard McFarland 0,5 hergestellt. Dann werden mit dieser Suspension die ersten 8 Röhrchen des Teststreifens gefüllt. Das entspricht den Substraten KNO₃, Tryptophan, Glucose, Arginin, Harnstoff, Äsculin, Gelatine + Tusche und p-Nitro-Phenyl-β-D-Galactopyranosid. Die Substrate Glucose, Arginin und Harnstoff werden mit Paraffinöl überschichtet. Nun wird eine Ampulle AUX Medium, bestehend aus 2g Ammoniumsulfat, 1,5g Agar, 82,8g Anorganische Salze, 250mg Aminosäuren, 35,9mg Vitamine und Nährsubstrate und 0,04M Phosphatpuffer in 1000ml mit einem pH-Endwert von 7,0-7,2, geöffnet, und dorthinein 200µl der oben genannten Suspension gebracht und homogenisiert. Nun werden mit dieser neuen Suspension die Röhrchen und Becher der restlichen Assimilationstests Glucose, Arabinose, Mannose, Mannit, N-Acetylglucosamin, Maltose, Gluconat, Caprat, Adipat, Malat, Citrat und Phenylacetat gefüllt. Die Inkubationswanne wird 24 Stunden bei 30°C inkubiert und dann mit Hilfe der Tabelle abgelesen. Zum Nachweis der NO₃-Reaktion wird jeweils ein Tropfen NIT 1, bestehend aus 0,4g Sulfanilsäure, 30g Essigsäure und 70ml H₂O, und ein Tropfen NIT 2, bestehend aus 0,6g

N,N-Dimethyl-1-Naphtylamin, 30g Essigsäure und 70ml H₂O, in den Becher gegeben, 5 Minuten abgewartet und dann abgelesen.

3.4.3 Resistenzbestimmung

Resistenzbestimmung für grampositive Kokken

Bei einer Identifizierung von grampositiven Kokken, die potenziell pathogen im Respirationstrakt wirken können, wurde eine Resistenzbestimmung durchgeführt. Dabei wurden einige isolierte Kolonien des Erregers mit einer Öse vom Nähragar entnommen und in eine 20ml Traubenzucker-Brühe gebracht. Diese wurde mit dem Vortexer gut aufgeschüttelt. Anschließend wurde diese Suspension auf drei Müller-Hinton-Platten mit Blut, die einen speziellen Nähragar enthalten, verteilt [9]. Nach kurzem Einwirken wurde die überschüssige Suspension auf den Platten mit einer Pumpe abgesaugt. Die beimpften Platten wurden, nachdem sie getrocknet waren, mit verschiedenen Antibiotika-Plättchen gestempelt (s. Tab.4), mit einem Deckel verschlossen und in CO₂-angereicherter Atmosphäre 24 Stunden inkubiert. Die Antibiotikareihe bei einer Resistenzbestimmung von grampositiven Keimen besteht aus den Penicillinen Penicillin, Oxacillin, Ampicillin, Ampicillin mit Sulbactam, Piperacillin, Mezlocillin, Piperacillin mit Tazobactam, den Cephalosporinen Cefazolin, Cefuroxim, den Carbapenemen Imipenem und Meropenem, dem Aminoglykosid Gentamicin, Netilmicin, den Gyrasehemmern Levofloxacin und Ciprofloxacin, ferner Cotrimoxazol, dem Makrolidantibiotika Erythromycin, dem Lincosamin Clindamycin, den Glykopeptidantibiotika Vancomycin und Teicoplanin, sowie Tetracyclin. Nach 24stündiger Inkubation wurden die entstandenen Wachstumshemmhöfe abgelesen. Ein Hemmhof musste einen bestimmten Durchmesser besitzen, damit der Keim als sensibel gegenüber dem getesteten Antibiotika galt. Die Richtlinien für die Größe des Durchmessers wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) vom Arbeitsausschuss E10 „Chemotherapeutische Untersuchungsmethoden“ des Normausschusses Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normierung e.V. erarbeitet (DIN 58940-3).

Resistenzbestimmung für gramnegative Stäbchen

Konnte ein Keim als gramnegatives Stäbchen identifiziert werden, wurde ein Resistenzbestimmung für gramnegative Stäbchen durchgeführt. Dabei wurde eine Kolonie des Keimes in 20ml Kochsalzlösung gemischt, aufgerüttelt, und auf drei Müller-Hinton-Platten ohne Blut verteilt. Nach kurzer Einwirkzeit wurde der Überschuss an Flüssigkeit mit einer Pumpe abgesaugt, die Platten wurden getrocknet, und mit bestimmten Antibiotika-Plättchen versehen. Danach wurden die Platten abgedeckt 24 Stunden in CO₂-angereicherter Atmosphäre inkubiert. Die getesteten Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen, wie zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa* sind die Penicilline Ampicillin, Ampicillin mit Sulbactam, Piperacillin, Mezlocillin und Piperacillin mit Tazobactam, die Cephalosporine Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim, die Carbapeneme Imipenem und Meropenem, die Aminoglykoside Gentamicin, Tobramicin und Amicazin, die Gyrasehemmer Levofloxacin und Ciprofloxacin und dem Sulfonamid-Kombinationsantibiotikum Cotrimoxazol, sowie Tetracyclin. Nach der Inkubation wurden mit Hilfe einer Schablone die Durchmesser der Wachstumshemmhöfe gemessen und so eine Resistenz oder eine Sensibilität des Keimes auf ein bestimmtes Antibiotikum nachgewiesen.

Resistenzbestimmung für *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*

Zur Durchführung einer Resistenzbestimmung bei Haemophili wurden dem Nähragar mit einer Öse 2 gut isolierte Kolonien entnommen und in 20ml Traubenzucker-Lösung gemischt. Die Lösung wurde homogenisiert und auf drei Kochblutplatten, sowie einem speziellen Nähragar für die sogenannten Ammenfaktoren des *Haemophilus* verteilt [9]. Nach dem Absaugen und Trocknen der Platten wurden diese mit unterschiedlichen Antibiotika-Plättchen versehen. Auf die Ammenplatte wurden die Wachstumsfaktoren X (Haemin), V (NAD⁺/P⁺) und X+V für den *Haemophilus* in Form von dehydrierten Plättchen gebracht. Der *Haemophilus* wird getestet auf Resistenzen gegenüber den Penicillinen Ampicillin, Ampicillin mit Sulbactam, Piperacillin, Mezlocillin und Piperacillin mit Tazobactam, den Cephalosporinen Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim, den Carbapenemen Imipenem und Meropenem, dem Aminoglykosid Gentamicin, den Gyrasehemmern Levofloxacin und Ciprofloxacin, dem Sulfonamid-Kombinationsantibiotikum Cotrimoxazol, sowie dem Makrolidantibiotika Erythromycin und den Tetracyclinen.

Die Platten wurden 24 Stunden im CO₂-Schrank inkubiert und danach abgelesen. Die Platte mit den Wachstumsfaktoren wurde in aerober Atmosphäre im Brutraum 24 Stunden inkubiert. Benötigte der Keim die Wachstumsfaktoren X und Y, handelte es sich dabei um den Haemophilus influenzae. Benötigte er lediglich den Wachstumsfaktor X, handelte es sich um den Haemophilus parainfluenzae.

| Antibiotikum | grampositive Kokken | gramnegative Stäbchen |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Penicillin | X | |
| Oxacillin | | |
| Ampicillin | X | X |
| Ampicillin mit Sulbactam | X | X |
| Piperacillin | X | X |
| Mezlocillin | X | X |
| Piperacillin mit Tazobactam | X | X |
| Cefazolin | X | X |
| Cefuroxim | X | X |
| Cefotaxim | | X |
| Ceftazidim | | X |
| Cefepim | | X |
| Imipenem | X | X |
| Meropenem | X | X |
| Gentamicin | X | X |
| Tobramicin | | X |
| Amicazin | | X |
| Netilmicin | X | |
| Levofloxacin | X | X |
| Ciprofloxacin | X | X |
| Cotrimoxazol | X | X |
| Erythromycin | X | X (Haemophilus) |
| Clindamycin | X | |
| Vancomycin | X | |
| Teicoplanin | X | |
| Tetracyclin | X | X |

Tab.4: Antibiotikareihe für grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen

3.4.4 Serologische Untersuchung

Bakterielle Antigene sind Determinanten auf Zellwand-Lipopolysacchariden, Kapsel-Polysacchariden sowie Proteinen der äußeren Membran, der Pili oder Flagellen.

Antikörpernachweise sind immer dann indiziert, wenn der Erregernachweis nicht oder nur sehr schwer möglich ist; wenn eine Infektion länger zurückliegt oder wenn ein Erregernachweis allein keine pathogenetische Beweiskraft besitzt.

Partikel-Immunoassay

Im letzten Teil der Studie wurde von 56 Patienten Serumproben gewonnen, um diese auf Mykoplasmen-Antikörper zu testen. Dabei wurde in 2 Schritten vorgegangen. Im ersten Schritt wurden die Seren auf unspezifische Mykoplasmen-Antikörper mittels eines *Partikel-Immunoassay* geprüft (Serodia[®]-Myco II, ChB WP 20202, Feb. 2003), um grundsätzlich negative Seren ausschließen zu können.

Dabei wurden Gelatine-Partikel, die mit Zellmembranbestandteilen von *Mycoplasma pneumoniae* sensibilisiert worden sind, zum Patientenserum gegeben.

Bei Anwesenheit von Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae* kann eine Immunkomplexbildung beobachtet werden, wenn die Antikörper mit den Antigenen, hier den Zellmembranbestandteilen, reagieren und agglutinieren.

Testdurchführung

Da Erythrozyten und andere Komponenten im Serum beziehungsweise Plasma die Resultate beeinflussen, ist das Serum vor dem Test zentrifugiert worden.

In U-förmige Mikrotiterplatten wurde nun in die erste Vertiefung 100µl und in jede weitere Vertiefung 2 bis 12 jeweils 25µl eines gebrauchsfertigen Diluents, einem Phosphatpuffer zur Rekonstitution der Gelatine-Partikel und zur Serumverdünnung, gegeben. Danach wurde in die erste Vertiefung 25µl des Patientensersums gegeben. Mit einer Mikropipette wurden nun 25µl aus der ersten Vertiefung in die zweite Vertiefung übertragen und das Ganze bis zur Vertiefung 12 wiederholt und verdünnt. Aus der letzten Vertiefung wurden 25µl verworfen. Durch dieses Verdünnungsverfahren konnten Endverdünnungen von 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560, 1:5120, 1:10240 und 1:20480 in der letzten Vertiefung erhalten werden. Zum Schluss wurden in die zweite Vertiefung 25µl der nicht sensibilisierten

Gelatine-Partikel und in die Vertiefungen 3 bis 12 jeweils 25µl der sensibilisierten Gelatine-Partikel gegeben.

Außerdem wurde ein Kontrollserum angelegt. Dazu wurde in eine neue Spalte in die Vertiefungen 3 bis 12 jeweils 25µl des Phosphatpuffers und in die zweite Vertiefung ein gebrauchsfertiges reaktives Kontrollserum, Kaninchenserum mit Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae*, pipettiert. Das Kontrollserum ist 1:10 verdünnt und besitzt einen Endtiter von 1:320+/- 1 Titerstufe. Mit einer Mikropipette wurden nun 25µl aus der zweiten Vertiefung in die dritte Vertiefung übertragen und dies bis zur achten Vertiefung durchgeführt. Aus der achten Vertiefung wurden 25µl verworfen. Es wurden 25µl nicht sensibilisierte Gelatine-Partikel in die zweite Vertiefung und je 25µl sensibilisierte Partikel in die Vertiefungen 3 bis 8 übertragen. Die Mikrotiterplatte wurde 30 Sekunden gut geschüttelt, abgedeckt und erschütterungsfrei 3 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach 3 Stunden wurden die Agglutinationen abgelesen. Beim Kontrollserum durfte in der zweiten Vertiefung mit nicht sensibilisierten Partikeln keine Agglutination auftreten. Die Bewertung des Patientenseren erfolgte durch den Vergleich mit der Reaktiv-Kontrolle und der Reagenz-Kontrolle. Patientenseren, die dem Ablesebild der Reagenz-Kontrolle mit sensibilisierten Partikeln entsprechen, waren negativ zu bewerten. Zeigten die Patientenseren eine deutlich größere Ringbildung oder auch Netzbildung als jene der Reagenz-Kontrolle, sind sie positiv zu bewerten. Patientenseren, die auf diese Weise einen Endtiter ab 1:40 zeigen, waren als positiv zu bewerten.

ELISA

Im **zweiten Schritt** wurden die positiven Proben einem Enzymimmun(o)assay, dem sogenannten *ELISA (enzyme-linked-immuno-sorbent-assay)* unterzogen (BAG-*Mycoplasma*-EIA, Best.-Nr./Cat.-No.:5242), der speziell das Vorhandensein von akut reagierenden IgM-Antikörpern testet, indem diese mit einem Enzym markiert werden. Die Vertiefungen der Mikrotiterstreifen sind mit einem Ultrasonikat aus *Mycoplasma pneumoniae*-Antigen des Stammes FN beschichtet. Die in der Probe vorhandenen Antikörper binden sich an das Antigen. Nach sorgfältigem Waschen, bei dem alle nicht gebundenen Serumbestandteile entfernt werden, wurde mit Peroxidase konjugiertes Antihuman-IgM hinzugegeben, das sich an die bereits gebundenen Antikörper anlagert. Im anschließenden Waschvorgang wurde überschüssiges Konjugat entfernt. Durch Zugabe des Substrates (TMB) entsteht eine blaue Farbreaktion, die durch Abstoppen mit 1N H₂SO₄ nach gelb umschlägt

und photometrisch gemessen wird. Der Absorptionswert ist proportional zu der in der Probe enthaltenen Konzentration an spezifischen Antikörpern.

Testdurchführung

Das Patientenserum wurde 1:101 in einen Serumverdünnungspuffer (10µl Serum + 1ml Puffer) vorverdünnt. Es wurden nun je 100µl verdünntes Patientenserum sowie die gebrauchsfertigen Kontrollen in die Vertiefungen pipettiert. Als Substratleerwert wurden in die erste Vertiefung 100µl Serumverdünnungspuffer pipettiert. Die Platte wurde aufgeschüttelt, abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Vertiefungen der Streifen mit verdünntem Waschpuffer gewaschen. Pro Waschvorgang wurden dabei circa 300 bis 400µl Waschpuffer in jede Vertiefung pipettiert und nach 15 bis 30 Sekunden verworfen. Die Vertiefungen wurden durch Ausklopfen der Streifen auf Filterpapier getrocknet. Nun wurde in jede Vertiefung 100µl Konjugat pipettiert. Die Platte wird kurz geschüttelt, abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Nach der Inkubation erfolgte erneut ein Waschvorgang wie oben beschrieben. Danach wurden in jede Vertiefung 100µl TMB-Substratlösung gebracht. Die Platte wurde dunkel gestellt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach exakt 10 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 100µl Stopplösung (1N Schwefelsäure) in jede Vertiefung beendet. Nun wird der OD-Wert gemessen. Er stellt die Absorption dar, die in jeder Vertiefung innerhalb von 10 Minuten photometrisch bei 450nm gegen den Substrat-Leerwert gemessen wird und ist bei einem Ergebnis von <0.100 negativ. Ein Ergebnis >0.100 wird als positiv gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Ergebnisse

An der Studie nahmen 36 Arztpraxen teil. Diese lieferten Sputumproben von insgesamt 248 Patienten, von denen insgesamt 16 Patienten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, weil sie den Einschlusskriterien – nach Prüfung in der Studiengruppe – doch nicht entsprachen.

Sechs dieser Patienten mussten wegen vorhandenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, sowie ein Patient wegen einer bereits abgeschlossenen Antibiotikatherapie aus der Untersuchung herausgenommen werden.

Neun Patienten mussten aus der Beurteilung genommen werden, weil sie 15 Jahre oder jünger waren. Von diesen 9 Patienten, 4 Mädchen und 5 Jungen, die zwischen 5 und 15 Jahren waren (Durchschnitt 12 Jahre), hatte keiner eine bakterielle Infektion. 2 erhielten ein Antibiotikum. Sie hatten eine durchschnittliche Hustenzeit von 8 Tagen bis zur Konsultation des Hausarztes und bis auf die 2 Patienten, die ein Antibiotikum erhielten, ein farbloses Sputum.

Bei 36 Arztpraxen und den verbleibenden 232 Sputumproben ergaben sich durchschnittlich 6 Sputumproben pro Praxis. 64% der Praxen (n=23) sammelten zwischen 3 und 13 Proben. Die Spannweite in der Zahl der Sputumproben lag zwischen 1 und 22 Sputen.

Die 232 abgegebenen Sputumproben wurden in 59.9% (n=139) der Fälle von Frauen und in 37.9% (n=88) von Männern im Alter von 16 bis 82 Jahren abgegeben. Der Mittelwert lag dabei bei 43 Jahren. Bei 5 Patienten konnten keine Informationen über Alter und Geschlecht ermittelt werden. Einen genaueren Überblick über die Alters- und Geschlechterverteilung liefert Tabelle 5.

| Alter in Jahren | Männer | Frauen |
|-----------------|--------|--------|
| 16 - 30 (n=60) | 22 | 38 |
| 31 - 60 (n=127) | 51 | 76 |
| 61 - 82 (n=40) | 15 | 25 |

Tab.5: Übersicht über Alter, Geschlecht, Infektion und Antibiotikaverordnung

Die Mehrzahl der Patienten (n=127), nämlich 54.7%, waren mittleren Alters zwischen 31 und 60 Jahren (s. Abb.8). Von diesen Patienten waren 76 weiblichen und 51 männlichen Geschlechts. 60 Patienten, die mit akutem produktivem Husten ihren Hausarzt aufgesucht haben, waren 30 Jahre oder jünger. Darunter befanden sich 38 Frauen und 22 Männer. Das Alter von 40 Patienten lag bei 61 Jahren oder älter. Es handelt sich dabei um 25 Frauen und 15 Männer.

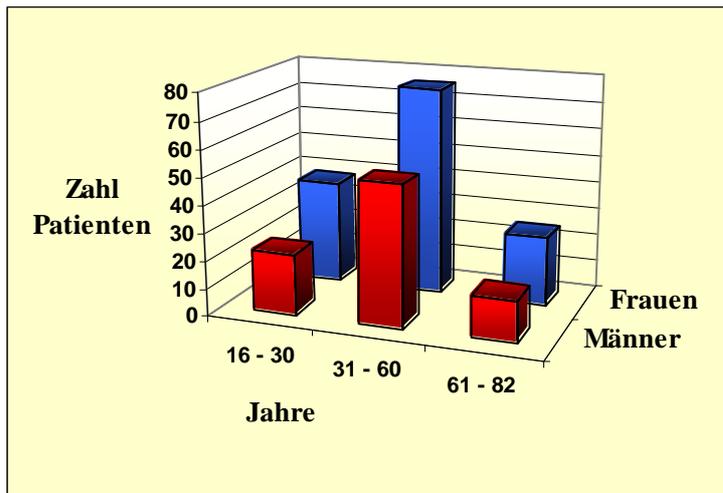


Abb.8: Patientenkollektiv

4.1.1 Tage bis zur Konsultation des Hausarztes

Die Patienten gaben einen akuten Husten zwischen 1 und 21 Tagen bis zur Konsultation Ihres Hausarztes an. Daraus errechnet sich ein Mittelwert der durchschnittlichen Hustenzeit bis zum Arztbesuch von 7.8 Tagen und ein Median von 10.5 Tagen. Allerdings verteilten sich die Patienten recht breit (s. Abb.9).

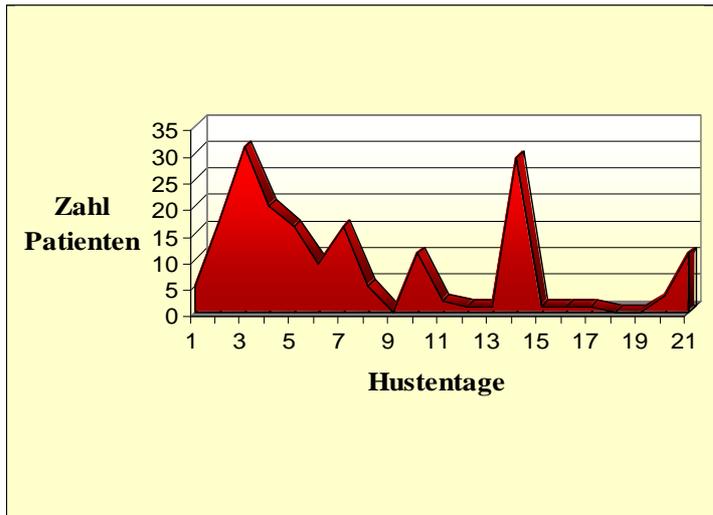


Abb.9: Hustentage bis zur Konsultation des Hausarztes

Patienten stufen anscheinend ihren Husten zum Großteil nach etwa 3 bis 4 Tagen als problematisch ein und wollen dies von ihrem Hausarzt abklären lassen. Eine andere Erklärung läge darin, dass nach 3 Tagen eine Krankschreibung bei Berufstätigen notwendig wird; wenn also der Husten so anhaltend ist, dann wird am 3. Tag auch ein Arztbesuch notwendig. Ein weiterer Teil der Patienten wartet bzw. kann warten: Diese besuchten dann meist zwischen dem 11. und 15. Tag der Hustenzeit ihren Hausarzt.

4.1.2 Co-Morbiditäten

Zusätzlich zum akuten Husten wurden an Co-Morbiditäten angegeben: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz (n=1), KHK (n=1), Aortenklappenstenose (n=1), Mitralklappenersatz (n=1) und pulmonale Hypertonie (n=1); ferner Erkrankungen im Verdauungssystem, wie Colitis ulcerosa (n=1), M. Crohn (n=1) und chronische Hepatitis (n=1); sowie verschiedene andere Erkrankungen, wie Hyperurikämie (n=1), Diabetes mellitus (n=1), Struma nodosa (n=1), Polycythämia vera (n=1), Schlafapnoesyndrom (n=1) und Depressionen (n=1). Insgesamt waren damit nur wenige Patienten – 13 von 232 – mit einer ernsteren Erkrankung belastet.

4.2 Erregerspektrum

Insgesamt wurden 109 Erreger (davon n=9 *Candida albicans*) in 37.5% (n=87) der 232 Sputumproben bestimmt, die pathogen wirksam werden können (s. Abb.10). Dabei nahm *Haemophilus parainfluenzae* mit 22% (n=24) und *H. influenzae* mit 12% (n=13) den größten Anteil ein (Gesamtprozentzahl an Haemophili-Erregern: 34%). *Streptococcus pneumoniae* folgte mit 11% (n=12), β -hämolyisierende Streptokokken mit 16.5% (n=18), *Pseudomonas aeruginosa* mit 5.5% (n=6) und *Moraxella catarrhalis* mit 3.6% (n=4). Die restlichen gramnegativen Stäbchen nahmen einen Anteil von 14.6% (n=16) ein; davon *E. coli* mit 6.4% (n=7).

Für diese Studie ist festgelegt worden, dass ein bakterieller Infekt als gesichert angesehen werden kann, wenn ausreichend Bakterienkolonien zusammen mit einem mindestens mäßigem Vorkommen von Leukozyten nachgewiesen werden konnten. In 26 der insgesamt 87 Bakterien-positiven Sputumproben war dies der Fall (s. Abb.11). Eine bakterielle Infektion kann demnach bei 26 der 87 Proben, bei denen Erreger angezüchtet werden konnten, als gesichert angesehen werden. Das entspricht **11.2%** der 232 Sputumproben. Ein Ergebnis, was sehr ähnlich dem der Pilotstudie ist, wo es 10,2% waren.

Unter den 26 Patienten mit nachgewiesener bakterieller Infektion befanden sich 17 (von 139) Frauen und 9 (von 88) Männer, was auf die jeweilige Gesamtzahl in der Geschlechtsgruppe 12,2% bzw. 10,2% entspricht.

Bei weiteren 25 Patienten (**10.7%** der 232 Patienten) kann **nicht sicher ein bakterieller Infekt ausgeschlossen** werden, weil das Sputum dieser Patienten *entweder* ein Bakterienwachstum *ohne* vermehrte Leukozytenanreicherung (n=6) *oder* eine Leukozytenanreicherung *ohne* anzüchtbare Erreger (n=19) enthielt.

Bei den restlichen 36 Proben - **15.5% der 232 Proben** -, in denen potentiell pathogene Keime nachgewiesen wurden, ist **nicht von einer bakteriellen Infektion auszugehen**, da die gefundenen Keime nicht als ursächlich für bakterielle Infekte im Bereich der Atemwege angesehen werden können oder nur Keime – meist in kleiner Zahl – gefunden wurden, aber eine nennenswerte Leukozytenzahl im Sputum nicht nachweisbar war. Sie werden von uns zur Gruppe der nichtbakteriellen Infekte gezählt.

Insgesamt waren 62.5% (n=145) der Proben negativ, d.h. es konnte in den mikrobiologischen Untersuchungen weder ein ausreichendes Bakterienwachstum, noch mäßig vorhandene Leukozyten nachgewiesen werden. Ein virales Geschehen für den akuten produktiven Husten ist in diesen Fällen die wahrscheinlichste Erklärung.

Tabelle 7 und Abbildung 10 geben eine vollständige Aufstellung über die Erregerverteilung.

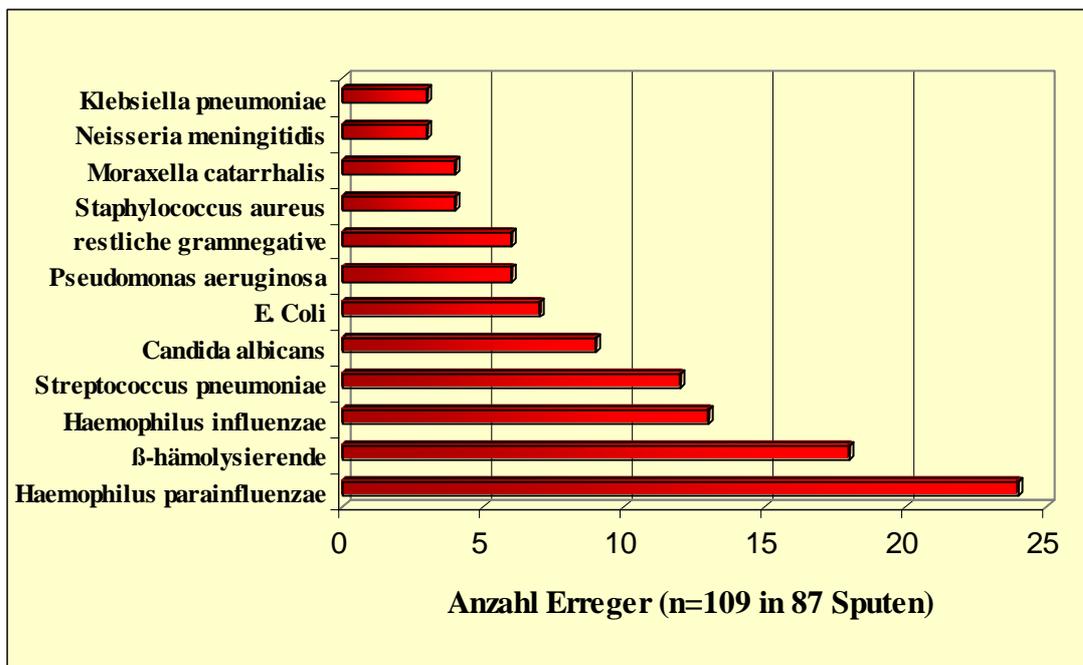


Abb.10: Nachgewiesene Erreger bei 232 getesteten Sputen mit 109 Keimen in 87 keimpositiven Sputen

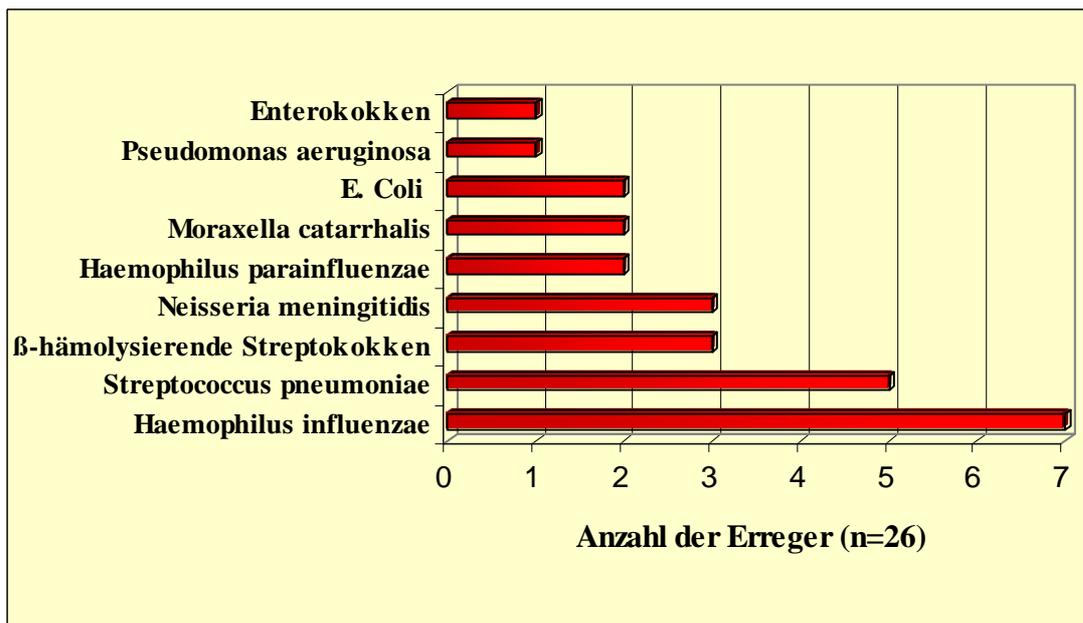


Abb.11: Nachgewiesene Erreger bei vorliegender gesicherter bakterieller Infektion (n=26)

| | Gesamt | Prozentsatz aller Erreger (109=100%) | Prozentsatz aller Sputen mit Keimnachweis (87=100%) | Prozentsatz aller Sputen (232=100%) |
|----------------------------------|-----------|--|---|---|
| positive Kokken | 34 | 31,2 | 39,1 | 14,7 |
| Staphylococcus aureus | 4 | 3,7 | 4,6 | 1,7 |
| Streptococcus pneumoniae | 12 | 11,0 | 13,8 | 5,2 |
| β-häm. Streptokokken (o. Gruppe) | 8 | 7,3 | 9,2 | 3,4 |
| Gruppe A (Str. Pyogenes) | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,4 |
| Gruppe B (Str. Agalacticae) | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,4 |
| Gruppe C | 4 | 3,7 | 4,6 | 1,7 |
| Gruppe G | 4 | 3,7 | 4,6 | 1,7 |
| | | | | |
| negative Kokken | 3 | 2,8 | 3,4 | 1,3 |
| Neisseria meningitidis | 3 | 2,8 | 3,4 | 1,3 |
| | | | | |
| negative Stäbchen | 63 | 57,8 | 72,4 | 27,2 |
| Haemophilus influenzae | 13 | 11,9 | 14,9 | 5,6 |
| Haemophilus parainfluenzae | 24 | 22,0 | 27,6 | 10,3 |
| Pseudomonas aeruginosa | 6 | 5,5 | 6,9 | 2,6 |
| Klebsiellae pneumoniae | 3 | 2,8 | 3,4 | 1,3 |
| Moraxella catarrhalis | 4 | 3,7 | 4,6 | 1,7 |
| Acinetobacter spp. | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,4 |
| Pasteurella spp. | 2 | 1,8 | 2,3 | 0,9 |
| Hafnia alvei | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,4 |
| Enterobacter cloacae | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,4 |
| Nonfermenter spp. | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,4 |
| Escherichia coli | 7 | 6,4 | 8,0 | 3,0 |
| | | | | |
| Hefen | 9 | 8,3 | 10,3 | 3,9 |
| Candida albicans | 9 | 8,3 | 10,3 | 3,9 |

Tab.7: Tabellarische Aufstellung der nachgewiesenen Erreger

4.2.1 Mykoplasmen-Serologie

Bei der Partikel-Agglutination zur Testung auf das Vorhandensein von unspezifischen Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae* reagierten 38 der 56 getesteten Proben positiv, was bedeutet, dass 38 Proben Antikörper gegen Mykoplasmen aufzeigten und einen Titer von mindestens 1:40 aufwiesen. Der höchste nachgewiesene Titer lag bei 1:160.

Die positiven Proben wurden einem zweiten Schritt zur IgM-Antikörperbestimmung einem Enzymimmunoassay unterzogen. Dabei fiel nur ein Testserum positiv mit einem vorhandenen OD-Wert von 0,814 aus (s. Kap. 3.4.4 Serologische Untersuchung). Die übrigen OD-Werte lagen sämtlich unter der Kontrollgrenze von 0,100, was bedeutet, dass hier nicht von einer Infektion auszugehen ist.

4.3 Sputumfarbe und Nachweis einer bakteriellen Infektion

In der Literatur wird die Sputumfarbe häufig als diagnostisches Hilfskriterium genutzt, um eine bakterielle Infektion als gegeben anzusehen. In Tabelle 8 wird aus diesem Grund eine Aufstellung – getrennt nach Altersgruppen – zur Farbe des Sputums, dem Vorliegen einer Bakteriellen Infektion (also nicht nur Keimnachweis) sowie der Verschreibung eines Antibiotikums gegeben.

| Alter in Jahren | Farbiges Sputum hatten | Bakterielle Infektion | Antibiotika erhielten |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 16 - 30 (n=60) | 31 (52%) | 5 (8%) | 14 (23%) |
| 31 - 60 (n=127) | 71 (56%) | 15 (12%) | 49 (39%) |
| 61 - 82 (n=40) | 31 (78%) | 6 (15%) | 11 (28%) |

Tab.8: Übersicht über Altersgruppe, bakterieller Infekt, Antibiotikaverordnung und Farbe des Sputums

Interessant ist, dass zum Beispiel in der mittleren Altersgruppe 56% der 127 Patienten ein farbliches Sputum aufwiesen, aber nur in 15 Fällen der Altersgruppe – also nur 12% - ein bakterieller Infekt nachgewiesen werden konnte. Trotzdem erhielten 39% (n=49) aller Patienten dieser Altersgruppe ein Antibiotikum.

In der ältesten Altersgruppe war das Sputum deutlich am häufigsten mit 78% verfärbt; dennoch war auch in dieser Altersgruppe nur in 15% ein Bakteriennachweis zu erbringen. Insgesamt erhielten deutlich weniger, nämlich 28% der Patienten, ein Antibiotikum.

Eine andere Form der Darstellung ist die Zuordnung von „Bakteriellem Infekt“ zur Sputumfarbe. Dies ist in Tabelle 9 dargestellt. Bei der Auswertung der Sputumfarbe wurden 99 Proben als „farblos“, 98 Proben als „gelblich“ und 35 Proben als „grünlich verfärbt“ eingestuft.

| | Gesamt | Bakterielle Infektion | Bakterielle Infektion nicht auszuschließen | Keine bakterielle Infektion nachweisbar |
|----------------|---------------|------------------------------|---|--|
| Farblos | 99 | 6 | 5 | 88 |
| Gelb | 98 | 13 | 14 | 71 |
| Grün | 35 | 7 | 6 | 22 |
| Summe | 232 | 26 | 25 | 181 |

Tab.9: Verhältnis Sputumfarbe und bakteriellem Infekt bei 232 Patienten

Bei Vorliegen eines gesicherten bakteriellen Infektes (n=26) besaß das Sputum in 77% der Fälle eine gelbliche (n=13) oder grünliche (n=7) Farbe.

Bei 80% der Fälle, bei denen ein **bakterieller Infekt nicht mit Sicherheit auszuschließen** war (n=25), besaß das Sputum ebenfalls ein farbiges Aussehen (n=20).

Die Farbe der Sputen, **bei denen eine bakterielle Infektion ausgeschlossen** werden konnte (n=181), war in 51% der Fälle gelblich (n=71) bzw. grünlich (n=22).

Schon hieraus lässt sich ableiten, dass die Sputumfarbe kein guter Prädiktor für das Vorliegen von bakteriellen Infekten bei akutem produktivem Husten zu sein scheint.

Anhand nachfolgender Tabelle 10 lässt sich die Spezifität und Sensitivität der Sputumfarbe als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion bestimmen. Dabei wurde die Einteilung der Farbe auf „farbig“ und „farblos“ reduziert und die Einteilung dichotom in „gesicherte bakterielle Infektion“ und „kein oder wahrscheinlich kein bakterieller Infekt“ vorgenommen.

| | Bakterielle Infektion | Keine bakterielle Infektion | Summe |
|----------------|------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Farblos | 6 | 93 | 99 |
| Farbig | 20 | 113 | 133 |
| Summe | 26 | 206 | 232 |

Tab.10: Verhältnis Infektion und Sputumfarbe

Aus der Tabelle lässt sich eine Sensitivität eines farbigem Sputums für einen bakteriellen Infekt von 0.77 (95% CI 0.60-0.93) und eine Spezifität von 0.45 (95% CI 0.38-0.52) errechnen. Anders ausgedrückt: 77% aller bakteriellen Infekte wären in dieser Studie über den Befund eines „farbigem Sputum“ zu erfassen. Zugleich aber hätten von denen, die keinen bakteriellen Infekt haben, dennoch etwa die Hälfte, nämlich 55% ein farbiges Sputum (113 der 206 ohne bakteriellen Infekt).

Berechnet man die positive Likelihood Ratio für das „farbige Sputum“, so erhält man einen Wert von 1.40. Ein LR von 1.4 bedeutet, dass sich bei einem farblichem Sputum 1.4-mal so häufig ein bakterieller Infekt wie ohne farbiges Sputum nachweisen lässt.

Die Likelihood Ratio zeigt an, wie stark der Einfluss eines Parameters – hier das verfärbte Sputum - auf die Vorhersage eines bewiesenen Befundes – hier das positive kulturelle Testergebnis - ist. Ein Faktor mit großem Einfluss auf eine Krankheitsvorhersage würde ein Item besitzen, wenn die LR mindestens größer 5 wäre; dies ist hier nicht der Fall..

4.4 Antibiotikaverordnungen

In 32% der Fälle (n=74) wurde den Patienten ein Antibiotikum verordnet. 36% (n=27) der 74 Patienten, die ein Antibiotikum erhielten, wiesen ein farbloses Sputum auf, 63% (n=47) der Patienten hatten ein farbiges Sputum (s. Tab.11). Die Sputumfarbe scheint demnach einen Einfluss auf die Verordnung von Antibiotika zu haben. Hier könnte sich das „Vorurteil“ widerspiegeln, dass farbiges Sputum ein guter Hinweis auf einen bakteriellen Infekt darstellt.

| | Antibiotikum | Kein Antibiotikum | Summe |
|---------|--------------|-------------------|-------|
| Farblos | 27 | 73 | 99 |
| Farbig | 47 | 85 | 133 |
| Summe | 74 | 158 | 232 |

Tab.11: Übersicht Sputumfarbe und Antibiotikaverordnung

Insgesamt kann festgestellt werden, dass nur 12.1% (9/74) der Patienten mit einer Antibiotikaverordnung an einer bakteriellen Infektion litten. Damit bekamen also etwa 90% der Patienten ein Antibiotikum, obwohl später kein bakterieller Infekt nachweisbar war. Umgekehrt ist es so, dass von den Patienten, die einen bakteriellen Infekt hatten, 65% kein Antibiotikum bekamen (17 der 26 Patienten). Dabei soll hier nicht nahegelegt werden, dass ein Antibiotikum notwendig gewesen wäre. Vielmehr soll darauf aufmerksam gemacht werden, dass die „Trefferquote“ von Antibiotika-Verordnungen bei Vorliegen eines bakteriellen Infektes gering ist (s. Tab.12). Hierzu zählt auch, dass 32% derjenigen ohne nachweisbaren bakteriellen Infekt ein Antibiotikum erhielten (65 von 206 Patienten).

| | Bakterielle Infektion | Keine bakterielle Infektion | Summe |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Antibiotikum | 9 | 65 | 74 |
| kein Antibiotikum | 17 | 141 | 158 |
| Summe | 26 | 206 | 232 |

Tab.12: Übersicht zu bakteriellem Infekt und Antibiotikaverordnung

Verwendete Antibiotika

Eine Auflistung der verordneten Antibiotika liefern die Tabellen 13, 14 und die Abbildung 12.

Es wurden in 10 Fällen Aminopenicilline verordnet, in 6 Fällen Cephalosporine (hauptsächlich der 2. und 3. Generation) und in 14 Fällen Tetracycline. Am Häufigsten wurden neuere Makrolide verordnet (n=24). Gyrasehemmer bekamen 6 Patienten, Lincosamine 3 und Sulfonamide 2 Patienten. In 9 Fällen wurde keine Angabe über das verordnete Antibiotikum gemacht.

| Gruppe | Anzahl |
|-------------------------|---------------|
| Aminopenicilline | 10 |
| Cephalosporine | 6 |
| Tetracycline | 14 |
| Makrolide | 24 |
| Gyrasehemmer | 6 |
| Lincosamine | 3 |
| Sulfonamide | 2 |
| Keine Angaben | 9 |
| Gesamt | 74 |

Tab.13: Übersicht über verordnete Antibiotikagruppen

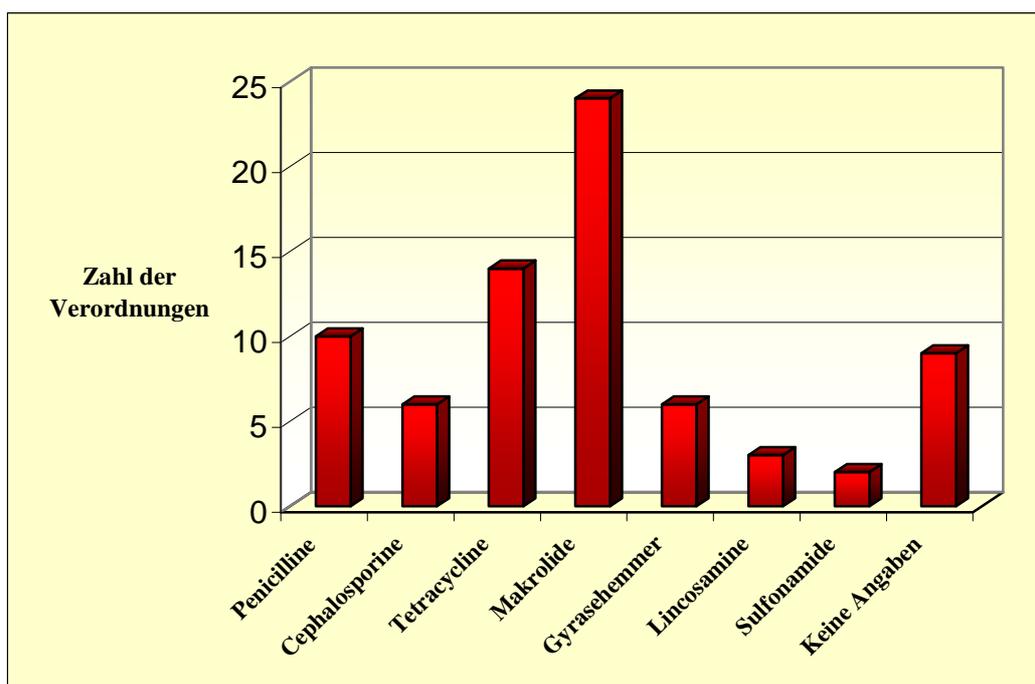


Abb.12: Übersicht über Antibiotikaverordnungen

| Gruppe | Untergruppe | Anzahl |
|----------------|------------------------------|--------|
| Penicilline | Amoxicillin | 10 |
| Cephalosporine | Cefazolin/Cefadroxil | 1 |
| | Cefuroxim | 3 |
| | Cefotaxim/Cefixim/Ceftibuten | 2 |
| Tetracycline | Tetracyclin | 2 |
| | Doxycyclin | 12 |
| Makrolide | Erythromycin | 1 |
| | Roxi-/Azi-/Clarithromycin | 23 |
| Gyrasehemmer | Levo-/Ciprofloxacin | 6 |
| Lincosamine | Clindamycin | 3 |
| Sulfonamide | Cotrimoxazol | 2 |
| Keine Angaben | | 9 |

Tab.14: Übersicht über Antibiotikaverordnungen im Detail

4.5 Resistenzen

Bei 83 nachgewiesenen Erregern, die für eine Infektion des Respirationstraktes verantwortlich hätten sein können, wurde eine Resistenzbestimmung vorgenommen (s. Tab.15). Einige Keime wurden bei sehr geringem Koloniewachstum, was z.B. auf eine geringradige Kontamination und/oder natürliche Besiedelung hindeuten kann, nicht weiter untersucht.

Dabei ergab die Resistenzbestimmung bei **Haemophilus** (n=40), dass 26 Erreger sensibel auf Erythromycin reagierten, während 13 Proben mäßig sensibel bis resistent abgelesen wurden. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da Erythromycin bekanntermaßen eine schlechte Wirkung gegen Haemophilus zeigt.

Bei 3 verschiedenen Haemophilinachweisen fanden sich Resistenzen gegen Ampicillin, Piperacillin und Mezlocillin. Bei einem Haemophilus ist eine Resistenz gegenüber Ampicillin in Kombination mit Sulbactam aufgetreten, was unter anderem als Mittel der Wahl bei Infektionen mit Haemophilus gilt. Zusätzlich sind vereinzelt resistente Haemophili gegen Imipenem und den Gyrasehemmern Levofloxacin und Ciprofloxacin aufgetreten. Ein Haemophilus war resistent gegenüber Tetracyclin.

Von den 4 untersuchten **Staphylokokken** (n=4) war einer Oxacillin-resistent. Gegenüber den anderen untersuchten Antibiotika zeigten sich noch Resistenzen gegen Cotrimoxazol, Gentamicin und Netilmicin.

Bei den **Streptokokken** (n=23) zeigten sich Resistenzen gegen Erythromycin (n=6) und den Glykopeptidantibiotika Vancomycin und Teicoplanin (n=4). Ein β -hämolyzierender Streptococcus wies Resistenzen gegenüber Tetracyclin auf. Auf Penicillin reagierten sie sämtlich sensibel.

Die untersuchten **Neisserien** (n=2) reagierten bis auf bei den Gyrasehemmern und Cotrimoxazol sensibel auf alle getesteten Antibiotika.

Im Bereich der **gramnegativen Stäbchen** (n=14) zeigten sich verschiedene Resistenzen. Bei den 4 untersuchten **Moraxellae pneumoniae** zeigten sich multiresistente Ergebnisse. Auffallend war hier die Resistenz gegenüber Cefazolin (n=2).

Die **Pseudomonaden** wiesen in einem Fall bzw. 2 Fällen Resistenzen gegenüber Piperacillin und Mezlocillin auf. Andere Resistenzen von *Pseudomonas aeruginosa* sind natürlich.

Genauso verhält es sich mit **Klebsiella pneumoniae**. Hier fallen ebenfalls Resistenzen vor allem im Bereich von Piperacillin und Mezlocillin auf.

Bei den getesteten **E. coli** Bakterien fielen keine klinisch relevanten Resistenzen auf.

Bei den gramnegativen Stäbchen **Hafnia alvei**, **Acinetobacter spp.** und **Nonfermenter spp.** fällt zusammenfassend die häufige Resistenz gegenüber der Gruppe der Cephalosporine aller Generationen auf (s. Tab.15).

| Erreger | Staphylococcus aureus | Streptococcus pneumoniae | β -häm. Streptokokken | Neisseria meningitidis | Haemophilus influenzae | Haemophilus parainf. | Moraxella catarrhalis | Pseudomonas aeruginosa | Klebsiella pneumoniae | Hafnia alvei | Acinetobacter spp | E. Coli | Nonfermenter spp |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------|-------------------|---------|------------------|
| Zahl der Testungen n=83 | 4 | 11 | 12 | 2 | 14 | 26 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Penicillin | | | | | | | 100% | 33% | | 100% | | | |
| Oxacillin | 25% | | | | | | | | | | | | |
| Ampicillin | | | | | 7% | 8% | 75% | 66% | 100% | 100% | 100% | | 100% |
| Ampicillin mit Sulbactam | | | | | | 4% | | 66% | 100% | 100% | | | 100% |
| Piperacillin | | | | | 7% | 8% | 50% | 33% | 100% | | 100% | | |
| Mezlocillin | | | | | 7% | 8% | 25% | 66% | 100% | | 100% | | 100% |
| Pipril mit Tazobactam | | | | | | | | | | | | | |
| Cefazolin | | | 8% | | | | 50% | 66% | | 100% | 100% | | 100% |
| Cefuroxim | | | | | | | | 66% | | | 100% | | 100% |
| Cefotaxim | | | | | | | | 33% | | | 100% | | |
| Ceftazidim | | | | | | | | | | | | | |
| Cefepim | | | | | | | | | | | | | |
| Imipenem | | | | | 21% | 8% | | | | | | | |
| Meropenem | | | | | | | | | | | | | |
| Gentamicin | 50% | 100% | 100% | 100% | 79% | 15% | 75% | | | | | | |
| Tobramycin | | | | 100% | | | | | | | | | |
| Amicazim | | | | | | | | | | | | | |
| Netilmicin | 25% | 100% | 100% | 100% | | | 25% | 33% | | | | | |
| Levofloxacin | | | | 100% | 7% | | 25% | | 100% | | | | |
| Ciprofloxacin | | | | 50% | 7% | | 25% | | 100% | | | | |
| Cotrimoxazol | 25% | | | 50% | | | 75% | 33% | | | | | 100% |
| Erythromycin | | 36% | 17% | | 7% | 46% | | 33% | | | | | |
| Clindamycin | | | | | | | | 33% | | | | | |
| Vancomycin | | 18% | 17% | | | | 25% | 33% | | | | | |
| Teicoplanin | | 9% | 17% | | | | 25% | 33% | | | | | |
| Zahl der Tstungen n=34 | 1 | 5 | 7 | 0 | 5 | 11 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Tetracyclin * | | | 14% | | | 9% | | | 100% | | | 66% | |

Tab.15: Übersicht über nachgewiesene Resistenzen bei 83 Erregern in Prozent bezogen auf die untersuchte Gesamtzahl des jeweiligen Keimes

(erworben = rot, natürlich = schwarz) * Tetracyclin wurde nur in 34 Fällen getestet

Was wäre das „ideale Standardantibiotikum“?

Wenn man hier einmal unterstellt, dass akuter produktiver Husten mit einem Antibiotikum behandelt werden sollte und man ohne Resistenztestung im Regelfall handeln müsste, dann stellt sich die Frage, welches Antibiotikum nach der hier vorliegenden Untersuchung im ambulanten Bereich „ideal“ wäre. Wären alle auf Resistenzen getesteten 83 Keime mit **Amoxicillin** "behandelt" worden, so wären in **12 Fällen** (davon 6 gramnegative Stäbchen, 3 Haemophili) **Resistenzen** gegen das verordnete Antibiotikum vorhanden gewesen. Bei **Erythromycin** wären in **21 Fällen** (davon 13 Haemophili, 6 Streptokokken), im Falle von **Tetracyclin** in **6 Fällen** (davon 2 Haemophili, 2 Streptokokken, 2 E. coli) Resistenzen gegen das verordnete Antibiotikum vorhanden gewesen. Die Angaben für Tetracyclin wurden extrapoliert, da hier nur 34 der in Frage kommenden Keime getestet wurden. Da gramnegative Stäbchen bei dem Krankheitsbild „akuter produktiver Husten“ keine herausragende Rolle spielen, kann gesagt werden, dass im Falle einer antibiotischen Therapie auf Amoxicillin als „ideales Standardantibiotikum“ zurückgegriffen werden kann.

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Diskussion der Methode

5.1.1 Sputumgewinnung, Lagerung und Transport

Es gibt einige Methoden, um kultivierbare Proben aus dem Respirationstrakt zu erlangen. Eine einfache und in der Praxis durchführbare Methode stellt die Sputumgewinnung mittels Abhustens dar. Laurenzi et al. untersuchten bereits 1961 die bakteriologische Flora der unteren Atemwege [63]. Sie liefern einen Vergleich zwischen anzüchtbaren Bakterien aus dem Sputum und der bakteriellen Flora von Kulturen aus verschiedenen Lokalisationen des Respirationstraktes bei hospitalisierten Patienten ohne (n=10) und mit sichtbaren Lungenerkrankungen (n=23) und chronischen Bronchitiden (n=19) [64, 65]. Am Beispiel von *Serratia marcescens* hat Laurenzi herausgefunden, dass die Kontamination des Sputums durch pharyngeale Organismen häufig vorkommt und die bakterielle Flora des Sputums deshalb nicht adäquat die Flora des Bronchialtraktes reflektieren muss [63]. Augenscheinlich ist die Methode der Sputumgewinnung mittels Abhusten aufgrund der hohen bakteriellen Kontamination aus der Mundhöhle demnach nicht sehr verlässlich, weil es trotz vorheriger Spülung des Mundes mit Wasser zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann. Bronchiallavage oder gar Punktionen sind zuverlässiger, aber bei dem hier untersuchten Krankheitsbild nicht vertretbar. Für die Gewinnung von Proben in der Praxis stellt daher die Sputumgewinnung mittels Abhustens die einzig durchführbare Methode dar.

Bezogen auf unsere Studie würden obig angesprochene Einschränkungen besagen, dass eher mit weniger real vorhandenen bakteriellen Infektionen zu rechnen wäre, als nachgewiesen wurden. Um diese Art der „Überschätzung“ vorhandener bakterieller Infektionen niedrig zu halten, wurde in der hier vorliegenden Studie eine Definition gewählt, die ein ausreichend vorhandenes Bakterienwachstum *und* zusätzlich eine hinreichende Zahl an Leukozyten - als Anzeichen für eine Infektabwehr – berücksichtigt.. Bei einer Kontamination mit Keimen aus dem Mundraum wären erhöhte Leukozytenzahlen in der Regel nicht zu erwarten.

Varotto beschrieb das Problem der Kontamination und die möglicherweise daraus resultierenden falsch positiven Ergebnisse [34]. Auch er nutzte gewonnenes Sputum zur Anzucht von Erregern aus den Atemwegen. Es ist anzunehmen, dass auch der hier

mehrmals zitierte Macfarlane aufgrund seiner wenig eingrenzenden Definition - Vorkommen von anzüchtbaren Bakterien ohne Mengenangabe - zu einem Ergebnis mit einer großen Anzahl an falsch positiven Ergebnissen gekommen ist.

Im Vergleich zu Rachen- und/oder Nasenabstrichen, die bei Stuart-Harris zur Materialasservation gewonnen wurden, stellt die Sputumgewinnung bei der DHHS eine bessere und reliablere Methode dar, da davon auszugehen ist, dass die Kontamination im Bereich des Rachens zu erheblichen falsch-positiven Ergebnissen führt.

In die gegenteilige Richtung wirken andere methodische Probleme: Lange Lagerungszeit und lange **Transportwege** dürften die Zahl der Keime, die dann zu bestimmen sind, eher verringern. Aus logistischen Gründen fand der Probentransport von den Praxen ins mikrobiologische Labor in der hier vorliegenden Studie zwischen 13 und 14 Uhr statt, so dass später am Tag gewonnene Sputumproben bis zum nächsten Tag im Kühlschrank der jeweiligen Arztpraxis zwischengelagert werden mussten. Es muss demnach angenommen werden, dass es so teilweise zu falsch-negativen Ergebnissen gekommen sein kann.

Auf diese Probleme stießen auch andere Studien, wobei dort teilweise ein Transportweg von bis zu 150km zurückgelegt werden musste [38]. Bislang konnte jedoch keine Studie aufzeigen, bis zu welcher Transportdauer eine Weiterverarbeitung der Keime mit dem Ziel klinisch verwertbarer Ergebnisse noch vertretbar ist.

Hinzuweisen ist darauf, dass in allen oben dargestellten Studien überhaupt keinerlei Aussagen über Lagerungsart und Dauer gemacht wurden.

5.1.2 Definition der bakteriellen Infektion

Das Problem der Definition haben Howie [66], als auch insbesondere schon Shaw und Scadding erkannt [67, 68]. Sie forderten bereits 1952 bzw. 1955 eine klare Nomenklatur zur Abgrenzung zwischen Bronchitis und Pneumonie. Dies ist bis heute nicht gelungen – zumindest nicht in einer für praktisches Handeln handhabbaren Weise.

Ähnliches trifft auf die Differenzierung zwischen „bakteriell“ und „viral“ zu: Shaw sah, dass Ärzte ihre eigene Terminologie entwickeln, um eine akute respiratorische Infektion zu beschreiben. Dabei entstehen Differenzen bei den Diagnosestellungen einer bakteriellen Infektion sowohl unter den hausärztlich tätigen Ärzten, als auch zwischen diesen und den Krankenhausärzten.

So beruht die Aussage, ob eine vorliegende Atmwegsinfektion viraler oder bakterieller Genese ist, doch in den meisten Fällen auf dem subjektiven Erfahrungsschatz des Arztes, weil aus nachvollziehbaren Gründen eine weitergehende Diagnostik bei einem „harmlosen“ Krankheitsbild, wie dem der Bronchitis, in den meisten Fällen nicht betrieben wird.

Selbst bei der Diagnosestellung einer Pneumonie stellen laut Macfarlane Röntgenuntersuchung und Auskultation keine verlässlichen Parameter dar.

Metlay [69] sagt gleichzeitig berechtigt, dass es schwierig sei, ohne eine Röntgen-Thorax-Untersuchung - als Referenzstandard - zur Diagnosestellung einer Pneumonie in Abgrenzung zu einer akuten Bronchitis zu kommen.

Viele Ärzte im ambulanten Bereich verlassen sich aus pragmatischen Gründen auf die Anamnese, den Gesamteindruck der Patienten und die körperliche Untersuchung – selbst wenn sie wissen, daß damit kein zuverlässiges Raster zur Trennung von Bronchitis und Pneumonie vorzunehmen ist oder gar bakterielle von viralen Infekten zu unterscheiden sind. Verschiedene Studien zeigen entsprechend, dass es keine objektivierbaren *klinischen* Merkmale gibt, die eine Pneumonie einigermassen sicher feststellen lassen bzw. ausschließen können [70].

Für wissenschaftliche Untersuchungen hingegen muss man vereinheitlichte – operationalisierte – Bedingungen definieren. Für die Diagnostik einer bakteriellen Infektion sind für Shawn die Gramfärbung und die Sputumkultur die wohl am meisten gebräuchlichsten Tests; man dürfe nur nicht vergessen, dass sie Grenzen haben [71].

Er schreibt sogar auch, dass eine gramgefärbte Probe mit weniger als 10 Plattenepithelien und mehr als 25 Neutrophilen Granulozyten zusammen mit einem identifizierbaren Keim beweisend für eine Pneumonie sei und die Einleitung einer Antibiose rechtfertige. Finegold [72] bestätigt ebenfalls, dass eine gramgefärbte Sputumprobe mit weniger als 10 Plattenepithelien und mehr als 25 polymorphkernigen Leukozyten pro Gesichtsfeld als relativ sicherer Beleg bei der Diagnosestellung einer Pneumonie anzusehen sei. Es ist aber von beiden Autoren, sowie von anderen, nie der Beleg geliefert worden, dass dies am gewählten Goldstandard Röntgen-Thorax- bzw. Thorax-CT wirklich auch so ist.

Zusätzliche Faktoren, die hinweisend für eine bakterielle Infektion sein können, stellen erhöhte Entzündungsparameter, wie eine Leukozytose und Neutrophilie, eine Linksverschiebung und erhöhte CRP-Werte dar. Aber auch hier ist bisher nicht zu zeigen möglich gewesen, dass sie eine ausreichende Sensitivität und Spezifität haben. Zwar zeigen Graffelman et al [73], dass es zu einem bis zu achtfach erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen bei Fieber, Kopfschmerzen, geschwollene Lymphknoten und Schnupfen kommt; dennoch sind die falsch-positiven Befunde hierüber erheblich groß [4, 74, 75].

Außerdem - so ist immer wieder zu hören und zu lesen - soll ein eitriges Sputum auf eine bakterielle Infektion hinweisen [14, 24], was die hier vorgelegte Studie für den akuten Husten nicht bestätigen kann: Der Likelihood ratio mit 1,4 war dazu weitaus zu gering. Macfarlane hat ebenfalls belegt, dass *kein* Zusammenhang zwischen bakteriellem Infekt und purulentem Sputum besteht [42, 43, 76, 77].

5.2 Bakterien

5.2.1 Ergebnis im Vergleich zu anderen Studien

Bei 11% (n=26) der untersuchten Sputen fand sich in der vorliegenden Studie eine bakterielle Infektion als Ursache des akuten Hustens. Dieser Prozentsatz ist fast identisch mit dem der Pilotstudie (10,2%) bei einem Kollektiv von 74 Patienten.

Dabei handelte es sich um folgende bakterielle Erreger: Haemophilus influenzae (n=13) und parainfluenzae (n=24), Streptococcus pneumoniae (n=12), β -hämolyisierende Streptokokken (n=18) und Neisseriae meningitidis (n=3), Moraxella catarrhalis (n=4) und E. Coli (n=7), sowie Pseudomonas aeruginosa (n=6) und Enterokokken (n=6).

Die oben angeführten Studien aus Großbritannien [42, 45] und Frankreich [41], die mittels anderer - in der Regel indirekter - Diagnostik (z.B. CRP-Bestimmung, Serologie) eine Definition des bakteriellen Infektes vornahm, fanden einen Anteil von bakteriellen Infektionen bei etwa 1/3 der untersuchten Patienten. Der höhere Prozentsatz könnte auch damit erklärt werden, dass diese Studien meist nicht angeben, wie die Patienten gewonnen wurden, ob in irgendeiner Hinsicht selektiert wurde - z.B. nach Krankheitsschwere - , bzw. ob diese Studien auch COPD Patienten oder solche mit chronischer Bronchitis eingeschlossen haben.

Vernejoux hat festgelegt, dass von den 56 Patienten mit positivem Sputum 42 eine bakterielle Infektion haben, was rund **38%** der Gesamtpatienten - also in etwa dreimal so hohe Raten wie in der DHSS - entspricht. Dabei hat er genau wie Stuart-Harris keine eindeutige Definition geliefert, nach welchen Kriterien er diese Bestimmungen sowie die Definition eines bakteriellen Infektes durchgeführt hat; zudem sind im Kollektiv Patienten mit chronischer Bronchitis enthalten [41].

In Macfarlanes erster Studie im Jahre 1990 wurden bei 91 von 206 Patienten bakterielle Erreger nachgewiesen, der zur Diagnose eines Bakteriellen Infektes führte und rund 44% der untersuchten Population entspricht [42].

In der späteren Studie von Macfarlane wiesen nur 11% von 74 Patienten überhaupt relevante Bakterien im Sputum auf – was weniger als in der DHSS wäre, legt man – wie in der DHSS – nicht nur den Bakteriennachweis zugrunde, sondern berücksichtigt noch Leukozyten im Sputum [45].

Potentiell pathogene Bakterien konnte Boldy in **15%** (n=6) seiner 41 untersuchten Patienten nachweisen [54]. Darunter befanden sich 3 Mycoplasmen.

Macfarlane kommt in seiner bereits eingangs geschilderten Untersuchung (s. Kapitel 1.5) zu der Schlussfolgerung, dass bakterielle Infektionen häufiger ältere Patienten oder welche mit Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Immunsupprimierte) betreffen. Damit kommt er in diesem Punkt - trotz unterschiedlicher Methodik - zu einem im Wesentlichen identischen Ergebnis wie die DHHS, die bei Patienten älter als 60 Jahre auf eine bakterielle Infektionsrate von 15%, bei im Vergleich 12% (31-60 Jahre) bzw. 8% (16-30 Jahre) der unter 60-jährigen, kommt.

Bezüglich des gefundenen Erregerspektrums unterschieden sich die ausländischen Studien und die Düsseldorfer Hausarzt Husten Studie (DHHS) weniger.

Stuart-Harris et al. konnten 1965 bei 467 Patienten in knapp **8%** der Fälle Streptokokken (n=37) nachweisen [40]. Bei der DHHS konnten 18 Streptokokken kultiviert werden. Das entspricht ebenfalls 8% an der Gesamtsputumzahl von 232.

Bei Vernejoux waren die häufigsten Erreger Pneumokokken (n=15) und Haemophilus influenzae (n=24), was in relativer Übereinstimmung mit der DHHS steht [41].

Unter den Erregern der ersten Studie von Macfarlane aus 1990 fanden sich ganz überwiegend Pneumokokken (n=62), dann aber auch Streptokokken, Haemophili (n=16), Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis und jeweils ein Pseudomonas aeruginosa und Mycoplasma pneumoniae, was in etwa dem Keimspektrum unserer Studie entspricht [42].

Eine Ungenauigkeit dieser Studie stellt hier ebenfalls die fehlende eingegrenzte Definition für eine bakterielle Infektion dar. Für eine bakterielle Infektion war bei dieser Studie allein das Vorhandensein von isolierbaren Bakterien des Respirationstraktes ausreichend. Zudem fanden sich in dieser Studie auch Patienten mit chronischer Bronchitis.

2001 dokumentierte Macfarlane eine Studie, in der er 92 Bakterien in 82 Sputumproben von 316 Patienten (54 Pneumokokken, 31 Haemophili influenzae und 7 Moraxellae catarrhalis) nachweisen konnte[45]. Das entsprechen **26%** bakterielle Infekte. Aber auch in dieser Studie ist nicht klar, was für Patienten eingeschlossen wurden.

Als Resümee kann man sagen, dass sich das Erregerspektrum der einzelnen Studien erwartungsgemäß ähnlich der hier vorgestellten Studie darstellt. Der Prozentsatz der als bakteriell erkrankter Personen ist aber bis zu dreimal so hoch wie in der DHHS. Dies kann sich aus einer deutlich „weiteren“ Definition der bakteriellen Erkrankung und aus der Aufnahme auch von Patienten mit chronischer Bronchitis und/oder COPD erklären.

5.2.2 Mycoplasma pneumoniae

Eine akute Mykoplasmeninfektion kann in 55 von 56 Fällen als unwahrscheinlich angesehen werden, weil ein erhöhter IgM-Titer ausgeschlossen werden konnte.

Bei der einzigen antikörper-nachweisenden positiven Probe müsste ein IgM-Titerverlauf nach 6 Wochen erneut durchgeführt werden, um dann bei einem gesunkenen Titer eine zurückliegende Mykoplasmeninfektion sicherstellen zu können. Man kann jedoch davon ausgehen, dass sich das Ergebnis nicht signifikant ändern würde, da nur bei einem geringen Teil der untersuchten Patienten (n=1), was formal knapp 2% entspricht (95% CI 0.05-9.55), eine akute Mykoplasmeninfektion vorliegen *könnte*. Man kann dabei sagen, Mykoplasmen spielten im Raum Düsseldorf zu diesem Zeitpunkt bei den untersuchten Proben keine Rolle. Die etwa 10% akuten Mykoplasmeninfektionen bei Patienten mit akutem Husten, die in anderen Untersuchungen beschrieben wurden, konnten in unserer Studie daher nicht bestätigt werden. Studien. Die von Hammerschlag im Jahre 2001 angegebenen Prävalenzen beziehen sich auf Pneumonien, die zwischen 1.9% und 30% schwanken sollen [15]. Auch Jonsson et al. konnten 1997 bei 16% der untersuchten Patienten eine Infektion mit atypischen Erregern aufweisen. Aber auch sein Kollektiv bestand aus Krankenhauspatienten mit Pneumonien [78].

5.3 Antibiotikatherapie

5.3.1 Einflüsse auf das Verschreibungsverhalten von Hausärzten

Ebenso wie andere Studien zeigte auch unsere Studie, dass farbiges Sputum kein verlässliches klinisches Zeichen ist, die Patienten herauszufinden, die überhaupt Bakterien im Sinne relevanter Infekte aufweisen: Von 133 Patienten mit einem farbigem Sputum erhielten 47 Patienten ein Antibiotikum. Von den 47 Patienten hatten jedoch lediglich 6 Patienten eine gesicherte bakterielle Infektion. Umgekehrt erhielten so auch etwa ein Drittel der Patienten ohne einen bakteriellen Infekt ein Antibiotikum.

Macfarlane berichtet in seiner Studie mit 1089 Patienten, von denen 75% ein Antibiotikum erhielten, dass sogar die Hausärzte der Patienten nur in 1/3 der Fälle ein Antibiotikum für eigentlich indiziert hielten. In 20% der Fälle hielten sie es sogar für „gar nicht notwendig“, obwohl es verordnet wurde [44, 53]. An diesen beiden Studien kann man erahnen, dass das subjektive Krankheitsempfinden und der daraus entstehende Wunsch des Patienten nach einem Antibiotikum - oder das was der Arzt als Wunsch des Patienten interpretiert - den Arzt anhält, seine Patienten mit einem Medikament zu behandeln [79]. Diese Faktoren scheinen bei der Antibiotikaverordnung sogar eine größere Rolle als die angenommene Infektion selbst zu spielen [80, 81, 82, 83, 84].

Ortqvist verbalisiert 2002 die Problematik der richtigen Diagnosestellung einer bakteriellen Infektion im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen akuter nicht-interventionsbedürftiger Bronchitis und ambulant erworbener therapiebedürftiger Pneumonie. Diese Schwierigkeit der Unterscheidung, so beschreibt er, könnte ein wichtiger Grund für die vielen ambulant verordneten Antibiotika bei mehr als 2/3 der Patienten mit Atemwegsinfektionen sein [85].

Ein weiterer Grund könnte sein, dass Hausärzte denken, ihre Patienten wären sonst nicht zufrieden mit der Behandlung. Auch wenn sich Hausärzte nicht sicher sind, ob eine bakterielle Infektion vorliegt, rechtfertigen sie ihre Antibiotikaverordnung als Prophylaxe, um unangenehme Konsequenzen bzw. Komplikationen dieser Infektion, wie sekundäre bakterielle Superinfektionen bei viraler Bronchitis, zu umgehen.

Die Erkenntnis, dass nicht immer nur klinische Aspekte, wie Lungenauskultation [86], eine erhöhte Temperatur oder „schlechtes Aussehen“ des Patienten, herangezogen werden können, wenn eine antibiotische Therapie erwogen wird, zeigen auch andere Studien. Die Erwartung der Patienten gehört auch hier zu einem der wichtigsten Faktoren bei der Verordnung von Antibiotika [87, 88]. Hausärzte benutzen eigene nicht-medizinische Aspekte bei ihrer Verordnung [89, 90]. Diese beeinflussen eine Antibiotikaverordnung mindestens genauso wie klinische Aspekte [91]. Speziell in Bezug auf ambulant erworbene Atemwegsinfektionen können Antibiotika deshalb überverordnet werden [92, 93].

5.3.2 Antibiotikaverordnungen - DHHS im Vergleich zu Internationalen Studien

Mit einem Anteil von 31% stellt die Summe an verordneten Antibiotika bei akutem Husten einen im Vergleich zu anderen Studien, die in 50% bis 80% der Fälle Antibiotikaverordnungen fanden, bei der Düsseldorfer Hausarzt Husten Studie eine verhältnismässig geringe Rate von Antibiotikaverschreibungen dar [94, 95, 96]. Dies ist sicher zum Teil damit zu erklären, dass durch die Auswahl der teilnehmenden - besonders an dem Thema interessierten - Ärzte ein bias in Richtung „Wenigverschreiber“ von Antibiotika vorgelegen haben kann.

Auch eine erhöhte Verschreibungsrate von Antibiotika bei älteren Patienten, wie sie in der Fachliteratur nahe gelegt und auch von anderen Autoren beschrieben wird [2, 53, 97], konnten wir mit unserer Studie nicht belegen. Aus den Ergebnissen (s. Tab.8 Kap. 4.3) ist ersichtlich, dass Patienten mit dem Risikofaktor „Alter“ (d.h. 61 Jahre oder älter) seltener, und nicht, wie anzunehmen, häufiger eine antibiotische Therapie erhielten als jüngere Patienten zwischen 31 und 60 Jahren: Ältere Patienten erhielten in 28% der Fälle ein Antibiotikum, während Patienten zwischen 31 und 60 Jahren in 39% der Fälle ein Antibiotikum verordnet bekamen. Am kleinsten war die Verschreiberrate bei den jüngeren Patienten zwischen 16 und 30 Jahren (23%).

Ein Erklärungsansatz für das erhöhte Ordnungsverhalten bei der mittleren Altersgruppe könnte mit der Angst der Hausärzte zu begründen sein, dass sie gerade bei den Patienten mit Erwerbsfähigkeit keine verschleppten bakteriellen Infektionen verursachen wollen. Es könnte aber auch sein, dass diese Patienten aufgrund ähnlicher Überlegungen auf ein „schnelles Gesundwerden“ drängen.

5.4 Internationale Resistenzlage

Trotz der schon in Kapitel 1.4 angedeuteten Schwierigkeiten einer vergleichenden Beurteilung der ambulanten Resistenzlage bei Erregern, die Atemwegsinfektionen auslösen können, lassen sich Trends bei den Erregern beschreiben.

In der vorliegenden Studie wurden bei 83 der 109 gefundenen Bakterien Resistenztestungen durchgeführt. Dabei konnte die DHHS keine Resistenzen der Pneumokokken gegenüber Aminopenicillinen nachweisen. Unterschiedlich zu unseren Ergebnissen zeigen die in Kapitel 1.4 dargestellten Studien von Dowell [26], Bell [27], Gomez [28] und Klugman [29] unterschiedlich hohe Resistenzraten von Penicillinen und Cephalosporinen der 3. Generation gegenüber Pneumokokken; hinaufreichend bis zu 40% Resistenz.

Auch Mainous [30] musste in Grossbritannien bei Kindern mit nachgewiesener Pneumokokken-Infektion in der Hälfte der Fälle Resistenzen gegenüber Penicillin und auch gegenüber Cotrimoxazol feststellen.

Weit weniger sind die Niederlande, Tschechien, Österreich und Italien von der Penicillinresistenz der Pneumokokken betroffen [31]. Zur Veranschaulichung dient Tabelle 16.

In der DHHS verhielten sich 7 von 11 getesteten Pneumokokken sensibel gegenüber Erythromycin. Dabei ist aber davon auszugehen, dass die Sensibilität gegenüber neueren Makrolidantibiotika weitaus besser ausfallen würde. Im Gegensatz dazu reichen die Raten von Makrolidresistenz in den oben beschriebenen beiden Studien von ca. 1.5% bis zu über 40% [27, 31].

| Studie | DHHS | Dowell [26] | Bell [27] | Gomez [28] | Klugman [29] | Mainous [30] | Marchese [31] |
|--|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------------|----------------|---------------|
| | Deutschland | Australien | Südafrika | Spanien | USA/ Spanien | Großbritannien | Frankreich |
| Pneumokokkenresistenz gegenüber | | | | | | | |
| Penicillin | 0 | 25-40% | 25-40% | 25-40% | 5-8%/ 15-20% | 50% | |
| Erythromycin | 36% | | 1.5% | | | | 40% |

Tab.16: Pneumokokkenresistenz gegenüber Penicillin und Erythromycin

Die hohe Resistenzlage bei den nachgewiesenen Haemophili in den Studien von Marchese [31] und Schreiner [32] konnte die Düsseldorfer Hausarzt Husten Studie nicht bestätigen. Auch die in bis zu 20% der Fälle nachgewiesenen Resistenzen gegenüber Tetracyclinen in Italien, Spanien und Frankreich konnte die DHHS nicht bestätigen [31]. Dabei ist zu bedenken, dass zumindest in Spanien Tetracycline ohne Rezept erhältlich sind. Lediglich ein β -hämolyzierender Streptococcus und 2 von 3 E. Coli, bei denen ein Antibiogramm erstellt worden ist, zeigten eine Resistenz gegenüber Tetracyclin (s. Kapitel 4.5 Tab.15).

Bei der Verordnung von Betalactamantibiotika beschreibt Nichols in 30-40% Resistenzen [33]. Die DHHS konnte von 3 getesteten Pseudomonaden bei zweien eine zumindest teilweise Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen feststellen. Nur ein Keim zeigte die erwartete natürliche Resistenz gegenüber Netilmicin, Cotrimoxazol, dem Makrolidantibiotikum Erythromycin, den Lincosaminen und den Glykopeptidantibiotika Vancomycin und Teicoplanin.

Bei 8 der 83 (9.6%) getesteten Bakterien konnte eine erworbene β -Lactamaseproduktivität in der DHHS nachgewiesen werden (s. Tab.17). Es betraf die Erreger Haemophilus influenzae und parainfluenzae (n=3), Moraxella catarrhalis (n=3) und Pseudomonas aeruginosa (n=2). Dies zeigt, dass eine β -Lactamaseproduktivität bei Bakterien, die akuten Husten hervorrufen, im Gegensatz zu den durchgeführten Studien von Smith [98] und Molstad [99] keine große Rolle in der vorliegenden Studie gespielt hat. Von einer natürlichen β -Lactamaseproduktivität geht man bei den negativen Stäbchen aus, da diese in der Regel aufgrund ihrer Stoffwechselfähigkeit nicht mit Penicillinen therapiert werden können.

Zusammenfassend stellt sich das Resistenz-Phänomen in der hier vorliegenden Studie – abgesehen von den Cephalosporin-Resistenzen bei den gramnegativen Stäben – verglichen mit den beschriebenen internationalen Daten also als wenig dramatisch dar. Wohl gemerkt betrifft dies nur den ambulanten Bereich. Dabei muß bedacht werden, dass die hier getestete Anzahl an Keimen nur eine ungefähre Aussage über das Phänomen bakterieller Resistenzen erlaubt und der Literaturüberblick im Hinblick auf die in dieser Arbeit untergeordnete Thematik der Resistenzentstehung nur kurz angeführt wird.

Die meisten Studien zu den Erregern akuter ambulanter Bronchitiden haben leider keine Resistenztestung vorgenommen [40, 42, 43, 44]. Lediglich Vernejoux hat dies untersucht und in 22 von 24 getesteten Haemophili influenzae und in 6 von 15 getesteten Streptococci pneumoniae eine Resistenz gegenüber Erythromycin festgestellt. Ansonsten reagierten die Bakterien weitgehend sensibel auch auf seine getesteten Antibiotika (Penicillin G, Ampicillin, Ampicillin plus Clavulansäure, Oxacillin, Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim und Doxycyclin) [41].

| Erreger | Gesamt | natürliche β -Lactamaseprod. | erworbene β -Lactamaseprod. |
|--|--------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Staphylococcus aureus | 4 | | |
| Streptococcus pneumoniae | 11 | | |
| β -hämolyzierender Streptococcus | 12 | | |
| Neisseria meningitidis | 2 | | |
| Haemophilus influenzae | 14 | | 1 |
| Haemophilus parainfluenzae | 26 | | 2 |
| Moraxella catarrhalis | 4 | | 3 |
| Pseudomonas aeruginosa | 3 | | 2 |
| Klebsiella pneumoniae | 1 | 1 | |
| Hafnia alvei | 1 | 1 | |
| Acinetobacter spp | 1 | 1 | |
| E. Coli | 3 | | |
| Nonfermenter spp | 1 | 1 | |

Tab.17: β -Lactamaseproduktivität bei nachgewiesenen Bakterien

5.5 Schlussfolgerungen

Bei nur 11% der untersuchten Sputen konnte eine bakterielle Infektion als Ursache für die Symptomatik des akuten Hustens nachgewiesen werden. Bei der größten Mehrzahl der Patienten scheint also eine Virusinfektion ursächlich zu sein.

Es kann daher festgestellt werden, dass schon aufgrund der geringen Rate bakterieller Infektionen auf eine Verordnung von Antibiotika bei akutem produktiven Husten in der Regel weitgehend verzichtet und bestenfalls auf Risikogruppen, wie alte und immunsupprimierte Patienten, beschränkt werden sollte. Hierbei stellen - geurteilt am Resistenzspektrum - Amoxicillin und Doxycyclin die Mittel der Ersten Wahl dar. Bei der Verordnung eines Makrolides sollte die besserer Wirksamkeit von Roxithromycin und Azithromycin gegenüber Erythromycin bei Haemophili bedacht werden.

Therapieentscheidende Resistenzen konnten bei der DHHS nicht aufgezeigt werden.

Es ließ sich lediglich eine leichte – und somit klinisch irrelevante - Tendenz (LHR 1,4) erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bakteriellen Infektes bei Patienten mit farbigem Sputum größer ist als bei Patienten mit farblosem Sputum.

Verfärbtes Sputum liefert also keinen zuverlässigen Beweis für das Vorhandensein eines bakteriellen Infektes. Man würde, wenn man hieran die Entscheidung für oder wider die Verordnung eines Antibiotikums festmache, einen erheblichen Anteil derjenigen, die gar keinen bakteriellen Infekt haben, unnötigerweise der Behandlung mit einem Antibiotikum aussetzen.

Ganz unbenommen von dem durch die DHSS erhobenen Befund, dass bei akutem produktivem Husten in der Regel, nämlich 88%, kein bakterieller Infekt die Ursache ist, bleibt festzuhalten, dass selbst die Behandlung dieser Untergruppe keinen oder nur einen unwesentlichen Effekt auf den Verlauf der an sich – und in der Regel – selbstlimitierenden Erkrankung hat [100, 101].

6 Zusammenfassung

Weltweit gibt es nur wenige Studien über das Erregerspektrum des akuten Hustens im ambulanten Bereich. In Deutschland gibt es bislang gar keine Studien zu diesem Thema. Dies ist zum Anlass genommen worden, das bakterielle Spektrum von Patientensputen mikrobiologisch zu untersuchen, um bessere Aussagen über **Bakterien im ambulanten Umfeld** treffen zu können und zu vergleichen, ob Ergebnisse aus anderen Ländern übertragbar sind. An zweiter Stelle sollte die „**Treffsicherheit**“ von **Antibiotikaverordnungen** untersucht werden.

Zusätzlich sind die bakteriellen Erreger einer Resistenztestung unterzogen worden, um einen Überblick über erworbene **Resistenzen im ambulanten Umfeld** zu erhalten. Nachdem im Rahmen einer Pilotstudie im Winter 2000/2001 69 Proben untersucht worden waren, wurden jetzt mit erweiterter Methodik 232 Sputen ausgewertet.

Von Dezember 2001 bis März 2002 wurden in 36 Hausarztpraxen in einem Zeitraum von jeweils 2 x 2 Wochen pro Praxis Sputumproben von Patienten mit produktivem Husten gesammelt. Um eine möglichst identische Methode zu gewährleisten, wurden alle Arztpraxen persönlich besucht, ihnen wurden Sputumröhrchen zur Sputumgewinnung gebracht und es ist ihnen erklärt worden, wie methodisch richtig Sputum gewonnen wird. Die Hausarztpraxen sind täglich angerufen worden. Wenn eine Praxis Sputum gesammelt hat, sind die Proben von einem Kurierdienst abgeholt und zur weiteren Verarbeitung in das mikrobiologische Labor der Universität Düsseldorf gebracht worden. Dort sind die Sputen in der Gram-Färbung mikroskopisch begutachtet und auf verschiedenen Kulturmedien angezüchtet worden, die unterschiedlich, bei 37°C, im Anaerobier-Behälter und im CO₂-Schrank inkubiert wurden. Angezüchtete Bakterien wurden isoliert und mittels des APIs oder anderen erregerspezifischen Testmethoden (s. Methode) identifiziert. Zusätzlich wurde eine Resistenzbestimmung mit durchschnittlich 18 bis 20 verschiedenen Antibiotika durchgeführt. Streptococcus pneumoniae wurde durch den Optochintest identifiziert. Die Kriterien für eine ursächlich bakterielle Infektion wurden aufgrund der Menge der Bakterienkolonien im Zusammenhang mit mikroskopisch sichtbaren Leukozytenvorkommen getroffen.

Im letzten Teil der Studie sind stichprobenartig 56 Patienten-Serumproben auf Mykoplasmen-Antikörper getestet worden. Im ersten Schritt wurden die Seren auf unspezifische Mykoplasmen-Antikörper mittels eines Partikel-Immunoassay geprüft. Im zweiten Schritt

sind die positiven Proben einem ELISA unterzogen worden, der sensitiv auf IgM-Antikörper reagiert.

Zusätzlich sind alle Sputen einer Farbcodierung unterzogen worden, um später Verhältnisse zwischen Sputumfarbe und bakterieller Infektion prüfen zu können.

Bei 37,5% (n=87) von den insgesamt 232 Patienten, davon 139 Frauen und 88 Männer im Alter von 16 bis 82 Jahren mit einer durchschnittlichen Hustendauer bis zur Konsultation des Hausarztes von 7,8 Tagen, ließen sich bakterielle Erreger isolieren: Haemophilus influenzae: 10,1% (n=11) und parainfluenzae: 22% (n=24), Streptococcus pneumoniae: 11% (n=12), hämolysierende Streptokokken: 16,5% (n=18), Pseudomonas aeruginosa: 5,5% (n=6), Moraxella catarrhalis: 3,6% (n=4), andere gramnegative Stäbchen: 14,6% (n=16), davon E. coli: 6,4% (n=7).

Bei 11% (n=26) dieser Proben wurde per definitionem ein bakterieller Infekt diagnostiziert.

Bei der Resistenzbestimmung ließen sich lediglich ganz vereinzelt klinisch relevante vermutlich erworbene Resistenzen nachweisen.

In 32% der Fälle (n=74) wurde ein Antibiotikum verordnet. In den Sputumproben dieser 74 Patienten konnte in 9 Fällen eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden. Bei 158 Patienten wurde kein Antibiotikum verschrieben. Darunter befanden sich 17 Patienten, bei denen eine bakterielle Infektion nachgewiesen wurde und 141 Patienten ohne eine gesicherte bakterielle Erkrankung.

Unter den 56 Serumproben, die auf IgM-Mykoplasmen-Antikörper getestet wurden, war nur eine Probe positiv. Sie besaß einen OD-Wert von 0,814. Mykoplasmen spielten im Raum Düsseldorf zum Zeitpunkt der Studie bei den teilnehmenden Patienten offensichtlich keine Rolle.

Es scheint ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der Farbe des Sputums und der Antibiotikaverordnung. Je farbiger das Sputum des Patienten war, umso häufiger wurde ein Antibiotikum verordnet. Es ist jedoch nachgewiesen worden, dass die Farbe des Sputums keine eindeutige Aussage zulässt, ob es sich bei der Erkrankung um einen bakteriellen Infekt handelt oder nicht.

7 Literatur

1. Seidenberg J
Husten im Kindesalter
Monatsschr Kinderheilkd 1993; 141: 893-906
2. Thiemes Innere Medizin
Erregerbedingte Erkrankungen des Respirationstraktes
Thieme-Verlag Stuttgart 1999; 1517-28
3. Kohler D, Karg O, Lorenz J et al.
Recommendations for the treatment of respiratory complications in case of a
viruspandemic
Pneumologie. 2005; 59: 720-4
4. Hopstaken RM, Coenen S, Butler CC
Treating patients not diagnoses: challenging assumptions underlying the investigation and
management of LRTI in general practice
J Antimicrob Chemother 2005; 56: 941-3
5. Hopstaken R, Hay AD, Butler CC
Diagnosis of bacterial LRTI
Br J Gen Pract. 2004; 54: 216-7
6. Campbell GD
Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features.
Med Clin North Am 1994; 78: 1035-48
7. Macfarlane JT, Finch RG, Cotton RE
A color atlas of respiratory infections
Chapman & Hall Medical 1993
8. Schaberg T, Dahloff K, Lorenz J, Mauch H, Wilkens H, Witt C
Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik ambulant
erworbener Pneumonien
Pneumologie 51 1997; 69-77
9. Burkhardt
Mikrobiologische Diagnostik
Thieme-Verlag Stuttgart, 2004
10. Brandis H, Eggers HJ, Köhler W, Pulverer G
Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, Gustav Fischer Verlag 1994

11. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM
Medizinische Mikrobiologie, Georg Thieme Verlag 1998
12. Klein RD
The genus Haemophilus
The Prokaryotes, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981; 1371-82
13. Zinnemann K
Infektionen durch Erreger der Haemophilus-Gruppe
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger
Thieme-Verlag Stuttgart 1969; 707-15
14. Simon C, Stille W
Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis
Schattauer-Verlag Stuttgart - New York, 10.Auflage 2000
15. Hammerschlag MR
Mycoplasma pneumoniae infections
Current-opinion-in-infectious-diseases 2001; 14: 181-6
16. Hager C, Abholz HH, Rose C
Der Gehalt der Allgemeinmedizin im Spiegel
epidemiologischer Studien. Z Allg Med 2000; 76: 275-279
17. Badura B, Litsch M, Vetter C
Fehlzeiten-Report 2000, Springer, Heidelberg 2000
18. Magee JT, Pritschard L, Fitzgerald KA et al.
Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in a community practice: a retrospective
study 1996-98
BMJ 1999; 319: 1239-40
19. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M
Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a
European survey.
European-respiratory-journal 1996; 9: 1590-5
20. Altiner A, Wilm S, Haag H, Schraven C, Sensen A, Abholz HH
Verordnungen bei akutem Husten: 501 Medikamente für 356 Patienten.
Z Allg Med 2002; 78: 287-290

21. Straand J, Rokstad KS, Sandvik H
Prescribing systematic antibiotics in general practice. A report from More & Romsdal prescription study
Scand J Prim Health Care 1998; 16: 121-127
22. Libra-Initiative®, Bayer 2001
www.librainitiative.com
23. Levy SB
The Antibiotic Paradox: How the misuse of antibiotics destroys their curative powers
Perseus Publishing, 2nd Edition 2002
24. Worth H, Adam D, Handrick W et al.
Prophylaxe und Therapie von bronchialen Infektionen: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie
Med Klein 1997; 92: 699-704
25. WHO. Overcoming Antimicrobial Resistance
Geneva: WHO, 2000
26. Dowell SF, Schwartz B
Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics.
Am-Fam-Physician. 1997; 55: 1647-1654, 1657-1658
27. Bell JM, Turnidge JD, Jones RN
Antimicrobial resistance trends in community-acquired respiratory tract pathogens in the Western Pacific Region and South Africa: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program, (1998-1999) including an in vitro evaluation of BMS284756
Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 125-32
28. Gomez J, Ruiz-Gomez J, Hernandez-Cardona JL, Nunez ML, Canteras M, Valdes M
Antibiotic resistance patterns of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis: a prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992.
Chemotherapy. 1994; 40: 299-303
29. Klugman KP
Pneumococcal resistance to antibiotics
Clin Microbiol Rev 1990; 3: 171-96
30. Mainous AG, Evans ME, Hueston WJ, Titlow WB, McCown LJ
Patterns of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in children in a day-care setting.
J Fam-Pract 1998; 46: 142-146

31. Marchese A, Schito GC
Resistance patterns of lower respiratory tract pathogens in Europe
Int-J-Antimicrob-Agents 2000; 16: 25-9
32. Schreiner A
Beta-lactam antibiotics in lower respiratory tract infections
Scandinavian Journal of Infectious Diseases – Supplementum 42: 129-34, 1984
33. Nichols L, Maki DG
The emergence of resistance to beta-lactam antibiotics during treatment of Pseudomonas aeruginosa lower respiratory tract infections: is combination therapy the solution?
Chemioterapia. 1985; 4: 102-9
34. Varotto F, Maria GD, Azzaro R et al.
An observational study on the epidemiology of respiratory tract bacterial pathogens and their susceptibility to four injectable beta-lactam antibiotics: piperacillin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime and ceftriaxone
Journal of Chemotherapy 13: 413-23, 2001
35. Molstad S, Cars O
Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of resistance (STRAMA)
Scand J Infect Dis. 1999; 31: 191-5
36. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U et al.
A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance.
Emerg Infect Dis. 2002: 278-282
37. Wise R, Hart T, Cars O et al.
Antimicrobial resistance. Is it a major threat to public health?
BMJ 1998; 317: 609-610
38. Lindboek M, Berild D, Straand J, Hjortdahl P
Influence of prescription patterns in general practice on antimicrobial resistance in Norway
Brit J Gen Pract 1999; 49: 436-40
39. Turnidge J, Bell J
Antibiotic resistance: the Australian situation
Curr Therapeutics 1996; 59-64

40. Stuart-Harris CH, Andrews C, Andrews BE et al.
A collaborative Study of the aetiology of acute respiratory infections in Britain 1961-4,
British Medical Journal 1965; 29: 319-26
41. Vernejoux JM, Texier-Maugein J, Rio P et al.
Bacterial infectious agents implicated in lower respiratory tract infection in general
practice
Rev Pneumol Clin 1997; 53: 138-43
42. Macfarlane JR, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH
Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory tract infections in
the community
Lancet 1993; 341: 511-4
43. Macfarlane JT, Prewett J, Guion A, Gard P
Community acquired lower respiratory infection: bacterial infection uncommon (letter)
British Medical Journal 1994; 308: 1239
44. Macfarlane J, Prewett M, Rose D et al.
Prospective case-control study of role of infection in patients who reconsult after initial
antibiotic treatment for lower respiratory tract infection in primary care
British Medical Journal 1997; 315: 1206-10
45. Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al.
Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory
tract illness in the community.
Thorax. 2001; 56: 109-14
46. Boldy DAR, Skidmore SJ, Ayres JG
Acute bronchitis in the community: Clinical features, infective factors, changes in
pulmonary function and bronchial reactivity to histamine
Respiratory Medicine 1990; 84: 377-85
47. Welte T, Marre R, Suttrop N
CAPNETZ – Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie: Strukturen und Ziele
Pneumologie 2003; 57: 34-41
48. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T
Risikofaktoren für die ambulant erworbene Pneumonie
Deutsch Med Wochenschr, Vol. 130: 381-86

49. Welte T, Marre R, Suttorp N
CAPNetz – Ein erster Zwischenbericht
Der Internist 2004
50. Vogel F, Charpentier C
Therapieempfehlungen bei Atemwegsinfektionen
Chemotherapie Journal der Paul Ehrlich Gesellschaft 1998; 3: 102-6
51. Vogel F, Worth H, Wiedemann B et al.
Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen
Chemotherapie Journal der Paul Ehrlich Gesellschaft 2000; 1
52. Naber K, Vogel F, Scholz H
Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis
Chemotherapie Journal der Paul Ehrlich Gesellschaft 1998; 1: 16-26
53. Macfarlane J, Lewis SA, Macfarlane R, Holmes W
Contemporary use of antibiotics in 1089 adults presenting with acute lower respiratory tract illness in general practice in the U.K.: Implications for developing management guidelines
Respiratory Medicine 1997; 91: 427-34
54. Ayres JG
Seasonal pattern of acute bronchitis in general practice in the United Kingdom 1976-83
Thorax 1986; 41: 106-10
55. Horn MEC, Reed SE, Taylor P
Role of viruses and bacteria in acute wheezy bronchitis in childhood: a study of sputum
Arch Dis Child 1979; 54: 587-92
56. Grayston JT, Aldous MB, Easton A et al.
Evidence that Chlamydia pneumoniae causes pneumonia and bronchitis
Journal of Infectious Diseases 1993; 168: 1231-5
57. Thom DH, Grayston JE, Campbell LA, Kuo CC, Diwan VK, Wang SP
Respiratory infection with Chlamydia pneumoniae in middle-aged and older adult outpatients
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1994; 13: 785-92
58. Falck G, Heyman L, Gnarpe J, Gnarpe H
Chlamydia pneumoniae (TWAR): A common agent in acute bronchitis
Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1994; 26: 179-87

59. Howie JGR, Richardson IM, Gill G, Durno D
Respiratory illness and antibiotic use in general practice
J R Coll Gen Pract 1971; 21: 657-63
60. Strandberg K, Veerman B, Lönnerholm G
Pharmacotherapy in lower respiratory tract infections
Uppsala: Medical Products Agency 1991; 2: 119-31
61. Gaillat J
Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection
Revue de Medicine Interne 1996; 17:987-91
62. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Grayston JT, Wang SP
Prevalence of positive serology for acute Chlamydia pneumoniae infection in emergency department patients with persistent cough
Academic Emergency Medicine 1997; 4:179-83
63. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH
Bacteriologic flora of the lower respiratory tract
New England Journal of Medicine 1961; 265: 1273-8
64. Lees AW, McNaught W
Bacteriology of lower respiratory tract secretions, sputum and upper respiratory tract secretions in "normals" and chronic bronchitis
Lancet 1959; 2: 1112-5
65. Pecora DV, Yegian D
Tracheal puncture to obtain lower respiratory tract secretions
Am Rev Reso Dis 1960; 82: 254
66. Howie JGR, Richardson IM, Gill G et al.
Respiratory illness and antibiotic use in general practice
J R Coll Gen Pract 1971; 21: 657-63
67. Shaw BA, Fry J
Acute infections of the chest in general practice
Br Med J 1955; 1577-86
68. Scadding JG
The pneumonias in Marshall G, Perry KMA
Diseases of the Chest, London, Butterworth 1952; 60-64

69. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ
Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination
Jama Journal of the American Medical Association 1997; 278: 1440-5
70. Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK
Diagnosis of acute bronchitis in adults : a national survey of family physicians
Journal of Family Practice 1997; 315: 1206-10
71. Shawn J, Skerrett MD
Diagnostic testing for community-acquired pneumonia
Clinics in Chest Medicine 1999, 531-48
72. Finegold SM, Johnson CC
Lower respiratory tract infection.
Am-J-Med. 1985; 79: 73-7
73. Graffelman AW, Knuistingh Neven A, le Cessie S et al.
A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment.
Br J Gen Pract. 2004; 54: 20-4
74. Hopstaken RM, Butler CC, Muris JW et al.
Do clinical findings in lower respiratory tract infection help general practitioners prescribe antibiotics appropriately? An observational cohort study in general practice.
Fam Pract. 2005
75. Hopstaken RM, Stobberingh EE, Knottnerus JA et al.
Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice.
J Clin Epidemiol. 2005; 58: 175-83
76. Hosker HSR, Jones GM, Hawkey P
Management of community acquired lower respiratory tract infection
BMJ 1994; 308: 701-5
77. British Thoracic Society
Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital
Br J Hosp Med 1993; 49: 346-50

78. Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinsson KG, Guonadottir M, Magnusson S
Acute bronchitis in adults – How close do we come to its aetiology in general practice?
Scandinavian Journal of Primary Health Care 1997; 15: 156-60
79. Wellbery C
Are we prescribing too many antibiotics?
American Family Physician 1997; 55: 1535-36
80. Little P, Dorward M, Warner G, Stephens K, Senior J, Moore M
Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study.
BMJ 2004; 328: 444
81. Butler CC, Kinnersley P, Prout H, Rollnick S, Edwards A, Elwyn G
Antibiotics and shared decision-making in primary care.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001; 48: 435-40
82. Stivers T
Participating in decisions about treatment: overt parent pressure for antibiotic medication in pediatric encounters.
Social Science & Medicine 2002; 54: 1111-30
83. Altiner A, Haag H, Schraven C et al.
Akuter Husten: was erwarten die Patienten? [Acute cough: What do patients expect?]
Z Allg Med 2002; 78: 19-22
84. Altiner A, Knauf A, Moebes J, Sielk M, Wilm S
Acute cough: a qualitative analysis of how GPs manage the consultation when patients explicitly or implicitly expect antibiotic prescriptions
Fam Pract 2004; 21: 500-6
85. Ortqvist A
Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults.
Eur-Respir-J-Suppl. 2002; 36: 40-53
86. Coenen S, Michiels B, Van Royen P, Van der Auwera JC, Denekens J
Antibiotics for coughing in general practice: a questionnaire study to quantify and condense the reasons for prescribing
BMC Family Practice 2002, 3: 16

87. Cockburn J, Pit S
Prescribing behaviour in clinical practice: Patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations – a questionnaire study
British Medical Journal 1997; 315: 520-23
88. Britten N, Ukoumunne O
the influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey
British Medical Journal 1997; 315: 1506-10
89. Coenen S, Kuyvenhoven M, Butler C, van Royen P, Verheij T
Variation in European antibiotic use
Lancet 2001; 358: 1272
90. Cars O, Mölstad S, Melander S
Variation in antibiotic use in the European Union
Lancet 2001; 357: 1851-53
91. Björnsdóttir I, Hansen EH
Intentions, strategies and uncertainty inherent in antibiotic prescribing
Eur J Gen Pract 2002; 8: 18-24
92. Huovinen P, Cars O
Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known
BMJ 1998; 317: 613-14
93. Fahey T
Antibiotics for respiratory tract symptoms in general practice
Br J Gen Pract 1998; 48: 1815-16
94. Altiner A, Haag H, Schraven C et al.
Akuter Husten: Was erwarten die Patienten?
Z Allg Med 2002; 78: 19-22
95. Murray S, Del Mar C, O'Rourke
Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respiratory tract infections: a pilot.
Fam Pract 2000; 17: 386-388
96. Smith F
General practitioner management of upper respiratory tract infections: when are antibiotics prescribed?
N Z Med J 2000; 113: 493-496

97. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N
Influence of patients` expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study
BMJ 1997; 315: 1211-14
98. Molstad S, Arvidsson E, Eliasson I et al.
Production of beta-lactamase in respiratory tract bacteria in children: relationship to antibiotic use
Scandinavian Journal of Primary Health Care 1992; 10: 16-20
99. Smith JMB, Lockwood BM
Commensal or pathogen? The growing dilemma facing the general practioner
New Zealand Medical Journal 1986; 99: 242-3
100. Fahey T, Smucny J, Becker L et al.
Antibiotics for acute bronchitis
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4
101. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE et al.
Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods
Ann Intern Med 2001; 134: 479-86

8 Anhang



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Abteilung für Allgemeinmedizin ? Universitätsklinikum Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Abholz

| | |
|--|--|
| Universitätsklinikum Düsseldorf, Anstalt des öffentlichen Rechts, Postfach 101007 D-40225 Düsseldorf | Hausanschrift: Moorenstr. 5, Geb. 14.97, D-40225 Düsseldorf |
| «Titel» «Vorname» «Nachname» | Telefon: (02 11) 81-00 |
| «Str» | Durchwahl: (02 11) 81-19752 |
| | E-Mail: altiner@med.uni-duesseldorf.de |
| «PLZ» «Ort» | Fax: (02 11) 81-18755 |

5. November 2002

Sehr geehrte«r» «HerrFrau» «Kollege_in_» «Titel» «Nachname»,

in der täglichen Praxis können für unser Fach viele fundierte Erkenntnisse gewonnen werden, deren Wert oftmals nicht ausreichend erkannt und genutzt wird. Gemeinsam mit Ihnen möchten wir im Rahmen der **“Düsseldorfer Hausarzt-Husten-Studie 2001/2002“** dieses Potential nutzen, um wirklich **praxisrelevante** Ergebnisse zu bekommen. Daher möchten wir Sie ganz herzlich um Ihre Mitarbeit bitten.

- *Worum geht es in der **Düsseldorfer Hausarzt-Husten-Studie 2001/2002** ?*
Im Rahmen dieser Studie werden bei Patienten mit akutem Husten Sputumproben gewonnen und mikrobiologisch untersucht.
- *Warum ist dies notwendig?*
Obwohl es sich beim akuten Husten um einen der häufigsten Gründe dafür handelt, dass Patienten Ihren Hausarzt aufsuchen, wissen wir **fast nichts** über die Epidemiologie der bakteriellen Erreger und insbesondere auch deren Resistenzen. Die Informationen hierüber stammen ganz überwiegend aus Krankenhausstudien, die natürlich andere Ergebnisse aufweisen, als wenn man die Kranken aus Hausarztpraxen untersucht. Um **objektive** Ergebnisse zu erlangen, führen wir die **erste Studie dieser Art in Deutschland** überhaupt durch. Auf Basis der Ergebnisse könnte die Behandlung von Husten-Patienten – hier vor allem in Bezug auf die Antibiotikaindikation - entscheidend verbessert werden.
- *Was wäre Ihr Beitrag?*
- Im Zeitraum von 2 x 14 Tagen lassen Sie Ihre Patienten, die mit Husten und Auswurf in Ihre Praxis kommen, eine Sputumprobe abgeben. Aus einer Vorstudie wissen wir, daß in der Regel nicht mehr als 5 Sputumproben pro Woche zusammenkommen.
- Die gewonnenen Proben werden am gleichen Tag von uns abgeholt und mikrobiologisch untersucht. Die Ergebnisse erhalten Sie umgehend.
- Am Ende der Studie erhalten Sie eine umfassende Darstellung der Gesamtergebnisse.
- Irgendwelche Kosten entstehen Ihnen nicht. Natürlich können Sie die Teilnahme an der Studie jederzeit beenden.
- Wenn Sie mitarbeiten möchten, faxen Sie uns bitte das beiliegende Formular bis zum 17.11.01, zurück. Wir setzen uns dann mit Ihnen in Verbindung, um die Details zu besprechen.

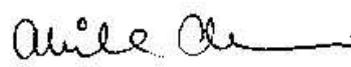
1) *Haben Sie noch Fragen?*
Unter Tel: 0170/9630946 stehen wir Ihnen **jederzeit** zur Verfügung!

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie sich an diesem einmaligen, für die Hausarztpraxis wichtigen Projekt beteiligten und verbleiben

mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz
-Facharzt für Allgemeinmedizin-



Dr. med. Attila Altiner
-Studienleitung-

Abb.15: Schreiben an die Hausärzte

Einschlusskriterien

- Akuter Husten (max. seit 3 Wochen)
- keine** chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen inkl. chronischem Asthma
- keine** Antibiose zum Zeitpunkt der Sputumgewinnung

Sputumgewinnung

- Patient spült Mund mit Wasser aus
- Patient auffordern, richtig tief abzuhusten
- Patient spuckt Sputum – **WICHTIG: kein Speichel** – in bereitgestelltes Sammelröhrchen
- Wenn es beim ersten Versuch nicht funktioniert, lassen Sie ihm Zeit, ruhig neues Sammelröhrchen verwenden
- Röhrchen bitte mit Datum, Uhrzeit, Name des - Patienten, Praxis versehen
- Sputumröhrchen in Kühlschrank stellen

Wir melden uns täglich telefonisch bei Ihnen. Wenn Sie Proben gewonnen haben, werden diese dann von einem Kurier zusammen mit den Fragebögen abgeholt.

Sollten noch Proben anfallen, nachdem der Kurier bereits da war, stellen Sie diese einfach in den Kühlschrank; diese werden am nächsten Tag abgeholt.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter 0170 – 9630946 jederzeit zur Verfügung ! (Handy Studienleitung Dr. A. Altiner)

Abb.16: Einschlusskriterien und Sputumgewinnung

Düsseldorf
Hausarzt
Husten
Studie

Praxisstempel:

Name: Geb.-Datum : Geschlecht:
Vorname: Unters.-Datum :

Husten seit (Tage) :

weitere Diagnosen / Erkrankungen:

Herzinsuffizienz

Diabetes mellitus

Lungenerkrankung (bitte angeben):

Corticoid-Therapie (Grund bitte angeben):

Immunschwäche (bitte angeben):

Sonstige (relevant erscheinende bitte angeben):

Antibiotikaverordnung

Nein Ja (bitte angeben):

Besonderheiten / Anmerkungen

Mikrobiologische Untersuchung

Abb.17: Dokumentationsfragebogen

9 Danksagung

Ich möchte einigen Personen danken, die am Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht oder nicht in dieser Weise zustande gekommen wäre:

Prof. Heinz-Harald Abholz, weil ich mit allen Sorgen und Problemen immer zu ihm kommen konnte und er immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Prof. Walter Däubener, weil er täglich für mich da und immer erreichbar war. Ohne ihn wäre die Arbeit nicht durchführbar gewesen.

Dr. Stefan Wilm, weil er mit seinem Fachwissen auf alle Fragen eine Antwort wusste.

Dr. Attila Altiner, weil er mir durch seine Betreuung oft den Rücken frei gehalten hat.

Den MTAs aus der Mikrobiologie, weil sie mich während der gesamten Laborphase unterstützt und mir immer wieder ihre Hilfe angeboten haben.

Dem Lieferservice SpeedCar, weil er die Proben immer schnell und zuverlässig abgeliefert hat.

Danken möchte ich natürlich auch allen teilnehmenden Arztpraxen, ohne deren motivierte Mitarbeit und Hilfsbereitschaft nichts funktioniert hätte, und allen Patienten und Studienteilnehmern für die große Einsatzbereitschaft.

Und letztendlich möchte ich meinen Eltern danken, die mich immer wieder aufs Neue motiviert haben, und denen ich meine Arbeit gerne widmen möchte.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Bormann
Vorname: Christiane
Geburtsdatum: 23.10.1978
Geburtsort: Düsseldorf
Anschrift: Graf-von-Stauffenberg-Str.34
40595 Düsseldorf
Konfession: röm.-kath.

Bildungsweg:

1985-1989 Grundschule Ricarda-Huch-Strasse
1989-1998 Gymnasium an der Koblenzer Strasse
1998 Höhere Handelsschule für Abiturienten
1999 Ausbildung zum Sanitätsoffizier bei der Bundeswehr

Hochschulstudium:

1999-2005 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
09/2001 Ärztliche Vorprüfung
08/2002 1. Staatsexamen
09/2004 2. Staatsexamen
12/2005 3. Staatsexamen
seit 12/2005 Assistenzärztin für Anästhesie,
Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz

Abstract

Düsseldorfer Hausarzt Husten Studie (DHHS): Bakterielles Erregerspektrum und Resistenzen bei 232 Patienten mit akutem Husten und Auswurf

Einleitung: Der akute Husten gehört zu den häufigsten Behandlungsanlässen im hausärztlichen Bereich. Es gibt nur wenige Studien über das Erregerspektrum des akuten Hustens im ambulanten Bereich. Häufig werden Antibiotika verordnet, obwohl bekannt ist, dass sie den Krankheitsverlauf nicht nennenswert beeinflussen. Nachdem im Rahmen einer Pilotstudie im Winter 2000/2001 69 Proben untersucht worden waren, wurden jetzt mit erweiterter Methodik 232 Sputen ausgewertet.

Methode: In 36 Allgemeinarztpraxen aus dem Raum Düsseldorf wurde von Dezember 2001 bis März 2002 im Zeitraum von jeweils 2 x 2 Wochen pro Praxis bei allen Patienten mit produktivem Husten eine Sputumprobe (n=232) gewonnen, mikrobiologisch untersucht und eine Resistenzbestimmung durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 37.5% (n=87) von den insgesamt 232 Proben ließen sich bakterielle Erreger isolieren: Haemophilus influenzae: 12% (n=11) und parainfluenzae: 28.3% (n=26), Streptococcus pneumoniae: 13% (n=12), hämolysierende Streptokokken: 20.7% (n=19), Pseudomonas aeruginosa: 6.5% (n=6), Moraxella catarrhalis: 4,4% (n=4), andere gramnegative Stäbchen: 17.4% (n=16), davon E. coli: 7.6% (n=7). Bei 11% (n=26) der Proben wurde per definitionem ein bakterieller Infekt festgestellt. Bei der Resistenzbestimmung ließen sich kaum klinisch relevante erworbene Resistenzen nachweisen.

Schlussfolgerungen: Bei 11% (n=26) der untersuchten Patientensputen kann eine bakterielle Infektion als gesichert angesehen werden. In 32% (n=74) der Fälle wurde ein Antibiotikum verordnet, wovon in 9 Fällen eine bakterielle Infektion vorlag. 17 bakterielle Infekte wurden nicht mit einem Antibiotikum behandelt. Mykoplasmen hatten in dieser Studie keine Bedeutung. Bei der Mehrzahl der Patienten scheint eine Virusinfektion ursächlich zu sein. Resistenzen spielen im ambulanten Bereich kaum eine Rolle. Beim Nachweis eines farbigen Sputums konnte ein erhöhtes Antibiotikaverordnungsverhalten beobachtet werden. Eine signifikante Erhöhung der bakteriellen Infektion bei Vorhandensein eines farbigen Sputums konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.